種差により異なる代謝物の毒性/発現を非臨床段階でいかに管理/把握、または予測しながら、
ごく微量の化合物で網羅的に代謝物を検出し、正しく構造を推定するためには!

薬物(ヒト)代謝物の構造解析・同定と承認申請/照会事項対応

P097

～ICH・3極の相違と薬事戦略的な開発段階でのデータの取り方～

【薬物代謝物における当局の考え方と早期承認を見据えた戦略的なデータの取り方・考え方】
代謝物プロファイルや曝露量等について、ヒトと動物の種差を考慮し、いかに臨床へつなげるか！
開発/申請をスムーズに進めるためにの、戦略的に探索段階での代謝物評価を組み込む方法！
MISTガイダンスやICHガイドラインなど、3極要件を比較し、照会事項事例から当局の考えを探る！
代謝物の定性的・定量的評価の具体的な実施時期や順序についての戦略的な進め方と構築方法！

発刊 :2015年2月26日
体裁 : B5判並製本 256頁
ISBN : 978-4-86428-116-4
価格 :55,000円(50,000円+税)
※E-Mail案内登録価格
:52,250円(47,500円+税)
※E-Mail案内または郵送DM案内の希望をご登録の方はE-mail案内登録価格になります。

著者

戸塚	善三郎	大阪大学大学院	羽倉	昌志	エーザイ(株)
金津	卓史	塩野義製薬(株)	家木	克典	(株)新日本科学
内藤	真策	(株)大塚製薬工場	池田	敏彦	横浜薬科大学
二宮	真一	積水メディカル(株)	湊	宏一	あすか製薬(株)
野沢	耕平	積水メディカル(株)	古田	盛	ゼリア新薬工業(株)

ポイント

・FDA・ICHでの「10%」に関する相違、評価・判断法は・・・など、
FDAやICH、EMA、PMDAのガイドラインと考え方の相違。
・FIHで民族差的要因も含めた非臨床段階での
代謝物の安全性評価/最適な投与方法選定について。
・ヒト特異的代謝物や、動物種と比較した際にAUCが大幅に低い場合はどうするか。
・同定時にお勧めの機器は。また使った機器は。機器のメリット・デメリット。
・段階的アプローチ(Tiered Approac)の活用方法と判断基準。
・検出量が微量の際の対応方法!早期承認を見据えた場合は
どこまで同定するべきか、しないべきか。
・動物とヒトの差異の判断基準はどうすればよいのか。
また、動物種の選択はどうすればよいのか。
・開発段階ごとの代謝物に関わる戦略的な遺伝毒性試験・評価の方法について。
・ヒトでの代謝プロファイルと大きく差が出た場合の、
承認を遅らせない戦略的なデータ取得と対処方法。
・CTDを見据えた各段階で取っておくべき情報・データと
代謝物(推定構造を含む)の記載方法。
・代謝に関する3極当局での照会事項のトレンドと考え方、電子データ時の注意事項。
・また3極申請での無駄な再照会を防止するためには、
どのように記載し、どのようなデータが必要になるのか。

目次

はじめに 薬物代謝物に関する各国動向と今後の展望
第1部　代謝物にかかわる3極・ICHのガイドライン/ガイダンスの相違
第2部　代謝物の安全性評価における投与量設定と投与経路選定
第3部　薬物代謝物の構造解析・同定ノウハウと
薬物代謝時の安全性評価事例
第1章　合成低分子医薬品におけるヒト特有代謝物を含む
薬物代謝物の構造解析・同定法について
第2章　バイオロジカル医薬品の薬物代謝物の構造解析事例
第4部　薬物代謝物の遺伝毒性のリスク評価方法とストラテジー
第5部　代謝物に関する薬物濃度分析と分析法バリデーション
第6部　ヒトと動物で異なる
代謝物プロファイルと毒性予測・評価方法
第7部　CTD申請を見据えた代謝物に関する
各開発段階で取得するデータと記載方法
～薬事戦略を見据えた具体的な実施時期や順序～
第8部　薬物代謝における照会事項と再照会・追加調査を
防ぐための上手な回答方法

書籍申込用紙　P097（薬物代謝物）　発刊済

会社名 団体名	
部　署	
役　職	住　所　〒
ふりがな	
氏　名	
TEL	FAX
E-mail	※申込みに関する連絡に使用するため、可能な限りご記入ください。

※太枠の中をご記入下さい。
※E-mailアドレスまたはFAX番号を必ずご記入下さい。

購入冊数　　冊

今後のご案内　□にチェックをご記入ください。
□E-mail希望・登録済み
□郵送希望・登録済み
□希望しない
} E-Mail案内登録価格を適用いたします。(E-mailアドレス必須)

振込予定日　　月　　日

通信欄

●申込みについて
申込用紙に必要事項をご記入のうえ、FAXでお申込みください。
また、当社ホームページからでもお申込みいただけます。
お申込みを確認次第、商品と請求書をお送りします。
未発刊のものは発刊後に商品と請求書をお送りします。
●お支払いについて
代金は銀行振込にて、原則として
商品到着後1ヶ月以内にお支払いください。
原則として領収書の発行はいたしません。
振込手数料はお客様がご負担ください。

●クーリングオフについて
返品は商品到着後8日以内に商品と請求書をご返送ください。
返品時の送料はお客様がご負担ください。
●個人情報の取り扱いについて
ご記入いただいた個人情報は、
事務連絡・発送の他、情報案内等に使用いたします。
詳しくはホームページをご覧ください。
●その他
送料は当社が負担いたします。
試読はできません。

※申込用紙が複数枚必要な場合等は、本用紙をコピーしてお使いください。

サイエンス & テクノロジー
研究・技術・事業開発のためのセミナー/書籍
サイエンス&テクノロジー株式会社
TEL 03-5733-4188　FAX 03-5733-4187
〒105-0013　東京都港区浜松町1-2-12 浜松町F-1ビル7F
https://www.science-t.com

詳細、最新の情報は 検索サイト **P097　薬物代謝物** で検索!

目　次

はじめに　薬物代謝物に関する各国動向と今後の展望
1. MIST評価と薬物代謝物研究の各国動向
2. 探索臨床試験と薬物代謝物研究の各国動向
3. Hot Phase I 試験での薬物代謝物研究の各国動向
4. LC-RI-MS/MSによる薬物代謝物研究
5. AMS vs LC-MS/MS

第1部　代謝物にかかわる3極・ICHのガイドライン/ガイダンスの相違
1. 安全性を担保すべき代謝物の考え方
 1.1. FDA ガイダンス　1.2. ICH ガイドライン
 1.3. MISTガイダンスとICH M3(R2)ガイドラインの比較
2. 代謝物の非臨床評価についての考え方
 2.1. FDA ガイダンス　2.2. ICH ガイドライン
 2.3. MISTガイダンスとICH M3(R2)ガイドラインの比較
3. 代謝物の定量
 3.1. FDAの定量法ガイドライン　3.2. EMAの定量法ガイドライン
 3.3. 日本の定量法ガイドライン　3.4. 日米欧ガイドライン/ガイダンスの比較
4. 代謝物の薬物相互作用評価
 4.1. 日本のガイドライン　4.2. FDAのガイダンス
 4.3. EMAのガイドライン　4.4. 日米欧ガイドライン/ガイダンスの比較

第2部　代謝物の安全性評価における投与量設定と投与経路選定
1. 代謝物の安全性評価における考え方の形成
 1.1 日本における取り組み
 1.2 欧米における取り組み
 1.3 ICHにおける取り組み
2. 医薬品代謝物の課題
 2.1 薬物代謝酵素と問題点
 2.2 薬物の代謝的活性化と毒性発現
 2.3 薬物療法における副作用の発現に係る臨床上問題点
3. 代謝物の非臨床安全性評価
 3.1 代謝物の安全性評価
 3.2 代謝物の定義と評価方法
 3.3 非臨床試験の実施時期
4. 代謝物の評価における投与量と投与経路の課題
 4.1 規制的な観点からみた代謝物の曝露評価の行程
 4.2 特徴づけが必要な代謝物の評価
 4.3 代謝物標品を用いた安全性試験

第3部　薬物代謝物の構造解析・同定ノウハウと薬物代謝時の安全性評価事例
 第1章　合成低分子医薬品におけるヒト特有代謝物を含む
　　薬物代謝物の構造解析・同定法について
1. ヒトにおける代謝物の構造解析
 1.1　代謝物同定の手法
  1.1.1　代謝物を検索する手法
  1.1.2　代謝物の構造を推定する手法
 1.2　代謝物の分離の手法
 1.3　代謝物の定量の手法
  1.3.1　MSを用いる方法
  1.3.2　定量NMR
  1.3.3　放射能を測定する方法
  1.3.4　その他の検出器
  1.3.5　MSの検出値を規格化する方法
2.　MISTガイダンスと医薬品開発

 第2章　バイオロジカル医薬品の薬物代謝物の構造解析事例
1.　構造解析のためのMSサイエンス
2.　薬物代謝反応と代謝物構造解析
 2.1 水酸化1(アルコール, アルデヒド, ケトン, カルボン酸)
 2.2 水酸化2(脱アルキル化)
 2.3 エポキシド　2.4 フェノール
 2.5 キノイド(オルト, パラ)　2.6 S- オキサイド, スルフォン
 2.7 N- オキサイド, ヒドロキシアミン, ニトロソ, ニトロ
 2.8 還元反応　2.9 シトクロムP450
 2.10 第2 相代謝反応の抱合代謝反応
 2.11 加水分解の代謝反応
 2.12 アルデヒドオキシダーゼの関与する酸化反応
3.　バイオロジカル医薬品の薬物代謝物の構造解析事例
 3.1　醗酵産物のバイオロジカル医薬品
4.　ペプチド医薬品
 4.1　FK565等の醗酵産物 (上記)
 4.2　FK888(合成修飾ペプチド医薬品)
5.　タンパク質医薬品の代謝物の構造解析
 5.1　ソマゾンの代謝物の構造解析
 5.2　薬物の活性代謝物とタンパク質の共有結合複合体の構造解析
6.　核酸医薬品
 6.1　CREB/CRE
 6.2　PF4プロモーター遺伝子に結合する転写因子
 6.3　2本鎖オリゴDNAヌクレオチド デコイ、アプタマー、siRNA

第4部　薬物代謝物の遺伝毒性のリスク評価方法とストラテジー
1. 薬物代謝物
 1.1. 医薬品開発における代謝物の意味
 1.2. 薬物代謝
2. 遺伝毒性試験
 2.1. 遺伝毒性試験の役割
 2.2. 直接遺伝毒性物質と間接遺伝毒性物質
 2.3. 遺伝毒性試験の原理
3. 代謝物の遺伝毒性試験の実際と課題
 3.1. 薬物代謝に関する課題
 3.2. 試験系に関する課題
 3.3. 閾値の問題
4. 開発段階での薬物代謝物の遺伝毒性の評価方法とストラテジー
 4.1. 開発ステージに依存した代謝物の遺伝毒性評価
 4.2. 開発前期のストラテジー:ヒト潜在的代謝物と遺伝毒性の予測
 4.3. 開発後期のストラテジー:新たに見出されたヒト代謝物の管理

第5部　代謝物に関する薬物濃度分析と分析法バリデーション
1.　薬物濃度分析法
 1.1 前処理　1.2 分離
 1.3 検出
 1.4 LC-MS法を用いた薬物濃度分析の注意点
2.　分析法バリデーションと判定基準
 2.1 試料の調製　2.2 正確さと精密さ
 2.3 選択性(Selectivity)　2.4 定量下限(Lower Limit of Quantification)
 2.5 検量線(Calibration Curve)　2.6 真度及び精度(Accuracy and Precision)
 2.7 マトリックス効果(Matrix Effect)
 2.8 回収率(Recovery)　2.9 キャリーオーバー(Carry Over)
 2.10 希釈妥当性(Dilution Integrity)
 2.11 安定性(Stability)　2.12 フルバリデーション
 2.13 パーシャルバリデーション　2.14 クロスバリデーション
3. 実試料分析の留意点と判定基準
 3.1 検量線　3.2 QC試料
 3.3 システム適合性確認　3.4 再分析
 3.5 ISR(Incurred Sample Reanalysis)
4.　報告書の作成と記録
 4.1 バリデーション報告書　4.2 実試料分析報告書

第6部　ヒトと動物で異なる代謝物プロファイルと毒性予測・評価方法
1. 代謝物プロファイリング
 1.1 開発初期での代謝物の標準物質とプロファイリング
 1.2 代謝物の網羅的調査
 1.3 動物とヒトでの代謝物プロファイリング結果と判断
2. 薬物動態と動物種差
 2.1 進化における動物種差の事例
 2.2 製薬における動物種差と薬物動態の比較検討
3. 人種差の問題
 3.1 ニコチン代謝における人種差と動物数値との比較事例
 3.2 ヒト特有代謝物における諸問題
 3.3 ヒト代謝物に関する検討・評価方法

第7部　CTD申請を見据えた代謝物に関する各開発段階で取得するデータと記載方法
　　～薬事戦略を見据えた具体的な実施時期や順序～
1. CTD記載方法
 1.1 記載場所
  1.1.1　非臨床に関する概括評価
  1.1.2　臨床に関する概括評価
  1.1.3　非臨床試験に関する概要文及び概要表
  1.1.4　臨床概要
 1.2　留意すべき事項
2 開発段階における申請データの取り方及び戦略
 2.1 代謝試験の実施時期
 2.2 ヒトマスバランス試験
 2.3 新たな手法

第8部　薬物代謝における照会事項と再照会・追加調査を防ぐための上手な回答方法
1. 薬物動態試験における周辺環境と規制当局の考え方
 1.1. 薬物動態試験のガイドライン発出とCTD記載方法
 1.2. 代謝物の安全性試験について
 1.3. 薬物相互作用試験について
2. 薬物動態試験に関する照会事項の具体例と考察
 2.1. 新薬申請資料の審査体制と薬物動態試験の照会発出について
  2.1.1 照会になる根本的理由と考えるべきこと
  2.1.2 それぞれの適応患者にむけた薬物動態と薬力学(PK-PD)データ
  2.1.3 薬物相互作用試験の成績
  2.1.4 バイオ医薬品の薬物動態試験の成績
  2.1.5 申請資料における非臨床薬理試験資料の役割
 2.2. 薬物動態試験に関する照会事項の実例
  2.2.1 組織分布に関するデータに対する照会事項事例
  2.2.2 薬物動態の線形性に関する照会事項事例
  2.2.3 動物種の個体差に関する照会事項事例
  2.2.4 臨床薬物相互作用(薬物代謝)に関する照会事項事例
  2.2.5 体重、性別、人種差に関する照会事項事例
  2.2.6 薬物動態学的相互作用(トランスポーター)に関する照会事項事例
  2.2.7 マスバランスとヒト代謝物に関する照会事項事例
 2.3 FDA及びEMAからの照会事項事例と特徴
 2.4. これからの薬物動態における審査方法
  2.4.1 最近のPMDAの動きと電子データについての考え方