

## 光毒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）  
                笛木 修（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）  
                関澤 信一（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）  
                細井 一弘（参天製薬株式会社、日本製薬工業協会）  
                岩瀬裕美子（田辺三菱製薬株式会社、日本製薬工業協会）  
                中村 和市（塩野義製薬株式会社、日本製薬工業協会）  
                白菊 敏之（大塚製薬株式会社、日本製薬工業協会）  
                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）

### 研究要旨

本研究は、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験のあり方に関して、現状を検証し、問題点を抽出し、以てICHにおける国際協調ガイドライン策定に貢献することを目的に行っている。本年度は、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）の策定に関する専門家作業部会（EWG）の作業をstep 4に到達させ、ICH S10ガイドライン文書の和訳を行い、国内パブリックコメント対応案を作成中である（年度内完成予定）。ICHでは、S10に関わる作業が終了し、今後、安全性に関するいくつかの新しいトピックが開始される予定である。これを受けて、本研究グループとしては、当面ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」に関するQ&A策定に貢献することを目的とした研究に移行することを予定し、事態の変化に即応できる体制を整えるものである。

キーワード：光安全性試験、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

本研究の目的は、医薬品の非臨床安全性評価における光毒性試験のあり方に関して、現状を検証し、問題点を抽出し、以てICHにおける国際協調ガイドライン作成に貢献することである。

### B．研究方法

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）の策定に関する専門家作業部会（EWG）の本年度の作業は、平成25年6月のICHブリュッセル会議と、同年11月のICH大阪会議における対面会合と、平成25年9月17日・10月1日・10月21日・10月28日に4回開催された電話会議、さらに頻回の電子メール交換によって行われた。後述するように、ICH S10 EWGの作業はICH大阪会議においてstep 4に到達し、その成果と

してのICH S10ガイドラインは日米EU 3 極等に配信され、各国 / 地域においてstep 5作業が行われつつある。

本研究グループは、S10ガイドラインに関する各パーティの意向等について検討・検証し、それに基づいてICH S10 EWGにおける日本側メンバーの意思統一を行い、その結果をS10 EWGでの議論に反映して、ICH S10 EWGの作業を支援した。そのために、本研究グループは、主として電子メールによる情報共有と意見交換を頻繁に行うと共に、平成25年4月15日・4月22日・5月29日・平成26年1月23日の4回の分班会議（開催通知・議事録を資料1として添付）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

既述内容と重複するが、ICH S10 EWGの作業は、ICH大阪会議においてstep 4に到達し、成果としてICH S10ガイドライン(資料2として添付)を得た。

これを受けて、本研究グループは、日本におけるstep 5作業を支援するために、ICH S10ガイドラインの和訳版(資料3として添付)を作成した。

なお、このほかに、本研究グループは、国内パブリックコメント対応案も作成中である(年度内完成予定)。

#### D . 考 察

ICH S10ガイドラインの特徴は、従来型のtiered approachでなく、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するintegrated approachを採用したことである。すなわち、医薬品開発者は、各試験の重みや申請する地域を考慮してリスクアセスメントを行うものであり、「ケースバイケース」の前提で、規制当局との意思の疎通をよくして光安全性について適切な対応を図ることを要求される。

ICH S10ガイドラインの概略は、以下の通りである。

##### [ 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。

##### [ 対象 ]

- 全身投与医薬品の新規医薬品有効成分(API)及び新規添加物、皮膚パッチを含む皮膚適用医薬品の臨床処方、光線力学療法医薬品に適用される。
- 眼局所投与薬については、適切な試験法がないので、特定のガイダンスを行わない。
- ペプチド・蛋白・抗体(蛋白)抱合物・オリゴヌクレオチドは、対象としない。
- 既市販品については、たとえば錠剤から外用薬への処方変更の場合のように、新たな懸念が生じない限り、対象としない。

##### [ 取り扱うもの ]

- 光毒性(光刺激性): 光反応性化学物質に対する組織の急性光誘導性反応。
- 光アレルギー: 光化学反応による「光産物」(蛋白質付加体など)生成に基づく免疫学的反応。
- 「光感作性」という用語は、光毒性と光アレルギーを峻別するため、ガイドラインにおいて用いない。
- 光遺伝毒性と光発がん性は、適切な評価法がないので、ガイドラインにおいて扱わない。

##### [ 光アレルギー ]

- 全身投与医薬品に関しては、ヒトで光アレルギー発生が希であり、確立された方法がないので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品に関しては、公的に有効性が確認された方法がなく、既存方法のヒト光アレルギー予測性が不明確であるので、非臨床試験を推奨しない。
- 皮膚投与医薬品の光アレルギーに関しては、上

市されるべき処方を用いた臨床的評価がphase  
臨床試験において行われることを推奨する。

#### [ 一般原則 ]

- 光安全性評価は、光化学的特性の特定・非臨床試験・ヒトでの情報収集を有機的に統合し、柔軟に行う。
- 光安全性評価は、ヒトにおける副作用を防止するためのリスク低減化処置の必要性を決定するために行う。
- 光毒性・光アレルギーの評価においては、以下の3点が重要である。
  - ▶自然太陽光の範囲内での光吸収(290-700 nm)。
  - ▶紫外線・可視光線吸収に基づく反応性物質の産生。
  - ▶光に曝露される組織への十分な分布。
- 上記の内ひとつ以上が該当しなければ、通常、直接的な光毒性はないと考えられる。
- 間接的機構により皮膚の光感受性が増加する場合があるが、そのような機構は、対象としない。

#### [ 光化学的活性 ]

- 290-700 nmの間のどこかで光吸収がある。
- 290-700 nmにおける最大吸収のMECが $1000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ を超える。
- 原則的にメタノールを溶媒とする。
- 上記のいずれかが該当しなければ、通常、直接的な光毒性を誘導する光化学的活性はないと考えられる。

#### [ 光化学的反応性 ]

- 光による活性化は、活性酸素種(ROS)を産生する。
- したがって、紫外線・可視光線曝露後のROS産生は、光毒性誘導の可能性を示す指標となる。
- 光安定性試験は、単独で光化学的反応性の有無を決定するために用いるべきでない。

#### [ 組織分布 / ファーマコキネティクス ]

- 現時点では、光安全性にかかわるリスクを無視できる閾値を明確に定めることができない。
- メラニンやケラチンへの結合は、組織濃度の上昇や遷延性分布・蓄積に繋がることがあるが、それ自体で光安全性に関する懸念とならない。

- 組織分布・ファルマコキネティクスについては、関連するデータを基に、それらに係わる種々の要素について十分な考察を行い、更なる光安全性評価を必要とするか否かをケースバイケースで判断する必要がある。

#### [ 代謝物 ]

- 代謝によって母物質と明確に異なる光化学的特性を持つ物質が発生するとは通常考えられないので、代謝物に関する光安全性試験は不要である。

#### [ 薬理学的特性 ]

- 多くの場合、光毒性の有無は、薬理学的特性でなく、化学構造に依存する。
- 免疫不全やヘム代謝異常など一部の薬理学的特性は、光反応を促進する場合がある。
- ガイドラインは、これらの間接的機構による光毒性の評価について論じない。
- 間接的機構による光毒性は、通常非臨床薬理 / 毒性試験で検出・評価できることもあるが、ヒトでのみ発現するものもある。

#### [ 非臨床光安全性試験 ]

- 高い感受性を必要とする。
- ある試験の陰性所見が、それ以上の試験を必要としないことを決定する要因となるので、高い陰性予言性を必要とする。
- 現在使用できる*in vitro*および*in vivo*の試験は、光毒性誘導の可能性を検出するが、その結果が必ずしも直ちに臨床的光毒性の有無を予想できない。

#### [ 照射条件 ]

- 太陽光をシミュレートする光源の妥当性については、CIE-85-1989等を参照に標準化すべきである。
- 曝露および曝露量は、適応されるスペクトラムのUVA部分を基に標準化すべきである。
- UVAの曝露量は、 $5\text{-}20 \text{ J/m}^2$ が望ましい。
- UVBの影響を考慮して、部分的なフィルタリングを考慮し、試験に十分なUVA曝露量を確保すべきである。
- UVB照射は、皮膚適用医薬品(処方)の場合に

意義がある。

[ 化学的アッセイによる光反応性試験 ]

- ROSアッセイを用いることができる。
  - 感受性が高い。
  - 特異性は低い。
  - 200 μMでアッセイができた場合、陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
  - 陽性所見は、それがどの濃度で得られたものであっても、フォローアップ評価の必要性を示す。

[ *In vitro*アッセイによる光毒性試験 ]

- 3T3 neutral red uptake phototoxicity test ( 3T3 NRU-PT ) を用いることができる。
  - 感受性が高い。
  - 特異性は低い。
  - 陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
  - 陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。
- 再構成ヒト皮膚モデルを用いることができる。
  - 皮膚適用医薬品(処方)に適している。
  - ヒト*in vivo*皮膚より感受性が低いことがあるので、その場合、適当な条件調整が必要である。
  - 陰性所見は、光毒性を誘発する可能性がきわめて低いことを示唆する。
  - 陽性所見は、通常、フォローアップ評価の必要性を示す。

[ 全身適用薬の*in vivo*アッセイ ]

- 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
  - 曝露感受性(最少紅斑用量など)温度抵抗性、対照物質の結果。
  - 有色素動物か無色素動物か。
  - PKプロファイルの考慮。
  - 高用量設定、用量相関性、曝露時間。
  - 溶媒対照と非曝露対照。
  - 吸収波長が400 nmを超える化合物における網膜に対する評価。

- 光アレルギー試験は、推奨しない。

[ 経皮適用薬の*in vivo*光安全性 ]

- 動物種・系統の選択とアッセイデザインにおいて考慮すべき事項。
  - 全身投与医薬品に準拠。
  - 臨床処方を使用。
  - 全身PKプロファイルの考慮不要。
- 光アレルギー試験は、推奨しない。

[ 臨床光安全性評価 ]

- ヒト情報収集の方法には、通常の臨床試験における副作用報告から、所謂「dedicated clinical photosafety trial」まで、いくつかオプションがある。
- 正確な方策は、ケースバイケースで策定する。
- 米国では、皮膚適用医薬品について、上市処方による光刺激性の臨床的評価が推奨される場合がある。
- 日本では、「dedicated clinical photosafety trial」を国内で実施できないが、海外で実施されたもののデータを用いることができる。

[ 評価戦略 ]

- 医薬品開発者の選択に基づく柔軟な戦略。
  - 紫外線・可視光線吸収スペクトラムの測定を最初に行う評価として推奨する。これによって、さらなる光安全性評価が不要となる可能性がある。
  - 皮膚や眼への分布は、ヒトにおけるリスクの懸念とさらなる光安全性評価の必要性を示唆する。
  - 適当であると判断する場合、多人数への曝露が行われる前の光毒性評価(*in vitro*、*in vivo*、臨床)を行う。

E. 結論

ICHでは、S10に関わる作業が終了し、今後、安全性に関するいくつかの新しいトピックが開始される予定である。これを受けて、本研究グループとしては、当面ICH S9「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて」に関するQ&A策定に貢献することを目的とした研究に移行することを予定し、

事態の変化に即応できる体制を整えるものである。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

●中江 大 .安全性に関するトピックの動向 .ICH S10 .光安全性の評価 .医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス44, 440-443, 2013.

●西川秋佳,小川久美子,中江 大,三森国俊 . 医薬品のがん原性試験の歴史と課題 .レギュラトリーサイエンス学会誌 3, 165-173, 2013.

2．学会発表

●中江 大 .ICH S10専門家作業部会におけるICH S10ガイドライン作成作業の経緯と今後の展望 . 第40回日本毒性学会学術年会 (2013年6月,千葉県千葉市).

●野中瑞穂,小川久美子,小野寺博志,中江 大,西川秋佳 . 医薬品のがん原性の評価方法変更の提案について .ICH S1 EWGにおける検討内容 . 第40回日本毒性学会学術年会 (2013年6月,千葉県千葉市).

●中江 大 .S10:光安全性の評価 .第28回ICH即時報告会 (2013年7月,東京都渋谷区).

●中江 大 .ICHにおける非臨床光安全性評価に関するガイドライン制定の動向について .第20回岐山毒性病理セミナー (2013年11月,岐阜県岐阜市).

●中江 大 .S10:光安全性の評価 .ICH日本シンポジウム2013 (第29回ICH即時報告会)(2013年12月,東京都渋谷区).

H．知的所有権の取得状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

資料1:分班会議開催通知・議事録

資料2:ICH S1ガイドライン(英文 ICHウェブサイト掲載版)

資料3:ICH S10ガイドライン(和文)