

ICH S10：藥品光安全性評估指引

(草案)

(Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals)

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 113 年 0 月

前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於 2013 年發布 ICH S10(Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals)指引，提供符合國際標準之光安全評估建議，提示支持人體臨床試驗及藥品查驗登記上市所需之評估。本指導原則應減少各區域之間對光安全性評價技術要求出現實質性差異的可能性。

目錄

一、引言	1
(一)指導原則之目標	1
(二)背景說明	1
(三)指導原則適用範圍	1
(四)一般原則	2
二、光安全性評估的考量因素	2
(一)光化學特性	2
(二)組織分佈/藥物動力學	3
(三)代謝物之考量	4
(四)藥理特性	4
三、非臨床光安全性試驗	4
(一)通則	4
(二)以活性含氧物產生進行光活性試驗	5
(三)體外光毒性試驗	5
(四)全身性給藥之體內光安全性試驗	6
(五)皮膚給藥之體內光安全性試驗	7
四、臨床光安全性評估	8
五、評估策略	8
(一)全身性投予之藥品評估建議	9
1.光毒性潛力的評估	9
2.光毒性的試驗評估	10
(二)經皮投予之藥品評估建議	11
1.光毒性潛力的評估	11
2.光毒性與光過敏性的試驗評估	11
六、附註	12
七、專有名詞注譯	14
八、參考文獻	16

ICH S10：藥品光安全性評估

一、 引言

(一) 指導原則之目標

本指導原則之目的是提供符合國際標準之光安全評估建議，提示支持人體臨床試驗及藥品查驗登記上市所需之評估，包括起始和後續額外的光安全評估要素，並應同時參考 ICH M3(R2) 規範第十四節的光安全試驗要求(參考文獻 1)。本指導原則應減少各區域之間對光安全性評價技術要求出現實質性差異的可能性。

本指導原則分為幾個章節：第二節討論光安全性評估的考量因素；第三節介紹現有非臨床光安全性試驗，但不描述具體的試驗策略；第四節提及臨床光安全性評估；第五節根據第二、三及四節敘述之考量與試驗方法，提供如何評估藥品於全身系統性暴露或經皮路徑給藥之光安全性。

藥品的光安全性評估應考慮使用非動物的替代方法或臨床數據來進行，以符合3R原則取代/減量/精緻化。

(二) 背景說明

ICH M3(R2)規範提供一些關於臨床研發執行光安全性評估時機的資訊，建議應先針對光毒性潛力進行初步評估，若合適的話，在大量受試者曝露前第三期進行實驗評估。同樣地，ICH S9 規範(參考文獻 2)也描述抗癌藥品光安全試驗的時機。然而，無論是 ICH M3(R2)或 ICH S9 規範都沒有提供試驗策略相關資訊。我國公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」，亦提及藥品應參考 ICH S10 規範執行光安全性評估。本指導原則即參考 ICH S10 規範，進一步說明執行光安全性試驗之必要性與時機，及可能的評估策略。

(三) 指導原則適用範圍

本指導原則一般適用於新活性藥品成分(active pharmaceutical ingredients, APIs)、經皮投予含皮膚貼片臨床配方使用之新賦形劑及光動力治療產品。

由於目前尚未有可信的體外分析方法及標準的體內試驗可評估眼睛的光毒性作用，因此，本原則不提供經眼投予藥品之光安全性評估指導(附註 1)。

光動力治療藥品研發是以光化學反應活性作為其藥理學的內在條件，這類藥品的額外光毒性評估通常不是必要的。然而，光動力治療藥品的毒理動力學和組

織分佈評估是必要的，以保障患者並有適當風險管理。

本指導原則一般不適用於胜肽、蛋白質、抗體藥品複合體或寡核苷酸產品。此外，亦不適用於已上市的產品，包含活性成分或賦形劑，除非此類產品有產生新的疑慮如劑型由口服錠劑改為局部外用藥膏。

(四) 一般原則

藥品的光安全性評估是一個綜合的過程，涉及光化學特性評估、非臨床試驗數據和人體安全性資訊。光安全性評估將用於決定是否必要採取風險最小化措施，以預防人體的不良反應產生。

已討論過的四種與光安全性有關的試驗，包含光毒性、光過敏性、光基因毒性及光致癌性。其中，光基因毒性(附註 2)和(光致癌性 ICH M3(R2)的附註 6)測試，目前不認為對人用藥品是有用的。本指導原則只探討光毒性和光過敏性作用，定義如下：

- 光毒性(光刺激性)：照光誘發組織對光活性化合物的急性反應。
- 光過敏性：在光化學反應後，形成光化產物(例如：蛋白質鍵結物所驅使的一種化合物媒介之免疫反應)。

光敏作用是一個常用術語，有時被用來描述照光引起的所有組織反應。然而，為了明確區分光過敏和光毒性，在指導原則中不使用光敏作用這個詞。

對於化合物會表現出光毒性和/或光過敏性，以下特性相當關鍵：

- 收自然陽光範圍內的光(290-700 nm)；
- 吸收紫外線/可見光後，生成活性反應物；
- 有足夠的生體分佈到光曝露組織(例如：皮膚、眼睛)。

如果這些條件中，有一個以上未符合，此化合物通常不會呈現直接的光毒性作用。然而，可能會發生透過間接機轉增加皮膚對光的敏感。指導原則提供的試驗概述通常不涉及這些機轉(見第 2.4 節)。

二、 光安全性評估的考量因素

(一) 光化學特性

光活性潛力評估的最初考量是化合物是否可以吸收波長 290 到 700 nm 間的光子。若化合物於波長 290 至 700 nm 間的莫耳消光係數(Molar Extinction Coefficient, MEC)不大於 1000 L/mol/cm(參考文獻 3)，則被認為不會引起足夠的

光活性作用而導致直接的光毒性風險(附註 3)。

分子經由光激發可能產生活性含氧物(Reactive Oxygen Species, ROS)，包含過氧化物陰離子(superoxide anion)和經由能量轉移機轉產生單重態氧(singlet oxygen)。雖然光活性可能導致其它分子作用(例如：形成光化加成物〔photoadducts〕或細胞毒性光化合物)，即使在這種情況下，也經常會產生活性含氧物。因此，照射紫外線或可見光後產生活性含氧物，可視為光毒性潛力的指標。

光安定性試驗(參考文獻 4)也可以提供光活性潛力的評估依據。然而，並不是所有的光活性化合物都可在這些條件下檢測到，且光降解產物本身並不意味著藥品具有光毒性。因此，僅以光安定性試驗結果，不應被用來確定是否需要進一步的光安全性評估。

光化學特性評估應在高品質科學標準及數據收集記錄一應俱全的條件下進行，或符合優良實驗室規範/優良製造規範 GLP/GMP 之規定。

(二) 組織分佈/藥物動力學

在光照暴露時，光活性化合物在組織的濃度是個重要的藥物動力學參數，用以確認是否會發生光毒性反應。這濃度取決於多種因素，例如血漿濃度、組織灌注、從血管分佈到間質和細胞區域，以及化合物在組織中的結合、滯留與蓄積。光活性化合物之暴露時間取決於清除率，即血漿或組織中之半衰期。總和來說，這些參數定義了光活性化合物於組織中的平均停留時間。

化合物在組織中的結合、滯留與蓄積，並不是光毒性反應的關鍵。如果化合物分子足以產生光活性作用，它可能會在血漿或間質液中達到的濃度下產生光毒反應。然而，化合物在陽光暴露之組織中具有較長的半衰期，或具有較高的組織對血漿藥品濃度比值，相較於較短半衰期或組織對血漿比值較低的化合物，會更可能產生光毒性反應。此外，化合物濃度長時間維持在光化學反應臨界水平之上，人體暴露時間越長，就越有光毒性的風險。

雖然組織濃度閾值低於光毒性反應濃度，科學上的風險性可以合理忽略不計，但目前還沒有數據可以描述所有化合物通用的閾值。儘管如此，在逐案基礎上，可以基於實際或預期的組織藥品濃度，並考量上述因素，提出光安全性評估可能是不必要的合理性，例子包含：(1) 藥品之全身性暴露量很低；或(2) 藥品具有非常短之血漿半衰期或組織停留時間。

化合物和組織物質(例如：黑色素、角蛋白)的結合，是發生組織滯留和/或蓄積的一種可能機制。雖然與黑色素結合可以增加藥品於組織中濃度，但以黑色素結合藥品的經驗推測，此類單獨結合並不會呈現光安全性的疑慮。

單劑量組織分佈試驗中，在動物給藥後多個時間點量測，通常會提供組織與血漿濃度比值、組織中停留時間及滯留/蓄積潛力的充分評估。評估時應依據藥品的半衰期選擇適當的時間點。

經由可見光激活的化合物，並在內部組織表現出長半衰期，已被證明在醫療過程中，暴露在強光照射下會對這些組織造成傷害。因此，對於具有強烈體內光毒性的化合物或根據其作用機制已知具光毒性，例如：光動力學治療藥品，針對其分佈到內部組織以及組織特定半衰期的測量，都應進行評估。若藥品只吸收紫外線或具有短的組織排除半衰期，即使其具光活性，似乎不會對內部組織構成危險。

(三) 代謝物之考量

代謝產物通常不需要單獨的光安全性評估，因為代謝通常不會產生新的、不同於母分子之發色團(chromophores)。

(四) 藥理特性

在大多數情況下，藥品誘導光毒性乃肇因於化學結構，而不是藥理作用。但是，某些藥理特性(例如：免疫抑制、干擾血基質恆定等)可以增強光誘發作用的敏感性，包括皮膚刺激性或紫外線誘導之皮膚腫瘤生成。本指導原則所述的測試策略，並未設計用以檢測這些間接機轉之光毒性。許多這類間接機轉光毒性作用可以在其它非臨床藥理/毒理試驗中發現及評估。然而，其它間接機轉有關之光毒性作用可能只出現於人體使用經驗。

三、 非臨床光安全性試驗

(一) 通則

非臨床光安全性測試中，仔細選擇模型系統和曝露於相關照射光譜的條件十分重要。理想情況下，非臨床試驗應具有高靈敏度與專一性(即低偽陰性和偽陽性比率)。然而，為了支持本指導原則所描述的評估策略，非臨床光安全性分析最重要的是具備高靈敏度，藉此產生低比率的偽陰性(即高陰性預測值)，因為檢測結果若為陰性，通常不需要採取進一步的光安全性評估。可用的體外和體內非臨床測試，主要聚焦於偵測到潛在的光毒性作用，其結果不一定可轉譯為臨床相關的光毒性作用。

照射條件的選擇對於體外和體內試驗都是非常重要的。自然陽光代表人類可能經常接觸的最廣泛的光暴露範圍。然而，日光本身並沒有很好的定義，其取決

於許多因素，包含緯度、海拔高度、季節、日光時間及天氣。此外，人體皮膚對自然陽光的敏感性，亦取決於許多個體因素(例如：皮膚類型、解剖部位和曬黑狀態等)。標準化的日光照射條件已由各組織團體定義，應考量這些標準(參考文獻 5)，以評估日光模擬器光源的合適性，並且應基於所使用光譜的 UVA 部分對輻照度和輻照劑量進行標準化。UVA 劑量範圍 5 至 20 J/cm² 已可用於目前的體外和體內光毒性試驗。此 UVA 劑量與夏季中午在溫帶地區和海平面上長時間戶外活動期間獲得的劑量相當。在人體中，UVB 引起的曬傷反應通常會限制總日光暴露量。然而，在非臨床光毒性試驗中，不應為了考量 UVB 的量而限制整體照射，可藉由可能地減弱 UVB 的量部分過濾，在不降低檢測靈敏度的前提下，使相關的 UVA 劑量可被測試。UVB 光穿透進入人體皮膚，主要是侷限在表皮，而 UVA 可以達到微血管血液。因此，對於全身性作用藥品，由 UVB 照射引起的光化學活化之臨床意義不如 UVA 重要。然而，UVB 照射與施用於光曝露組織之外用製劑有關。

所選擇或監測的光源特性(光譜分佈、照度及劑量)及試驗流程，必須於試驗方法中詳盡敘述(參考文獻 6)。

(二) 以活性含氧物產生進行光活性試驗

若藥品研發者選擇評估光活性，則所用的測試方法應以合適的藥品在適當條件下測試，確認其靈敏度。活性含氧物分析即為這一類試驗(參考文獻 7)，數據顯示這個分析方法對於體內光毒性預測具高靈敏度，然而其專一性很低，造成高比率的偽陽性結果。該分析方法若在適當的條件下執行，且其測試濃度可達到 200 μM，所得之陰性結果將顯示其光毒性的可能性非常低。而陽性結果於任何濃度則僅可做為後續評估的指標。

(三) 體外光毒性試驗

數個體外測試方法已被發展用來評估化合物的光毒性潛力。有些分析尚未被認可使用於藥品。某些分析方法涉及溶解在細胞培養液中的化合物，這類的方法通常適用於藥品的活性成分或賦形劑，取決於其溶解性。其他分析方法涉及將測試物用於組織標本表面，適合用於局部使用的外用劑型。

光毒性評估最廣泛應用的體外試驗方式為經濟合作與發展組織(OECD)準則(參考文獻 6)中之"小鼠 3T3 纖維母細胞中性紅攝入光毒性試驗"(BALB/c mouse 3T3 cells neutral red uptake phototoxicity test, 3T3 NRU-PT)。此方法為目前公認最適合用於體外評估可溶性化合物。

雖然正式的歐洲替代方法驗證中心(ECVAM)針對此測試方法進行的驗證指

出，其靈敏度為 93%、專一性為 84%，但從藥廠的經驗推測其專一性低很多。經濟合作與發展組織最初的方法草案未針對藥品專一性進行驗證，因此推測需針對原方法進行部分修改，以解決在原料藥觀察到低專一性的問題(附註 4)。這些修改建議亦適合用於藥品。3T3 NRU-PT 的靈敏度很高，若化合物在此測試方法呈現陰性，則其在人類中具有光毒性作用的可能性很低。然而，在 3T3 NRU-PT 試驗呈現陽性結果，不應被認為是臨床光毒性風險絕對的指標，而是做為一個後續需再評估的指標。

BALB/c 小鼠的 3T3 細胞株對於 UVB 敏感，最初建議的照射條件(參考文獻 6)納入使用濾鏡來減少短於 320 nm 波長。然而，依據所使用的光源與濾鏡，調節 UVB/UVA 比值，使得可以在試驗中評估 UVB 誘導的光毒性。UVB 誘導的光毒性對於全身性暴露的藥品來說，發生機率不高，因為 UVB 僅微量的穿透表皮。然而，UVB 誘導之光毒性作用與外用藥品較有關係，對於主要在 UVB 範圍內吸收的外用藥品且須進行體外評估者，可以考慮使用改變照射條件的 3T3 NRU-PT 試驗(如上述)，或是考慮使用對 UVB 耐受性更好的體外皮膚模型。

具有角質層的重建人體皮膚模型，可用於測試不同類型的局部給藥成分，範圍從純化合物到最終臨床製劑。使用重建人體皮膚模型之分析方法發展至今，皆是用以測量組織在有無光照射下的細胞存活率。這類分析方法似乎能夠檢測已知的人類皮膚急性光毒性化合物。然而，某些分析顯示此方法之靈敏度低於體內人體皮膚實際之狀況，其引起陽性反應之最低濃度可能高於活體內人體皮膚的濃度。因此，重要的是要了解所選用分析方法的靈敏度，若可能且合適的話，應調整試驗的條件，例如，測試較高強度的劑型、增加曝露時間等。

無論藥品投予的途徑為何，都沒有專門評估眼睛光毒性的體外模型。雖然 3T3 NRU-PT 試驗或重建人類皮膚模型為陰性可推測為低風險，在缺乏資料的狀況下，這些測試對於眼睛光毒性的預測價值仍是未知的。

(四) 全身性給藥之體內光安全性試驗

經全身性給藥之化合物的光毒性測試已在不同的動物品系執行，包括天竺鼠、小鼠及大鼠。目前沒有建立標準化的試驗設計，因此須考量下列因素，以得到最佳的試驗方法。

對於物種的選擇，應考量光照敏感性(例如：最低致紅斑劑量)、熱耐受性及參考化合物的特性。有色素或非色素動物模型皆可選擇，雖然非色素皮膚較色素皮膚對於光毒性測試敏感，當選擇物種/品系無法確保於標靶組織具適當暴露時，應考量使用色素皮膚動物模型，特別是應用於活性成分與黑色素顯著結合的情況(見 2.2 節)。

若執行體內光毒性試驗，在設計試驗前，最好能知道此化合物之藥物動力學

特性，以確定光照刺激在最大濃度時間($T_{\max}$)前後執行，有助於選擇臨床暴露相關之試驗時間點。若未獲得相關資料，則應在體內光毒性試驗一併收集相關資訊。

雖然光毒性是典型的急性反應，體內試驗評估的時間點仍應仔細考量。在重複劑量給藥後，相關光暴露組織中化合物的累積，可能導致光毒性反應的增加。同樣地，重複照射會使傷害累積進而增加光毒性反應。通常如果可行的話，使用臨床給藥途徑、一天至數天的給藥期間的試驗應較為合適。給藥後於 $T_{\max}$ 附近可以使用單次或重複的每日光照刺激。

全身性藥品若執行體內非臨床光毒性試驗，其劑量選擇應可支持有意義的人體風險性評估。針對此類試驗之最高劑量，符合 ICH M3(R2)第 1.5 節中關於一般毒性試驗的建議，被認為是合適的。若最大劑量為陰性結果，通常不需要測試較低的劑量。然而，若預期為陽性結果，其它劑量組可支持無明顯不良反應劑量 NOAEL 為基礎之風險評估，通常須考量與 $C_{\max}$ 之比較。基劑組(Vehicle)以及無光照刺激對照組可支持合適的分析及區分光照刺激或非光照刺激之間誘導的不良反應。若在動物體內的最高暴露量仍低於臨床暴露量，則以此陰性結果用來預測對人類的風險是有疑慮的。

化合物引起的光毒性之最敏感的早期徵兆通常是紅斑，然後是一般亞紅斑性光照劑量(sub-erythemogenic irradiation dose)下的水腫。反應的類型依化合物類別而有所不同。任何確定的光毒性作用，除應評估是否具劑量和時間依存性，可能的話，應建立 NOAEL 值。另外，可由其它的評估指標進一步支持危險辨識(例如：在皮膚或淋巴結的早期發炎標記，顯示有急性刺激)。

若動物光毒性試驗中，藥品系統性暴露會吸收超過波長 400 nm 的光，則必須由詳細組織病理學來評估視網膜的光毒性作用。若全身性給藥之化合物只吸收波長 400 nm 以下的光，則不再需要評估視網膜光毒性，因為此波長對於成年人角膜、水晶體及玻璃體之穿透率有限。

執行未正式確效的體內光毒性試驗，應使用合適的參考化合物來證明其具適當的效能，包括使用對人體具有光毒性且代表不同化學類別和光毒性機轉的化合物，以確定試驗的適當性。針對視網膜光毒性，建議使用的參考化合物，其吸收光波長應在可見光範圍(即大於 400 nm)。若體內光毒性試驗已被正式確效，或已經普遍被接受且在試驗設施中建立，則不會要求同時使用陽性對照化合物。

對於全身性投予的藥品，不建議執行光過敏性試驗。光過敏性反應在人體全身性投予之藥品非常少見，而且對於全身性給藥的化合物還沒有確立的非臨床光過敏性試驗。

(五) 皮膚給藥之體內光安全性試驗

針對探討全身性給藥途徑的主要建議，也適用於皮膚給藥，包括物種選擇、

試驗期間，以及光照刺激條件。對於皮膚藥品，通常應以臨床給藥劑型進行試驗，盡可能使用臨床擬給藥條件為範圍，曝露區域照光刺激應在給藥後特定時間內進行，且給藥及光照間距應依照製劑的具體特性提供合理的說明。光毒性作用應依據相關的觀察指標(見第 3.4 節)來進行評估。應使用適當的參考化合物，來證明分析的靈敏度。皮膚光毒性試驗通常不需評估全身性藥品濃度。

對於皮膚用藥，接觸光過敏性常常與非臨床急性光毒性(光刺激)試驗一起評估。然而，對於此試驗尚無正式的確效，當試驗中觀察到與人體有關的急性光刺激性，其對於人類光過敏的預測性仍是未知的。就法規監管目的而言，通常不建議這類的非臨床光過敏性試驗。

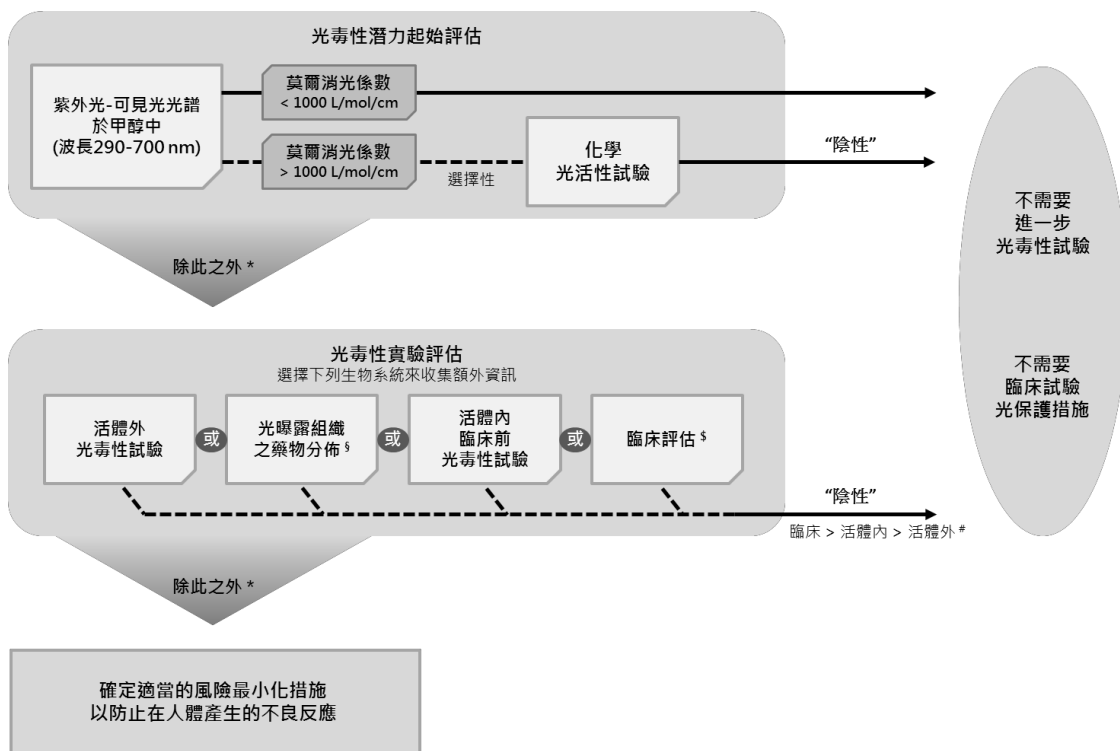
四、 臨床光安全性評估

如果有必要，有各種不同收集人體數據的選擇，從標準的臨床試驗不良事件報告到專屬的臨床光安全性試驗皆可。精準的策略須依逐案討論原則來決定。

五、 評估策略

光安全性評估策略的選擇是由藥品研發者決定。ICH M3(R2)根據光化學特性及藥理藥化分類，應於首次人體臨床試驗執行前進行光毒性潛力之初始評估。在初始評估中，建議包括 UV 至可見光譜的吸收特性，以排除進一步的光安全性評估。此外，可評估對皮膚和眼睛的組織分佈，以進一步了解對人體的風險和進一步測試的建議。然後，如果合適的話，光毒性潛力的實驗評估(非臨床體外或體內，或臨床)應在大量受試者暴露前進行(第三期臨床試驗)。

圖一為可能的光毒性評估策略概述。該圖是根據指導原則中本節概述的策略。策略是靈活的，根據特定的情況，某些評估是可選的，某些則可能可以不執行。



* “除此之外”:數據無法支持此化合物為低光毒性潛力或尚未完成(未進行分析/試驗/評估)

適當的體內光毒性試驗結果為“陰性”可取代體外試驗之陽性結果。設計及執行良好的臨床光毒性評估若顯示沒有疑慮，可取代所有非臨床評估之陽性結果。體外光毒性之陽性結果在某些案例中亦可因藥品組織分佈數據被認為是無光毒性風險(詳見內文)。在我國，以即將上市配方執行之臨床光毒性試驗足以支持經皮膚給藥途徑之藥品審核上市。

§ 臨床評估的範圍可包括臨床試驗之標準不良反應事件報告書到專屬的臨床光安全性試驗。

§ 藥品組織分佈不是皮膚外用藥品的光毒性考量。

圖一、經全身性及皮膚給藥途徑藥品可能執行之光毒性評估策略概述

(一) 全身性投予之藥品評估建議

1. 光毒性潛力的評估

若該化合物的莫耳消光係數(MEC)小於 1000 L/mol/cm(介於 290-700 nm 之間)，不建議進行光安全性試驗，並預期對人體沒有直接的光毒性作用。然而，應

該注意透過間接機轉(如 pseudoporphyria or porphyria)產生之光毒性作用，雖然不常見但卻有可能發生。對於化合物具有或超過 1000 L/mol/cm 的莫耳消光係數，若藥品研發者選擇執行化學光活性試驗並為陰性結果，將可支持並決定不需要進一步的光安全性評估(見第 3.2 節)。否則，都應進行該化合物的非臨床和/或臨床光安全性評估。此外，應該評估化學分類相關化合物的光毒性現有資訊，以提供可採取的評估策略。

2. 光毒性的試驗評估

為了減少動物的使用並遵循 3R 原則，通常在動物試驗前，應考慮使用確效過的體外方法評估。若藥品研發者選擇體外評估方法，則 3T3 NRU-PT 為目前最廣泛使用的分析方法，且在許多案例可視為光毒性評估的初始測試。3T3 NRU-PT 的高靈敏度導致良好的陰性預測性，並且通常接受陰性結果作為化合物不具有光毒性的充分證據。在這種情況下，不建議進一步的試驗，且預期對人體不具有直接的光毒性作用。

在某些情況下(例如：溶解度不佳)，可能不適合一開始以體外方式進行光毒性評估。這種情況下，可以考慮在動物或人體進行評估。或者，若可取得藥品組織分佈資訊，在某些個案中可以支持決定不需要進一步的光安全性評估(見第 2.2 節)。

若體外光毒性試驗結果為陽性，可執行動物光毒性試驗，以確認體外試驗顯示的潛在光毒性是否和體內試驗的反應具相關性。另外，在某些個案中，藥品組織分佈的資訊若能支持體內光毒性風險很低，則不需要進一步的光安全性評估(見第 2.2 節)。另一個選擇為於臨床環境中評估光安全性風險，或透過經光防護措施來進行管理。執行合適的體內光毒性試驗(在動物或人體)獲得之陰性結果，可取代體外試驗之陽性結果。在這種情況下，不建議進一步的試驗，且預期對人體不具有直接的光毒性作用。

在某些情況下，體內動物試驗若為陽性結果，可使用 NOAEL 為基礎進行風險評估，通常是考量與 C_{max} 之比較。否則，必須進行臨床評估。在所有的情況下，若明確的臨床光毒性評估指出無疑慮，可取代任何非臨床試驗的陽性結果。

體外光毒性試驗之陽性結果不會受到化學光活性試驗之陰性結果影響而否定(例如活性含氧物分析)。

當動物體內光毒性試驗或臨床光毒性試驗已執行的情況下，沒有理由需再執行體外的光毒性試驗。

(二) 經皮投予之藥品評估建議

1. 光毒性潛力的評估

若活性成分或賦形劑之莫耳消光係數不超過 1000 L/mol/cm(介於 290 至 700 nm 之間)，不建議進行光安全性試驗，並預期對人體沒有直接的光毒性作用。若化合物其莫耳消光係數值為大於 1000 L/mol/cm，但光活性試驗為陰性結果(例如活性含氧物分析)，可支持其無需進一步光安全性評估(例外見附註 5)。若有進一步評估的考量，應該評估化學分類相關化合物的光毒性現有資訊，以提供可採取的評估策略。組織分佈不是皮膚用藥的光毒性考量。皮膚用藥直接作用於皮膚，因此，除非投予區域不會經常曝露於太陽光，否則都假定是分佈於光線曝露的組織。

2. 光毒性與光過敏性的試驗評估

若可以達到適當的試驗條件(例如：測試濃度不受限於溶解度不佳，且可應用合適於 UVB 的劑量)，體外 3T3 NRU-PT 方法，可單獨用於評估活性成分或任何新賦形劑的光毒性潛力。若在體外方法未發現任何具光毒性之化合物，則臨床製劑的整體光毒性潛力可視為低風險。

某些臨床製劑特性會影響潛在的光毒性反應(例如：皮膚穿透、細胞內攝入)，則無法單獨使用 3T3 NRU-PT 方法來進行評估，因此，必要以臨床使用之劑型配方進行評估和/或在臨床試驗期間進行監測，以確認整體評估結果。

重建的人體皮膚模型可用於評估臨床製劑的光毒性潛力。在合適的試驗條件下(見第 3.3 節)，重建的人體皮膚分析結果為陰性，可推測此製劑的直接光毒性風險很低。在這狀況下，通常不建議進一步的光毒性試驗(例外見附註 5)。

若沒有合適的體外試驗方法，則起始試驗可在動物體內以臨床製劑進行光毒性測試。光毒性試驗在合適的體內動物模型執行，獲得之陰性結果可作為支持此製劑無直接光毒性風險之證據，通常不建議進一步的光毒性試驗(例外見附註 5)。或者，亦可於臨床環境中來評估光毒性潛力。

若皮膚用藥的活性成分或新賦形劑，其在波長 290 至 700 nm 間之莫耳消光係數超過 1000 L/mol/cm，除了光毒性試驗外，通常還會要求執行光過敏性試驗。由於非臨床光過敏性試驗之預測性未知，通常建議使用上市劑型於第三期臨床試驗中執行臨床評估。

透過皮膚貼片傳輸臨床皮膚用藥之光安全性可遵循本指導原則進行光安全性評估。但對於經皮傳輸給藥貼片，應同時進行皮膚及全身性光毒性評估。另外，對於整體風險評估，應該考慮預期的臨床應用方式例如：建議施用的皮膚區域及施用的持續時間和貼片基質的特性(例如：對 UV 和可見光不具穿透性)。

六、 附註

附註 1. 對於在相關波長光子會吸收的化合物，其莫耳消光係數值大於 1000 L/mol/cm，並且透過眼部途徑投予(例如：滴眼液、眼內注射)，應根據光毒性評估的一般原則評估其光毒性潛力。還應考量藥品在眼內的生物分佈以及眼睛的光學特性。關於化合物或化學分類相關化合物的任何資訊，皆應於整體性評估中予以考量。

化合物僅吸收波長短 400 nm 之光照並且以眼內注射於水晶體後(例如：在玻璃體內)，其視網膜光毒性的疑慮很低，因為只有波長大於 400 nm 的光照能到達成人眼後。然而，對小於約 10 歲的兒童來說，晶狀體對 400 nm 以下波長的光照沒有完全的保護作用。

附註 2. 不建議將光基因毒性試驗作為標準光安全性試驗計畫的一部分。過去，一些區域性指引(如 CPMP/SWP/398/01)建議進行光基因毒性試驗，優先在體外哺乳動物細胞中執行光致突變性試驗(染色體畸變或微核試驗)。然而，自從 CPMP/SWP 指引發佈以來，這些模型的使用經驗顯示，試驗實質上是過於敏感的，並且甚至有偽光致突變性發生率的報導(參考文獻 8)。此外，關於光基因毒性是否有意義增強臨床紫外線誘導皮膚癌之相關數據的解釋尚不清楚。

附註 3. 決定莫耳消光係數的標準化條件十分重要。透過分析要求(例如：溶解能力、紫外線 - 可見光透明度等)和生理相關性(例如：pH7.4 緩衝水溶液條件等)來選擇適當的溶劑。推薦使用甲醇作為首選溶劑，並用於支持 1000 L/mol/cm 的莫耳消光係數閾值(參考文獻 3)。當測量紫外線 - 可見光光譜時，應考慮潛在的限制(例如：由於高濃度或低溶解度造成的雜質影響，包括緩慢沉澱等)。如果分子的發色團似乎對 pH 值敏感(例如：酚類結構、芳香族胺及羧酸等)，在 pH7.4 緩衝水溶液條件下獲得的額外光譜仍可提供有價值的資訊，即便其吸收光譜的型態及莫耳消光係數不同。如果在甲醇中獲得的測量值與調整 pH 條件之測量值間出現顯著差異，則不能使用 1000 L/mol/cm 的莫耳消光係數閾值來免除進一步的光安全性評估。

附註 4. 根據藥廠的調查指出，以經濟合作與發展組織試驗指引(OECD TG)432 所述之 3T3 NRU-PT 試驗產生了高比例的陽性結果(約 50%)，其中大部

分與動物或人體的光毒性反應無關(參考文獻 9)。在對藥品數據進行回顧性審查後，將最大測試濃度從 1000 μ g/mL 降至 100 μ g/mL 似乎是合理的(參考文獻 10)，在此最大濃度限制下，沒有任何顯著細胞毒性在光照作用下的化合物可被認為沒有相關的光毒性作用。此外，根據 OECD TG 432 評估為”可能的光毒性”(例如：光刺激係數〔PIF〕介於 2 到 5 之間或平均光照作用〔MPE〕介於 0.10 到 0.15 之間)之全身性藥品，其毒理作用相關性是可疑的。這類化合物通常不需要進一步的光安全性評估。對於化合物的 PIF 值介於 2 和 5 之間且無法確定無光照作用時的 IC₅₀，使用 MPE 計算評估化合物不被分類為陽性非常重要，即 MPE 小於 0.15。

全身性藥品於 3T3 NRU-PT 試驗評估為陽性，只有在體外試驗的濃度比在人體曝露於光照的組織中之濃度高出許多倍，得以在逐案討論的基礎上，並諮詢法規單位，考量是否對人體屬”低風險”的光毒性作用，且可免除後續的體內光毒性試驗。

附註 5. 經皮投予的藥品，可能需要以上市配方 API 加所有賦形劑執行光毒性光刺激性臨床試驗，以支持產品的核准。

七、 專有名詞注譯

3T3 NRU-PT:

小鼠 3T3 纖維母細胞中性紅攝入光毒性試驗。

評估 Assessment:

在指導原則的內文中，評估指的是分析所有可用的資訊，並非指一定要執行額外的特定試驗。

發色團 Chromophore:

分子的會吸收可見光或紫外光的次級結構。

皮膚用藥 Dermal Drugs:

施用於皮膚部位的產品。

直接光毒性作用 Direct Phototoxicity:

藥品或賦形劑經由吸收光照所引起的光毒性作用。

間接光毒性作用 Indirect Phototoxicity:

藥品或賦形劑由於細胞、生化或生理作用改變產生的光毒性作用(例如：干擾血基質恆定等)，而非與本身光化學反應有關。

光照強度 Irradiance:

發生於表面的紫外線或可見光照度，單位為 W/m^2 或 mW/cm^2 。

光照作用 Irradiation:

物體/受試者曝露於紫外線或可見光的照射流程。

莫耳消光係數 Molar Extinction Coefficient, MEC:

又稱為莫耳吸收率，反映分子吸收特定波長光子的效率(通常以 $L/mol/cm$ 表示)，受到許多因素的影響，例如溶劑。

平均光照作用 Mean Photo Effect, MPE:

用來計算 3T3 NRU-PT 試驗的結果。MPE 是基於與完整的濃度反應曲線比較而來請參考(OECD TG 432)。

NOAEL:

不造成任何不良反應的劑量。

經濟合作暨發展組織之測試指南 OECD TG:

經濟合作暨發展組織之測試指南。

人體臨床試驗 Outpatient Study:

受試人群不局限於臨床研究地點的臨床研究。

光產物 Photoproducts:

光化學反應所產生的新化合物或結構。

光活性作用 Photoreactivity:

化合物吸收光子後，與其它分子產生反應之特性。

光刺激係數 Photo Irritation Factor, PIF:

藉由比較有無光照作用之 IC_{50} 來計算 3T3 NRU-PT 試驗之結果。

活性含氧物 Reactive Oxygen Species, ROS:

包含超氧陰離子自由基(superoxide anion)和單原子態氧(singlet oxygen)。

全身性藥品 Systemic drugs:

投予路徑會產生全身系統性暴露的藥品。

紫外線 A UV A:

紫外線 A(波長介於 320 nm 至 400 nm 間)。

紫外線 B UV B:

紫外線 B(波長介於 280 nm 至 320 nm 間)。

八、 参考文献

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.