

ブロック共重合体ミセル医薬品に関する 欧州医薬品庁との共同文書について

2014.1.16

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 加藤くみ子

レギュラトリーサイエンス学会 第10回シンポジウム
～ナノメディシンの実現に向けて～

内容

1. 背景

2. リフレクションペーパー概要

1. 序文 2. 適用範囲

3. 考察

3.1 化学、製造、及び品質管理

3.2 非臨床試験

3.3 ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

4. 結論

5. 用語集

3. 今後の課題

ナノテクノロジーを医薬品へ応用する目的

意図された新たな特性の付与

■ 体内動態の向上

バイオアベイラビリティ
生体内安定性
標的性の向上など

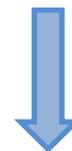
■ 徐放性の付与

■ 難溶性薬物の溶解性の向上

■ 多機能性付与

例) アクティブターゲティング
診断Therapy+治療Diagnostics

副作用の軽減、有効性の向上
毒性や難溶性等の理由で従来利用
できなかった薬物の有効利用 等



疾患の治療あるいは診断に有益な
進歩をもたらすことが期待

ナノテクノロジーを応用した医薬品(ナノ医薬品*)

日本で認可された主なナノ医薬品*

分類	商品名	薬効分類名	販売開始年
リポソーム製剤	ビスサイン®	加齢黄斑変性症治療剤	2004年
	アムビゾーム®	ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤	2006年
	ドキシル®	抗悪性腫瘍剤	2007年
鉄ナノ粒子製剤	リゾビスト®	MRI用肝臓造影剤	2002年
	フェジン®	鉄欠乏性貧血治療剤	2007年**
ナノ結晶製剤	イメンド®	選択的NK ₁ 受容体拮抗型制吐剤	2009年
	ゼプリオン®	持続性抗精神病剤	2013年
その他のナノ医薬品	アブラキサン®	抗悪性腫瘍剤	2010年

*現時点でナノ医薬品の定義は存在しませんが、サブミクロン以下のナノメートルサイズの構成要素を含む医薬品を記しました。

**フェジン静注40mgとしての販売開始年

ナノ医薬品評価への厚生労働省の取り組み

国立衛研薬品部内にナノ医薬品、DDS製剤の評価研究を行う第4室が設置される(2008年)

ナノ医薬品に関する国際専門家会議(日米欧加)への参画 (2009年-)

■ 電話会議への参画

規制動向、科学的知見等の情報交換

■ 第1回国際ワークショップ(欧州医薬品庁(EMA)主催)への参画 (2010年9月2-3日)

・スコープ: ナノ医薬品の重要な特徴や新たな科学的知識。

・目的: ナノ医薬品に特有の科学的特徴について明らかにし、将来に備えるために国際的なレベルで本分野における経験を共有する。

・アウトプット: 明らかにされた課題や新たに生じつつある科学的側面についてまとめる。

Summary report: http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/nano_j.html

■ 東京大学 片岡一則教授による「ブロック共重合体ミセル製剤に関するwebセミナー」(EMA主催)の共催

(2011年11月29日)

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する 厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー

ブロック共重合体ミセル医薬品



国際的に急速に発展・革新的技術を利用

品質、有効性、安全性の確保の観点より、規制当局間で早期の共通認識整備の必要性



厚生労働省と欧州医薬品庁は、ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する共同の
リフレクションペーパー作成に着手

(2011年12月に厚生労働省から欧州医薬品庁にFirst draft提示)

■ Rapporteur; Kumiko Sakai-Kato

■ Co-Rapporteur; Ruth Duncan

■ MHLWとEMAとの議論

対面会議(2012年3月15-16日)

電話会議

メールベースでの議論

参考文献“Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators’ initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines”. [Nanomedicine \(Lond\). 8, 849-856 \(2013\).](#)

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する 厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー

2013年2月1日－3月31日 意見公募



国内・国外からのコメントを踏まえ、MHLWとEMAとの議論を
経て最終化



2014年1月10日（日欧同日発出）

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する
厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー

薬食審査発0110第1号 平成26年1月10日

質疑応答集 事務連絡

**Joint MHLW/EMA reflection paper on the development
of block copolymer micelle medicinal products**

ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する 厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー

リフレクションペーパーとは：EMAから発出されている文書で、特に新しい分野で経験が限られている領域やトピックスに関して、議論の現状を伝えたりコメントを求めたりする目的で作成される文書であり、将来ガイドラインその他の関連文書が作成される際にはその参考となり得るものである。

EMA: Procedure for European Union Guidelines and Related Documents within the Pharmaceutical Legislative Frameworkより

本リフレクションペーパーは、ブロック共重合体ミセル製剤を評価するときの**一般原則について考察**するが、品質、非臨床又は臨床の特定の方策について規定することを目的としていない。

リフレクションペーパー本文より

ナノ医薬品に関する勉強会の開催

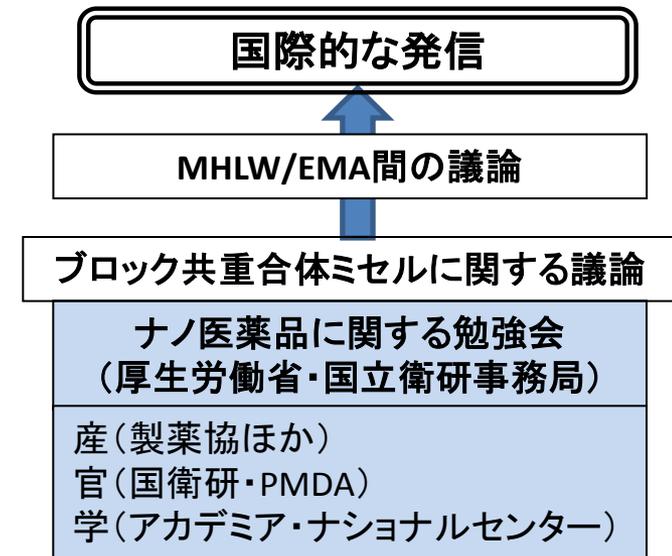
ナノ医薬品に関する勉強会の開催（10回開催 2014.1現在）

事務局：厚生労働省審査管理課、国立衛研薬品部

議題：ナノ医薬品の品質・有効性・安全性を確保するために必要な要件等について

主な議題

- ・ブロック共重合体の評価に関する議論
- ・ナノ医薬品のトラッキング（分類と情報収集の手段）
- ・ナノテクノロジーと医薬品に関する欧米規制文書
- ・経口固形製剤に用いられるナノメートルサイズの添加剤（研究報告）
- ・ナノ医薬品国際ワークショップの開催について



ナノ医薬品に関する勉強会構成 (2014.1現在)

事務局

安田尚之 (厚生労働省審査管理課 企画官)
猪熊泰子 (厚生労働省審査管理課 国際化専門官)
加藤くみ子 (国立医薬品食品衛生研究所・審査管理課併任)

勉強会メンバー

産 久田茂 (あすか製薬株式会社)
花田博幸 (ナノキャリア株式会社)
中西健 (日本化薬株式会社)
小崎雅人 (興和株式会社)

官 川西徹 (国立医薬品食品衛生研究所)
奥田晴宏 (国立医薬品食品衛生研究所)
小野寺博志 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
松田嘉弘 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)
平野舞 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

学 片岡一則 (東京大学)
松村保広 (国立がん研究センター東病院)
原島秀吉 (北海道大学)
西山伸宏 (東京工業大学)

リフレクションペーパー概要

1. 背景

2. リフレクションペーパー概要

1. 序文 2. 適用範囲

3. 考察

3.1 化学、製造、及び品質管理

3.2 非臨床試験

3.3 ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

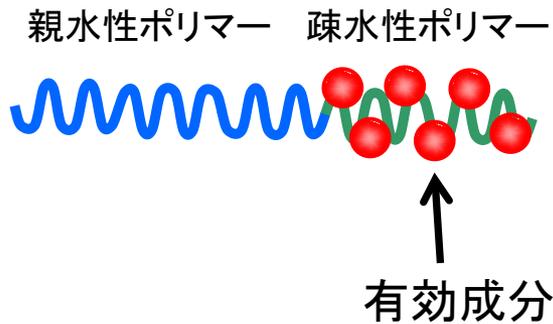
4. 結論

5. 用語集

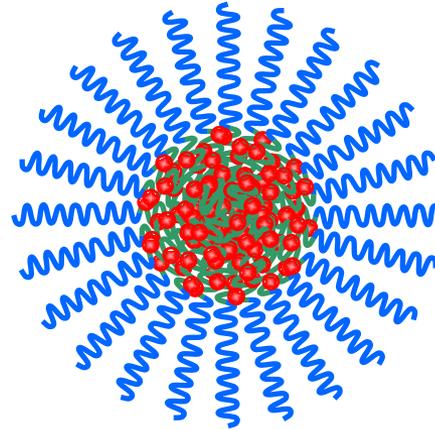
3. 今後の課題

ブロック共重合体ミセル医薬品について

有効成分が共有結合している事例



自己組織化
水性媒体中



有効成分が物理的に内包される事例

自己組織化



有効成分

ミセル形成の駆動力

・疎水性相互作用、静電相互作用、高分子-金属錯体形成、水素結合など

* 図は理解を助けるための模式図です。

ブロック共重合体ミセル医薬品について

ブロック共重合体の代表例

・ABタイプ



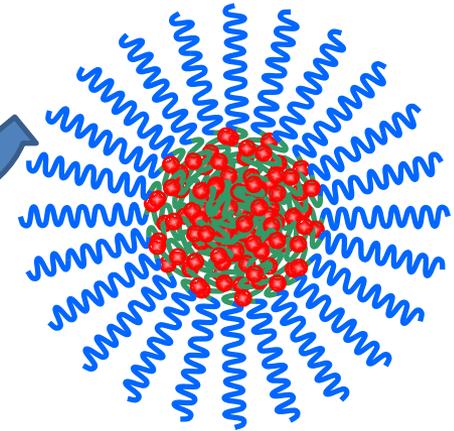
・ABAタイプ など



ホモポリマー



添加

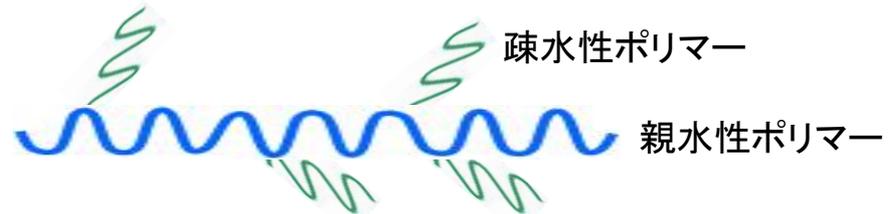


ミセルの安定化
放出速度の制御
有効成分の封入量増加
粒子サイズの制御 など

質疑応答集

参考) グラフト型共重合体ミセル

⇒ 今回のペーパーの適用範囲外



ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する 厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー

目次

1. 序文

2. 適用範囲

3. 考察

3. 1. 化学、製造、及び品質管理

3. 1. 1 医薬品品質

3. 1. 2 組成・性状

3. 1. 3 品質の特性解析

3. 1. 4 製造工程及び工程管理

3. 1. 5 製品規格

3. 1. 6 安定性

3. 1. 7 開発段階における製法の変更

3. 2. 非臨床試験

3. 2. 1 概論

3. 2. 2 非臨床薬物動態

3. 2. 3 非臨床薬力学

3. 2. 4 安全性薬理試験

3. 2. 5 毒性試験

3. 3. ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

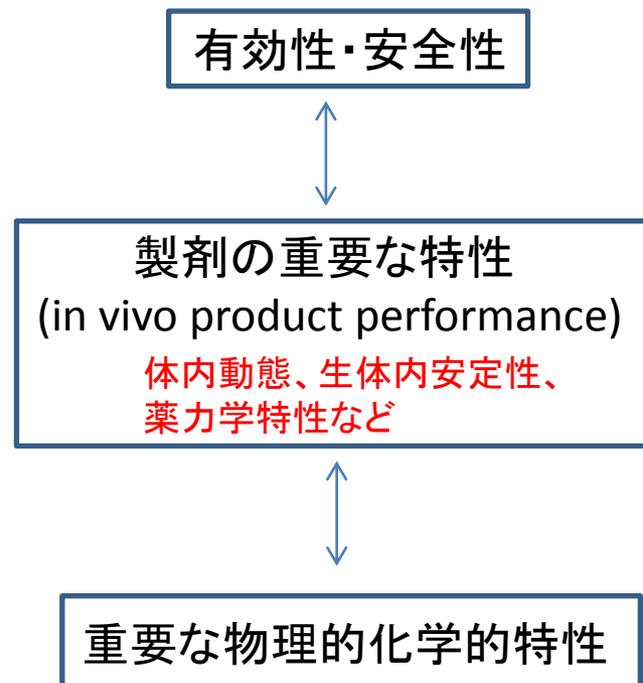
4. 結論

5. 用語集

付属文書 各地域のガイドライン

1. 序文

サイズ、表面電荷、組成及び安定性などブロック共重合体ミセルに固有の物理的・化学的性質は、提案されるすべての適応例において、安全性と有効性の重要な決定因子となる可能性がある。



2. 適用範囲

本文書は、内包された又はブロック共重合体に結合した有効成分のin vivoでの薬物動態、安定性及び体内分布に作用するように創製されたブロック共重合体ミセル製剤の製剤開発、非臨床試験及び初期の臨床試験について、基本的な情報を提供するものである。本リフレクションペーパーでは静脈投与製剤に焦点を当てているが、概説する原則は他の投与経路のブロック共重合体ミセル製剤にも適用できるものと思われる。有効成分となるものは、低分子化学合成品、核酸、又はペプチドやタンパク質等の生物起源若しくはバイオテクノロジー由来成分である。

開発者は、予定される臨床上の用途に関連する品質及び非臨床特性を規定するための新規試験法について積極的に協議することを推奨する。

質疑応答集

新規試験法の事例については、解説論文をご参照ください。

「ブロック共重合体ミセル医薬品の評価」
医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol44,NO.12, p968-975, 2013

2. 適用範囲

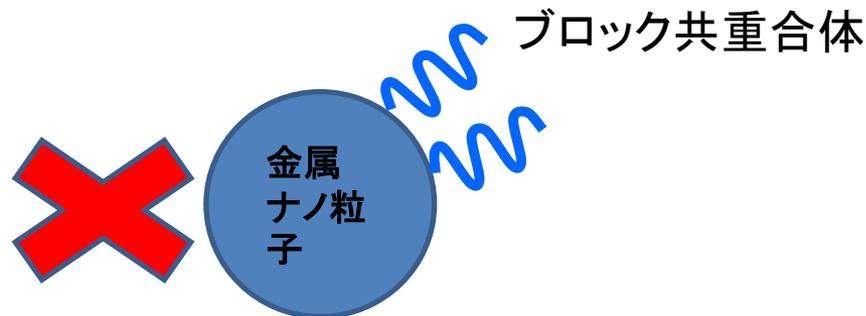
本書はリフレクションペーパーであり、関連するICHガイドライン(上に掲載)及び各地域のガイドライン(付属文書I及びII)と照らし合わせて読むこと。

付属文書I : MHLW

付属文書II : EMA

脚注

本文書では市販後に関わる事項は考察していない。ホモポリマーや金属など他の物質から成るナノ粒子のコーティング剤としてブロック共重合体を用いる医薬品についても、本文書の範囲外である。



質疑応答集

3. 考察

3. 1 化学、製造、及び品質管理

Chemistry, manufacturing , and controls

3. 1. 化学、製造、及び品質管理

3. 1. 1 医薬品品質

3. 1. 2 組成・性状

3. 1. 3 品質の特性解析

3. 1. 4 製造工程及び工程管理

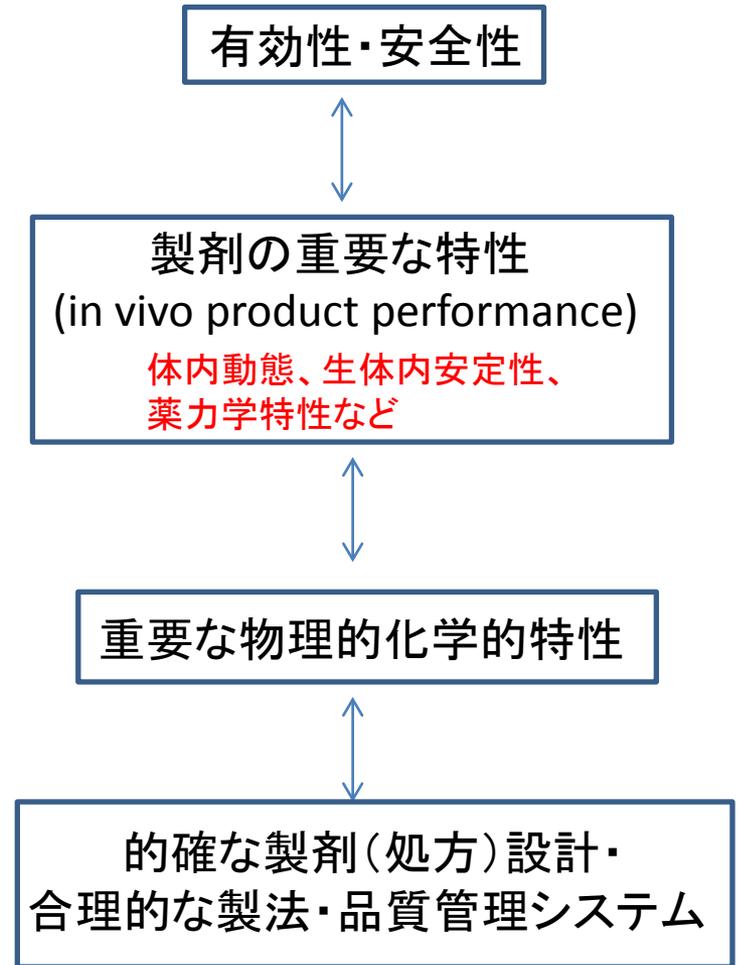
3. 1. 5 製品規格

3. 1. 6 安定性

3. 1. 7 開発段階における製法の変更

3.1.1 医薬品品質

ブロック共重合体ミセル製剤の安全性と有効性を左右するin vivoでの薬物動態及び薬力学特性に大きく影響する重要品質特性を明らかにすることが重要である。関連する物理的・化学的性質を規定する特性値を適切に特定することは、ブロック共重合体ミセル製剤の品質を確保するために重要である。



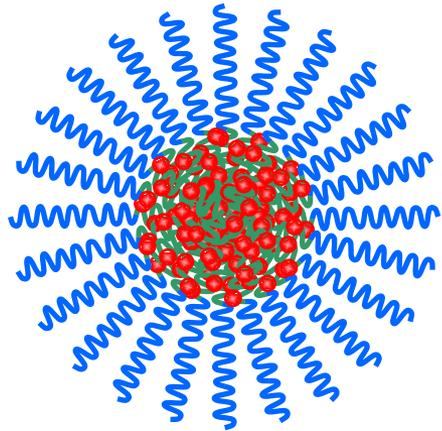
* 図は理解を助けるための模式図です。

3.1.3 品質の特性解析

A. ブロック共重合体を含む成分



B. ブロック共重合体ミセル製剤



* 上図は理解を助けるための模式図です。

3.1.3 品質の特性解析

A. ブロック共重合体を含む成分の特性解析

- ブロック共重合体の化学構造
- ブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体の場合、化学結合の化学的特性及び安定性
- 不純物プロファイル (たとえば、高分子不純物) 質疑応答集
 - 高分子不純物の例
 - ABタイプのブロック共重合体におけるAのみ、又はBのみから成るポリマー
 - 重合度(分子量)が規格値を外れるブロック共重合体
 - 合成の過程で生じた、表示の化学構造と異なる不純物 など

3.1.3 品質の特性解析

B. ブロック共重合体ミセル製剤

・ブロック共重合体ミセルに関連する特性

- ブロック共重合体ミセルのサイズ(平均値及び分布プロファイル)
- 形態
- ゼータ電位
- **その他の表面物性(例えば、標的性を有するリガンド分子など)**
- 会合数
- ナノ構造の濃度依存性(臨界ミセル濃度(cmc)又は臨界会合濃度(cac)と表現される場合もある。ブロック共重合体によっては、このパラメータが低値すぎて、現在の分析技術を用いて測定できない場合があることに留意すべきである。)
- 薬物封入量
- **化学構造** ← **例: ブロック共重合体と有効成分との化学結合やミセル形成時に形成される化学結合など**
- 有効成分の物理的状态
- 粘度
- 血漿や関連媒体中でのブロック共重合体ミセルのin vitro安定性
- 血漿や関連媒体中でのブロック共重合体ミセル製剤からの有効成分のin vitro放出
- 血漿や関連媒体中でのブロック共重合体のin vitroの分解

質疑応答集

3.1.3 品質の特性解析

B. ブロック共重合体ミセル製剤

・In vivoでの挙動に関連する特性

- 浸透圧
- **表面に結合した有効成分の部分(例えば、抗体など)**
- 放出速度、及び体内で有効成分が放出される部位
- ブロック共重合体の分解速度、及び体内で分解される部位

質疑応答集

In Vitro 放出試験

ブロック共重合体ミセルのin vivoにおける安定性を予測するために、**信頼性、識別力のあるバリデートされたin vitro評価試験を確立し**、生理的／臨床的に適切な溶媒中でブロック共重合体ミセルからの有効成分の放出を測定すべきである。そのような品質管理試験としてのin vitro試験の有用性を適切に示すべきである。しかし、必ずしもin vitroとin vivoの相関を確立できるわけではないかもしれない。

- ・循環血中における放出。
- ・標的作用部位における放出。用いる試験液は、ブロック共重合体ミセル使用時の生理的環境を反映していること。
- ・保管中の安定性を規定。

3.1.3 品質の特性解析

ブロック共重合体の成分自体(有効成分ではない)が臨床上的有効性や安全性に影響するような生物活性を有している場合は、その生物活性に重要な力価及び物理的・化学的性質について、品質の特性解析の一部として評価すること。

臨界会合濃度(cac)が比較的高い特定のブロック共重合体から成るミセルで、解離後のブロック共重合体が、P糖タンパク質などのトランスポーターの機能に影響を与えるよう設計されている事例。

質疑応答集

Valle, JW et al.

Invest New Drugs 29, 1029-37, (2011)

A Phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction.

3.1.7 開発段階における製法の変更

製造工程変更前後の製品間の**同等性／同質性(コンパラビリティー)評価にあたっては、生物薬品に関して考え出された原則の適用を考慮することも重要である**。同等性／同質性評価に関するこの原則は、ICH Q5E(生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品)の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価について)ガイドラインの1.4節に概説されている。

■**同等性／同質性**とは、必ずしも変更前および変更後の製品の品質特性が全く同じであるということの意味するものではなく、変更前後の製品の類似性が高いこと、ならびに、品質特性に何らかの差異があったとしても、既存の知識から最終製品の安全性や有効性には影響を及ぼさないであろうことが十分に保証できることを意味する。(ICHQ5E 1.4節 一般原則より)

- (1)製法変更前後の製品間の同等性/同質性評価 (ICHQ5E)、(2) バイオ後続品 (Biosimilar) の先行医薬品との同等性/同質性評価 において用いられる。
- 製法変更前後の製品が品質面において高度に類似する (highly similar) とともに、例え品質面に差があるとしても有効性や安全性に有害な影響はない。(ICHQ5E)
- まず品質比較試験、さらにケースバイケースの原則で非臨床、臨床評価を交えて評価

Comparability「同等性/同質性」—ナノ医薬品—

バイオ医薬品

有効成分の特殊性

- ・有効成分の同一性の確認が困難
(高次構造)
- ・糖タンパク質など不均一性

不純物評価の特殊性
免疫原性

有効成分の
類似性の評価

体内動態(分布、代謝、排泄)への影響
生物活性への影響

品質および体内動態(血中濃度)データの比較のみでは臨床効果の同等性保証ができないケースが多い

キャリア型ナノ医薬品

(ブロック共重合体ミセル医薬品など)

製剤の特殊性

- ・多くの場合、有効成分は同一
- ・添加物の原料、組成、製法が複雑化
- ・形状、表面物性等物理化学的特性が複雑化

製剤の類似性の評価

有効成分の体内動態を変え得るように設計

- ・血中滞留性
- ・放出性
- ・標的性

製剤の品質および体内動態(血中濃度)データの比較のみでは臨床効果の同等性保証ができない場合が予想される

Comparability

3. 考察

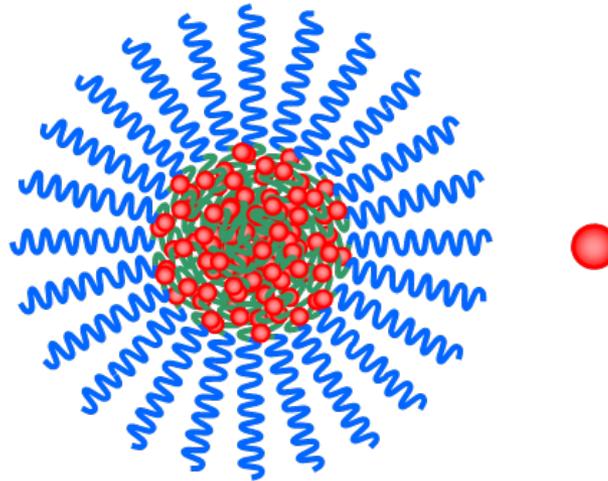
3. 2 非臨床試験

3. 2. 非臨床試験

- 3. 2. 1 概論
- 3. 2. 2 非臨床薬物動態
- 3. 2. 3 非臨床薬力学
- 3. 2. 4 安全性薬理試験
- 3. 2. 5 毒性試験

3.2.1 概論

有効成分をブロック共重合体ミセル製剤として投与することにより、**薬物動態学的特性が著しく変化することがある**。すなわち、分布容積とクリアランスが変化し、半減期が延長し、組織分布が変化することがある。有効成分をブロック共重合体ミセル製剤として投与するとき、薬物動態特性だけでなく、**薬効及び安全性も著しく変化することがある**。さらに、ブロック共重合体(有効成分を含まない)によっては、それ自身が臨床上的有効性及び安全性に影響するような固有の生物活性を示す場合もあることも知られている。ブロック共重合体ミセルに内包された有効成分の**細胞への取り込み**が、エンドサイトーシスによる経路に限定される場合もある。



* 上図は理解を助けるための模式図です。

3.2.2 非臨床薬物動態

ポリマーは徐々に解離し、有効成分は徐々に放出される

どこまでが内包された有効成分か、その定義は難しい

⇒有効成分の測定対象

- ・血液、血漿、又は血清中： **総濃度と遊離濃度**
- ・組織： **総濃度**

用語集

5) **遊離の有効成分**：化学結合又は物理的内包によってブロック共重合体ミセルの内核に取り込まれていないが、その製剤の中に存在している有効成分。遊離の有効成分は、投与後、ブロック共重合体ミセル製剤から放出されるだろう。このリフレクション・ペーパーで、「遊離」という用語は、血漿又は血清タンパク質から有効成分が解離することを意味するものではない。

参考)リポソーム

- ・ **内包された**有効成分
- ・ **遊離の**有効成分

Draft Guidance
FDA 2002

3.2.2 非臨床薬物動態

ICH S3 (S3AとS3B)、S6(R1) 及びM3 (R2)で推奨している情報に加えて、ブロック共重合体ミセル製剤に固有である以下のパラメータについても評価すべきである。

- **血液、血漿又は血清中の総有効成分及び遊離の有効成分**の両方について、ブロック共重合体ミセル製剤のC_{max}、半減期及びAUCなどの薬物動態パラメータ。
- **予定される臨床使用法及び投与経路に関連する臓器や組織中におけるブロック共重合体ミセル製剤の体内分布**。具体的には、**有効成分の総量**が求められる場合がある(分析法を参照)。時間経過を正確に定量するよう慎重に選んだ試料採取時点・期間を用いていることを説明した上で、体内分布の経時的変化を得るべきである。
- 血液、血漿又は血清中の有効成分の総濃度、遊離の有効成分濃度及び代謝物濃度、さらに臓器や組織中の有効成分の総濃度及び代謝物濃度について、その時間経過を正確に定量するために、**試料採取時点及び採取期間を慎重に選択する**必要がある。試料採取スケジュールの決定に際しては、投与後のブロック共重合体ミセルの安定性や、特定の臓器や組織への局在プロファイル等の要素を考慮すべきである。
- ブロック共重合体ミセル製剤と単独投与された有効成分について、**薬物動態を比較することを推奨する**。そのような比較試験は、単独投与された有効成分よりも、ブロック共重合体ミセル化したほうが、薬物動態が優れているとの主張を実証するのも役立つと思われる。

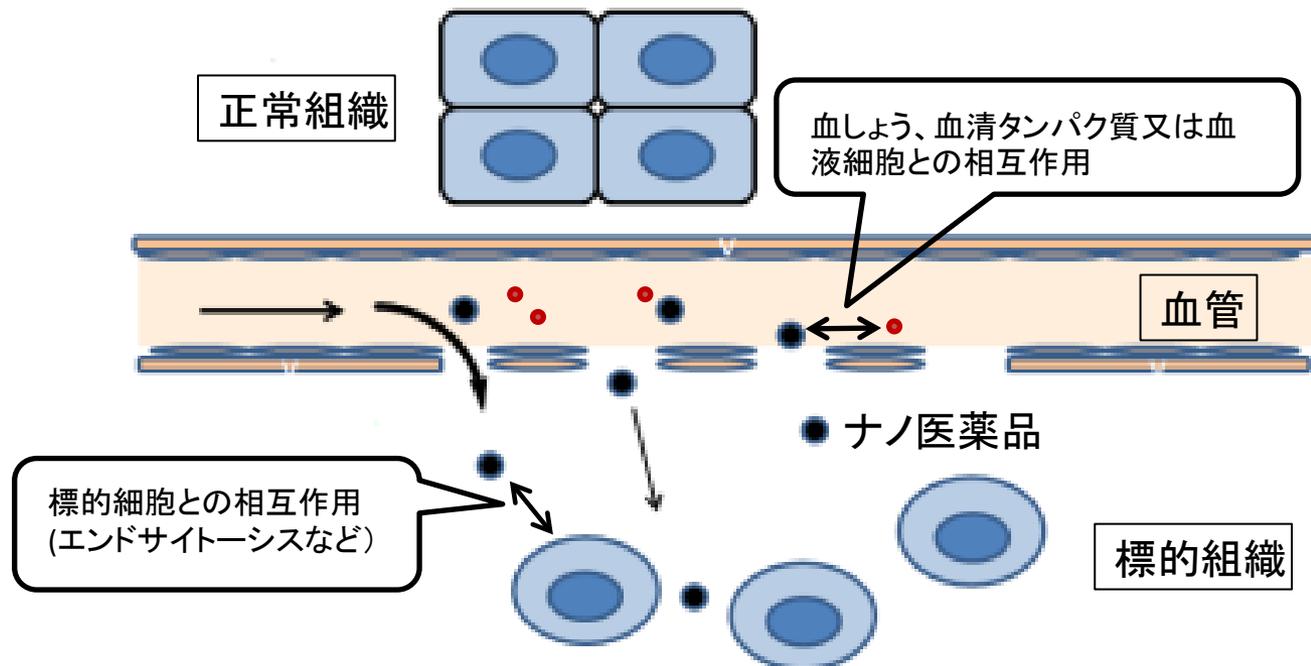
3.2.2 非臨床薬物動態

•静脈内に投与したブロック共重合体ミセルのタンパク質及び細胞との相互作用について考察することも重要であるだろう。そのような要因が、ナノ技術を応用した医薬品の体内分布、安定性及び安全性に影響する可能性があることが知られているからである。

評価法の事例については、**解説論文**をご参照ください。

「ブロック共重合体ミセル医薬品の評価」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス
Vol44,NO.12, p968-975, 2013

質疑応答集



ナノ医薬品とタンパク質・細胞との相互作用の模式図*

* 本図は主として静脈注射製剤の事例であり、理解を助けるための模式図です。

3.2.2 非臨床薬力学

非臨床薬力学試験は、適切な裏付けのあるin vitro(可能であれば)及びin vivoでのモデルにおいて薬力学反応を実証できなければならない。適切な投与経路、及び予定された臨床使用に応じた投与量・投与計画によりin vivo評価を行うべきである。その薬理学的モデルが適切であるかどうかについては、ブロック共重合体ミセル製剤の薬物動態、並びに単独投与した有効成分での薬力学及び薬物動態を考慮し評価するべきである。

ブロック共重合体ミセル製剤の化学的組成及び物理的・化学的性質(サイズ、表面電荷及び有効成分の放出速度を含む)は、薬力学特性に影響する。作用機構を考察するための試験をデザインする際に考慮すべき要素には、次のようなものがある。

- 有効成分の体内動態(in vivoにおける有効成分の放出部位と放出速度)
- 投与後、あるいはエンドサイトーシス又は他のシステムによる細胞内への取り込み後のミセル(ブロック共重合体又は他の安定化成分)の体内動態

ミセルの薬力学については、in vitro及びin vivoの薬力学モデルを用いて評価する必要がある。In vitro及びin vivoの両モデルを用いてミセルの薬力学を評価できない場合は、開発者はその妥当性を十分に示すべきである。

3.2.5 毒性試験

毒物学的プロファイル及び暴露－反応関係の両方を評価するために、ICH安全性ガイドラインに基づいて、**ブロック共重合体ミセル製剤を評価する適切な毒性試験**を実施すべきである。

事例等は、**解説論文**をご参照ください。

「ブロック共重合体ミセル医薬品の評価」医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス Vol44,NO.12, p968-975, 2013

勉強会で議論された主な論点

- ・ポリマーと有効成分間における結合様式による評価の違い
 - 有効成分とポリマー部分が(分子内)化学結合を形成していない場合(例えば疎水的相互作用などがあるだろう)
 - 有効成分とポリマー部分との間がミセル形成後に(分子内)化学結合を形成する場合(例えば共有結合, 高分子-金属錯体形成などがあるだろう)
 - 有効成分とポリマー部分が(分子内)化学結合を形成している
- ・キャリアとなるポリマーの安全性の評価
 - 有効成分を含まないポリマー部分単独の評価の在り方
 - 新規な添加物とされた場合の評価の在り方
- ・有効成分が新規な場合や既に有効成分の毒性評価が終了している場合の評価の在り方

3.2.5 毒性試験

追加の試験

ブロック共重合体ミセル製剤やその製造に用いるブロック共重合体の物理的・化学的性質や薬物動態特性に応じて、標的臓器の機能評価が必要となることがある。
ナノ技術を応用した医薬品の中には、輸注反応を引き起こす可能性のあるものがある。補体活性、血液毒性、抗原性、あるいは免疫毒性(ICH S8)を検討するための試験は、ブロック共重合体ミセル製剤の性質に応じて考慮する必要がある。

↓
ナノ医薬品の輸注反応(インフュージョンリアクション)

: リポソーム製剤においては、補体活性化が輸注反応の主要な要因であることが報告されている。

3.3 ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

ブロック共重合体ミセル製剤は、有効成分の体内分布を変えるように設計されることが多い。したがって、ICH S3 (S3AとS3B)、S6(R1)、M3 (R2)、及び(適宜、各地域のガイドライン)薬食審査発0402第1号(平成24年4月2日)又は EMEA/CHMP/SWP/28367/2007 で推奨している情報に加えて、ヒト初回投与試験を検討する際は、ブロック共重合体ミセル、有効成分、予定される臨床使用法及び投与経路など、ブロック共重合体ミセル製剤に固有の非臨床薬物動態データを考慮することが重要となる。

非臨床試験について

- 血液、血漿又は血清中の総有効成分及び遊離の有効成分の両方について、ブロック共重合体ミセル製剤のC_{max}、半減期及びAUCなどの薬物動態パラメータ
- 標的病変部位及び主要臓器におけるブロック共重合体ミセル製剤の分布。具体的には、標的病変臓器及び主要臓器における有効成分の総量、並びに十分な期間にわたる多数の時点での時間プロファイル。

ヒトにおける用量制限毒性は、通常の医薬品と同様な判断が可能であるが、過敏症反応は必ずしも用量依存的でないため例外である。

3.3 ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

各ブロック共重合体ミセル製剤の重要品質特性の候補を特定し、当該重要品質特性により3.1節で述べたように恒常性を評価するべきである。品質特性の恒常性は、非臨床試験で用いた製品とヒト初回投与試験で用いた製品との間で確認するべきである。また、その試験手順は、ヒト初回投与試験を開始する前に確立しておくべきである。ヒト初回投与試験の前に非臨床試験用ブロック共重合体ミセル製剤製造時の製造工程が変更された場合は、同等性／同質性を確認するか、又はその他の方法で妥当性を示すべきである。

ブロック共重合体ミセル製剤が、ヒト初回投与試験の期間中、安定であることを確保する安定性試験が求められる。

用語集と付属文書

用語集

この用語集は、以下の用語が本文書でどのように用いられているかを説明するためのものである。

各地域のガイドライン

付属文書I : 厚生労働省

付属文書II : 欧州医薬品庁

内容

1. 背景

2. リフレクションペーパー概要

1. 序文 2. 適用範囲

3. 考察

3.1 化学、製造、及び品質管理

3.2 非臨床試験

3.3 ヒト初回投与試験において考慮すべき事項

4. 結論

5. 用語集

3. 今後の課題

今後の課題

1. 更なる科学的知識の蓄積
2. 国際的なワークショップの開催
3. 規制側による専門的知識の蓄積、基盤構築

ナノ医薬品(ナノメディシン)に関する参考情報

ナノ医薬品とは？

ナノ医薬品関連ガイドライン

国際的な協力

ナノ医薬品に関する
レギュラトリーサイエンス研究

ナノ医薬品関連
国際ワークショップ

ナノ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究

国立医薬品食品衛生研究所で進められているナノ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究について紹介いたします。本研究では、ナノ医薬品の開発環境整備のために、品質、有効性、安全性の観点から、ナノ医薬品の適切な評価戦略を構築することを目的としております。

1. ナノ医薬品の評価法の開発とガイドライン作成に関わる研究

- ・化学、製造、及び品質管理において考慮すべき事項の整理
- ・非臨床薬物動態、薬力学、毒性試験において考慮すべき事項の整理
- ・ヒト初回投与試験において考慮すべき事項の整理

http://www.nihs.go.jp/drug/section4/nanomedicine_j/nano_j.html

謝辞

厚生労働省

ナノ医薬品に関する勉強会メンバーの皆様