

安全性試験を除く医薬部外品の 承認・審査に求められる資料について

徳永裕司

はじめに

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」¹⁾(「医薬品医療機器等法」)に規定されている「医薬部外品」の承認・申請に準備すべき資料について説明する。「医薬部外品」には、「薬用化粧品」、「染毛剤」、「パーマメント・ウェーブ用剤」、「薬用歯みがき類」、「浴用剤」が含まれており、医薬品医療機器等法で規定される「化粧品」は含まれていない。

医薬品医療機器等法の第十四条の「医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認」では、「医薬品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く.)、医薬部外品(厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く.)又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない」とされている。

その第十四条第3項では、「第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない」とされている。

厚生労働省令で定める基準とは、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」として定められ、施行規則第四十条の「承認申請書に添付すべき資料等」には、「法第十四条第三項(同条第九項において準用する場合を含む.)の規定により第三十八条第一項又は第四十六条第一項の申請書に添付しなければなら

ない資料は、次の各号に掲げる承認の区分及び申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品の有効成分の種類、投与経路、剤型等に応じ、当該各号に掲げる資料とする」とされている。

施行規則の第二項には、「医薬部外品についての承認」として、

- イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
 - ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料
 - ハ 安定性に関する資料
 - ニ 安全性に関する資料
 - ホ 効能又は効果に関する資料
- が規定されている。

なお、これまで、化粧品に関しては、秦野研究所年報第44巻の総説として、著者は「化粧品概論」²⁾のタイトルで、「1. 化粧品の社会的意義」、「2. 化粧品の規制」、「3. 化粧品の安定性と取り扱い注意」および「4. 化粧品の安全性」の項目の解説を行った。また、秦野研究所年報第45巻の総説として、小島らは、「一般財団法人食品薬品安全センターにおける代替法研究」³⁾のタイトルで、「1. 代替法の開発と評価」、「2. バリデーション研究と公定化」、「3. JaCVAM資料編纂委員会」、「4. 日本動物実験代替法学会への貢献」および「5. そして新時代へ」の項目の解説を行った。

今回は、医薬部外品の承認・許可に関する「ニ 安全性に関する資料」および「ホ 効能又は効果」の項を除いた「イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」～「ハ. 安定性に関する資料」について、解説する。

1. 「イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」

この項目の資料としては、「1 起原又は発見の経緯に関する資料」、「2 外国における使用状

況に関する資料」および「3 特性及び他の医薬部外品との比較検討等に関する資料」の3種類の資料の提出が要求されている。

1.1 「起原又は発見の経緯に関する資料」

申請区分により、次のような資料が要求される。

- ①新有効成分(申請区分(1))あるいは新添加物(申請区分(3))の成分を申請する場合には、次のa~dの4項目の資料が求められる。
 - a. いつ、どこで、誰が、どのように発見し、どのような経緯を経て、本申請に至ったのかを記載すること。
 - b. 天然物由来成分である場合、原料植物等に関する知見、部位別の用途等を記載すること。(根拠となる文献等の写しを添付すること。)
 - c. 添加物として配合する場合は、薬効を示さないことをどのように確認したのか具体的な検討内容を記載すること。
 - d. 配合目的(新添加物の場合)や、配合量の妥当性について説明を記載すること。
- ②既承認の添加物の承認内容(配合量、適用方法等)と異なる場合(申請区分(3))
 - a. 配合目的や配合量の妥当性について説明を記載すること。
 - b. 異なる内容とする理由や必要性等について説明を記載すること。
- ③承認前例と異なる効能又は効果を標榜する場合(申請区分(1)及び(2)-1)
 - a. 医薬部外品としての当該効能又は効果を標榜することの妥当性について説明を記載すること。得られた試験結果等を踏まえ、効能又は効果の妥当性について説明すること。
 - b. 配合の設定理由を記載すること。
 - c. 安全性、有効性等が医薬部外品として妥当な範囲であることの説明を記載すること。
- ④既承認の有効成分を承認前例と異なる剤形に配合する場合(申請区分(2)-2)
 - a. 異なる剤形とする理由、必要性及び医薬部外品としての妥当性について説明を記載すること。
- ⑤既承認の有効成分を承認前例の配合量の範囲を超えて配合する場合(申請区分(2)-3)
 - a. 異なる配合量とした理由及び必要性につい

て説明を記載すること。

- b. 当該配合量の安全性、有効性等が医薬部外品として妥当な範囲であることの説明を記載すること。
- ⑥同様の効果を有する既承認の有効成分を、複数組み合わせて配合する場合(申請区分(2)-4)
 - a. 複数配合しなければならない理由や必要性について説明を記載すること。
 - b. 複数配合した場合の安全性、有効性等が医薬部外品として妥当な範囲であることの説明を記載すること。
 - ⑦既承認の有効成分について、承認前例と異なる用法及び用量とする場合(申請区分(2)-5)
 - a. 異なる用法及び用量とする理由、必要性及び医薬部外品としての妥当性について説明を記載すること。
 - b. 得られた試験結果等を踏まえ、用法及び用量の妥当性について説明を記載すること。
- #### 1.2 「外国における使用状況に関する資料」
- この項目では、次の資料が要求される。
- ①販売されている国名、販売名、流通量、販売期間、剤形、含有量、効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意等に関する最新の情報を収集し、国別に記載すること。
 - ②情報収集の方法と収集を行った年月日を記載すること。
 - ③以下に関する外国における規制状況を記載すること。
 - a. 規制当局における承認等の状況
 - b. 規制当局による安全性等に係る報告(報告書等の写しを添付)
 - c. 外国での位置づけ(医薬品・化粧品等の別)
 - ④医薬部外品として申請する理由(特に、外国では医薬品として規制されている場合)を記載すること。
 - ⑤有害事象等に係る報告の有無を記載すること。(有の場合はその詳細を記載し、論文等の写しを添付すること)
- #### 1.3 「特性及び他の医薬部外品との比較検討等に関する資料」
- この項目では、次の資料が要求される。
- ①申請品目と既承認類似医薬部外品を比較し、次の事項について表形式で記載すること。また、

申請品目の特徴を記載すること。

- a. 有効成分名，化学構造式，含有量，販売名，製造販売業者名，剤形，効能又は効果，用法及び用量，承認年月日等

2. 「ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料」

この項目では，次の資料が要求される。

- 1 構造決定に関する資料
- 2 物理的・化学的性質等に関する資料
- 3 規格及び試験方法に関する資料

2.1 構造決定に関する資料について

新有効成分(申請区分(1))及び新添加物(申請区分(3))の場合，次の資料が要求される。

- ①製造方法の過程を合成経路図等で示すこと。
 - a. 純度試験等の項目の審査に必要となるため，原料，中間体，溶媒，反応条件，生成方法等を分かりやすく記載すること。
- ②構造の確認は，必要に応じ元素分析，紫外・可視・赤外吸収スペクトル，核磁気共鳴スペクトル，質量スペクトル，X線解析等で示すこと。
 - a. 代表的なスペクトル等を示し，考察を記載すること。
- ③紫外部等の吸収を確認するため，紫外可視吸収スペクトルのチャートを添付すること。
- ④天然物由来成分であっても，可能な限り，本質に係る成分等の構造決定を試み，その試験方法，結果を添付すること。

2.2 物理的・化学的性質等に関する資料について

新有効成分(申請区分(1))及び新添加物(申請区分(3))の場合，次の資料が要求される。

- ①新規性のある成分原体の物理的・化学的性質を確認した際に実施した試験について，試験の方法，結果及び考察を記載すること。
- ②各種安全性試験等における溶媒選択の妥当性を確認する必要があることから，水及び試験に用いた各種溶媒に対する溶解性を評価し，記載すること。

2.3 規格及び試験方法に関する資料について

新有効成分(申請区分(1))及び新添加物(申請区分(3))の場合，次の資料が要求される。

- ①本資料の冒頭に要約一覧表を作成すること。
- ②規格項目毎に以下の事項等を記載すること。

- a. 規格の設定内容，規格項目の設定理由，試験方法及び試験条件の選択理由，試験結果，規格値の設定の根拠。

- ③試験結果は実施した全てのデータ(原則として3ロット3回以上のデータ)を記載すること。
- ④規格項目として設定すべき項目を，あえて設定しない場合には，その妥当性について客観的に説明すること。
- ⑤天然物由来成分等であっても，可能な限り含量規格及び定量法の規定を検討すること。不可能な場合は検討結果を示し，基原及び製造方法を具体的に記載すること。
- ⑥製造方法を規格として記載する場合，製造の各工程(抽出，乾燥，精製等)における条件，原料及び成分の収率等を具体的に記載すること。
- ⑦確認試験と定量法の試験方法については，それぞれ原理が異なるものを設定すること。
例：定量法として液体クロマトグラフィーを用いる場合に，当該試験の過程で得られた情報の一部(例えば，試料の被検成分と標準被検成分の保持時間が同等である)を確認試験とするのは望ましくない。
- ⑧純度試験は，合成経路等を考慮して，予測される不純物・未反応原料・副生成物等管理すべき物質について設定すること。また，合成工程等で使用された溶媒の残留を確認し，安全性及び品質確保等の観点から，純度試験への設定を検討すること。具体的な検討内容及び考察を記載すること。
- ⑨液体クロマトグラフィー又はガスクロマトグラフィーを設定している試験のシステム適合性に係る扱い。
 - a. 新有効成分及び新添加物については，原則として，当該成分の規格にシステム適合性の設定が必要である。
 - b. その他，安全性，品質の確保等の観点から，システム適合性の設定が特に必要であると考えられる成分については，当該成分の規格にシステム適合性の設定が必要である。

3. 「ハ 安定性に関する資料」

資料の「ハ」の項は，申請品目に関する「安定性に関する資料」です。その中身は，「1 長期保存試

験に関する資料」, 「2 苛酷試験に関する資料」及び「3 加速試験に関する資料」に分類される。

安定性試験に関しては, 平成3年2月15日 薬審第43号課長通知, 「医薬品の製造(輸入)承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」⁴⁾が発出されている。

3.1 医薬部外品の新有効成分を配合する場合(申請区分(1))について

3.1.1 長期保存試験

この目的は, 一定の流通期間中の品質の安定性を確認するために実施する。試験方法は, 原体及び製剤それぞれにつき3ロットから1検体ずつ採取する。原則として包装した状態で試験を行う。保存条件は, 原則として, ア)25℃(±2℃)によるが, 貯蔵温度を特別に設定する場合は, イ)設定する貯蔵温度(±1℃)による。試験期間は3年以上, 測定時期は, 最初の1年間は3か月を超えない間隔で, その後は6か月を超えない間隔で行う。測定項目は, 承認申請書の規格及び試験方法の欄に設定した試験項目のうち, 保存により影響を受け易い項目及びその他安定性を評価するために有効な項目とする。測定資料は各検体より3試料とする。

3.1.2 苛酷試験

この目的は, 流通期間中に起こりうる極端な条件下における品質の変化を予知するために実施する。試験方法は, 原体及び製剤からそれぞれを適宜採取する。原則として包装を除いた状態で行うが, 必要に応じて包装をした状態での試験も行う。保存条件は, 原体は, 温度(例えば, 貯蔵方法が室温の場合は, 60℃, 冷所又は凍結保存の場合は30℃), 湿度(例えば, 90%RH)及び光(例えば, 120万Lux・hr)の3条件を考慮し, 条件を設定する。試験期間及び測定時期は, 医薬部外品の物理的特性に基づいて適宜設定する。測定項目は承認申請書の規格及び試験方法の欄に設定する項目のうち保存により影響を受けやすい項目並びにその他分解生成物の検索及び品質管理上必要と判断される。

3.1.3 加速試験

この目的は, 一定の流通期間中の品質の安定性を短期間で推定するために実施する。試験方法は, 原体及び製剤それぞれにつき保存条件毎

に3ロットから1検体ずつを採取する。原則として包装した状態で試験を行う。保存条件は, 40℃(±1℃), 75%RH(±5%)によるが, 貯蔵温度を特別に設定する場合は, 設定する貯蔵温度プラス15℃(±1℃), 75%RH(±5%)でも試験を行う。試験期間は6か月以上で測定時期は, 試験開始時を含めて4点以上, 測定項目は承認申請書の規格及び試験方法の欄に設定する項目のうち保存により影響を受けやすい項目をおこなう。測定資料は, 各検体より3試料とする。

3.1.4 長期保存試験途中での承認申請

新有効成分の原体及び製剤での長期保存試験, 加速試験, 苛酷試験を行い, 安定性の評価を行う必要がある。ただし, 加速試験により, 3年以上の安定性が推定されるものであって, 申請時において長期保存試験により, 暫定的に1年以上の有効期間を設定できるものについては, 長期保存試験の途中であっても申請は可能である。

3.2 新添加物を配合する場合(申請区分(3))

- ①新添加物の安定性は, 申請時には加速試験成績を添付することで差し支えない。ただし, 成分の安定性によっては, 医薬品医療機器総合機構(PMDA)・一般薬等審査部の審査において, 長期保存試験成績及び苛酷試験成績が必要となる場合があることに留意する必要がある。
- ②試験毎に試験条件, 結果等の一覧表を作成する。
- ③試験結果は実施したすべてのデータ(原則として3ロット3回以上のデータ)を記載する。
- ④製剤の安定性についてもPMDA・一般薬等審査部の審査の過程で試験成績が必要となる場合があるので留意する必要がある。

まとめ

医薬部外品に関しては, 秦野研究所年報第44巻の総説として, 著者により, 「香粧品概論」²⁾のタイトルで, また, 秦野研究所年報第45巻の総説として, 小島らにより, 「一般財団法人食品薬品安全センターにおける代替法研究」³⁾のタイトルで解説が行われた。

今回は, 医薬部外品の承認・審査に求められる資料の「イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」, 「ロ 物理的・化学的

性質並びに規格及び試験方法等に関する資料」および「ハ 安定性に関する資料」の説明を行った。医薬部外品の承認・許可に関する「ニ 安全性に関する資料」は、医薬部外品の動物を用いる安全性試験から動物を用いない試験法への過渡期にある。ある程度の方向性が明らかになった段階で「ニ」項および「ホ 効能又は効果に関する資料」項の医薬部外品の承認・申請するための項目の解説を行いたいと考えている。

文献

- 1) 昭和三十五年八月十日，法律第四百十五号，医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律
<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145>
- 2) 徳永裕司：香粧品概論，秦野研究所年報：2021；44：7-13
- 3) 小島 肇，渡辺美香：一般財団法人食品薬品安全センターにおける代替法，秦野研究所年報：2022；45：8-17
- 4) 平成3年2月15日，薬審第43号，医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて