

安全性に関するトピックの動向:

2) S10: 光安全性試験

製薬協 S10トピックリーダー
細井一弘(参天製薬株式会社)

ICH S10トピックの目的

- 光安全性評価のための国際協調ガイドラインを作成する。
- 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。
- 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。

EWGメンバー

MHLW	中江 大(東京都健康安全研究センター、ラポーター) 小野寺博志(医薬品医療機器総合機構) 笛木 修(医薬品医療機器総合機構) 関澤信一(医薬品医療機器総合機構)
JPMA	細井一弘(参天製薬) 中村和市(塩野義製薬) 岩瀬裕美子(田辺三菱製薬)
FDA	Abby Jacobs Paul C. Brown
PhRMA	Lewis Kinter (AstraZeneca) Roderick Todd Bunch (BMS)
EU	Ulla Wändel Liminga (Sweden)
EFPIA	Phil Wilcox (GSK) Daniel M. Bauer (Novartis)

DRA (drug regulatory agency): KFDA(韓国)、Observers: EFTA(スイス)、
Interested parties: WSMI(ドイツ)

本日の発表内容

- A) これまでの経緯と成果
- B) Step 2文書について
 - 文書の構成
 - 内容の概略
 - 注意点
- C) 今後の計画と見通し

B) Step 2文書について - 文書の構成

1. 緒言*
2. 光安全性評価において考慮すべき要因
3. 非臨床光安全性試験
4. 臨床における光安全性評価
5. 評価ストラテジー
6. 注釈
7. 用語の解説
8. 参考文献

(文書は英文16ページ、約630行)

*: 本発表資料作成時点で、Step 2文書の日本語訳は作成中のため、日本語での用語や表現は未確定なものであることをご了承ください。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

光安全性評価について、推奨される国際的な基準を勧告し、ハーモナイゼーションすること。ICH M3 R(2) Section 14の光安全性試験の項とあわせて読むべきである。

1.2 背景

ICH M3 R(2)ガイドラインでは光安全性試験について、臨床開発と関連した実施時期についての情報が記載されているが、具体的な評価手順は述べられていない。

1.3 適用範囲

全身適用薬並びに局所適用製剤、皮膚貼付剤、眼科用剤、光線力学療法に用いられる薬剤の臨床製剤の新規有効成分と新規添加物に適用される。一般的にペプチドやタンパク、薬剤結合型抗体、オリゴヌクレオチドには適用されない。上市薬については、新たな懸念が生じない限り、適用されない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言

1.4 一般原則

医薬品の光安全性評価は光化学的特徴、非臨床試験のデータおよび臨床安全性情報をふまえた統合的なプロセスである。得られた情報は臨床試験や市販後に活用され、光によって引き起こされる有害事象を防ぎ、リスクを最小化するために用いられる。

光安全性試験に関して、従来より4種類の作用(光毒性、光アレルギー性、光遺伝毒性、光がん原性)が議論されてきた。

光遺伝毒性、光がん原性の試験法は医薬品の安全性評価に有用ではないと考えられ、本ガイドラインは光毒性、光アレルギー性を対象とする。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言

2. 光安全性評価において考慮すべき要因

3. 非臨床光安全性試験

4. 臨床における光安全性評価

5. 評価ストラテジー

6. 注釈

7. 用語の解説

8. 参考文献

B) Step 2文書について - 内容の概略

2. 光安全性評価において考慮すべき要因

2.1 光化学的特性

UVB、UVAあるいは可視光(290-700nm)を吸収するか否かが重要。

モル吸光係数(molar extinction coefficient、以下、MEC)が
1000 L mol⁻¹ cm⁻¹未満の物質は光安全性の懸念はないものとする。

照射後の活性酸素種(ROS)生成は光毒性ポテンシャルの指標となりうる。

光化学的特性の評価は科学的に質の高い水準で実施され、かつデータの収集記録を容易に確認できるものであるか、又はGLP/GMP条件下で実施されるべきである。

B) Step 2文書について - 内容の概略

2. 光安全性評価において考慮すべき要因

2.2 組織分布／ファーマコキネティクス

光照射時の物質の組織中濃度は重要である。

→血液中薬物濃度、組織への分散、組織中への蓄積、組織内成分（例えばメラニン）への結合などにより影響を受ける。

血液中濃度に対して組織中濃度が高い薬物は、そうではない化合物に比べると光毒性反応を引き起こしやすい。

光化学反応に必要な濃度が長期間維持されるということは、患者が長期間光毒性リスクにさらされるということである。

メラニン結合性のみでは光毒性の懸念にはならない。

組織分布については、その閾値は設定できないが、ケースバイケースで光安全性評価実施に関する根拠に使用できる。

→当局対応に違いあり(注5, 後述)

B) Step 2文書について - 内容の概略

2. 光安全性評価において考慮すべき要因

2.3 代謝物について

代謝により新たなクロモフォア*は形成されないため、代謝物について個別に光安全性評価を行う必要はない。

*:クロモフォアとは光を吸収する分子内の構造のこと。

2.4 薬理学的特性

大部分のケースで光毒性は化学構造に起因し、薬理作用とは関連しない。

しかし、光刺激性から皮膚発がんに至る紫外線の効果を増幅する可能性はある(例えば免疫抑制やヘム合成異常)。これらのメカニズムの多くは、非臨床の薬理試験、毒性試験によって確認・評価できる。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言
2. 光安全性評価において考慮すべき要因
- 3. 非臨床光安全性試験**
4. 臨床における光安全性評価
5. 評価ストラテジー
6. 注釈
7. 用語の解説
8. 参考文献

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.1 一般的に考慮すべき事項

評価モデルと照射光スペクトルの両方を考慮した評価系を選択すべき。

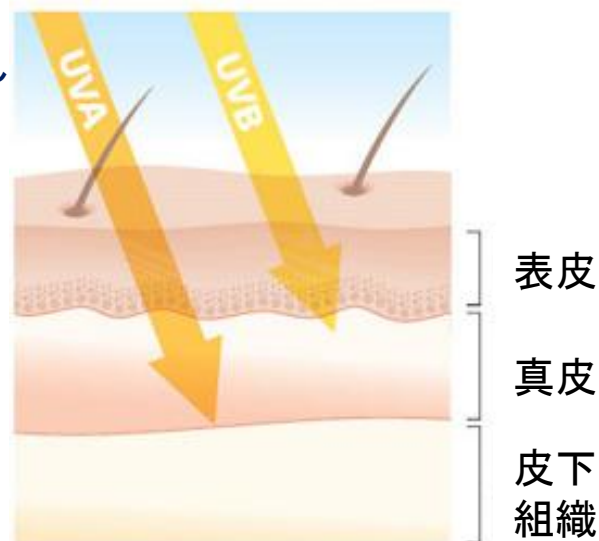
→評価モデル: 化学的、*in vitro*、*in vivo*

非臨床評価系は高い感度と特異性を両立していることが望ましいが、感度(偽陰性結果が少ないこと)の方が重要である。

光源のソーラーシミュレータの適切性を評価するための規格を考慮すべきである。放射照度と照射時間は照射スペクトルのUVA領域に基づき標準化すべきである。

ヒト皮膚におけるUVBの透過は表皮のみに限定されるのに対し、UVAは血管中の血液にまで到達する。

全身適用される医薬品において、UVBの影響はUVAに比べて、臨床上重要ではないと考えられている。



B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.2 化学的評価法を用いた光反応性試験

光照射後の活性酸素種(ROS)生成は光毒性ポテンシャルの指標となる。

医薬品開発事業者が光反応性の評価を実施する場合、医薬品を用いて適切な条件下で適切であることを確認された試験を用いるべきである。

バリデーション実施中のROSアッセイ*では、感度は高く、特異性は低いことから、陰性結果は光毒性を有する可能性が低いことを示すが、陽性結果はフォローアップ試験の必要性を示す。

*現在、JaCVAM多施設バリデーション結果について第三者評価を準備中。

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.3 *In vitro*光毒性試験

最も広く用いられている試験法は3T3ニュートラルレッド取り込み光毒性試験(以下、3T3 NRU-PT)である。

3T3 NRU-PTで陰性の場合、ヒトにおける光毒性リスクの可能性は極めて低いが、陽性の場合にはヒトでの光毒性リスクを示すものではなく、フォローアップ試験の必要性を示すものである。

注4:オリジナルのOECD試験法の改変が提案されてきた。試験の最高濃度を1000から100 μ g/mLに下げる。「光毒性の可能性あり」と判定されるPIF値2~5あるいはMPE値0.10~0.15は、全身適用される医薬品では光毒性との関連性は疑わしく、更なる試験は必要ない。

3T3 NRU-PTで、ヒトの光に曝露する組織中濃度よりもかなり高濃度に限り陽性が得られた場合は「低リスク」であると考えられ、*in vivo*の動物での試験を行う必要はない。(←ケースバイケース, 必要に応じ当局に相談)

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.3 *In vitro* 光毒性試験(続き)

皮膚外用剤でUVBのみに吸収をもつ医薬品については、UVBに耐性のある代替モデルによる*in vitro*評価(ヒト皮膚再構築モデル等)が望ましい。

ヒト皮膚の再構築モデルでは局所適用による試験が可能となるが、これらのモデルは細胞の生死を指標とするものであり、モデルの感度を理解する必要がある。高濃度の製剤を用いたり、照射時間を長くしたりして、アッセイの条件を適宜調整することが重要である。

眼における光毒性を評価する*in vitro*モデルは存在しない。3T3 NRU-PTや皮膚再構築モデルにおける陰性結果はリスクが低いことを示唆できるかもしれないが、データの蓄積がなく、これらの評価法の眼の光毒性に対する予測性は不明である。

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.4 *In vivo*光安全性試験と全身適用薬

バリデートされた*in vivo*光安全性試験モデルは存在しない。

全身適用される医薬品の光毒性試験は、モルモット、マウス、ラット等の多様な動物種で実施されている。

標準的試験デザインは確立されていないため、以下の内容は現時点でBest practiceとして考慮すべきである。

動物種の選択にあたっては、照射に対する感受性、熱に対する耐容性、対照物質における成績を考慮すべきである。有色あるいはアルビノの系統が使用でき、アルビノ動物は有色動物より光毒性に関する感度は高い。種／系統を選択する際には標的組織における適切な曝露を保証するためにメラニン結合の影響を考慮すべきである。

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.4 *In vivo*光安全性試験と全身適用薬(続き)

- 投与期間: 一般に試験の投与期間は数日間。PK及び臨床の用法・用量を考慮。
- 投与量: M3(R2)の1.5項参照、リスクアセスメントができるように設定すべき。
- 照射タイミング: 単回あるいは反復投与後のT_{max}付近。
- 光毒性の徴候: 初期徴候は紅斑とその後に発現する浮腫。投与量、時間との関係性を評価し、可能なら無毒性量および最小毒性量を確定すべき。
- 網膜への光毒性: ヒトの眼の光学的特徴を考慮して、400nm以上の波長に吸収を示す物質が対象。病理組織学的に評価すべき。
- *In vivo*光アレルギー性試験は推奨されない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

3. 非臨床光安全性試験

3.5 *In vivo*光安全性試験と皮膚外用剤

種の選択、試験期間、照射条件など、全身投与における評価の場合に推奨される内容が局所投与の場合においても適用される。

臨床製剤を用い、可能な限り臨床投与経路で投与する。

*In vivo*光アレルギー性評価の予測性は不明であり、一般的にレギュラトリー目的での*in vivo*光アレルギー性試験は推奨されない。

3.6 *In vivo*光安全性試験と眼科用局所剤

眼科適用される有効成分あるいは製剤を対象にした標準化された*in vivo*光安全性試験モデルは存在しない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言
2. 光安全性評価において考慮すべき要因
3. 非臨床光安全性試験
4. 臨床における光安全性評価
5. 評価ストラテジー
6. 注釈
7. 用語の解説
8. 参考文献

B) Step 2文書について - 内容の概略

4. 臨床における光安全性評価

臨床条件下で光安全性評価を行うため、臨床試験における標準的な有害事象報告から臨床での光安全性評価に特化した試験まで様々なオプションが存在する。

具体的な方策についてはケースバイケースで決定されるべきである。

B) Step 2文書について - 内容の概略

1. 緒言
2. 光安全性評価において考慮すべき要因
3. 非臨床光安全性試験
4. 臨床における光安全性評価
5. 評価ストラテジー
6. 注釈
7. 用語の解説
8. 参考文献

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

どの光安全性評価法を採用するかは医薬品開発事業者に一任されている。

光反応性の特徴を有する化合物の光安全性評価を行うために、非臨床の*in vitro*及び*in vivo*試験並びに臨床的な評価法が使用可能である。

適切に実施されたこれらの試験の一つでも陰性結果が得られれば、その化合物は光毒性を発現しないものと考えられ、追加的な検討は一般的には推奨されない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

5.1 全身適用薬の推奨試験

5.1.1 光毒性ポテンシャル評価

化合物のMECが $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 未満(290-700nm)の場合、光安全性試験の実施は必要ではなく、ヒトにおいて光毒性は発現しないものと考えられる。

光反応性試験(ROSアッセイ)は更なる評価の要否の判断に利用される。

注5: 光に曝露する組織への分布について:

米国では組織や皮膚への蓄積がなければ光毒性評価は必要ない。

日本、EUでは蓄積は重要視するが、皮膚に分布する場合、光毒性評価は必要である。

→医薬品開発事業者が、薬物の組織中レベルが非常に少ないため試験不要と考える場合、ケースバイケースの原理に基づき、当局と議論できる。

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

5.1 全身適用薬の推奨試験(続き)

5.1.2 光毒性の実験的評価

In vitro 評価では3T3 NRU-PTが広く用いられている。EUでは動物実験の前に*in vitro*代替法試験が用いられる。

3T3 NRU-PTで陰性結果が得られた場合、その物質には光毒性がないとすることが一般に受け入れられている。

いくつかの条件下(例えば難溶性物質)では、3T3 NRU-PTの代わりに動物又はヒトを用いた光毒性試験を初期評価として実施することは可能である。

適切に実施した*in vivo*光毒性試験(動物あるいはヒト)における陰性結果は、3T3 NRU-PTの陽性結果よりも優先される。

適切に実施した臨床における光毒性評価での陰性結果は、動物を用いた*in vivo*試験の陽性結果よりも優先される。

動物を用いた*in vivo*光毒性試験あるいは臨床光毒性試験がすでに実施されている場合は、3T3 NRU-PTを実施する必要はない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

5.2 皮膚外用剤の推奨試験

5.2.1 光毒性ポテンシャル評価

有効成分と新添加物のMECが $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 未
満ならば光安全性評価は必要ない。

有効成分と新添加物のMECが $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ を超
える場合、日本、EUでは光反応性評価(ROSアッセ
イ)での陰性結果は更なる光安全性評価を不要と
判断する根拠となりうるが、米国では販売用製剤を
用いた臨床での光安全性評価を不要と判断する根
拠とはならない。

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

5.2皮膚外用剤の推奨試験(続き)

5.2.2 光毒性および光アレルギー性の実験的評価

有効成分及び新添加物の光反応性を評価するために適切な試験条件下(例えば、溶解性の低さによって濃度が制限されない、適切なUVB照射量が確保できる)で*in vitro* 3T3 NRU-PTを用いることができる。

*In vitro*で光反応性のある成分が見つけれなかった場合には、臨床製剤における全体的な光毒性ポテンシャルは低いものと考えて差し支えない。

もし適切な*in vitro*試験系がない場合には、初期評価から臨床製剤を用いて*in vivo*の動物を用いた光毒性試験を実施しても良い。

MECが $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ を超える有効成分あるいは新添加物を含有する経皮投与製剤では光アレルギー性の評価が必要。臨床での光安全性評価には販売予定の製剤を用いることが推奨され、第Ⅲ相臨床試験の間に実施することができる。

B) Step 2文書について - 内容の概略

5. 評価ストラテジー

5.3 眼科用局所剤の推奨試験

有効成分と新添加物のMECが $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 未満ならば光安全性評価は必要とされない。

水晶体より後方(硝子体内など)に投与される化合物が、400nm未満の波長しか吸収しない場合、水晶体が400nm未満の波長を吸収することから、懸念は低いと考える。

日本および米国では眼科用局所剤の光毒性ポテンシャルの実験的評価は推奨されない。

EUでは利用可能なデータがhazard identificationの観点で不十分な場合には*in vitro*あるいは*in vivo*の代替投与経路での実験的な評価が推奨される。

B) Step 2文書について - 注意点

- MEC測定法の標準化と信頼性保証
- *In vivo*光毒性試験へのソーラーシミュレーターの利用および照射強度の施設間での標準化
- 光反応性評価(ROSアッセイ)の位置づけの地域差
- 組織分布の位置づけの地域差
- 皮膚外用剤の臨床での光アレルギー性評価の地域差
- 眼科用局所剤の非臨床評価の必要性についての地域差

標準化については受け皿となる組織を検討し、Step 5後に円滑に運用を開始できるよう対応する。
地域差については検討を継続する。

C) 今後の計画と見通し

- 2012年12月～2013年3月：
パブリックコメント収集、集計
- 2013年3月～：
コメント対応、Step 4案検討
- 2013年11月：
Step 4合意
(パブリックコメント対応が11月に完了できれば、達成可能との見通し)