

# 国际人用药品注册技术协调会

## ICH 三方协调指导原则

### 药物光安全评价

#### S10

现行第 4 阶段版本

2013 年 11 月 13 日

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议欧盟、日本和美国的监管机构采纳最终草案。

## S10

### 文件历史

编码	历程	日期
S10	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开 征求意见	2012 年 11 月 15 日

### 第四阶段版本

S10	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳	2013 年 11 月 13 日
-----	-------------------------------------	---------------------

法律声明：本文件受版权保护，在无条件承认 ICH 版权的前提下，可使用、翻印、在其他著作中引用、改编、修正、翻译或传播本文件。如对文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来明确标明、界定或确认变更依据本原始文件进行。ICH 不支持或赞助任何对原始文件的更改、修正或翻译。

本文件根据现有内容提供，不附带任何担保。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他问题负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，翻印版权属于第三方的文件需获得版权所有人的许可。

**药物光安全评价**  
**ICH 三方协调指导原则**

在 2013 年 11 月 13 日的 ICH 指导委员会会议进入 ICH 进程的第四阶段。本指导原则推荐给 ICH 三方监管机构采纳。

**目录**

<b>1. 前言</b> .....	<b>1</b>
1.1. 目的 .....	1
1.2. 背景 .....	1
1.3. 范围 .....	2
1.4. 一般原则 .....	2
<b>2. 光安全性评价的考虑因素</b> .....	<b>3</b>
2.1. 光化学性质 .....	3
2.2. 组织分布/药代动力学 .....	4
2.3. 代谢物 .....	5
2.4. 药理学特征 .....	5
<b>3. 非临床光安全性试验</b> .....	<b>6</b>
3.1. 一般考虑 .....	6
3.2. 采用化学分析的光化学反应 .....	7
3.3. 体外光毒性试验 .....	7
3.4. 体内光安全性试验和全身用药 .....	9
3.5. 体内光安全性试验和皮肤用药 .....	11
<b>4. 临床光安全性评估</b> .....	<b>12</b>
<b>5. 评估策略</b> .....	<b>12</b>

5.1. 全身给药药物的技术要求 .....	14
5.1.1. 潜在光毒性评估 .....	14
5.1.2. 光毒性试验评估 .....	14
5.2. 皮肤给药药物的技术要求 .....	16
5.2.1. 潜在光毒性评估 .....	16
5.2.2. 光毒性及光过敏性试验评估 .....	16
<b>6. 注释 .....</b>	<b>17</b>
<b>7. 术语 .....</b>	<b>19</b>
<b>8. 文献 .....</b>	<b>21</b>

# 药物光安全性评价

## 1. 前言

### 1.1. 目的

本指导原则的目的是为支持药物临床试验或上市的光安全性评估推荐国际标准，促进技术要求的协调统一。其内容包括增加启动光安全评价的因素以及与 ICH M3 (R2) 第 14 部分光安全性试验结合考虑（参考文献 1）。本指导原则应减少各区域之间对光安全性评价技术要求出现实质性差异的可能性。

本指导原则分为几个部分：第 2 部分讨论光安全性评价的考虑因素；第 3 部分介绍目前的非临床光安全性试验方法，但不涉及具体的评价策略；第 4 部分介绍临床光安全性评估；第 5 部分介绍如何利用第 2、3、4 部分阐述的考虑因素和试验方法，评估全身给药或皮肤给药途径光安全性的策略。

根据 3R 原则（减少/优化/替代），尽量减少动物的使用，应考虑采用非动物试验的方法或以临床试验数据来评估光安全性。

### 1.2. 背景

ICH M3 (R2) 为药物研发相关的光安全性评估实施时间提供了指导性意见：建议进行潜在光毒性的初步评价，必要时，应在大样本受试者应用的临床试验（III 期）开展前进行试验评估。ICH S9 也介绍了肿瘤药物光安全性试验的实施时间。但 ICH M3 (R2) 和 ICH S9 均未提供有关试验方案的具体信息。ICH S10 包括了进行光安全性试验合理性和可能的评估方案内容的具体细节。

### 1.3. 范围

本指导原则通常适用于新的药物活性成分（APIs）、含新辅料的临床皮肤用制剂（包括皮肤贴剂）和光动力治疗产品。

因为体外试验方法预测眼部光毒性的可靠性未知，而且没有标准的体内试验方法评估经眼给药途径的药物光毒性（见注释 1），所以没有对经眼给药途径的药物提供具体指导意见。

光动力治疗药物是基于光化学反应产生期望的药理作用而开发，通常不需要增加光毒性评价，但需进行毒代动力学及组织分布评估，以期对患者作合适的风险管理。

本指导原则一般不适用于多肽、蛋白、抗体偶联或寡聚核苷酸类药物，也不适用于已上市产品成分，除非对 APIs 或辅料有新的安全性担忧（如剂型由片剂改为外用膏剂）。

### 1.4. 一般原则

药物的光安全性评估是一个综合的认知，同时包括对光化学特征、非临床研究数据以及人体安全信息的评估，目的在于确定是否需要风险最小化措施以预防人体不良事件的发生。

光安全性试验评估应结合光毒性、光过敏性、光遗传毒性、光致癌性四种不同的反应进行。当前的观点认为开展光遗传毒性(注释 2)和光致癌性试验（ICH M3 (R2) 注释 6）对人用药物没有意义，因此本指导原则侧重于光毒性和光过敏性，相关的定义如下：

光毒性（光刺激性）：由光诱导的，组织对光反应化合物的急性反应。

光过敏性：药物经光化学反应生成光产物（例如：蛋白加合物）导致的免疫反应。

光敏化偶尔作为描述所有光诱导组织反应的通用术语。但为了清晰地区分光过敏性和光毒性，本指导原则不用“光敏化”。

如果一个化合物需要阐明其光毒性和/或光过敏性，则应具有以下关键特征：

吸收光为自然光线（波长范围为 290~700 nm）；

吸收紫外/可见光后产生活性物质；

在光暴露组织（如皮肤、眼睛等）有充分的分布；

如果一个化合物不满足以上条件中的一个或多个，通常不具有直接的光毒性担忧，但经由间接机制也可引起皮肤对光的敏感性增加。本指导原则列举的试验方法不能涵盖所有的作用机制（同见 2.4 节）。

## 2. 光安全性评价的考虑因素

### 2.1. 光化学性质

评估潜在光反应性的初步考虑因素是化合物在 290~700nm 波长范围内能否吸收光子。当化合物在 290~700nm 波长范围内（参考文献 3）的摩尔消光系数（MEC）不高于 1000L/mol/cm 时，认为该化合物不具有足够的光反应性来产生直接的光毒性（详见注释 3）。

光激活的分子可通过能量传递机制产生活性氧（ROS），包括超氧阴离子和单线态氧。即使光反应会产生其他分子（如光加合物或细胞毒性光产物），通常也会生成 ROS。因此，紫外可见光照射后生成的 ROS 可作为潜在光毒性的标志物。

光稳定性试验（参考文献 4）也可提示潜在光反应性，但不能检测出所有的光反应化合物，而且仅光降解信息也不能说明药物具有光毒性，因此，仅根据光稳定性试验不能确定是否需要进一步的光安全性评价。光化学性质的评估应按照高质量科学标准进行，数据收集记录随时可用，或符合药物非临床研究质量管理规范/药品生产质量管理规范（GLP/GMP）。

## 2.2. 组织分布/药代动力学

在一定的光暴露时间内，组织内光反应化合物浓度是确定能否发生光毒性反应的关键药代动力学参数。组织内光反应化合物浓度取决于多种因素，如血浆浓度、组织灌流情况、从血管到组织间隙、细胞隔室之间的分布，组织内化合物的结合、滞留和蓄积情况。暴露的持续时间取决于由血浆和组织半衰期反应出的清除率。总体上，这些参数界定了光反应化合物在组织内的平均滞留时间。

化合物在组织内的结合、滞留或蓄积对光毒性反应的发生不是关键因素。如果一个分子发生了充分的光反应，则其在达到的血浆或组织间隙浓度时可能会导致光毒性反应。然而，相比于半衰期和滞留时间较短或组织/血浆浓度比值较低的化合物，血浆半衰期较长、光暴露组织平均滞留时间较长或组织/血浆浓度比值较高的化合物更易导致光毒性反应的发生。而且化合物浓度维持在光化学反应浓度临界值以上的时间越长，在人体发生光毒性的风险就越大。

虽然低于组织浓度阈值时，光毒性反应的风险弱化有其科学合理性，但目前并没有界定所有化合物的通用阈值。基于具体问题具体分析

析的原则，根据人体实际或预期的组织药物浓度以及结合以上因素，判断不需要进一步的光安全性评价可能是合理的，如系统暴露水平很低的药物，或血浆半衰期或组织滞留时间很短的药物。

化合物与组织成分（如黑色素、角蛋白）的结合是导致组织滞留和/或蓄积的一种机制。尽管黑色素结合类药物与黑色素结合可增加其组织浓度，但研究经验表明仅根据这种结合机制不会提示存在光安全性担忧。

在动物单剂量给药的组织分布试验中，通常根据给药后多个时间点药物浓度情况即可充分评估组织/血浆浓度比、组织滞留时间和潜在滞留/蓄积性。应根据药物的半衰期合理设置检测时间点。

已经证实，如果化合物被可见光激活且在体内组织消除半衰期较长，则在用药过程中如暴露于强光下会发生组织损伤。因此，对于那些可见光激活后具有体内光毒性或基于作用机制认为具有光毒性的化合物（如光动力治疗药物），需检测体内组织分布和组织特定的半衰期。对于仅吸收紫外光或组织消除半衰期短的药物，即使已知具有光反应性，不太可能存在体内组织光毒性风险。

### **2.3. 代谢物**

一般而言，因为通过代谢通常不会产生与母核明显不同的生色基团，所以无需对代谢物进行单独的光安全性评估。

### **2.4. 药理学特征**

在很多情况下，药物引起的光毒性源于其化学结构，而非药理作用。但某些药理作用（如免疫抑制、血红素稳态异常）能增强光诱导

反应的敏感性，如皮肤刺激性或紫外线诱导皮肤肿瘤的形成。这些间接机制没有体现在本指导原则列举的试验策略，部分间接机制可通过其他非临床药理毒理试验进行阐明和评价，其他间接机制相关的光毒性可能只有通过人用经验才能发现。

### 3. 非临床光安全性试验

#### 3.1. 一般考虑

严谨地选择试验条件，如同时考虑模型系统和相关的辐射光谱下的暴露量等，在非临床光安全性试验中很关键。理想的情况是，一个非临床试验应同时具有较高的灵敏性和特异性（即假阴性率低和假阳性率低）。因为阴性试验结果通常不需要进行进一步的光安全评价，所以非临床光安全性试验应具有高灵敏性，出现假阴性频率低（即高阴性预测值），以支持本指导原则中的评价策略。现行的非临床体外和体内试验方法主要关注潜在光毒性的检测，临床光毒性的相关性并不确定。

在体外和体内试验中，光照条件的选择很重要。自然光是人类可能经常接触的有最广泛光谱范围的光源。然而对于日光没有明确的界定，其取决于许多因素，如纬度、海拔、季节、日照时长和天气情况。此外，人体皮肤对自然光的敏感性取决于许多个体因素（如皮肤类型，解剖部位和肤色晒黑状态等）。许多机构定义了标准化的日光暴露条件，为评估日光模拟光源的适用性，应考虑这些标准（如参考文献5），辐照度及照射剂量应根据应用光谱的 UVA 部分进行标准化。当前的体外和体内光毒性试验，已成功应用剂量范围为 5-20J/cm<sup>2</sup> 的 UVA，

与夏季正午时分、在温带地区海边长时间户外活动时的光照相当。在人体中由 **UVB** 引起的晒伤反应通常会限制日光的总暴露量，但在非临床光毒性试验中，**UVB** 的量不应受到限制，但可降低（部分过滤），在不降低试验灵敏度的情况下采用相关的 **UVA** 剂量。**UVB** 透入人体皮肤组织主要限于表皮，而 **UVA** 可到达毛细血管，所以对于全身用药来说，**UVA** 光化学活化的临床相关性较 **UVB** 更重要，而 **UVB** 照射与应用于光暴露组织的局部用药相关。

在研究方法中应清晰描述合适光源（光谱分布、辐照及其照度）的选择和监测以及使用程序（如参考文献 6）。

### **3.2. 采用化学分析的光化学反应**

如果药物研发者选择评价光反应性，应在合适条件下采用药物制剂进行方法学验证以确证其灵敏性，其中一种方法是 **ROS** 试验（如参考文献 7），数据显示此方法灵敏度高，可直接预测体内的光毒性物质，但特异性低、假阳性率高。在合适条件下开展的该试验的阴性结果提示光毒性的可能性很低，试验浓度为  $200\mu\text{M}$  即可检测出，而阳性结果（任何浓度时）则预示着需进行进一步评估。

### **3.3. 体外光毒性试验**

建立了许多评估化学物潜在光毒性的体外方法，部分还没有进行验证，用于药物检测。部分试验可用于检测溶解在培养基中的化合物，根据溶解度情况，可适用于药物活性成分或辅料。其他试验可直接用于组织样本表面，适用于检测拟局部应用的制剂。

应用最广泛的体外试验是 3T3 中性红摄取光毒性试验(3T3 NRU-PT)，参见经济合作与发展组织(OECD)指导原则(参考文献 6)，目前认为是可溶性化合物最合适的体外筛选方法。

虽然欧洲替代方法验证中心(ECVAM)的正式方法学验证显示该试验灵敏度为 93%，特异性为 84%，但药企内部的经验数据显示该方法的特异性很低。用于药物的原始 OECD 方案并未经专门验证，因此已有人提出对原始 OECD 方案进行一些修改，以解决药物检测方法的低特异性(见注释 4)，以上的变更适用于药物检测。3T3 NRU-PT 的灵敏度较高，因此，如果一个化合物试验结果为阴性，则人体光毒性的可能性会很低。但 3T3 NRU-PT 试验结果阳性不应作为可能具有临床光毒性风险的标志，仅提示需要进一步的评估。

BALB/c 3T3 细胞系对 UVB 敏感，最初推荐的照射条件(参考文献 6)包括使用滤光片，减弱 320nm 以下的光波长。但可根据光源和所用的滤光片调整 UVB 与 UVA 的比例，使该试验能用以评估 UVB 诱导的光毒性。因为 UVB 极少穿透表皮，所以 UVB 诱导的光毒性对于全身暴露的药物几乎不是问题，但与局部用药的相关性较好，因此需对主要吸收 UVB 的局部用药成分进行体外评价，可考虑采用变更照射条件(见上文)的 3T3 NRU-PT 试验，或选择更好耐受 UVB 的体外皮肤模型。

建立的含有角质层的人体皮肤模型可用于检测各种类型的局部应用材料，包括从纯化的化学物到最终的临床用制剂。目前建立的人体皮肤模型可检测有或无光照条件下的细胞活性，而且经证实可检出

已知的人体急性皮肤光毒性物质，但其灵敏度低于体内人体皮肤试验，如引起阳性反应的最低浓度高于体内人体试验，因此了解所选择的任一试验方法的敏感性很重要，如果适当而且可行，可根据情况相应调整试验条件（如测试更高浓度的制剂，延长暴露时间等）。

至今没有不考虑给药途径，专用于评价眼部光毒性的体外模型。即使根据 3T3 NRU-PT 或人体皮肤模型试验的阴性结果提示光毒性风险较低，但对眼部光毒性的预测价值仍不可知。

### 3.4. 体内光安全性试验和全身用药

已有许多动物种属，包括豚鼠、小鼠和大鼠，用于检测化合物的全身用药光毒性，虽尚未有标准的试验设计，但最好考虑以下因素。

动物种属的选择应考虑光照敏感性（如发生最小红班的剂量）、耐热性及对照物性能。尽管与有色皮肤相比，无色皮肤用于检测光毒性更敏感，但有色和无色动物模型都可以用。然而对于可与黑色素明显结合的 APIs（见 2.2 节），如果无法确保靶组织有适当的暴露，则应考虑选择有色皮肤动物模型。

如果开展体内光毒性研究，最好在试验方案设计前获得化合物的药代动力学信息，以确保在与  $T_{max}$  相近的合适时间点照射，并有助于选择与预期临床暴露相关的合适研究周期。如果没有化合物的药代动力学数据，应将收集药代信息作为体内光毒性研究的内容。

虽然光毒性是典型的急性反应，但应慎重考虑设计体内试验的研究期限。化合物重复给予后在相关光暴露组织的蓄积可能会增强光毒性反应，同样，化合物每次给予后重复光照射也会因累积损伤增强光

毒性反应。一般而言，采用临床给药途径，选择可行的一天或几天的给药期限较为合理，在给药后  $T_{\max}$  附近的时间点进行每天的单次或重复照射。

全身给药的临床体内光毒性试验剂量选择应支持人体试验，并为人体风险评估提供有价值的信息。试验的最高剂量应符合 ICH M3 (R2) 第 1.5 节中的推荐建议。如果最高剂量组结果为阴性，则不需进行较低剂量的试验。但如果预期试验结果为阳性，则应考虑比较  $C_{\max}$  增加剂量组以支持基于 NOAEL 的风险评估。设置空白和非照射对照组有助于明确化合物相关的毒性，并且区分照射与非照射诱导的不良反应。如果动物可达到的最大系统暴露量低于临床暴露量，则用阴性结果预测人体风险的可靠性值得怀疑。

在低于引起红班的正常照射剂量，红斑后水肿是化合物诱导光毒性最敏感的早期症状。光毒性的反应类型因化合物而异，应评估任何确定的光毒性反应的剂量和时间依赖性，如果可能，应确定无毒性反应剂量 (NOAEL)。设置额外的检测指标（如，提示急性光刺激性的皮肤或淋巴结中早期炎症标记物），可进一步为风险鉴定提供支持性信息。

如果动物全身给予的药物吸收大于 400nm 波长光，则应采用详细的组织病理学检查评估视网膜光毒性。对于仅吸收小于 400nm 波长光的化合物，因为角膜、晶状体和玻璃体的穿透性限制了该波长不能到达成人的视网膜，则无需进行视网膜评估。

对于未经正式验证的体内光毒性试验，最好应设置合适的化合物包括药物作为对照进行充分观察。为充分验证所选择的方法，对照品应包括人体光毒性化合物、代表不同化学类别和光毒性机制的化合物。在视网膜光毒性评估试验，应选择吸收可见光范围（如波长大于400nm）的对照品。如果体内试验已得到充分验证，或被广泛接受并在试验室建立，则不需要同时设置阳性对照化合物。

对于全身给药的化合物，人用后的光过敏反应少见，而且尚未有评估系统用药化合物的非临床光过敏性试验模型，所以不建议进行光过敏性检测。

### **3.5. 体内光安全性试验和皮肤用药**

用于研究全身用药的主要推荐建议同样适用于皮肤用药，包括动物种属选择、研究周期以及光照条件。对于皮肤局部用药，一般应用临床制剂进行试验。应尽可能采用临床拟用条件，在给药后的特定时间对暴露部位进行光照，基于受试制剂的特殊性质确定给药和光照之间的时间间隔。基于相关终点指标（见3.4节）评估光毒性指征，并使用合适的对照品验证试验方法的灵敏性。皮肤给药的光毒性研究一般无需评估药物的系统暴露水平。

对于皮肤用药，非临床研究常结合急性光毒性（光刺激性）进行接触性光过敏性评估。但这些试验方法并未经正规验证。因此，虽然认为这些研究中观察到的急性光刺激性与人体相关，但不能确定其对入光过敏性的预测价值。从监管的角度，一般不推荐这种非临床光过敏性试验。

#### 4. 临床光安全性评估

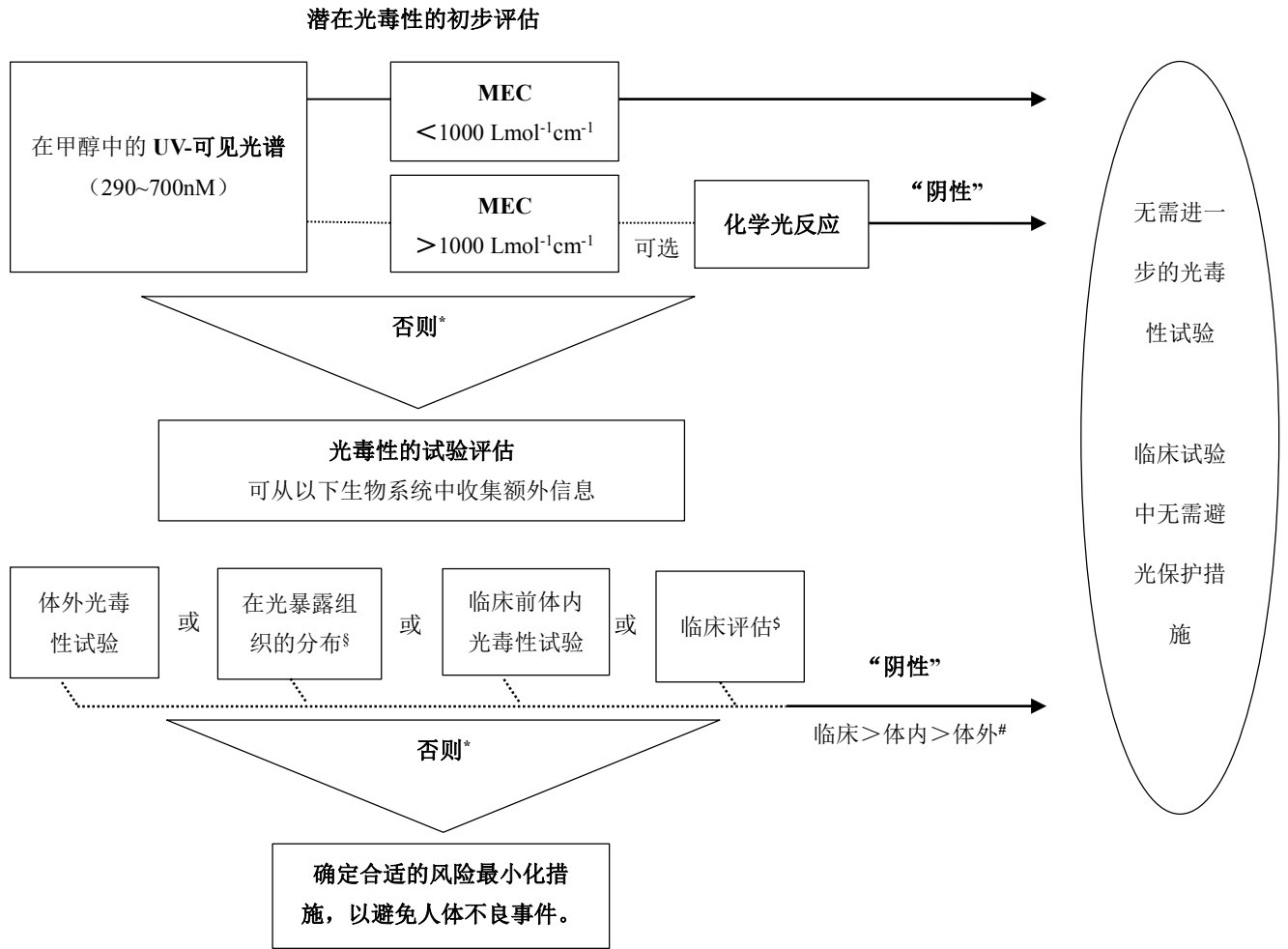
可选择多种途径收集人体试验数据，如标准的临床研究不良事件报告、专门的临床光安全性试验，其具体策略基于具体问题具体分析的原则。

#### 5. 评估策略

药物研发者可选择不同的光安全性评估策略。ICH M3 (R2) 建议，在门诊患者入组前应基于受试物的光化学性质和药理/化学类别，初步评估其潜在光毒性。推荐首先对紫外可见吸收光谱的特征进行评估，以避免进一步的光安全性评估。此外，需评估受试物在皮肤和眼的分布情况，以进一步获知人体风险以及判断是否需要进一步的试验。之后，必要时，应在受试物暴露于大样本量患者的临床试验前（III期），进行潜在光毒性试验评价（包括体外、体内或临床试验）。

图 1 列举了可能的的光毒性评价策略。该图是基于本指导文件本节所述的策略制定。评估策略是灵活的，可根据具体情况进行取舍。

图 1. 全身和皮肤给药的可能的光毒性评估策略



\*“否则”：数据不支持低的潜在光毒性，或未得到数据（未开展试验/评价）。

#一项良好进行的体内光毒性试验的阴性结果的参考价值大于体外试验的阳性结果。一项可靠的临床光毒性评估表明无安全性担忧的参考价值大于任一非临床试验阳性结果。根据具体问题具体分析的原则，组织分布数据也可否定体外光毒性试验的阳性结果。在美国，对于皮肤用药，需对拟上市制剂进行专门的光毒性临床试验用于支持其上市申请

§临床评价包括标准的临床研究不良事件报告、专门的临床光安全性试验。（与第4节保持一致）

§皮肤产品的光毒性评估无需考虑组织分布。

## **5.1. 全身给药药物的技术要求**

### **5.1.1. 潜在光毒性评估**

如果受试物的 MEC 不高于 1000L/mol/cm(波长在 290~700nm), 不建议进行光安全性试验, 而且预测不会对人体有直接光毒性。但应关注经间接机制发生的光毒性(如伪卟啉症或卟啉症), 尽管少见仍会发生。对于 MEC 不低于 1000L/mol/cm 的化合物, 如果药物研发者选择开展一种光反应性试验, 若得到阴性结果, 可支持不需进一步光安全性评估的决策(见 3.2 节), 否则需开展非临床和/或临床光安全性评估。应对已有相关化学类别的化合物光毒性数据进行评价, 以提示可采用的试验方法。

### **5.1.2. 光毒性试验评估**

根据 3R 原则, 为减少动物的使用, 通常在开展动物试验前考虑一种经验证的体外试验方法(如, 见指令 2010/63/EU)。如果药物研发者选择一种体外方法, 则 3T3 NRU-PT 是目前应用最广泛的试验, 而且在很多情况下用于光毒性的初步检测。3T3 NRU-PT 的高灵敏性使其阴性结果具有较好的预测性, 阴性结果通常可作为无光毒性的充分证据, 这种情况下, 不建议进行进一步的光安全性试验, 而且可预测对人体不存在直接的光毒性。

在某些情况下（如溶解性差的化合物），可能不适宜采用体外试验初步评估光毒性，此时应考虑进行动物体内或人体试验评估。或根据具体问题具体分析的原则，如果有药物的分布数据，则可支持无需进行进一步光安全性评估的决策（见 2.2 节）。

如果体外光毒性试验结果阳性，则需要开展动物体内光毒性试验，以评估体外试验确定的潜在光毒性与体内试验结果的相关性。或基于具体问题具体分析的原则，如果药物的分布数据提示其体内光毒性风险很低，则无需进行进一步光安全性评估（见 2.2 节）。另外一种选择是，可在临床试验过程中评估光安全性风险，或临床试验期间采取避光措施。一项合适的动物体内或人体光毒性试验阴性结果的参考价值大于阳性结果的体外试验，且该情况下不建议进行进一步的试验，并可预测对人体不存在直接的光毒性。

某些情况下，体内动物试验结果阳性提示的风险程度，可在基于 NOAEL 的风险评估中有所减弱，并通常考虑与  $C_{max}$  的比较情况，否则需进行临床评估。在所用情况下，如果一项可靠的临床光毒性评估充分提示无相关担忧，则其参考价值大于所有非临床阳性结果的提示价值。

后续开展的光化学反应试验（如 ROS 试验）的阴性结果不能否定体外光毒性试验的阳性结果。

如已开展动物或临床光毒性试验，则无需再开展光化学反应或体外光毒性试验。

## 5.2. 皮肤给药药物的技术要求

### 5.2.1. 潜在光毒性评估

如果活性成分和辅料的 MEC 不高于 1000L/mol/cm (波长在 290~700nm), 不建议进行进一步的光安全性试验, 而且预测不会对人体有直接的光毒性。对于 MEC 不低于 1000L/mol/cm 的化合物, 光反应试验 (如 ROS 试验) 结果阴性可支持无需进行进一步光安全性评价的决策 (注释 5 除外)。如需进一步评估, 应对已有相关化学类别的化合物光毒性数据进行评估, 以提示可采用的试验方法。

组织分布不是皮肤给药光毒性的考虑因素, 皮肤给药直接用于皮肤, 因此除非用于通常不暴露于光的部位, 一般认为药物存在于光暴露组织。

### 5.2.2. 光毒性及光过敏性试验评估

只要具有合适的检测条件 (如试验浓度不受低溶解度的限制, 可提供相关 UVB 剂量), 3T3 NRU-PT 可单独用于评估 APIs 及任何新辅料的潜在光毒性。如在体外未鉴定出任何光毒性成分, 则认为该临床制剂的潜在光毒性很低。

不能仅用 3T3 NRU-PT 评价影响潜在光毒性反应的临床制剂的某些性质 (如皮肤渗透, 胞内摄取), 因此仍有必要确认采用临床制剂得到的整体阴性结果, 和/或临床试验期间进行监测。

建立的人体皮肤模型可用于评估临床制剂的潜在光毒性。在合适的试验条件下 (见 3.3 节), 如果建立的人体皮肤模型试验结果阴性,

则认为制剂的直接潜在光毒性很低，此时通常不建议进行进一步的光毒性试验（注释 5 除外）。

如果无法进行合适的体外试验，则可开展临床制剂的体内光毒性试验。如果开展的体内动物光毒性研究结果阴性，可充分说明该制剂无直接光毒性，则不建议进一步的光毒性试验（注释 5 除外）。或者可临床试验中评估其潜在光毒性。

对于 MEC 高于  $1000\text{L/mol/cm}$ (290~700nm) 的 APIs 或新辅料的皮肤用产品，除光毒性试验外通常需进行光过敏性评估。由于非临床光过敏性试验的预测性未知，通常使用拟上市制剂进行临床评估，并在 III 期临床试验期间进行。

临床皮肤贴剂的光安全性评价可参照上述临床皮肤制剂的技术要求，对于透皮贴剂，皮肤及全身用药的技术要求均可适用。此外，在整体风险评估时应考虑临床用法（如推荐使用的皮肤部位、用药期限）和贴剂基质的性质（如不透过 UV 和可见光）。

## 6. 注释

**注释 1.** 对于在相关波长有吸收、MEC 高于  $1000\text{L/mol/cm}$  的经眼给药（如滴眼、眼内注射）的化合物，应根据光毒性评估的一般原则进行潜在光毒性评价。整体评估时应考虑药物在眼中的生物分布及眼的光学性质，以及有关该化合物或相关化学类别化合物的任何可用信息。

因为只有波长大于  $400\text{nm}$  的光可到达成人的眼后部，因此对于仅在波长低于  $400\text{nm}$  有吸收、并进行晶状体后眼内注射（例玻璃体

内)的化合物,其视网膜光毒性的担忧较低,但10岁以下儿童的晶状体不能完全防护波长低于400nm的光。

**注释2.**不推荐光遗传毒性作为标准光安全性试验程序的一部分。过去,一些区域性指导原则(如CPMP/SWP/398/01)推荐开展光遗传性试验,优先采用体外哺乳动物细胞光染色体畸变试验(染色体畸变或微核试验)。但自CPMP/SWP指导原则颁布以来,以上模型的使用经验显示其过于敏感,有报道称出现光染色体畸变假阳性(参考文献8),而且光遗传毒性数据相关意义的阐释与临床增强UV介导皮肤癌的相关性仍不清楚。

**注释3.**确定MEC的标准化条件至关重要。根据分析要求(如溶解能力、UV-可见光透光度)和生理相关性(如PH7.4缓冲液)选择合适的溶剂,推荐甲醇作为首选溶剂,并用于支持1000L/mol/cm的MEC阈值(参考文献3)。测量紫外-可见光谱时,应考虑潜在的局限性(如,由于高浓度或低溶解度,包括缓慢沉淀造成的伪影)。如果分子的生色基团对pH敏感(如酚结构,芳香胺,羧酸等),在pH7.4缓冲液条件下获得的光谱可增加有关吸收光谱形状和MECs差异的有效信息。如果在甲醇和pH调节条件下测定存在明显差异,则1000L/mol/cm的MEC阈值不能用于排除进一步的光安全性评估。

**注释4.**如OECD TG432所述,制药公司的一项调查显示3T3NRU-PT试验中产生了高比例的阳性结果(约50%),其中大部分与动物或人体光毒性反应无关(参考文献9)。药物回顾性数据显示,最大测试浓度从1000µg/mL降低至100µg/mL是合理的(参考文献

10)。达到该阈值未见任何明显细胞毒性（照射下）的化合物，认为无相关光毒性。此外，根据 OECD TG 432，归为“可能具有光毒性”（即光刺激因子（PIF）值介于 2~5 或平均光效应（MPE）值介于 0.10~0.15）一类的全身用药的毒理学相关性是值得怀疑的，该类化合物通常不需进行进一步的光安全性评价。对于 PIF 值介于 2~5 且在没照射的情况下不能确定 IC<sub>50</sub> 的化合物，重要的是检查采用 MPE 计算该化合物不被归类为阳性，即，MPE 小于 0.15。

全身用药药物仅在体外浓度高于人体光暴露组织可到达浓度的许多倍时 3T3NRU-PT 结果阳性，基于具体问题具体分析的原则，并与监管部门协商，可以认为人体光毒性的风险较低，不需进行进一步的体内试验。

**注释 5.** 在美国，对于皮肤用药，需对拟上市制剂（APIs 与所有赋形剂）进行专门的光毒性（光刺激性）临床试验用于支持其上市申请。

## 7. 术语

**3T3 NRU-PT:** 体外 3T3 中性红摄取光毒性试验。

**评估:** 在本文件中，评估是对所有可用信息的评价，并不总意味着开展额外的试验。

**生色基团:** 吸收可见光或紫外光的分子子结构。

**皮肤用药:** 用于皮肤局部的药物。

**直接光毒性:** 药物或辅料吸收光诱导的光毒性。

**间接光毒性：**由药物或辅料引起的细胞、生化或生理变化导致的光毒性，与药物或辅料的光化学反应性无关（如血红素稳态异常）。

**辐照度：**某一指定表面上单位面积所接受的紫外或可见光强度，以  $W/m^2$  or  $mW/cm^2$  为单位。

**照射：**受试物或对象暴露于紫外线或可见光照射的过程。

**MEC：**摩尔消光系数（也称摩尔吸光系数）反映分子对特定波长光的吸收能力（通常表示为  $L/mol/cm$ ），并受溶剂等因素的影响。

**MPE：**平均光效应，是 3T3 NRU-PT 试验的结果，MPE 基于比较完整的浓度-反应曲线得到（见 OECD TG 432）。

**NOAEL：**未见不良反应剂量。

**OECD TG：**经济合作与发展组织，试验指导原则。

**门诊病人研究：**受试人群不局限于临床研究地点的临床研究。

**光产物：**光化学反应产生的新化合物或结构。

**光反应性：**化合物吸收光后与其他分子反应的性质。

**PIF：**光刺激因子，是 3T3 NRU-PT 试验的结果，通过比较有无光照下的  $IC_{50}$  值得到。

**ROS：**活性氧，包括超氧阴离子和单线态氧。

**全身用药：**给药后会产生系统暴露的药物。

**UVA：**紫外线 A（波长介于 320~400nm）。

**UVB：**紫外线 B（波长介于 280~320nm，日光中波长介于 290~320nm 的部分）。

## 8. 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.