

(別添)

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
2. 適用範囲	3
3. 考察.....	4
3. 1. 化学、製造、及び品質管理.....	4
3. 1. 1 医薬品品質.....	4
3. 1. 2 組成・性状.....	4
3. 1. 3 品質の特性解析.....	4
3. 1. 4 製造工程及び工程管理.....	6
3. 1. 5 製品規格.....	7
3. 1. 6 安定性.....	8
3. 1. 7 開発段階における製法の変更.....	9
3. 2. 非臨床試験.....	9
3. 2. 1 概論.....	9
3. 2. 2 非臨床薬物動態.....	10
3. 2. 3 非臨床薬力学.....	11
3. 2. 4 安全性薬理試験.....	12
3. 2. 5 毒性試験.....	12
3. 3. ヒト初回投与試験において考慮すべき事項.....	12
4. 結論	13
5. 用語集	13
付属文書 各地域のガイドライン	15

1. 序文

難溶性、強毒性、あるいは不安定薬物の送達性の改善、組織に対する標的性の向上、あるいは高分子医薬品の細胞質への送達効率向上を目的とした、薬物送達技術の開発に多くの関心が集まっている。その一つの方策としてブロック共重合体ミセルの開発が進められている。ブロック共重合体ミセルは、主としてAB型ブロック共重合体が自己組織化することで形成されるミセルであり、より複雑な組成も提案されている。有効成分は、化学的な結合又は物理的内包により、ブロック共重合体ミセル製剤の内核に取り込まれる。両親媒性のブロック共重合体は、水性媒体中で自発的に会合してミセルを形成するが、この自己会合を引き起こす典型的な駆動力は疎水性相互作用である。ただし、ミセルの形成を促しミセルの安定性を高めるために他の駆動力が用いられる場合がある。例えば、荷電したブロック共重合体と対となる荷電を有する有効成分の間での静電相互作用、高分子-金属錯体形成及び水素結合などである。また、このシステムに機能的な特徴を追加するケースもある。例えば、標的分子をブロック共重合体に結合する、又はミセルの安定化、放出速度の制御、あるいは有効成分の封入量増加のために他のホモポリマーまたはその他安定化のための機能を加える、などである。どの製品でも、有効成分の一部がブロック共重合体ミセルの外にありバルク溶液中に遊離している可能性がある。

強調すべきことは、上述したようなブロック共重合体ミセル製剤は、主として内核が有効成分の容器の役割を果たし、それが親水性の重合体の外殻で囲まれるように綿密に設計された構造を有していることである。また、臨界会合濃度 (cac) を低くし投与後に循環血中で希釈された後も高い安定性を確保するようにしたり、薬物動態 (標的化など) を最適化したり、また薬物の放出を制御したりするように化学的に設計されることもある。そのように設計されたブロック共重合体ミセルの解離は速度論的に遅く、このような性質は、薬物の内包/可溶化/輸送促進を目的として用いられた従来の界面活性剤型ミセルとは異なっている。さらに、一つのブロック共重合体ミセル製剤の内核に、化学結合 (共有結合も含む) した有効成分をはじめ、複数の成分を含むことができる。

さらには、ブロック共重合体ミセルは、微小血管透過性亢進とリンパ系機能の未発達による排出障害 (Enhanced permeability and retention (EPR) 効果と呼ばれる) のために、固形腫瘍に選択的に集積する可能性のあることが非臨床試験で示された。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。

抗癌剤やタンパク質等を有効成分として含む複数のブロック共重合体ミセル製剤が、現在、非臨床試験又は臨床試験の段階にある。

ブロック共重合体ミセル製剤は、ナノスケールの大きさの成分を一つ以上含み、特定の臨床適応を目指して設計されており、ナノ技術を応用した医薬品と考えられるだろう。

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。

ICH ガイドライン

該当する場合は、次の ICH ガイドラインと照らし合わせて、本書を読むこと。

- ICH 調和3極ガイドライン Q1A (R2) 「安定性試験ガイドライン」
- ICH 「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) の品質に関するガイドライン」 Q5A(R1)-Q5E (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)
- ICH Q6A 「新医薬品の規格及び試験方法の設定」
- ICH Q6B 「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) の規格及び試験方法の設定」
- ICH Q8 (R2) 「製剤開発に関するガイドライン」
- ICH Q11 「原薬の開発と製造 (化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン」
- ICH M3 (R2) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」
- ICH S3A 及び S3B 「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) 及び反復投与組織分布試験に関するガイダンス」
- ICH S4 「動物を用いた慢性毒性試験における投与期間について (げっ歯類及び非げっ歯類の毒性試験)」
- ICH S6 (R1) 「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」
- ICH S7A 「安全性薬理試験ガイドライン」
- ICH S7B 「ヒト用医薬品の心室再分極遅延 (QT 間隔延長) の潜在的可能性に関する非臨床的評価」
- ICH S8 「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン」
- ICH S9 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」

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について、製剤開発、非臨床試験及び初期の臨床試験に関する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。

有効成分がブロック共重合体に化学結合しているか否か、あるいは安定化剤を付加して

いるか否かなど、本システムは複雑であるため、規制当局との早期段階での相談により、各ブロック共重合体ミセル製剤で重要と思われる製剤特性について協議することを推奨する。その際、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。

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（上記掲載）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。¹

3. 考察

3. 1 化学、製造、及び品質管理

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。

以下の項には、ブロック共重合体の品質特性として重要と考えられる特性値を記す。

3. 1. 2 組成・性状

ブロック共重合体ミセル製剤の主な成分は、有効成分、ブロック共重合体である。安定化剤のような他の成分を含む場合もある。

ブロック共重合体ミセル製剤の重要品質特性は、個別の製品毎に注意深く検討する必要がある。以下の特性は特に重要であろう。

- ブロック共重合体ミセル製剤中のブロック共重合体及び有効成分の含量。これらは、モル比及び各重量%の両方で表現すべきである。
- ブロック共重合体（又はブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体）を合成するのに用いられた重合体（ホモ重合体、共重合体など）の組成、平均分子量及び多分散指数
- ブロック共重合体ミセルを形成するのに用いられたブロック共重合体の組成、平均分子量及び多分散指数

許容範囲を設定した場合は、その妥当性を示すべきである。

3. 1. 3 品質の特性解析

次の A,B 項に関連する特性の代表例を以下に示す。

¹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。

A. ブロック共重合体を含む成分

ブロック共重合体の化学組成は、重合体の自己会合を起こすための駆動力に大きな影響を与え、形成されたミセルのサイズ、その他の物理的・化学的性質及び *in vitro* と *in vivo* での安定性にも大きく影響する。重要な特性としては、次のものを含む。

- 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
- 不純物プロフィール（例えば、高分子不純物）

B. ブロック共重合体ミセル製剤

最終製品の品質特性解析に関わる特性は、次のようにいくつか異なるタイプに分類できる。

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ィール）
- 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
- 有効成分の物理的状態
- 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

製造工程に関連する特性

- 再溶解のためのバリデートされた工程
- 無菌性確保のためのバリデートされた工程

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

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* 放出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。

ブロック共重合体の成分自体（有効成分ではない）が临床上の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。

開発者は、日常的にブロック共重合体ミセル製剤に適用するバリデートされた試験項目を定める必要があり、その試験は、適宜上記に例示したものを含め、製剤を特徴づけるために選択した特性に基づいていること。

次の目的のために、識別力があり生理的条件下での *in vitro* 放出試験法を開発することが重要である。

- 循環血中におけるブロック共重合体ミセルからの有効成分、又はブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体の放出を明確にするため。
- 標的作用部位におけるブロック共重合体ミセルからの有効成分、又はブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体の放出を明確にするため。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するため。

試験法は、バッチ間の恒常性を確保するに十分な感度を有していること。このことは、有効成分がブロック共重合体に結合している場合には特に重要である。

3. 1. 4 製造工程及び工程管理

基準を満たす製品を恒常的に製造するためには、各種工程管理を含め製造工程を的確に規定する必要がある。ブロック共重合体ミセル製剤のわずかな変化も、その性能に著しい影響を与えることがある。

安全性と有効性の両面で、製品の性能が恒常的に確保されるよう製造工程を管理すべきである。品質の恒常性を示すデータ及び重要工程と中間体の管理について、情報を提供する必要がある。ICH Q8 (R2)「製剤開発に関するガイドライン」で推奨されている情報に加えて、特にブロック共重合体ミセル製剤に対して推奨されることは、次のとおりである。

ブロック共重合体やブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体を含む成分

該当する場合、合成工程、抽出及び精製の手順を詳細に記述する必要がある。

出発物質については、その起源と規格の情報を提示しなければならない。特に、出発物質が重合体である場合は、その分子量及び分子量分布について、明確に記述するべきである。また製造による不純物及び高分子の反応副産物などの不純物についても明記すること。

製造工程における重要中間体を明らかにし、管理する必要がある。

バイオテクノロジーを応用したあるいは生物起源由来の出発物質又は有効成分を用いる

場合には、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）に対する ICH 品質ガイドライン記載の要件に従う必要がある。

製造工程の変更（例えば製造スケールの変更）による影響を把握するため、当該製品において予見可能なあらゆる結果について、プロセスバリデーション／評価を含めて、慎重に評価する必要がある。

ブロック共重合体ミセル製剤

ブロック共重合体ミセル製剤の製造工程においては、ミセルの形成工程が重要である。ミセル形成が自発的に起こる場合は、ミセル形成工程は、ブロック共重合体の分散工程と同義とみなせることもあるであろう。ミセル形成に他の手法を必要とした場合は、当該工程に伴う重要品質特性（例えば、ミセルのサイズ、溶液の透過度）を管理する必要がある。

ブロック共重合体ミセル製剤は高機能な重合体を含み、必ずしも最終製品の品質試験のみでは品質を明確にできない。ICHQ8(R2)及びQ11に概説されているクオリティ・バイ・デザイン（QbD）の考えに基づき、中間体（ブロック共重合体）及び/又は工程の管理を適切に行うように、強く推奨する。

3. 1. 5 製品規格

適切な規格を設定するために（ICH Q6A 又は Q6B ガイドライン参照）、開発者が早期段階から規制当局と相談することを推奨する。さらに以下に示すようにブロック共重合体ミセル製剤に固有の試験が必要となることがある。

ブロック共重合体を含む成分

ブロック共重合体やブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体に関する試験項目、試験方法及び判定基準について、詳細に記述する必要がある。重合体の平均分子量及びその分布、並びに各成分の組成も評価するべきである。

ブロック共重合体ミセル製剤

ブロック共重合体ミセル製剤は機能性を有した高分子構造体であるため、その重要品質特性は、それぞれ目的とする用途や機能に照らし合わせ規定する必要がある。その特性としては、ミセルのサイズ、ミセルからの有効成分の放出速度、有効成分が生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）である場合は力価などが挙げられるだろう。該当する場合は、アクティブターゲティングのために、ミセルに結合させた標的分子の平均数に関する組成について、その妥当性を示すべきである。

- ブロック共重合体ミセル製剤は、ブロック共重合体ミセルとブロック共重合体ユニマー（有効成分が結合している場合もそうでない場合もある）の混合物である場合があり、それは、ブロック共重合体の個々の性質、有効成分及び試験条件に依存していることに注意する必要がある。したがって、分析試験は、その製剤の状態を考慮し、適切な試験条件と手順で実施すべきである。ブロック共重合体ミセル製剤を希釈する

と、ミセルが解離してユニマーの割合が高まる可能性があるので、試験濃度は慎重に選ぶべきである。

- 確認試験と純度試験については有効成分とブロック共重合体の両方を考慮する必要がある。合成にともなう高分子副産物を含めて、不純物について評価すべきである。意図しない凝集物、沈殿物及び分解物も、不純物とみなすべきである。
- 有効成分が生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）である場合は、力価を規定すべきである。

他に品質特性としては、次のようなものがある。

- ブロック共重合体ミセル製剤の物理的・化学的性質のうち、製品品質に重要であると判断されたもの。ただし、その特性解析試験をすべて規格に含めることを求めているのではない（3.1.3節のブロック共重合体ミセルの物理的・化学的性質を参照）。
- 内包された（又は結合された）有効成分と内包されていない（又は結合されていない）有効成分の定量
- ブロック共重合体の定量又は有効成分との重量比

予定される臨床使用法に照らして安定性を考慮すべきであり、規格に反映されるべきである。

3. 1. 6 安定性

ICH Q1A (R2) の考え方は、ブロック共重合体ミセル製剤の安定性試験を考案する場合に適用される。同様に、ICH Q5C の考え方は、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）の場合に適用される。

一般論として、安定性試験は、有効成分、ブロック共重合体（そして存在する場合は、ブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体）、及びその最終製品であるミセルの物理的・化学的安定性を対象とすべきである。評価する代表的な特性には次のものがあるが、これに限るものでない。

物理的安定性

- ブロック共重合体ミセルの平均サイズ
- 内包された、又は結合された有効成分の放出
- 二次凝集

化学的安定性

- 有効成分の安定性
- ブロック共重合体成分の安定性（例えば、重合体の分解）
- ブロック共重合体と有効成分のコンジュゲート体が存在する場合は、その安定性製品の用途に関連した条件を用いた *in vitro* 試験法により、以下の放出速度を評価すべきである。

- ~~ブロック共重合体ミセルに内包された有効成分の放出速度~~

- ブロック共重合体ミセルに化学的に結合された有効成分の放出速度

3. 1. 7 開発段階における製法の変更

製造で重要な工程パラメータ又は製造設備に変更があれば、当該ブロック共重合体ミセル製剤を完全に解析することが必要となる場合がある。製造工程変更の影響評価（作業）の内容は、当該製造工程、製品、製造工程に関して製造販売業者が有する知見及び経験、並びに開発過程で得られているデータによって異なる。

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）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。

3. 2 非臨床試験

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、それ自身が臨床上の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が知られている。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。

ブロック共重合体ミセル製剤の薬物動態学的特性は、以下の要因により変化し得る。

- 内包された又は化学的に結合された有効成分を含むブロック共重合体ミセルのクリアランス
- ブロック共重合体ミセルの解離速度。ブロック共重合体ミセルの解離により、より低分子量の（つまりより小さなサイズを有する）ブロック共重合体ユニマー（有効成分結合の有無によらず）を放出することになり、異なったクリアランスを示す場合もある。
- ブロック共重合体ミセルからの、内包された有効成分の放出速度
- ブロック共重合体ユニマーに化学的に結合された有効成分の放出速度
- ブロック共重合体の分解速度
- 遊離型の有効成分のクリアランス及び代謝
- ブロック共重合体ミセルの体内分布
- ブロック共重合体ミセルと血漿、血清タンパク質又は血液細胞との相互作用

in vivo における有効成分の放出速度と放出部位は、多くの場合、毒性や有効性に影響する重要な特性であり、有効成分の放出を明確にするための手法の開発を試みるべきである。

すべての非臨床試験は、品質特性プロファイルが明確にされたブロック共重合体ミセル製剤を用いて行うべきであり、選択した試験条件におけるミセル解離速度及び製剤の安定性について情報を得ておくべきである。

3. 2. 2 非臨床薬物動態

分析法

血液、血漿又は血清中に存在する有効成分の総濃度と遊離の有効成分濃度、及び臓器や組織中の有効成分の総濃度を測定できるバリデートされた分析手法を開発することが必要である。

薬物動態

ブロック共重合体ミセル製剤の体内動態は、ブロック共重合体ミセルキャリアーなしで投与された有効成分の体内動態とは大きく異なることがあり、このことが有効性と安全性に著しく影響することがあるため、*in vivo* での薬物動態を評価することが必要である。*in vivo* での薬物動態及び有効成分の放出を検討するために適切な動物種及びモデルを選択する際は、予定されている臨床使用法及びブロック共重合体ミセルの組成の点において、その妥当性を説明するべきである。

ミセルのサイズ、表面電荷、形態などの物理的・化学的特性値は、ブロック共重合体ミセル製剤の体内分布に影響することがあるので、その特性値の変動が体内分布に及ぼす影響を示して、製品規格の妥当性を説明するべきである。したがって、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。
- 薬物動態パラメータは、複数の用量で、また適切な時点で採取されたサンプルを用いて算出すること。
- 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及び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。特に最初の分

布相（例えば<15分）において採取した試料は、その測定値から分布容積を計算し循環血中におけるブロック共重合体ミセルの安定性を評価することができるため、非常に有益であると考えられる。

- 有効成分の代謝物が主要な活性本体であることが知られている場合は、血液、血漿又は血清中、そしておそらく臓器や組織中においても、活性代謝物を測定することは特に重要である。一つ又はそれ以上の代謝物が実質的な臨床効果を有している場合は、それぞれの動態を比較する必要がある、場合によっては、反復投与による蓄積を測定するためにトキシコキネティクスを比較することも必要となるかもしれない。
- 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に役立つと思われる。
- 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。

ブロック共重合体ミセル製剤の投与後の有効成分の代謝及び排泄経路を測定し十分に解析しておくべきである。さらに、ミセル構成成分の代謝及び排泄経路は、有益な情報を与えるため、正当な理由のないかぎりその詳細な解析が求められる。

ブロック共重合体ミセル製剤の成分が、例えば P 糖タンパク質のような膜トランスポーターの機能に影響を与えるなど、薬物間相互作用を引き起こす懸念がある場合は、適切な評価を慎重に行う必要がある。

3. 2. 3 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* 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。

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. 4 安全性薬理試験

該当する場合は（例えば、ICH S9 の適用範囲外のブロック共重合体ミセル製剤）、安全性薬理試験のコアバッテリーを、ICH M3 (R2)、ICH S7A 及び ICH S7B に従って実施すべきである。

3. 2. 5 毒性試験

ブロック共重合体ミセル製剤の毒性を非臨床評価するためには、ICH 安全性ガイドライン特に S4、S6 (R1) 及び S9、並びに M3 (R2) における勧告に準拠すること。

毒物学的プロファイル及び曝露-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。

トキシコキネティクス

血液、血漿又は血清中の有効成分濃度に加えて、予定される臨床使用法に応じて標的組織及び毒性上懸念される臓器中においても有効成分を測定する必要がある。

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。

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。具体的には以下に記すように、総有効成分、遊離の有効成分及び代謝物の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・期間を用いたデータである。

- 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

- 血漿濃度-時間プロファイルを適切に記述するために十分な試料数を採取するべきである。試料採取スケジュールには、初期の分布過程について信頼できる情報が得られるように、初期の時点で頻回に試料採取することが有益であると考えられる。一般的に、試料採取スケジュールは、全体の曝露の程度について信頼できる推定が得られるよう十分に長い時間の血漿濃度時間曲線を含んでいること。
- 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。

ヒト初回投与試験における初回投与量の選択にあたっては、ICH M3 (R2) 及び各地域のガイドラインに準拠すべきである。また、上記 3.1 及び 3.2 節で述べたような重要な製品特性、薬理学的な用量反応性、薬物動態及び薬理学的/毒物学的プロファイルなど、すべての関連する非臨床データを注意深く考慮すべきである。

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。

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。

4. 結論

ブロック共重合体ミセル製剤は複雑であり、当該製剤に対する経験がまだ十分でないため、データ要件に関する具体的な課題について、製品に応じた科学的なアドバイスを求めることを開発者に推奨する。

5. 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。

- 1) 有効成分：主要な治療効果を示す分子。
- 2) ブロック共重合体：2種類以上に直列につながったポリマー（例えば、AB 又は ABA 型（又はその他）の共重合体）。

ブロック共重合体は、ブロック共重合体ミセルを形成する最小単位であり、ユニマーとも呼ばれる。有効成分がユニマーと化学的に結合している場合もある。

- 3) ブロック共重合体ミセル：ブロック共重合体から成るミセル。有効成分は、ブロック共重合体ミセルの内核に、化学結合（共有結合を含む）又は物理的内包によって取り込まれる。
- 4) ブロック共重合体ミセル製剤：「医薬品」。有効成分、ブロック共重合体、場合によっては他の成分、を含む製剤。
- 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。
- 6) 生物活性：特定の生物学的効果を発揮するための製品の特異的な機能やその程度。
- 7) 力価（単位で表す）：有効成分がタンパク質である場合は、その医薬品の生物学的性質に関連する特性に基づく生物活性を定量的に表す尺度である。これに対して、物質質量（質量で表す）とは、タンパク質量に関する理化学的尺度である。

各地域のガイドライン

付属文書I：厚生労働省

- 平成15年6月3日 医薬審発第0603001号 安定性試験ガイドラインの改定について (ICH Q1A(R2)ガイドライン)
- 生物薬品の品質 ICH Q5A(R1)-Q5E ガイドライン(ICH Q5E ガイドライン：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もなう同等性/同質性評価について) [平成12年2月22日 医薬審第329号 (ICHQ5A(R1)ガイドライン)、平成10年1月6日 医薬審第3号 (ICHQ5Bガイドライン)、平成10年1月6日 医薬審第6号 (ICHQ5Cガイドライン)、平成12年7月14日 医薬審第873号 (ICHQ5Dガイドライン)、平成17年4月26日 薬食審査発第0426001号 (ICHQ5Eガイドライン)]
- 平成13年5月1日 医薬審発568号 新医薬品の規格及び試験方法の設定について (ICHQ6Aガイドライン)
- 平成13年5月1日 医薬審発第571号 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) の規格及び試験方法の設定について (ICHQ6Bガイドライン)
- 平成22年6月28日 薬食審査発第0628第1号 製剤開発に関するガイドラインの改定について(ICH Q8(R2)ガイドライン)
- 原薬の開発と製造 (化学薬品とバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品) ガイドライン, Step4 (ICH Q11ガイドライン)
- 平成22年2月19日 薬食審査発0219第4号 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスについて (ICH M3(R2)ガイダンス)
- 平成8年7月2日 薬審第443号 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について (ICH S3Aガイダンス)
- 平成8年7月2日 薬審第442号 反復投与組織分布試験ガイダンスについて (ICH S3Bガイダンス)
- 平成11年4月5日 医薬審第655号 反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について (ICH S4ガイドライン)
- 平成24年3月23日 薬食審査発0323第1号 バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価について (ICH S6 (R1) ガイドライン)
- 平成13年6月21日 医薬審発第902号 安全性薬理試験ガイドラインについて (ICH S7Aガイドライン)
- 平成21年10月23日 薬食審査発1023第4号 ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価について (ICH S7Bガイドライン)
- 平成18年4月18日 薬食審査発第0418001号 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて (ICH S8ガイドライン)
- 平成22年6月4日 薬食審査発0604第1号 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて (ICH S9ガイドライン)

- 平成10年6月26日医薬審第496号 非臨床薬物動態試験ガイドラインについて
- 平成24年4月2日薬食審査発0402第1号 医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンスについて

付属文書II：欧州医薬品庁

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2) [CPMP/ICH/2736/99]
- ICH Quality of biotechnological/biological products Q5A(R1)-Q5E (Q5E Note for Guidance on Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process) [CPMP/ICH/295/95 (Q5A(R1)), CPMP/ICH/139/95 (Q5B), CPMP/ICH/138/95 (Q5C), CPMP/ICH/294/95 (Q5D) and CPMP/ICH/5721/03 (Q5E)]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A [CPMP/ICH/367/96]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B [CPMP/ICH/365/96]
- ICH Pharmaceutical Development Q8(R2) [EMA/CHMP/167068/2004]
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) [EMA/CHMP/ICH/425213/2011]
- ICH Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) [CPMP/ICH/286/95]
- ICH Guidelines for Toxicokinetics and Pharmacokinetics S3A and S3B [CPMP/ICH/384/95 and CPMP/ICH/385/95]
- ICH Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non rodent Toxicity Testing) S4 [CPMP/ICH/300/95]
- ICH Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1) [EMA/CHMP/ICH/731268/1998]
- ICH Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A. [CPMP/ICH/539/00]
- ICH The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B [CPMP/ICH/423/02]
- ICH Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals S8 [CHMP/167235/2004]
- ICH Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9

[EMA/CHMP/ICH/646107/2008]

- Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products [EMA/CHMP/SWP/28367/2007]
- Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants) EMA/CHMP/QWP/799402/2011
- Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product EMA/CHMP/806058/2009/Rev.02
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products EMA/CHMP/SWP/28367/07
- Guideline on the Investigation of Pharmacokinetic Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1)
- Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. May 2001
- Guideline on bioanalytical method validation. EMA/CHMP/EWP/192217/2009



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

Table of contents

1. Introduction	2
2. Scope	3
3. Discussion	4
3.1. Chemistry, manufacturing, and controls	4
3.1.1 <i>Pharmaceutical Quality</i>	4
3.1.2 <i>Description and composition</i>	4
3.1.3 <i>Quality characterisation</i>	4
3.1.4 <i>Manufacturing process and process control</i>	6
3.1.5 <i>Product Specification</i>	6
3.1.6 <i>Stability</i>	7
3.1.7 <i>Changes in manufacturing during development</i>	8
3.2. Non-clinical studies	8
3.2.1 <i>General Considerations</i>	8
3.2.2 <i>Non-clinical Pharmacokinetics</i>	9
3.2.3 <i>Non-clinical pharmacodynamics</i>	10
3.2.4 <i>Safety Pharmacology</i>	11
3.2.5 <i>Toxicology</i>	11
3.3 Considerations for first-in human studies	11
4. Conclusion	12
5. Glossary	12
Annexes-Regional Guidelines	14

1. Introduction

There has been significant interest in developing drug delivery technologies to achieve improved delivery of poorly soluble, highly-toxic and/or unstable drugs, to increase tissue targeting and/or to improve the efficiency of cytosolic delivery of macromolecular drugs. One of the strategies under development uses block copolymer micelles. Block copolymer micelles are self-assembled micelles, and they are typically prepared from AB block copolymers. Other more complex compositions have been proposed. An active substance can be incorporated into the inner core of the block copolymer micelle product by chemical conjugation or by physical entrapment. Block copolymers with amphiphilic character spontaneously assemble into polymeric micelles in aqueous media, hydrophobic interactions typically drive this self-association. However, other driving forces may be used to promote micelle formation and enhance micelle stability. For example, electrostatic interactions between charged block copolymers and oppositely charged active substances, polymer-metal complex formation, and hydrogen bonding. In specific cases functional features may also be added to the system, for example, by targeting molecule conjugation to the block copolymer, or by the addition of another homopolymer or an additional stabilizer to stabilize the micelle, to modify the release rate and/or to increase the loading of the active substance. In any given product, a proportion of the active substance could be free in the bulk solution (i.e., not incorporated into the micelle).

It should be emphasised that such block copolymer micelle products (as described above) have a carefully designed structure in which the inner core typically serves as a container for active substance and this is surrounded by an outer shell of hydrophilic polymers. Additionally the chemistry of such block copolymer micelles may be designed to ensure high stability after dilution on administration due to a low critical association concentration (cac), to optimize the pharmacokinetics (PK) (targeting), and to control the drug release, etc. Thus the dissociation of such block copolymer micelles may be kinetically slow. These properties are different from traditional surfactant micelles used to entrap/solubilise/aids the transport of drugs. Moreover, a block copolymer micelle product can contain multiple components within the core including chemically bound active substance, which in certain cases may be covalently bound.

Furthermore, it has been shown in non-clinical studies that block copolymer micelles may have the potential to preferentially accumulate in solid tumors due to microvascular hyperpermeability and impaired lymphatic drainage (known as the enhanced permeability and retention (EPR) effect). The specific physicochemical properties of block copolymer micelles, such as size, surface-charge, composition, and stability can be important determinants of safety and efficacy in all proposed applications.

Several block copolymer micelle products are currently in pre-clinical or in clinical development, for example, products containing anti-tumor agents and proteins

As block copolymer micelle products are of nano-scale size, contain more than one component, and are purposely designed for specific clinical applications they may be considered as nanomedicines.

This reflection paper discusses the general principles for assessing block copolymer micelle products but does not aim to prescribe any particular quality, non-clinical or clinical strategy.

ICH Guidelines

Where applicable, it should be read in connection with the following ICH guidelines:

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability testing of new drug substances and

products Q1A(R2)

- ICH Quality of biotechnological/biological products Q5A(R1)-Q5E (Q5E Note for Guidance on Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process)
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B
- ICH Pharmaceutical Development Q8(R2)
- ICH Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) Q11
- ICH Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2)
- ICH Guidelines for Toxicokinetics and Pharmacokinetics S3A and S3B
- ICH Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non rodent Toxicity Testing) S4
- ICH Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1)
- ICH Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A
- ICH The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B
- ICH Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals S8
- ICH Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9

2. Scope

This paper provides basic information for the pharmaceutical development, and non-clinical and early clinical studies of block-copolymer micelle drug products created to affect PK, stability and distribution of incorporated or conjugated active substances in vivo. Although the focus is on products designed for intravenous administration, the principles outlined in this reflection paper might also be considered to be applicable to block copolymer micelle products designed for other routes of administration. The active substance could be a low molecular weight chemical entity, a nucleic acid or a biological or biotechnologically derived entity, including, for example, peptides and proteins.

Due to the complexity of the system, i.e. whether or not the active substance is chemically bound, and/or additional stabilizers are used, it is recommended that an early dialogue with the regulators takes place to discuss the likely critical product attributes of each particular block copolymer micelle product. During this dialogue the sponsors are encouraged to discuss emerging methods that might be applied to define quality and non-clinical properties relevant to the proposed clinical application.

This document, being a reflection paper, should be read in connection with relevant ICH guidelines (listed above) and regional guidelines (Annexes I and II)¹.

¹ Post-marketing issues are not discussed. Drug products that use block copolymers as coating materials for nanoparticles of other materials such as homopolymers or metals are also not covered in this paper.

3. Discussion

3.1 Chemistry, manufacturing and controls

3.1.1 Pharmaceutical Quality

It is important to identify the critical quality attributes of block copolymer micelle products that will have a major impact on the in vivo PK and pharmacodynamic (PD) properties that may impact on safety and efficacy. Correctly identifying the parameters that define relevant physicochemical properties of the block copolymer micelle product is critical to ensure its quality.

The following subsections will discuss additional parameters that can be considered critical to quality attributes of block copolymers.

3.1.2 Description and composition

The typical components of block copolymer micelle products are, the active substance, the block copolymer, and in certain cases, other components such as stabilizing agents.

The critical quality attributes of block copolymer micelle product should be carefully considered on a product specific basis. Of particular importance may be:

- The content of the block copolymer and active substance in the block copolymer micelle product. These should be expressed both as the molar ratio and the percentage of each by weight;
- The composition, mean molecular weight and polydispersity of the polymers (homopolymers, copolymers etc.) used to synthesise the block copolymers (or block copolymer-active substance conjugates);
- The composition, mean molecular weight and polydispersity of the block copolymers used to create the block copolymer micelle.

Any acceptable ranges given should be fully justified.

3.1.3 Quality characterisation

The following are typical examples of properties, related to:

A. Components containing block copolymers

The chemical composition of block copolymers greatly impacts the driving force behind polymer self-association, and therefore, size and physicochemical characteristics and in vitro and in vivo stability of the resultant micelles. Crucial properties include:

- Chemical structure of the block copolymers
- Chemical nature and stability of chemical linkage in the case of block copolymer-active substance conjugate
- Impurity profile (e.g., macromolecular impurities).

B. Block copolymer micelle products

Properties relevant for the quality characterisation of the finished product are of different types and include:

Properties related to the block copolymer micelle

- Block copolymer micelle size (mean and distribution profile)
- Morphology
- Zeta potential

- Other surface properties (e.g. targeting ligand)
- Association number
- Concentration dependency of the nano-structure (In some cases, this may be expressed as critical micelle concentration (cmc), or critical association concentration (cac). It should be noted that these parameters of some block copolymers are too low to be measured using the current analytical techniques.)
- Drug loading
- Chemical structure
- Physical state of the active substance
- Viscosity
- In vitro stability of the block copolymer micelle in plasma and/or relevant media
- In vitro release of the active substance from the block copolymer micelle product in plasma and/or relevant media
- In vitro degradation of the block copolymer in plasma and/or relevant media.

Properties related to the manufacturing process

- Validated process for reconstitution
- Validated process for ensuring sterility.

Properties related to the *in vivo* behaviour

- Osmolarity
- Fraction of active substance that is surface associated
- Release rate and place of active substance release
- Block copolymer degradation rate and place of degradation.

Reliable and discriminating validated in-vitro release methods should be developed to monitor the simulated release of the active substance from the block copolymer micelle in physiologically/clinically relevant media in order to predict in vivo stability. The value of such in vitro drug release as a quality control test should be adequately demonstrated. However, it is acknowledged that it may not always be possible to establish in vitro-in vivo correlations.

Where the block copolymer component itself (not the active substance) has a biological activity which would have an impact on clinical efficacy and/or safety, its potency and physicochemical properties that are critical for its biological activity should be evaluated as part of characterisation.

A list of validated tests to be applied routinely to the block copolymer micelle product should be defined by the applicant and should be based on the parameters chosen to characterise the drug product including those described above, as appropriate.

Development of discriminating, bio-relevant in-vitro release methods is important for the purpose of:

- Defining the release of the active substance or block copolymer-active substance conjugate from the block copolymer micelle when in the circulation;
- Defining the release of the active substance or block copolymer-active substance conjugate from the block copolymer micelle at the targeted site of action. The proposed media should reflect the physiological environment of the block

copolymer micelle when in use;

- Defining the stability on storage.

The methods used must be sensitive enough to ensure batch to batch consistency.

This is particularly important to monitor in the case that a block copolymer-active substance conjugate is involved.

3.1.4 Manufacturing process and process control

A well-defined manufacturing process with its associated process controls is needed to ensure that acceptable product is produced on a consistent basis. It is known that small changes to block copolymer micelle products may significantly influence their performance.

The manufacturing process should be controlled to ensure consistency in the product's performance in terms of safety and efficacy. Data showing consistency in quality, and controls for critical steps and intermediates should be provided. In addition to the information recommended by the ICH Q8(R2) – pharmaceutical development, recommendations specific to block copolymer micelle products are provided below.

Components containing block copolymers and/or block copolymer active substance conjugates

Detailed descriptions of the synthetic process, extraction, and purification procedures should be provided as applicable.

The source and specifications for any starting materials should be provided. In particular, for polymeric starting materials, molecular weight and molecular weight distribution should be clearly described. Impurities such as manufacturing impurities, and macromolecular reaction by-products should be clearly specified.

Key intermediates in the manufacturing process should be identified and controlled.

Biotechnologically derived and/or entities of biological origin that are used as starting materials or active substance should follow the requirement for medical use contained in the ICH quality guidelines for biotechnological/biological products.

To identify the impact of a manufacturing process change, e.g. change in scale, a careful evaluation of all foreseeable consequences for the product including process validation/evaluation should be performed.

Block copolymer micelle products

In the manufacturing process of block copolymer micelle products, micelle formation process is critical. When micelle formation occurs spontaneously, the process of micelle formation would be equal to the dispersion process of block copolymer. When other methods are required for micelle formation, critical quality attributes associated with the process (e.g. micelle size and solution transparency) should be controlled.

Block copolymer micelle products contain highly-functional polymers, and the end product testing alone is insufficient to define quality. Therefore, it is highly recommended that appropriate quality control of intermediates (i.e. the block copolymer) and/or the process, is undertaken based on the Quality by Design (QbD) concept as outlined in ICH Q8(R2) and Q11.

3.1.5 Product Specification

Regarding definition of an acceptable specification for a block copolymer micelle product (see guidelines ICH Q6A or Q6B), it is recommended that the applicant

engages in an *early dialogue with the regulators*. Additional testing specific to block copolymer micelle products may be needed.

Components containing block copolymers

A detailed description of the tests, procedures, and acceptance criteria for block copolymers and/or block copolymer-active conjugates should be provided. Evaluation of the polymer, such as mean molecular weight and its distribution should be obtained. The composition of each component should also be obtained.

Block copolymers micelle products

Because drug products based on block copolymers are functional polymeric structures, the critical quality attributes should be defined in respect of the functions for the intended use. These attributes will include particle size, release rate of the active substance from the micelle, and potency if the active substance is a biotechnological/biological entity. Where present, the composition regarding average number of targeting-molecules conjugated to the polymeric micelle to promote active targeting should be justified.

- It should be noted that block copolymer micelle products may be a mixture of block copolymer micelles and block copolymer unimers (with or without bound active substance), depending on the individual characteristics of the block copolymers, the active substance and the test conditions used. Therefore, analytical tests should be performed considering the product's form under appropriate test conditions and procedures. The test concentration should be carefully considered, because dilution of block copolymer micelle products may cause disassociation of micelles and result in an increased proportion of unimers.
- Considerations relating to identity and purity should take into account both the active substance and the block copolymers. Impurities, including possible synthetic macromolecular by-products, should be evaluated. Undesirable aggregates, precipitates, and degradation products will be also considered as impurities.
- Potency, if the active substance is a biotechnological/biological entity.

Other attributes are as follows:

- Physicochemical properties of block copolymer micelle products determined to be critical to product quality. However, not all the characterization tests need to be included in the specifications. (See section 3.1.3 on Physicochemical characteristics of block copolymer micelles).
- Assay of incorporated (or conjugated) and unincorporated (or unconjugated) active substance.
- Assay of block copolymers or weight fraction to active substance

Stability should be considered in the context of the proposed clinical use and justified in the specification.

3.1.6 Stability

The concepts in ICH Q1A(R2) apply to the design of stability studies for block copolymer micelle products. Those in ICH Q5C also apply to biotechnological/biological entities.

In general, stability studies should address the physical and chemical stability of the active substance, the block copolymers (and if present block copolymer-active substance conjugates), and the resultant micelles. Typical attributes that may be

evaluated include, but are not limited to:

Physical stability:

- Mean block copolymer micelle size
- Release of the incorporated or conjugated active substance
- Secondary aggregation.

Chemical stability:

- Stability of active substance
- Stability of block copolymer components (e.g. degradation of polymers)
- If present, stability of block copolymer-active substance conjugates.

In vitro methods, using conditions relevant to the proposed use, should be used to determine

- The release rate of the active substance entrapped in the block copolymer micelles
- The rate of release of active substance chemically bound to block copolymer micelles.

3.1.7 Changes in manufacturing during development

If there are changes in manufacturing critical process parameters or equipment used for manufacture, complete characterization of the block copolymer micelle product may be warranted on a case-by-case basis. Approaches to determining the impact of any process change will vary with respect to the specific manufacturing process, the product, the extent of the manufacturer's knowledge and experience with the process and development data provided.

It is important to also consider applying the principles for assessing the comparability studies of products before and after changes made in the manufacturing process, as those developed for Biological Medicinal Products. The principles of comparability studies are outlined in section 1.4 of ICH Q5E (Note for Guidance on Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process).

3.2 Non-clinical studies

3.2.1 General Considerations

Significant changes in pharmacokinetic characteristics can occur when an active substance is administered as a block copolymer micelle product, i.e. volume of distribution and clearance may be changed, half-life prolonged and tissue distribution changed. Significant changes not only in the PK characteristics but also in the PD and safety of the active substance can also occur when it is administered as a block copolymer micelle product. Moreover, it has been noted that certain block copolymers (not containing an active substance) can display inherent biological activity, which would have an impact on clinical efficacy and/or safety. Cellular uptake of block copolymer micelle entrapped active substance may be limited to the endocytic route.

The PK characteristics of the block copolymer micelle product could be dependent on:

- The rate of clearance of the block copolymer micelle containing entrapped or chemically bound active substance
- The rate of dissociation of the block copolymer micelle. This may lead to release

of block copolymer unimers (with or without bound active substance) that would have lower molecular weight (smaller size characteristics) and may display different clearance characteristics

- The rate of release of entrapped active substance from the block copolymer micelle
- The rate of release of active substance chemically bound to the block copolymer unimer
- The rate of degradation of the block copolymer
- Clearance and metabolism of free active substance
- The distribution of the block copolymer micelle
- Interaction of the block copolymer micelle with plasma or serum proteins or blood cells.

The rate and location of in vivo active substance release is a crucial parameter which often determines the toxicity and efficacy. An attempt should be made to develop the necessary methodology to define active substance release.

All non-clinical studies should be conducted using well-characterised block copolymer micelle product and the rate of micelle dissociation and product stability should be known under the chosen test conditions.

3.2.2 Non-clinical Pharmacokinetics

Analytical Methods

Validated analytical techniques should be developed, that are capable of measuring the concentrations of active substance both in total and in free form in blood, plasma or serum, and the total concentration of active substance in organs and/or tissues.

Pharmacokinetics

As the PK behaviour of block copolymer micelle products can be very different from that of the active substance administered without the block copolymer micelle carrier and this can impact significantly on efficacy and safety, in vivo PK should be determined. The choice of appropriate species and models to investigate in vivo PK, and release of the active substance should be justified in respect of proposed clinical use and the composition of the block copolymer micelle.

As physicochemical parameters such as size, surface-charge and morphology may impact on the distribution of block copolymer micelle product, the effect of variability in such parameters on distribution should be shown to justify the product specification. Therefore, in addition to the information recommended in the ICH S3 (S3A and S3B), S6(R1) and M3 (R2), the following parameters specific to block copolymer micelle products should be assessed:

- PK parameters such as C_{max}, half-life, and AUC, of the block copolymer micelle product both for total active substance and for free active substance in blood, plasma, or serum.
- PK parameters should be measured at different dose levels and at appropriate time points.
- Distribution of the block copolymer micelle products in organs and/or tissues relevant to proposed clinical use and route of administration. Specifically total amounts of active substance may be required - see analytical methods. A distribution time profile should be obtained using multiple time points with

justification of the time course of the study.

- Sampling time points and sampling duration should be carefully selected so as to accurately quantify the time course of the concentrations of active substance both in total and in free form and metabolites in blood, plasma or serum, and the total concentration of active substance and metabolites in organs and/or tissues. Some factors should be considered for the sampling schedules, for example, the block copolymer micelle stability after administration, and the profile of localization to specific organs and/or tissues. In particular, samples taken in the initial distribution phase (e.g. <15 min) are considered very informative for calculating the distribution volume to estimate the stability of block copolymer micelles in blood circulation.
- Measurement of active substance metabolites in blood, plasma or serum and maybe organs and/or tissues is especially important when the metabolite is acknowledged to be the primary active compound. If one or more metabolites have substantial clinical activity then it might be necessary to compare their kinetics, and where necessary, toxicokinetics, to determine accumulation following multiple doses.
- Comparing the PK of the block copolymer micelle product and the active substance administered by itself is recommended. Such comparative studies are also considered useful to demonstrate a claimed pharmacokinetic advantage of the block copolymer product against the active substance administered by itself.
- It may also be important to consider the protein and cellular interaction of block copolymer micelles administered intravenously as these factors are known to have potential to influence the distribution, stability and safety of nanomedicines.

The metabolic and excretion pathways of the active substance should be determined and fully characterized after administration of the block copolymer micelle product. Furthermore, the metabolic and excretion pathways of the micelle constituents are by themselves of interest. Their detailed characterization is needed unless otherwise justified.

If there is concern that components of the block copolymer micelle drug products may cause drug-drug interactions, for example by modulating membrane transporters such as p-glycoprotein, an appropriate evaluation should be carefully undertaken.

3.2.3 Non-clinical pharmacodynamics

The non-clinical pharmacodynamic studies should include demonstration of pharmacodynamic response in appropriately justified *in vitro* (where possible) and *in vivo* models. *In vivo* evaluation should involve an appropriate route of administration, justified dose levels and a justified dosing regimen depending on proposed clinical application. Appropriateness of the pharmacological model should be discussed in respect of the PK of the block copolymer micelle product, and of the PD and PK of the active substance when administered by itself.

The chemical composition and physicochemical properties (including size and surface-charge, and the rate of release of the active substance) of a block copolymer micelle product affect pharmacodynamic properties. Some important factors to consider when designing studies to discuss the mechanisms of action include:

- The fate of active substance (the location and rate of *in vivo* active substance release)
- The fate of the micelles (block copolymers or other stabilizing components) following administration and/or cellular entry by endocytosis or other

mechanisms.

The PD effect of the micelles should be assessed using in vitro and in-vivo pharmacodynamic models. Failure to use both in vitro and in vivo models to assess the PD effects of the micelles should be extensively justified by the Applicant.

3.2.4 Safety Pharmacology

When applicable (e.g. for block copolymer micelle drugs out of the scope of ICH S9) the core battery of safety pharmacology studies should be conducted, in accordance with ICH M3 (R2), ICH S7A and ICH S7B.

3.2.5 Toxicology

For the non-clinical evaluation of toxicities of block copolymer micelle products, the recommendations in the ICH safety guidelines especially of S4, S6(R1) and S9 and M3 (R2) should be followed.

Relevant toxicity studies of the block copolymer micelle product should be conducted to assess both the toxicological profile and exposure-response relations according to the ICH safety guidelines.

Toxicokinetics

In addition to blood, plasma, or serum concentration, the active substance should be measured in the target tissue(s) and toxicologically relevant organs related to proposed clinical use.

Additional studies

Depending on the physicochemical and/or pharmacokinetic characteristics of the block copolymer micelle product and/or the block copolymer used for its manufacture, target organ function evaluation may be necessary.

Certain nanomedicines have the potential to induce infusion reactions. Studies designed to investigate complement activation, hematotoxicity, antigenicity, and/or immunotoxicity (ICH S8) should be considered depending on the characteristics of the block copolymer micelle product.

3.3 Considerations for first-in-human studies

Block copolymer micelle products are often designed to change the distribution of active substance. Therefore, in addition to the information recommended in the ICH S3 (S3A and S3B), S6(R1), M3 (R2) and PMFS/ELD Notification NO. 0402-1, April 2, 2012 or EMEA/CHMP/SWP/28367/2007 (as appropriate), when considering first-in-human studies it will be essential to consider non-clinical pharmacokinetic data specific to the block copolymer micelle product e.g. the block copolymer micelle, the active substance, the proposed clinical use and the route of administration, using sampling time points and sampling duration that is carefully selected so as to accurately quantify the time course of block copolymer micelle products for total active substance and for free active substance and metabolites, as follows:

- PK parameters such as C_{max}, half-life, and AUC, of block copolymer micelle products both for total active substance and for free active substance in blood, plasma or serum.
- A sufficient number of samples to adequately describe the plasma concentration-time profile should be collected. Frequent sampling at early time points are considered useful for providing reliable information about the initial distribution process. Generally the sampling schedule should also cover the plasma

concentration time curve long enough to provide a reliable estimate of the total extent of exposure.

- Distribution of the block copolymer micelle products in target lesion and major organs; specifically total amounts of active substance in target lesion and major organs and their time profiles at multiple time points over an adequate period of time.

The starting dose for first-in-human studies should be chosen in compliance with ICH M3(R2), and regional guidelines, and following careful consideration of all related non-clinical data, including critical product attributes, pharmacological dose-response, PK, and pharmacological/toxicological profile as discussed in sections 3.1 and 3.2 above.

Dose-limiting toxicity in humans can be determined in a similar way to that of conventional drugs, except for hypersensitivity reactions because these reactions are not always dose-dependent.

Potential critical quality attributes for each block copolymer micelle product should be identified and used to evaluate consistency as discussed in section 3.1. Consistency of the quality attributes should be confirmed between the products used for non-clinical studies and those for first-in-human studies, and test procedures should be established before commencement of first-in-human studies. If the manufacturing process used to prepare block copolymer micelle product for non-clinical studies is changed before first-in-human studies comparability should be demonstrated or otherwise justified.

Stability data that ensure the block copolymer micelle stability throughout the first-in-human studies are required.

4. Conclusions

Given the complexity of block copolymer micelle products and the fact that experience with such products is limited companies are advised to seek product-specific scientific advice regarding specific questions on the data requirements.

5. Glossary

The purpose of this glossary is to describe terms as they are used in this reflection paper.

1) Active substance: Molecule which shows the main therapeutic effect.

2) Block copolymer: More than two kinds of polymer connected in series e.g. an AB block copolymer or an ABA block copolymer (or others).

The block copolymer is also called a unimer: the minimum unit from which the block copolymer micelle is prepared. The active substance may be chemically bound to the unimer.

3) Block copolymer micelle: A micelle which consists of block copolymers. Active substances can be incorporated into the inner core of the block copolymer micelle by chemical conjugation (including covalent conjugation) or by physical entrapment.

4) Block copolymer micelle product: "Medicinal product", a drug product which contains active substance, block copolymers and in certain cases, other ingredients.

5) Free active substance: Active substance present in the drug product that is not incorporated within the block copolymer micelle by chemical conjugation or by physical entrapment.

Free active substance may be released from the block copolymer micelle product after administration. In this reflection paper, the term "free" does not suggest the disassociation of active substances from plasma or serum proteins.

6) Biological activity: The specific ability or capacity of a product to achieve a defined biological effect.

7) Potency (expressed in units): In the case that the active substance is a protein, the quantitative measure of biological activity based on the attribute of the product which is linked to the relevant biological properties, whereas, quantity (expressed in mass) is a physicochemical measure of protein content.

Regional guidelines

Annex I:MHLW

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2)[June 3, 2003, PMSB/ELD Notification No.0603001]
- ICH Quality of biotechnological/biological products Q5A(R1)-Q5E (Q5E Note for Guidance on Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process) [February 22, 2000, PMSB/ELD Notification No.329 (Q5A(R1)), January 6, 1998, PMSB/ELD Notification No.3 (Q5B), January 6, 1998, PMSB/ELD Notification No.6 (Q5C), July 14, 2000, PMSB/ELD Notification No.873 (Q5D) and April 26, 2005, PFSB/ELD Notification No:0426001 (Q5E)]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A [May 1, 2001, PMSB/ELD Notification No.568]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B [May 1, 2001, PMSB/ELD Notification No.571]
- ICH Pharmaceutical Development Q8(R2) [June 28, 2010, PFSB/ELD Notification No.0628-1]
- ICH Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) Q11, Step4
- ICH Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) [February 19, 2010, PFSB/ELD Notification No.0219-4]
- ICH Guidelines for Toxicokinetics and Pharmacokinetics S3A and S3B [July 2, 1996, PMSB/ELD Notification No.443 and PMSB/ELD Notification No.442]
- ICH Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non rodent Toxicity Testing) S4 [April 5, 1999, PMSB/ELD Notification No.655]
- ICH Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1) [March 23, 2012, PFSB/ELD Notification No.0323-1]
- ICH Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A [June 21, 2001, PMSB/ELD Notification No.902]
- ICH The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B [October 23, 2009, PFSB/ELD Notification No.1023-4]
- ICH Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals S8 [April 18, 2006, PFSB/ELD Notification No.0418001]
- ICH Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9 [June 4, 2010, PFSB/ELD Notification No.0604-1]
- Guidelines for Non-clinical Pharmacokinetic Studies [June 26, 1998, PMSB/ELD Notification No. 496]
- ~~Guidance for Establishing Safety in First-in-Human Studies during Drug Development [April 2, 2012, PFSB/ELD Notification No. 0402-1]~~

Annex II:EMA

- ICH Harmonised Tripartite Guideline Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2) [CPMP/ICH/2736/99].
- ICH Quality of biotechnological/biological products Q5A-Q5E (Q5E Note for Guidance on Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process) [CPMP/ICH/295/95 (Q5A(R1)), CPMP/ICH/139/95 (Q5B), CPMP/ICH/138/95 (Q5C), CPMP/ICH/294/95 (Q5D) and CPMP/ICH/5721/03 (Q5E)]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A [CPMP/ICH/367/96]
- ICH Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products Q6B [CPMP/ICH/365/96]
- ICH Pharmaceutical Development Q8(R2) [EMA/CHMP/167068/2004]
- ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/ biological entities) [EMA/CHMP/ICH/425213/2011]
- ICH Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals M3(R2) [CPMP/ICH/286/95]
- ICH Guidelines for Toxicokinetics and Pharmacokinetics S3A and S3B [CPMP/ICH/384/95 and CPMP/ICH/385/95]
- ICH Duration of Chronic Toxicity Testing in Animals (Rodent and Non rodent Toxicity Testing) S4 [CPMP/ICH/300/95]
- ICH Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1) [EMA/CHMP/ICH/731268/1998]
- ICH Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A [CPMP/ICH/539/00]
- ICH The Non-clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B [CPMP/ICH/423/02]
- ICH Immunotoxicology Studies for Human Pharmaceuticals S8 [CHMP/167235/2004]
- ICH Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals S9 [EMA/CHMP/ICH/646107/2008]
- Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products [EMA/CHMP/SWP/28367/2007]
- Reflection paper on the pharmaceutical development of intravenous medicinal products containing active substances solubilised in micellar systems (non-polymeric surfactants) EMA/CHMP/QWP/799402/2011
- Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product EMA/CHMP/806058/2009/Rev.02
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical

trials with investigational medicinal products EMEA/CHMP/SWP/28367/07

- Guideline on the Investigation of Pharmacokinetic Drug Interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1)
- Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. May 2001
- Guideline on bioanalytical method validation. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009