



## 藥品光安全性評估指引 (ICH S10, Step 4)

簡文斌/段宗帆/汪徽五<sup>1</sup>

### 前言

ICH 提出光安全性評估指引，其目的為銜接 ICH M3(R2) 非臨床試驗執行時對於光安全評估的國際標準建議，並協合各國對臨床試驗藥品及新藥上市的光安全評估要求。本指引包括光安全的初始評估策略，並進一步說明相關的測試項目。閱讀本指引時，請參考 ICH M3(R2) 第 14 節關於光安全測試的說明。

本指引目前已進展到定稿的第四階段(Step 4; 2013 年 11 月)，由 ICH 指導委員會傳輸到三大 ICH 區域的法規單位(歐盟、日本和美國)，根據各國或區域的程序進行內外部諮詢後，已公告三大 ICH 區域的法規單位並採用。以下為本指引相關重點說明。建議讀者看本文時可配合 ICH S10 (Step 4) 準則原文進行閱讀，以利更快了解此指引之建議內容。

### 一、本指引目的、適用範圍、通則及進行評估時之考量因素

本指引的目的是推薦光安全評估的國際標準，並協合支持人體臨床試驗、藥品查登上市的評估。考慮使用體外的替代方法或臨床數據，並依照 3R 原則(替換/減量/精緻)來進行光安全評估，以減少各區域對於測試要求和數據解釋間存在重大差異之可能性，相關評估應在大量人體受試者暴露(第三期臨床試驗)前進行。

本指引內容分成三個主題，本文第一節主要說明本指引目的、適用範圍、通則，並討論會影響任何光安全性評估的因子；第二節敘述目前已建立的非臨床光安全性測試法，但未說明個別方法測試的策略；第三節探討臨床光安全評估，並分別針對全身性暴露或經皮給藥的藥品，提供光安全性評估策略。

本指引適用於新藥品活性成分(New Active Pharmaceutical Ingredients)、含新賦形劑(New Excipient)之經皮給藥臨床劑型(包含經皮貼片)和光動力療法(Photodynamic Therapy)產品。光動力治療藥品研發係以光化學反應活性作為其內在的藥理作用，因此這類藥品的額外光毒性評估通常不是必要的；然而需評估此類藥品的毒理動力學和組織分佈，使患者有適當的風險管理。本指引不提供經眼途徑給藥之具體指導，因尚無可信的體外試驗能預測眼睛光毒性，且目前沒有標準化的活體內試驗可用來評估經眼睛途徑給藥之光毒性。對於需經由眼睛給藥(例如，點眼藥水、眼內注射)，且其莫爾消光係數(Molar Extinction Coefficient, MEC)大於 1000 L/mol/cm 的物質，需依照標準光毒性評估原則進行潛在光毒性評估。對於藥品及相關化學結構化合物在眼睛分佈及眼睛光學特性等資訊，皆應

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



納入整體考量中。對於僅吸收小於 400 nm 波長光線，並以眼內注射方式在眼球後玻璃體給藥的藥品，因僅有大於 400 nm 波長光線才可穿透到成年人眼球深處，故疑慮較小；然而，10 歲以下兒童的眼球則無法完全防止短於 400 nm 波長光線的穿透，須另行考量。本指引一般不適用於胜肽、蛋白質、抗體藥物結合物或寡核苷酸。本指引也不適用於已上市產品，除非有因活性成分及賦形劑(例如，由錠劑改為皮膚給藥之劑型變更)產生新疑慮。

藥品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類安全性資訊，其目標是藉由可獲得的資訊來評估風險最小化管理措施是否足以防止在人體發生不良事件。雖然有光毒性、光過敏、光基因毒性、光致癌性等四種的光安全性測試被討論。但本文只針對光毒性及光過敏這兩種與光安全性測試相關之不同作用進行討論，分別為：

1. 光毒性(光刺激性)[Phototoxicity (Photoirritation)]：急性照光誘發組織對光反應性化合物的反應。
2. 光過敏(Photoallergy)：在光化學反應後，經由光化產物形成(例如，蛋白質鍵結物)而啟動對光化產物的免疫反應。本指引不使用光致敏作用(Photosensitization)一詞，以免和光過敏產生混淆。

本文對光基因毒性(Photogenotoxicity)和光致癌性(Photocarcinogenicity)不做進一步討論：依 CPMP/SWP/398/01 (歐盟光安全性測試指引註釋)建議執行的光基因毒性試驗常發生偽陽性，在大多數情況下，關於光毒性數據對 UV 導致皮膚癌的臨床相關性尚待釐清。且在大部分情況下，化合物誘導光基因毒性的作用機轉和光毒性相似，因此不需將這兩種觀察終點分開測試。ICH M3(R2)現行不建議在啮齒類(如，裸鼠)進行光致癌性試驗，因對藥品研發無益。除非在光毒性試驗顯示具光致癌性潛力，且有適當之測試方法，則此試驗應在上市前完成，且其結果應進行人類風險評估。若顯示具光致癌性風險，則可透過在受試者同意書增加警語與在上市後仿單加註說明，進行適當的風險管控。

化學物質會產生光毒性或光過敏需具備下列特性，包括(1)吸收自然陽光波長範圍(290-700 nm)內的光、(2)吸收紫外線/可見光後，會生成活性反應物、(3)有足夠的生體分布到光照曝露的組織(例如，皮膚、眼睛)。如果這些條件中，有一個以上未具備，則此化合物通常無直接光毒性疑慮。然而亦可能透過間接的方式增加皮膚對光的感受性，此部分機轉的測試方式並未納入本指引建議的評估方法中。

有關進行光安全性評估的考量因素如下：

1. 光化學特性：
  - 化合物可否吸收任何波長介於 290 和 700 nm 之間的光子。
  - 化合物對 290 和 700 nm 間波長吸收之 MEC 未超過 1000 L/mol/cm，將不



被認為具足夠的光反應性可造成直接光毒性。標準化的測定條件對 MEC 影響重大，需考量下列因素：合適溶劑的選擇同時取決於分析需求(例如，溶解力、紫外光/可見光穿透力)和生理相關性(例如，pH 7.4 緩衝液)，用以決定 MEC 閾值時，甲醇為優先建議選用的溶劑。應考慮潛在的限制(例如，高濃度或低溶解度所造成的假象，包括緩慢沉澱)。若分子的發色團 (Chromophore) 對 pH 值敏感(例如，酚類結構、芳香胺、羧酸等)，在 pH 7.4 緩衝液條件下所獲得額外光譜，有助於提供在吸收光譜形狀及 MECs 等相關差異的資訊。若在甲醇與 pH 校正條件下，測量獲得的數據有顯著差異，則 MEC 閾值 1000 L/mol/cm 無法用以免除進一步的光安全性評估。

- 照射紫外線或可見光後產生活性氧物質(Reactive Oxygen Species, ROS)，可視為光毒性潛力的指標。
- 照光安定性測試(見 ICH Q1B 光照安定性試驗)亦可推測是否具光反應性潛力，然而，並非所有光反應性化合物都可在這些條件下檢測到，產生光降解產物也不意味著藥品本身具有光毒性，因此不應僅依照光安定性測試來確定是否需要提供進一步的光安全評估。
- 光化學特性評估應使用高品質的科學標準及數據收集記錄的方式，或符合優良實驗室規範/優良製造規範(GLP/GMP)規定。

## 2. 組織分佈/藥動學：

- 化合物在暴露陽光組織中具有較長的滯留時間或具有較高的組織血漿藥物濃度比值，相較於較短停留時間或組織血漿比值較低的化合物，會更可能產生組織光毒性反應。此區域暴露時間取決於清除率，意即在血漿及組織中的半衰期，這些因子決定了光活性化合物在組織的殘留時間。
- 化合物濃度長時間被保持在光化學反應臨界濃度之上，人體曝露時間越長，就有光毒性的風險。
- 雖然若組織濃度閾值低於光毒反應時，風險可忽略不計在科學上有其合理性，但目前還沒有適用於所有化合物的閾值。評估個案時，應根據實際或預期的組織藥物濃度，並考慮到上述因素，有可能證明進一步光安全評估是不必要的。這些例子包含：1)藥物之全身系統性暴露量很低，或 2)藥物具有非常短之血漿半衰期或組織停留時間。
- 雖然藥品與黑色素結合可增加組織中濃度，據經驗推測此類單獨結合並不會呈現光安全的疑慮。
- 已知在體內具光毒性的藥品，或其作用機轉已知(例如，光動力治療藥品)，其分佈到內外部組織以及組織特定半衰期的估計，都應進行評估。
- 若藥品只會吸收紫外光或組織排除半衰期短，則不認為會對內部組織



- 產生傷害。
3. 代謝產物的考量：
    - 代謝產物通常不要求單獨的光安全評估，因為代謝通常不會造成與原型藥不同的發色團(Chromophore)。
  4. 藥理特性：
    - 大多會誘導光毒性藥品是肇因於其化學結構，而非藥理作用。
    - 但某些藥理特性(例如，免疫抑制、干擾血鐵質合成)可以提高光誘發敏感性或增加紫外線引發之皮膚腫瘤，本文所述的測試策略無法檢測這些類型的間接光毒性。許多這些毒性機制雖可在非臨床藥理學/毒性測試時評估及發現；然而，其它間接機轉有關之光毒性卻可能只出現於人體使用經驗。

## 二、非臨床光安全測試

### 1. 一般考量：

謹慎選擇測試模型和曝露於合適的照射光譜，對非臨床光安全測試是非常重要的。理想情況下，非臨床試驗應具有高靈敏度和專一性(即低偽陰性和偽陽性比率)。為了支持本指引之綜合評估策略，所使用之非臨床光安全分析首重高靈敏度和低偽陰性，依此方法所獲得之陰性檢測結果，通常不需再進一步的光安全評估。無論是在體外和活體內的非臨床實驗，主要還是聚焦在檢測潛在的光毒性，能否轉化為與臨床相關的光毒性。

光照條件選擇對於體外或活體內試驗是相當重要的，自然陽光是人類會定期接觸到的最廣泛光照射，然而人體皮膚對於太陽光的敏感度存在許多變異因素，而太陽光的強度亦因緯度、高度、季節、氣候及時間(如晨昏、中午)而有所不同。目前已有各組織團體自行定義標準化的陽光照射條件。這類標準[例如，CIE-85-1989(太陽光譜輻射)]應考慮評估太陽光模擬器光源的適宜性、輻照度和照射劑量，在所施加光譜紫外線 A 部分(320~400 nm)的基礎上進行標準化，劑量範圍在 5~20 J/cm<sup>2</sup> 的紫外線 A 已經成功地用於建立體外和活體內光毒性試驗，這個紫外線 A 劑量可相當於溫帶地區海平面，在夏天中午延長戶外活動時間過程中所獲得的劑量。紫外線 B 穿透進入人體皮膚，主要是局限在表皮，而紫外線 A 可以達到微血管血液。因此，對於全身性作用藥品，由紫外線 A 照射引起的光化學活化之臨床意義，被認為較紫外線 B 重要。然而，紫外線 B 照射與使用於光暴露組織之外用製劑較相關。試驗方法中需清楚說明合適光源的選擇、監測及操作步驟。

### 2. 以化學分析進行光反應測試：

選擇的方法應在適當的條件下證明其分析方法敏感性是合格的。活性氧



物質(ROS)分析法便需驗證，這分析方法的結果對於活體內光毒性預測具高敏感性，然而，因專一性低，遂有高比例的偽陽性結果。此方法若能在試驗物質濃度達 200  $\mu\text{M}$  的條件下執行，獲得陰性結果，將顯示光毒性的可能性非常低，而任何濃度的陽性結果則僅表示仍需做後續評估。

### 3. 以體外實驗進行光毒性測試：

目前有數個體外模式被發展用來評估化合物的光毒性潛力，有些尚未被認可使用於藥品；某些分析的測試藥品需溶解在細胞培養液中，這類的方法通常適用於全身性藥品的活性成分或賦形劑；其他分析將測試物直接塗在組織表面，適合於外用給藥劑型。目前常用模式為體外 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test (3T3 NRU-PT)及含角質層的再造人體皮膚模式 (Reconstructed human skin models)。

#### ● 3T3 NRU-PT

- 為現有有 OECD 準則可依循之最常使用的體外光毒性測試方法。
- 為目前公認最適合用於可溶性化合物的體外篩選評估。
- EFPIA 會員公司的調查指出，本方法敏感性 93%，但專一性僅 83%，依據藥廠經驗推測，其專一性更低(依 OECD 準則中敘述的 3T3 NRU-PT 方法，所產生陽性結果的比例大約 50%，其中大部分與動物或人類光毒性反應無關)。因此若化合物在此測試方法呈現陰性，則對人類具光毒性的機率應該很低。若測試呈現陽性，則需進行後續試驗再確認。
- 經由藥品數據的回溯性分析，將最大測試濃度由 1000  $\mu\text{g/mL}$  降為 100  $\mu\text{g/mL}$  似乎是合理的。在此最高濃度上限，在照光刺激下無任何顯著細胞毒性，可被視為是沒有相關的光毒性。
- OECD 命名為"可能具光毒性"類別[例如，光刺激因子(Photo Irritation Factor: PIF)值介於 2-5，或平均光作用(Mean Photo Effect: MPE)值介於 0.10-0.15]，對於全身性藥品之毒性相關性仍存疑。屬於這一類的化合物，通常不要求進一步的光安全評估。針對 PIF 介於 2-5 以及在無照光刺激下不可能測定  $\text{IC}_{50}$  的化合物，首重是使用 MPE 計算法檢視此類化合物無陽性光毒性[意即，MPE 小於 0.15 者]。
- BALB/c 3T3 細胞株對於 UVB 敏感，一開始建議照射條件納入濾光鏡的使用，以削減低於 320 nm 的波長照射。UVB 誘導光毒性對全身性暴露藥品不是重要的安全性疑慮，因 UVB 穿透力差，全身性暴露藥品不太會被 UVB 光照活化，UVB 誘導的光毒性適用於外用產品。對於主要吸收 UVB 範圍波長的局部用藥，進行體外評估是必需的，可考慮使用修飾光照條件來進行 3T3 細胞模式分析；亦可使用對 UVB 具耐受性的其他體外皮膚測試替代模式。



- 含角質層的再造人體皮膚模式：
    - 用於不同類型局部給藥成分的測試，範圍從純化合物到最終臨床劑型。
    - 此分析主要是測量組織在有光或無光照射下的細胞存活率。
    - 此類分析有能力偵測已知的急性人類皮膚光毒性物質，然而某些這類分析的敏感性低於使用真實人體皮膚，在這方面最低誘發陽性反應的濃度可高於使用真實人體皮膚的濃度。因此，需了解所選用分析模式的敏感性，並適時調整測試條件(例如，測試高濃度劑型、增加曝露時間)。
- 無論是經由何種給藥途徑，目前無特別針對眼睛光毒性的體外評估模式。雖然 3T3 NRU-PT 或再造人類皮膚評估結果陰性可推測為低危險性，但這些測試對於眼睛光毒性的預測價值仍是未知。

#### **4. 活體內光安全測試和全身性給藥：**

全身性給藥化合物之光毒性測試已在天竺鼠、小鼠及大鼠等不同品系動物執行，由於尚未建立標準化的實驗設計，下列因素可被認為是最佳的方法：

- 物種選擇、光照敏感性(例如，造成紅斑的最低劑量)、熱耐受性及參考物質的性質應被考量。
  - 色素沉積或非色素沉積的動物模式皆可選擇(相較於色素沉積的皮膚，非色素沉積的皮膚對於光毒性測試較敏感，當選擇物種/品系以確認標靶組織的適當暴露時，應考量活性成分與黑色素結合的影響)。
  - 在設計活體內光毒性試驗前，最好能有化合物藥動學相關資訊，以確定在最大濃度時間( $T_{max}$ )前後執行光照刺激，並協助臨床選擇適當的試驗期間。若未獲得相關資料，則應在活體內光毒性試驗一併收集資料。
  - 光毒性雖是典型的急性反應，仍應仔細考量活體內的試驗期間。在多劑量給藥後，化合物累積在暴露光線的相關組織，可能會增加感受性。重複照光也會使傷害累積進而增加光毒性反應。通常，一至數天的試驗給藥期間是合適的，應使用臨床途徑給藥。可在給藥後(接近  $T_{max}$ )，使用單次或重複照光刺激。
  - 執行未正式驗證的活體內光毒性試驗，應使用合適的參考化合物來證明其合適性。針對眼睛毒性，建議使用的參考化合物，其吸收光波長應在可見光範圍(例如，大於 400 nm)。若活體內實驗模式已被正式確效，或已達到一般可接受且已建立在測試設備，則不會要求同時使用陽性對照化合物。
- 若執行全身性藥品活體內非臨床光毒性測試，劑量選擇應足以支持人類風險性評估。劑量選擇可參考 ICH M3(R2)第 1.5 節一般毒性試驗的建議。若最大劑量為陰性結果，則通常不需要測試較低的劑量。若預期為陽性結果，應評估是否具劑量和時間依存性，並建立 NOAEL 值，通常以  $C_{max}$  進行組



間的比較。溶媒組以及無光照刺激對照組可支持合適的分析，並區分光照刺激或非光照刺激間所誘導的不良反應。若在動物體內已達到最大暴露量但仍低於臨床暴露，則陰性結果用來預測人類的風險是有疑慮的。另外，可由其它的評估終點進一步支持風險評估(例如，在皮膚或淋巴結的早期發炎標記顯示有急性刺激)。

- 在動物執行全身性藥品的光毒性試驗，若此藥品吸收波長超過 400 nm 的光，則應對眼睛使用精密的病理學檢查是否產生光毒性，若吸收波長低於 400 nm 的光之藥品則不需要。
- 對於全身性作用的藥品，不建議執行光過敏性試驗。經由全身性吸收的給藥途徑很少會對人體造成光過敏性，且目前尚未建立全身性給藥途徑之非臨床光過敏性分析方法。

#### **5. 活體內光安全測試和皮膚給藥：**

- 針對探討全身性給藥途徑的物種選擇、試驗期間以及光照刺激條件等重要建議，也適用於皮膚給藥。
- 對於皮膚藥品通常應以臨床給藥劑型進行測試，並使用臨床擬給藥條件(例如：遮閉、非遮閉、真皮內)。
- 對暴露區域的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劑型特性而有所不同且應有合理說明。
- 皮膚光毒性試驗通常不需評估全身性藥物濃度。
- 針對皮膚藥品，接觸性光過敏常與非臨床急性光毒性(光刺激性)測試一起評估。

### **三、臨床光安全性評估**

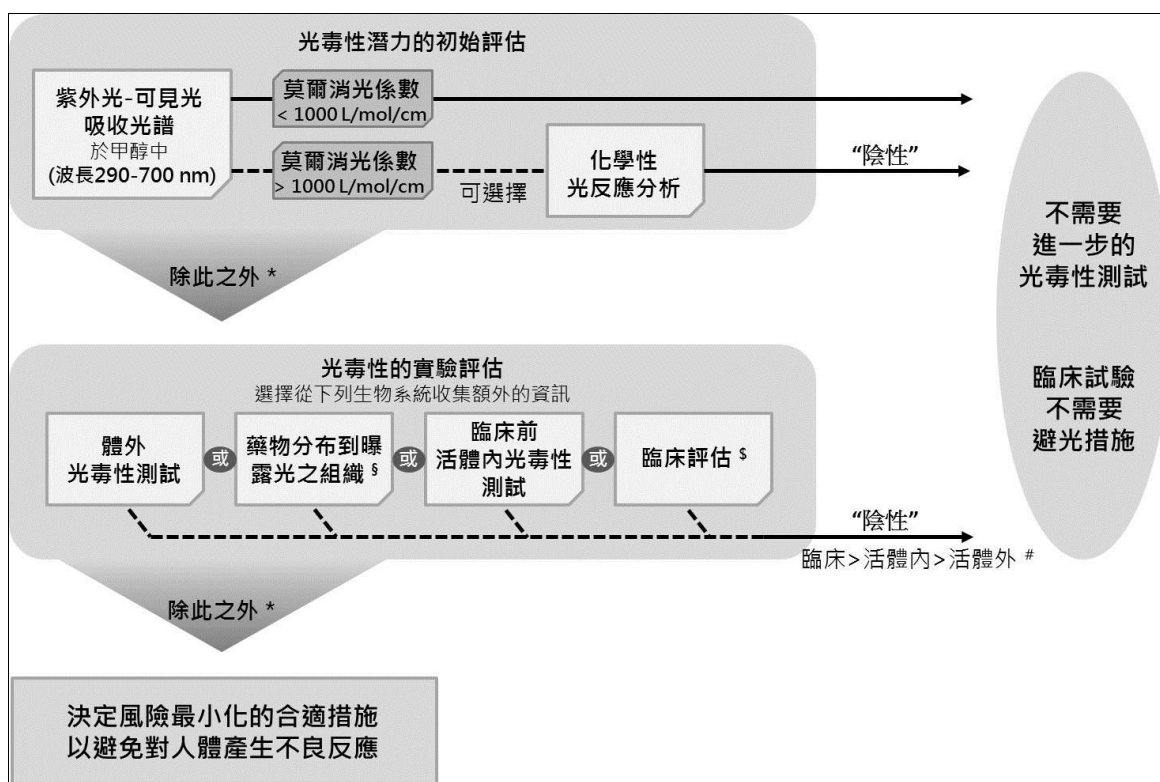
依個案考量，從標準的臨床試驗不良事件報告到特定的光安全性試驗皆可用於收集人體安全性資料。

### **四、評估策略**

藥物研發者需選擇評估策略。ICH M3(R2)建議以逐漸進方式來評估光安全性。有關化合物光化學特性和藥理/化學類別等光毒性潛力初步評估，應在臨床試驗執行前進行。建議最先評估試驗物質的紫外光-可見光吸收光譜，再決定是否需要進一步進行光安全性評估。另外可評估藥品在皮膚和眼睛的分佈，以提供對人體風險的訊息和進一步測試的必要性。綜合評估後，若合適的話，光毒性潛力的實驗評估(非臨床體外或活體內，或臨床)應在大量受試者曝露前進行(第三

期)。

圖一提供光毒性評估之可能策略。此圖係依照 ICH S10 指引說明之評估策略所畫，依照藥品不同特性，部分評估可靈活選擇。



圖一. 全身性及經皮膚給藥藥品之光毒性評估策略概述

\*“除此之外”：數據無法支持此物質為低光毒性潛力或尚未完成(未進行分析/試驗/評估)。

# 若有適當進行的活體內光毒性試驗結果為“陰性”，可把體外試驗陽性結果取而代之。設計及執行良好的臨床光毒性評估若顯示沒有疑慮，也可把所有非臨床評估之陽性結果取而代之。在某些案例中，體外光毒性雖為陽性結果，亦可因藥品組織分佈數據被認為無光毒性風險(詳見內文)。在美國，經皮膚給藥之藥品，需以上市配方執行光毒性之臨床試驗，才足以支持查登核准。

§ 臨床評估的範圍可從標準的臨床試驗不良反應事件報告到專屬的臨床光安全性試驗。

§ 藥品的組織分佈不是皮膚用藥光毒性的考量。

### 1. 藥品經由全身途徑給予的試驗建議：

- 光毒性潛力的初始評估
  - 若該物質莫爾消光係數 MEC 未超過 1000 L/mol/cm (介於 290-700 nm 間)，則無需進一步的光安全測試建議，並預期對人類沒有光毒性。然而，應該注意間接機轉[例如，偽紫質症(Pseudoporphyria)或紫質症(Porphyria)]之光毒性，雖然不常見但卻有可能發生。





- 藥物研發者可選擇進行光反應測試或評估藥品在光照曝露組織的分佈，所得之數據可以支持決定是否無需進一步要求光安全評估。
- 與化合物類別相關可獲得之光毒性資訊皆應納入評估，因其可提供應採用何種評估策略資訊。
- 美國、歐盟及日本皆認為較高的組織相對於血漿濃度比，或是否會蓄積在皮膚，對於全身性暴露藥品之光安全性評估是重要的因素，若藥物研發者相信基於組織濃度非常低的理由而無需進行測試，可採逐案原則方式與法規單位進行討論。
- 光毒性的實驗評估
  - 依 ICH M3(R2)建議，光安全性風險可由臨床試驗進行相關預防措施加以解決/管理。這可在臨床試驗中納入保護措施建議，來代替光安全性測試，直至風險已被評估。
  - 依據 3R 原則，為了減少動物使用，在執行動物試驗前通常應先執行經過驗證之體外試驗方法(例如，見 2010/63/EU 指引)。
  - 可選用目前最廣泛使用的 3T3 NRU-PT 體外分析方法，若 3T3 NRU-PT 測試結果為陰性，則無進一步的測試建議，且預期對人類不具直接光毒性。但體外光毒性試驗之陽性結果不會受到化學光反應分析之陰性結果影響而被否定(如，ROS 分析)。
  - 某些情況下(例如，藥物溶解度不佳)，可能不合適以體外方式進行光毒性評估。這些情況下，可以考慮在動物或人類進行評估。另外若藥物分佈資訊可獲得，在逐案考量下可能可支持不需進一步執行光安全性評估。
  - 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光毒性潛力，是否和活體內試驗反應具相關性。此外，在逐案考量原則下，若藥物分佈資訊可支持活體內光毒性發生風險低，則不需進一步執行光安全性評估;另一種選擇為，在臨床試驗進行光安全性評估或使用光保護措施。若明確的動物或人體臨床評估指出無光毒性疑慮，則可取代任何陽性的體外試驗結果。
  - 某些情況下，活體內動物試驗需以 NOAEL 進行風險評估(通常以  $C_{max}$  進行比較)，否則，必須進行臨床評估
  - 當動物活體內光毒性試驗或臨床光毒性試驗已執行的情況下，沒有理由需再執行化學性光反應分析或體外光毒性分析。

## 2. 藥品經由皮膚途徑給予的建議:

- 光毒性潛力的評估
  - 若該物質莫爾消光係數 MEC 未超過 1000 L/mol/cm (介於 290-700 nm 間)，



- 則無需進一步的光安全測試，並預期對人體沒有光毒性。
- 若化合物 MEC 值為 1000 L/mol/cm 以上，光反應性試驗(Photoreactivity Test，例如，ROS 分析]結果為陰性，可支持無需進一步光安全性評估的決定。
  - 與化合物類別相關之可獲得光毒性資訊皆應納入評估，因其可提供應採用何種評估策略訊息。
  - 對皮膚製劑而言，組織分佈不是光毒性的考慮重點。由於皮膚製劑直接塗抹於皮膚，因此除非塗抹區域通常不會暴露到光線，否則都應假設是在光線暴露的組織。
- 光毒性和光過敏性的實驗評估
- 可選用 3T3 NRU-PT 方法評估個別活性成分或新賦形劑，並提供可達到之適當測試條件(例如：測試濃度不限於溶解度不佳、可應用合適的 UVB 劑量)。某些臨床劑型特性會影響潛在的光毒性反應(例如：皮膚穿透、細胞內攝入)，因此無法單獨使用 3T3 NRU-PT 方法來進行評估。因此，使用臨床劑型進行整體評估雖獲得陰性結果，在臨床試驗進行期間仍需進行監測。
  - 人類重組皮膚模型能使用於臨床劑型之光毒性評估。在合適的測試條件下，人類皮膚模型顯示陰性結果，則此配方可被視為低直接光毒性風險。這狀況下通常未建議進一步的光毒性測試。
  - 若合適的體外試驗無法獲得，則起始測試可在動物活體內以臨床劑型進行光毒性測試。試驗獲得陰性結果，可足夠支持此劑型無光毒性證據，無需建議進一步的光毒性測試。此外，可在臨床試驗進行光毒性風評估。

若皮膚製劑的活性成分或新賦形劑，其 MEC 值為 1000 L/mol/cm 以上，除了光毒性測試外，通常還會要求執行光過敏性試驗。由於具有有效預測的非臨床測試方法仍未知，通常可以擬上市劑型於第三期臨床試驗執行。皮膚貼片之臨床劑型評估可依前述方式進行光安全性評估。經皮吸收貼片評估應同時採用皮膚及全身給藥兩種原理進行，臨床擬使用方式(例如；建議使用之皮膚面積及使用期間等)及貼布材質特性(例如，紫外光和可見光是否透光)等，皆應納入整體的評估。

### 結語：

光安全性評估指引目前在 ICH 進程已是第 4 步定稿，本指引提供臨床前與臨床評估光安全性的策略及觀察終點判定等相關建議，已達成三方(美國、歐盟及日本)共識並公佈，本指引提供目前國際通用的光安全評估建議，可作為國內廠商新藥開發及法規單位評估光安全性時之重要參考。



### 參考文獻：

1. Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2) (2009).  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf)
2. Photosafety evaluation of pharmaceuticals S10 (Step 4; November 2013)  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S10/S10\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S10/S10_Step_4.pdf)
3. Overview of comments received on 'Question and answer on the 'Note for guidance of photosafety testing' (EMA/CHMP/SWP/336670/2010).  
EMA/CHMP/SWP/170012/ 2011; 17 March 2011.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2011/04/WC500105108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105108.pdf)
4. CPMP/SWP/398/01  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003353.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003353.pdf)
5. ICH Q1B  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf)
6. CIE-85-1989 <http://www.cie.co.at/publ/abst/85-89.html>
7. OECD 準則中敘述的 3T3 NRU-PT 方法  
<http://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oced/ocedtg432-508.pdf>
8. 含角質層的再造人體皮膚模式  
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/43302385.pdf>
9. 2010/63/EU 指引  
<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>