

シンポジウム・カンファレンスレポート

第2回バイオアナリシスフォーラムシンポジウム
カンファレンス・レポート

—規制バイオアナリシスの国際調和と国内ガイドラインの状況について—

富樫一天^{*1,*2}2nd Symposium of the Japan Bioanalysis Forum: Conference report
—global harmonization for regulated bioanalysis and guideline on
bioanalytical method validation in Japan by Japan Bioanalysis Forum—Kazutaka Togashi^{*1,*2}^{*1} Steering Committee on Japan Bioanalysis Forum (JBF), Office: Third Section, Division of Drugs, National Institute of Health Science

1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-Ku, Tokyo 158-8501, Japan

^{*2} Pharmaceutical Business Division, Pharmaceutical Analysis Osaka Laboratory, Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.

1-135, 3-chome, Kasugade-naka, Konohana-ku, Osaka 554-0022, Japan

Abstract

2012年3月8日、タワーホール船堀小ホール（東京）にて開催された、第2回バイオアナリシスフォーラム（Japan Bioanalysis Forum, JBF）シンポジウムの模様について紹介するとともに、Regulated bioanalysis における世界動向について報告する。

Keywords: regulated bioanalysis, bioanalytical method validation (BMV), Japan Bioanalysis Forum (JBF), JBF symposium

はじめに

2012年3月8日、タワーホール船堀小ホール（東京）にてバイオアナリシスフォーラム（Japan Bioanalysis Forum, JBF）[1]の第2回シンポジウム（副題：規制バイオアナリシスの国際調和と国内ガイドラインの状況について）が開催され

た。参加人数は188名と二百名近くを数え、参加団体は国立研究機関、大学研究者、製薬メーカー、医療機器メーカー、分析機器メーカー、受託機関等産官学のバイオアナリシス関係者が一同に会した。本稿では、第2回JBFシンポジウムの模様を報告するとともに、JBFを取り巻く海外の状況につ

^{*1} バイオアナリシスフォーラム（JBF）運営委員会，事務局

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室

^{*2} 株式会社住化分析センター医薬事業本部ファーマ大阪事業所

〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中三丁目1-135

Tel: 06-6466-5373**Fax:** 06-6466-5479**E-mail:** k.togashi@scas.co.jp

いて紹介したい。

1. 海外におけるバイオアナリシス議論

欧米では、生体試料分析（バイオアナリシス）バリデーション（Bioanalysis method validation）に関する議論のための団体やシンポジウムが、古くから数多く存在し、バイオアナリストたちによる活発な議論が繰り返えされてきた。アメリカでは、アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）[2]と American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) [3]が合同でクリスタルシティでの会議（AAPS/FDA Bioanalytical Workshop）を繰り返し開催し、FDA ガイダンス[4]や White Paper [5]を作成してきたという経緯があり、AAPS には、バイオアナリシス分野に特化した Bioanalytical Focus Group (BFG) [6]も存在する。カナダには、Canadian LC-MS Group/Canadian & Validation Group (CVG、現 Canadian Forum for Analytical and Bioanalytical Sciences) [7]があり、国際ワークショップも積極的に開催している。ヨーロッパには、European Bioanalysis Forum (EBF) [8]があり、精力的にシンポジウムを開催する他、ヨーロッパの会員を対象とした数多くのディスカッショントピックスを設けており、ここでの議論を EMA ガイドライン[9]作成に活用した。

一方、日本ではバイオアナリシスを専門にディスカッションができるまとまった場はなく、関係者からそうした必要性が熱望される中、2011年3月、ようやく日本でも産官学18名

からなる発起人たち（表1）によって、バイオアナリシスフォーラム（Japan Bioanalysis Forum, JBF）設立に向けて急速な動きがあった。その後、早くも2011年4月、国立医薬品食品衛生研究所香取典子第三室長がカナダのモントリオールにて開催された第5回 Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (WRIB) にて、JBF 設立の第一報を世界に向けて発信した[10]。その間、JBF は順調に準備を進め、2011年8月、東京にて第1回のシンポジウム開催とともに JBF 設立を高らかに宣言したのである。2011年11月には、GBC-SC (Steering committee) の工藤氏がスペインのバルセロナにて開催された EBF の第4回 Open Symposium にて、JBF の紹介ならびに JBF にて BMV ガイドライン案の作成に着手したことを報告した[11]。このような世界に向けた発信が第2回シンポジウムにおいて、EBF から Philip Timmerman 氏 (Janssen Research and Development) および Peter van Amsterdam 氏 (Abbott Healthcare Products BV) を招聘するに至った。両氏は、EBF-SC のメンバーであると同時に GBC-SC のメンバーでもある。なお、第2回 JBF シンポジウム後の2012年3月末に、厚生労働省光岡俊成国際情報分析官がアメリカのサンアントニオにて開催された第6回 WRIB にて、日本版 BMV ガイドライン策定の進捗を報告した。

2. 第2回 JBF シンポジウム

2012年3月8日、東京にて第2回 JBF シンポジウムが開

表1 バイオアナリシスフォーラム発起人

GBC Steering Committee メンバーとして（アカデミアを背景とする領域から） 代表発起人 黒川 達夫（慶應義塾大学薬学部教授）
アカデミアを背景とする領域から（日本薬学会） 萩中 淳（武庫川女子大学教授） 升島 努（広島大学教授）
行政を背景とする領域から 香取 典子（国立医薬品食品衛生研究所）
産業を背景とする領域から 井上 則子（株式会社 JCL バイオアッセイ） 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） 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） 立木 秀尚（東和薬品株式会社） 谷口 昌広（株式会社住化分析センター） 中山 聡（味の素製薬株式会社） 原 久典（ノバルティスファーマ、スイス本社） 松丸 剛久（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社） 間瀬 雅成（田辺三菱製薬株式会社） 八幡 憲治（サノフィ・アベンティス株式会社） 米山 智城（武田薬品工業株式会社）
（五十音順、敬称略）

催された。第2回シンポジウムの事務局メンバーを表2に、プログラム内容を表3に示す。JBF代表黒川教授の開会挨拶で第2回シンポジウムの幕は明けた。香取氏は、日本におけるBMVの現状およびJBF活動報告として、これまでのJBFの活動を振り返るとともに、BMV研究班の活動状況について報告した。また、JBFが韓国やアジア太平洋の各国とともにアジアパシフィックバイオアナリシスフォーラムの設立も視野に入れているという方針を明らかにした。GBC-SCの工藤氏より、GBCの全体像と各HTへの各地域からの参加状況について報告があった。欧州と北米からの参加者が突出して多い中、その他の地域で、一つの国から20チームすべてのHTに参加者がいるのは、日本のみであり、また中国とインドに日本からの参加者を合わせると欧州の参加者数と大差がないことを述べた。Timmerman氏は、これまでのBioanalysisの歴史について、分析技術の変遷に触れるとともに、GBC発足にいたった背景や組織の目的および最近の動向について報告した。2001年のFDAガイダンス発行前後におけるバイオアナリシス業界の状況変化を振り返り、現在、GBCが世界のハーモナイズに対してどう寄与するかが大きなターニングポイントとなっていることを、何本にも分岐した鉄道レールに例えて説明した。Van Amsterdam氏は、EMAガイドライン策定に関する経緯と議論の詳細について説明した。ガイドラインの策定において、EBF参加企業24社で65ものトピッ

クスについて議論が重ねられ、その議論をふまえてあの緻密なEMAガイドラインが作り上げられたということが非常に印象的であり、このトピックスごとのグループによる議論の進め方は大いに参考になるものがあつた。なお、これら世界的なBioanalysisの変遷については、GBC-SCメンバーらによる報告に詳しい[12]。松丸剛久氏（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社）は、GBC-HTについて日本からの参加状況を報告した。日本からは各HTに20名ものバイオアナリストが参加しているが、それらHTメンバーの活動をフォローするためにHTサポーターを結成した経緯について詳細を述べた。実際にHTの活動に参加しているメンバーからは、A1のScope and regulationsから荒川朋子氏（ファイザー株式会社）が、A3のMethod transfer, partial and cross validationから間淵雅成氏（田辺三菱製薬株式会社）が、A6のStabilityから大津善明氏（アステラス製薬株式会社）が、L2のLarge molecule specific assay operationから南出善幸氏（株式会社島津テクノリサーチ）がそれぞれのHTの進捗について報告した。いずれのチームの議論も活発に進められており、クロスバリデーションおよびパーシャルバリデーションの定義、ISR (Incurred sample reanalysis, 実投与サンプルの再測定)の議論からさらに発展したISS (Incurred sample stability) といったいずれも興味深いトピックスばかりであつた。クロスバリデーション、パーシャルバリデーションは、文字

表2 第2回JBFシンポジウム事務局

JBF代表:	黒川 達夫 (慶應義塾大学薬学部教授)
JBF顧問:	萩中 淳 (武庫川女子大学教授) 升島 努 (広島大学教授)
実行委員長:	富樫 一天 (株式会社住化分析センター)
実行委員:	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) 今里 真実 (ノバルティスファーマ株式会社) 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) 香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所) 工藤 忍 (株式会社島津テクノリサーチ) 小林 信博 (第一三共株式会社) 立木 秀尚 (東和薬品株式会社) 谷口 佳隆 (株式会社東レリサーチセンター) 中井 恵子 (三菱化学メディエンス株式会社) 中山 聡 (味の素製薬株式会社) 原 久典 (ノバルティスファーマ、スイス本社) 松丸 剛久 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社) 間淵 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) 八幡 憲治 (サノフィ・アベンティス株式会社) 山本 勝彦 (協和発酵キリン株式会社) 米山 智城 (武田薬品工業株式会社)

(五十音順、敬称略)

表3 第2回 JBF シンポジウムプログラム

第2回 JBF シンポジウム プログラム	
	日時：2012年3月8日(木) 10:00~17:10 場所：タワーホール船堀 小ホール (東京都)
Opening	10:00~10:10
開会の挨拶 JBF 代表 黒川 達夫 (慶応義塾大学薬学部教授)	
総合司会 谷口 佳隆 (株式会社東レリサーチセンター)	
1. 日本における BMV の現状および JBF 活動報告	10:10~10:30
香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長)	
2. GBC の概要	10:30~10:45
工藤 忍 (株式会社島津テクノリサーチ)	
3. Towards Global Harmonization of Bioanalysis Guidelines: The Global Bioanalysis Consortium (GBC)	10:45~11:30
Philip Timmerman (Drug Safety Sciences, Janssen Research and Development for EBF/GBC)	
座長：工藤 忍 (株式会社島津テクノリサーチ)	
4. The EMA Bioanalytical Method Validation Guideline: process, history, discussions and evaluation of its content	12:50~13:35
Peter van Amsterdam (Global Bioanalytics, Abbott Healthcare Products BV for EBF/GBC)	
座長：小林 信博 (第一三共株式会社)	
5. GBC-HT 全般の進捗状況	13:35~15:15
松丸 剛久 (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)	
荒川 朋子 (ファイザー株式会社)	
大津 善明 (アステラス製薬株式会社)	
間瀬 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)	
座長：富樫 一天 (株式会社住化分析センター)	
6. 日本における BMV ガイドライン策定の状況	15:45~16:15
米山 智城 (武田薬品工業株式会社)	
座長：香取 典子 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部第三室長)	
7. 総合討論	16:15~17:00
座長：大住 孝彦 (大塚製薬株式会社)	
Closing	17:00~17:10
閉会の挨拶 大野 泰雄 (国立医薬品食品衛生研究所 所長)	
展示・交流会 17:30~19:30 (タワーホール船堀/イベントホール・瑞雲)	

通り一般的に行うフルバリデーションとは異なる目的で行うバリデーションであるが、実施内容や基準については統一した認識が得られにくいトピックスであり、GBC-HT 内でも実施内容そのものを議論する前に、クロスバリデーションとパーシャルバリデーションの定義や概念的内容に関わる議論を先行させていた。ISS とは、実試料(検体)を用いた安定性評価のことである。ISR 同様、バリデーション時に安定性評価に用いる標準溶液添加試料(QC 試料)はあくまで疑似サンプルであり、代謝物等の共存下で測定対象物の安定性を厳密に評価する必要があるのではないかとする概念である。Large molecule に関しては、低分子バイオアナリシスに比べ、まだ議論としての歴史は浅く、国内でも中々まとまった議論となりにくいのが現状である。今後の議論の成り行きから目が離せない。ガイドラインタスクフォースの米山智城氏(武田薬品工業株式会社)からは、日本版 BMV ガイドライン案[13]の策定に関して、現在の進捗状況を報告した。先の FDA ガイダンスおよび EMA ガイドライン等の内容と大きく乖離せず、シンプルな骨子にまとめるという日本版 BMV ガ

イドラインのコンセプトが初めて公の場で明らかにされた。最後の総合討論では、大住孝彦氏(大塚製薬株式会社)、香取氏、工藤氏、松丸氏、荒川氏、大津氏、間瀬氏、南出氏および米山氏がパネリストとして壇上に上がり、当日の内容を振り返りながら活発な議論を行った。とりわけ ISS 等の安定性や ISR に関する話題に注目が集まった。Timmerman 氏および Van Amsterdam 氏も積極的に議論に参加し、国内だけに止まらない、文字通りグローバルな議論ができたことが、第2回シンポジウムにおける一番の成果であった。最後は、国立医薬品食品衛生研究所大野泰雄所長の挨拶により、大盛況のうちに第2回シンポジウムは閉幕した。

おわりに

18名の発起人から始まった JBF の活動は、一年間に2回ものシンポジウムの開催と、BMV 指針素案の作成という見事な成果を上げている。BMV 指針の内容については、英訳版の作成が完了していないため、世界への発信はもう少し先になりそうではあるが、すでに海外のいくつかの団体から興味



図1 第2回JBFシンポジウム(2012年3月8日、於東京・タワーホール船堀 小ホール)

を集めているとき。JBFが世界にどうコミットしていくか、アジアとの関わりについても、今後の活動が注目される場所である。

今後、2012年8月8日に第25回バイオメディカル分析科学シンポジウムとの合同で、第3回JBFシンポジウムの開催を予定している。欧米および中国から演者を招く他、全20チームのGBC-HT活動の報告を予定しており、活発な議論に期待の持てるプログラムとなっている。内容の詳細については、バイオアナリシスフォーラムのHP (<http://www.bioanalysisforum.jp/>) を参照されたい。

引用文献

- [1] バイオアナリシスフォーラム (Japan Bioanalysis Forum, JBF): <http://www.bioanalysisforum.jp/>
- [2] U.S. Food and Drug Administration (FDA): <http://www.fda.gov/>
- [3] American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS): <http://www.aaps.org/default.aspx>
- [4] Bioanalytical Method Validation: Guidance for Industry. FDA (May, 2001): [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation / Guidances / UCM070107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070107.pdf)
- [5] Viswanathan, C. T.; Bansal, S.; Booth, B.; DeStefano, A. J.; Rose, M. J.; Sailstad, J.; Shah, V. P.; Skelly, J. P.; Swann, P. G.; Weiner, R. *The AAPS Journal* **2007**, *9* (1) Article 4.
- [6] Bioanalytical Focus Group (BFG): http://www.aaps.org/Sections_and_Groups/Focus_Groups/Bioanalytical/
- [7] Canadian Forum for Analytical and Bioanalytical Sciences (旧 CVG): <http://www.cfabs.org/index.php>
- [8] European Bioanalysis Forum (EBF): <http://www.european-bioanalysisforum.eu/>
- [9] Guideline on Bioanalytical Method Validation. EMA (July, 2011): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
- [10] Garofolo, F.; Rocci, M. L.; Dumont, I.; Martinez, S.; Lowes, S.; Woolf, E.; Amsterdam, P. V.; Bansal, S.; Gomes Barra, A. C.; Bauer, R.; Booth, B. P.; Carrasco-Triguero, M.; DeSilva, B.; Dunn, J.; Gallicano, K.; Gouty, D.; Ho, S.; Hucker, R.; Jemal, M.; Katori, N.; Blaye, O. L.; Lee, J.; Li, W.; Michael, S.; Nehls, C.; Nicholson, R.; Ormsby, E.; Tang, D.; Viswanathan, C. T.; Weiner, R.; Young, G. *Bioanalysis* **2011**, *3*(18), 2081–2096.
- [11] Dijkstra, J. Timmerman, P.; Abbott, R.; Barroso, B.; Kloeppel, M. B.; Companjen, A.; Golob, M.; Gordon, B.; Herling, C.; Knutsson, M.; Luedtke, S.; Rasmussen, B. B.; Stoellner, D.; Vieser, E.; Young, G.; Amsterdam, P. V. *Bioanalysis* **2012**, *4*(6), 633–642.
- [12] Global Bioanalysis Consortium Members (翻訳:工藤忍). *Pharm Tech Japan* **2012**, *vol. 28, No. 3*, 9(489)–19(499).
- [13] 米山智城; 井上則子; 立木秀尚; 富樫一天; 中山聡; 工藤 喬; 清水久夫; 香取典子. *Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science*, “in press”.