



# バイオマーカー開発への 質量分析の応用

国立医薬品食品衛生研究所

所長 齋藤嘉朗

医薬安全科学部長 齋藤公亮

# 本日の内容

---

1. バイオマーカーとは
2. バイオマーカーの評価と医薬品開発への利用
3. バイオマーカー探索例1（薬物性肝障害）
4. バイオマーカー探索例2（薬剤性間質性肺炎）

# 本日の内容

---

1. **バイオマーカーとは**
2. バイオマーカーの評価と医薬品開発への利用
3. バイオマーカー探索例1（薬物性肝障害）
4. バイオマーカー探索例2（薬剤性間質性肺炎）

# 身近なバイオマーカー

各臓器を検査しなくても、血液検査により関連する分子等を測定することで、種々の疾患が示唆される

目的	検査項目
肝臓系検査	ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GTP、アルブミン等
腎機能検査	クレアチニン、尿素窒素、eGFR
膵機能検査	アミラーゼ
脂質系検査	LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪
糖代謝検査	ヘモグロビンA1c、血糖
炎症	CRP、白血球数
腫瘍マーカー	CA19-9、CEA、CA125

# バイオマーカー：用語の定義

## ICH E15（平成20年1月9日、ゲノム薬理学における用語集）

### ゲノムバイオマーカー

正常な生物学的過程、発病過程、及び／または治療的介入等への反応を示す指標となる、DNAもしくはRNAの測定可能な特性であり、DNA及び／またはRNAの1つまたは複数の特性から構成され得る。

## 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 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡）

### バイオマーカー（Biomarker）：

正常な生物学的過程、発病過程、及び／又は治療的介入等への反応を示す指標として測定可能な特性

## 米国のバイオマーカー定義活動（BEST）における定義（2016.1）

正常な生物学的プロセス、病理学的プロセス、または治療的介入を含む曝露や介入への反応の指標となる測定される決められた特性。分子、組織染色、放射線、生理学的性質が該当。気分、機能、生存は非該当。

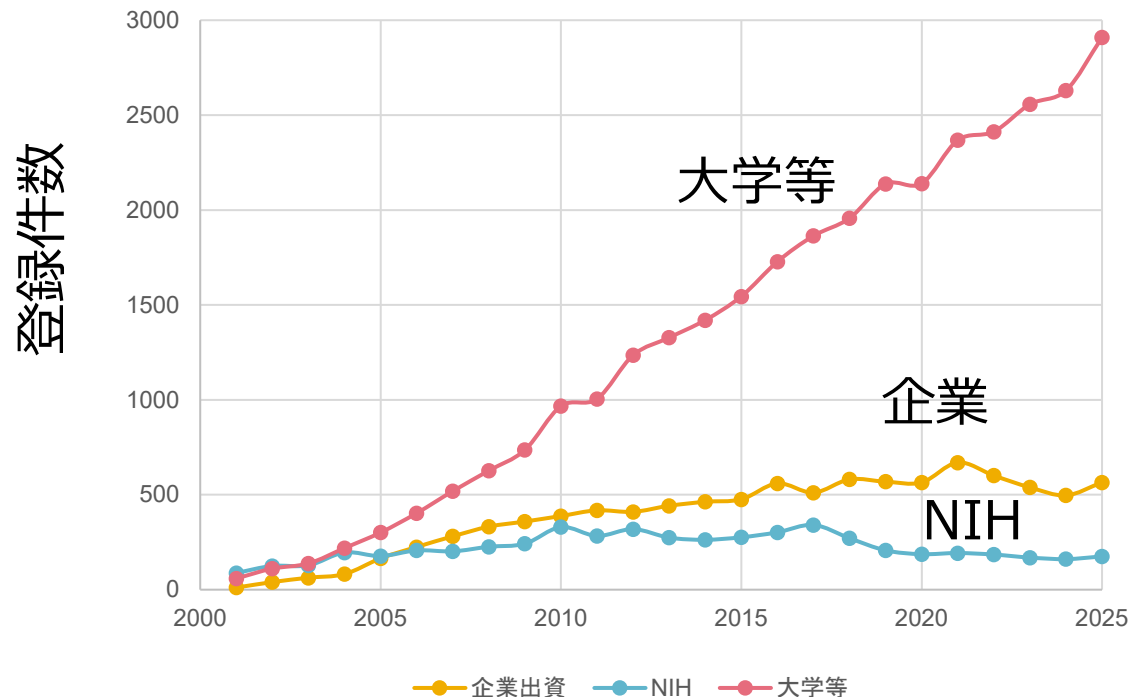
例：肝臓の障害は、生検することなくALTやALPの上昇で診断可能

# バイオマーカーの用途による分類

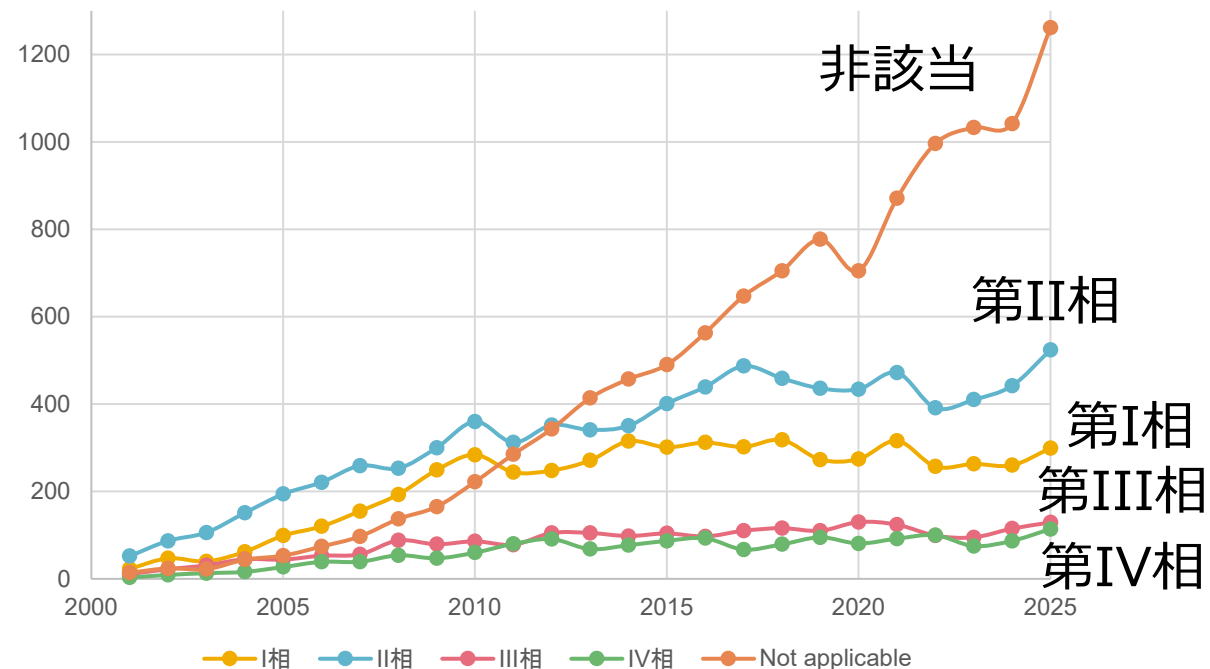
- **診断**マーカー (diagnostic marker) : 疾患の診断に用いる
- **予後**マーカー (prognostic marker) : 特定の治療によらない疾病の経過を予測する
- **薬力学**マーカー (pharmacodynamic marker) : 薬剤の作用機序を見る
- **予測**マーカー (predictive marker) : 特定の治療による効果を予測する
- **代替**マーカー (surrogate marker) : 臨床試験の真のエンドポイントを代替する
- **モニタリング**マーカー (monitoring marker) : 疾患の判断や、治療への反応を見る
- **患者層別**マーカー (stratification marker) : 薬剤に関連した特定の分子を発現している患者を選別する
- **安全性・毒性**マーカー (safety/ toxicity marker) : 薬物の安全性、毒性を評価

# バイオマーカーの臨床試験・臨床研究利用

## 出資元



## 臨床試験相



2015年以降、登録件数は高水準  
(研究としては増加傾向)

# 本日の内容

---

1. バイオマーカーとは
- 2. バイオマーカーの評価と医薬品開発への利用**
3. バイオマーカー探索例1（薬物性肝障害）
4. バイオマーカー探索例2（薬剤性間質性肺炎）

# 医薬品開発ツールとしてのバイオマーカー確立の要件

バイオマーカーが医薬品の承認申請で用いられる場合、データに信頼性の担保が必要

- ・ 利用について、臨床的意義と有用性があること

バイオマーカーの測定がもたらす、医薬品の有効性又は安全性の向上などの診断・治療上の意義と有用性が十分にあること

**必要なバリデーションがなされていることが要件**

➤ **分析法バリデーション：分析的妥当性**

バイオマーカーの有用性を確保するため、特定の技術的手順（検体の採取、取扱い、保管の手順を含む場合がある）を用いて測定を行い、（分析的）感度、（分析的）特異度、真度、精度、安定性、その他の必要な性能特性の点で許容できることを立証すること

➤ **臨床的バリデーション：臨床的有用性**

選択したバイオマーカーが、対象とする臨床上の概念を適切に評価できることを検証すること。臨床的感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

# 生体試料中濃度分析法に関する行政指針

日本

米国

ICH M10

医薬品

Guidance: Bioanalytical Method  
Validation for Biomarkers (2026)

バイオマーカー

バイオマーカー

バイオマーカーは、**生体試料中に元々含まれる**ため、外来物質である医薬品とは分析上の留意点が異なる点がある

# ICH M10

## Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis (24 May 2022)

### クロマトグラフィーの場合のバリデーション項目と評価内容

- **選択性 (Selectivity) : 潜在的な妨害物質が存在する条件下で、分析対象物質を区別して定量することができる分析法の能力**  
評価内容 : 6個体/ロット以上の空の (ブランク) マトリックス (非溶血性及び非高脂質性) を用いて、分析対象物質および内部標準物質 (IS) の保持時間に干渉ピークがないかを確認。別途、高脂質性マトリックス、溶血性マトリックスも、各1個体以上を評価。  
判定基準 : 目的物質の保持時間において、検知されたノイズが定量下限値 (LLOQ) の分析対象物質のレスポンスの20%以下、LLOQ試料におけるISのレスポンスの5%以下であること。
- **特異性 (Specificity) : 分析対象物質と類縁物質を含む他の物質を区別して検出する分析法の能力**  
評価内容 : 妨害物質が存在する (又は想定される) マトリックスを用いて評価。  
判定基準 : 妨害物質のレスポンスが、LLOQにおける分析対象物質のレスポンスの20%以下、LLOQ試料におけるISのレスポンスの5%以下。
- **マトリックス効果 (Matrix Effects) : 分析対象物質のレスポンスがマトリックス試料中の妨害成分、多くは未同定の成分により影響を受けること**  
評価内容 : 6個体/ロット以上のマトリックスを用いて調製した低濃度と高濃度のQC試料を3回以上繰り返し分析する。イオン化抑制や増強の程度等を評価する。  
判定基準 : 真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内、かつ精度 (%CV) は 15%以下

# ICH M10 (クロマトグラフィーのバリデーション：続き)

- **検量線及び定量範囲 (Calibration Curve and Range):**分析対象物質の濃度の理論値と分析対象物質に対する分析プラットフォームのレスポンスとの関係を示したもの  
評価内容:ブランク試料、ゼロ試料 (IS を添加したブランク試料)、並びにLLOQ及び定量上限 (ULOQ) を含む6濃度以上の検量線用標準試料から構成。3回以上の分析単位を分析。  
判定基準: 最低75%かつ6濃度以上の検量線標準試料の真度が、理論値の $\pm 15\%$ 以内 (LLOQでは $\pm 20\%$ )
- **真度・精度 (Accuracy & Precision) :** 測定値と理論値等との一致度 (真度) 及び一連の分析における測定値間のバラツキ (精度) を評価  
評価内容: 検量線範囲内における4濃度以上のQC試料 (LLOQ、LLOQの3倍以内 (低濃度QC試料)、検量線の範囲の約30%~50% (中濃度QC試料)、及び定量上限の75%以上 (高濃度QC試料) ) に関し、各濃度5回以上の繰り返しで、2日以上欠けて3分析単位以上で評価。  
判定基準:各濃度における真度は、理論値の $\pm 15\%$ 以内、LLOQでは理論値の $\pm 20\%$ 以内。  
各濃度で評価した精度 (%CV) は15%以下、LLOQでは20%以下
- **キャリーオーバー (Carry-over) :** 前に分析した試料中の分析対象物質が分析機器に残留することに起因する測定値の変化  
評価内容: 高濃度 (ULOQ) の試料を分析した直後に、ブランク試料を測定し、分析対象物質やISのピークが残存していないかを確認  
判定基準:最高濃度の検量線用標準試料を測定した後の、ブランク試料におけるキャリーオーバーは、LLOQの分析対象物質のレスポンスの20%以下、かつISのレスポンスの5%以下

# ICH M10 (クロマトグラフィーのバリデーション：続き)

- **希釈の妥当性 (Dilution Integrity) : 希釈が必要な場合に、試料の希釈手順が分析対象物質の定量値の真度及び精度に影響を与えないことを確認すること**  
評価内容: ULOQよりも高い濃度で分析対象物質をマトリックスに添加して調製し、次にブランクマトリックスで希釈して測定 (同一分析単位において、希釈倍率毎に5回以上繰り返し評価)  
判定基準: 当該希釈QC試料の平均真度は理論値の $\pm 15\%$ 以内であり、精度 (%CV) は15%以下。
- **安定性 (Stability) : 試料の調製、前処理から分析に至るまでの各手順や保存条件が、分析対象物質の濃度に影響を及ぼさないことを保証するために実施**  
評価内容: 低濃度及び高濃度のQC試料を用いて、溶液および生体試料中での分析対象物質の安定性を、以下の条件下で評価
  - 1) マトリックス中の分析対象物質の安定性  
マトリックス中の凍結融解、ベンチトップ (短期保存) 、長期保存
  - 2) 前処理後試料中の分析対象物質の安定性
  - 3) 標準原液及び標準溶液中の分析対象物質及びISの安定性
  - 4) 全血中の分析対象物質の安定性 (血液を対象とする場合)  
判定基準: 各QC濃度における平均濃度は、理論値の $\pm 15\%$ 以内

# 日本における検討：バイオマーカー分析法

## 医薬品開発ツールとしてのバイオマーカーの分析法バリデーションと実試料分析に関する留意点文書

対象範囲：米国Critical Path研究所の留意点文書（2019）と同様

分析対象物質： 内在性の代謝物、ペプチド、タンパク質

測定方法： LC/MS、リガンド結合法（LBA）「免疫組織染色、フローサイトメトリー、ゲノム情報、MSイメージングは除外」

◆ 医薬品開発ツール（DDT）としてのバイオマーカー  
（コンパニオン診断薬、臨床検査は対象外）

**内容：** バイオマーカーを医薬品の承認申請資料に含める目的で、アッセイバリデーションと実試料測定を行う際、必要と考えられる項目とその留意点をまとめたもの

**基本原則：**

- 申請資料（CTD）のモジュール2に記載するバイオマーカーの場合を中心に記載
- 各バリデーション項目で、あくまで「留意すべき点」を記載（判定基準は記載しない）

# 目次

- 1.はじめに
  - 2.適用範囲と基本原則
  - 3.マトリックス
  - 4.フルバリデーション
    - 4-1) 標準物質、内標準物質、重要試薬
    - 4-2) 選択性
    - 4-3) 特異性
    - 4-4) 検量線
    - 4-5) マトリックス効果
    - 4-6) 真度・精度
    - 4-7) 平行性
    - 4-8) 希釈直線性
    - 4-9) 安定性
    - 4-10) キャリーオーバー
    - 4-11) MRD (minimum required dilution)
  5. パーシャルバリデーション
  6. クロスバリデーション
  7. 実試料分析
    - 7-1) 検量線
    - 7-2) QC試料
    - 7-3) ISR
  8. 注意事項
    - 8-1) 市販キット
    - 8-2) 再分析
- 引用文献
- 付録： 申請資料への記載以外の目的での分析法評価について
- 用語解説

**本文 10ページ、表 2ページ、用語集 6ページ**

# Analytical method validation for biomarkers as a drug development tool: points to consider

Yoshiaki Ohtsu<sup>‡,1</sup> , Seiji Tanaka<sup>‡,2</sup>, Harue Igarashi<sup>3</sup>, Masaaki Kakehi<sup>4</sup>, Tamiki Mori<sup>5</sup>, Takahiro Nakamura<sup>6</sup>, Rui Ohashi<sup>7</sup>, Hiroyuki Shimizu<sup>8</sup>, Yutaka Yasuda<sup>9</sup>, Takashige Okayama<sup>10</sup>, Hiroyuki Kakuo<sup>10</sup>, Hiroyuki Yokoi<sup>11</sup>, Mizuki Horiuchi<sup>12</sup>, Masataka Katashima<sup>13</sup>, Ryosuke Nakamura<sup>14</sup>, Kosuke Saito<sup>14</sup> & Yoshiro Saito<sup>\*,14</sup> 

<sup>1</sup>Kyowa Kirin Co., Ltd. 1188 Shimotogari, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, Shizuoka, 411-8731, Japan

<sup>2</sup>ASKA Pharmaceutical Co., Ltd. Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8555 Japan

<sup>3</sup>GlaxoSmithKline K.K., 1-8-1 Akasaka, Minato-ku, Tokyo, 107-0052, Japan

<sup>4</sup>Takeda Pharmaceutical Company Limited, 26-1, Muraoka-Higashi 2-chome, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8555, Japan

<sup>5</sup>LSI Medience Corporation, 13-4 Uchikanda 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8517, Japan

<sup>6</sup>Shin Nippon Biomedical Laboratories, 2438 Miyanoura, Kagoshima-shi, Kagoshima, 891-1394, Japan

<sup>7</sup>Kyowa Kirin, Inc. 212 Carnegie Center, Suite 400, Princeton, NJ 08540, USA

<sup>8</sup>Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 2-26-1 Muraoka-Higashi, Fujisawa-shi, Kanagawa, 251-8555, Japan

<sup>9</sup>Toray Research Center, Inc, 10-1 Teburo 6-chome, Kamakura-shi, Kanagawa, 248-0036, Japan

<sup>10</sup>Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. 3 Okubo, Tsukuba-shi, Ibaraki, 300-2611, Japan

<sup>11</sup>Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. 463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima, 771-0192, Japan

<sup>12</sup>Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd. 13-1 Kyobashi 1-Chome, Chuo-ku, Tokyo, 104-8356, Japan

<sup>13</sup>Astellas Pharma Inc. 2-5-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo, 103-8411, Japan

<sup>14</sup>National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, 210-9501, Japan

\*Author for correspondence: Tel.: +81 44 270 6623; [yoshiro@nihs.go.jp](mailto:yoshiro@nihs.go.jp)

‡Authors contributed equally

Biomarkers are an important drug developmental tool. Assessment of quantitative analytical methods of biomarkers is not included in any regulatory documents in Japan. Use of biomarkers in clinical evaluations and supporting the post-marketing evaluation of drug efficacy and/or adverse reactions requires assessment and full validation of analytical methods for these biomarkers. The Biomarker Analytical Method Validation Study Group is a research group in Japan comprising industry and regulatory experts. Group members discussed and prepared this 'points to consider document' covering measurements of endogenous metabolites/peptides/proteins by ligand binding assays and chromatographic methods with or without mass spectrometry. We hope this document contributes to the global harmonization of biomarker assay validation.

First draft submitted: 10 August 2021; Accepted for publication: 3 September 2021; Published online: 14 September 2021

**Keywords:** assay validation • biomarker • Japan • regulatory submission • study sample analysis • white paper

Available at  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4155/bio-2021-0173>

6,532 down-loaded  
20 citations  
on May 26, 2026

# はじめに

## バイオマーカー:下記の医薬品の有効性や副作用の評価に用いる場合

- 例 1) 臨床評価のエンドポイントの一部として用いる場合
- 2) 市販後の薬効・副作用評価の一助に用いる場合

➡ それらの分析手法は、十分に評価・検証されるべきである

バイオマーカー分析バリデーション(BAV)の原則:

バイオマーカー分析法の評価(項目や判定基準)は、バイオマーカーの変化率等、その用途・特性に則して行うことが重要であり、医薬品を対象とした生体試料中薬物濃度分析法のように、一律に判定基準を定めるのは難しい

**Fit-for-purpose** の概念が、比較的広く受け入れられている

(目的に合わせた評価)

提案されたバイオマーカー利用の目的・方法・範囲を裏付けるために、バイオマーカー自体の評価、及びその臨床的有効性・安全性への利用に向けた評価に関して、その科学的検証レベルが十分となる評価項目とそのレベル

# 適用範囲と基本原則

**適用範囲：** 医薬品開発におけるツールとしてバイオマーカーを利用する際に必要な分析法のバリデーションおよび実試料分析。クロマトグラフィーとリガンド結合法を対象。

これらは、医薬品承認申請書類の共通技術文書（CTD）に当該データを記載するために、バイオマーカーの測定濃度の信頼性が求められるもの（バイオマーカーがモジュール2に含まれることを前提）。

## 基本原則：

- 「考慮事項」および「推奨事項」を記載し、一般的な判定基準は設けない（ケースバイケースとする）。
- 必要なバリデーション項目は、Fit for Purposeの原則に基づいて申請者が決定すべき
- バリデーション及び実試料分析に関する判定基準を事前に設定し、バイオマーカーの使用状況（COU）に従って、バリデーションプロトコルに記載すべき

# 評価指標の具体例（用語集より）

- **選択性**

マトリックス中の他の成分の存在下で、分析対象物質を区別して検出する能力

- **特異性**

マトリックス中に存在し測定に影響を与え得る類似物質と分析対象物質を識別して検出する能力

- **真度**

定量値と理論値との一致の程度

- **精度**

繰り返し分析して得られる定量値のばらつきの程度

- **平行性**

真のマトリックスと代替マトリックス間での、検量線の傾きの同一性（特に代替マトリックス等で検量線を作成する場合に重要）

- **ブランクマトリックス**

マトリックス中に分析対象物質等を含まないもの。バイオマーカー分析においては、分析対象物質の濃度が定量下限未満のものやStripped matrix等をブランクマトリックスとすることもある。

# 真度及び精度

生体試料に含まれる内因性物質の濃度によって、

- 1) 真のマトリックスをそのまま用いる
- 2) 真のマトリックスを代替マトリックスで希釈する
- 3) 真のマトリックスに既知濃度の標準物質（代替標準物質を含む）を添加する
- 4) 代替マトリックスに既知濃度の標準物質（代替標準物質を含む）を添加する

にて、**調製したQC試料を用いて分析単位内および分析単位間の真度・精度を評価**

- **4 濃度以上で、バッチが異なる各濃度3回以上の繰り返し分析**を行うことを推奨。  
代替マトリックスを用いてQC 試料を調製する場合でも、少なくとも1 ロットの真のマトリックスを用いて、真度・精度を評価することが望ましい。
- 低分子で同一構造を有する標準物質が入手できない場合は**相対真度の評価を許容**
- 内因性物質を含むマトリックスをQC 試料に用いる場合は、マトリックス中の内因性物質濃度の分析を行い、定量に影響しないマトリックスを選択するか、下記の式等により真度を算出  
$$\text{真度}(\%) = (\text{試料中分析対象物質濃度} - \text{内因性物質濃度}) / \text{添加標準物質濃度} \times 100$$

# 平行性

**評価が不要なケース:** クロマトグラフィー法の場合で

- 1) 標準物質の化学構造 = 内因性物質
- 2) 真のマトリックスを用いている場合

それ以外の場合は実施を検討することが望ましく、特に代替マトリックスや代替標準物質を用いる場合は評価を推奨

**方法:** 既知濃度の実試料を真の又は代替マトリックスを用いて、希釈した試料で評価

**濃度の評価段階:** 実試料の濃度域を考慮して検討 (3段階以上の評価を推奨)

**評価数:**  $\geq 1$

高濃度の実試料が得られない場合の代替手段:

LC-MS: 同一物質または安定同位体の添加により、高濃度試料を調製して希釈

LBA: 組換えタンパク質を添加して、高濃度試料を調製して希釈

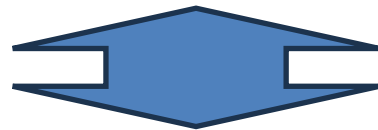
# FDAの生体試料中バイオマーカー測定ガイダンス

## Bioanalytical Method Validation for Biomarkers (April 2026)

- ✓ バイオマーカーの分析法バリデーション範囲を決定する際には、**目的に適合した (Fit for Purpose)アプローチを採用**すべき
- ✓ 例えば、承認を裏付ける安全性および／または有効性の決定、あるいは製品ラベル記載の用法・用量に関する根拠として、バイオマーカーデータが規制当局の意思決定の根拠として使用される場合、**ICH M10に記載されている通り、当該アッセイは完全にバリデーションされる必要がある**

**真度、精度、感度、選択性、平行性、測定範囲、再現性、および安定性**  
(M10の内容が評価の出発点)

但しFDAは、ICH M10に記載されている特性や判定基準の一部が、一部のバイオマーカー分析には適用できない場合や、特に他の種類の生物学的分析プラットフォームについては異なる特性を考慮すべき場合があると認識



製薬企業内部の意思決定（候補化合物の選定、開発の継続・中止の判断、概念実証など）のみを目的とする試験については、**企業は適切と判断する方法のバリデーションの範囲を組み込むべき**

# 臨床的妥当性評価の指標

## 疾患

## 検査

	あり	なし
陽性	A (真の陽性)	B (偽の陽性)
陰性	C (偽の陽性)	D (真の陰性)

感 度 = 疾患を有する人のうち、検査が陽性の人の割合  
=  $A / (A + C)$

特 異 度 = 疾患を有しない人のうち、検査が陰性の人の割合  
=  $D / (B + D)$

陽性的中率 = 検査が陽性の人のうち、疾患を有する人の割合  
=  $A / (A + B)$

陰性的中率 = 検査が陰性の人のうち、疾患を有しない人の割合  
=  $D / (C + D)$

# 米国のDrug Development Tool (DDT)適格性評価ガイダンス

## Qualification Process for Drug Development Tools, November 2020

Guidance for Industry and FDA Staff, by CDER&CBER, Drug Development Tools

**DDT : 医薬品開発ツール** : 医薬品の開発及び規制当局の審査に役立つと判断された方法、材料又は手段 (バイオマーカー、臨床評価指標、動物モデル等の医薬品開発および規制審査を支援するために特定されたその他の方法)

**Context of Use (COU)** : 医薬品開発及び規制当局の審査においてDDTが使用される状況

**適格性及び適格** : DDT及びその提案されたCOUが、医薬品開発及び規制当局の審査において、特定の解釈や適用が可能であるとFDAが判断すること。あらゆる医薬品の承認等を支援又は取得するために適用可能。

**申請書の内容が、提案されたDDTとそのCOUの信頼性と正確性を実証する裏付けとなる証拠を提供すること**

但し、バイオマーカーについて、本ガイダンスに沿った適格性評価されていなくても、必要十分な科学的根拠があり、FDAとの事前相談で了解されていれば、個別医薬品の評価に利用可能

# 米国のDrug Development Tool (DDT)適格性評価ガイダンス

## Qualification Process for Drug Development Tools, November 2020

Guidance for Industry and FDA Staff, by CDER&CBER, Drug Development Tools

### 適格性確認プロセス (3つのStepからなり、各StepでFDAから了承されないとなりに進めない)

#### Step 1: Letter of Intent (LOI: 意向表明書) : 開始から3ヶ月以内を目標に審査

DDT開発の必要性、提案したCOUを説明する簡潔な文書で、支持する科学的根拠を示して申請。FDAからのLOI Determination Letterは、適格性確認プログラムへの受け入れを示し、次ステップへの推奨、考慮事項、必要な情報を含む。

#### Step 2: Qualification Plan (QP: 適格性計画) : 開始から6ヶ月以内を目標に審査

利用可能な関連データ、足りない知識情報、データ収集計画案、分析計画案(試験プロトコールと解析計画、予定期間)を記載して申請。FDAが発行するQP Determination Letterには、FQPに必要なデータの内容と推奨事項が記載。

#### Step 3: Full Qualification Package (FQP: 適格性確認フルパッケージ) : 開始から10ヶ月以内を目標に審査

適格性評価決定のための、DDTとそのCOUに関連するすべての試験、分析、結果の詳細な記述、即ち、完全な試験プロトコールと報告書、統計的または分析内容、要約データ、主な分析の統計プログラムファイル、被験者のデータを含めて申請。提出資料に基づき、FDAが適格性を判断。FDAはQualification Determination Letterを発行。

**評価は無料!**

As of Jan 1st 2026	LOI accepted	QP accepted	Qualified
Biomarker	53	10	11

# 欧州のNovel methodologiesの適格性評価ガイダンス

Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants (Rev. 5. Oct 2023)

対象：革新的な手法や医薬品開発ツール

評価：2段階

- ・ **CHMP適格性評価意見**：提出されたデータの評価に基づき、研究開発の文脈（非臨床試験または臨床試験）における提案された手法（例：新規手法や画像診断法の使用）の特定の用途の妥当性に関する。事実上の**適格性認定**。
- ・ **CHMP適格性評価助言**：科学的妥当性と提出された予備データに基づき、認定に向けたさらなる手法開発のための**将来のプロトコルおよび手法に関する助言**。

## 必要書類

### ・ CHMP適格性評価意見（Qualification opinion）

医薬品開発において特定の目的のために定義された新規方法の使用を立証するための**プロトコル、試験報告書、および裏付けデータ**

### ・ CHMP適格性評価助言（Qualification advice）

特定の目的のために定義された新規方法の適用を確立するための、**今後の研究に向けたプロトコル案および開発計画、ならびにこれらの計画を裏付けるために現時点で入手可能なあらゆるデータ**

1件当たり、950万円～1810万円（€51,900, €73,900, €98,400）

# 欧州のNovel methodologiesの適格性評価ガイダンス

Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants (Rev. 5. Oct 2023)

評価開始60日前：申請⇒EMA内で申請書の初期評価  
(不十分なら、追加資料依頼)

評価開始30日前：2名の主担当者と5名の適格性評価メンバーを決定

評価開始15日前：EMAと申請者のWeb会議：初期のfeedback

## 評価開始

15-30日後：最初の背景概要および質問リストを作成  
⇒申請者に送付

60日後：SAWP（EMA科学的助言委員会）と申請者の会議

70-90日語：適格性評価チームの審査報告書案がSAWPで審議

100日後：CHMP（ヒト用医薬品委員会）にて

- ・ **適格性評価助言を採択（最終化）**
- ・ 適格性評価意見を検討

130-190日後：パブリックコメント募集（適格性評価意見）

申請者は、報告書から機密情報を削除（5営業日）後、EMAのウェブサイト等で公表（6週間）

190日後：CHMPによる最終的な適格性評価意見の採択

⇒ **EMAは、当該方法を、医薬品開発における特定のCoUにおいて、主張される用途に対する許容可能な規制基準であるとみなす**

# 欧州のNovel methodologiesの適格性評価ガイダンス

Qualification of novel methodologies for drug development: guidance to applicants (Rev. 5. Oct 2023)

申請に必要な書類（臨床バイオマーカーの場合）

## 1. 目次

2. 要約（目的、新手法の必要性と影響、特性、CoU、データ概要と主な知見、不足情報、結論）

3. 臨床医薬品開発における提案新手法の必要性および影響に関する説明

- a) 臨床薬物開発における提案された新規手法の適用目的（診断、治療効果、患者選択、用量設定、等）
- b) 新規手法が適用される疾患・病態・実験的状态
- c) 患者ケアおよび臨床医薬品開発において現在利用可能な測定方法（有用性と限界）
- d) 提案された新手法の特徴（生物学的、薬理学的、生理学的な関連性等）

## 4. 方法と結果

- a) 方法：試験デザイン、方法の決定根拠、エンドポイント、統計手法、等
- b) 結果：結果の概要、分析法バリデーション（真度・精度、選択性、範囲、再現性、安定性等）、臨床的妥当性評価（臨床的感度、特異度、閾値、PPV、NPV等）、患者集団との関連、等
- c) 残された課題と、それらへの対処方法
- d) 公表された文献に基づくエビデンス

## 5. 結論

主要な知見の要約と、それらが新手法の適格性評価申請の目的をどのように満たしているかを説明

## 6. 参考文献と付録

個別試験のプロトコールと結果、メタ解析、システマティックレビュー等

# 欧州のNovel methodologiesの適格性確認（2008-2020）

Bakker et al., Clin Pharmacol Ther. 112: 69-80 (2022)

## 適格性評価において課題となった点

- 1) **バイオマーカー特性（92%）**：感度、特異度、閾値設定等の臨床的妥当性評価上の問題
- 2) **評価試験デザイン（79%）**：適切な対照集団の設定、試験期間等の試験デザイン上の問題
- 3) **分析法の妥当性（77%）**：バリデーションデータの不足等の分析法上の問題
- 4) **データの根拠（74%）**：データの堅牢性、外部検証等のデータの普遍性に関する問題
- 5) **データの解析・統計（70%）**：主張を裏付けるためのデータ分析や採用統計手法の妥当性の問題
- 6) **データの比較性（57%）**：現在、Gold standardとされている評価方法との比較がない等の問題

# 新規評価技術に関する適格性認定に必要なデータ

個別評価技術としてバイオマーカーを例に挙げると

◆ Context of Useの設定：用途、適用範囲、使用方法

◆ 分析的妥当性と臨床的妥当性のデータに基づく、臨床的有用性  
(=バイオマーカーを用いるメリット)

- ・ 実際の分析手順における分析結果の信頼性を保証するバリデーション結果
- ・ バイオマーカーを使用した場合に、意図した診断が一定の確度で得られることの証明（前向きな検証を求められる）

➡ **臨床的有用性を証明**

- ・ 注意すべきは、対象とする疾患等の定義とその担保

◆ バイオマーカーが**変動する機序**



**いずれも、どのレベルまで証明すればよいかは判断が難しい**  
(FDAやEMAの評価結果は参考になる)

# 本日の内容

---

1. バイオマーカーとは
2. バイオマーカーの評価と医薬品開発への利用
- 3. バイオマーカー探索例1（薬物性肝障害）**
4. バイオマーカー探索例2（薬剤性間質性肺炎）

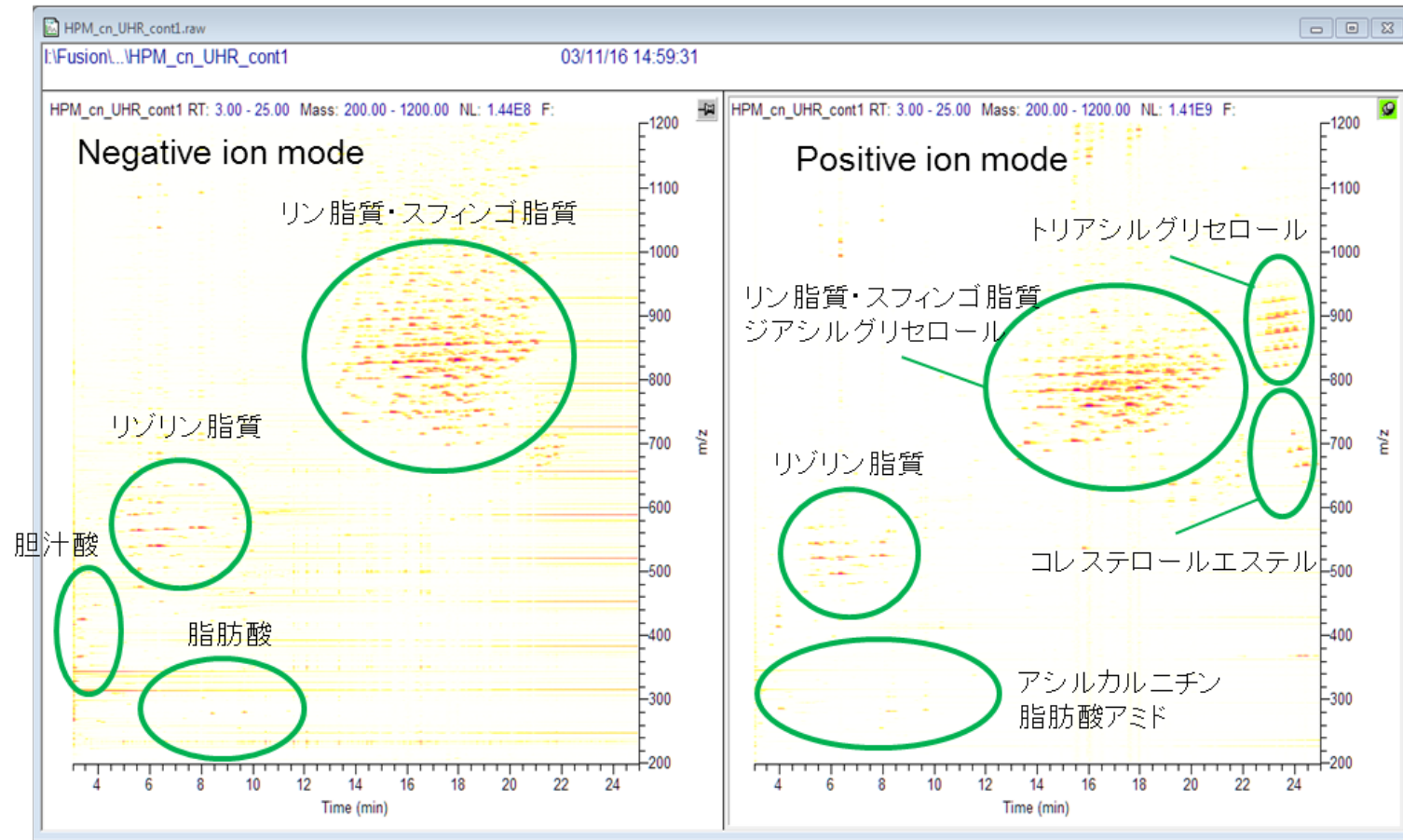
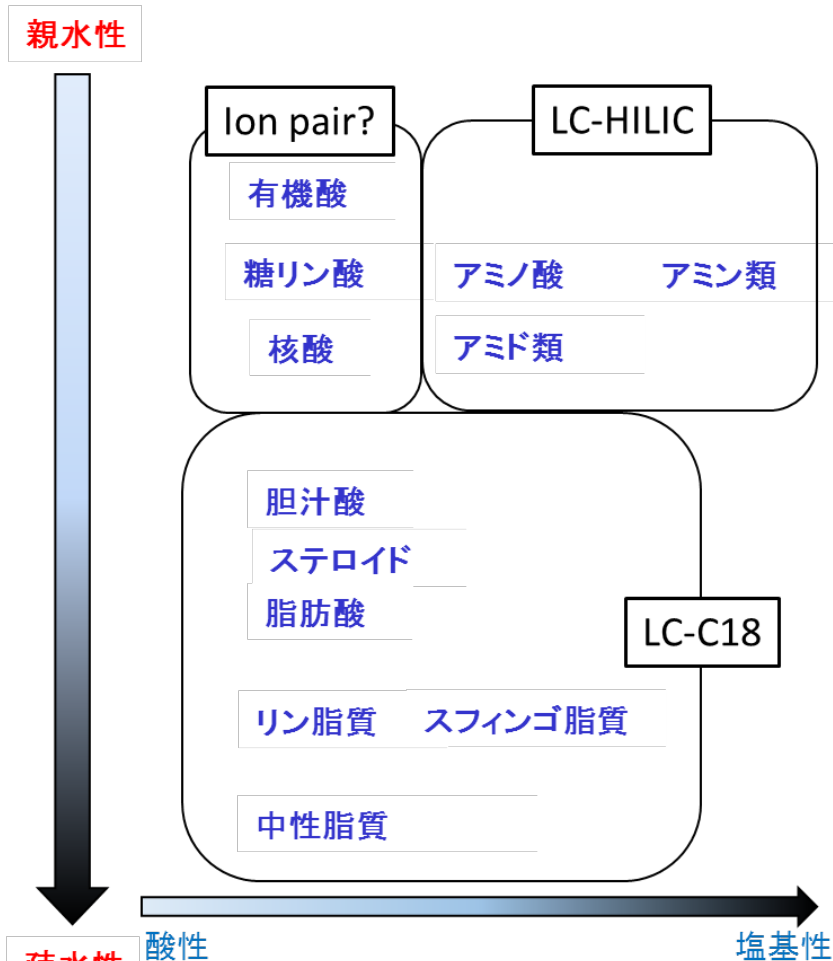
# メタボロミクス解析の特徴

単一のプラットフォームでの解析が困難

逆相C18を用いた疎水性メタボロームの取得データ例

本質的物性と最適なアプローチ

ヒト血漿からのデータ取得例



各スポットが代謝物分子のイオン、スポットの色が代謝物量を示す

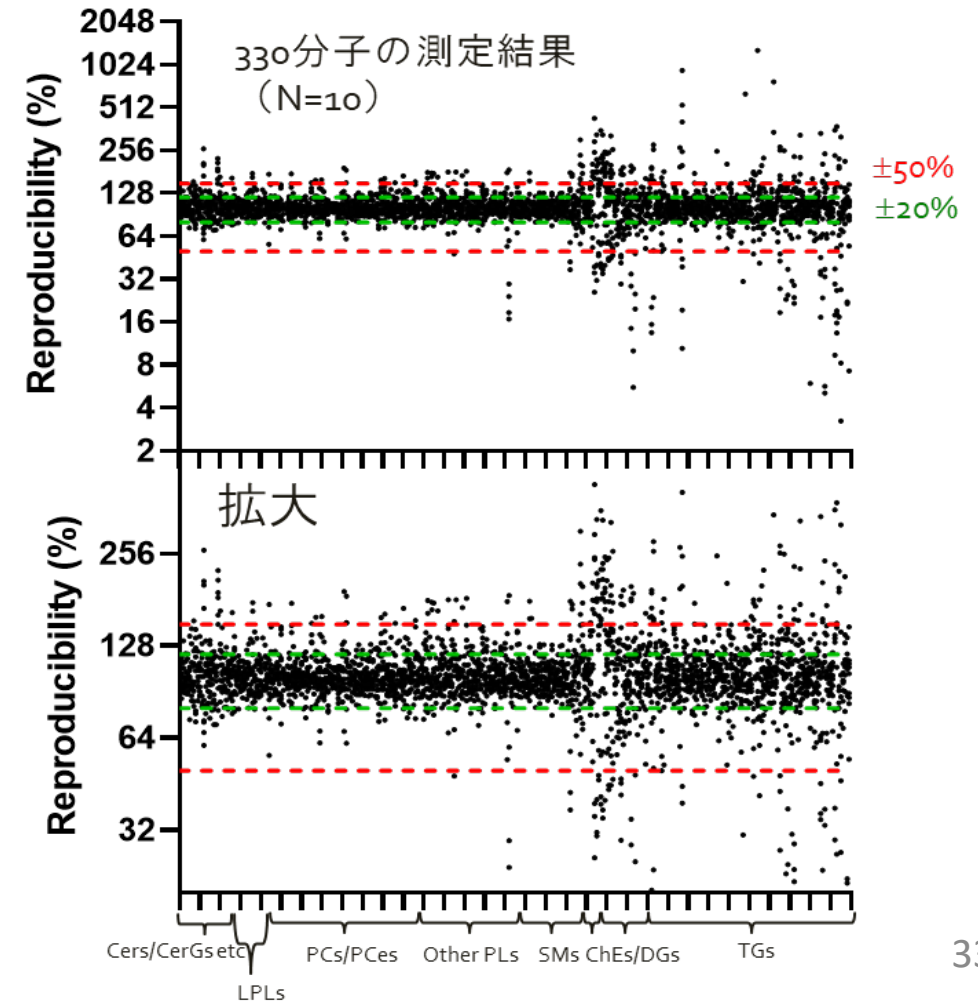
検出器は網羅性を考慮して質量分析計が用いられることが多い

# メタボローム解析によるバイオマーカー探索の課題

- サンプルの質は担保できているか？（代謝や分解されていないか？）
- 代謝物同定は適切か？（誤った分子として同定していないか？）
- 再現性はあるか？
- 観察された変化の対照は、疾病等の診断等において確立された方法の結果か？
- 結果から想定されるメカニズムは本当に目的の変化か（例：観察された変化は、疾病等の原因か結果か）？

一度測定した検体を-80℃で1年以上保存し、再測定した際の変化（結果は内標補正值について、各分子のバッチ平均を1に合わせた）

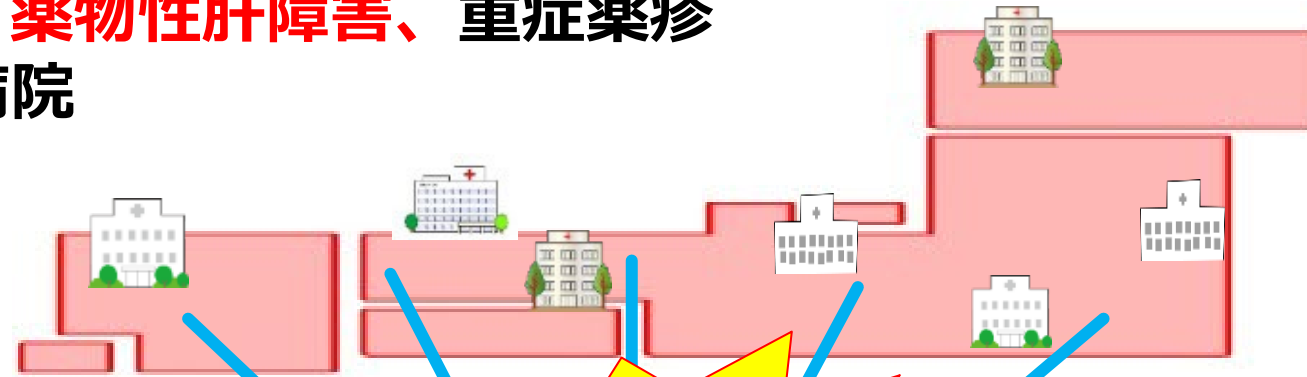
個別検体の測定値の再現性



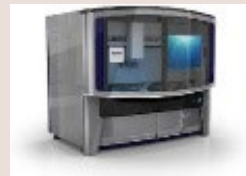
# 重篤副作用・血液バイオマーカー研究

AMED・医薬品等規制調和・評価研究事業

対象： **間質性肺炎、薬物性肝障害、重症薬疹**  
国内16か所の拠点病院

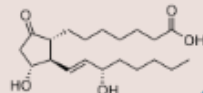


**重篤副作用  
発生**



【参加機関】  
木原財団 + 国立衛研 + 製薬企業  
+ 拠点病院 16か所  
(オブザーバー：厚労省)

- ・ 新規マーカー探索・検証 (プロテオミクス、メタボロミクス、miRNA)
- ・ 既報マーカーの検証・評価



PMDA適格性確認

**早期診断による  
副作用発症・重症化の回避**

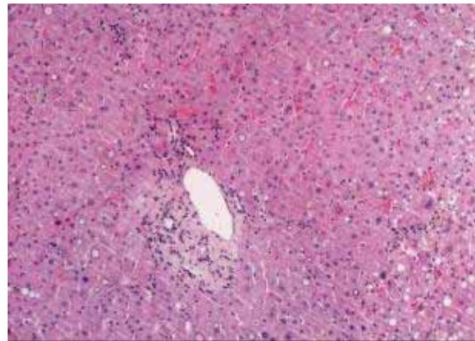
# 薬物性肝障害(DILI)

## 肝細胞障害型発症例

図17. 腹部CT 画像



図18. 症例1 の肝生検組織像



(厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル)

原因薬は多岐に渡るが、以下の医薬品で報告が多い

- ・解熱消炎鎮痛薬 (ジクロフェナク、アセトアミノフェン等)
- ・精神・神経用薬 (カルバマゼピン、ダントロレンNa等)

## 発症要因と発症部位による分類が存在

### 発症要因

- ・中毒性
- ・特異体質性
  - > アレルギー性特異体質
  - > 代謝性特異体質

### 発症部位 (病型)

- ・細胞障害型
- ・混合型
- ・胆汁うっ滞型

## DILIの発症部位分類法

肝細胞障害型

$ALT > 2N + ALP \leq N$  または  $ALT \text{比} / ALP \text{比} \geq 5$

胆汁うっ滞型

$ALT \leq N + ALP > 2N$  または  $ALT \text{比} / ALP \text{比} \leq 2$

混合型

$ALT > 2N + ALP > N$  かつ  $2 < ALT \text{比} / ALP \text{比} < 5$

N: 正常上限、ALT 比=ALT 値/ N、ALP 比=ALP 値/ N

アセトアミノフェンのオーバードーズの症例数が多く、比較的研究が進められている。  
劇症化すると死亡率が高い。

バイオマーカーとしては既にAST, ALT, ALP, T.Bilなどが用いられている。  
一方で、上記マーカーは肝機能の指標であることから、薬剤性肝障害のバイオマーカーというわけではない。

# 親水性メタボロミクス解析を用いたバイオマーカー探索 1

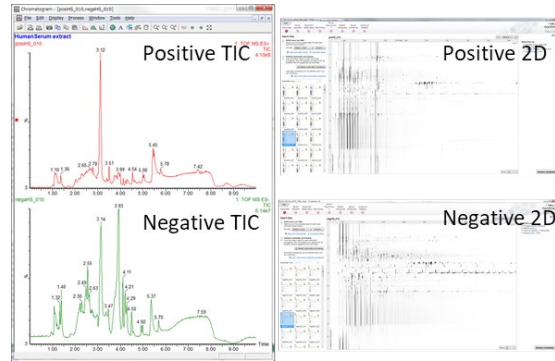
プラットフォーム : HILIC-LC-MS

被疑薬



得られるピーク数は多いが、標準品と照合できる分子は100程度

アミノ酸、ジペプチド、有機酸が主に分析可能



いずれの医薬品も例数が少なく、特徴的な被疑薬無

Saito K et al., Hepatol Res. 2026; 56: 111-124

## 収集症例数

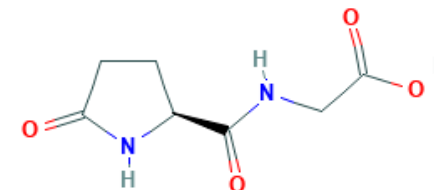
肝障害タイプ	全タイプ	細胞傷害型	混合型	胆汁うっ滞型
全患者数	66	40	13	13
メタボロミクス解析対象患者	45 (68.2%)	26 (65%)	11 (84.6%)	8 (61.5%)
バイオマーカー測定の対象患者	51 (77.3%)	30 (75%)	11 (84.6%)	10 (76.9%)
性別 (女/男)	37 / 29	29 / 11	3 / 10	5 / 8
年齢 (year)	65 [20 - 87]	61.5 [20 - 87]	60 [44 - 79]	69 [52 - 79]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.59 [16.09 - 32.04]	22.15 [16.09 - 32.04]	22.35 [18.77 - 27.74]	23.25 [17.79 - 28.97]

急性期と回復期の症例を収集、この他、関連肝疾患や健康成人検体も収集

# 臨床的検証のための分析法開発

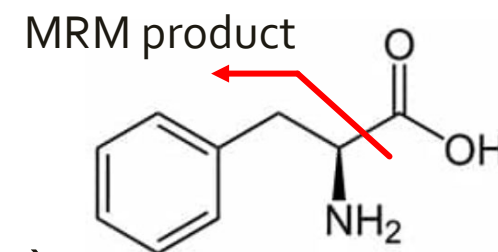
## ピログルタミルグリシン (pyroGluGLy)

定量のため、Selected ion monitoringへ変更  
LC-MSシステム、カラムの変更なし  
LC条件を高速化 (10 min → 4.5 min)



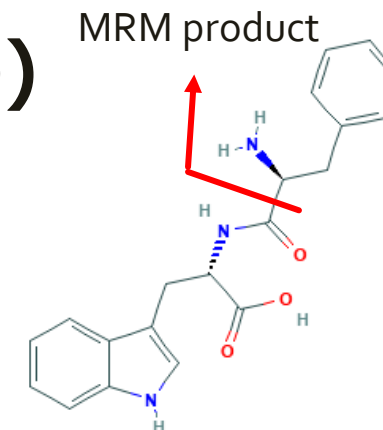
## フェニルアラニン (Phe)

定量のため、Multiple Reaction Monitoringへ変更  
カラムをPFP (ペンタフルオロフェニル) カラムへ変更  
移動相も逆相で最適化し、LC条件を高速化 (10 min → 6 min)



## フェニルアラニルトリプトファン (PheTrp)

定量のため、Multiple Reaction Monitoringへ変更  
Pheと同時測定  
\*異性体TrpPheとの分離を検証



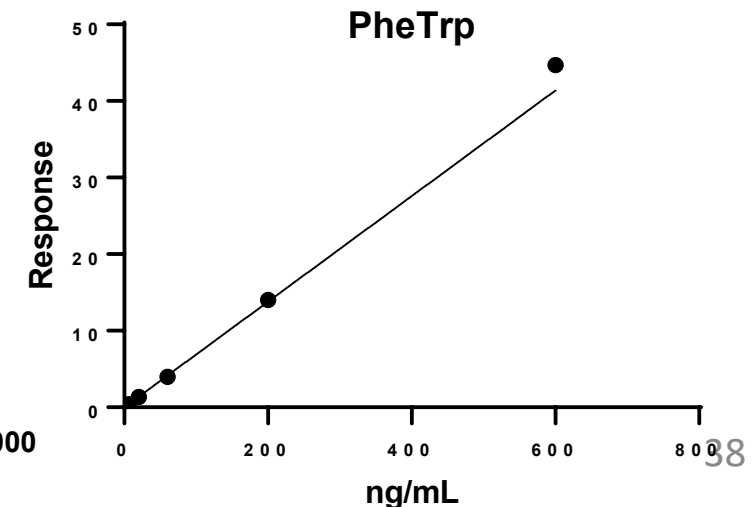
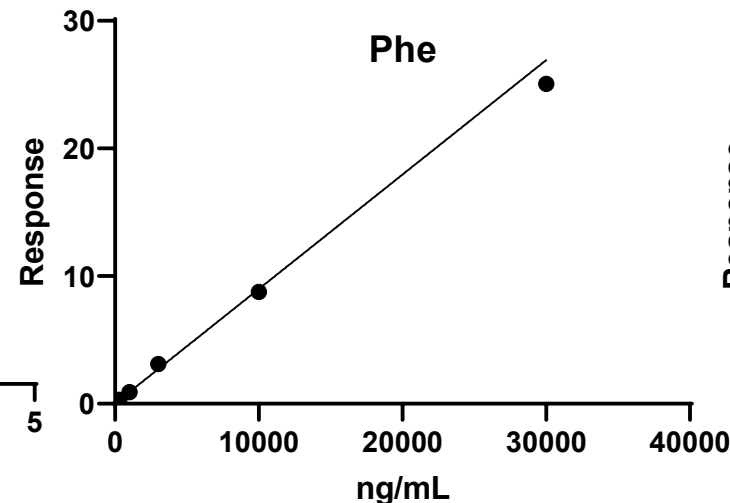
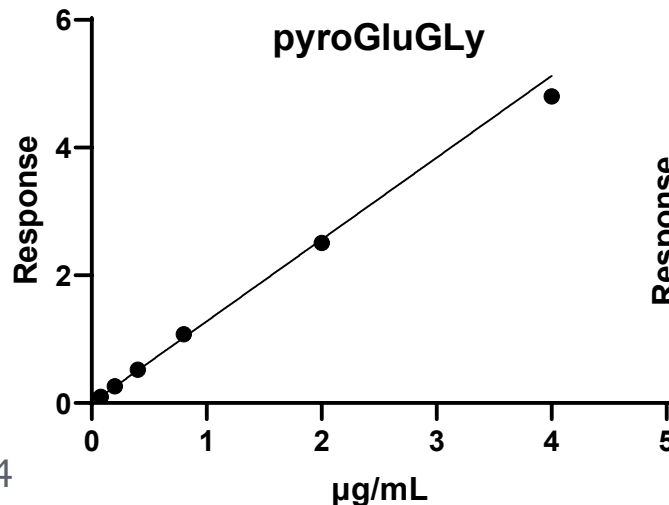
いずれも安定同位体で補正

# 開発した分析法の性能評価

代謝物	pyroGluGly	Phe	PheTrp
検量線範囲	0.04 - 4 μg/mL	0.1 - 30 μg/mL	2 - 600 ng/mL
検量線逆回帰真度	91.5 - 109.4 %	86.5 - 112.6 %	94.7 - 109.3 %
キャリーオーバー (% of LLOQ)	0%	0%	0%
バッチ内精度	7.8 - 15.0 %	2.8 - 3.7 %	3.7 - 5.0 %
バッチ内真度	85.5 - 114.9 %	94.9 - 103.8 %	94.8 - 103.3 %
バッチ間精度	6.1 - 11.0 %	2.3 - 3.7 %	3.7 - 12.8 %
バッチ間真度	88.5 - 117.5 %	94.9 - 104.8 %	83.2 - 112.2 %

概ねLC-MSを用いた医薬品の分析法バリデーションガイドラインで求める性能を満たしていた

検量線例



# 薬物性肝障害における臨床的検証

Saito K et al., Hepatol  
Res. 2026; 56: 111-124

胆汁うっ滞型及び混合型に対して、非常に高い識別能を有する  
ただしALPで病型の診断をつけるため、ALPに対し優位性を示すのは困難

## 他の肝疾患との鑑別性能評価

ALP高値症例に絞っても、  
**pGluGly**は閉塞性黄疸以外の  
肝疾患との鑑別可能

ALP高値症例に絞ると、  
Phe及びPheTrpは一部の疾患  
のみで鑑別可能

# 小括：肝障害バイオマーカーの開発

- ピログルタミルグリシン(pGluGly)、フェニルアラニン(Phe)、フェニルアラニルトリプトファン(PheTrp)、を混合型及び胆汁うっ滞型共通の薬物性肝障害のバイオマーカー候補として同定した
- pGluGly、Phe、PheTrpは混合型及び胆汁うっ滞型の肝障害において、急性期及び回復期間でROC-AUC 0.9以上の良好な鑑別性能を有していた
- pGluGlyは混合型及び胆汁うっ滞型とその他の肝障害の間で、閉塞性黄疸を除き、ROC-AUC 0.8以上の良好な鑑別性能を有していた
- pGluGlyはALP高値(>360)の症例においても、閉塞性黄疸以外の他の肝障害との間で、良好な鑑別性能を有していた

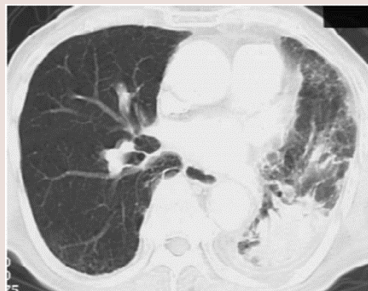
# 本日の内容

---

1. バイオマーカーとは
2. バイオマーカーの評価と医薬品開発への利用
3. バイオマーカー探索例1（薬物性肝障害）
4. **バイオマーカー探索例2（薬剤性間質性肺炎）**

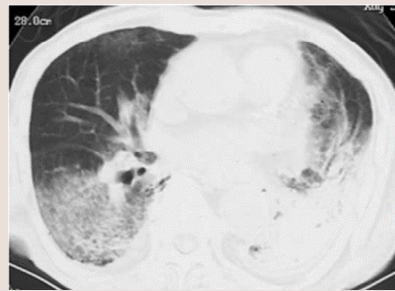
# 薬剤性間質性肺炎 (DILD)

発症前



発症後

(ゲフィチニブ投与20日後)



(厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル)

## 代表的薬剤

抗がん剤（ゲフィチニブ等のEGF受容体キナーゼ阻害薬）、ブレオマイシン、抗リウマチ薬（レフルノミド）など様々

## 日本人で高い発症率

ゲフィチニブ	日本5.8%	米国0.3%	約20倍
レフルノミド	日本1.8%	海外0.017%	約100倍

## 様々な病型が存在

- ・びまん性肺胞傷害：DAD(予後不良)
- ・非特異性間質性肺炎：NISP
- ・器質化肺炎：OP
- ・過敏性肺炎：HP
- ・好酸球性肺炎：EP など

協和発酵キリンは、非小細胞肺癌治療薬のc-Met阻害剤「ARQ197」(tivantinib) について、間質性肺炎の発生率を理由に、国際共同臨床第3相 (P3) 試験「ATTENTION」を中止 (2012年10月)。

臨床試験後期での開発中止は製薬企業にとって大打撃で、**DILDのバイオマーカー開発が必要**。

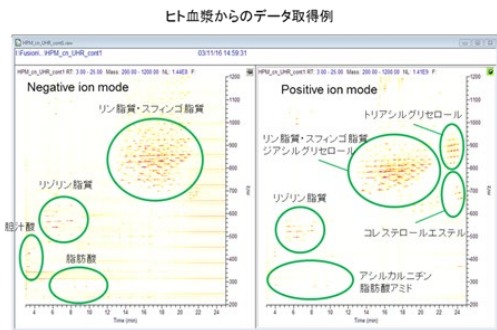
# 疎水性メタボロミクス解析を用いたバイオマーカー探索

疎水性メタボロミクスによる網羅的測定

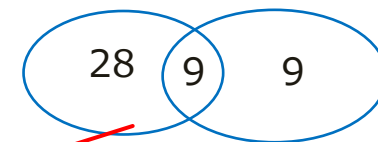
急性期・回復期比較

Screening study (37)

Validation study (18)



探索 → 検証



統計的有意差  
効果量  
で上位分子の抽出

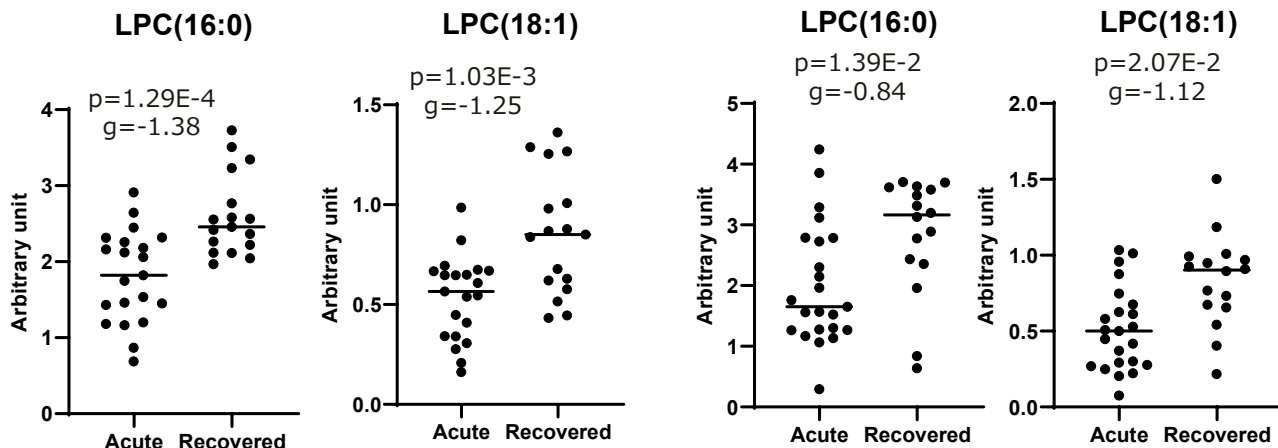
DAD群のみ  
での解析

Saito K et al., Sci Rep.  
2022; 12: 19819.

**リゾホスファチジルコリン  
(LPC)分子群の選別**

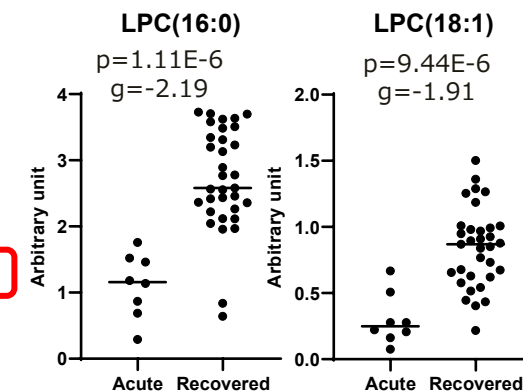
DAD病型のみ  
(探索+検証セット)

探索セット      測定データ      検証セット



Name	p value	Effect size	Ranking
LPC(16:0)	1.11E-06	-2.19	1
LPC(17:0)	1.18E-08	-1.91	2
LPC(18:1)	9.44E-06	-1.91	3
LPC(18:2)	2.42E-07	-1.87	4
LPC(18:0)	1.3E-06	-1.79	5
LPC(14:0)	3.19E-09	-1.75	6

Top6はすべてLPC

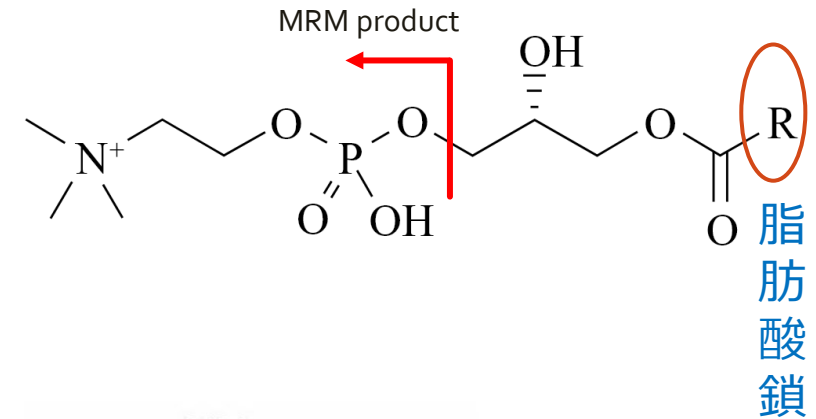


ROC解析でもAUCが0.8を超えた

# 臨床的検証のための分析法開発

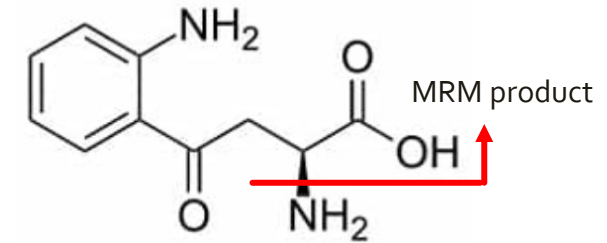
## Lysophosphatidylcholine (LPC)

飽和度が高い方が性能が高い結果のため、飽和LPCを主対象に  
定量するため、Multiple Reaction Monitoringへ変更  
高速化のため、カラムを短くし、LC条件も変更 (27 min → 5 min)



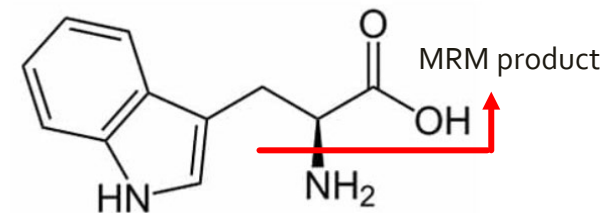
## Kynurenine (KYN)

定量のため、Multiple Reaction Monitoringへ変更  
カラムをPFPカラムへ変更  
移動相も逆相で最適化し、LC条件を高速化 (10 min → 5 min)



## Tryptophan(Trp)

キヌレニン経路の関連が示唆されたため測定  
KYNと同時測定



# 開発した分析法の性能評価:LPC

**前処理法：血中存在量が多く、氷上解凍後の除タンパクのみ**

- 存在量が多いため検量線に実マトリックスの使用は不可能  
⇒ 代替マトリックス：メタノール
- 一方で導入する血液相当量が少なく、マトリックス効果はほぼない

分析法：LC/MS法

LC条件：Ultimate 3000

移動相A：

H<sub>2</sub>O 10mM ギ酸アンモニウム

移動相B：

IPA 10mM ギ酸アンモニウム

流速：0.3 ml/min

カラム：

InertCore C18

2.4 μm pore

2.1 x 50 mm

カラム温度：50℃

グラジエント条件

0-2.5 min: 35% to 100% B

2.5-3.4 min: 100% B (hold)

3.4-3.41 min: 100% to 35% B

3.41-5 min: 35% B (hold)

MS条件：TSQ-Quantiva

Heated ESI mode

Spray voltage：3500V

Sheath Gas：40

Aux Gas：10

Sweep Gas：1

Ion Transfer Tube Temp.：350

Vapolyzer Temp.：250

SRM parameter

Cycle time：1 sec

Resolution；0.7(Q1 and Q3)

CID Gas：1.5 mTorr

標準品が入手可能な8LPC

(について分析系を構築

LPC(14:0), LPC(15:0), LPC(16:0),

LPC(17:0), LPC(18:0), LPC(18:1),

LPC(19:0), LPC(20:0)

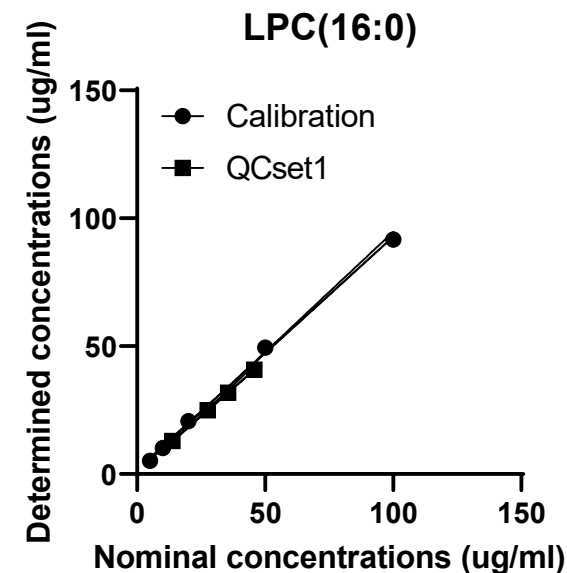
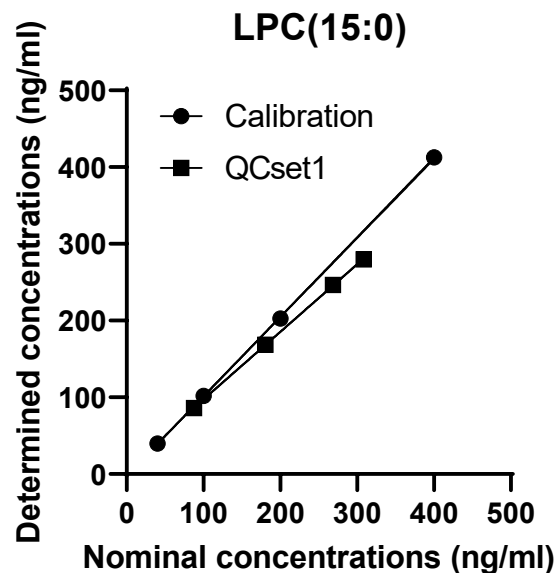
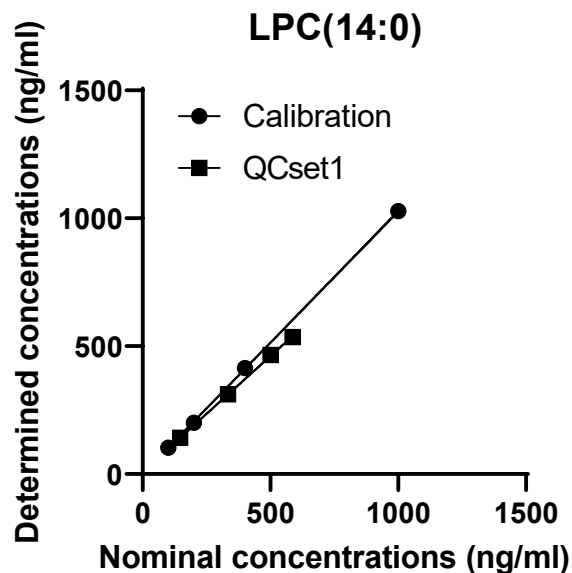
検証項目	性能							
	LPC(14:0)	LPC(15:0)	LPC(16:0)	LPC(17:0)	LPC(18:0)	LPC(18:1)	LPC(19:0)	LPC(20:0)
検量線範囲	20 - 4000 ng/mL	20 - 4000 ng/mL	1 - 200 μg/mL	20 - 4000 ng/mL	0.4 - 80 μg/mL	0.4 - 80 μg/mL	2 - 400 ng/mL	2 - 200 ng/mL
定量下限値	29 ng/mL	22 ng/mL	2.7 μg/mL	42 ng/mL	0.88 μg/mL	0.66 μg/mL	4.1 ng/mL	3.3 ng/mL
平行性	標準試料と血漿試料の回帰式の傾き ±5%以内							
キャリーオーバー	定量下限の10%以下							
日内再現性	相対真度 ± 15% 以内、精度CV10%以下							
日間再現性	相対真度 ± 15% 以内、精度CV10%以下							
安定性	少なくとも以下の条件においてLPCsは安定である（相対真度 ± 17% 以内）：凍結融解2回、4℃ 一晚、- 80℃ 12か月 前処理後試料中のLPCsは少なくとも4℃ 18時間まで安定である							

# 開発した分析法の性能評価:LPC-2(平行性)

実試料から濃度域の異なるプール試料を4種調製し分析により濃度決定後、別日におけるLC/MS分析のピークエリア値から検量線試料との平行性を評価

分子群8分子からLPC(14:0), LPC(15:0), LPC(16:0)を例示

検量線用標準試料には、代替マトリックスとしてメタノールを使用



	Calibration	QCset1
Slope	1.029	0.901

Slope ratio = 1.14

	Calibration	QCset1
Slope	1.036	0.879

Slope ratio = 1.18

	Calibration	QCset1
Slope	0.910	0.870

Slope ratio = 1.05

# バリデートされた分析法による血中濃度分析検体の内訳

## 薬剤性間質性肺炎発症症例

採取	例数
急性期検体	104
回復期検体	65

### うち肺関連原疾患

肺がん	その他肺疾患
32	10

## うち病型

病型	症例数
DAD (びまん性肺胞傷害)	23 (4)
OP (器質化肺炎)	43 (9)
NSIP (非特異性間質性肺炎)	38 (5)
その他の間質性肺炎病型	15 (6)

\*11症例で病型の重複あり ()内の数字が重複症例

## 同系医薬品服用非発症症例

例数	肺がん	その他肺疾患
31	うち29	うち3

## 健康成人例

例数
90

## その他の肺疾患症例 (209例)

疾患名	症例数	疾患名	症例数
肺がん	76 (8)	膠原病肺	25 (2)
細菌感染症	17 (7)	慢性閉塞性肺疾患	24 (11)
肺非結核性抗酸菌症	21 (1)	気管支喘息	18 (6)
特発性間質性肺炎	49 (7)		

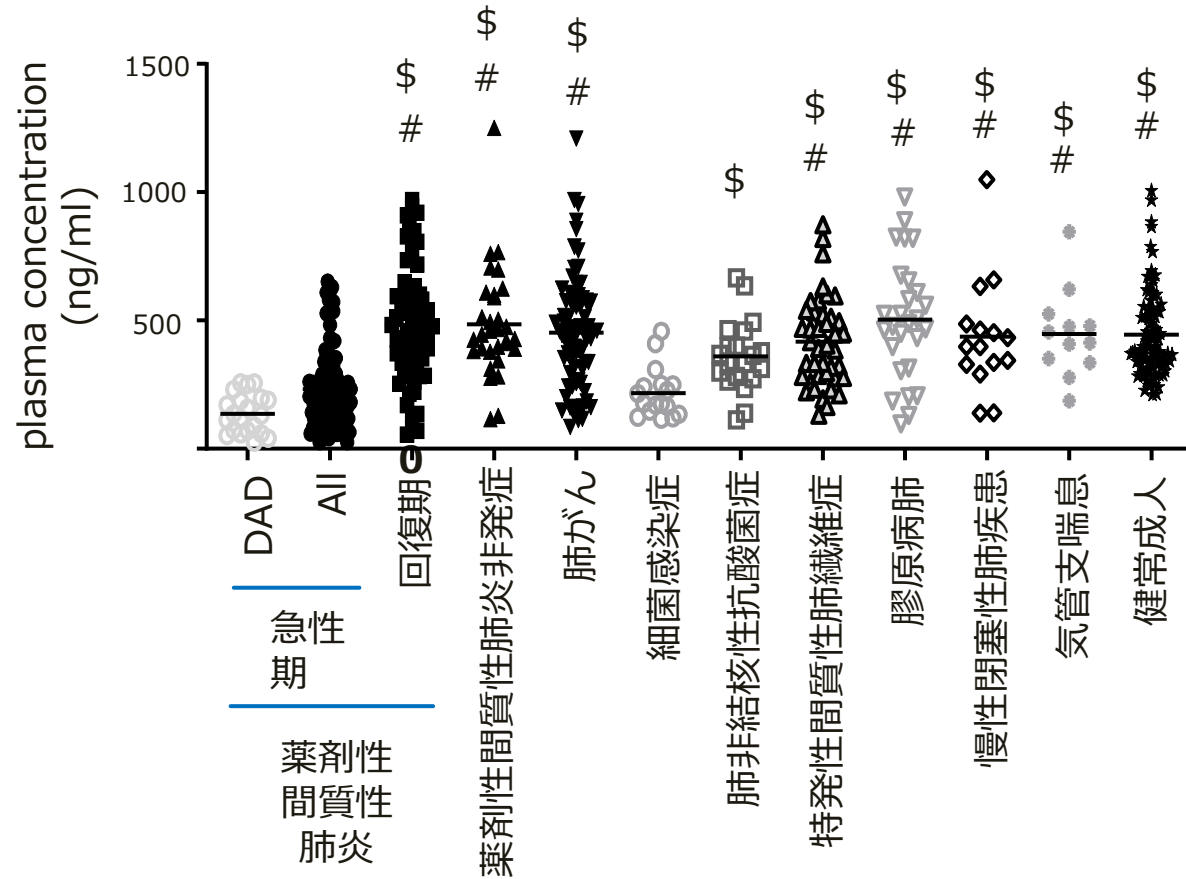
\*21症例で疾患の重複あり ()内の数字が重複症例

# 薬剤性間質性肺炎における臨床的検証：LPC (14:0)

## \* LPC(14:0)の特徴

- DILD急性期において血中濃度が減少する
- 細菌感染症を除く他の肺疾患と鑑別性を有する
- DADで変動が大きいが全ての病型で変動する
- 被疑薬による影響は認められない
  
- Yoden indexによるカットオフ値は270 ng/ml
- DILD診断の「感度」：64.4 %
- DAD型DILD診断の「感度」：100 %
- DILD診断の「特異度」：91.1 %
- 特発性間質性肺炎をDILDと診断しない割合：80.5%  
(カットオフ値を上回る特発性間質性肺炎症例/全特発性間質性肺炎症例により算出)

# 薬剤性間質性肺炎における臨床的検証：LPC (14:0)



# 薬剤性間質性肺炎急性期群と比較し統計的に有意差あり  
 \$ DAD型薬剤性肺炎急性期群と比較し統計的に有意差あり

## 急性期との比較

### 薬剤性間質性肺炎全症例に対する性能

AUC	回復期	非発症	肺がん	細菌感染症	肺非結核性抗酸菌症	特発性間質性肺炎	膠原病肺	慢性閉塞性肺疾患	気管支喘息	健康成人
LPC(14:0)	0.821	0.849	0.795	0.512	0.768	0.802	0.823	0.805	0.834	0.848
KL-6	0.606	0.768	0.755	0.803	0.782	0.637	0.572	0.727	0.904	0.973
SP-D	0.796	0.872	0.826	0.792	0.724	0.586	0.661	0.816	0.951	0.947

### DAD型薬剤性間質性肺炎全症例に対する性能

AUC	回復期	非発症	肺がん	細菌感染症	肺非結核性抗酸菌症	特発性間質性肺炎	膠原病肺	慢性閉塞性肺疾患	気管支喘息	健康成人
LPC(14:0)	0.938	0.965	0.922	0.723	0.943	0.956	0.931	0.943	0.972	0.987
KL-6	0.650	0.819	0.793	0.855	0.853	0.581	0.523	0.779	0.927	0.997
SP-D	0.842	0.923	0.870	0.832	0.763	0.567	0.700	0.863	0.990	0.985

**特に特発性間質性肺炎に対する鑑別性能に優れる**

# vs.特発性間質性肺炎鑑別：LPC(14:0)

## 鑑別性能（DILDと判断しない確率）

分子名 カットオフ値	LPC(14:0) 275 ng/ml	KL-6 500 U/ml	SP-D 110 ng/ml
特発性間質性肺炎	80.5 %	12 %	12 %
膠原病肺	81.5 %	27 %	45 %

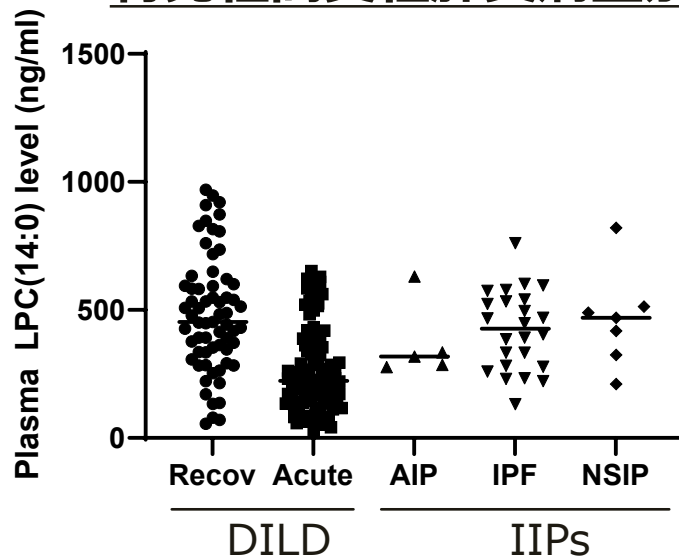
カットオフ値を上回る特発性間質性肺炎症例  
/全特発性間質性肺炎症例により算出

## 病型別鑑別性能

	AIP	IPF	NSIP
DILDと診断し ない確立	100 %	79%	86%

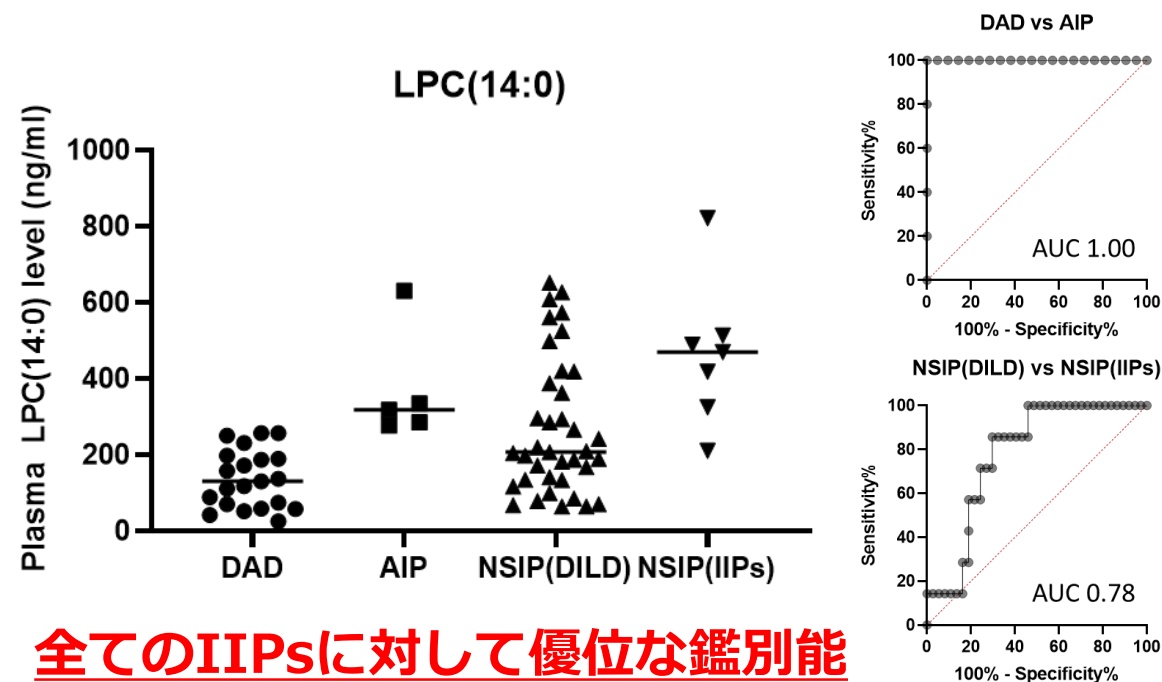
各病型中の、カットオフ値を上回る特発性間質性肺炎症例  
/全特発性間質性肺炎症例により算出

## 特発性間質性肺炎病型別解析



IIPs; 特発性間質性肺炎  
AIP; 急性増悪例  
IPF; 肺線維症  
NSIP; 非特異性間質性肺炎

## 類似画像パターンの比較



**全てのIIPsに対して優位な鑑別能**

# 小括：薬剤性間質性肺炎バイオマーカーの開発

---

- リゾホスファチジルコリン(LPC; 特にLPC(14:0))、キヌレニン(特にトリプトファン比)を薬剤性間質性肺炎のバイオマーカー候補として同定した
- LPC(14:0)及びKYNは、薬剤性間質性肺炎において、急性期及び回復期間でROC-AUC 0.8以上の良好な鑑別性能を有していた
- **LPC(14:0) は薬剤性間質性肺炎と鑑別の難しい、特発性間質性肺炎との間でROC-AUC 0.75以上の良好な鑑別性能を有し、既存のバイオマーカーよりも優れていた**

# LC/MS, GC/MSによるバイオマーカー探索・測定

## 強み

- ✓ 感度・特異性が高い。
- ✓ 種々の生体マトリックス中の多様な生体分子を分析対象に設定可能
- ✓ 複数の分析対象分子を同時に検出・定量可能
- ✓ 蛍光や発光等の標識なく検出が可能（安定同位体等の標準品で定量も可能）

## 課題

- ✓ 複雑な前処理
- ✓ イオン化効率が分子毎、及び経時的に変化
- ✓ 機器の購入・保守費用が高価
- ✓ 操作・調整に熟練が必要
- ✓ 複数の施設間での再現性



実験操作の標準化、外部標準の採用、機器の性能の維持

# 最後に

- バイオマーカーに関して、本邦には適格性評価・確認に関する公的な認定制度がなく、探索しても利用できない状況
- 動物実験代替法等のNew Approach Methodologies (NAMs)と同様に、評価・確認の枠組みが必要
- 米国FDAや欧州EMAとの相互認証制度等の国際協調体制の構築も必要



是非、バイオマーカー探索及び分析法の妥当性確保の一翼を担う日本質量分析学会とも連携をお願いしたい