

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薬事環境科学部

中江 大

ICH S10 専門家作業部会 (EWG)

EU: Ulla Wändel Liminga

EFPIA: Phil Wilcox, Daniel M. Bauer

MHLW: Dai Nakae, Hiroshi Onodera, Osamu Fueki,
Shin-ichi Sekizawa

JPMA: Kazuhiro Hosoi, Kazuichi Nakamura, Yumiko
Iwase

FDA: Abigail (Abby) Jacobs, Paul C. Brown

PhRMA: Lewis Kinter, Roderick Todd Bunch

EFTA (Observer): Claudine Faller

WSMI (Interested Party): Olaf Kelber

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の

国際調和の推進に係わる研究 (H24-医薬-指定-026)

「光毒性試験に関する研究」分班

•研究分担者

中江 大* (東京都健康安全研究センター)

•研究協力者

小野寺 博志* (MHLW, PMDA)

笛木 修* (MHLW, PMDA)

関澤 信一* (MHLW, PMDA)

細井 一弘* (JPMA, 参天製薬株式会社)

中村 和市* (JPMA, 塩野義製薬株式会社)

岩瀬 裕美子* (JPMA, 田辺三菱製薬株式会社)

白菊 之 (JPMA, 大塚製薬株式会社)

小島 肇 (国立医薬品食品衛生研究所)

尾上 誠良 (静岡県立大学)

田中 憲穂 (食品薬品安全センター/鳥取大学)

*ICH S10 IWGメンバー

ICHプロセスによるガイドライン制定の経緯

- ◇ 2009年10月, ICHセントルイス会議: 提案.
- ◇ 2010年4月: CP/BP提出.
- ◇ 2010年6月, ICHタリン会議: トピック化
- ◇ 2010年11月, ICH福岡会議: EWG発足,
step 1作業開始.
- ◇ 2012年11月, ICHサンディエゴ会議: Step 2到達.
- ◇ 2013年3月: パブリックコメント募集終了,
step 3作業開始.
- ◇ 2013年11月, ICH大阪会議: Step 4到達.

ICH S10ガイドラインの表紙

**INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE**

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**Guidance on Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals
S10**

Step 4 Version

November 12, 2013

ICH S10ガイドラインの目次

TABLE OF CONTENTS

1.	INTRODUCTION	1
1.1	Objectives of the Guideline	1
1.2	Background	1
1.3	Scope of the Guideline	1
1.4	General Principles	2
2.	FACTORS TO CONSIDER IN THE PHOTOSAFETY EVALUATION.....	3
2.1	Photochemical Properties	3
2.2	Tissue Distribution/Pharmacokinetics.....	3
2.3	Metabolite Considerations.....	4
2.4	Pharmacological Properties	4
3.	NONCLINICAL PHOTOSAFETY TESTS.....	5
3.1	General Considerations	5
3.2	Photoreactivity Tests Using Chemical Assays.....	5
3.3	Phototoxicity Tests Using in vitro Assays	6
3.4	Photosafety Tests Using in vivo Assays and Systemic Administration.....	7
3.5	Photosafety Tests Using in vivo Assays and Dermal Administration.....	8
4.	CLINICAL PHOTOSAFETY ASSESSMENT.....	9
5.	ASSESSMENT STRATEGIES.....	9
5.1	Recommendations for Pharmaceuticals Given via Systemic Routes.....	9
5.2	Recommendations for Pharmaceuticals Given via Dermal Routes.....	10
6.	ENDNOTES	14
7.	GLOSSARY	15
8.	REFERENCES	16

ICH S10ガイドラインの特徴

- ◆ 従来型のtiered approachでなく、**医薬品開発者の判断で weight of evidenceにより光安全性リスクを評価する。**
 - ✓ 「アセスメント/評価(assessment)」は、必ずしも「試験実施(testing)」を意味しない。
 - ✓ 光安全性の評価が必要になった場合には、*in vitro*試験、*in vivo*試験、臨床試験のいずれかで判断する。
 - 非臨床試験は、偽陰性が少なく、かつ適切と考えられる試験系を使用する。
 - ✓ 「ケースバイケース」で規制当局と検討する。



- 医薬品開発者は、各試験の重みや申請する地域を考慮してリスクアセスメントを行うことが重要である。

目的

- ◇ 光安全性評価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評価方法の統一を進めることである。
- ◇ 光安全性試験の開始に関する判断基準など、ICH M3R(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。
- ◇ 光安全性評価のための *in vitro* 代替法の使用や臨床情報の利用に配慮し、「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。

対象

- 全身投与医薬品の新規医薬品有効成分(API)及び新規添加物, 皮膚パッチを含む皮膚適用医薬品の臨床処方, 光線力学療法医薬品に適用される.
- 眼局所投与薬については, 適切な試験法がないので, 特定のガイダンスを行わない.
- ペプチド・蛋白・抗体(蛋白)抱合物・オリゴヌクレオチドは, 対象としない.
- 既市販品については, たとえば錠剤から外用薬への処方変更の場合のように, 新たな懸念が生じない限り, 対象としない.

取り扱うもの

- **光毒性(光刺激性)**: 光反応性化学物質に対する組織の急性光誘導性反応.
- **光アレルギー**: 光化学反応による「光産物」(蛋白質付加体など)生成に基づく免疫学的反応.
- ❖ 「光感作性」という用語は、光毒性と光アレルギーを峻別するため、ガイドラインにおいて用いない.
- ❖ 光遺伝毒性と光発がん性は、適切な評価法がないので、ガイドラインにおいて扱わない.

光アレルギー

- 全身投与医薬品に関しては、ヒトで光アレルギー発生が希であり、確立された方法がないので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品に関しては、公的に有効性が確認された方法がなく、既存方法のヒト光アレルギー予測性が不明確であるので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品の光アレルギーに関しては、上市されるべき処方を用いた臨床的評価がphase III臨床試験において行われることを推奨する。

一般原則1

- 光安全性評価は、光化学的特性の特定・非臨床試験・ヒトでの情報収集を有機的に統合し、柔軟に行う。
- 光安全性評価は、ヒトにおける副作用を防止するためのリスク低減化処置の必要性を決定するために行う。

一般原則2

- 光毒性・光アレルギーの評価においては、以下の3点が重要である。
 - ❖ 自然太陽光の範囲内での光吸収(290–700 nm)。
 - ❖ 紫外線・可視光線吸収に基づく反応性物質の産生。
 - ❖ 光に曝露される組織への十分な分布。
- 上記の内ひとつ以上が該当しなければ、通常、直接的な光毒性はないと考えられる。
- 間接的機構により皮膚の光感受性が増加する場合があるが、そのような機構は、対象としない。

光化学的活性

- 290–700 nmの間のどこかで光吸収がある.
- 290–700 nmにおける最大吸収のMECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を超える.
 - ❖ 原則的にメタノールを溶媒とする.
- 上記のいずれかが該当しなければ、通常、直接的な光毒性を誘導する光化学的活性はないと考えられる.

光化学的反応性

- 光による活性化は、活性酸素種(ROS)を産生する.
- したがって、紫外線・可視光線曝露後のROS産生は、**光毒性誘導の可能性を示す指標となる。**
- 光安定性試験は、単独で光化学的反応性の有無を決定するために用いるべきでない。

組織分布・ファルマコキネティクス

- 現時点では、光安全性にかかわるリスクを無視できる閾値を明確に定めることができない。
- メラニンやケラチンへの結合は、組織濃度の上昇や遷延性分布・蓄積に繋がることもあるが、それ自体で光安全性に関する懸念とならない。
- 組織分布・ファルマコキネティクスについては、関連するデータを基に、それらに係わる種々の要素について十分な考察を行い、更なる光安全性評価を必要とするか否かをケースバイケースで判断する必要がある。

代謝物

- ▶ 代謝によって母物質と明確に異なる光化学的特性を持つ物質が発生するとは通常考えられないので、代謝物に関する光安全性試験は不要である。

薬理学的特性

- 多くの場合、光毒性の有無は、薬理学的特性でなく、化学構造に依存する。
- 免疫不全やヘム代謝異常など一部の薬理学的特性は、光反応を促進する場合がある。
- ガイドラインは、これらの間接的機構による光毒性の評価について論じない。
- 間接的機構による光毒性は、通常の新薬非臨床薬理/毒性試験で検出・評価できることもあるが、ヒトでのみ発現するものもある。

非臨床光安全性試験

- ▶ 高い感受性を必要とする.
- ▶ ある試験の陰性所見が, それ以上の試験を必要としないことを決定する要因となるので, 高い陰性予言性を必要とする.
- ▶ 現在使用できる*in vitro*および*in vivo*の試験は, 光毒性誘導の可能性を検出するが, その結果が必ずしも直ちに臨床的光毒性の有無を予想できない.

照射条件

- 太陽光をシミュレートする光源の妥当性については、CIE-85-1989等を参照に標準化すべきである。
- 曝露および曝露量は、適応されるスペクトラムのUVA部分を基に標準化すべきである。
- UVAの曝露量は、5-20 J/m²が望ましい。
- UVBの影響を考慮して、部分的なフィルタリングを考慮し、試験に十分なUVA曝露量を確保すべきである。
- UVB照射は、皮膚適用医薬品(処方)の場合に意義がある。

化学的アッセイによる光反応性試験

- ROSアッセイを用いることができる.
 - ❖ 感受性が高い.
 - ❖ 特異性は低い.
 - ❖ 200 μM でアッセイができた場合, 陰性所見は, 光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する.
 - ❖ 陽性所見は, それがどの濃度で得られたものであっても, フォローアップ評価の必要性を示す.

*in vitro*アッセイによる光毒性試験1

- 3T3 neutral red uptake phototoxicity test (3T3 NRU-PT)を用いることができる.
 - ❖ 感受性が高い.
 - ❖ 特異性は低い.
 - ❖ 陰性所見は, 光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する.
 - ❖ 陽性所見は, 通常, フォローアップ評価の必要性を示す.

*in vitro*アッセイによる光毒性試験2

- 再構成ヒト皮膚モデルを用いることができる。
 - ❖ 皮膚適用医薬品(処方)に適している。
 - ❖ ヒト*in vivo*皮膚より感受性が低いことがあるので、その場合、適当な条件調整が必要である。
 - ❖ 陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
 - ❖ 陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。

全身投与医薬品の *in vivo* アッセイ

- ▶ 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項.
 - ❖ 曝露感受性(最少紅斑用量など), 温度抵抗性, 対照物質の結果.
 - ❖ 有色素動物か無色素動物か.
 - ❖ PKプロファイルの考慮.
 - ❖ 高用量設定, 用量相関性, 曝露時間.
 - ❖ 溶媒対照と非曝露対照.
 - ❖ 吸収波長が400 nmを超える化合物における網膜に対する評価.
- ▶ 光アレルギー試験は, 推奨しない.

皮膚適用医薬品の *in vivo* アッセイ

- 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項.
 - ❖ 全身投与医薬品に準拠.
 - ❖ 臨床処方を使用.
 - ❖ 全身PKプロファイルの考慮不要.
- 光アレルギー試験は、推奨しない.

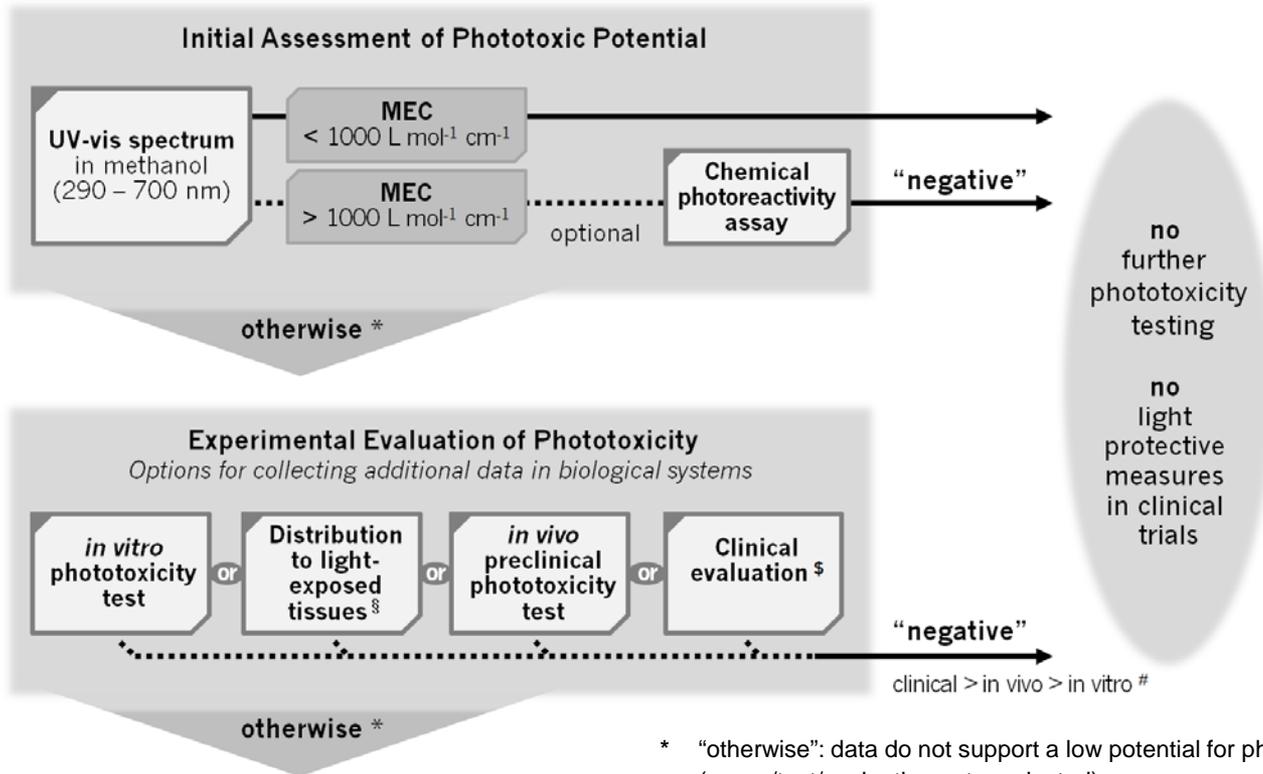
臨床光安全性評価

- ▶ ヒト情報収集の方法には、通常の臨床試験における副作用報告から、所謂「dedicated clinical photosafety trial」まで、いくつかオプションがある。
- ▶ 正確な方策は、ケースバイケースで策定する。
- ▶ 米国では、皮膚適用医薬品について、上市処方による光刺激性の臨床的評価が推奨される場合がある。
- ▶ 日本では、「dedicated clinical photosafety trial」を国内で実施できないが、海外で実施されたもののデータを用いることができる。

評価戦略

- ▶ 医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略.
 - ❖ 紫外線・可視光線吸収スペクトラムの測定を最初に行う評価として推奨する. これによって, さらなる光安全性評価が不要となる可能性がある.
 - ❖ 皮膚や眼への分布は, ヒトにおけるリスクの懸念とさらなる光安全性評価の必要性を示唆する.
 - ❖ 適当であると判断する場合, 多人数への曝露が行われる前の光毒性評価 (*in vitro*, *in vivo*, 臨床) を行う.

光安全性評価の概略



Determine adequate risk minimization measures to prevent adverse events in humans

* "otherwise": data do not support a low potential for phototoxicity or have not been generated (assay/test/evaluation not conducted)

A "negative" result in an appropriately conducted *in vivo* phototoxicity study supersedes a positive *in vitro* result. A robust clinical phototoxicity assessment indicating no concern supersedes any positive nonclinical results. A positive result in an *in vitro* phototoxicity test could also, on a case-by-case basis, be negated by tissue distribution data (see text). In the United States, for products applied dermally, a dedicated clinical trial for phototoxicity on the to-be-marketed formulation can be warranted in support of product approval.

§ Clinical evaluation could range from standard reporting of adverse events in clinical studies to a dedicated clinical photosafety trial.

§ Tissue distribution is not a consideration for the phototoxicity of dermal products.