

# 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 部長

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 S10ガイドラインの目的

- ◇ 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。

# 留意すべきターム

- ◆ 「評価(assessment)」と「試験(testing)」.
- ◆ 「Tiered approach」と「integrated approach (またはweight-of-evidence approach)」

# Tiered Approach

- ◆ 第1段階では,光反応性に関する評価を行う.
- ◆ 第2段階では, 光毒性に関する評価を行う.
- ◆ 第1段階で陰性であれば第2段階を実施しなくてもよく, また, 2段階のいずれかで陰性であれば, 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.

# Integrated Approach (Weight-of-Evidence Approach)

- ◆ 試験法のオプションについて、それらの利点と限界と共に提示し、必要がない限り、特定のオプションを推奨しないものとした。
- ◆ 医薬品開発製造者が試験法のオプションを自ら選択し、その結果を基に、規制当局との折衝によりケースバイケース対応することとした。

# ICH S10ガイドラインの特徴

- ◆ 全身及び経皮適用薬にフォーカス
- ◆ 従来型のtier approachではなく、**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**
  - ✓ 「アセスメント(評価)」は、必ずしも「試験実施」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
  - ✓ 「**ケースバイケース**」で規制当局と検討可能



- **医薬品開発者は、各試験の重み(＋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**

# 試験結果のインパクト

- ◆ 原則, いずれかの試験で陰性であれば, 懸念なし
- ◆ 試験の重みは異なる



- ✓ In vitro陽性でも, in vivoまたは臨床で陰性の場合, 懸念なしと判断できる
- ✓ 経皮適用薬の場合, 米国では非臨床試験の位置付けは低い

# ICHブリュッセル会議

2013年6月

- ◆ 2013年3月までに、3極でパブリックコメントが募集され、それらは、156件に集約された。
- ◆ すべてのパブリックコメントについては、対応方針（step 4文書作成時対応案件を含む）を決定した。
- ◆ 主な課題は、以下の4点であった。  
地域間差・フローチャート・ROSアッセイのヴァリ  
デーション・眼局所投与医薬品

# Step 2文書における地域間差

適用	項目	日本	米	EU
共通	ROSアッセイの適用	可	全身:否定的 経皮:不可	可(バリデーション結果から最終判断)
全身	組織分布データの利用	要相談	可 (基準は不明確)	要相談
	In vitro光毒性試験の先行実施	不要		必要
経皮	臨床光安全性評価	非臨床で陰性の場合には不要	非臨床で陰性の場合でも必要	非臨床で陰性の場合には不要
	光アレルギー性評価(懸念がある場合)	臨床モニタリング	臨床モニタリング または特化した臨床試験	
眼	光毒性評価	適切な試験系がないため非臨床試験は不要		何らかのリスクアセスメントは必要

# ICHブリュッセル会議における成果

## 地域間差をほぼ解消

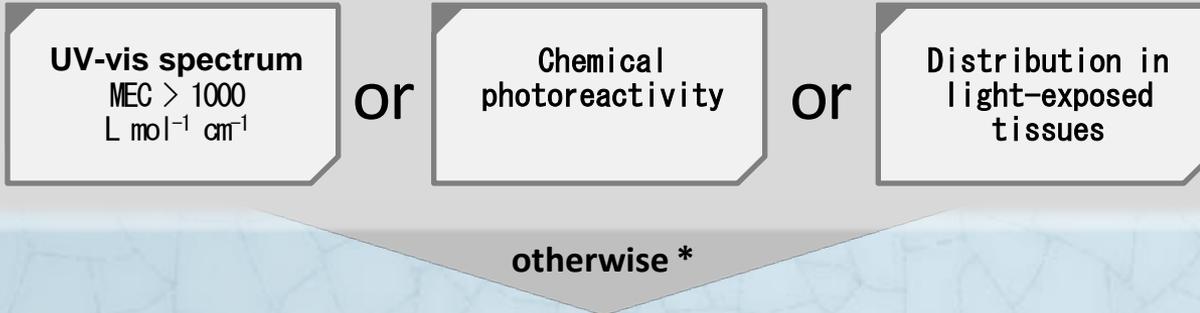
適用	項目	日本	米	EU
共通	ROSアッセイの適用	可	判断保留 (20 μMのデータから最終判断)	
全身	組織分布データの利用	可(ケースバイケース)		
	In vitro光毒性試験の先行実施	(動物実験を実施する前に) 考慮		
経皮	光アレルギー性評価	臨床モニタリング(上市用製剤, P3期間中)		
眼	光毒性評価	適切な試験系がないため, 眼局所適用薬はスコープ外 (光安全性評価の一般原則は適用可能)		

# フローチャート

- ◆ 直感的なわかりやすさがある反面でtiered approach的な印象が残り, integrated approachの下では, 誤解が生じやすいので, step 2において削除されていた.
- ◆ パブリックコメントにおいて多数の復活要求があったため, フローチャートまたはその代替物をガイドラインに搭載することの可否, また, 搭載する場合の内容については, 改めて検討することとなった.
- ◆ 現在は, 新たなフローチャートまたはその代替物の草案が提示され, 議論に付されている.

# フローチャート暫定案

Assessment of Phototoxic Potential (see section 5.1.1):  
*Options for assessing physicochemical/pharmacokinetic properties*



one  
“negative”  
result →

no further testing  
no toxicological concern  
no protective measures  
no label

Experimental Evaluation of Phototoxicity (see section 5.1.2):  
*Options for collecting additional photosafety data*



one  
“negative”  
result # →

Determine adequate risk minimization measures to prevent adverse events in humans

- \* “otherwise”: data does not support a “negative” result or has 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, and a robust clinical phototoxicity assessment indicating no concern supersedes any positive nonclinical results.
- § A positive result in an *in vitro* phototoxicity test could also be negated by demonstrating the absence of significant distribution to light-exposed tissues.

# ROSアッセイのヴァリデーション

- ◇ ICH S10 EWGは, JPMAから, JaCVAMによるROS圧政の国際ヴァリデーション試験および第三者評価に関する進捗状況の報告を受けた.
- ◇ 第三者評価パネルは, 偽陽性の多さと, 難溶性物質を評価できないことへの対策として, 従来の「20/200  $\mu\text{M}$ で評価し, 200  $\mu\text{M}$ で陽性結果と陰性結果の双方, 20  $\mu\text{M}$ で陽性結果のみを採用する」基準を廃し, 「20/200  $\mu\text{M}$ で評価し, いずれも陽性結果と陰性結果の双方を採用する」基準に変更することを推奨したとのことであった. また, 当該新基準に基づいたヴァリデーション試験データを再評価においては, 偽陰性が発生しなかったとのことであった.
- ◇ ICH S10 EWGは, ヴァリデーション試験結果の再評価において, 200  $\mu\text{M}$ 陽性物質の20  $\mu\text{M}$ データがないことを指摘し, ICH S10ガイドラインにおけるROSアッセイ搭載の有無と内容の決定に20  $\mu\text{M}$ の予測性に関する追加データが必須であると判断した. また, ヴァリデーション試験の最終評価に対しては, 当該データを取得して反映させるべきであると提案した,

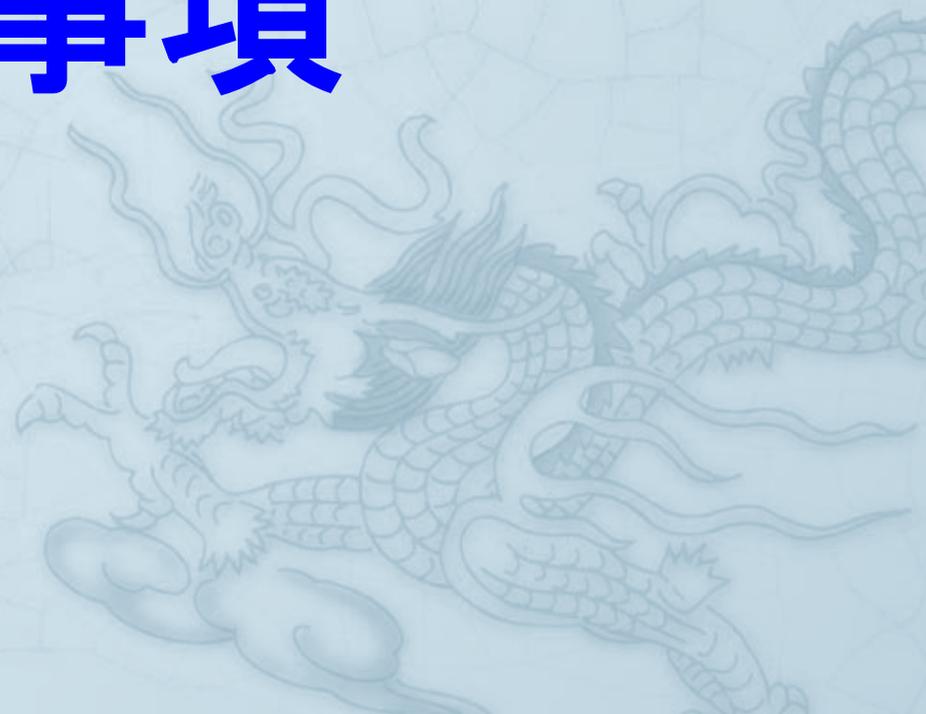
# ROSアッセイのヴァリデーションに関するフォローアップ

- ◆ JPMAは、ブリュッセル会議後に要求された追加データを取得して検討し、当該データを反映させても偽陰性が生じなかったが、予測性の低下が懸念されると考え、**20  $\mu$ M 陰性の場合を対象に「ROSアッセイ陰性であるがなんらかの追加光安全性評価が必要」な新カテゴリーを設定**することを提案する方針を決定し、ICH S10 EWGに対しても、当該データと共に、その方針を示した。
- ◆ ROSアッセイヴァリデーションについては、8月21-22日に第三者評価会議が開催され、9月に試験報告書と第三者評価報告書が公開される予定である。
- ◆ ICH S10 EWGは、ICH S10ガイドラインにROSアッセイが搭載される場合、上記報告書を引用する予定である。

# 眼局所投与医薬品

- ◆適切な試験法がないので、特定のガイダンスを行わないこととした。
- ◆ただし、光安全性評価の一般的原則を適用することとした。

# 特記事項



# 新規添加物

➤ 全身及び局所適用医薬品（皮膚パッチ剤を含む）及び光線力学療法に用いられる医薬品の新規医薬品有効成分（API）及び新規添加物について適用される。

➤ ≪新規添加物の定義≫

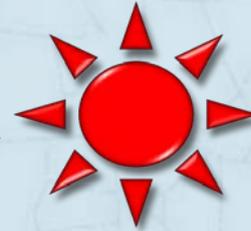
市販製剤で過去に使用実績のない添加物あるいは投与経路変更や投与量の増加により、光安全性リスクの増加が懸念されるもの。

←海外で使用実績がある場合や、リスクの増加が懸念されなければ、光安全性評価は不要である。

# 光吸収と光毒性評価の対象

## 光安全性評価の対象化合物

MEC > 1000 L mol<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>  
(290-700 nm)



地上に到達する光

電離線	紫外線 (UV)			可視光線	赤外線	電波
γ線 X線	真空 紫外域	C	B	A		

190      290      320      400 nm

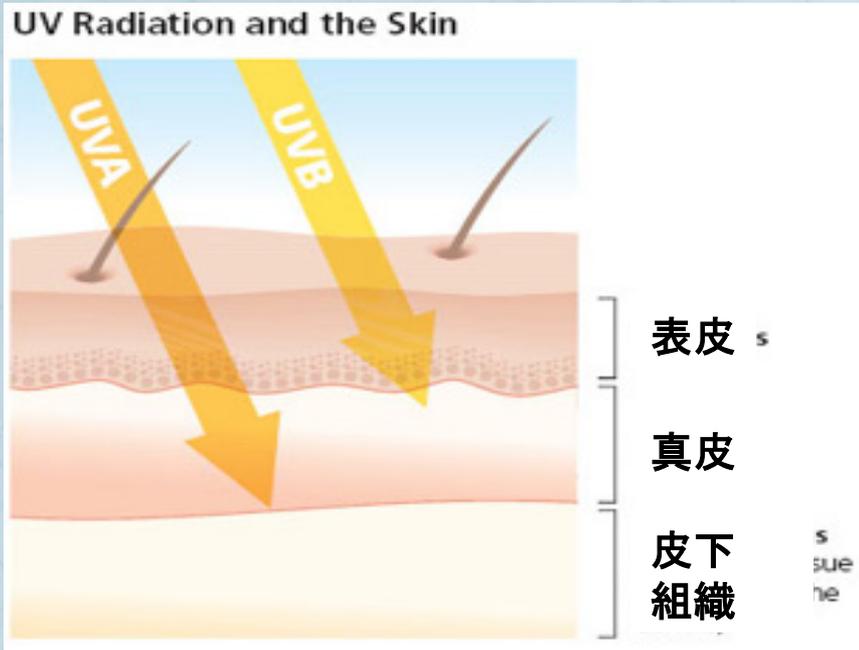
皮膚への影響を評価 (290-700 nm)

## 留意点

✓可視光域に吸収をもつ化合物の  
評価には、擬似太陽光照射装置が  
必要 (UVランプは不可)

網膜への影響を評価  
(> 400 nm, 全身適用薬)

# 紫外線と皮膚



<http://www.skincancer.org/prevention/uva-and-uvb/understanding-uva-and-uvb>

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

## ◆ 全身適用薬

- ▶ UVBによる光毒性の影響は、临床上重要でない。

## ◆ 経皮適用薬

- ▶ UVBの影響は、重要である。

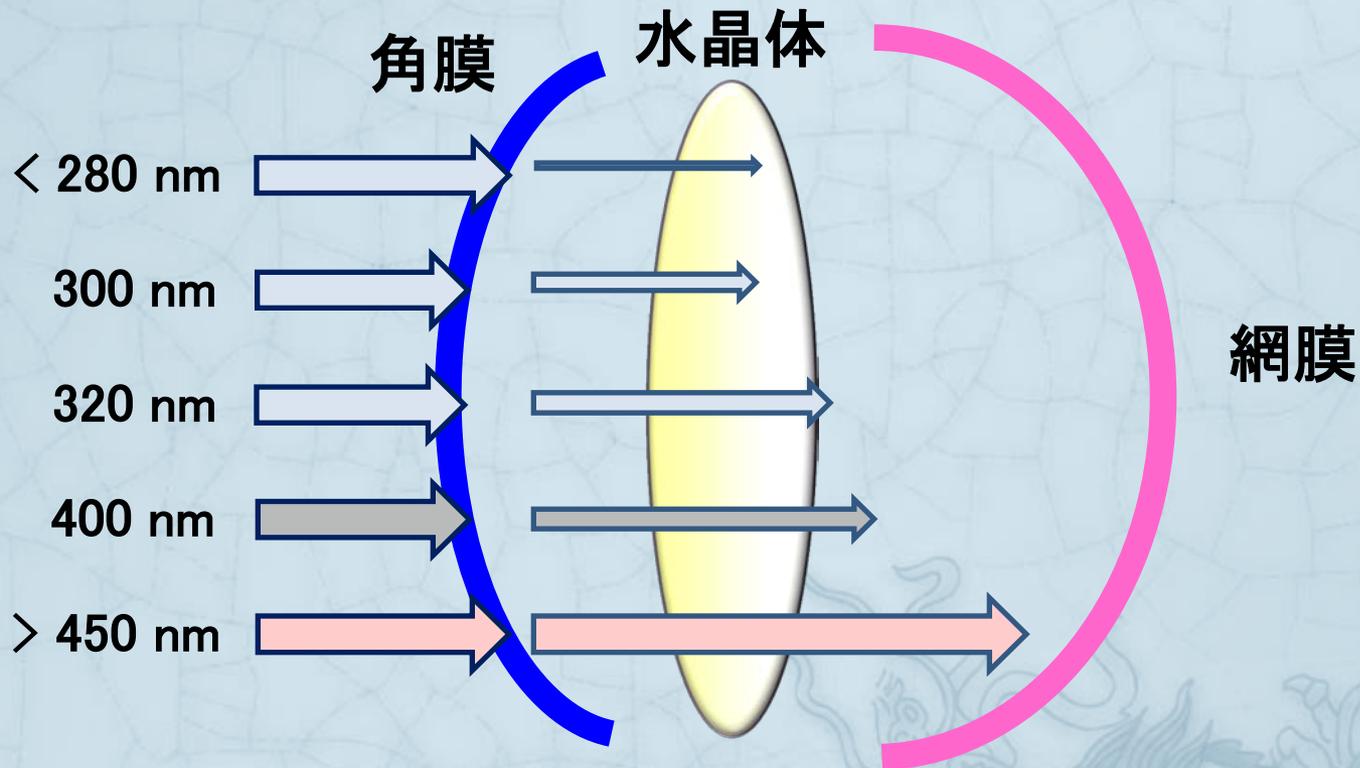
## UVBのみを吸収する化合物

- ✓ 3T3 NRU-PTでは検出困難



- ✓ 3T3 NRU-PTの照射条件の変更を考慮
- ✓ 代替的に、UVB耐性のヒト3D皮膚モデルも利用可能

# 全身適用薬の光眼毒性



UVBは、角膜で大部分が吸収されるが、波長が長くなるに従って、角膜・水晶体を通過していく。

- 全身適用薬の場合、吸収波長が400 nmを超える化合物については、網膜に対する評価も重要である。

# その他

組織分布 “residence”

光増感剤

ヒト光毒性評価の妥当性

# 今後の展望

- ◆ 現在は、電子メールベースでの議論を行っている。
- ◆ 9月以後は、電話会議等も行い、step 2文書の修正によるstep 4文書案を作成する予定である。
- ◆ Step 4到達は、2013年11月のICH大阪会議で達成することを目指している。