

5.1. Recommendations for Pharmaceuticals Given via Systemic Routes

5.1.1 Assessment of Phototoxicity Potential

If the substance does not have a MEC greater than $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (between 290 and 700 nm), no photosafety testing is recommended and no direct phototoxicity is anticipated in humans. However, it should be noted that phototoxicity by indirect mechanisms (e.g., pseudoporphyria or porphyria), although rare, could still occur. For compounds with MEC values of $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ or higher, if the drug developer chooses to conduct a test for photoreactivity a negative result could support a decision that no further photosafety assessment is warranted (see Section 3.2). Otherwise, nonclinical and/or clinical photosafety assessment of the substance should be conducted. Available data on the phototoxicity of chemical class-related compounds should be evaluated as this could inform on the approach to be taken.

5.1.2 Experimental Evaluation of Phototoxicity

In order to reduce the use of animals in accordance with the 3R principles, a validated *in vitro* method should generally be considered before conducting animal testing (e.g., see Directive 2010/63/EU). If the drug developer chooses an *in vitro* approach, the 3T3 NRU-PT is currently the most widely used assay and in many cases could be considered as an initial test for phototoxicity. The high sensitivity of the 3T3 NRU-PT results in good negative predictivity, and negative results are generally accepted as sufficient evidence that a substance is not phototoxic. In such cases no further testing is recommended and no direct phototoxicity is anticipated in humans.

In some situations (e.g., poorly soluble compounds) an initial assessment of phototoxicity in an *in vitro* assay might not be appropriate. In this case, an assessment in animals or in humans could be considered. Alternatively, if drug distribution data are available, they could, on a case-by-case basis, support a decision that no further photosafety assessment is warranted (see Section 2.2).

If an *in vitro* phototoxicity assay gives a positive result, a phototoxicity study in animals could be conducted to assess whether the potential phototoxicity identified *in vitro* correlates with a response *in vivo*. Alternatively, drug distribution data could, on a case-by-case basis, support a position that the risk of phototoxicity *in vivo* is very low and that no further photosafety assessment is warranted (see Section 2.2). As another option, the photosafety risk could be assessed in the clinical setting, or managed by the use of light-protective measures. A negative result in an appropriately conducted phototoxicity study either in animals or humans supersedes a positive *in vitro* result. In such cases no further testing is recommended and no direct phototoxicity is anticipated in humans.

A positive result in an *in vivo* animal study can, in certain circumstances, be mitigated using a NOAEL-based risk assessment, typically considering C_{max} comparisons. Otherwise, a clinical assessment is warranted. In all cases a robust clinical phototoxicity assessment indicating no concern supersedes any positive nonclinical results.

A positive result in an *in vitro* phototoxicity test would not be negated by a negative result in a subsequently conducted chemical photoreactivity assay (e.g., a ROS assay).

In cases where an animal or clinical phototoxicity study has already been conducted, there is no reason to subsequently conduct either a chemical photoreactivity or an *in vitro* phototoxicity assay.

5.2. Recommendations for Pharmaceuticals Given via Dermal Routes

5.2.1 Assessment of Phototoxicity Potential

If the active substance and excipients do not have MEC values greater than $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (between 290 and 700 nm), no further photosafety testing is recommended and no phototoxicity is anticipated in humans. For compounds with MEC values of $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ or higher, negative photoreactivity test results (e.g., a ROS assay) can support a decision that no further photosafety assessment is warranted (see Note 5 for exception). If further assessment is warranted, available data on the phototoxicity of chemical class-related compounds should be evaluated, as this could inform on the approach to be taken.

Tissue distribution is not a consideration for the phototoxicity of dermal products. Dermal products are administered directly to the skin and hence, unless they are applied to areas not usually exposed to light, are assumed to be present in light-exposed tissues.

5.2.2 Experimental Evaluation of Phototoxicity and Photoallergy

The 3T3 NRU-PT can be used to assess individually the phototoxicity potential of the API and any new excipient(s), provided that appropriate testing conditions can be achieved (e.g., test concentrations not limited by poor solubility, relevant UVB dose can be applied). In cases where no phototoxic component has been identified *in vitro*, the overall phototoxicity potential of the clinical formulation can be regarded as low.

Some properties of the clinical formulation that could influence the potential phototoxic response (e.g., penetration into skin, intracellular uptake) cannot be evaluated using the 3T3 NRU-PT alone. Therefore, confirmation of the overall negative result in an evaluation using the clinical formulation and/or monitoring during clinical trials can still be warranted.

Reconstructed human skin models can be used to assess the phototoxicity potential of clinical formulations. Under adequate test conditions (see Section 3.3), a negative result in a reconstructed human skin assay indicates that the direct phototoxicity potential of the formulation can be regarded as low. In this case, generally no further phototoxicity testing is recommended (see Note 5 for exception).

If an appropriate *in vitro* assay is not available, the initial test could be an *in vivo* phototoxicity test on the clinical formulation. A negative result in an appropriately conducted *in vivo* animal phototoxicity study would be sufficient evidence that the formulation is not directly phototoxic and no further phototoxicity testing is recommended (see Note 5 for exception). Alternatively, the phototoxicity potential can be assessed in the clinical setting.

For dermal products where the API or any new excipient has a MEC value greater than $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ at any wavelength between 290 and 700 nm, a photoallergy assessment is generally warranted in addition to phototoxicity testing. As the predictivity of nonclinical photoallergy tests is unknown, this would typically be a clinical assessment using the to-be-marketed formulation and conducted during Phase 3.

Photosafety evaluation of the clinical formulation delivered via dermal patches can follow the above described principles for clinical dermal formulations. For transdermal patches, the principles for both dermal and systemic drugs should be applied. In addition, the intended clinical use (e.g., skin area recommended for use, duration of application) and the properties of the patch matrix (e.g., being opaque to UV and visible light) should be considered for the overall risk assessment.

6. ENDNOTES

Note 1 For compounds that absorb at relevant wavelengths, have a MEC value greater than $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, and are given via ocular routes (e.g., eye drops, intraocular injections), an evaluation of the phototoxicity potential should be undertaken in accordance with the general principles of phototoxicity assessment. Biodistribution of drug in the eye, and optical properties of the eye should also be considered. Any available information on the compound or chemical class-related compounds should be considered in the overall assessment.

Compounds that only absorb light at wavelengths below 400 nm and are to be administered as intraocular injections behind the lens (e.g., in the vitreous) are of low concern for retinal phototoxicity, as only light of wavelengths greater than 400 nm reaches the back of the adult eye. However, the lens in children of less than approximately 10 years of age is not completely protective against wavelengths below 400 nm.

Note 2 Testing for photogenotoxicity is not recommended as a part of the standard photosafety testing program. In the past, some regional guidelines (e.g., CPMP/SWP/398/01) have recommended that photogenotoxicity testing be conducted, preferentially using a photoclastogenicity assay (chromosomal aberration or micronucleus test) in mammalian cells in vitro. However, experience with these models since the CPMP/SWP guideline was issued has indicated that these tests are substantially oversensitive and even incidences of pseudo-photoclastogenicity have been reported (Ref. 8). Furthermore, the interpretation of photogenotoxicity data regarding its meaning for clinically relevant enhancement of UV-mediated skin cancer is unclear.

Note 3 Standardized conditions for determination of the MECs are critical. Selection of an adequate solvent is driven by both analytical requirements (e.g., dissolving power, UV-visible light transparency) and physiological relevance (e.g., pH 7.4-buffered aqueous conditions). Methanol is recommended as a preferred solvent and was used to support the MEC threshold of $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (Ref. 3). When measuring UV-visible light spectra, potential limitations (e.g., artifacts due to high concentrations or low solubility, including slow precipitation) should be considered. If the chromophore of the molecule appears to be pH-sensitive (e.g., phenolic structure, aromatic amines, carboxylic acids, etc.) an additional spectrum obtained under aqueous, pH 7.4-buffered conditions, could add valuable information regarding differences in the shape of the absorption spectrum and in the MECs. If significant differences are seen between measurements obtained in methanol versus pH-adjusted conditions, the MEC threshold of $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ cannot be used to obviate further photosafety assessment.

Note 4 A survey of pharmaceutical companies indicated that the 3T3 NRU-PT, as described in Organisation for Economic Co-operation and Development, Test Guideline (OECD TG) 432, generates a high percentage of positive results (approximately 50%), the majority of which do not correlate with phototoxicity responses in animals or humans (Ref. 9). Following a retrospective review of data for pharmaceuticals, a reduction of the maximum test concentration from 1000 to 100 $\mu\text{g/mL}$ appears justified (Ref. 10). Compounds without any significant cytotoxicity (under irradiation) up to this limit can be considered as being devoid of relevant phototoxicity. In addition, the category named "probable phototoxicity" per OECD TG 432 (i.e., Photo Irritation Factor (PIF))

values between 2 and 5 or Mean Photo Effect (MPE) values between 0.10 and 0.15) is of questionable toxicological relevance for systemic drugs. Compounds in this category generally do not warrant further photosafety evaluations. For compounds with a PIF value between 2 and 5, and for which it is not possible to determine an IC₅₀ in the absence of irradiation, it is important to check that the compound is not classified as positive using the MPE calculation, i.e., that the MPE is less than 0.15.

Systemic drugs that are positive in the 3T3 NRU-PT only at in vitro concentrations that are many times higher than drug concentrations likely to be achieved in light-exposed tissues in humans, can, on a case-by-case basis, and in consultation with regulatory authorities, be considered to be 'low risk' for phototoxicity in humans, without follow-up in vivo testing.

Note 5 In the United States, for products applied dermally, a dedicated clinical trial for phototoxicity (photoirritation) on the to-be-marketed formulation (API plus all excipients) can be warranted in support of product approval.

7. GLOSSARY

3T3 NRU-PT:

In vitro 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test.

Assessment:

In the context of this document, an assessment is an evaluation of all available information and does not always mean an additional test is conducted.

Chromophore:

The substructure of a molecule that absorbs visible or ultraviolet light.

Dermal Drugs:

Products applied topically to the skin.

Direct Phototoxicity:

Phototoxicity induced by absorption of light by the drug or excipient.

Indirect Phototoxicity:

Phototoxicity due to cellular, biochemical or physiological alterations caused by the drug or excipient, but not related to photochemical reactivity of the drug or excipient (e.g., perturbation of heme homeostasis).

Irradiance:

The intensity of UV or visible light incident on a surface, measured in W/m^2 or mW/cm^2 .

Irradiation:

The process by which an object/subject is exposed to UV or visible radiation.

MEC:

Molar Extinction Coefficient (also called molar absorptivity) reflects the efficiency with which a molecule can absorb a photon at a particular wavelength (typically expressed as $L\ mol^{-1}\ cm^{-1}$) and is influenced by several factors, such as solvent.

MPE:

The Mean Photo Effect is calculated for results of the 3T3 NRU-PT. The MPE is based on comparison of the complete concentration response curves (see OECD TG 432).

NOAEL:

No Observed Adverse Effect Level.

OECD TG:

Organisation for Economic Co-operation and Development, Test Guideline.

Outpatient Study:

A clinical study in which patients are not restricted to a clinical site.

Photoproducts:

New compounds/structures formed as a result of a photochemical reaction.

Photoreactivity:

The property of chemicals to react with another molecule as a consequence of absorption of photons.

PIF:

Photo Irritation Factor is calculated for results of the 3T3 NRU-PT by comparing the IC_{50} values obtained with and without irradiation.

ROS:

Reactive Oxygen Species, including superoxide anion and singlet oxygen.

Systemic drugs:

Products administered by a route that is intended to produce systemic exposure.

UVA:

Ultraviolet light A (wavelengths between 320 and 400 nm).

UVB:

Ultraviolet light B (wavelengths between 280 and 320 nm; as a part of sunlight wavelengths between 290 and 320 nm).

8. REFERENCES

1. ICH M3(R2) Guideline: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009.
2. ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; October 2009.
3. Bauer D, Averett LA, De Smedt A, Kleinman MH, Muster W, Pettersen BA, et al. Standardized UV-vis spectra as the foundation for a threshold-based, integrated photosafety evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2014;68(1):70-5.
4. ICH Q1B Guideline: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products; November 1996.
5. Solar spectral irradiance. *CIE* 1989 Jan;85.
6. Test No. 432: In vitro 3T3 NRU phototoxicity test. *OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Section 4* 2004 Nov.
7. Onoue S, Igarashi N, Yamada S, Tsuda Y. High-throughput reactive oxygen species (ROS) assay: An enabling technology for screening the phototoxic potential of pharmaceutical substances. *J Pharm Biomed Anal* 2008;46(1):187-93.
8. Lynch AM, Robinson SA, Wilcox P, Smith MD, Kleinman M, Jiang K, et al. Cycloheximide and disulfoton are positive in the photoclastogenicity assay but do not absorb UV irradiation: another example of pseudophotoclastogenicity? *Mutagenesis* 2008 Mar;23(2):111-8.
9. Lynch AM, Wilcox P. Review of the performance of the 3T3 NRU in vitro phototoxicity assay in the pharmaceutical industry. *Exp Toxicol Pathol* 2011 Mar;63(3):209-14.
10. Ceridono M, Tellner P, Bauer D, Barroso J, Alépée N, Corvi R, et al. Workshop Report: The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing – The report of an ECVAM–EFPIA workshop. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;63(3):480-8.

[平成 25 年度分担研究報告書添付資料 3]
ICH S10 ガイドライン(和文)

1
2 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

3
4
5 ICH 調和 3 極ガイドライン

6
7
8 S10 「医薬品の光安全性評価ガイドライン」

9
10
11 **Step 4**

12
13
14 2013年11月12日

16	目次	
17	1. 緒言	1
18	1.1 ガイドラインの目的	1
19	1.2 背景	1
20	1.3 適用範囲	1
21	1.4 一般原則	2
22	2. 光安全性評価において考慮すべき要因	3
23	2.1 光化学的特性	3
24	2.2 組織分布/ファーマコキネティクス	3
25	2.3 代謝物に関して	4
26	2.4 薬理学的特性	4
27	3. 非臨床光安全性試験	4
28	3.1 一般的概念	4
29	3.2 化学的試験法を用いた光反応性試験	5
30	3.3 <i>In vitro</i> 試験法を用いた光毒性試験	5
31	3.4 全身適用薬の <i>in vivo</i> 光安全性試験	7
32	3.5 経皮適用薬の <i>in vivo</i> 光安全性試験	8
33	4. 臨床における光安全性評価	8
34	5. 評価手法	8
35	5.1 全身適用薬に推奨される評価手法	9
36	5.2 経皮適用薬に推奨される評価手法	10
37	6. 注釈	13
38	7. 用語の解説	14
39	8. 参考文献	15
40		

41 1. 緒言

42 1.1 ガイドラインの目的

43 本ガイドラインの目的は、光安全性評価についての国際的な基準を勧告し、ヒト臨床
44 試験や医薬品の製造販売承認申請に必要とされるこれらの評価の国際的調和をはかる
45 ことである。本ガイドラインには、光安全性を評価するにあたり考慮すべき要因や追
46 加の評価が必要な場合についても述べており、ICH M3 (R2) ガイドライン第 14 章の「光
47 安全性試験（文献 1）」とあわせて読む必要がある。本ガイドラインにより地域間で勧
48 告される光安全性評価に本質的な相違が生じる可能性は少なくなるであろう。

49
50 本ガイドラインはいくつかの章に分かれている。第 2 章では光安全性評価において考
51 慮すべき要因について論じる。第 3 章では既存の非臨床光安全性試験について説明す
52 るが、この章では特定の試験方法について説明しない。第 4 章では、臨床での光安全
53 性評価について言及する。第 5 章では、全身曝露を意図して投与する、あるいは経皮
54 投与する医薬品の光安全性を評価する方法を決定するための手法について、第 2 章、
55 第 3 章、および第 4 章で説明した考え方と試験を用いて提示する。

56
57 3R（代替法の利用/使用動物数の削減/苦痛の軽減）の原則に従って使用動物数を削減す
58 るために、動物を使わない方法あるいは臨床データの活用による光安全性評価を考慮
59 すべきである。

60 1.2 背景

61 ICH M3(R2) ガイドラインには、臨床開発に係る光安全性評価の実施時期についての情
62 報が記載されている。当該ガイドラインでは、光毒性の可能性に関する初期評価を行
63 い、必要に応じて、多数の被験者への投与（第Ⅲ相試験）が行われる前に、実験的評
64 価を行うことが推奨されている。同様に、ICH S9 ガイドライン（文献2）には、抗悪
65 性腫瘍薬に関する光安全性試験の実施時期に関する記載がある。しかしながら、ICH
66 M3(R2) ガイドラインおよびICH S9 ガイドラインのいずれにも、具体的な評価手法は
67 述べられていない。本ガイドラインでは、光安全性試験が必要とされる場合および可
68 能な評価手法の詳細を概説する。

69 1.3 適用範囲

70 本ガイドラインは、新規医薬品有効成分（API）、新規添加剤、経皮投与用臨床製剤（皮
71 膚貼付剤など）、および光線力学療法用製剤に適用される。

72
73
74 眼に投与される医薬品については、眼の光毒性を予測する*in vitro*評価手法の信頼性が
75 不明であり、標準化された*in vivo*評価手法がないことから、具体的なガイダンスを提供
76 しない（注1を参照のこと）

77

78 光線力学療法に用いられる医薬品については、意図する薬理作用に元来付随する光化
79 学的な活性をもって開発されており、通常、これらについて追加的な光毒性の検討を
80 行う必要がない。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
81 における適切なリスク管理のために、トキシコキネティクスや組織分布の検討を行う
82 べきである。

83
84 本ガイドラインは、一般的に、ペプチド、蛋白質、抗体薬物複合体あるいはオリゴヌ
85 クレオチドに適用されない。さらに、すでに市販された成分について、APIあるいは添
86 加剤に新たな懸念要因（錠剤から局所用クリームへの剤型変更など）がなければ、本
87 ガイドラインは適用されない。

89 1.4 一般原則

90 医薬品の光安全性評価は、光化学的特性、非臨床試験のデータおよび臨床安全性情報
91 をふまえた統合的なプロセスである。光安全性評価は、ヒトでの有害事象の発生を防
92 ぐために、リスクを最小化する方策が必要とされるかどうかを決定することを目的と
93 する。

94 光安全性試験との関連で、従来から 4 つの異なる作用（光毒性、光アレルギー、光遺
95 伝毒性、光がん原性）が議論されてきた。光遺伝毒性（注 2 を参照のこと）および光
96 がん原性（ICH M3(R2) ガイドラインの注 6）の試験については、ヒトの医薬品に関し
97 て、現状で有用でないと考えられている。本ガイドラインでは、以下に定義する光毒
98 性と光アレルギーの作用のみを扱う。

- 99
- 100 ・ 光毒性（光刺激性）：光照射によって産生される光反応性物質に対する急性の
101 組織反応。
 - 102
 - 103 ・ 光アレルギー：光化学反応によって蛋白質付加体などの光反応生成物を形成し、
104 それにより引き起こされる免疫を介した反応。
 - 105

106 光感作性とは、光照射により惹起される組織反応に対し、時折使用される一般用語で
107 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
108 ために、光感作性という用語を用いないこととする。

109 化学物質が光毒性や光アレルギーを示すためには、以下の性質が重要である。

- 110 ・ 太陽光の波長内（290–700 nm）に光の吸収帯が存在する。
- 111 ・ UV あるいは可視光の吸収により、反応性に富んだ分子種を形成する。
- 112 ・ 光に曝露される組織（皮膚や眼）に十分な量が分布する。

113 これらの条件の一つでも当てはまらない場合には、通常その化合物は光毒性の懸念を
114 直接呈することがないと考えられる。しかし、光に対する皮膚の感受性亢進が間接的
115 メカニズムにより起きることもある。本ガイドラインで概説する試験は、一般的にそ
116 のようなメカニズムに対応していない（第 2.4 項も参照すること）。

117 2. 光安全性評価において考慮すべき要因

118 2.1 光化学的特性

119 光反応性を評価するためには、まず、化合物が290から700 nmの間の波長で光を吸収する
120 か否かについて考慮する。290から700 nmの波長においてモル吸光係数 (MEC) が1000
121 $\text{L mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ を上回らない化合物 (文献3) については、直接的光毒性を引き起こすほど
122 の光反応性がないと考えられる (詳細については注3を参照のこと)。

123 光による分子の励起は、エネルギー転移メカニズムにより、スーパーオキシドアニオン
124 や一重項酸素を含む活性酸素種 (ROS) を生成する。光反応性により別の分子 (光
125 付加体や細胞毒性を持つ光反応物質の形成など) を生じることがあるが、その場合で
126 あっても、通常は、同様に ROS が生成されると考えられる。このため光 (UV～可視領
127 域) の照射による ROS 生成は、光毒性の指標となりうる。

128 光安定性試験 (文献4) も光反応性を示唆しうる。しかしながら、これらの条件下です
129 べての光反応性物質を検出することはできず、光により分解することがそのままその
130 薬剤の光毒性を示唆するわけではない。このため、光安定性試験だけでは、さらなる
131 光安全性評価を必要とするかどうかを決めるべきでない。

132 光化学的特性の評価は、データの収集記録を容易に確認できる、科学的に質の高い基
133 準で実施されるか、または GLP/GMP に準拠して実施されるべきである。

134 2.2 組織分布/ファーマコキネティクス

135 光照射時に組織に分布する光反応性物質の濃度は、光毒性反応が生じるか否かを決定
136 する非常に重要な薬物動態学的パラメータである。この濃度は、化学物質の血漿中濃
137 度や、組織内の血流、血管から間質および細胞への分配、さらに組織内での結合、貯
138 留および蓄積などの様々な要因に依存している。曝露期間は、血漿や組織内半減期に
139 反映されるクリアランス速度に依存する。全体として、これらのパラメータによって
140 光反応性物質の組織内における平均滞留時間が決まる。

141 化合物の組織内での結合、貯留あるいは蓄積は、光毒性反応にとって決定的なもので
142 ない。光反応性が十分に高い分子であれば、血漿中あるいは細胞間質液中で到達する
143 濃度において光毒性反応を生じる可能性がある。しかしながら、血漿中半減期が長い
144 化合物や日光に曝される組織に長時間滞留する化合物、あるいは組織/血漿濃度比が高
145 い化合物は、半減期や滞留時間が短い、あるいは組織/血漿濃度比が低い化合物よりも
146 光毒性反応を引き起こしやすい。さらに、光化学反応が生じるのに必要な化合物濃度
147 を超えている時間が長ければ長いほど、ヒトは、より長く光毒性のリスクに曝される。

148 光毒性反応のリスクを無視できるという組織濃度の閾値は、科学的に存在し得るが、
149 現在のところ、すべての化合物に適用できる一般的な閾値を設定し得るだけのデータ
150 がない。しかしながら、ヒトにおける実際の、あるいは予想される組織内濃度に基づ
151 き、また、上述の要因を考察することによって、さらなる光安全性評価を必要としな
152 いと判断することは、ケースバイケースで可能である。その例としては、1) 全身の
153 総曝露量が非常に低い薬剤、あるいは2) 血漿中半減期や組織滞留時間が非常に短い
154 薬剤などが挙げられよう。

155 化合物の組織構成要素（たとえば、メラニンやケラチン）への結合は、組織での貯留
156 や蓄積が生じるメカニズムの一つである。メラニンとの結合により組織での化合物濃
157 度は増加するが、メラニン結合性のある薬剤に関するこれまでの経験から、メラニン
158 結合性のみでは光安全性に対する懸念にならないことが示唆されている。

159 単回投与による組織分布試験において、投与後の複数の時点で動物を調べることによ
160 り、一般的には、組織/血漿濃度比、組織滞留時間、滞留と蓄積のポテンシャルについ
161 て適切な評価が可能になる。そのような試験において血漿中あるいは組織中薬物濃度
162 の消失半減期を明らかにするためには、評価のタイムポイントを適切な間隔で設定す
163 べきである。

164 可視光により活性化され、内部組織における消失半減期の長い化合物に関しては、医
165 学的処置中に強い光の照射を受けてこれらの組織に損傷を生じる場合があることが知
166 られている。従って、光線力学療法に用いる医薬品のように、可視光で活性化され *in vivo*
167 で強い光毒性を有する化合物や、あるいは作用機序に基づいて光毒性を有することが
168 知られている化合物では、内部組織における分布を測定し、組織特異的半減期を推定
169 すべきである。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
170 ついては、光反応性を有することが知られていても内部組織におけるリスクを惹起す
171 ることがないであろう。

172 **2.3 代謝物に関して**

173 代謝により親化合物と大幅に異なるクロモフォアが生じることは通常ないことから、
174 一般的に代謝物について別途光安全性評価を行う必要はない。

175 **2.4 薬理学的特性**

176 多くの場合、薬物誘発性の光毒性は、化学構造に起因するものであり、薬理作用によ
177 るものでない。しかしながら、ある種の薬理学的特性（たとえば、免疫抑制作用、ヘ
178 ム代謝の攪乱作用）を持つ場合は、皮膚刺激や UV 誘発性皮膚腫瘍形成など、光誘発
179 性作用に対する感受性を増幅する可能性がある。本ガイドラインに概説されている試
180 験手法は、このようなタイプの間接的なメカニズムを検出するものでない。これらの
181 間接的なメカニズムの中には、他の非臨床の薬理/毒性試験により確認され、評価でき
182 るものがある。しかしながら、間接的メカニズムに関連した光毒性には、その他に、
183 ヒトでの使用経験の中で初めて明らかになるものもある。

184

185 **3. 非臨床光安全性試験**

186 **3.1 一般的概念**

187 非臨床光安全性試験に関しては、モデルシステムと適切な照射スペクトルの両方を考
188 慮した試験条件を慎重に選択することが重要である。理想的に、非臨床試験法は、高
189 い感度と特異度の両方（すなわち、低い偽陰性率と偽陽性率）を有していることが望
190 ましい。しかしながら、本ガイドラインに述べられている評価を行うために最も重要
191 なことは、非臨床光安全性試験が、偽陰性の頻度が低くなるような高い感度（すなわ

192 ち、高い陰性予測率)を有していることである。なぜなら、陰性結果の場合、通常さ
193 らなる光安全性評価を求められないからである。現在利用可能な非臨床試験法は*in*
194 *vitro*および*in vivo*共に、主に潜在的な光毒性を検出することに重点を置いているもの
195 であり、臨床的な光毒性に、必ずしもそのまま外挿できるとは限らない。

196 照射条件の選択は、*in vitro*および*in vivo*試験法のいずれにおいても重要である。我々が
197 通常曝露されている太陽光は、非常に幅広いスペクトルを有している。しかしながら、
198 太陽光は、明確に定義されたものでなく、緯度、標高、季節、時刻、天候などの様々
199 な要因によって変化し得る。さらに太陽光に対するヒトの皮膚の感受性も、様々な要
200 因(たとえば、スキンタイプ、解剖学的部位、日焼けの度合い)によって変化し得る。
201 標準的な太陽光の照射条件については、様々な機関において定義されてきた。ソーラ
202 ーシミュレータの光源の適切性を評価するためには、そのような標準規格(たとえば
203 文献5)を参照すべきであり、照度と照射量を照射スペクトルのUVA領域に基づいて標
204 準化すべきである。現行の*in vitro*および*in vivo*の光毒性試験法では、UVAで5~20 J/cm²
205 の範囲の照射量が用いられている。このUVA照射量は、夏の昼間に、温帯地域の海拔
206 ゼロ地点で長時間の屋外活動を行った場合に相当する。通常、ヒトでは、UVBで生じ
207 る日焼け反応により全体的な光照射量が制限されている。しかしながら、非臨床光毒
208 性試験法では、UVB照射量によって全体の照射量が制限されるべきでなく、試験法の
209 感度を下げずに十分なUVA照射量での試験を行うために(部分的にフィルターをかけ
210 ることにより)UVB量を減少させることもある。ヒト皮膚におけるUVBの曝露は表皮
211 に限定されるのに対し、UVAは毛細血管中の血液にまで到達する。それゆえに、全身
212 適用される医薬品においては、UVAに比べUVBによる光化学的な活性化が臨床上重要
213 でないと考えられている。しかしながら、光曝露を受ける組織に塗布される局所適用
214 製剤の場合には、UVB照射にも考慮する必要がある。

215 適切な光源(スペクトル分布、照度、および照射量)の選択とモニタリング、および
216 用いる手順については、試験方法に明確に記載されていなければならない(例、文献6)。

217 3.2 化学的試験法を用いた光反応性試験

218 医薬品開発者が光反応性評価の実施を選択した場合には、試験法の感度が適切である
219 ことを医薬品を用いて検証するべきである。そのような試験法の一つが、たとえば文
220 献7に記載されているROSアッセイである。データからは、この試験法は*in vivo*にお
221 ける直接的な光毒性物質を予見する上での感度が高いことが示されている。しかし、
222 偽陽性結果の割合が高いことから、特異度は低い。200 μMの試験濃度で、適切な条
223 件下で実施された場合、この試験法での陰性結果は光毒性の懸念が非常に低いことを
224 示すが、陽性結果は(どの濃度であっても)追加的評価を考慮すべき指標と考える。

225 3.3 *In vitro* 試験法を用いた光毒性試験

226 化学物質の光毒性誘発能を評価するために、多くの*in vitro*試験法が開発されてきた。
227 これらの試験法の一部は、医薬品の評価に用いるための検証が行われていない。ある
228 試験法は評価化合物を培養液に溶解して用いる試験法であり、このような方法の適格
229 性は化合物の溶解性に依存するが、薬物中の有効成分や添加物の評価に適することが

230 多い。その他に、組織表面へ直接適用される試験法もあり、これらは、局所投与を意
231 図した製剤全体としての評価に適切であろう。

232 最も広く用いられている*in vitro*の光毒性試験法は3T3ニュートラルレッド取り込み光
233 毒性試験（3T3 NRU PT）であり、これに関しては該当するOECDガイドライン（文献6）
234 がある。この手法は、水溶性物質に関して現在もっとも適切な*in vitro*スクリーニング
235 手法であると考えられている。

236 この試験法に関してECVAMの実施した正式のバリデーションでは高い感度（93%）と
237 高い特異度（84%）が示されたが、企業体は経験的に特異度についてより低いものと
238 考えている。OECDガイドラインは、特に医薬品に関して検証されたものでない。医薬
239 品の低い特異度に対処するためには、OECDガイドラインを一部改変することが提唱さ
240 れている（注4を参照のこと）。提唱されたこれらの改変は、医薬品の試験として適切
241 である。3T3 NRU PTの感度は高く、この試験法で陰性結果が得られた化合物につい
242 てはヒトで光毒性を生じる懸念が非常に低いと考えられる。しかしながら、3T3 NRU PT
243 で陽性結果が得られた場合は、臨床的な光毒性を必ずしも示唆するものでないが、追
244 加的評価を考慮すべき指標と考えるべきである。

245 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320 nm以下
246 の光を減衰するフィルターの使用が当初推奨されていた（文献6）。しかしながら、用
247 いられる光源とフィルターを適切に設定することによって、UVB対UVAの比率を調整
248 し、UVBによる光毒性の評価を可能とすることができる。UVBはほとんど表皮より下
249 に到達しないことから、UVBによる光毒性は全身適用される医薬品においてほとんど
250 問題とならない。しかしながら、UVBによる光毒性は、局所適用される製剤に関係し
251 てくる。UVB域の波長を主に吸収する局所製剤で*in vitro*の評価を必要とする場合には、
252 改変した照射条件（上記参照）で3T3 NRU PTを実施しても良い。あるいは、UVB耐
253 性のより高い*in vitro*の皮膚モデルを用いても良い。

254 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
255 るまでの様々な局所適用物質の試験が可能となる。再構築ヒト皮膚を用いてこれまで
256 に開発された試験法は、照射の有無により細胞の生死を測定するものである。そのよ
257 うな試験法では、ヒト皮膚に対する既知の急性光毒性物質を検出することが可能であ
258 ると考えられる。しかし、*in vivo*のヒト皮膚よりも感受性が低く、陽性反応を生じる最
259 低用量が高い試験法もある。したがって、使用する試験法の感度を理解し、より高濃
260 度の製剤の使用や照射時間の延長など、妥当かつ可能な試験法の条件を適宜調整する
261 ことが重要である。

262 投与経路によらず、眼における光毒性を特異的に評価できる*in vitro*モデルは存在しな
263 い。3T3 NRU PTやヒト皮膚再構築試験法で陰性結果が得られれば、リスクが低いこと
264 を示唆できるかもしれないが、眼の光毒性に対するこれらの試験法の予測性は不明で
265 ある。

266 3.4 全身適用薬の *in vivo* 光安全性試験

267 全身適用薬の光毒性試験は、モルモット、マウス、ラット等の様々な動物種で実施さ
268 れている。標準的試験デザインは確立されていないため、以下に述べる要素を現時点
269 で最良の方法として使用しても差し支えない。

270 動物種の選択にあたっては、照射に対する感受性（最小紅斑量）、熱に対する忍容性、
271 対照物質における成績を考慮すべきである。有色およびアルビノのいずれの動物モデ
272 ルも利用可能である。光毒性の検出のためには、アルビノのほうが有色動物よりも感
273 受性が高い傾向があるが、標的組織に十分な曝露が行えない場合、メラニンに著しく
274 結合するAPI（第2.2項を参照のこと）に対して有色動物の使用を考慮すべきである。

275 *In vivo*の光毒性試験を実施する場合には、試験をデザインする前に、化合物の薬物動態
276 学的プロファイルに関する情報を得ておくことが望ましい。これは、動物への照射を
277 T_{max} 付近にて確実にを行い、意図する臨床曝露に対応して適切な試験期間を選択できるよ
278 うにするためである。関連する薬物動態学的データをまだ入手していない場合には、*in*
279 *vivo*光毒性試験の一環として収集すべきである。

280 光毒性は、通常、急性反応であるが、*in vivo*の試験法の試験期間について慎重に考える
281 べきである。光に曝露される組織における反復投与後の化合物の蓄積は、光毒性反応
282 を増大させる可能性がある。同様に、各投与後の反復照射も、損傷の蓄積により光毒
283 性反応を増大させる可能性がある。一般に、可能であれば臨床で用いられる投与経路
284 を使い、試験の投与期間は1日あるいは数日間までとするので十分である。投与後 (T_{max}
285 付近で) の照射については、単回あるいは連日反復実施のいずれを選択してもよい。

286 全身適用薬の非臨床 *in vivo* 光毒性試験における投与量を選択する際には、ヒトでのリ
287 スクアセスメントに資するものとすべきである。これらの試験における最高投与量は、
288 ICH M3(R2) ガイドライン第 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
289 の規定に準じて決定す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
290 る場合、通常、低用量での検討は必要でない。しかしながら、陽性結果が予測される
291 場合は、追加的用量群を設定することにより、 C_{max} の比較を考慮しつつ、無毒性量に
292 基づくリスクアセスメントを行うことが可能となる。溶媒対照群および非照射投与群
293 の設定により、化合物に関連した光毒性を特定し、照射によらず誘導される有害事象
294 と照射により誘導される有害事象を識別することができる。動物で設定可能な最大全
295 身曝露量が臨床曝露量を下回る場合は、陰性結果が得られたとしても、ヒトでのリス
296 クを予測する上で信頼性に疑問が残る。

297 通常、紅斑発現照射量の閾値未満の照射において、化合物により誘導されるもっとも
298 鋭敏な光毒性の初期徴候は、紅斑とその後発現する浮腫である。反応の種類は、化
299 合物により異なる可能性がある。光毒性反応が確認された場合は、それぞれにつき用
300 量および時間依存性の評価を行い、可能であれば、無毒性量を決定すべきである。追
301 加的エンドポイント（皮膚の初期炎症マーカー、急性の刺激性を示唆するリンパ節の
302 反応など）を設定することにより、ハザードの特定が可能になるかもしれない。

303 400 nm超の光を吸収する全身適用薬に関して、動物で光毒性試験を行う場合に、網膜
304 の光毒性は、詳細な病理組織学的評価を用いて検討すべきである。400 nm未満の光し
305 か吸収しない化合物に関しては、そのような光の角膜、水晶体および硝子体での透過

306 が限定的であり、成人の網膜に到達しないことから、網膜における評価を通常必要と
307 しない。

308 *In vivo*光毒性試験は、正式に検証されていないため、医薬品を含む適当な陽性対照物
309 質を用いることにより、適切に使用できることを示す必要がある。試験法の適切性を確
310 立するためには、ヒトにおいて光毒性を示し、複数の化学的分類および光毒性発現機
311 序からなる化合物を含めて検証すべきである。網膜光毒性に関する陽性対照物質とし
312 ては、可視光領域（400 nm超）に吸収を有するものが推奨される。ある*in vivo*試験法
313 が正式に検証されるか、あるいは一般に受け入れられ、試験実施施設で確立されてい
314 る場合には、各試験における陽性対照物質の同時使用を必要としない。

315 全身適用薬についての光アレルギー試験は推奨されない。全身適用後のヒトにおける
316 光アレルギー反応はまれであり、全身適用薬に関する非臨床光アレルギー試験法は確
317 立されていない。

318 **3.5 経皮適用薬の*in vivo* 光安全性試験**

319 動物種の選択や、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
320 る内容が、経皮投与の場合においても適用される。経皮適用薬では、一般的に臨床製
321 剤を用いた試験を行うべきである。可能な限り、予定される臨床投与条件を採用する。
322 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
323 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
324 に基づいて評価すべきである（第3.4項を参照のこと）。試験法の感度については、適
325 切な陽性対照物質を用いて示すべきである。経皮適用薬の光毒性試験において、全身
326 的な薬物濃度の評価は一般的に必要なない。

327 経皮投与の医薬品の場合、接触光アレルギーについては急性光毒性（光刺激性）と共
328 に、非臨床試験で評価されてきた。しかし、このような試験法の正式なバリデーショ
329 ンは行われていない。これらの試験で観察される急性光刺激はヒトにも関係すると考
330 えられるが、ヒトの光アレルギーに対して、これらの試験の予測性は不明である。製
331 造販売承認申請のためには、非臨床光アレルギー試験が一般的に推奨されない。

332 **4. 臨床における光安全性評価**

333 ヒトでのデータ収集が必要とされる場合には、臨床試験での標準的な有害事象報告か
334 ら、光安全性に目的を絞った臨床試験にわたる多くのオプションが存在する。詳細な
335 方法についてはケースバイケースで決定される。
336

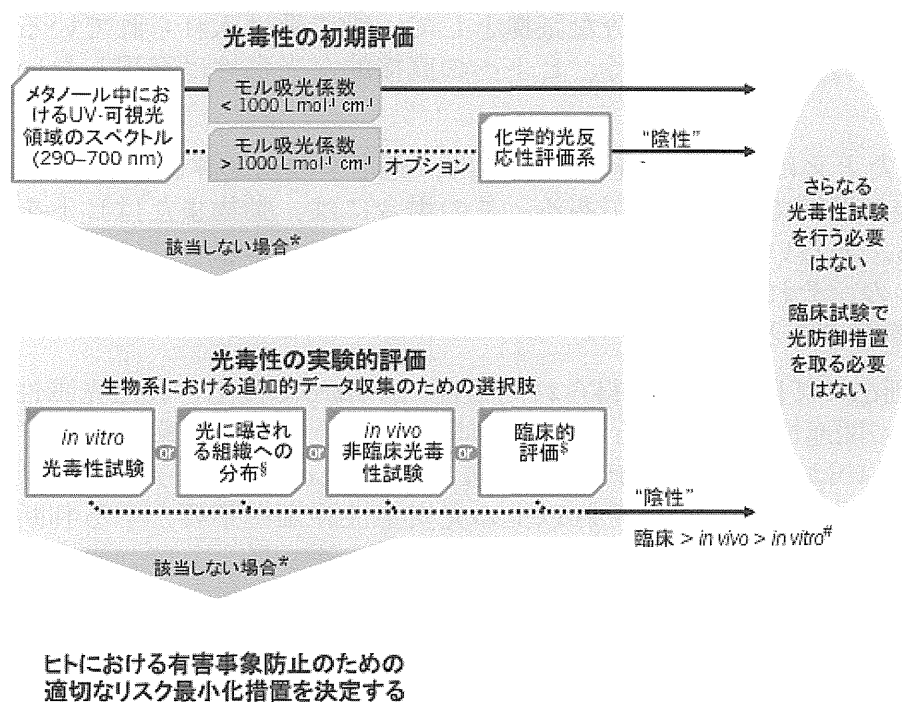
337 **5. 評価手法**

338 光安全性評価の方法の選択は、薬剤開発者に一任されている。ICH M3(R2) ガイドライ
339 ンでは、外来での臨床試験に先立ち、光化学的性質および薬理学的/化学的分類に基づ
340 く光毒性の初期評価を行うよう提案している。UV～可視光領域の吸収スペクトルの評
341 価は、これを行えばさらなる光安全性評価を行う必要がなくなる場合もあることから、
342 初期評価の手法として推奨される。さらに、ヒトへのリスクおよび追加的試験の必要
343 性に関してさらに多くの情報を得るためには、皮膚および眼への分布を評価してもよ

344 い。その後、必要ならば、光毒性の実験的評価 (*in vitro*、*in vivo*試験あるいは臨床的な
345 評価) を多数の被験者への曝露 (第Ⅲ相試験) を行う前に行うべきである。

346 図1に光毒性評価方法の概要を示す。図は、本ガイドラインの本文で概説された評価方
347 法に基づく。評価方法はフレキシブルである。特定の状況において、評価の一部は任
348 意であり、行う必要がない場合もある。

349



350

351

352 5.1 全身適用薬に推奨される評価手法

353 5.1.1 光毒性ポテンシャルの評価

354 その物質の MEC が $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (290-700 nm) を超えない場合、光安全性試験の
355 実施は推奨されず、ヒトにおいて直接的な光毒性は発現しないものと考えられる。しか
356 しながら、まれではあるが、間接的メカニズムによる光毒性 (偽ポルフィリン症やポ
357 ルフィリン症など) が起きる可能性が排除できないことに注意すべきである。MEC が
358 $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 以上である化合物に関しては、薬剤開発者が光反応性試験の実施を選
359 択する場合、陰性結果によってそれ以上の光安全性評価を不要とする判断を支持す
360 ることができる (第 3.2 項を参照のこと)。それ以外の場合には、その物質の非臨床/臨
361 床光安全性評価を実施すべきである。化学的分類上関連する化合物の光毒性に関して

362 入手可能なデータについては、取るべきアプローチに関する情報がそこから得られる
363 可能性があるので、評価すべきである。

364 5.1.2 光毒性の実験的評価

365 3Rの原則に従って動物の使用を減らすために、動物試験を行う前に、一般的には検証
366 された*in vitro*の評価法を考慮すべきである（たとえばDirective 2010/63/EUを参照のこ
367 と）。薬剤開発者が*in vitro*のアプローチを選択する場合、現在のところ、3T3 NRU PT
368 が最も広く用いられている試験法であり、多くの場合、最初の光毒性試験として考慮
369 される。感度の高い3T3 NRU PTは陰性結果の予測性に優れていることから、陰性結果
370 はその化合物に光毒性がないとする十分な証拠として一般に受け入れられている。こ
371 の場合、さらなる試験の実施は必要なく、ヒトへの直接的な光毒性は発現しないもの
372 と考えられる。

373 いくつかの条件下（たとえば難水溶性化合物）では、光毒性の初期評価として*in vitro*
374 の試験法を用いるのが適切でない場合がある。この場合には、動物またはヒトを用い
375 た評価が考慮される。あるいは、薬剤の分布データが入手できる場合には、ケースバ
376 イケースであるものの、それ以上の光安全性評価を不要とする判断を支持することが
377 できる（第2.2項を参照のこと）。

378 *In vitro*の光毒性評価法にて陽性結果が得られた場合、*in vitro*で検出された光毒性の*in*
379 *vivo*における反応との関連性を評価するために、動物を用いた光毒性試験を実施するこ
380 とが可能である。あるいは、薬剤の分布データにより、*in vivo*における光毒性のリスク
381 が非常に低いと判断される場合には、それ以上の光安全性評価を不要とする判断を支
382 持することができる（第2.2項を参照のこと）。又は、別の選択肢として、光安全性リ
383 スクを臨床において評価したり、光防御手段を利用して管理することも可能である。
384 適切に実施された動物あるいはヒトにおける光毒性試験の陰性結果は、*in vitro*の陽性
385 結果よりも優先される。そのような場合、さらなる試験実施は必要なく、ヒトにおい
386 て直接的な光毒性は発現しないものと考えられる。動物試験において陽性結果が得られ
387 た場合でも、 C_{max} の比較を考慮した無毒性量に基づくリスク評価により、ヒトでの直接
388 的な光毒性が発現する懸念が少ないと判断できることもある。それ以外の場合には、臨
389 床評価が必要とされる。いずれの場合においても、適切に実施された臨床光毒性評価
390 で問題がないことが示された場合は、非臨床での陽性結果よりも優先される。*In vitro*
391 の光毒性試験における陽性結果は、その後化学的光反応性試験（ROSアッセイなど）
392 で陰性結果を得たとしても覆されない。

393 動物を用いた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、そ
394 の後に化学的光反応性試験あるいは*in vitro*光毒性試験を実施する必要がない。

395

396 5.2 経皮適用薬に推奨される評価手法

397 5.2.1 光毒性ポテンシャルの評価

398 有効成分および添加剤のMECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (290–700 nm) を超えない場合は、さ
399 らなる光安全性試験の実施が推奨されず、ヒトにおいて光毒性が発現しないものと思
400 えられる。MECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 以上の化合物についても、光反応性試験（ROSアッ