

○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質疑応答集(Q&A)について

(平成18年7月19日)

(事務連絡)

(各都道府県衛生主管部(局)薬務主管課あて厚生労働省医薬食品局審査管理課通知)

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質疑応答集(Q&A)を別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

(別添)

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について

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, 2, 3
- (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
  - 【単回投与毒性試験】 Q4, 5
  - 【反復投与毒性試験】 Q6, 7, 8
  - 【生殖発生毒性試験】 Q9
  - 【皮膚感作性試験】 Q10
  - 【光毒性試験】 Q11, 12
  - 【光感作性試験】 Q12
  - 【遺伝毒性試験】 Q13
  - 【皮膚一次刺激性試験】 Q14, 15
  - 【連続皮膚刺激性試験】 Q16, 17
  - 【眼刺激性試験】 Q18, 19
  - 【ヒトパッチ試験】 Q20
  - 【吸収・分布・代謝・排泄】 Q21
- (3) 新添加物等の安全性に関する資料について Q22, 23, 24
- (4) 効能及び効果に関する資料について Q25, 26, 27, 28
- (5) 有効成分の配合量の変更に要する資料について Q29, 30
- (6) 用法の変更に要する資料について Q31, 32, 33, 34
- (7) その他 Q35, 36, 37

2. 化粧品基準改正要請について Q38

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、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(輸入)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「医薬品毒性試験法ガイドライン」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)

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は可能か。

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、被験物質の物理的・化学的性質、類似化学物質の情報又はin vitro試験の結果等から動物に強い苦痛を与えることが予想される場合には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。

Q3 :  
添付が必要とされている安全性試験について、既に承認された品目から類推できる場合、あるいは関係文献等からみて医学薬学上公知と認められる場合等においては、添付を省略することは可能であるか。

A3 :

科学的に妥当であると判断される場合、申請に係る医薬部外品の内容に応じ資料の添付を省

略することができる。なお、資料の添付を省略する場合にはその理由を具体的に説明した資料の添付が必要である。

(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

Q4：【単回投与毒性試験】

単回投与毒性試験については、医薬品毒性試験法ガイドラインでげっ歯類及び非げっ歯類の2種以上が求められているが、医薬部外品の申請にあっても2種以上での試験が必要であるか。

A4：

医薬部外品の申請にあつては、必ずしも2種以上必要とはせず、通常、げっ歯類を用いた試験で差し支えない。なお、2種以上の動物で試験を行った場合はすべて提出すること。

以下のような試験条件が参考となる。

試験動物	雄性及び雌性のラット又はマウス。
動物数	1群5匹以上。
投与経路	原則、強制経口投与(投与前一定時間絶食)。
用量段階	急性の毒性徴候を把握できる適切な用量段階を設定する。(ただし、2,000mg/kg以上の1用量での試験で被験物質と関連した死亡を生じなければ、用量段階を設ける必要はない。)
投与回数	1回
観察	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 毒性徴候の種類、程度、発現、推移及び可逆性、用量と時間の関連で観察、記録する。</li><li>・ 観察期間は通常14日とする。ただし、この間に毒性徴候を示し消退しない場合については、さらに観察期間を延長する必要がある。</li><li>・ 観察期間中の死亡例、及び観察期間終了時の生存例は全部剖検する。</li><li>・ 器官、組織については必要に応じて病理組織学的検査を行う。</li><li>・ 毒性徴候及び死亡(遅延死亡を含む)については、可能な限り原因の考察を行う。</li></ul>

経口投与における概略の致死量が2000mg/kg以下の場合、製剤についても実施すること。ただし、配合量等から考慮して安全と推定される場合には省略できる。

Q5：【単回投与毒性試験】

致死量について、概略の致死量ではなくLD<sub>50</sub>を示すことでよいか。

A5：

致死量については、概略の致死量で示すこと。

OECDの取扱いに従い、2002年12月17日以降に実施されLD<sub>50</sub>で評価された試験成績は受け入れられない。なお、それ以前に実施されLD<sub>50</sub>で評価された試験成績を資料として用いる場合、資料概要に2002年12月以前に得られたデータであることを明記し、また概略の致死量(最小致死量)についても記載すること。

Q6：【反復投与毒性試験】

反復投与毒性試験については、医薬品毒性試験法ガイドラインでげっ歯類及び非げっ歯類の2種以上が求められているが、医薬部外品の申請にあっても2種以上での試験が必要であるか。

A6：

医薬部外品の申請にあつては、必ずしも2種以上必要とはせず、通常、げっ歯類を用いた試験で差し支えない。なお、2種以上の動物で試験を行った場合はすべて提出すること。

Q7：【反復投与毒性試験】

反復投与毒性試験は、どのような投与期間、投与経路とすることが適当であるか。

A7：

投与経路は、実使用時の適用経路に準じ選択することが望ましい。なお、皮膚への適用であるが経皮投与が困難な場合においては、経口でも差し支えない。

投与期間は3カ月以上とすること。

Q8：【反復投与毒性試験】

反復投与毒性試験において慢性毒性を示すと推定された場合、どのような試験の追加が必要であるか。

A8：

明らかに慢性毒性を示すと推定されたものについては、12カ月以上の反復投与毒性試験／がん原性組合せ試験を必要とすることがある。

Q9：【生殖発生毒性試験】

生殖発生毒性試験は、どのような方法に基づき実施することが適当であるか。

A9 :

基本的には医薬品と同様に三試験計画法 (Seg I ~ III) が望ましいが、単一試験計画法及び二試験計画法の結果に基づき安全性の確証が得られれば、何れかの方法でも差し支えない。

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ることが適当であるか。

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。

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ることが適当であるか。

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

2. 試験実施要項

上述の試験方法のうちから適切と判断される方法を用いることができる。

試験動物	各試験の定めるところによる。
動物数	原則、1群5匹以上。
試験群	原則、被験物質光照射群、及び適切な対照群を設ける。
光源	UV—A領域のランプ単独、あるいはUV—AとUV—B領域の各ランプを併用して用いる。

陽性対照としては、8—メトキシソラレン等の既知の光毒性物質を用いる。

3. 試験結果の評価

動物の皮膚反応をそれぞれの試験法に即した判定基準に従って評価する。

Q12 : 【光感作性試験】及び【光毒性試験】

吸光度測定により紫外部に吸収がない場合には省略することは可能であるか。

A12 :

紫外部吸収スペクトル (290~400nm) の範囲で吸収極大が認められない場合には省略できるが、280~450nmの範囲で吸収極大の有無を確認すること。この場合、紫外部吸収スペクトルのチャートの提出が必要である。

Q13 : 【遺伝毒性試験】

遺伝毒性試験は、どのような方法に基づき実施することが適当であるか。

A13 :

遺伝毒性試験ガイドラインのIIに示された方法で行う必要がある。なお、より適した方法がある場合には異なる箇所について科学的根拠を説明すること。

医薬部外品の有効成分又は添加物については、原則、遺伝子突然変異 (細菌を用いる復帰突然変異試験) 及び染色体異常の有無の確認を目的としたほ乳類の培養細胞を用いるin vitro試験 (ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験またはマウスリンフォーマTK試験) が必要である。また、これらの試験で遺伝毒性が疑われた場合、各々の目的に応じた動物の個体を用いるin vivo試験の提出が必要である。

申請品目の特性から考慮して、遺伝毒性試験を必要としないと判断される場合にはその根拠を明記した資料の提出が必要である。

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ることが適当であるか。

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、物理的・化学的性質、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には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。

試験動物	原則、若齢成熟白色ウサギ、又は若齢成熟白色モルモット。
動物数	原則、1群3匹以上。
皮膚	除毛正常皮膚。なお、損傷皮膚での用途を訴求する場合、損傷皮膚でも実施する。
投与面積及び用量	皮膚一次刺激性を適切に評価し得る面積及び用量。(面積にもよるが、通常、開放の場合は流れ落ちない程度である0.03mL/2cm×2cm、閉塞貼付の場合は6cm <sup>2</sup> (約2.5cm×2.5cm)の部位に液体で0.5mL、固形又は半固形で0.5g程度とし、さらに投与面積に応じて投与量を増減する。)
投与濃度	原則、皮膚一次刺激性を適切に評価するため、無刺激性を示す濃度が含まれるよう数段階設定する。
投与方法	原則、24時間の開放又は閉塞貼付。
投与後の処置	原則、無処置とするが、必要に応じて洗浄等の操作を行ってもよい。
観察	原則、投与後24、48及び72時間に投与部位の肉眼的観察を行う。
試験結果の評価	皮膚一次刺激性を適切に評価し得る採点法により判定する。

**Q15：【皮膚一次刺激性試験】**

皮膚一次刺激性試験の投与濃度について、適用濃度の設定は必要ないか。

A15：

その成分が有する皮膚一次刺激性について確認し、軽度の刺激性が観察される濃度及び観察されない濃度から、適用濃度での安全性が確認されれば、必ずしも適用濃度の設定は必要ない。

比較対照としてすでに医薬部外品又は化粧品に配合されている原料等を用い、相対評価が可能な濃度で試験を実施することにより、適用濃度の設定を必要とせず安全性を確認する方法もある。

**Q16：【連続皮膚刺激性試験】**

連続皮膚刺激性試験は、どのような方法に基づき実施することが適当であるか。

A16：

以下のような試験条件が参考となる。

試験動物	原則、若齢成熟白色ウサギ、又は若齢成熟白色モルモット。
動物数	原則、1群3匹以上。
皮膚	除毛正常皮膚。
投与面積及び用量	皮膚刺激性を適切に評価し得る面積及び用量。(面積にもよるが、通常、開放の場合は流れ落ちない程度である0.03mL/2cm×2cmとし、さらに投与面積に応じて投与量を増減する。)
投与濃度	原則、連続皮膚刺激性を適切に評価するため、無刺激性を示す濃度が含まれるよう数段階設定する。
投与方法	原則、開放塗布。
投与期間	原則、1日1回、2週間反復投与(週5日以上を原則とする。)
投与後の処置	原則、無処置とするが、必要に応じて洗浄等の操作を行ってもよい。
観察	原則、投与期間中の毎日投与前、及び最終投与24時間後に投与部位の肉眼的観察を行う。