



日本 MHLW 和歐盟 EMA 於 2014 年 1 月共同發表嵌段共聚物微胞 (block copolymer micelle) 醫藥品研發的想法

發表單位： 日本 MHLW 和歐盟 EMA 摘要整理： 周家瑋
發表時間： 2014/01/10 內容歸類： 藥品研發
類 別： 指引 關 鍵 字： block copolymer micelle、
nanomedicines

資料來源： [Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products](#)

重點內容： 本篇是繼 2013 年日本 MHLW 和歐盟 EMA 共同對嵌段共聚物微胞(block copolymer micelle)醫藥品研發想法草案的後續更新。

使用奈米尺寸的嵌段聚合微胞(block copolymer micelles)做為藥物傳輸技術，藉以改善難溶、高毒性和/或不穩定藥物的體內傳輸，或增加組織標靶和/或提高大分子藥物運送到細胞質內的效率，一直都是藥物研發的熱門領域。本文件旨在提供各界關於嵌段共聚物微胞產品評估的一般原則討論，並非規範任何特定的品質、非臨床或臨床策略。

1. 嵌段共聚物微胞的化學、製造和管制之相關考量：

- (1) 品質的重點是找出影響藥動學及藥效學特性的關鍵屬性。
- (2) 產品組成描述的重點是嵌段共聚物與活性成分在最終產品中的含量及比例、以及聚合物與其所建構之嵌段共聚物的組成、分子量及其聚合度分布性。
- (3) 描述最終產品品質特性時，建議包含嵌段共聚物微胞的相關屬性、製造過程的相關屬性、活體內表現相關的屬性。
- (4) 應建立一套可靠、具鑑別力並經過確效的體外釋放方法，藉此模擬並觀察於生理或臨床相關條件下，活性成分釋出之情形。
- (5) 若微胞為非自發性形成，形成過程中的關鍵品質屬性應加以管制。
- (6) 應依照預計之使用功能來定義產品規格內的關鍵品質屬性。
- (7) 安定性試驗的設計可適用 ICH Q1A(R2)，若微胞含有生物製劑，亦適用 ICH Q5C。

2. 嵌段共聚物微胞的非臨床試驗之相關考量：

- (1) 嵌段共聚物微胞可能造成藥動特性的顯著變化，包括分布體積及清除率、半衰期延長，以及組織分布，其活性成分的藥效及安全性也可能產生顯著變化。



- (2) 須建立可靠的分析方法以確認活性成分之釋出率及釋出位置。
 - (3) 應釐清特定物化參數對體內分布的影響，以支持規格之合理性。
 - (4) 須充分了解活性成分的代謝和排除途徑。此外，其它微胞成分的代謝和排除途徑亦相當重要。
 - (5) 若可行，應在活體內和體外模式證實其藥效學反應。
 - (6) 探討作用機制時，需考慮給藥後活性成分以及微胞之流向，或微胞進入細胞內之後續發展。
 - (7) 適當情況下(例如，未納入 ICH S9 範圍時)，應依照 ICH M3(R2)、ICH S7A、ICH S7B 執行安全性藥理的核心系列試驗。
 - (8) 應遵循 ICH 安全性指引的建議(尤其 S4、S6(R1)、S9 和 M3(R2))，進行非臨床毒性評估。
 - (9) 毒理動力學應包含臨床相關的標靶組織和毒性相關器官之活性成分濃度。
 - (10) 可能須評估對標靶器官功能之影響。
 - (11) 可能須評估嵌段共聚物微胞產品是否會影響補體活化，造成血液毒性、抗原性和/或免疫毒性(ICH S8)。
3. 首次人體試驗的考量重點:
- (1) 應參考 ICH S3 (S3A 和 S3B)、S6(R1)、M3(R2)和 PMFS/ELD 編號 0402-1 通知(2012/04/02)，或 EMEA/CHMP/SWP/28367/2007 所建議的資訊。
 - (2) 先參考非臨床藥動學數據，並慎選採樣期間和時間點，以準確地測量總活性成分和游離態活性成分和代謝產物。
 - (3) 選擇臨床起始劑量時，應遵循 ICH M3(R2)和各區域準則，並審慎考慮所有相關的非臨床數據。
 - (4) 可採用類似傳統藥物的方法來決定人體的劑量限制性毒性。但過敏反應除外，因為這些反應經常不具劑量依賴性。
 - (5) 非臨床試驗和首次人體試驗前，應確認產品之間品質屬性的一致性，測試程序也應在首次人體試驗開始前建立。
 - (6) 需有安定性數據來確保嵌段共聚物微胞在整個臨床試驗期間的安定性。

由於嵌段共聚物微胞產品的複雜性，以及實際上對此類產品的有限經驗，建議廠商向法規單位尋求特定產品的科學性諮詢，以瞭解相關資訊要求。