

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
平成 26 年度分担研究報告書

再発防止に関する研究

研究分担者 秋山卓美 国立医薬品食品衛生研究所生活衛生化学部 室長
協力研究者 飯島正文 昭和大学 名誉教授
川島 眞 東京女子医科大学皮膚科 教授
杉林堅次 城西大学薬学部薬粧品動態制御学教室 教授
藤井まき子 昭和薬科大学薬剤学研究室 准教授
小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所薬理部室長
小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所総合評価研究室主任研究官

薬用化粧品による白斑等の健康被害の再発防止の観点から、医薬部外品の承認審査、製造販売後の各段階における対応方策について提言等を行った。昨年度提言を行った副作用報告制度の強化及び製造販売後の安全管理の基準の改正に加えて、(1) 有効成分、効能効果、用法用量、新添加物等によって医薬部外品の区分を従来の 5 から 11 に細分化、それぞれについて承認申請時に添付すべき資料案を提案した；(2) 皮膚に適用する医薬部外品及びその有効成分の開発段階における安全性評価において検討すべき事項を示す「安全性評価ガイドライン（仮称）」を作成することとし、前臨床試験内容、及び in vitro 試験の利用や皮膚透過試験、さらには臨床試験を含む骨子をまとめた；(3) 新有効成分含有薬用化粧品の承認申請時に、医療用医薬品に準じて、臨床試験として皮膚科専門医の管理下のもとで 100 例以上（12 ヶ月）の長期安全性試験の実施を求めるべきとし、前記安全性評価ガイドラインに入れることとした；(4) 製造販売後調査として、原則として 1000 例、あるいは承認後 2 年を経過するまでの間、モニター店あるいはアンケートの製品添付等による製造販売後調査の実施と原則として 1 年毎の医薬品医療機器総合機構への報告を提言した。

A . 研究目的

カネボウ化粧品等が製造販売した 4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（ロドデノール）を配合した薬用化粧品は、薬事・食品衛生審議会化粧品・医薬部外品部会における審議を踏まえ、平成 20 年 1 月に医薬部外品として「メラニンの生成を抑え、し

み、そばかすを防ぐ」等の効能効果で承認されたものである。市販後に、本品との関連性が疑われる白斑症例の報告があり、平成 25 年 7 月以降、製造販売業者により製品の自主回収が行われた。

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑問題については、日本皮膚科学会において、

診断方法、治療方法の確立を目的として、病態解明が進められており、本研究の原因究明に関する分担研究班においても、ロドデノールによる白斑の発症機序の解明に向けた検討が行われている。

本研究班では、これらの結果等も踏まえ、再発防止の観点から、医薬部外品の承認審査及び製造販売後における安全性に関するデータの収集・解析手法のあり方について調査、検討することを目的とする。

昨年度は副作用報告制度の強化に関して、医薬品等と同様に個別症例の報告を求めるとともに、その範囲については、医薬品等の報告対象である重篤な副作用症例に加え、白斑のような副作用を想定し「治療に要する期間が30日以上症例」についても報告対象に含めるべきである、との提言を行った。また、製造販売後の安全管理の基準（GVP）に関して、副作用報告の対象範囲の拡大に合わせて、GVP 省令も改正し、医療関係者からの情報や行政機関からの情報等も収集対象として追加するべきである、と提言した。さらに、薬用化粧品等の使用上の注意に関して、製品の使用を中止すべき症状として、現行の「赤み、はれ、かゆみ、刺激」に加え「色抜け（白斑等）や黒ずみ」を追記すべきである、と提言を行った。

B . 研究方法

医薬部外品の開発から承認審査、製造販売後までの各段階における安全性確保のための現行の枠組み、具体的には、承認申請時に求められる非臨床試験、臨床試験の種類及び方法（症例数、期間等含む）適正使用に関する注意喚起の方法、製造販売後調査の方法等を調査し、さらに医薬品にお

る上記項目の現状についても調査を行い、今後の医薬部外品の安全性等に関する制度、情報収集及び解析の手法及び使用上の注意表示のあり方について検討した。具体的には、医薬部外品の承認申請区分の変更、皮膚適用に係る医薬部外品安全性評価ガイドライン（仮称）長期投与（安全性）試験の試験設定、昨年度に引き続き使用上の注意の改訂、製造販売後調査ガイドライン案について検討を行った。

C . 研究結果及びD . 考察

昨年度の議論を受け、本年度は現行の承認審査・製造販売後における安全性確保の方策について整理し、医薬部外品・化粧品の副作用による健康被害の再発防止のために非臨床、臨床及び製造販売後のそれぞれの段階における対応方策を検討した。

1 . 医薬部外品の承認申請区分の変更

医薬部外品の承認申請に係る区分は従来5区分であった。区分1（新有効成分）は既承認の医薬部外品とその有効成分又は適用方法等が明らかに異なる医薬部外品（新医薬部外品）、区分2は既承認の医薬部外品の承認内容と同一性が認められる医薬部外品、区分2-2（新指定医薬部外品）は平成11年に医薬品から移行した製品群、区分2-3（新範囲医薬部外品）は平成16年に一般用医薬品から移行した製品群、区分3はそれ以外の医薬部外品、具体的には新添加物を含むものや新たな剤形が追加されるもの等であった。

申請区分1、2、3については申請時に添付すべき資料の範囲が異なっていたが、医薬部外品のきめ細かな審査を行うには、

区分2に関しては同一性の範囲をより明確にし、区分3については含量が異なるものや新添加物を含むもの等でより詳細な区分分けが必要と考えられたことから、申請区分の細分化の必要性や区分案、新たな区分において添付すべき資料の範囲について検討を行った。

その結果、下記のような新区分が適当との結論に達した。また、安全性に関する資料を研究班の議論に基づいて追加した。

区分1（新有効成分含有医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分が異なる又は適用方法が明らかに異なる医薬部外品。

区分2-1（新効能医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分は同一であるが、効能・効果が異なる医薬部外品。

区分2-2（新剤形医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分は同一であるが、剤形が異なる医薬部外品。

区分2-3（新含量医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分は同一であるが、配合量が異なる医薬部外品。

区分2-4（新配合医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分及びその配合量は同一であるが、既承認医薬部外品と有効成分の組合せが異なる医薬部外品。

区分2-5（新用法医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分は同一であるが、用法が異なる医薬部外品。

区分3（新添加物含有医薬部外品）：使用前例のない添加物を配合する又は使用前例のある添加物であっても前例を上回る量を配合する等の医薬部外品。

区分4（類似医薬部外品）：既承認品目と同一ではないが、新たに有効性、安全性に関する試験を実施しなくても、既承認品

目と同一性があるものに相当と判断し得る医薬部外品。

区分5-1（同一医薬部外品）：既承認医薬部外品と有効成分及びその配合量、有効成分の組合せ、効能・効果、用法・用量及び剤形が同一の医薬部外品、又は医薬部外品の各種製造販売承認基準に適合する医薬部外品。

区分5-1（新指定医薬部外品）：現行の区分2-2。

区分5-1（新範囲医薬部外品）：現行の区分2-3。

従来の区分との対応を図1に示す。また、新たな区分に申請する際に必要な資料の範囲を表1に示す。

新たな区分は平成26年11月21日付け薬食発1121第7号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬部外品等の承認申請について」として発出された。

2. 安全性評価ガイドライン

新規性の高い医薬部外品については、製造販売後、短期間に多くの人に使用される可能性があり、開発段階において、製品の特性や想定される製品の使用方法等を考慮に入れた安全性に関するデータ収集・解析を十分に行う必要がある。そこで、医薬部外品及びその有効成分の開発段階における安全性等に係る非臨床試験、臨床試験の実施に関する検討や評価手法については、「安全性評価ガイドライン（仮称）」として検討すべき事項を取りまとめることとした。

安全性試験の内容については、平成18年7月19日付け事務連絡「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」及び本研究班で議論された内容を取り入れた平成26年11月25日付け事務連絡「医薬部外品の製造販売承認申請に関する質疑応答集(Q & A)について」の新添加物の吸収・分布・代謝・排泄、光安全性等に関する考え方を取り込むこととした。

構成は以下の通りとすることとした。

1. 背景
2. 目的
3. 開発の考え方
4. 試験の実施
5. 代替法の利用について
6. 臨床試験についての注意点
7. 安全性に関する資料について
 - (1) 単回投与毒性試験
 - (2) 反復投与毒性試験
 - (3) 遺伝毒性試験
 - (4) がん原性試験
 - (5) 生殖発生毒性試験
 - (6) 局所毒性に関する資料
 - (ア) 皮膚一時刺激性試験
 - (イ) 連続皮膚刺激性試験
 - (ウ) 眼粘膜一時刺激性試験
 - (エ) 連続眼粘膜刺激性試験
 - (オ) 口腔粘膜一時刺激性試験
 - (カ) 口腔粘膜連即刺激性試験
8. その他(検討中)

それぞれの試験は原則、医薬品毒性試験法ガイドライン、遺伝毒性試験ガイドライン、がん原性試験に関するガイドライン、OECDガイドライン等の公的に確立された試

験法に従って実施することとした。

吸収・分布・代謝・排泄については、実使用時の医薬部外品の適用経路が経皮のものは、原則、経皮吸収についての資料を必要とし、拡散セルを用いた *in vitro* 経皮吸収試験 (*in vitro* 皮膚透過試験) による皮膚透過性および/または皮膚角層中濃度の測定を公知で汎用性も高いガイドラインやガイダンスに従って行うこととした。特に、経皮吸収性が高い場合および安全係数があまり大きくない場合などについては必要に応じて分布・代謝・排泄についての資料を、蓄積性が認められるものについては特定の組織や器官への蓄積性について確認した資料を必要とした。

臨床試験については次項で述べる。

なお、この安全性評価ガイドライン(案)は今後、厚生労働省から発出する予定となっている。

3. 長期投与(安全性)試験

現在、新有効成分含有薬用化粧品の承認申請時には、臨床試験として、ヒトパッチ試験及び効能・効果に関するヒト使用成績試験の実施を求めている。しかしロドデノール含有薬用化粧品による白斑発生を予測するには不十分であった。そこでヒトにおける長期使用時の安全性を確認するための、医療用医薬品の外用剤に準じた長期安全性試験について検討した。以上の長期投与(安全性)試験内容については、2. 安全性評価ガイドラインの(10)に組み込むこととした。

試験内容については、新医薬品の安全性評価の指針である ICH E1 ガイドラインを参考にし、白斑の発症率と発症期間を考慮し

て設定することとした。白斑の発症率については平成 21 年度厚生労働科学研究「白斑の診断基準及び治療指針の確立」による疫学調査、平成 18～20 年の日本皮膚科学会学術委員会による全国調査、ロドデノール含有薬用化粧品の白斑事例を参考にした。発症期間については日本皮膚科学会のホームページを参考にした。ただし、調査の目的や対象によるバイアスがかかっている可能性についても吟味する必要があるとの意見があった。

まず、皮膚科専門医の管理下で臨床試験を構築・実施すべきであるとした。評価ポイント及び観察回数についても同様に皮膚科専門医と相談の上、設定すべきである。

必要な症例数と試験期間については、ICH E1 ガイドラインでは 300～600 例（6 か月）を対象症例数と定められているが、対象となるものが医薬部外品であり、かつ皮膚科専門医の管理下で実施されることから、当初の設定としては収集症例数を 100 例以上（12 か月）とした。また、6 ヶ月間投与して得られた成績をもって医薬部外品の承認申請が可能とし、その場合 12 ヶ月間使用の成績を承認前に追加提出することとした。

この検討を受けて、平成 26 年 11 月 25 日付け事務連絡「医薬部外品の製造販売承認申請に関する質疑応答集（Q & A）」について」が発出された。

また、ロドデノール配合薬用化粧品のシリーズ製品、たとえば化粧水、乳液、クリームを複数重ねて使用した場合に、白斑の発症率が高い傾向があるとの報告がある。同一有効成分を含む複数製品の重ね使用やシリーズ品の使用を想定した試験設定を行うべきという意見がある一方で、その困難

さも指摘された。

用量設定に当たっては塗布量と皮膚中濃度の関係が重要で、また作用メカニズムを考慮して行うべきであり、配合濃度を上げる方法と製品の塗布量を増やす方法について議論がなされ、皮内濃度が両者で同一の場合は塗布量を増やす方法で問題ないとの意見があった。

今後、2．安全性評価ガイドラインに反映させる予定である。

4．使用上の注意

化粧品の容器、外箱、添付文書等の使用上の注意については、「化粧品の使用上の注意事項の表示自主基準について（昭和 53 年 1 月 5 日付け薬発第 2 号厚生省薬務局長通知）」により、日本化粧品工業連合会の自主基準が示されており、薬用化粧品（医薬部外品）についても準用することとされている。この使用上の注意において、追加の注意喚起が必要かどうか昨年度本研究班で検討し、現行の「赤み、はれ、かゆみ、刺激」に加え「色抜け（白斑等）や黒ずみ」を追記すべきである、と提言を行った。

本年度は製品の適用部位及び使用方法等を踏まえ、対象範囲について継続して議論を行い、以下のような範囲とした。

皮膚に適用する薬用化粧品及び化粧品は、原則として、今回の使用上の注意の改訂の対象とする。

例）頭髪用化粧品類、化粧水類、クリーム乳液類、パック類、ファンデーション類、白粉打粉類、眉目類化粧品類、化粧用油類、洗顔料類

以下の製品については、今回の使用上の注意の改訂の対象から除外する。

- 1) 必ずしも皮膚に直接適用しない化粧品類
例) 爪化粧品類、歯みがき類、香水類、マスカラ
- 2) 洗い流す用法で用いられ、皮膚への接触時間が短く、白斑の発症が想定しにくい化粧品類
例) 浴用化粧品類、石けん類、シャンプー、リンス、ボディシャンプー
- 3) 使用部位が唇に限定され、美白を目的とした成分を配合していない化粧品類
例) 口紅、リップクリーム

洗顔料類については、メイク落としで因果関係の否定できない白斑の症例が報告されていること、また、その適用部位も考慮し、洗い流す用法の製品ではあるが、今回の使用上の注意の改訂の対象に含めることとする。

本改訂は平成 26 年 5 月 30 日付け薬食発 0530 第 2 号厚生労働省医薬食品局長通知「化粧品等の使用上の注意について」として発出された。

5. 製造販売後調査

現在、医薬部外品・化粧品のうち、特にリスクの高い新有効成分含有医薬部外品については、開発段階で把握できなかった副作用の把握等を目的として、承認後一定期間の間に一定症例数の製造販売後調査を実施し、安全性に関する情報を収集するよう製造販売業者に求めている。期間は 2 年間となっている。

昨年度の研究班における議論の際に出された、(1) 対面販売が行われている販売店等のルートを利用したきめ細かな情報収集を行うべきである、(2) 製造販売後調査にも皮

膚科専門医が関与すべきである 等の意見を踏まえ、新医薬部外品の製造販売後調査の実施方法に関するガイドラインの内容について議論を深め、以下のような製造販売後調査ガイドラインとすべきと提言した。

- (1) 製造販売後副作用調査及びその他文献調査等の安全性に関する調査を行うことにより実施する。
- (2) 製造販売後副作用調査は、調査予定例数は原則として 1000 例、調査実施予定期間は原則として承認後 2 年間とする。モニター店による副作用頻度調査又はアンケートの製品添付等による調査により実施する。
- (3) 得られた情報を社内に評価委員会を設置し、必要に応じ社外の専門家の意見を聴取して評価する。そして原則として製造販売承認日から 1 年毎に調査結果を医薬品医療機器総合機構に報告する。

研究班内にはすでに実施されている一般用医薬品の市販後調査における回収率の低さやリスクの高い使い方をしている使用者ほど回収率が低い可能性について意見があったが、多彩なルートでの副作用発生状況の収集を目的としており、何か問題があった場合にはアンケートが集まるのではと考えている。1つの情報収集チャンネルとして実施することは有用と考える。

本ガイドラインは厚生労働省から発出される予定となっている。

E. 結論

昨年度に引き続き、医薬部外品の開発から承認審査、製造販売後までの各段階における安全性確保のための現行の枠組みにつ

いて整理し、各段階における再発防止のための対策について検討した。医薬部外品の承認申請区分の変更、皮膚適用に係る医薬部外品安全性評価ガイドライン（仮称）作成、長期投与（安全性）試験の試験設定、使用上の注意の改正及び製造販売後調査ガイドラインについて新たな提言を行った。

F．健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

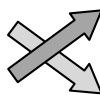
G．研究発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

以前の申請区分	
区分 1	新有効成分
区分 2	前例あり
区分 2 - 2	新指定医薬部外品
区分 2 - 3	新範囲医薬部外品
区分 3	新添加物 剤形追加 等



新区分	
区分 1	新有効成分含有医薬部外品
区分 2 - 1	新効能医薬部外品
区分 2 - 2	新剤形医薬部外品
区分 2 - 3	新含量医薬部外品
区分 2 - 4	新配合医薬部外品
区分 2 - 5	新用法医薬部外品
区分 3	新添加物含有医薬部外品
区分 4	類似医薬部外品
区分 5 - 1	同一医薬部外品
区分 5 - 2	新指定医薬部外品
区分 5 - 3	新範囲医薬部外品

図 1．医薬部外品の承認申請区分の変更

表1. 医薬部外品の承認申請書に添付する資料の範囲

	イ			ロ			ハ			ニ											ホ							
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	1	2						
(1) 新有効成分含有医薬部外品																												
(2)-1 新効能医薬部外品				×	×			×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×									
(2)-2 新剤形医薬部外品				×	×					×	×	×	×	×	×	×	×											
(2)-3 新含量医薬部外品				×	×			×		×	×	×	×	×														
(2)-4 新配合医薬部外品				×	×			×		×	×	×	×	×			×	×										
(2)-5 新用法医薬部外品				×	×			×		×	×	×	×	×			×	×										
(3) 新添加物含有医薬部外品	製剤の添付資料は、該当する申請区分(1)(2)(4)又は(5)による。新添加物に関する添付資料は以下のとおり。																											
																										×	×	×
(4) 類似医薬部外品	×	×	×	×	×			×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
(5)-1 同一医薬部外品	×	×	×	×	×			×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
(5)-2 新指定医薬部外品	×	×	×	×	×			×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
(5)-3 新範囲医薬部外品	×	×	×	×	×			×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	

注) 右欄の記号及び番号は表2に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、は添付を×は添付の不要を は個々の医薬部外品により判断されることを意味するものとする。なお、×が付されている資料であっても、個々の品目の申請内容に応じて、添付が必要となる場合がある。

表 2 . 医薬部外品の承認申請書に添付する資料の範囲

規則第 40 条第 1 項第 2 号で定める資料	左欄資料の範囲
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に関する資料 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
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	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
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験に関する資料 2 苛酷試験に関する資料 3 加速試験に関する資料
ニ 安全性に関する資料	1 単回投与毒性に関する資料 2 反復投与毒性に関する資料 3 遺伝毒性に関する資料 4 がん原性に関する資料 5 生殖発生毒性に関する資料 6 局所刺激性に関する資料 7 皮膚感作性に関する資料 8 光安全性に関する資料 9 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料 10 ヒトパッチテストに関する資料 11 ヒトにおける長期投与（安全性）試験に関する資料
ホ 効能又は効果に関する資料	1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料 2 ヒトにおける使用成績に関する資料