

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
OECDプロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

令和5年度分担研究報告書

光安全性評価のための AOP ならびに IATA 構築

研究分担者 尾上 誠良
静岡県立大学 薬学部 教授

研究要旨

光線過敏症とは特定の化学物質摂取後、太陽光への曝露によって惹起される皮膚および眼における異常反応である。光線過敏症は医薬品のみならず、食品および化粧品等が原因となる場合も報告されており、新規化合物ならびに製品開発における光毒性リスクの回避は重要な課題となっている。光毒性カスケードの上流においては、化合物の光エネルギー吸収に伴う種々の光化学的イベントが認められ、特に光によって励起された化合物の光化学反応性は光毒性リスクに直接的に関係していると考えられる。本研究では光化学的イベントに焦点を置いた AOP を新規に作成するとともに、AOP を基盤とした IATA の開発を行い、動物実験に依存しない光安全性保障システム構築を指向した。

A. 研究目的

地球上に降り注ぐ太陽光のうち UVC 領域は DNA 損傷などの有害事象を惹起するものの、高エネルギーな短波長光を除けば本来は人体に対してほとんど無害である。しかし、ヒトに投薬された医薬品が体内で光と相互作用を起こすことによって、主に皮膚や眼において炎症、角質化、色素沈着などの有害反応を誘発することがあり、これを広義の光毒性と定義する。対象となるのが薬剤であった際にはこの有害事象を薬剤性光線過敏症と呼称するが、医薬品以外でもこれまでに多くの食品、化粧品等においても同様の光毒性反応が認められている。近年のオゾン層破壊に伴う紫外線量の著しい増加の背景もあって光毒性リスクへの注目が高まっており、光毒性発症機序解明ならびに評価系開発が精力的に進められている。ICH S10 ガイドライ

ンでは、化合物の i) 光反応性および ii) 露光部位（皮膚や眼）への分布が光毒性発現に重要な因子として明記されている。研究分担者らは先に光化学的評価方法として reactive oxygen species (ROS) assay を開発し、本データと皮膚内動態情報の組み合わせることで信頼性ある光安全性評価が可能となることを明らかにした。さらに ROS assay による光化学的特性および *in vitro* 皮膚内動態のデータを統合的に解析することで経皮適用化合物の光毒性リスクを効果的に予測できることを検証し、その予測データを用いることで動物実験代替法の開発を指向した検討を実施してきた。これらの検証結果を基に光毒性に関する AOP ならびに光安全性評価に関する IATA 案構築を試みており、当該年度は AOP の最終化ならびに IATA 案提出ならびに当該領域専門家による review 結果に

基づいて修正案作成に従事した。

B. 研究方法

B-1. 光毒性の AOP

研究分担者の尾上は、開発中の光毒性 AOP を専門家の意見に基づいて改変し、AOP wiki を更新した。

B-2. 光毒性 IATA

尾上は光毒性 IATA 案を作成するとともに、OECD expert group からのコメントに従って光毒性 IATA 案を修正した。

(倫理面への配慮)

本研究は、動物を用いない調査研究である。

C. 研究結果

C-1. 光毒性の AOP

既に光刺激性に絞った AOP を作成し、UV/VIS 吸収を pre-MIE, MIE を励起化合物からの ROS 産生, cell injury を KE, 最終的な Tissue response を inflammation とした。通常の AOP フォーマットにあわせて新たに“Organ level”を設け、“Phototoxic contact dermatitis”を追記した。

C-2. 光毒性 IATA

1st commenting round で提示されたコメントの多くは用語の定義・統一に関するもの

であり、コメントに従って適切に修正を行った。また、Case study の項目を新たに設けることを提案された。しかしながら、本来の case study は光安全性評価系を実際に使用している企業や団体が中心となって記載すべきものと考えている旨を返答し、現時点では対応しないこととした。光感作性に関する問い合わせも複数あったものの、本 IATA ではあくまでも光刺激性のみを対象としており、光感作性や光遺伝毒性は out of scope であることを明示した。In silico アプローチに関するコメントも複数あり、ツールに関する例示をもとめられたため、OECD QSAR toolbox をはじめとする評価系について追記した。光安全性評価を行ううえで代謝物に関する試験が必要ではないのかというコメントもあった。代謝物もターゲットにすることでより正確な光安全性評価に繋がる可能性もあるが、現時点で代謝物の試験が必須であることを示唆する根拠に乏しく、それ故にあくまでも ICH S10 に記載されているように親化合物を対象とした安全性評価に留めることとした。また、decision tree を考案し、IATA 中にあくまでも example として加えた。Expert からのコメントにおいて、薬物動態試験の必要性ならびにそのデータ解釈に関するものが複数あったため、一部の in vivo 評価系についてはあくまでも optional な位置づけとした。

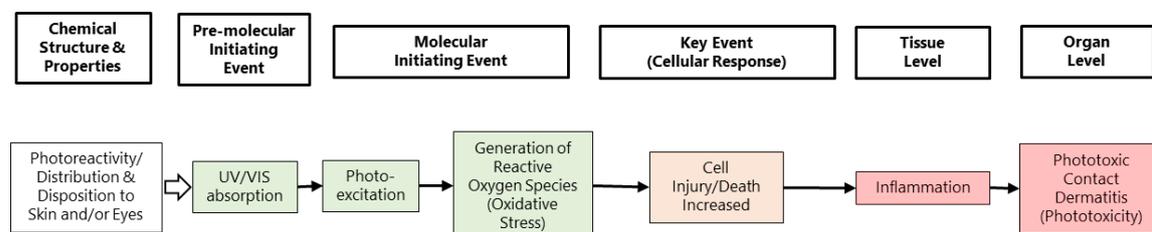


Figure 1. Flow diagram of the adverse outcome pathway and the intermediate steps associated with phototoxic responses.

D. 考察

D-1. 光毒性の AOP

専門家からのコメントに対し、必要に応じて修正を行う。

2024 年 4 月 17 日に WNT によって approve された旨の連絡を受けた。

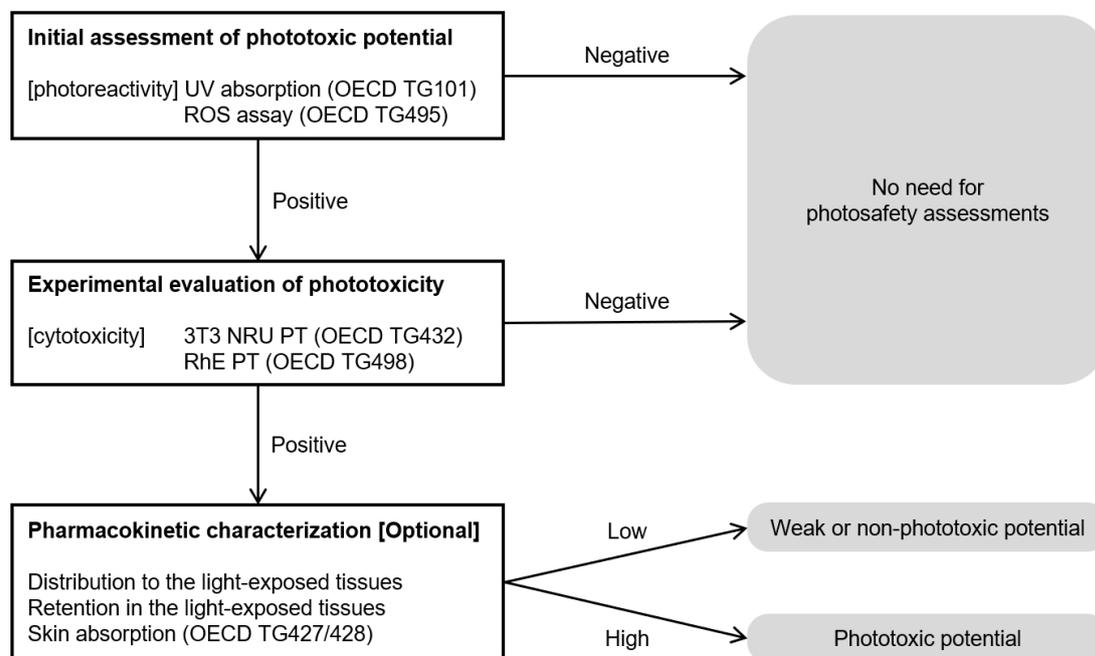


Figure 2: An example of integrated photosafety testing approach. In the 3T3 NRU PT, ‘equivocal phototoxicity’ prediction should be treated as positive.

D-2. 光毒性 IATA

専門家からのコメントや指摘事項に対応して修正作業を適切に行う。

E. 健康危険情報

特になし

F. 結論

2nd WNT commenting round でのコメントに対してそれぞれ適切に対応し、光安全性評価に関する IATA 案を最終化した。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Ueno K, Matsushita T, Sugihara M, Yamada K, Sato H, Onoue S. Solid lipid nanoparticles of lutein with improved dissolution behavior and oral absorption. *Pharmaceutical Development and Technology*, **28**, 877–883, 2023
2. Antara G, Sujana B, Yamada K, Misaka S, Prud'homme RK, Sato H, Onoue S. Stabilized Astaxanthin Nanoparticles Developed Using Flash Nanoprecipitation

to Improve Oral Bioavailability and Hepatoprotective Effects. *Pharmaceutics*, **15**, 2562, 2023

G-2 学会発表

1. Satomi Onoue : Development of ROS Assay for Photosafety Evaluation, Webinar Series on In Vitro Phototoxicity Testing (PETA Science Consortium International e.V.) “In Vitro Phototoxicity Testing Part 1: Methodological Overview”, 2023, October 4
2. 尾上誠良 : 薬剤科学のチカラ : 基礎・臨床融合によるモノづくり, 第 17 回 次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム (2023.9.16, 松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

H-1. 特許取得

なし

H-2. 実用新案登録

なし

H-3. その他

なし

