

625 **7. GLOSSARY**

626

627 **3T-NRU-PT:** In vitro 3T3 cell neutral red uptake phototoxicity test

628 **ADR:** Adverse drug reaction

629 **API:** Active pharmaceutical ingredient

630 **Excipients:** Ingredients that are intentionally added to therapeutic products but
631 that do not directly exert pharmacologic effects.

632 **Indirect photoeffects:** Effects of an agent, vehicle, or product on the optical,
633 structural, molecular, or physiologic properties of the skin, such that the interaction
634 of light and skin or effects of drug in skin are altered.

635 **IR:** Infrared radiation 0.76 μm - 1000 μm

636 **LOEL:** Lowest observed effect level

637 **MEC:** Molar extinction coefficient (also called molar absorptivity, ϵ) is a constant
638 for any given molecule under a specific set of conditions (e.g. solvent, temperature,
639 wavelength) and reflects the efficiency with which a molecule can absorb a photon of
640 light

641 **MED:** Minimal erythema dose:

642 **MPE:** The mean photo effect is calculated for results of the 3T3 NRU
643 photocytotoxicity assay when two equally effective concentrations (IC50) in the
644 dark (-UVA) and light (+UVA) cannot be determined. The MPE is based on
645 comparison of complete concentration response curves.

646 **NOAEL:** No observed adverse effect level

647 **Nonphotoreactive:** Drugs or chemicals that do not react with another molecule or
648 atom when exposed to UVA, UVB , or visible light.

649 **Photoallergy:** An acquired, immunologically mediated reaction to a drug or
650 chemical initiated by the formation of photoproducts when that drug or chemical is
651 exposed to light

652 **Photochemical carcinogenesis:** Carcinogenesis resulting from a reaction with a
653 photoactivated drug or chemical

654 **Photococarcinogenicity:** The direct (photochemical carcinogenesis) or indirect
655 enhancement of UV-associated skin carcinogenesis (e.g., sunlight-associated
656 carcinogenesis) by a drug or chemical

657 **Photoirritation or Photochemical irritation:** A light-induced,
658 nonimmunologic, skin response to a photoreactive drug or chemical

659 **Photoproducts:** Compounds resulting from absorption of radiation by a drug or
660 chemical

661 **Photoreactive:** Drugs or chemicals that react with another molecule or atom in
662 the formulation or skin after exposure to UVA, UVB, or visible radiation

663 **Photosafety testing:** Testing for the potential of a drug product to cause
664 photoirritation or photoallergy or to enhance UV-induced skin carcinogenesis
665 **Photosensitivity:** A photoirritation- or photoallergy-induced reaction
666 **Photosensitizer:** A drug or chemical that causes an adverse effect in the presence
667 of UVA/UVB or visible light
668 **Phototoxicity:** A light-induced, nonimmunologic response to a photoreactive drug
669 or chemical
670 **PIF:** photo irritation factor is calculated for results of the 3T3 NRU
671 photocytotoxicity assay by comparing the IC50 (concentration of the test chemical
672 at which cell viability is reduced to 50%) without and with UV exposure
673 **ROS:** reactive oxygen species, including superoxide radicals and singlet oxygen
674 **UV:** Ultraviolet radiation (wavelengths between 10 and 400 nm)
675 **UVA:** Ultraviolet radiation A (wavelengths between 320 and 400 nm)
676 **UVB:** Ultraviolet radiation B (wavelengths between 290 and 320 nm)
677 **UVC:** Ultraviolet radiation C (wavelengths between 200 and 290 nm)
678

679 **8. REFERENCES**

- 680 1. ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human
681 Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009.
682
- 683 2. ICHQ1B Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and
684 Products; Nov. 1996.
685
- 686 3. CIE-85-1989: Solar Spectral Irradiance; Jan. 1989.
687
- 688 4. JPMA multicenter validations [complete reference to be added when available]
689
- 690 5. OECD (2004), *Test No. 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test*, OECD Guidelines for
691 the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing.
692
- 693 6. 3T3 Workshop Report reference [complete reference to be added when available]
694
- 695 7. Lynch AM, Robinson SA, Wilcox P, Smith MD, Kleinman M, Jiang K, Rees RW.
696 Cycloheximide and disulfoton are positive in the photoclastogenicity assay but do not
697 absorb UV irradiation: another example of pseudophotoclastogenicity? *Mutagenesis* 2008
698 Mar;23(2):111-8.

ICH S10 ガイドライン「医薬品の光安全性評価」 Step 1 文書

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は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、ヒト臨床試験や医薬品の製造承認に必要な評価をハーモナイゼーションすることである。本ガイドライン中には光安全性試験を実施すべき条件や追加の光安全性試験の必要な場合についても述べており、ICH M3 R(2) Section 14 の光安全性試験（文献 1）の項とあわせて読むべきである。光安全性評価に関する本ガイダンスは要求される試験やデータの解釈についての地域間の本質的な相違が生じる可能性を少なくするものと考えられる。

適切であれば、3R（削減／苦痛の軽減／代替）の原則に基づいて使用動物数を削減するために、光安全性評価における *In vitro* 代替試験法の活用を考慮すべきである。

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。当該ガイドラインでは光反応性の初期評価を行うことが推奨されており、適切であれば、多数の被験者への投与が行われる（Phase III）前に評価を行うこととされている。しかしながら、ICH M3 R(2)では具体的な評価手順は述べられていない。本 ICH S10 ガイドラインでは、光毒性が必要とされる場合の詳細やその評価手法について概説する。これらは医薬品の臨床開発及び製造承認に必要な光安全性評価に対するコンセンサスを示すものである。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは全身適用あるいは局所適用（パッチを含む）、眼内投与又は光線力学療法に用いられる新規の低分子の有効成分に適用される。試験計画については臨床使用に相当する条件下で当該有効成分が直接的な光化学反応を示すか否かを明らかにすることに焦点を当てて記述する。既に上市されている有効成分に関しては、新たな懸念がある場合を除き、本ガイドラインは適用されない。

光線力学療法に用いられる医薬品については、意図して光化学的な活性を有するものとして開発されたものであり、これらについて追加的な光毒性の検討を行う必要は通常ない。しかしながら、光線力学療法に用いられる医薬品においても患者における適切なリスク管理を行うためにトキシコキネティクスや組織分布の検討を行うべきである。

光安全性試験は一般的にペプチドやタンパクには適切でない。そのような医薬品において

はある種の芳香族アミノ酸による UVB 吸収が認められる場合がある。しかしながら、このような吸収は内因性のタンパクにおいても生じており、懸念要因とはならない。

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、従来から 4 つの異なったエンドポイント（光毒性、光アレルギー、光遺伝毒性、光がん原性）が議論されてきた。光遺伝毒性及び光がん原性の試験法についてはヒトの医薬品の安全性評価において、現状では適切ではないと考えられている（ICH M3 (R2), 注釈 1）。本ガイドラインでは以下に定義する光毒性と光アレルギーのエンドポイントのみを対象とする。

- ・ 光毒性（光刺激性）：光照射によって誘発される光反応性物質に対する急性の組織反応。
- ・ 光アレルギー：光化学反応によってタンパク質付加体などの光反応物質が形成されることにより引き起こされる免疫を介した反応。
- ・ 光感作性：光照射によって惹起される全ての反応に対して使用される一般的な用語である。しかしながら本ガイドラインでは光毒性と光アレルギーを明確に区別するためにこの用語を用いないこととする。

化学物質が光毒性を示すためには以下の特徴が重要である：

- ・ 太陽光の範囲内に光の吸収帯が存在する（290-700nm）。
- ・ 紫外線あるいは可視光の吸収により、光反応性の分子種を形成する。
- ・ 光に照射される組織（皮膚や眼）に分布する。

これらの条件の一つでも当てはまらない場合にはその物質は光毒性を引き起こすことはないと考えられる。

2. 光安全性評価において考慮すべき要因

2.1 光化学的性質

光反応性を評価するためにまず考慮しなければならないのは、物質が UVB、UVA あるいは可視光（290-700nm）を吸収するか否かである。さらに、モル吸光係数 $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 未満のものについては光安全性の懸念がないものと考えられる（注釈 2 参照）。

光不安定性も光反応性の可能性の一つとして示唆されている。しかしながら、光安定性試験結果 (ICH Q1B 参照、文献 2) のみから光安全性評価の必要性を決定することはできない。なぜならこれらの条件下では全ての光反応性物質を検出することができないからである。

光による物質の励起はエネルギー移行メカニズムにより、スーパーオキシドや一重項酸素を含む活性酸素種 (ROS) を生成する。

in vivo で一定の条件下では他のメカニズムによる光毒性も知られているが (ラジカル形成によるものなど)、その場合も同様に ROS は生成される。したがって、ROS 生成を検出する化学的な代替試験は鋭敏かつ十分なエンドポイントとなるかもしれない。このような試験で陰性の化合物について、さらなる光安全性評価を行う必要はない。

光化学的性質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 条件下で実施されるべきである。

2.2 組織分布 / トキシコキネティクス

光照射時に光に曝露される組織に分布する光活性物質の濃度は光化学反応とそれによって光毒性が生じるか否かを決定する重要な薬物動態学的パラメータである。この濃度は血漿中薬物濃度や、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) への結合などの様々な要因によって決定される。

薬物の組織への結合や蓄積は光毒性反応にとって必須条件ではない。もし十分な光化学的活性を持った物質であれば、血漿中濃度あるいは細胞間質液中の濃度で十分に光毒性反応を生じる可能性がある。しかしながら、血漿中濃度に対して組織中濃度比の高い薬物は濃度比の低い薬物より光毒性反応を引き起こしやすい。

薬物の組織への結合は光毒性の決定的要因ではないが、そのような結合がある場合、薬物の組織からの排泄が遅くなる可能性がある。このような結合はそれがない場合に比べて、組織への薬物の蓄積を引き起こしたり高い薬物濃度を長期間維持したりする。光化学反応が生じるの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。

薬物のメラニンへの結合は組織への結合が生じるメカニズムの一つである。メラニン結合性は組織での薬物レベルを増やし、それによって光反応性を有する薬物による光毒性反応のリスクを増やすかもしれないが、メラニン結合性があるのみでは光毒性学的な懸念にはならない。メラニン結合性や有色動物における組織分布試験の情報はメラニン結合性が薬物の組織中濃度に与える影響を理解するのに有用な場合がある。

被験薬 (あるいはその代謝物) の皮膚や眼における見かけ上の半減期が、血漿中の消失期の見かけ上の半減期を大きく超えている場合は被験薬の皮膚や眼への蓄積が考えられる。大部分の化合物では、十分な感度と特異性を持った単回投与の組織分布試験を行うことに

よって、組織分布と蓄積の可能性について適切な評価が可能である（ICH S3B 1994 も参照のこと）。

手術等の通常あるいは緊急時の医学的処置によって体内の組織も光に曝露する可能性がある。光毒性を有する化合物が体内組織に蓄積したり、長い消失半減期を示したりする場合は、それらの組織が光にさらされた場合に有害な作用が生じる可能性がある。*In vivo* で光反応性を有する（あるいは光線力学療法に用いる薬のように作用機序から光毒性を有することが知られている）医薬品では、光に曝露される外表組織と同様に体内組織においても組織分布や組織特異的な半減期について考慮する必要がある。そのようなリスクを明らかにすることによって、患者に対して適切な注意喚起を行うことができる。UV 領域にのみ吸収を有する薬物や組織からの消失半減期が短い薬物については医学的処置における体内組織でのリスクを生じる可能性は低いと考えられ、追加的な注意喚起は必要ないものと考えられる。

一般的に眼局所に投与された場合、有効成分の眼表面からの消失は速やかであり、UV は大部分が水晶体で吸収されてしまうことから、ごくわずかしかな網膜に到達しない。眼に投与される製剤の有効成分の光毒性を評価する際には、これらの要因を考慮すべきである。

2.3 薬理学的性質

大部分のケースでは、薬剤誘発性の光毒性は化学構造に起因するものであり、薬理作用とは関連しない。しかしながら、ある一定の薬理学的特性については光によって誘発される光刺激性から皮膚発がんに至るまでの広い範囲の効果（例えば免疫抑制やヘム合成異常）に対する感受性を増幅する可能性がある。本ガイダンスに概説されている評価手法はこのようなタイプの間接的な光毒性を検出するにはデザインされていない。これらのメカニズムの多くは、非臨床の薬理学的／毒性学的試験によって検出し、評価できるものと考えられる（ICH M3 (R2) 参照）。

2.4 代謝物に関する考慮

一般的に代謝物について個別の光安全性検討を行う必要はない。このことは代謝活性化系を有していない *in vitro* 評価系（例えば 3T3-NRU-PT や ROS アッセイ）によってヒトに対する光毒性物質の大部分が検出可能なことから支持される。

3. 非臨床光安全性試験

3.1 一般的概念

医薬品の光安全性評価のための非臨床試験は評価システムと適切な照射光スペクトルの両方を考慮した系を慎重に選択することが重要である。理想的には非臨床評価系は高い感度と特異性の両方（すなわち、偽陰性結果が少なく、偽陽性結果も少ない）を有しているこ

とが望ましい。本ガイドラインに述べられている段階的アプローチを行うために非臨床試験で最も重要なことは高い感度を有していることである（すなわち、偽陰性を生じる率が低い）。なぜなら、明らかな陰性結果の場合、通常更なる光安全性評価は行われなからである。そのため、陽性結果が臨床における光毒性や光アレルギー反応をつねに予測するものでなかったとしても問題はない。現在選択可能な *in vitro* および *in vivo* 非臨床試験系は主に光反応性のハザードを検出することに重点を置いているものであり、臨床的な光安全性リスクとして解釈できる場合とそうでない場合がある。

照射条件の選択は *in vitro* および *in vivo* アッセイ共に重要である。我々が通常浴びている太陽光は非常に幅広いスペクトルを有している。しかしながら太陽光そのものは明確に定義されたものではなく、様々な要因（緯度、高度、季節、時刻、天候など）によって変化する。さらに太陽光に対するヒトの皮膚の感受性も様々な要因（例えば、スキントypes、解剖学的部位、日焼けの度合い）によって変化する。標準的な太陽光の照射条件については様々な組織において定義されてきた。光源のソーラーシミュレータの適切性を評価するのにそのような標準規格（例えば CIE-85-1989、文献 3）を考慮すべきであり、放射照度と照射時間は照射スペクトルの UVA 領域（320-400nm）に基づいて標準化すべきである。*In vitro* および *in vivo* の光安全性試験モデルにおいては、今まで UVA で $5-20\text{J}/\text{cm}^2$ の範囲の照射量が用いられてきた。この UVA 量は夏の昼間に、温暖な地域の、海拔ゼロ地点で長時間の屋外活動を行った場合に相当する。ヒトでは通常、太陽光の UVB によって生じる日焼けによって全体的な光照射量が制限される。しかしながら、非臨床の光安全性試験では、UVB 量により全体の照射量が制限されるべきではなく、十分な UVA 照射量を得て評価法の感度を下げないために UVB は減衰される（部分的に透過する）かもしれない。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。それゆえに全身適用される医薬品において、UVB による光化学的な活性化は UVA によるものに比べ、臨床上重要ではないと考えられている。

3.2 化学的評価法を用いた光安全性試験

光反応プロセスにおける最初のイベントは適切な波長における光子の吸収であり、これによってクロモフォアが励起状態に到達する。励起エネルギーは酸素分子に受け渡され、スーパーオキシドアニオンや一重項酸素（ROS）が生成される。

ハザードを同定するという観点からは UV あるいは可視光照射時に医薬品からの ROS 生成をモニタリングすることは光反応性の指標となるものと考えられる。ROS アッセイでは溶液中の化学物質に疑似太陽光を照射し、ROS の生成を様々な手法で検出する。ROS アッセイには、医薬品を用いて、その妥当性ならびにアッセイの感受性を示す最小濃度が検証された方法を用いるべきである（文献 4 参照）。

3.3 *In vitro* 評価系を用いた光毒性試験

化学物質の光毒性誘発能を評価するために多くの *in vitro* モデルが開発されてきた。これらのモデルの一部は医薬品における評価に用いるための検証が行われていない。評価化合物を培養液に溶解して用いるモデルでは全身適用される薬物の評価に適切と考えられる。他のモデルでは組織表面への直接投与が行われることから、局所適用される製剤に適切と考えられる。

光毒性試験法として最も広く用いられている *in vitro* 試験法は 3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験 (3T3-NRU-PT) であり、OECD ガイドライン (OECD TG432、2004 年 4 月 13 日、文献 5) に述べられている。この手法は、化合物が溶解性であり、かつ UVB を特異的に吸収する物質でなければ、もっとも適切な *in vitro* スクリーニング手法である。3T3-NRU-PT は細胞毒性を示さない程度の疑似太陽光の照射の有無による化学物質の細胞毒性の比較に基づいたものである。本試験の細胞毒性はニュートラルレッドの細胞内取り込みの濃度依存的な抑制として表現される。照射に依存した細胞毒性のシフトは Photo Irritation Factor (PIF) として示される。代替的な解析手法として Mean Photo Effect (MPE) があり、光非照射時において溶解限界まで細胞毒性が見られないような溶解性の低い化合物の評価に有用である。OECD の試験法では、マウスの線維芽細胞株である Balb/c 3T3 を用いることが推奨されているが、細胞の培養条件が本試験特異的な要求を満たすのであれば、他の細胞や細胞株を用いて同じ方法で試験を行うことも可能である。

オリジナルの OECD 試験法は医薬品用にバリデートされたものではないことから、オリジナルの OECD 試験法の改変が提案されてきた (文献 6 参照)。医薬品でのレトロスペクティブ調査により、試験の最高濃度を 1000 から 100 μ g/mL に下げることが適切とされた。光照射条件下でこの濃度まで細胞毒性を示さない物質は光毒性を有さないと考えて差し支えない。さらに全身適用される医薬品では PIF 値が 2~5 (OECD で「光毒性の可能性あり」のカテゴリー) の場合、毒性の関連性は疑わしく、光毒性評価のための更なる実験を行う必要はない。

ECVAM の実施した正式のバリデーションでは高い感度 (93%) と高い特異性 (84%) が示されたが、医薬品開発では経験的に特異性についてはより低いものと考えている。EFPIA 加盟会社が実施した調査では OECD ガイドラインに述べられている 3T3-NRU-PT では高い割合で (約 50%) 陽性結果が得られ、その大部分では動物や臨床での *in vivo* 反応と関連しないことが示されている (Lynch and Wilcox 2011)。3T3 NRU 法の感度については疑問の余地はなく、この試験法で陰性結果が得られた化合物についてはヒトで光毒性を生じる可能性は非常に低いと考えられる。しかしながら 3T3-NRU-PT における陽性結果については臨床における光毒性を示唆するものではなく、*in vivo* 試験を含む次の段階の光毒性評価を実施

するためのフラグと考えるべきものである。3T3-NRU-PT のみで、しかもヒトの光に当たる組織で到達すると考えられる濃度よりもかなり高濃度に限って陽性が得られた場合は「低リスク」であると考えられ、*in vivo* の動物における追加試験を行う必要はない。

Balb/c 3T3 細胞は UVB による傷害を受けやすいため、光照射にあたっては 320nm 以下の光を減衰するフィルターの使用が推奨される。UVB は表皮より下には到達せず、UVB によって活性化される物質が全身循環に入ったとしても問題が生じることはないと考えられており、UVB の減衰は全身適用される医薬品において問題とはならない。しかしながら、この議論は局所適用される製剤で UVB を吸収する物質については適用できない。そのようなケースで *in vitro* の評価が必要な場合には UVB 耐性のある代替モデル(例えばヒト皮膚の再構築モデル) が用いられる場合がある。

角質層を有するヒト皮膚の再構築モデルを用いれば、原薬から最終的な臨床製剤に至るまでの様々な局所適用による試験が可能となる。現在開発されているモデルは、照射の有無における組織中の細胞の生死を測定するものである。そのようなモデルでは、既知のヒト皮膚に対する光毒性物質を検出することが可能であるが、陽性反応が生じる用量が、*in vivo* のヒトで陽性反応は生じる用量より低くなる場合もある。したがって、使用するモデルの感度を理解し、適切であればより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特異的に評価する *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。

3.4 全身適用される化合物の *in vivo* 光安全性試験

現時点では、正式にバリデートされた *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、以下に述べる基準は現時点で最良の方法として使用されているものである。

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。剃毛を避けるために被毛のない系統の動物(あるいは耳などの皮膚) が用いられる場合がある。一般に、有色あるいはアルビノの系統の使用に関する優先性はない。しかしながら、標的組織における適切な曝露を確保するため、モデル選択の際にはメラニン結合性(2.2 項参照)を考慮すべきである。

光毒性は典型的な急性反応であるが、*in vivo* アッセイの試験期間については慎重に考えるべきである。光に曝露される組織における化合物の蓄積（定常状態に至るまでの）及び損傷での蓄積は、反復投与及びその後の光照射に対する感受性を増大させる可能性がある。一般に、試験の投与期間は数日間が適切であるが、薬物動態と予定される臨床の用法を考慮すべきである。単回あるいは連日反復による投与後（ T_{max} 付近での）の光照射は妥当である。一方で、連日反復光照射により検出系の感度を大きくすることも可能である。実施可能であれば、臨床投与経路を用いること。

全身適用の医薬品の非臨床 *in vivo* 光安全性試験の投与量は、十分なヒトのリスクアセスメントができるように設定すべきである。これらの試験における最高投与量は、ICH M3(R2) 1.5 項に示されている一般毒性試験で推奨される投与量の規定に準ずることが適切と考える。最大投与量において陰性結果が得られた場合、通常は低用量での検討は必要ではない。しかしながら、陽性結果が予測される場合は、追加投与群を設定することにより無毒性量を基準にしたリスクアセスメントが可能である。動物における曝露量が臨床曝露量を下回る場合は、陰性結果から予測されるヒトのリスクには疑問がある。適切な解析を行うために、溶媒対照群及び非照射投与群を設定すべきである。

In vivo 光毒性試験を実施する場合、 T_{max} 近辺での動物への照射を確保するために、試験計画の設定前に化合物の薬物動態プロファイルを把握しておくことが望ましい。選択した投与量におけるトキシコキネティクスデータ（ C_{max} ）もリスクアセスメントに有用であり、その時点で得られていない場合は、*in vivo* 光毒性試験の一部として実施し、データを収集すべきである。

紅斑発現照射量の閾値未満の照射において、通常、もっとも鋭敏な光毒性の初期徴候は紅斑とその後に発現する浮腫である。しかしながら、皮膚における軽微な紅斑の客観的評価は、特別にトレーニングを積んだ実験者に依存している。さらに、症状発現の種類は化学物質により異なる可能性がある（光毒性のメカニズム）。確認された光毒性反応に関しては、投与量および時間依存性について評価し、可能な場合は無毒性量及び最小毒性量を確定すべきである。ヒトのリスクアセスメントでは、さらに異なるエンドポイントが設定されるかもしれない（皮膚の初期炎症マーカー、急性炎症を示唆するリンパ節の反応など）。

場合によっては、網膜の光毒性を評価すべきである（ヒトの眼の光学的特徴を考慮すると、通常は 400nm 超で吸収を示す物質のみで確認する）。しかしながら、動物種固有の眼の透過波長は大きく異なることがあり（動物種、年齢及び性別に関連して）、場合によっては UVA により変化が生じることもある。このような場合、動物モデルで観察された変化はヒトに関連しないものと判断することもできる。可能であれば、網膜における光毒性については、

確立された動物モデルにおける網膜の病理組織学的検査により評価すべきである。光照射中の動物の保定、もしくは強制的開眼の可否については特に規定しない。

正式にバリデートされていない *in vivo* 光安全性試験は、適切な対照物質を用いて実施すべきである。適切性を確立するためには、複数の化学的分類及び光毒性発現機序からなる臨床的に関連性のある光毒性物質を評価すべきである。網膜毒性に関する対照物質としては、可視光領域に吸収を有する物質が推奨される（400nm 超、例えばスパールフロキサシン）。正式にバリデートされるか、あるいは一般に受け入れられ、試験実施施設で確立された *in vivo* 実験系においては、各試験における陽性対照物質の設定は必要ではない。

全身適用される化合物についての光アレルギー試験は推奨されない。

3.5 経皮投与される化合物の *in vivo* 光安全性試験

動物種の実験期間、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。局所適用の医薬品の試験では、一般的に臨床製剤が用いられ、臨床製剤より低力価の製剤及びプラセボ群が設定される。可能な限り、予定される臨床投与経路とあわせた投与経路を採用する（例えば、閉塞貼付、開放塗布、皮内投与等）。曝露部位への照射は投与後、特定の時間に行うべきであり、投与から照射までの間隔は製剤の特性に基づいて決定すべきである。光毒性の兆候は適切なエンドポイントに基づいて評価すべきである。評価法の感度については適切な対照物質を用いた上で示すべきである。経皮の光毒性試験において、全身的な薬物濃度の評価は一般的に必要なない。

経皮投与の医薬品の場合、急性の光毒性（光刺激性）と接触光アレルギーについては皮膚感作性試験と同時期に評価されてきた。正式なバリデーションはなされておらず、ヒトの光アレルギーに対する予測性は不明であるが、これらの接触光アレルギーモデル（例えばモルモットやマウス）は、バリデーションがなされている皮膚感作性試験の方法に従ったものであり、良く解説されている。このアプローチ法が用いられる場合、経皮投与製剤における *in vivo* 光毒性の一般的な推奨項目（上述参照）について、光感作性試験プロトコルの感作及び惹起フェーズのデザインに際して考慮すべきである。光アレルギーについては、ヒトの接触アレルギー試験に対する適切な基準に従って臨床的に評価を行うことも可能である。

3.6 眼科適用される化合物の *in vivo* 光安全性試験

現時点で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。眼科適用後の適切な光毒性評価モデルが確立されるまでは、代替投与経路（全身や経皮など）を用いた既存の *in vivo* 光毒性試験モデルの使用を考慮して

差し支えない。しかしながら、眼以外の投与経路における眼の光毒性の予測の信頼性については不明である。

4 臨床における光安全性評価

多数の被験者が組み込まれる前に (ICH M3 (R2) 参照)、臨床条件下で光安全性評価を行うための様々なオプションが存在する。適切であれば、光毒性についてボランティアを用いた臨床試験で評価しても良い。あるいは臨床試験に特別な光毒性エンドポイントを含めたり、懸念事項を既存の臨床試験に組み込むことによっても光安全性評価に役立つ場合がある。臨床におけるリスクが低いと予測される場合には標準的な有害事象のモニタリング以外に特別に光安全性のモニタリングを行わないことも許容される。詳細な方策については規制当局と相談の上、ケースバイケースで決定される。

5 評価方法

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。どの光安全性評価法を採用するかはスポンサーに任されている。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、追加的な検討は必要ない。

既知の光安全性上問題のある化合物と構造的に類似した化合物の光安全性評価については、その化合物クラスにおける既存の知識も含めた上で実施すべきである。

5.1 全身適用される医薬品に推奨される評価方法

第一段階評価

光毒性の初期評価は有効成分の光化学的性質に基づいて行うが、薬理的／化学的分類、あるいは組織分布を含む薬物動態学的な性質も考慮する必要がある。有効成分の MEC が $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 未満 (290-700nm) である場合、ROS の生成が認められない場合、あるいは光に曝露される組織に分布しない場合は、更なる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。上記基準に適合しない (あるいは評価されていない) 場合には、非臨床あるいは臨床的手法を用いた有効成分の評価が必要である。ヒトにおける光安全性に関するリスクアセスメントが MEC のみで行われている場合は、MEC の決定に用いた手法についての適切な根拠資料を提出すべきである (注釈 2 参照)。

第二段階評価

一般に、最初の光毒性試験としては *in vitro* 3T3 NRU-PT が推奨される。3T3 NRU-PT は高感度で陰性結果の予測性に優れていることから、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。この場合、更なる試験

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。

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が可能である。一般に、提出された試験デザインが適切で、十分な感度を示すものである場合、陰性結果は光毒性リスクがないことを示すものと考えられている。

3T3 NRU-PT で陽性結果が得られた場合、*in vitro* で検出された光毒性の *in vivo* における反応との関連性を評価するために、動物を用いた *in vivo* 光毒性試験を実施することが可能である。あるいは、臨床において光毒性リスクの対応／管理を行うことも可能である。これには、試験実施の代わりあるいは光安全性リスクが適切に評価されるまで、Phase I 及び II の臨床試験において光線曝露を防ぐ手段を推奨することが含まれる。光安全性評価は、多数の被験者に対して投与が行われる（Phase III、ICH M3(R2)参照）前に完了しているべきである。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。そのような場合、更なる試験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。さらに、適切な臨床における光毒性試験での陰性結果は、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。

5.2 経皮適用される医薬品に推奨される評価方法

第一段階評価

経皮投与される有効成分や新添加物に適用される第一段階評価は医薬品が光に曝露される組織に分布するかどうかという検討を除けば、全身適用される医薬品に対して述べられているものと同じである。経皮投与製剤は皮膚に直接投与されるため、塗布される部位が光に曝露されない（例えば腔内投与のクリーム）場合を除き、光に曝露される組織に分布する。

第二段階評価

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。

臨床製剤において光毒性反応に影響を与えるような性質（例えば皮膚透過性や細胞内への取り込み）の一部は 3T3 NRU-PT のみでは評価不能である。したがって、臨床製剤を用いた評価における陰性結果を確認することや臨床試験におけるモニタリングが必要である。

臨床製剤の光毒性を評価するために再構築された 3D 皮膚モデルが使用可能である。選択した 3D 皮膚モデルの感度について理解することが重要であり、適切であれば、例えば、より高濃度の製剤を用いたり、照射時間を長くしたり等、適宜評価条件を調整すべきである。これらの適合条件下において皮膚再構築モデルで陰性結果が得られた場合には、その製剤は光毒性を有しないと判断することができる。そのような場合、ヒトにおける光毒性は生じないものと考えられ、更なる試験実施は必要ない。

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。または多数の被験者が投与される前に (ICH M3(R2)) ヒトで光毒性を評価しても良い。適切に実施された *in vivo* 動物試験あるいはヒトの光毒性試験で陰性結果が得られた場合には当該製剤は光毒性を有しないと判断して差し支えない。そのような場合、臨床使用における光毒性は生じないものと考えられ、更なる試験実施は必要ない。

適切に実施した *in vivo* 光毒性試験 (動物あるいはヒト) で陰性結果が得られた場合は、*in vitro* 試験における陽性結果よりも優先される。そのような場合、ヒトにおける光毒性は生じないものと考えられ、更なる試験実施は必要ない。さらに適切に実施した臨床における光毒性試験で陰性結果が得られた場合は、動物の *in vivo* 試験の陽性結果よりも優先される。

第一段階評価で光反応性を有することが示唆された経皮投与製剤では動物あるいはヒトを用いた *in vivo* における光毒性評価に加えて光アレルギー性の評価が必要とされる。動物で実施された適切な光アレルギー試験で陰性結果が得られた場合、一般的に光アレルギー誘発性がないものと考えている規制当局 (EU と日本) もあるが、光アレルギー性の動物モデルのヒトでの毒性の予測性は低いと考えていることから、経皮投与製剤においては臨床における光アレルギー評価を推奨している規制当局 (米国) もある。

5.3 眼局所適用される医薬品に推奨される評価方法

第一段階評価

有効成分及び新添加物に対する第一段階評価は全身適用される医薬品で述べられているものが適用される。眼科用剤は眼に直接適用され、それゆえに光に曝露される組織に存在する。

第二段階評価

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* の 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。完全な臨床製剤を用いた *in vivo* 非臨床試験における検討が理想であると考えられる一方、眼局所投与 (点眼あるいは眼内注射) での標準化された *in vivo* 光安全性試験は現在のところ

る存在せず、陽性あるいは陰性結果が得られたとしてもヒトへの予測性は不明である。それゆえに眼局所適用される医薬品について、モデルが確立され、ヒトへの眼光毒性の予測性が確立されるまでは *in vivo* の光安全性評価は推奨されない。

光反応性を有する有効成分あるいは製剤を用いた臨床試験は十分に正当化されない限り実施すべきではない。

6. 注釈

注釈 1：光遺伝毒性試験は標準的な光毒性試験プログラムの一部として実施する必要はない。過去にいくつかの地域的なガイダンス（例えば CPMP/SWP/398/01）では、*in vitro* におけるほ乳類細胞を用いる光染色体異常誘発性試験（染色体異常試験あるいは小核試験）を用いた光遺伝毒性試験の実施を推奨していた。しかしながらガイドラインが発行されて以降のこれらのモデルにおける経験より、これらの試験は感受性が高すぎて光染色体異常の偽陽性結果が生じることが報告されてきた（文献 7）。さらに光遺伝毒性試験データの解釈、すなわち臨床に関連した UV 依存性の皮膚がん増加に対する意義は多くの場合不明瞭であった。大部分のケースでは、光遺伝毒性を生じるメカニズムは活性酸素種の生成のように光毒性を生じるメカニズムと同じものであり、両者のエンドポイントに対して別々の試験を実施する必要はない。

注釈 2：290～700nm の UV から可視光範囲のモル吸光係数（MEC）が $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ 未満である場合には光安全性の懸念はないものと判断される。しかしながらその結論を支持するためには標準化された測定条件を用いることが必須であり、それらについて以下に記載する。

適切な溶媒の選択について、分析的な必要条件（例えば溶解性や UV～可視光の透過性）と生理学的な妥当性（例えば緩衝液で pH が調整された溶液）の両面から決定すべきである。メタノールは適切な溶媒として選択されており、MEC 閾値の $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ を最初に定義した時の試験に用いられた。大部分の薬物において意味のある UV～可視光スペクトルが一般的に $100\text{ }\mu\text{M}$ 近辺の濃度で得られることが期待されている。それでも潜在的な限界（例えば、吸光測定直線範囲、高濃度でのアーティファクト、緩慢沈殿）については慎重に考慮すべきである。もし、分子中のクロモフォア構造が pH 感受性を有する場合（例えば、フェノール構造や芳香族アミン／カルボン酸など）には、水溶液で pH=7.4 調整された条件下でスペクトルを測定することが正確な評価を行う上で重要であり、最終評価のための有益な情報（吸光スペクトルの形やモル吸光の差異に関して）となる。

光安全性に関するヒトでの全体的なリスクアセスメントが MEC のみに基づくものである場合、UV～可視光吸収スペクトルの記録が必須である。分析サンプルについては臨床に用いる薬物と同等である必要がある（例えば GLP、GMP あるいはそれと同等の管理下でリリースされたバッチから得たものである）。分析法は再現可能で定量的な記録が可能でなければ

ならない（例えば HPLC-UV 検出器の代わりに専用の UV-vis spectrophotometer）。分析報告書には測定に用いた適切な設定や条件を含めなければならない。場合によっては、この情報は申請書類の品質セクションに記載されており（有効成分の物理化学的性質の項）、直接参照することが可能である。

注釈 3：全身適用される物質における第一段階評価で陽性結果が得られた場合（例えば 290～700nm での MEC が $1000\text{L mol}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ を超え、ROS の産生が認められ（試験を実施した場合）、光に曝露される組織に分布する）には、第二段階評価を実施することが適切かどうかについて検討を開始すべきである。光に感受性のある組織に「存在する」とする閾値を正確に定義することは困難であるが、全身の曝露が無視できるほどわずかな場合（例えばごく低用量の吸入薬）には光安全性リスクも無視できる程度と考えられ、更なる試験は必要ない。

7. 用語集

Phototoxicity Testing: A tier strategy

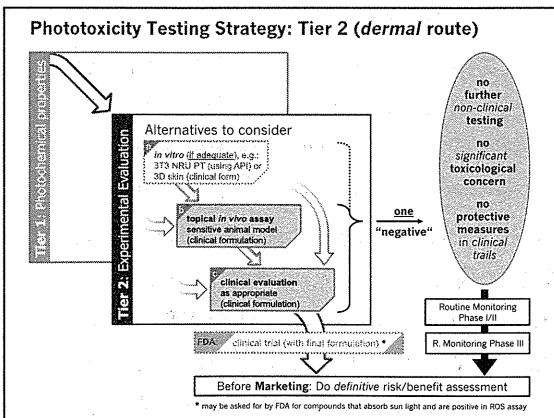
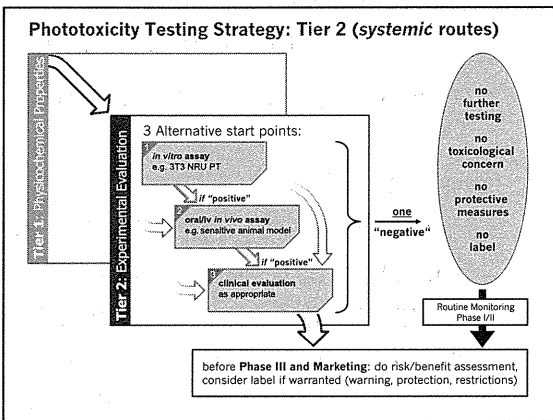
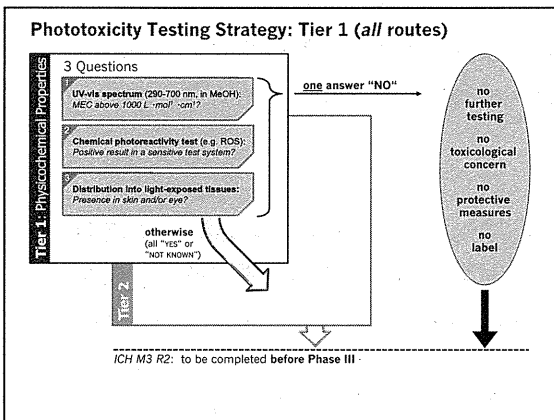
Supplement to ICH S10 step 1 guideline document
10-Jan-2012

Phototoxicity Testing Strategy:

Caption for Figure/Slide on "Tier 1"
Phototoxicity Testing Strategy, Tier 1: High-level flow chart summarizing the physico-chemical properties assessment. It is not necessary to address all 3 questions – a negative answer to any one indicates no concern for phototoxicity. See section 2.2 and 5 for details.

Caption for Figure/Slide on "Tier 2, systemic route"
Phototoxicity Testing Strategy, Tier 2 for systemically administered drugs: High-level flow chart summarizing the alternatives within a cascade of potential experimental evaluations. Whether all (or only individual) options are pursued depends on the strategic decision of the sponsor. See section 5.1 for details.

Caption for Figure/Slide on "Tier 2, dermal route"
Phototoxicity Testing Strategy, Tier 2 for dermally administered drugs: High-level flow chart summarizing the alternatives within a cascade of potential experimental evaluations. Since not all dermal drug products may fit equally into this scheme the details as described in section 5.2 need to be considered carefully by the sponsor.



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23年度分担研究報告書

がん原性試験についての調査研究

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（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
野中 瑞穂（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
甘粕 晃平（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
三枝由紀恵（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
小川久美子（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）
久田 茂（あすか製薬株式会社、日本製薬工業協会）
青木 豊彦（エーザイ株式会社、日本製薬工業協会）
務台 衛（田辺三菱製薬株式会社）
アドバイザー：中村 和市（塩野義製薬株式会社、日本製薬工業協会）
西川 秋佳（国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター）
オブザーバー：笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

本研究は、以下の3部で構成し、遂行している。第1部は、米国研究製薬工業協会（PhRMA）による、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいた日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）に対する医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（S1Aガイドライン）改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行っている。第2部は、第1部の研究に役立てるべく、周辺情報の収集・解析を行っている。第3部は、ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン（S10ガイドライン）策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図っている。本年度は、第1部および第2部において、収集した情報を検証して論点や課題を抽出し、今後の方針を決定した。第3部においては、光安全性試験全般について担当している別の研究グループ（研究分担者：小野寺 博志 博士）の研究を支援した。ICHにおいては、S1Aガイドライン改訂に関する（非公式）ワーキンググループにより、正式なトピック化と専門家ワーキンググループの設置が提言された。一方、医薬品添付文書を用いた検討によってはNEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することへの懸念が示唆される事例を見出され、ラット2年間がん原性を省略するか否かはより厳重に判断されるべきであり、NEG CARC基準にどのような条件を加えるべきかさらに検討することが必要である。また、S10ガイドラインは、ICHの専門家ワーキンググループによりstep 1文書が起草された。本研究は、光安全性試験研究グループの研究を支援し、以てICH S10専門家ワーキンググループの作業に貢献するものである。

キーワード：がん原性試験、非臨床安全性試験、試験法ガイドライン、国際標準化

A. 研究目的

本研究は、以下の3部により構成される。

- ①米国研究製薬工業協会（PhRMA）による、医薬品のがん原性に関する非臨床試験のスキームの変更に関する提案と、同提案に基づいた日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）に対する医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス（S1Aガイドライン）改訂提言に向けた動きを受け、日本としての対応方針を早期に定める目的で、関連情報の収集・解析を行う。
- ②第1部の研究に役立てるべく、周辺情報の収集・解析を行う。
- ③ICHにおける医薬品の非臨床光安全性試験方法に関するガイドライン（S10ガイドライン）策定において、光がん原性試験に関する部分を支援し、日本における同ガイドラインの確立に資する目的で、関連情報の収集・解析を行い、併せてICHの場での議論に資するため国内の意思統一も図る。

B. 研究方法

1. がん原性試験スキームの変更について

本年度は、ICHにおける（非公式）ワーキンググループ（ICH S1A (I)WG）の活動を支援し、がん原性試験スキームの変更に関する各パーティの意向や解析結果について、検討・検証した。

2. 周辺情報の収集・解析について

本年度は、医薬品添付文書を用いた検討により、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することにより問題が発生する懸念のある事例があるか検索した。

3. 光がん原性試験について

本年度は、光安全性試験研究グループの研究を支援し、2011年6月のICHシンシナティ会議および同11月のICHセヴィリヤ会議、さらにその後数回の電話会議における専門家ワーキンググループ（ICH S10 EWG）によるS10ガイドラインの策定作業に関する日本側の意思統一を行い、その結果をS10 EWGでの議論に反映した。

4. 全体の進行について

本研究グループは、上記に係わる情報収集と、構成者間の情報共有と議論によるその解析を随時行い、平成23年8月8日（議事録を資料1として添付）、10月19日（議事録を資料2として添付）、12月9日（議事録を資料3として添付）、平成24年1月17日（議事録を資料4として添付）に会議を開催して、成果の取り纏めと今後の方針策定を行った。

C. 研究結果

1. がん原性試験スキームの変更について

PhRMAによる提案の骨子は、昨年度に述べたように、一定の条件を満たす場合、医薬品の非臨床安全性評価においてラット長期がん原性試験を省略できるとするものである。その条件は、以下の3点で、それをNEG CARC（Negative for Endocrine, Genotoxicity, and Chronic study Associated histopathologic Risk factors for Carcinogenicity in the rat）基準と呼ぶ。

①ラット慢性毒性試験において、いかなる組織・臓器にも、がん原性を示唆する組織学的変化（細胞肥大・過形成・増殖性/前がん性病変、腫瘍など）が認められない。

②遺伝毒性が認められない。

③内分泌系への影響が認められない。

その根拠は、NEG CARC基準に基づくラット発がん陰性予測性の高さ（85%前後）と偽陰性化合物（NEG CARC化合物でラット発がん性陽性）による腫瘍の毒性学的意義の低さである。ただし、NEG CARC化合物であっても、薬理作用から発がん性が懸念される場合（細胞増殖に関連する受容体発現等を想定）や、トランスジェニックマウス短期がん原性試験が陽性の場合には、ラットがん原性試験を実施するとしている。

ICHにおいては、このPhRMA提案を基盤としたconcept paperとbusiness planの提出を受けた2011年4月の運営委員会で、ICH S1A (I)WGが設置された。本研究グループからは、小川・野中・久田・青木 各研究協力者と西川アドバイザーが参加している。ICH S1A (I)WGは、2011年7月14日・8月25日・9

月8日に電話会議を行った後、2011年11月のICHセヴィリヤ会議で対面会合を持ち、さらに2011年12月13日・2012年2月28日に電話会議を行い、議論を重ねた。その結果、ICH S1A (I)WGは、本件を正式にトピック化し、専門家ワーキンググループ (ICH S1 EWG) を設置するのが妥当であるとの結論に達し、修正版のconcept paper(資料5として添付)とbusiness plan(資料6として添付)を、work plan(資料7として添付)と共にICH事務局に提出した。それらによれば、本件は、S1Aガイドラインに留まらず、医薬品のがん原性を検出するためのガイダンス (S1Bガイドライン) や医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス (S1C (R2) ガイドライン) にも影響する可能性がある。また、ICHプロセスにおけるタイムラインとしては、2014年6月にstep 2に、2017年6月にstep 4に、それぞれ到達することを目標としている。

本年度の研究は、基本的にICH S1A (I)WGにおける日本側メンバーの立場・意見・提案等を醸成するもので、各パーティから出される意見・提案や、それらに基づく(I)WGの議論の推移に対して、それらを吟味し、その結果を日本側メンバーを通じて(I)WGにフィードバックした。

2. 周辺情報の収集・解析について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に所属する研究協力者を中心に、医薬品添付文書を用いて検討したところ、NEG CARC基準に基づいてラット2年間がん原性を省略することにより問題が発生する懸念のある事例を見出した。

電位依存性カルシウムチャンネルの $\alpha 2 \delta$ サブユニットに結合して作用する抗てんかん薬であるガバペンチンは、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるので、NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験の結果が陰性と予測されるため、同試験を省略してよいことになる。しかし、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、雄に膵臓腺房細胞腫瘍が発生した。

HBV DNAポリメラーゼ阻害作用を持つ抗ウイルス薬であるエンテカビル水和物は、ラット6ヵ月間

反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるので、NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験の結果が陰性と予測されるため、同試験を省略してよいことになる。しかし、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、雌雄に脳神経膠腫、雌に肝細胞腺腫/がんが発生した。

炎症性サイトカインの産生抑制作用に基づく特発性肺線維症薬剤であるピレスパは、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で増殖性病変が観察されず、遺伝毒性試験が陰性であるので、NEG CARC基準に基づけば、ラット2年間がん原性試験の結果が陰性と予測されるため、同試験を省略してよいことになる。しかし、実際に実施されたラット2年間がん原性試験では、肝細胞腺腫と子宮癌が発生した。

一方、ある種の事例では、ラット2年間がん原性試験によってはじめて非腫瘍性病変が検出された。たとえば、末梢性神経障害性疼痛治療剤であるプレガバリン、ドパミン作動性パーキンソン病治療薬であるブラミベキソール塩酸塩水和物、胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎など消化管疾患に用いられるランソプラゾールなどでは、ラット反復投与毒性試験で眼における所見がなかった(プレガバリンの場合、52週間反復投与毒性試験でもなかった)が、2年間がん原性試験において網膜の変性・萎縮を観察した。また、チロシンキナーゼ活性阻害に基づく慢性骨髄性白血病治療薬であるイマチニブメシル酸塩では、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で心における所見がなかったが、2年間がん原性試験において心の肥大・拡張を観察した。さらに、EGFRおよびHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害し、HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を対象とするラパチニブトシル酸塩では、ラット6ヵ月間反復投与毒性試験で腎における所見がなかったが、2年間がん原性試験において雄で腎梗塞・腎乳頭壊死を観察した。

3. 光がん原性試験について

ICH S10 EWGは、ICHシンシナティ会議およびセヴィリヤ会議、さらにその後数回の電話会議を経てS10ガイドラインのstep 1文書を起草した。現在は、