

定されているからである。しかし、これらの薬剤で妊婦を治療する可能性があるので、生殖毒性の可能性を明らかにする試験が推奨される。

3.7 局所刺激性

抗癌剤は、当該製品と接触する組織に対する毒性が高い可能性がある。第I相試験前に、意図した臨床投与経路に対応する局所の刺激性および治験薬の使用者の安全性を評価する必要がある。局所刺激性試験は、意図した臨床投与経路で製品を投与した他の毒性試験の一部として行うことも可能である。

市販用製品が治験製品と異なる場合は、第III相試験および市販承認申請前に、静脈周囲を含む適切な局所の刺激性の検討を考慮する必要がある。

平成19年度厚生労働省科学研究費補助金
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

19280101

国際的整合性を旨とする
医薬品等の品質、有効性及び安全性に関する研究
非臨床安全性1部会

抗悪性腫瘍薬の 非臨床安全性試験方法等の 国際的標準化に関する研究

目的

抗悪性腫瘍薬の非臨床安全性試験方法については、日米欧各極とも、正式に制定されたガイドラインが存在せず、それぞれが指針として提案しているものがあるだけである。本邦においては、平成16-18年度厚生労働省科学研究費補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業による「ワクチンや抗がん剤など特殊な成分の医薬品における非臨床安全性試験の実施手法等に関する研究」班においてガイドライン案が作成され、現在、公表が準備されているところである。本研究は、これを基に、S6ガイドライン（バイオ医薬品）やM3ガイドライン（臨床試験タイミング）などとの整合性に鑑み、各極と討議を行って、最終的にICHガイドラインとしてハーモナイズすることを目的として行う。

本研究においては、さらに、必要に応じて、発がん性試験法などの改良と国際標準化に関しても対象に加える。

分班組織

- ・分担研究者 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 (PMDA)
 苗木 修 (PMDA)
 浦野 勉 (PMDA)
 込山 則行 (PMDA)
 佐神 文郎 (JPMA, エーザイ)
 甲斐 修一 (JPMA, ブリストルマイヤーズ)
 西村 千尋 (JPMA, 日本化薬)

本年度の主な活動

1. 第1回分班会議： 2007年10月19日, PMDA
2. ICH2007横浜会議： 2007年10月29日-11月1日
 横浜ランドマークタワー
3. 第2回分班会議および第1回ICH S9EWGテレカンファレンス：
 2007年11月28日, ホテルギンモント
4. 第3回分班会議および第2回ICH S9EWGテレカンファレンス：
 2008年1月7日, ホテル日本橋サイボー

ICH S9EWG member at ICH2007 in Yokohama

- ・Daniel Lapadula, PhRMA (Novartis), USA, *Rapporteur*
- ・Vijayapal Reddy, PhRMA (Eli Lilly), USA
- ・John Leighton, FDA (CDER), USA
- ・Klaus Olejniczak, EU BfArM, Germany
- ・Hermann Schweinfurth, EFPIA (Bayer Schering), Germany
- ・Marco Brughera, EFPIA (Nerviano), Italy
- ・Dai Nakae, MHLW (Tokyo Met. Inst. Pub. Health), Japan
- ・Hiroshi Onodera, MHLW (PMDA), Japan
- ・Osamu Fueki, MHLW (PMDA), Japan
- ・Shuichi Kai, JPMA (Bristol-Myers), Japan
- ・Chihiro Nishimura, JPMA (Nippon Kayaku), Japan
- ・Takahiro Nakazawa, JPMA (Eli Lilly), Japan
- ・Helen Mao, Health Canada, Canada

抗悪性腫瘍薬の 非臨床安全性試験法 に関する 各極の現状

日本

平成16-18年度厚生労働科学研究において、ガイドライン案とそれに対するQ&Aを作成。

抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン(案)
「抗悪性腫瘍薬の非臨床における安全性評価に関するガイドライン(案)」
に対するQ&A

「医薬品研究」誌にて発表予定

Point to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs

Questions and answers for point to consider on the non-clinical safety evaluation of anticancer drugs

「Journal of Toxicological Sciences」誌にて発表予定

米国・EU

米国：ICH用ドラフトガイドライン

Preliminary draft recommendations for the purpose of ICH discussions, nonclinical studies for anticancer drugs and biologics

Office of Oncology Drug Products, U.S. Food and Drug Administration (FDA) 2007/10/08

EU：ガイダンス

Note for guidance on the pre-clinical evaluation of anticancer medicinal products

Committee for Proprietary Medical Products, Pre-clinical Evaluation of anticancer Medicinal Human Medicines Evaluation Unit, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) 1998/06/23

日米欧の大きな違い

・日本(本研究分班)の立場：ガイドラインは抗悪性腫瘍薬に特異的なもののみを記載したガイドラインを作成し、既存のガイドラインに準拠できる内容はそれらの準拠を促すに止める。また、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなどを対象としない。

・米国(FDA)の立場：ガイドラインは、単独で成立するものとする。すなわち、既存のガイドラインに記載されている内容であっても、できるだけ採り入れる(いわゆるone-drug companyも多く、既存のガイドラインに関する知識の少ない申請者が少なくないため)。また、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチンなども対象とする。

・EUの立場：基本的には、前二者の中間で、やや日本寄りの立場である。ただし、現行のガイダンスは、10年前のもので、手直しが必要である。

本分班としてのポリシー

・主たる目的は、有用な抗悪性腫瘍薬をいかに早く患者に提供するかであり、そのための最低限の非臨床試験法を定めることである。

・あつかう抗悪性腫瘍薬の対象患者は、余命が短く、標準療法が適用済で、無効であった症例や、有効であっても再発した症例である。ただし、近年の抗悪性腫瘍薬は、必ずしも末期患者のみを対象として開発されているわけではないので、そのことも考慮する。

・抗悪性腫瘍薬には、性格的に異なる広範囲の薬剤が含まれるので、それぞれの特徴を考慮する必要がある。

・ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の非臨床試験法に特異的な内容に絞り、他のガイドライン等を参照できる内容を含むべきでない。

・ガイドラインは、一般薬のそれと明確に差別化し、抗悪性腫瘍薬の一般薬と異なる特性故に排除できる試験、また、排除すべきでない試験を求めるべきである。ただし、基本となるのは、一般的な非臨床試験法であることを念頭に置く必要がある。

現在までの経過

ICH S9の経緯

・2006年6月横浜会議：PhRMAは、非臨床プレーストリーミングにおいて、抗悪性腫瘍薬ガイドラインの国際調和を図ることを提案した。

・2006年10月シカゴ会議：PhRMAは、concept paperを作成し、SCIに提出した。SCIは、修正を指示した。

・2007年5月ブリュッセル会議：SCIは、concept paperおよびbusiness planを承認し、S9を正式にトピック化した。

・2007年10月横浜会議：S9EWGは、活動を開始した。

S9EWGでの議論経過1

基本方針

- 各種のガイドライン案・ガイダンスの概要を情報交換し、S9としては、FDAのガイドライン案をたたき台として採用することで合意した（もっとも詳細なため）。
- ガイドラインは、抗悪性腫瘍薬の開発を促進し、被験者が不必要なリスクを受けることを防ぐと共に、不必要な動物およびその他の資源の使用を避けることを目指す。
- ガイドラインは、悪性腫瘍患者の治療を目的として開発される低分子薬剤及びバイオテクノロジー応用薬剤（バイオ薬剤）の両者を対象とするが、抗悪性腫瘍薬の副作用軽減・悪性腫瘍予防を目的とする薬剤、ワクチン、細胞・遺伝子治療に係わるもの、放射性薬剤を対象としない。
- 健康被験者を用いる臨床試験については、ICH M3ガイドラインに従って非臨床試験を実施すれば実施を可能と判断する。

S9EWGでの議論経過2

非臨床試験デザイン

- 投与経路は、原則として臨床投与経路に準じる。
- 投与量は、適切な動物種でMTDが推定できるように設定する。
- NOAEL/NOELの算出は、必須としない。
- 反復投与毒性試験の投与スケジュールは、原則として臨床使用時に予測される投与スケジュールを反映したものとす。
- 臨床使用時に連続投与される薬剤については、悪性腫瘍患者を用いる phase I開始前までに、28日間反復投与毒性試験を行うことを推奨する。
- 臨床使用時に間歇投与される薬剤については、次回の投与までに十分な回復性がみられれば、必ずしも28日間反復投与毒性試験の実施を必要としない。
- Phase I開始前までは、少なくとも1試験で回復性を検討する必要があるが、毒性の弱い薬剤において必ずしも回復性を設ける必要がない。
- 回復期間終了時に重篤な毒性を観察した場合は、回復性検証のための追加試験あるいは観察を実施するが、必ずしも完全回復までの観察を必要としない。
- バイオ薬剤については、免疫原性及び組織反応性の検討を必要とする。

S9EWGでの議論経過3

安全性をサポートするための非臨床試験

- 薬理試験としては、phase I開始前に、*in vivo*の抗腫瘍作用、作用機序、毒性、スケジュール依存性を調べるための予備的な試験を実施する。
- ADME試験としては、phase I開始前に、C_{max}やAUCを測定する予備的な試験を実施する。
- Phase I開始前には、適切な初回臨床用量を設定するための毒性試験を実施する。
- Phase I開始前には、生殖発生毒性試験を必要としない。
- 遺伝毒性試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床試験をサポートするために通常必要としないが、承認申請までに実施する。ただし、バイオ薬剤については、遺伝毒性試験を必要としない。
- がん原性試験は、抗悪性腫瘍薬の臨床試験をサポートするために通常必要としない。

S9EWGでの議論経過4

First-in-Human (FIH)の開始用量

- げっ歯類が適切な動物種である場合は、げっ歯類を用いた毒性試験に基づき、通常、STD₁₀の1/10として決定する。
- バイオ薬剤の場合は、最小薬用量での毒性などを考慮し、フレキシブルに決定する必要がある。
- 毒性の強い低分子抗悪性腫瘍薬の場合は、safe passage studyの結果により決定する予定であるが、safe passage study自体について、その妥当性を含めて今後の検討を要する（次項参照）。
- Safe passage studyについては、非げっ歯類の使用動物数削減に寄与することも考慮し、現段階で以下のように想定する。
 1. げっ歯類の毒性試験でSTD₁₀を算出し、
 2. げっ歯類のSTD₁₀の1/10の用量を非げっ歯類に投与して毒性が認められなければ非げっ歯類の試験は終了し、
 3. げっ歯類のSTD₁₀の1/10の用量で非げっ歯類に毒性が認められれば非げっ歯類で毒性試験（対照群+3~4用量）を実施する。

今後の予定

- S9EWGとしては、今後もテレカンファレンスや電子メール交換により、ガイドライン案に関する議論を続ける。
- ガイドライン案は、2008年6月のICHポर्टランド会議で骨子を固め、同11月のICHブリュッセル会議でstep 2に達することを目標とする。
- 本研究分班は、以上の日程の中で、S9EWGで懸案となっている下記の事項について、調査・研究を進めると共に、必要と考える周辺事項に関する調査・研究を立案・遂行する。
[S9EWGにおける懸案事項]
 1. 長期反復投与毒性試験の最長期間（3 or 6 or 9 months ?）
 2. 生殖発生毒性試験の開始時期
 3. 臨床試験開始および承認申請に必要な遺伝毒性試験
 4. バイオ薬剤特有の問題点

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）
平成19年度分担研究報告書

－光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究－

分担研究者：小野寺博志（医薬品医療機器総合機構）
協力研究者：小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）
佐神 文郎（エーザイ株式会社）
中村 和市（塩野義製薬株式会社）
細井 一弘（参天製薬株式会社）
篠田 和俊（医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

医薬品の承認申請のための非臨床安全性試験は、ICHガイドラインに準拠した試験が行われているが、「光毒性」に関しては、ガイドラインが存在せず各国が独自の判断によって安全性を評価しているのが現状である。しかし、光毒性は薬剤の皮膚への直接塗布や貼付だけではなく経口剤摂取においても発現し、その安全性を厳格に評価する必要があることから、十分な非臨床安全性試験の実施が望まれるところである。また、ICH-M3においても光毒性試験については今後の検討課題となっているが、本邦において議論する基となる資料が存在しない。唯一、毒性試験ガイドライン（平成元年9月11日）の「皮膚光感作性試験」として述べているのみである。海外においてはEMEA（2002）、FDA（2003）がそれぞれガイダンスを発効している。本研究では主に医薬品開発における非臨床安全性試験の光毒性試験について、国内外の現状を調査し、実態を把握すると共に、3Rsを勘案した代替法の試験について情報収集・実施可能性について検討し、現状に則した我が国におけるガイドライン案を作成することとした。

キーワード：光毒性試験法、（光毒性）ガイドライン、国際調和、非臨床安全性試験、医薬品

A. 研究目的

我が国における光毒性に関する非臨床安全性評価手法のガイドラインを確立するため、諸外国の情報収集、国内の実態に基づきガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

EMEAおよびFDAのガイダンスを入手し翻訳することにより詳細にその内容を比較検討する。国内外の製薬企業およびCROに対し光毒性試験の実施状況をアンケート等により収集し実態を分析する。さらに、各種学会等で光毒性に関する最新の話題を収集しガイド

ライン作成のための参考とする。3Rsの動物愛護の観点からJaCVAMと連携をとり代替法について検討する。

C. 研究結果

FDAおよびEMEAガイダンスの翻訳作業を開始した。アンケートについて具体的な設問内容の検討および実施対象、期間など次年度前半の実施を目指して検討をはじめた。本邦では医薬品非臨床試験ガイドライン（平成元年9月11日）で皮膚光感作性試験として記載されている（資料1）。しかし、対象は皮膚外用剤に限定され、全ての医薬品を考慮したものではない。さらに、

この試験法が適応される医薬品は原則として既にヒトで光感作性を示す物質に類似する化学構造を有するもの、あるいは何らかの理由で光感作性をもつ可能性が類推される皮膚外用剤に限定されている。近年、経口その他、皮膚以外の経路から投与された物質が光の作用を受けて有害作用を発現する可能性があるが、そのような事例は対象外としている。推奨する試験法として記載されている全ては感作性を検出する系で、予め感作させておいた動物に惹起させて評価する。動物種を含む試験条件の説明はあるが、照射光源は紫外線と記載されているだけである。FDAのガイダンス（資料2）では光毒性分類や発生メカニズム、試験の種類や必要性について述べている。しかし、具体的な実施要項については述べられていない。EMAガイダンス（資料3）は試験を必要とする薬品の条件や光毒性、光アレルギー、光遺伝毒性、光がん原性について試験法を解説している。光毒性については免疫原性に関連して発症する可能性が高いことより、FDA、EMA両局ガイダンスともヒトへの外挿性やメカニズム探求に言及せず情報提供を目的としている。

D. 考 察

今回収集した各局のガイドラインはそれぞれ目的が異なり、FDAは試験実施の考え方を重視し各々の事項については相談する事を前提としている、EMAガイダンスは動物愛護を中心に内容が構築されている。光毒性試験の必要性は医薬品における一部の適応（外

用・塗布）と考えられているが、経口や静注投与でも網膜や表皮に分布・蓄積する物質については光毒性試験の実施が必要と考える。

E. 結 論

光毒性の非臨床安全性試験の実施手法等に関し、既にガイドラインを策定している諸外国の例を参考にし、日本における当該ガイドライン案の策定する準備を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

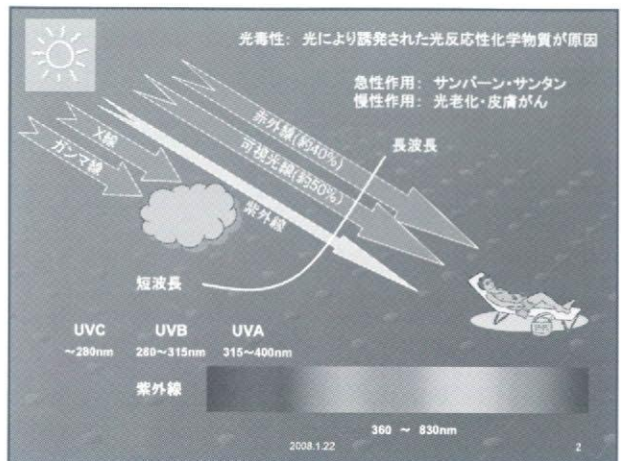
3. その他

該当なし

「国際的整合性を旨とする医薬品等の品質・有効性及び安全性に関する研究」
「非臨床毒性試験ガイドライン改訂のための調査研究」

光毒性試験に関する国内外の現状とガイドライン策定についての調査研究

- 分担研究者 小野寺 博志 (医薬品医療機器総合機構)
- 協力研究者 小島 豊 (医薬品食品衛生研究所)
- 佐神 文部 (エーザイ株式会社 創薬研究本部)
- 中村 和司 (塩野義製薬株式会社 新薬研究所)
- 綿井 一弘 (参天製薬株式会社 研究開発センター)
- 鎌田 和俊 (医薬品医療機器総合機構)



臨床での光毒性は主に光アレルギー

光線エネルギーが関与して形成された物質が原因

抗原決定基

光線過敏症型薬疹(内服)
アレルギー性接触皮膚炎(外用・点眼)

プロピオン酸系非ステロイド消炎鎮痛剤 (ケトプロフェン・スプロフェン・チアプロフェン) ———— ベンゾイル基
オキシカム系消炎鎮痛剤 (ピロキシカム・アンピロキシカム) ———— テオサリチル基
ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン・レボフロキサシン) ———— キノリン環6-8位にC-F

高尿酸血症 (ベンズプロロン) ———— 3,5-dibromo-4-hydroxy benzoate
抗がん剤 (テガフル) ————
血管拡張剤 (塩酸ジルチアゼム)

2006.1.22 3

臨床での光毒性は主に光アレルギー

光線エネルギーが関与して形成された物質が原因

光線過敏症型薬疹(内服)
アレルギー性接触皮膚炎(外用・点眼)

ベンゾイル基

プロピオン酸系非ステロイド消炎鎮痛剤 (ケトプロフェン・スプロフェン・チアプロフェン)

貼布剤・軟膏 (-) (+) (+)

プラノプロフェン配合点眼剤

プロピオン酸基がCOまたはOのp位

抗原決定基

2006.1.22 4

本邦における光毒性に関する通知

医薬品のための毒性試験法ガイドライン(平成元年9月11日:薬審1第24号)

皮膚光感作性試験: 皮膚外用剤として用いる被験物質の光感作性試験検査のための標準的試験法を示すものである。原則として、ヒトで皮膚感作性を示すことがよく知られている物質と類似構造を持つ皮膚外用剤又は、皮膚光感作性を持つ可能性が顕推される皮膚外用剤に対して適応される。

Adjuvant and Strip 法 → 光感作 → 光惹起

Harber 法
Horio 法
Jordan 法
Kochever 法
Maurer 法
Morikawa 法
Vinson 法

紅斑・浮腫の頻度と程度を陽性対照群・対照群と比較評価

皮膚透過あるいは全身循環により皮膚に到達する薬品

290-700nmの波長に吸収 かつ

- ・局所適応
- ・全身循環後に皮膚あるいは目に到達

2002.6 EMEA

- ・光毒性: 光により誘発された光反応性化学物質が原因の急性皮膚反応
- ・光アレルギー: 光反応生成物により誘発された免疫介在性の反応
- ・光遺伝毒性: 光照射により活性化された物質による遺伝毒性
- ・光がん原性: 薬物と光(紫外線)の融合により皮膚腫瘍を発生および増殖

直接証明は困難である
潜在的可能性を考慮
投与局所の組織的変化を考慮
光安定性や構造活性を考慮
情報提供

2008.1.22 6

2003.5 FDA CDER

Guidance for Industry
Photosafety Testing

光毒性について試験実施の可否
紫外線による皮膚癌促進の可能性を評価

光生物学や光刺激の機序の説明
紫外線単独でもヒトで発がん可能性 (IARC)
具体的な試験法の推奨はなく事例を紹介

照射により皮膚細胞内ピリジンダイマーの形成や
p53タンパクの誘導
in vitro 光細胞毒性試験, in vitro 光遺伝毒性試験 (サルモネラ菌, 酵母, V79細胞)
Tgマウス, 바이오マーカーの利用

必要と思われたとき考えられる試験を実施を推奨
相談にのる

2008.1.22 7

光毒性試験に関する欧州製薬協による調査

3T3細胞を用いた in vitro 試験の位置付け

2008.1.22 8

In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT)

n=358
 ■ Negative PF < 2
 ■ Equival PF 2-5
 ■ Positive PF > 5
 □ 不明

In vitro 光毒性試験の約半数が陽性

2008.1.22 9

In vivo 光毒性試験

In vivo 試験の結果 (41化合物)

In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) の結果

① In vivo 光毒性試験で陽性だったのは17% (7/41)
 ・ in vitro の試験では、44% (Equivalを含めると52%)
 > In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) との関係
 ② In vitro 光毒性試験が陰性のものが in vivo でも100%陰性
 ③ In vitro 光毒性試験が陽性/Equival のものの14%が in vivo で陽性

In vitro 試験が陰性ならば in vivo 試験は陰性
 しかし、in vitro 試験が陽性でも in vivo 試験で陰性となることもある

2008.1.22 10

光染色体異常試験

光染色体異常試験結果 (27化合物)

In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) の結果

① 光染色体異常試験で陽性は74% (20/27)

> In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) との関係
 ② In vitro 光毒性試験が陰性のものの75%が光染色体異常試験で陽性
 ③ In vitro 光毒性試験が陽性/Equival のものの75%が光染色体異常試験で陽性

光染色体異常試験の陽性率は高く、in vitro 光毒性試験の結果に類似

2008.1.22 11

光Ames試験

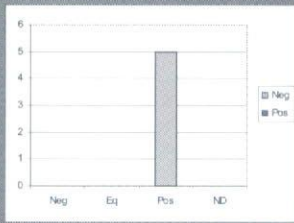
In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) の結果

> 光Ames試験の母集団は少ない (実施実績少ない)
 > 光Ames試験を実施して陽性となるのは66% (4/6)
 > In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) が陰性のものの60%が光Ames試験で陽性

In vitro 光毒性試験 (3T3 NRU PT) と光Ames試験の関係に関する議論は尙早

2008.1.22 12

臨床試験



In vitro 光毒性試験(3T3 NRU PT)の結果

- > 臨床試験(内容不明)の母集団は少ない(実施実績少ない)
- > 非臨床試験で陰性になったものは臨床試験は未実施
- > In vitro 光毒性試験(3T3 NRU PT)が陽性であっても、臨床試験では陰性

In vitro 光毒性試験(3T3 NRU PT)の予測性に関する議論は尚早
 In vitro 光毒性試験(3T3 NRU PT)が陽性であっても、臨床で陽性になるとは限らない

2008.1.22

13

EfPIAアンケート調査の結論

- In vitro 光毒性試験
 - 約半数が陽性となる
 - 陰性ならば、in vivo も陰性
 - 陽性でも、in vivo 陰性のことが多い(86%)
 - 陽性でも、臨床では陰性のことがある
- 光染色体異常試験
 - 陽性になりやすい(74%)
 - In vitro 光毒性試験の結果に関わらず
- In vivo 光毒性試験と臨床成績の関係は不明



- In vitro 光毒性試験の要否は？
- 光染色体異常試験の要否は？
- In vitro 光毒性試験の結果をもとに・・・
 - In vivo 光毒性試験を実施？
 - 光染色体試験の実施を判断は無理

2008.1.22

14

今後の活動内容と方向

1. 各国での規制状況
2. 国内光毒性試験実施の現状調査
3. 試験法の検討と代替試験を含めた評価法
4. 本邦でのガイダンス策定
5. 各局とのHarmonisation

1. EMEA、FDAのガイダンス、その他資料について収集検討
2. 製薬協・基礎研究部会のアンケートを参考に国内製薬企業、CROを対象とした実態をアンケート方式による調査および承認品目での試験実施状況

3. 1および2の資料をもとに試験法の検討と代替試験法の可能性
4. 最終目標としてガイダンス策定
5. 欧米間で相違、EMEAで改訂状況を確認しながら各種学会やICHを考慮

2006.1.22

15

毒性試験法ガイドライン
安全性薬理試験ガイドライン
非臨床薬物動態試験ガイドライン

医薬品 非臨床試験ガイドライン 解説 2002

監修
医薬品非臨床試験研究会

1-7**トキシコキネティクス（毒性試験における全身的曝露の評価）に関する
ガイダンスの概要 ----- 63**

背景	63
TK ガイダンスの要点	63
TK の目的及び測定パラメーター	65
一般原則	66
その他	69

1-8**皮膚感作性試験 ----- 71**

適用	71
試験方法の選択	71
試験動物の選択	72
動物数	73
陽性対照	73
試験方法	73
用量段階	74
検査項目	74
結果の報告	74
結果の評価	75

1-9**皮膚光感作性試験 ----- 77**

適用	77
試験方法の選択	77
試験動物の選択	78
動物数	79
陽性対照	79
試験方法	79
用量段階	80
検査項目	80
結果の報告	80
結果の評価	80

1-9

皮膚光感作性試験

適用

皮膚光感作性試験ガイドライン（以下、本ガイドラインという）は、皮膚外用剤として用いられる医薬品の皮膚光感作性のリスクを動物実験によって予測するためのものである。

近年、ヒトにおいて副作用として光感作性を示す皮膚外用剤が報告されるようになり、動物を用いた予知のための試験法の導入が必要となってきた。本ガイドラインは、この種の副作用を動物を用いた実験において検出しようとするものである。

光感作性は太陽光線と製剤との複合作用により引き起こされるものである。厳密には2種類の皮膚反応を生じる可能性がある。1つは光毒性であり、もう1つは光アレルギー性である。しかし、この2つの反応を区別して評価することは難しく、実際には両者が共に起きることも多いといわれる。

方法論として国際的に統一されたものはなく、本稿ではいくつかの方法を例示する。

この試験法を適用する対象医薬品は、原則としてヒトですでに光感作性を示すことがよく知られている物質に類似する化学構造を有する物質を含有する皮膚外用剤、又はその他の理由で光感作性を持つ可能性が類推される皮膚外用剤に限られる。もちろん、光感作性物質は皮膚からだけでなくその他の経路からも体内に入り、光照射を受けて反応を現わす可能性もあるが、そのようなケースまで検出目的とはしていない。

試験方法の選択

本ガイドラインで例示された試験方法は比較的多くの研究室で採用され、技術的にも確立されて結果の再現性が高いという理由で選ばれた。原則として各試験方法の原報を参考文献として掲げたが、中には変法が用いられているものもある。試験方法はこれらに限定されるものではないが、その他の試験方法を用いる場合には、それを採用したことの妥当性を述べ、適切な文献の引用が必要となる。各試験方法の概略は次のとおりである。

① Adjuvant and Strip 法¹⁾

FCA を皮内注射し、セロハンテープで stripping して角質を剥離する。被験物質を

塗布し、紫外線照射をする。これを5回くり返し、感作とする。2週間後に被験物質を塗布し、紫外線照射をする。

② Harber 法²⁾

被験物質を塗布し、紫外線を照射する。これを7日間で3回実施し、光感作とする。3週間後に被験物質の希釈液を塗布し、30分後に紫外線を照射し惹起とする。

③ Horio 法³⁾

20%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布した後、被験物質を塗布、ただちに紫外線を照射する。これを毎日1回、3回くり返し、光感作とする。14日後に被験物質を再び塗布し、紫外線を照射し惹起とする。

④ Jordan 法⁴⁾

本法はナイロンブラシで皮膚に擦過傷を施した後、被験物質を塗布、1時間後に紫外線照射をする。これを週5日、3週間にわたり行い、感作とする。2週間後に被験物質を塗布し、6時間後に紫外線を照射する。これを2日間実施し惹起とする。

⑤ Kochever 法⁵⁾

まずセロハンテープでstrippingして角質を剝離する。その後被験物質を塗布し、30分後に紫外線を照射する。これを9日間に4回くり返し、光感作とする。17～22日後に被験物質を塗布し、30分後に紫外線照射を行い惹起とする。

⑥ Maurer 法⁶⁾

被験物質を塗布し、1時間後に各種の紫外線及び可視光線を照射する。6週目と9週目に、被験物質の溶液を3日間塗布し、紫外線と可視光線の照射を行い惹起とする。

⑦ Morikawa 法⁷⁾

Harber法の改良型で、被験物質を塗布した後、30分後に紫外線照射を週5日、2週間にわたってくり返し、光感作とする。2週間後に被験物質を塗布し、30分後に紫外線照射を行い惹起とする。

⑧ Vinson 法⁸⁾

被験物質を塗布し、紫外線の照射を毎日1回、5回くり返し光感作とし、7～10日後に被験物質の希釈溶液を塗布し、紫外線を照射し惹起とする。

試験動物の選択

試験動物の選択にあたっては感受性の高い動物種を用いることが原則であり、本ガイドラインで例示した試験方法ではいずれもモルモットが用いられている。その際、実験開始時の体重が500g以下の、健康な若齢白色モルモット（通常1～3ヵ月齢）を用いる。雄ないし雌の動物を使用することが可能であるが、雌を使用する場合は妊娠していない、しかも未経産の動物を使用する。

モルモットが選ばれたのは、皮膚感作性試験においていろいろな種類の被験物質でヒトと類似した反応を示すことが知られ、その後の豊富なバックグラウンドデータの蓄積があることがその主な理由である。

動物数

各試験方法で用いる動物数を極力少なくしたために統計的解析は無意味になる場合がある。本ガイドラインでの動物数は試験群(被験物質感作群)、各対照群(陽性対照群及び対照群)ともに、最小限で示されている。したがって、動物数を減少したことによって、結果に影響がでると思われる場合には適宜増やす必要がある。動物数は、各群5匹以上必要であるが、最小限の動物数ですむケースは明らかに陰性であった場合か、強陽性である場合に限られよう。したがって、その他の場合、試験群は少なくとも10匹は必要となるが、この際の各対照群は最低5匹とする。

陽性対照

陽性対照物質は使用動物の感度及び被験物質の光感作性の強さの比較に必要である。本ガイドラインに掲げた物質以外にも、適当な陽性対照物質を用いることができるが、陽性率が低いものは避けた方がよい。さらに、文献的に知られた適切な光感作性物質があれば比較のためにそれらを使用してもよい。

試験方法

本ガイドラインの試験方法では Adjuvant and Strip 法が詳細に述べられ、他の7つは例示されているにすぎない。しかし、ガイドラインに挙げたすべての方法は原則的に同等で差別されないと考えてよい。すなわち、提示した試験のいずれを実施することも可能であり、容認されるので、用いる試験方法を熟知して適切に選択することが望ましい。

試験方法の原則は、試験動物に対し被験物質を曝露し、紫外線を照射する処置を行い(光感作)、約2週間以上の休止期をおいて、被験物質の曝露と紫外線照射の処置を再び行う(光惹起)ことにより、光過敏性反応が生ずるかどうかを調べる。光感作の成立は試験群と各対照群の皮膚反応の比較によって判定される。

動物の準備においては、動物を無作為に各群に振り分けるようにする。被験物質の投与前に、処置部位の毛を剪毛、あるいは剃毛により除去する。

試験条件により成績が異なることがあるので、条件設定には十分注意する必要がある。

用量段階

用量段階を設定する必要がある場合には、被験物質の試験濃度の物理化学的な性質と、局所的あるいは全身的耐容量を考慮に入れておく必要がある。

検査項目

動物の体重は少なくとも試験開始時と終了時に測定しておく。光感作期間中は、皮膚に刺激性が現れていないかどうかを観察する。惹起して、少なくとも24、48時間あるいは72時間後に皮膚反応を観察するよう定められており、各法の判定法に従って実施する。認められる皮膚反応及び異常所見は必ず記録しておく。

結果の報告

成績は、各観察時期における個々の動物の皮膚反応がはっきり分かるように、表などにまとめることが望ましい。

試験結果を報告する際には次の事項を含めるようにする。

- ① 用いたモルモットの系統
- ② 使用動物の数/週齢/性
- ③ 実験開始時及び終了時の個別体重
- ④ 照射条件（装置の概要/光源の種類/メーカー名/明るさあるいは強度/距離）
- ⑤ 動物に認められたすべての反応（採点法を使用した場合にはその詳細）
- ⑥ 結果の評価及び考察

結果の評価

被験物質の皮膚光感作性は試験群と各対照群の反応に基づき評価する。試験結果を解釈する場合は、その被験物質の光感作性の可能性について評価がなされていなければならない。基本的には各試験法の記載論文の判定法に準じて行う。

もし陽性所見が得られた場合には、既知物質と比較するか、あるいは異なった方法（例えばアジュバントを使用せずに、また stripping しない Harber 法など）を追加すれば、評価が行いやすくなる。また、光感作性は、光毒性と光アレルギー性の2種類の皮膚反応に基づいて生じる可能性があるため、光毒性についての考察を加えることが望ましい。

参考文献

- 1) Ichikawa H., *et al.* : Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs. Improved induction technique using Freund's complete adjuvant., *J. Invest. Dermatol.*, **76**, 498-501 (1981).
- 2) Harber L.C. : Contact photosensitivity patterns to halogenated salicylanilides. In man and guinea pigs., *Arch. Dermatol.*, **96**, 646-653 (1967).
- 3) Horio T. : The induction of photocontact sensitivity in guinea pigs without UV-B radiation., *J. Invest. Dermatol.*, **67**, 591-593 (1976).
- 4) Jordan W.P. : The guinea pig as a model for predicting photoallergic contact dermatitis, *Contact Dermatitis*, **8**, 109-116 (1982).
- 5) Kochever I.E., *et al.* : Assay of contact sensitivity to musk ambrette in guinea pigs, *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 144-146 (1979).
- 6) Maurer T., *et al.* : Predictive animal testing for photocontact allergenicity, *Br. J. Dermatol.*, **63**, 593-605 (1980).
- 7) Morikawa F., *et al.* : Techniques for evaluation of phototoxicity and photoallergy in laboratory animals and man. In : Fitzpatrick T.B., Pathak M.A., Harber L. C., Seiji M., and Kukita, A. (eds) Sunlight and man. Tokyo University Press, Tokyo, 1974, pp. 529-557.
- 8) Vinson L.J. : A guinea pig assay of photosensitizing potential of topical germicides, *J. Soc. Cosm. Chem.*, **17**, 123-130 (1966).

Guidance for Industry

Photosafety Testing

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

May 2003
Pharmacology and Toxicology

Guidance for Industry

Photosafety Testing

*Additional copies are available from:
Office of Training and Communication
Division of Drug Information, HFD-240
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857
(Tel) 301-827-4573
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**May 2003
Pharmacology and Toxicology**

TABLE OF CONTENTS

I. INTRODUCTION	1
II. BACKGROUND	2
A. Photoirritation and Photocarcinogenicity	2
B. Historical Approach to Photosafety Testing.....	3
III. TESTING CONSIDERATIONS	4
A. Considerations for Testing a Drug Product or Drug Substance.....	4
B. Testing for Photochemical Irritation.....	5
IV. TESTING FOR ENHANCEMENT OF UV-ASSOCIATED SKIN CARCINOGENESIS (DIRECT PHOTOCHEMICAL CARCINOGENICITY OR INDIRECT EFFECTS IN SKIN)	7
A. Considerations and Decision Tree for Testing Photosensitizing Drugs for Long-Term Photosafety.....	7
B. Decision Tree for Testing Nonphotoreactive Drugs for Long-Term Photosafety	9
C. Mechanistically Based and Other Assays	11

Contains Nonbinding Recommendations

Guidance for Industry¹ Guidance on Photosafety Testing

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. An alternative approach may be used if such approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for implementing this guidance. If you cannot identify the appropriate FDA staff, call the appropriate number listed on the title page of this guidance.

I. INTRODUCTION

This guidance is intended to help applicants decide whether they should test for photoirritation and assess the potential of their drug product to enhance UV-associated skin carcinogenesis. The guidance describes a consistent, science-based approach for photosafety evaluation of topically and systemically administered drug products. Basic concepts of photobiology and phototesting are described, along with a process that can be used to make testing decisions or communicate risks.

Use of the principles expressed in this guidance should reduce unnecessary testing while ensuring an appropriate assessment of photosafety. The document does not recommend specific tests but refers to some available testing methods. Sponsors may choose to use some of these tests to evaluate photoirritation, photochemical carcinogenicity potential, or potential to enhance UV-associated skin carcinogenesis. Sponsors also can propose other assays that are scientifically sound. Tests involving biomarkers in the skin of humans receiving the drug product may clarify mechanisms of direct or indirect photoeffects seen in nonclinical studies (see section IV.C., Mechanistically Based and Other Assays).

Photosafety testing (testing for adverse effects of drug products in the presence of light) is only recommended when it is felt that the results of such testing would yield important safety information or would be informative for the consumer and healthcare practitioner.

The glossary at the end of the document defines abbreviations and important terminology used to describe photobiologic concepts. The clinical definition of photosensitivity includes both phototoxicity (photoirritation) and photoallergy. This document uses the clinical definition but addresses nonclinical testing for photochemical irritation (photoirritation) only. At this time,

¹ This guidance has been prepared by the Pharmacology Toxicology Coordinating Committee in the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) at the FDA.