

医薬部外品の製造販売承認申請における 安全性に関する資料のあり方検討会報告

(平成21年12月10日)

医薬部外品・化粧品の規制

～厚生労働省における取り組み、考え方～

厚生労働省医薬食品局審査管理課

薬事制度概要

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、医療上特にその必要性が高い医薬品及び医療機器の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。(薬事法第1条)

開発・治験

- 臨床試験基準

承認審査

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査
- 医薬品等の品質、有効性及び安全性の確認

製造規制

- 製造販売業許可
- 製造管理基準・安全管理基準

販売規制

- 医薬品販売業許可
- 薬局・一般販売業・薬種商・配置販売業等

市販後安全対策

- 副作用(医薬品)、不具合(医療機器)情報の収集
- 安全対策措置(添付文書改訂等)

監視指導

- 無承認・無許可医薬品・医療機器等の監視指導等
- 不良医薬品・医療機器等の取締り

副作用被害救済

- 医薬品副作用被害救済制度
- 特定救済事業(C型肝炎訴訟等)

医薬品等の分類

医薬品

医療用医薬品

新医薬品

(医師の処方が必要)
約12,000品目

後発医薬品

一般用医薬品

(薬局等で直接購入可能)
約13,000品目

医薬部外品

(薬用歯みがき、浴用剤等)

約96,000品目

化粧品

(口紅、シャンプー等)

数万品目？(大手1社で6000品目以上)

医療機器

(ペースメーカー、MRI、メス等)

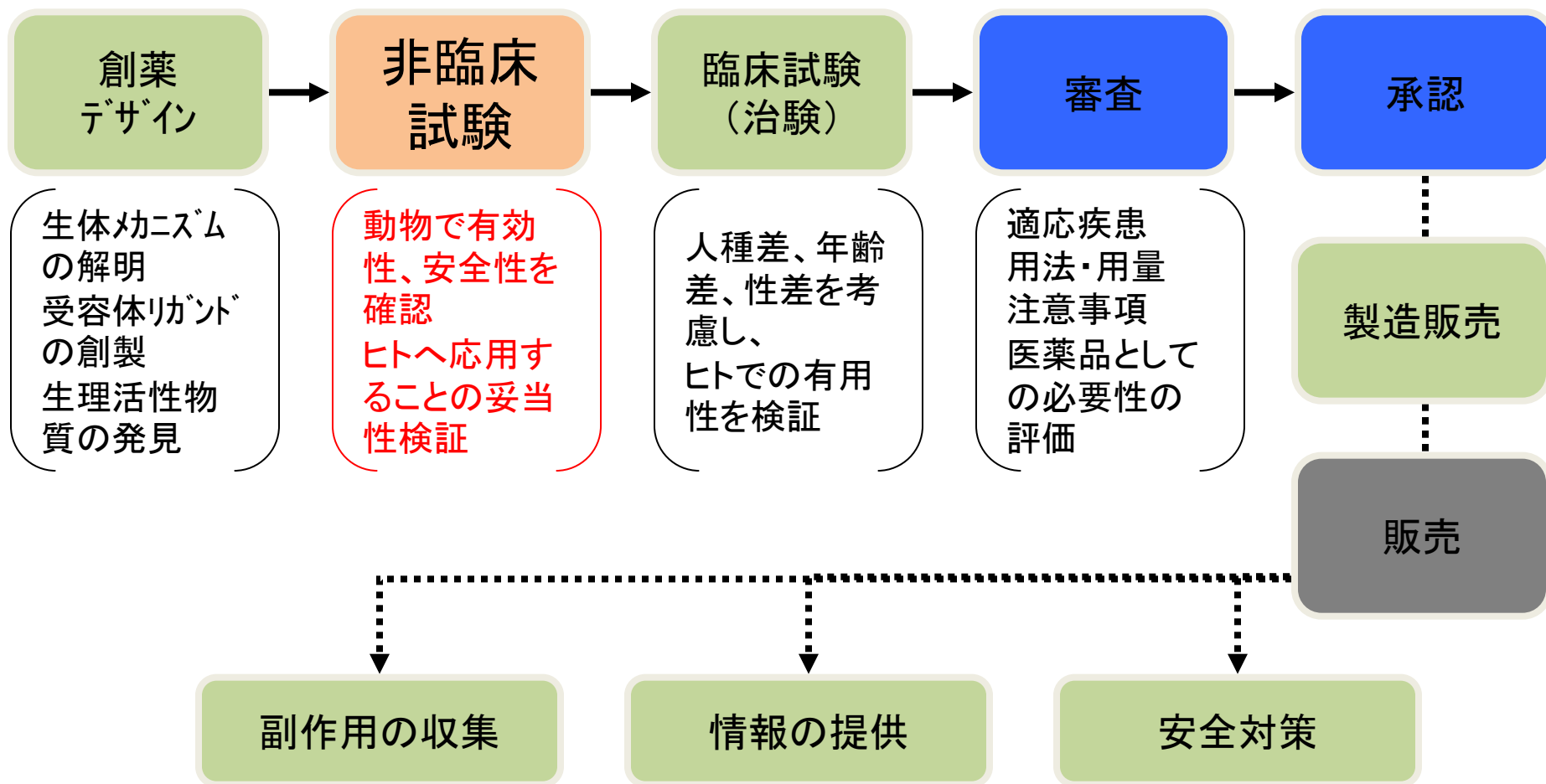
約30万品目？



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

医薬品が販売されるまでの過程



「医薬品」「医薬部外品」「化粧品」の定義

【医薬品】

この法律で「医薬品」とは、次に掲げる物をいう。

- ① **日本薬局方**に収められている物
- ② **人又は動物の疾病の診断、治療又は予防に使用されることが目的とされている物であって、器具器械、歯科材料、医療器 用品及び衛生用品でないもの（医薬部外品を除く。）**
- ③ **人又は動物の身体の構造又は機能に影響を及ぼすことが目的とされている物であって、器具器械類でないもの（医薬部外品及び化粧品を除く。）**

【医薬部外品】

この法律で「医薬部外品」とは、次に掲げる物であって**人体に対する作用が緩和なもの**をいう。

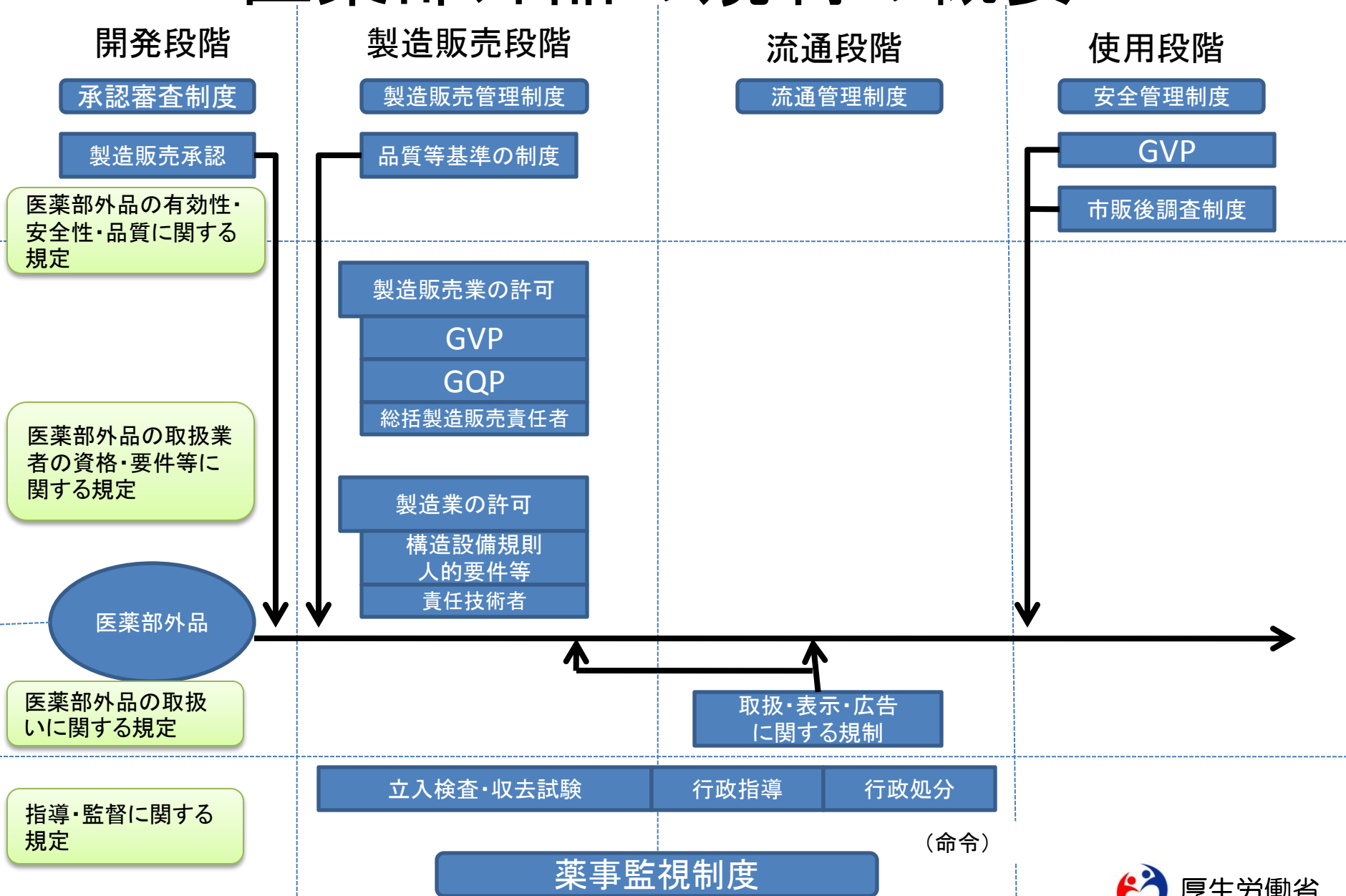
- ① 次のイからハまでに掲げる目的のために使用される物であって機械器具等でないもの
 - イ 吐きけその他の不快感又は口臭若しくは体臭の防止
 - ロ あせも、ただれ等の防止
 - ハ 脱毛の防止、育毛又は除毛
- ② 人又は動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除の目的のために使用される 物であつて機械器具等でないもの
- ③ 前項第二号又は第三号に規定する目的のために使用される物(前二号に掲げる物を除く。)のうち、厚生労働大臣が指定するもの

【化粧品】

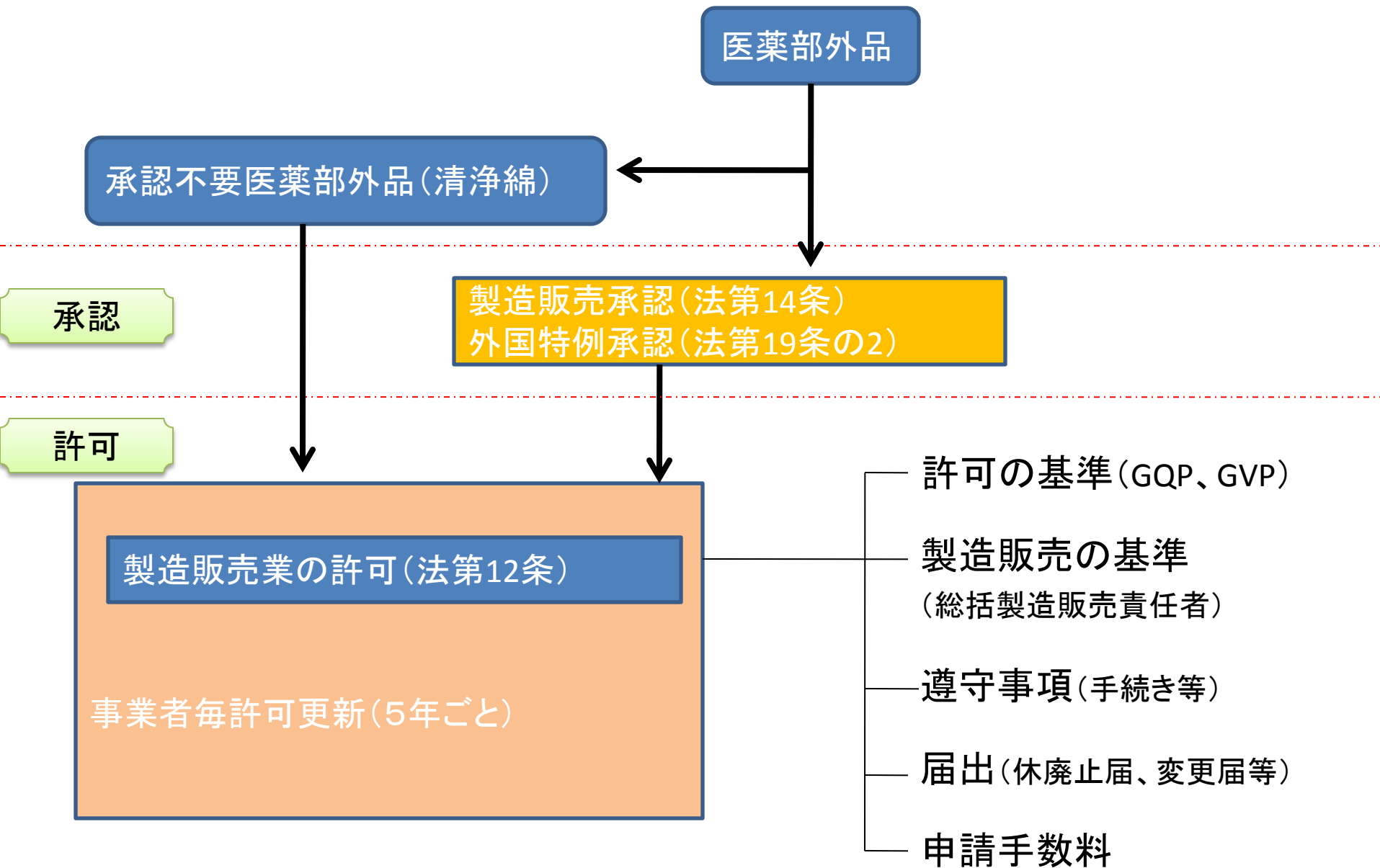
この法律で「化粧品」とは、**人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、または皮膚若しくは毛髪をすこやかに保つために、**身体に塗擦、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされているもので、**人体に対する作用が緩和なもの**。

(医薬品用途目的、医薬部外品を除く。)

医薬部外品の規制の概要



医薬部外品の承認・許可制度の概要



化粧品の規制の概要

開発段階

承認審査制度

製造販売承認

承認を要する化粧品の
指定に関する規定

化粧品の取扱業者の
資格・要件等に関する規定

化粧品

化粧品の取扱いに
関する規定

指導・監督に関する
規定

製造販売段階

製造販売管理制度

品質等基準の制度

(化粧品基準)

製造販売業の許可

GVP

GQP

総括製造販売責任者

製造業の許可

構造設備規則

人的要件等

責任技術者

(製造管理・品質
管理に関する業
界自主基準)

流通段階

流通管理制度

使用段階

安全管理制度

GVP

市販後調査制度

取扱・表示・広告
に関する規制

立入検査・収去試験

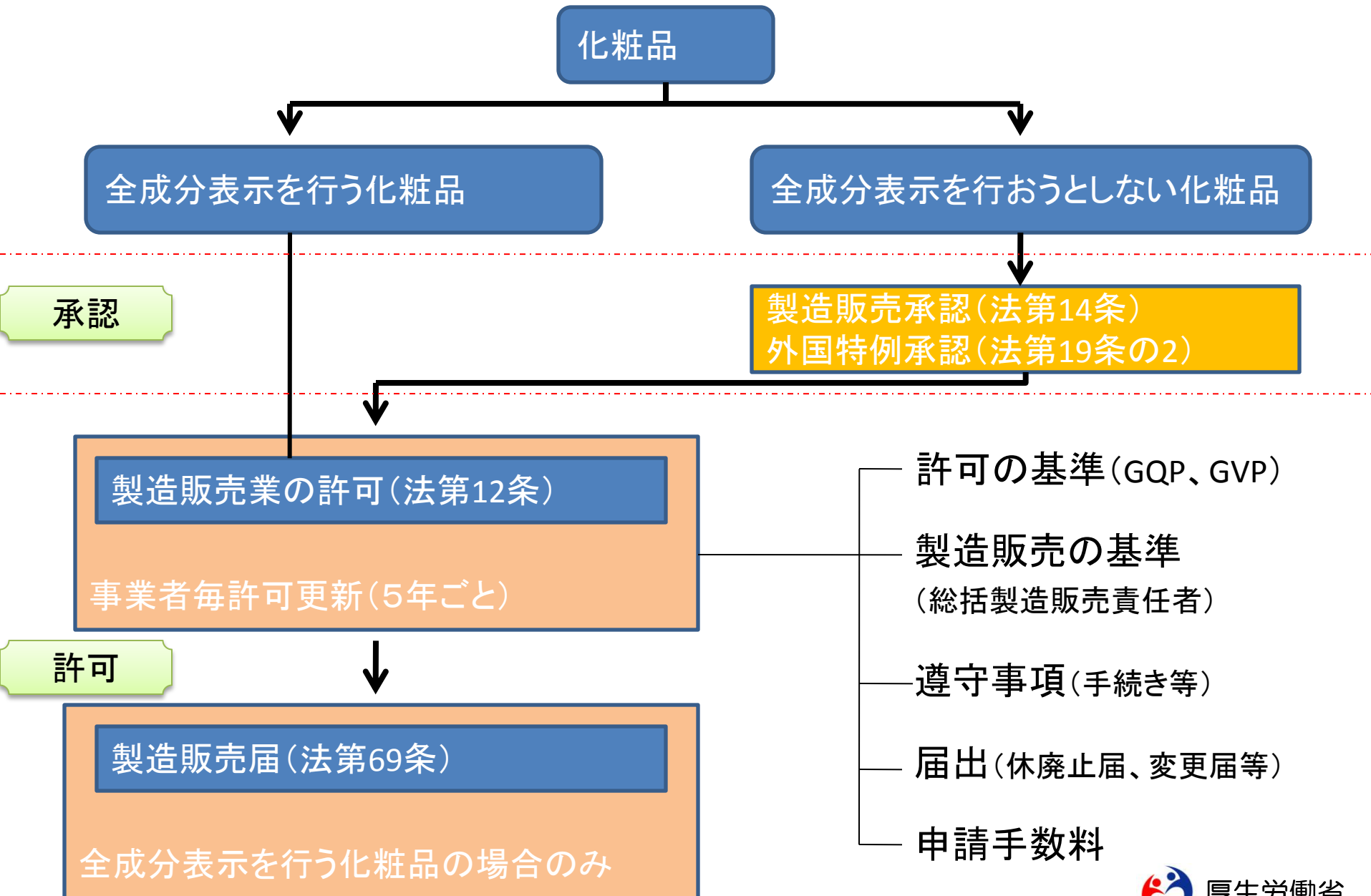
行政指導

行政処分

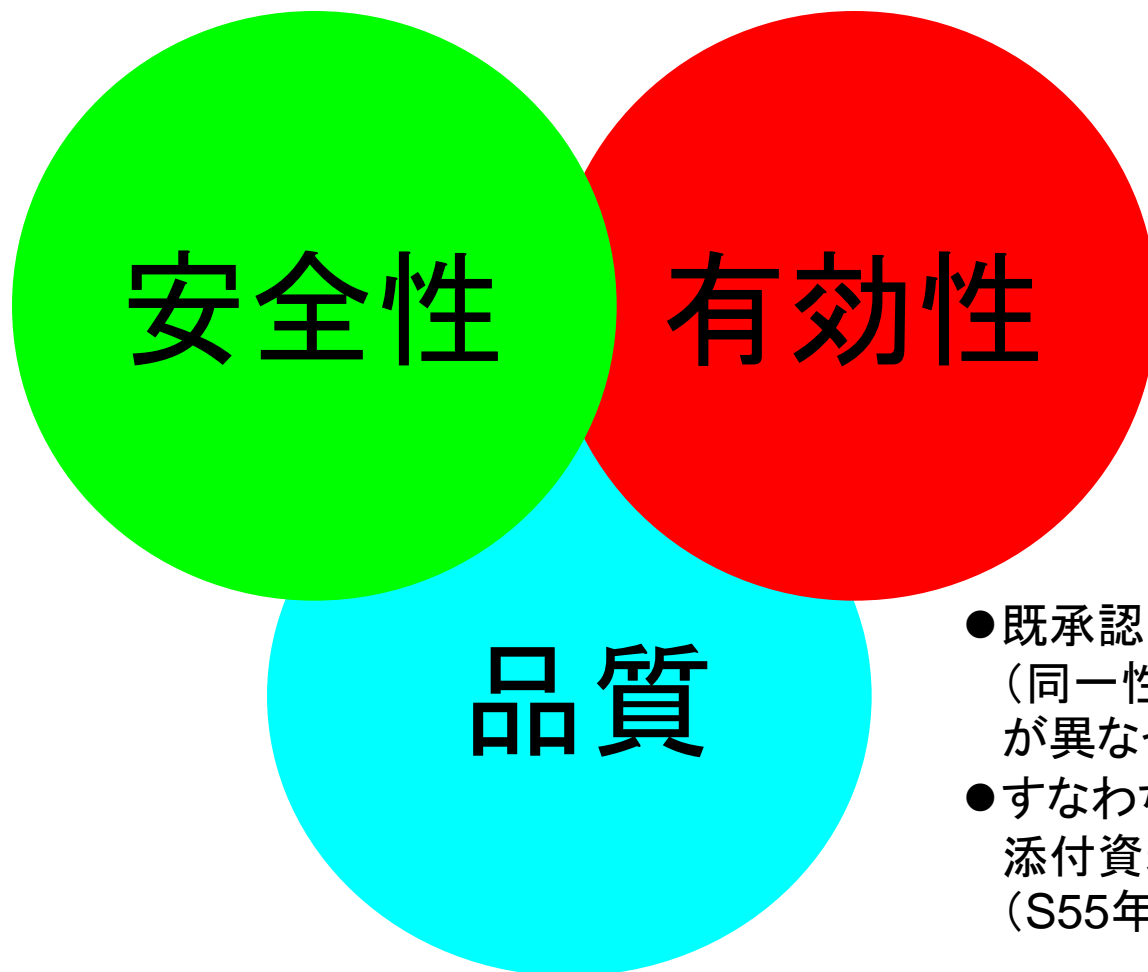
(命令)

薬事監視制度

化粧品の承認・許可制度の概要



医薬品等の審査における3つの視点



- 既承認品目とどの部分が異なるか（同一性の有無）によって申請区分が異なってくる
- すなわち、申請する際に必要となる添付資料の範囲が異なってくる（S55年薬発第700号局長通知）

医薬品の承認申請資料

薬事法施行規則第40条第1項第1号で規定する資料	左欄資料の範囲（H17.3.31 薬食発0331015号）
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	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 " 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 "
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 " 2 製造方法 " 3 規格及び試験方法 "
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 " 2 苛酷試験 " 3 加速試験 "
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 " 2 副次的薬理・安全性薬理 " 3 その他の薬理 "
ホ 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料	1 吸収 " 2 分布 " 3 代謝 " 4 排泄 " 5 生物学的同等性 " 6 その他の薬物動態 "
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 " 2 反復投与毒性 " 3 遺伝毒性 " 4 がん原性 " 5 生殖発生毒性 " 6 局所刺激性 " 7 その他の毒性 "
ト 臨床試験等の試験成績に関する資料	臨床試験成績

安全性に関する資料(医薬品)

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 遺伝毒性試験
- がん原性試験
 - 新生児を用いた試験
- 局所刺激性試験
- その他の毒性試験
 - 抗原性試験
 - 免疫毒性試験
 - 毒性発現の機序に関する試験
 - 依存性試験
 - 代謝物の毒性試験
 - 不純物の毒性試験

医薬部外品の承認申請資料

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	<div>1 起原又は発見の経緯 に関する資料</div> <div>2 外国における使用状況 //</div> <div>3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //</div>
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	<div>1 構造決定及び物理的・化学的性質等 //</div> <div>2 製造方法 //</div> <div>3 規格及び試験方法 //</div>
ハ 安定性に関する資料	<div>1 長期保存試験 //</div> <div>2 苛酷試験 //</div> <div>3 加速試験 //</div>
ニ 安全性に関する資料	<div>1 単回投与毒性 //</div> <div>2 反復投与毒性 //</div> <div>3 生殖発生毒性 //</div> <div>4 抗原性 //</div> <div>5 変異原性 //</div> <div>6 がん原性 //</div> <div>7 局所刺激性 //</div> <div>8 吸収・分布・代謝・排泄 //</div>
ホ 効能又は効果に関する資料	<div>1 効能又は効果を裏付ける基礎試験 //</div> <div>2 ヒトにおける使用成績 //</div>

安全性に関する資料(医薬部外品:製品)

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 生殖発生毒性
- 抗原性(皮膚感作試験、光感作試験等)
- 変異原性
- がん原性
- 局所刺激(皮膚刺激試験、粘膜刺激試験等)
- 吸収・分布・代謝・排泄

安全性に関する資料(医薬部外品:新添加物)

- 単回投与毒性
- 皮膚一次刺激性
- 連続皮膚刺激性
- 感作性
- 光毒性
- 光感作性
- 眼刺激性
- 変異原性
- ヒトパッチ

化粧品基準

- 化粧品の原料は、それに含有される不純物等も含め、感染のおそれがある物を含む等その使用によって保健衛生上の危険を生じるおそれがある物であってはならない。
- 配合禁止成分
 - 医薬品の成分(基準制定時に使用前例のないもの)
 - 生物由来原料基準に適合しないもの
 - リストに掲げる物(＝ネガティブリスト)
- ポジティブリスト
 - 防腐剤、紫外線吸収剤、タール色素
 - 防腐剤、紫外線吸収剤及びタール色素以外の成分の配合の制限

平成12年厚生省告示第331号

化粧品基準の収載要請資料

- 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
- 物理的・化学的性質等に関する資料
- 安全性に関する資料

安全性に関する資料(化粧品)

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 生殖発生毒性
- 皮膚一次刺激性
- 連続皮膚刺激性
- 感作性
- 光毒性
- 光感作性
- 眼刺激性
- 遺伝毒性
- ヒトパッチ
- 吸収・分布・代謝・排泄

医薬品・医薬部外品・化粧品の 動物試験に関するガイドライン

○ 医薬品

- 毒性試験法ガイドライン(平成元年通知)
- 遺伝毒性、がん原性については平成11年に通知

○ 医薬部外品、化粧品

- 医薬品のガイドライン、OECDガイドライン等の公的に確立された試験法に従って実施。
- 動物実験代替試験法について、OECD等によって採用された試験法、又は、適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法であること。

医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ&A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(1) 安全性に関する資料全般について

Q1: どのような毒性試験法に従えばよいか。

A1:

原則として、以下の通知やOECDガイドライン等の公的に確立された試験法に従って実施すること。また、動物実験の実施に際しては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針について」(平成18年6月1日科発第0601001号)その他の動物実験等に関する法令等の規定を遵守すること。

- ・ **医薬品**の製造販売承認申請に必要な**毒性試験のガイドライン**について
(平成元年9月11日、薬審1第24号: 以下「医薬品毒性試験ガイドライン」という。)
- ・ 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて
(平成11年11月1日、医薬審第1604号: 以下、「遺伝毒性試験ガイドライン」という)
- ・ 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて
(平成11年11月1日、医薬審第1607号)

厚生労働省の所管する実施機関における 動物実験等の実施に関する基本方針

(平成18年6月1日科発第0601001号)

前文(抜粋)

動物実験等は、動物の生命又は身体犠牲を強いる手段であり、動物実験等を実施する者はこのことを念頭におき、適正な動物実験等の実施に努める必要がある。また、平成17年6月に動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律(平成17年法律第68号)が公布され、これまで規定されていたRefinement(苦痛の軽減)に関する規定に加え、Replacement(代替法の利用)及びReduction(動物利用数の削減)に関する規定が盛り込まれ、我が国においても、動物実験等の理念であり、国際的にも普及・定着している「3Rの原則」にのっとり、動物実験を適正に実施することがより一層重要となっている。

厚生労働省の所管する実施機関における 動物実験等の実施に関する基本方針

第5 動物実験等の実施上の配慮

適正な動物実験等の方法の選択

次に掲げる事項に配慮し、適正な動物実験等の方法を選択して実施すること。

(1) 代替法の利用

科学上の利用の目的を達することができる範囲において、実験動物を供しない方法が利用できる場合は当該方法によるなど、できる限り実験動物を供する方法に代わり得るものを利用すること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。

厚生労働省の所管する実施機関における 動物実験等の実施に関する基本方針

第5 動物実験等の実施上の配慮

(2) 実験動物の選択

科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限りその利用に供される実験動物の数を少なくすること等により実験動物を適切に利用することに配慮すること。

この場合において、動物実験等の目的に適した実験動物種の選定、動物実験成績の精度及び再現性を左右する実験動物の数、遺伝学的及び微生物学的品質並びに飼養条件を考慮すること。

(3) 苦痛の軽減

動物愛護管理法及び飼養保管基準における苦痛の軽減に係る規定を踏まえ、科学上の利用に必要な限度において、できる限りその実験動物に苦痛を与えない方法によること。

医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ & A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(1) 安全性に関する資料全般について

Q2: 動物実験代替試験法による試験成績を申請資料として用いることが可能か。

A2:

OECD等により採用された代替試験法あるいは適切なバリデーションでそれらと同等と評価された方法に従った試験成績であれば差し支えない。

なお、動物実験を実施する場合であっても、被験物質の物理化学的性状、類似化学物質の情報又は*in vitro*試験等の結果から動物に強い苦痛を与えることが予想される場合、被験物質を希釈するなどして動物に与える苦痛を軽減するよう努めるべきである。

動物実験代替法とは

(Russel and Burch 1959)

○ Replacement

動物を用いない方法に置き換える

(例) In Vitro エンドトキシン試験法

○ Reduction

動物の使用数の削減

(例) 固定用量による単回投与試験

○ Refinement

動物使用に伴う苦痛の削減

動物実験代替法の経緯

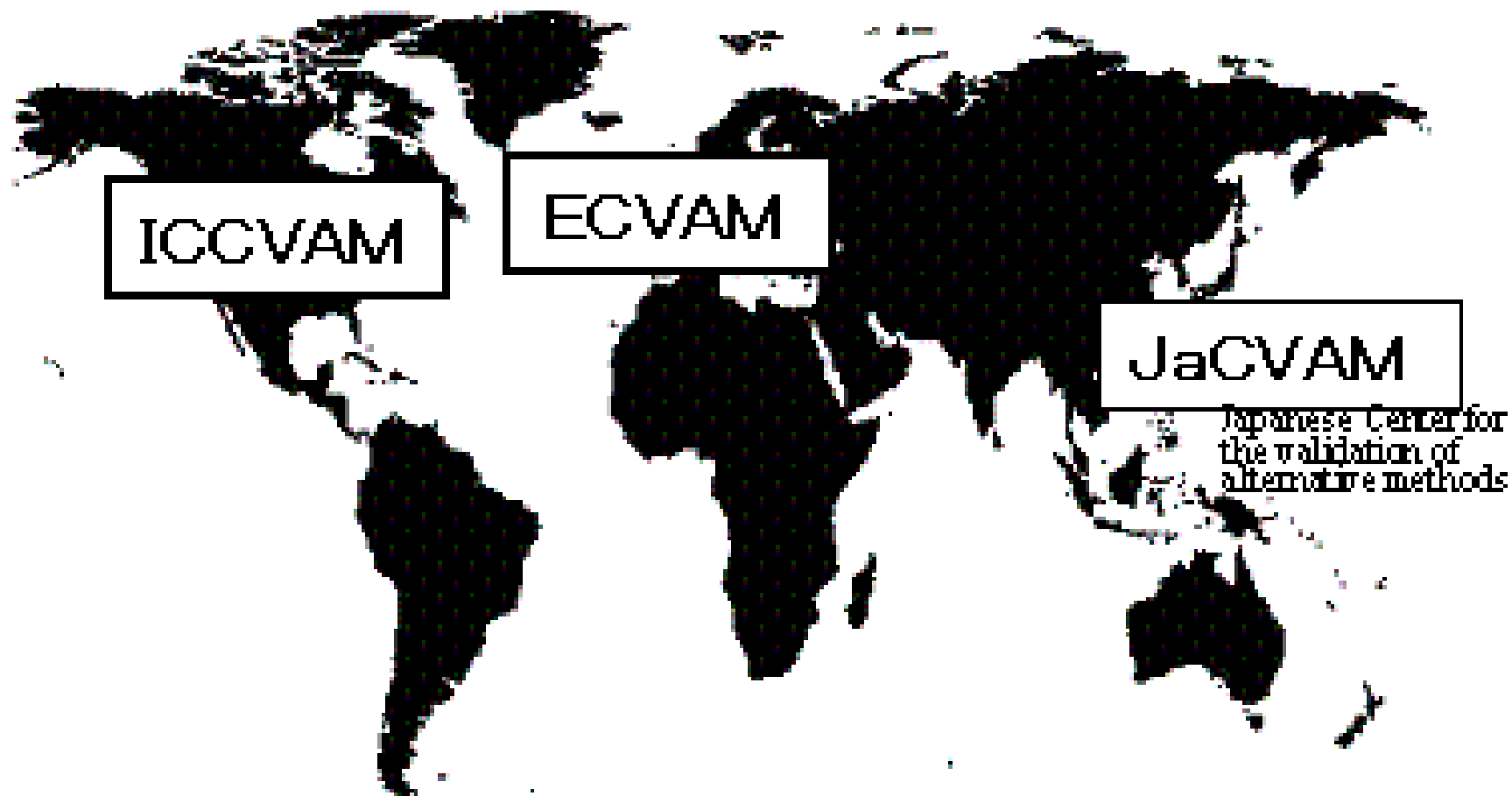
- 1969 英国に基金(FRAME)が設立
- 1981 米国のジョンズホプキンス大学に研究センター設立
- 1982 日本動物実験代替法学会の前身たる研究会の設立
- 1991 欧州代替法バリデーションセンター(ECVAM)設立
- 1993 米国代替法バリデーション省庁調整会議(ICCVAM)設立
- 2005 日本の国立医薬品食品衛生研究所に代替法バリデーションセンター(JaCVAM)を設立

世界の動物実験に関する主な動向

- 化粧品規制の2009年問題
- REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) 対応

JaCVAMの設立

- 名称 JaCVAM (Japanese Center for the **Validation** of **Alternative** Methods)
- 設立日 2005年11月
 (薬理部新規試験法評価室が事務局)
- 設立場所 国立医薬品食品衛生研究所
- 設立者 大野泰雄副所長



医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ&A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(2) 安全性に関する資料に用いる試験の実施方法について

Q10:【皮膚感作性試験】

皮膚感作性試験は、どのような方法に基づき実施すべきであるか。

A10:

*In vivo*試験法としては医薬品毒性試験法ガイドラインが参考となる。
また、代替試験法としてLLNA法(OECD Test Guideline 429)がある。

医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ & A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(2) 安全性に関する資料に用いる試験の実施方法について

Q11:【光毒性試験】

光毒性試験は、どのような方法に基づき実施すべきであるか。

A11:

*In vivo*試験法としては以下のような試験条件が参考となる。

また、代替試験法として3T3-NRU法(OECD Test Guideline 432)がある。

1. 試験方法

代表的な方法として次のような方法があげられる。

ア. Morikawa法

イ. Ison法

ウ. Ljunggren法

エ. Sams法

オ. Stott法

医薬部外品の製造販売承認申請及び 化粧品基準改正要請に添付する資料に関するQ&A

1. 医薬部外品の製造販売承認申請について

(2) 安全性に関する資料に用いる試験の実施方法について

Q14:【皮膚一次刺激性試験】

皮膚一次刺激性試験は、どのような方法に基づき実施すべきであるか。

A14:

以下のような試験条件が参考となる。なお、皮膚一次刺激性試験を行う前に、物理化学的性状、構造活性相関又は*in vitro*試験の結果等から強い刺激性が懸念される場合、適用濃度を薄める等の措置が必要である。

また、*in vitro*試験を実施する場合は、皮膚腐食性試験法(OECD Test Guideline 430、431)が参考となる。

以下 略

化粧品規制協力国際会議 (International Cooperation on Cosmetics Regulations, ICCR)

1. 厚生労働省 (MHLW)、米国医薬品食品庁 (FDA)、カナダ厚生省 (Health Canada)、欧州委員会企業産業総局 (EU) が参加 (2009年9月)
2. 3日間の会議のうち1日に各極の業界団体が参加
3. 化粧品の安全性を国際協力を通じて確保するための情報交換の場となるもの

化粧品規制協力国際会議 (International Cooperation on Cosmetics Regulations, ICCR)

4. 議題

- 動物実験代替法
- GMP
- 成分の安全性／許可物質リスト
- ナノテクノロジー
- 化粧品表示
- 日焼け止め剤
- 規制当局と業界団体の技術ワーキンググループとの連携
- ICCRの拡大

今後の方向と科学者への期待

ヒトの安全をどのような方策で確保するか？

- 科学的信頼性、コスト、スピードなどの要素

どうしても必要？ やった方がよい？

- 日米欧3極医薬品規制調和会議(ICH)による
ECVAM、ICCVAM及び JaCVAMとの会合

動物実験代替のニーズ、世論は急速に加速
科学者への期待

厚生労働科学研究厚生労働科学研究

「動物実験代替法を用いた安全性評価体制の確立と国際協調に関する研究」

【研究の概要】

- ①代替法をめぐる国際情勢を調査
- ②代替法が十分に開発されていない、眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、感作性試験の代替法の開発を検討
- ③バリデーション研究の統計的方法論の検討
- ④皮膚刺激性試験、感作性試験代替法等のバリデーション研究・第三者評価
- ⑤行政が受け入れる試験法としての妥当性を評価するとともに、動物実験を用いない場合における総合的な医薬部外品の安全性評価のあり方について検討

ご静聴ありがとうございました