

S10

光安全性の評価

**ICH S10 EWG Rapporteur
(MHLW Topic Leader)**

**東京都健康安全研究センター
環境保健部 部長**

中江 大

ICH S10の目的

- ◆ 光安全性評価のための協調ガイドラインを作成すること.
- ◆ 光安全性試験の必要性に関して信頼性のある直接的な判断基準を設定し, 光毒性物質を正確に同定する適切な試験法を見出すこと.
- ◆ 不要な試験を省き, 医薬品開発において, コストおよび動物リソースを削減すること.

ICH S10の経緯

- ◇ 光安全性評価のための協調ガイドラインを作成すること。
 - MHLW: 皮膚光感作性試験ガイドライン, 1989.
 - EMA/CPMP: Note for guidance on photosafety testing, 2002.
 - FDA: Guidance for industry, photosafety testing, 2003.
 - EMA/CPMP: Concept paper on the need for revision of the note for guidance on photosafety testing, 2008.
- ◇ データサーヴェイ
 - EFPIA: Review of the performance of the 3T3 NRU *in vitro* phototoxicity assay in the pharmaceutical industry, 2009.
 - JPMA: 医薬品の光安全性評価に関する日米欧の規制に関する調査及び光安全性評価手順の作成を目的とした基礎データ構築のための調査報告, 2009.
- ◇ ICHプロセス
 - 2009年10月, ICHセントルイス会議: 安全性に係わる新たなトピック探索のためのブレインストーミングで提案.
 - 2010年4月: コンセプトペーパーとビジネスプランを提出.
 - 2010年6月, ICHタリン会議: コンセプトペーパーとビジネスプランを承認.
 - 2010年11月, ICH福岡会議: EWGが発足し, ガイドライン策定作業を開始.

事前の課題

- ◇ 光毒性試験を開始するための、光吸収と皮膚曝露に関する判断基準.
- ◇ 皮膚および眼への到達・貯留を判定するための、組織レベルに関する判断基準.
- ◇ 光毒性試験のトリガーに関する合意.
- ◇ 代謝物に関する光毒性試験の必要性.
- ◇ 臨床データとの相関性の観点から評価した時の、in vitroおよびin vivoの光毒性/光染色体異常試験の必要性・有用性.
- ◇ 非光毒性物質の光遺伝毒性試験の必要性・有用性.
- ◇ 光遺伝毒性試験の必要性.

ガイドラインstep 1 骨子と文書化主管パーティ(1)

1. 緒言 (EU)

1.1. ガイドラインの目的

1.2. 背景

1.3. ガイドラインの対象

1.4. 一般原則

2. 光安全性評価において考慮すべき事項

2.1. 光化学的特性 (JPMA)

2.2. 組織分布 (FDA)

2.3. 光安全性への懸念が既知な物質に対する構造的類似性 (PhRMA)

2.4. 薬理学的特性 (PhRMA)

2.5. 臨床情報 (ICHシンシナティ会議以後)

ガイドラインstep 1 骨子と文書化主管パーティ(2)

3. 非臨床光安全性試験 (EFPIA)
 - 3.1. 光毒性
 - 3.1.1. 一般的考察(光源を含む)
 - 3.1.2. In vitro試験
 - 3.1.3. In vivo試験
 - 3.2. 光アレルギー性
4. 臨床試験における光安全評価(ICHシンシナティ会議以後)
5. 試験戦略
 - 5.1. 全身投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU)
 - 5.2. 皮膚または眼に局所投与される医薬品の試験に関する推奨事項 (EU/JPMA)
6. 光安全性試験結果の利用 (MHLW)
7. 備考(保留)
8. 用語説明 (FDA)

ガイドラインの目的

◆ 本ガイドラインの目的は、光安全性試験の国際標準を推奨し、医薬品の臨床試験および市販承認のために必要な試験方法の統一を進めることである。

本ガイドラインは、光安全性試験の開始に関する判断基準など、**ICH M3 R(2)ガイドライン第14章「安全性試験」**の記載内容に追加すべき事項を内容とするものである。

◆ 本ガイドラインにおいては、ICHに係わる規制当局の合意を前提に、光安全性試験の**in vitro代替法**の使用に配慮する。以て、本ガイドラインは、「**3R原則**」に従い、**動物使用の削減に寄与せん**とするものである。

ガイドラインの対象

- ◆ 本ガイドラインは、原則として、**ヒトに全身または局所投与される新規の低分子量医薬品**に適用されるが、必要に応じ、**市販医薬品（投与経路変更などにより光安全性への懸念が発生する場合など）**や**光学力学療法用製剤**も対象とする。
- ◆ 光安全性試験は、原則として、**高分子量のペプチドや蛋白質**について実施する必要がない。それらの物質は、ある種の芳香族アミノ酸の光吸収特性に基づいてUVB領域の光吸収性を示す可能性があるが、内因性蛋白質にもみられる現象であり、懸念する必要がない。

光安全性評価のための段階的 戦略に関する一般原則

- ◇ 第1段階では、重大な**光化学的特性**に関する試験を行う。
- ◇ 第2段階では、光毒性をさらに明確にするための**非臨床または臨床バイオアッセイ**を行う。
- ◇ 以上2段階の**いずれかで陰性である医薬品**については、**フェーズIII臨床試験**における**光毒性に関する予防措置や、製品表示を考慮しなくてよいと予想される。**

情報収集事項と担当パーティ

- ◇ UV/可視光スペクトラムの開始波長(290 nm?) : EFPIA
- ◇ リンク構造を持つバイオ医薬品に対する光安全性試験の必要性 : EU/FDA/MHLW
- ◇ モル吸光係数が1000 L/mol/cm未満で、かつ、in vivo光毒性試験陽性である医薬品の存在 : EFPIA / JPMA/PhRMA.
- ◇ ROSアッセイに関するクロス・ラボラトリー ヴァリデーションの動向 : JPMA/EFPIA
- ◇ 皮膚または眼への曝露に関する「critical threshold」 : PhRMA
- ◇ 3T3 NRUアッセイに関する最大用量, 陽性判定基準, in vivo光毒性物質を見落とす可能性 : EFPIA/PhRMA/JPMA
- ◇ In vivo試験法に関するサーヴェイの結果解析 : EFPIA/PhRMA (JPMAが, 同じサーヴェイを後追い実施する計画)

臨床的情報の必要性

- ◆ ICH M3 (R2)ガイドラインの記載内容と, S10段階的戦略のいずれもが, 光安全性評価に臨床試験を利用するオプションを認めている.
- ◆ S10ガイドライン策定に当たっては, 以下のような, 臨床的光安全性評価に関する情報が必要である.
 - ヒトへの医薬品投与による, 皮膚および眼における光反応の頻度・程度・重篤性と, それらに対する治療・対応の方法.
 - 医薬品の臨床応用に関連する光反応性に関する, 臨床研究的プロトコールおよび防御方法.
 - フェーズI/II/III臨床試験における有害事象のパターン.
 - 皮膚および眼における刺激性/反応性について, 光反応によるものとそれ以外の原因によるものを区別する手法.
- ◆ S10 EWGは, 次回以降のICH会議に専門の臨床家を招くなどして, 上記の情報を取得する.

ガイドライン策定日程

2010年11月	Step 1(骨子)
2012年6月(または2011年11月*)	Step 2
2013年6月(または2012年11月*)	Step 4

*大規模なデータサーヴェイを行なわない場合.

データサーヴェイについては、現時点で大規模なもの
の新規実施を予定していないが、必要に応じて、必要
な規模のものを実施する可能性を排除しない。した
がって、S10 EWGは、当面、上記日程を維持する。