

新規性を有する医薬部外品を承認申請 する際の留意事項について (平成26年度版)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)
一般薬等審査部

本日の講演内容について

1. 申請区分(1)、(2)及び(3)の範囲について
2. 申請区分(1)、(2)及び(3)の申請における
添付資料の範囲について
3. 添付資料の作成に係る総論的事項について
4. 添付資料の作成に係る各論的事項について
5. 申請する際に特に注意すべき事項について

1.申請区分(1)、(2)及び(3) の範囲について

申請区分に関する通知及び事務連絡

(申請区分)

- 「医薬部外品等の承認申請について」
(平成26年11月21日薬食発1121第7号)

(Q&A)

- 「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(その1)」
(平成26年11月25日事務連絡)

※以降のスライドでは、該当するQ&A番号をカッコ()内に示す

申請区分(1)の範囲

新有効成分含有医薬部外品

定義: 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

適用方法が明らかに異なる場合とは、例えば、適用部位を、皮膚、頭皮、毛髪等から口腔粘膜へ(その逆も含む)変更する場合であり、薬用石けんに配合されている有効成分を新たに薬用歯みがき類に配合する場合等が該当する(Q&A:4)。

【注意事項】

- ◆ 効能又は効果において標榜する表現、内容等が医薬品に相当する場合は、たとえ、それに見合った有効性が認められたとしても、医薬部外品に相当しないため、医薬品の申請区分となる。
- ◆ 効能又は効果の標榜にあたっては、医薬品に相当する作用の強さを有さないことに加えて、医薬部外品の範疇とする必要がある。

区分(1)に関するQ&A

Q: 皮膚から口腔粘膜への適用部位変更については、どの区分で申請すれば良いか。

A: 医薬食品局長通知(平成26年11月21日付薬食発1121第7号)の記 第1 総則の(1)に「新有効成分含有医薬部外品とは、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」とあるように、皮膚から口腔粘膜への適用部位変更については、区分(1)に該当する。

なお、皮膚から口唇への適用部位変更については、区分(2)－5に該当する。

申請区分(2)の範囲

申請区分	定義
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

申請区分(2)に該当する事例(1/6)

区分(2)-1 新効能医薬部外品

既承認の有効成分で承認前例と異なる効能又は効果を標榜する場合が該当する。

例:化粧水に配合した前例のある有効成分で、「メラニンの生成を抑え、しみ、そばかすを防ぐ。(もしくは、日やけによるしみ・そばかすを防ぐ。)」の標榜前例が確認できず、化粧水で初めて前述の効能又は効果を標榜する場合。

【注意事項】

- ◆効能又は効果において標榜する表現、内容等が医薬品に相当する場合は、たとえ、それに見合った有効性が認められたとしても、医薬部外品に相当しないため、医薬品の申請区分となる。
- ◆効能又は効果の標榜にあたっては、医薬品に相当する作用の強さを有さないことに加えて、医薬部外品の範疇とする必要がある。

申請区分(2)に該当する事例(2/6)

区分(2)－2 新剤形医薬部外品

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が該当する。

【注意事項】

- ◆ 既承認医薬部外品と有効成分が同一で剤形が異なる医薬部外品の全てが区分(2)－2に該当するわけではない。以下の範囲における剤形の変更は、区分(4)「類似医薬部外品」に該当する(Q&A:5)。

液状剤⇔半固形剤⇔固形剤⇔粉末剤⇔エアゾール剤

区分(2)－2に関するQ&A

Q: 区分(2)－2「新剤形医薬部外品」に該当するものは、具体的にどのようなものがあるか。

A: 既承認の医薬部外品には存在しないような、特殊な剤形のもものが該当する。判断に迷う場合には、簡易相談を利用いただきたい。

申請区分(2)に該当する事例(3/6)

区分(2)－3 新含量医薬部外品

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は該当する。

例：有効成分を承認前例より増やして配合
有効成分を承認前例より減らして配合

【注意事項】

- ◆ 判断基準である配合量は、原則として、製剤中濃度に基づくが、染毛剤及び浴用剤については使用時濃度を、エアゾール剤については原液中濃度による(Q&A:6)。

申請区分(2)に該当する事例(4/6)

区分(2)－4 新配合医薬部外品

類似の薬理作用を有する既承認の有効成分を複数組み合わせ合わせて配合する場合(承認前例の範囲内である場合を除く)が該当する(Q&A:7)。

例：薬用化粧品において、メラニン生成抑制作用を有する成分等を複数組み合わせ合わせて配合

腋臭防止剤や薬用石けん等において、殺菌作用を有する成分を複数組み合わせ合わせて配合

申請区分(2)に該当する事例(5/6)

●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、同様の効果を有する有効成分(いわゆる美白成分や殺菌成分等)を新たに組み合わせて配合する場合などが該当する。

	区分(2)－4「新配合医薬部外品」	既承認品目 1	既承認品目 2
医薬部外品の種類	化粧水	化粧水	化粧水
美白剤A(0.5%)	○	○	
美白剤B(0.1%)	○		○
消炎剤C(0.2%)	○	○	○

同様の効能・効果を有する美白剤Aと美白剤Bを組み合わせた前例がない。

ただし、申請品目の効能・効果及び剤形が既承認品目1～2の範囲内である。



申請区分(2)に該当する事例(6/6)

区分(2)－5 新用法医薬部外品

既承認の有効成分を承認前例と異なる用法の医薬部外品に配合する場合が該当する(Q&A:8)。

- 例:
- ・薬用歯みがき類においてブラッシングの有無を変更する場合
 - ・皮膚に適用し洗い流す用法から皮膚に適用し洗い流さない用法へ変更(その逆も含む)する場合
 - ・浴用剤から皮膚に適用する用法へ変更する場合

【注意事項】

- ◆ 次の種類どうしの変更は、用法の変更が軽微と見なせるため、区分(2)－5に該当しない。
 - ・ 日やけ止め剤⇔クリーム、乳液、ハンドクリーム、化粧用油(リップクリームを除く)、化粧水⇔ひげそり用剤(洗い流さない用法に限る)
 - ・ シャンプー ⇔リンス
 - ・ ひげそり用剤(洗い流す用法に限る)⇔薬用石けん



区分(2)－5に関するQ&A

Q: 既承認品目(化粧水)を不織布に含浸させ、肌に貼付する用法に変更したパックは、区分(4)に該当するのか。なお、有効成分(規格、配合量及び組み合わせも含む)、用法・用量及び効能・効果が同一で、添加物(不織布を含む)が前例の範囲内である。

A: 化粧水からパック(貼付又はふきとる用法に限る)への変更は、開放塗布から閉塞塗布への変更により有効成分の経皮吸収性が異なる可能性があると考えられるため、原則として区分(2)－5に該当する。ただし、それが異なることをデータ等によって示すことができれば区分(4)に該当する。

申請区分(3)の範囲

区分(3) 新添加物含有医薬部外品

定義: 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

【注意事項】

- ◆ 新添加物が以下の場合、添加物に該当しない場合があることに留意すること
 - ・ 薬効を示す場合
 - ・ 有効成分の薬理効果を高める場合

申請区分(3)に該当する事例(1/5)

1. 使用前例のない添加物を配合する場合

使用前例のない添加物とは、既承認の不織布と異なる材料からなる繊維を含む不織布を配合する場合も該当する(Q&A:10)。

【注意事項】

- ◆既承認医薬部外品に配合されている添加物と本質が同じであれば、当該添加物は新添加物には該当しないと考えてよいかについては、個別の判断になるため、必要に応じて、PMDAの申請区分に関わる簡易相談を利用いただきたい。なお、その他、区分への該当性について、判断に迷う場合にも同様に相談すること(Q&A:12)。

申請区分(3)に該当する事例(2/5)

2. 既承認の添加物の場合

- ① 洗い流す用法の承認前例を、洗い流さない用法のものに適用する場合(Q&A:9)

例:薬用石けんに配合する成分としてのみ承認前例を有する成分を、腋臭防止剤に配合

- ② 粘膜に使用した承認前例がない成分を、粘膜に適用する場合

例:化粧水、クリーム及び乳液に配合する成分としてのみ承認前例を有する成分を、リップクリームに配合

【注意事項】

- ◆ A～Cの各欄内で、ある種類を前例として他の種類に配合する場合、あるいは次表の左欄の種類を前例として同じ右欄の種類に配合する場合、新添加物(区分(3))に該当しない(Q&A:9)。

A欄	腋臭防止剤、化粧水、クリーム、乳液、ハンドクリーム、化粧用油(リップクリームを除く)、日やけ止め剤、忌避剤、ひげそり用剤(洗い流さない用法に限る)、育毛剤、パック(貼付又はふきとる用法に限る)
B欄	除毛剤、シャンプー、リンス、ひげそり用剤(洗い流す用法に限る)、薬用石けん、パック(洗い流す用法に限る)
C欄	染毛剤、パーマメント・ウェーブ用剤

左欄	右欄
口中清涼剤	薬用歯みがき類
腋臭防止剤、化粧水、クリーム、乳液、ハンドクリーム、化粧用油(リップクリームを除く)、日やけ止め剤、忌避剤、ひげそり用剤(洗い流さない用法に限る)、育毛剤、パック(貼付又はふきとる用法に限る)	除毛剤、シャンプー、リンス、ひげそり用剤(洗い流す用法に限る)、薬用石けん、パック(洗い流す用法に限る)、染毛剤、パーマメント・ウェーブ用剤

※区分(3)に該当しない場合であっても、医薬部外品の種類が前例と異なる場合には、添加物の安全性又は当該医薬部外品の種類に添加物として配合する妥当性について、説明が必要となる場合がある。

申請区分(3)に該当する事例(3/5)

2. 既承認の添加物の場合

【注意事項】

- ◆ 配合前例のある添加物について、既承認医薬部外品と同一の種類又はQ9において区分(3)に該当しない場合とされる種類の医薬部外品において、配合量は前例の範囲内であるが、異なる配合目的で配合する場合、区分(3)には該当しない(Q&A:14)。

申請区分(3)に該当する事例(4/5)

2. 既承認の添加物の場合

- ③ 紫外線吸収剤をその配合割合が合計10%を超えるように配合する場合

ただし、配合前例の範囲内は除く。(Q&A:10)

- ④ 承認前例の配合量の上限を超えて配合する場合

【注意事項】

- ◆判断基準である配合量は、原則として、製剤中濃度に基づくが、染毛剤及び浴用剤については使用時濃度を、エアゾール剤については原液中濃度による(Q&A:11)。

申請区分(3)に該当する事例(5/5)

2. 既承認の添加物の場合

- ⑤ 公定書に記載されている成分を添加物リストの上限又は配合前例の範囲を超えて配合する場合(Q&A:13)

- ⑥ 新指定及び新範囲医薬部外品において、医薬品添加物事典の上限又は同一投与経路の既承認医薬品、既承認新指定又は既承認新範囲医薬部外品の範囲を超えて配合する場合や、使用前例があっても投与経路が異なる場合

※事例として挙げたものは例であって、全てを示しているものではない。区分の該当性について、判断に迷う場合は事前にPMDAの簡易相談を利用いただきたい。

区分(3)に関するQ&A(1/4)

Q1:どのような場合に、区分(3)「新添加物含有医薬部外品」に該当するのか。

A1:以下のものが該当する。

- ・同一投与経路の既承認医薬品又は同一種類の既承認医薬部外品で使用前例のない添加物を配合する医薬部外品(新指定医薬部外品又は新範囲医薬部外品を除く)
- ・同一投与経路の既承認医薬品、既承認新指定医薬部外品又は既承認新範囲医薬部外品で使用前例のない添加物を配合する新指定医薬部外品又は新範囲医薬部外品
- ・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医薬部外品

区分(3)に関するQ&A(2/4)

Q2:有効成分としての配合前例のみがある成分を、新たに添加物として配合する場合は、区分(3)「新添加物含有医薬部外品」に該当するのか。

A2:原則として、有効性を有する成分は有効成分として配合すること。ただし、必要性のほか、配合量(又は使用時濃度)から見て、明らかに薬効を示さないことがデータ等で説明できる場合は、区分(3)に該当する。

区分(3)に関するQ&A(3/4)

Q3: 既承認の不織布を構成する素材同士を組み合わせた不織布を添加物として配合する場合、区分(3)「新添加物含有医薬部外品」に該当するのか。

A3: 原則として、既承認の素材同士を単に組み合わせるだけであれば区分(3)には該当しないが、それによって元の不織布とは異なる性質が生じるのであれば区分(3)に該当する。

区分(3)に関するQ&A(4/4)

Q4: 平成26年11月25日事務連絡「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(その1)」のQ9について、左欄の種類の製品において配合前例がある添加物を、右欄の種類の製品に配合する場合、どの申請区分に該当するのか。

左欄	右欄
口中清涼剤	薬用歯みがき類
腋臭防止剤、化粧水、クリーム、乳液、ハンドクリーム、化粧用油(リップクリームを除く)、日やけ止め剤、忌避剤、ひげそり用剤(洗い流さない用法に限る)、育毛剤、パック(貼付又はふきとる用法に限る)	除毛剤、シャンプー、リンス、ひげそり用剤(洗い流す用法に限る)、薬用石けん、パック(洗い流す用法に限る)、染毛剤、パーマメント・ウェーブ用剤

A4: 本相談内容から申請区分を判断できないため、申請予定製剤の処方(有効成分(規格、配合量及び組み合わせを含む)、効能・効果、用法・用量、剤形及び添加物)を明らかにし、簡易相談を利用いただきたい。

2.申請区分(1)、(2)及び(3)の申請 における添付資料の範囲について

添付する資料の種類

平成26年11月21日薬食発1121第7号(別表1)

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

申請区分別に添付する資料の範囲

平成26年11月21日付薬食発1121第7号(別表2)

	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。																						
	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	△	○	△	△	○	○	○	△	○	×	×	×	

○:添付、×:不要、△:個別判断

* 光安全性試験について、モル吸光係数が $1,000 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (290~700 nm)を超えない場合には、その資料の添付を省略することができる。



申請区分毎の添付資料の範囲

1. 申請区分(1)の場合

- 原則として、資料概要並びに薬機法施行規則第40条第1項第3号で定めるすべての資料の添付が必要である。

2. 申請区分(2)及び(3)の場合

- 申請内容に応じ、添付すべき資料が異なる。

(注意事項)

- 添付資料等については、申請時点においてすべて取り揃えた上で申請すること。ただし、試験を省略できると判断した場合には、省略の理由を具体的に説明し、その適切性を説明する必要がある。
- 申請時に必要な添付資料が不足している場合は、審査を開始することができない。



配合前例のない添加物を配合する場合の添付資料(安全性試験)

新添加物を配合する医薬部外品の種類により、次の安全性試験に関する資料が必要である。

試験項目	皮膚、頭皮、毛髪に適用する医薬部外品	口唇に適用する医薬部外品	口腔に適用する医薬部外品	ソフトコンタクトレンズ用消毒剤
二-1 単回経口投与毒性	○	○	○	○
二-3 遺伝毒性	○	○	○	○
二-6 皮膚一次刺激性	○	○	○	○
二-6 連続皮膚刺激性	○	○	-	-
二-6 眼粘膜一次刺激性	○	-	-	○
二-6 連続眼粘膜刺激性	-	-	-	○
二-6 口腔粘膜一次刺激性	-	○	○	-
二-6 連続口腔粘膜刺激性	-	○	○	-
二-7 皮膚感作性	○	○	○	○
二-8 光安全性	○	○	-	○
二-9 吸収・分布・代謝・排泄	△	△	△	△
二-10 ヒトパッチ	○	○	○	○

平成26年11月25日審査管理課事務連絡

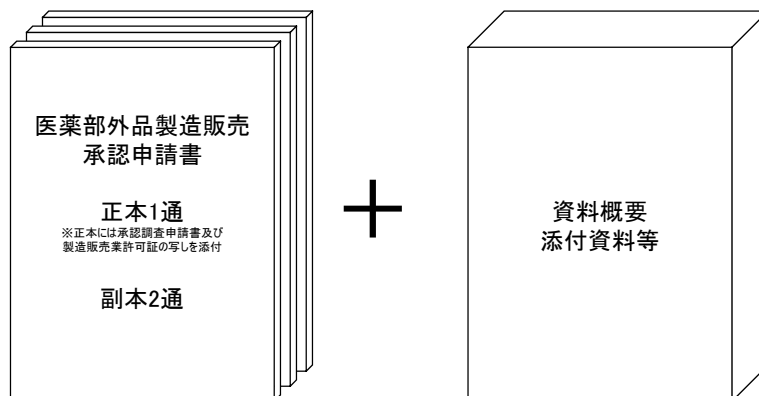
添付資料に関するQ&A

Q: 既承認の有効成分を新たにエアゾール剤に配合する場合、原則として、吸入毒性等の安全性について、根拠に基づく説明が必要とある(平成26年11月25日審査管理課事務連絡QA5)が、添加物の場合は不要と考えて良いか。

A: 吸入毒性のないことが明確である根拠が示されれば必要ない。

3.添付資料の作成に係る 総論的事項について

申請書類



添付資料等を綴じる順番(1/2)

- 添付資料等は、原則として以下の順番で綴じること(昭和57年3月31日薬発第315号局長通知、平成17年8月5日薬食審査発第0805001号課長通知、平成26年11月21日薬食審査発1121第15号課長通知等を参照)。
 - 1.表紙(販売名称、申請者名、申請日等)
 - 2.概説表(平成26年11月21日薬食審査発1121第15号課長通知の別紙様式を参照)
 - 3.承認申請書(写)
 - 4.使用上の注意(案)
 - 5.製品のイメージ(案)(容器、パッケージの写真、製品内容物の写真等(原則、申請区分(1)の場合))
 - 6.証明書類(GLP関連書類、共同開発に係る契約書(写し)等)
 - 7.試験施設に関する資料
 - 8.試験実施者の履歴に関する資料

承認申請書の注意事項については、「医薬部外品を承認申請する際の基本的留意事項」を熟読してください。

添付資料等を綴じる順番(2/2)

- 9.承認申請書添付資料「資料概要」
- 10.添付資料一覧表
- 11.添付資料(平成26年11月21日薬食発1121第7号局長通知の(別表2)に規定する資料)
 - 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
 - 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
- 12.その他の資料(参考文献の写し等)

※上記1.~12.は可能な限り1つのファイルに綴じることとし、資料の量が多いことから複数のファイルが必要な場合には、ファイル毎に番号を振るなど工夫すること。
 ※添付資料は、イ~ホの項目ごとに頁数を記載すること。

資料概要とは

1. 申請区分(1)、(2)及び(3)の申請においては、“資料概要”を作成し、添付する必要がある。
2. 資料概要とは、当該承認申請書に添付した添付資料等の内容を適確かつ簡潔にまとめ、また、用法・用量、効能・効果、使用上の注意の案及びそれらの設定理由に関する情報を盛り込んだ資料である。

(参照)既承認の申請区分(1)の資料概要

PMDAのHP;

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/QuasiDrugSrchInit>

(申請区分(2)及び(3)の場合でも、資料概要のまとめ方について、参考となる。)

資料概要の作成について

1. 審査の際に非常に重要な位置づけの資料であることから、各種通知、ガイドライン及び本実務担当者説明会資料等を参考に作成すること。
2. 作成にあたっては、添付資料における重要事項をすべて記載することとし、添付資料の対応ページ等を明記すること。
3. 邦文で記載すること。
4. 試験の方法や解析方法、試験の結果等を正確に整理し、それに対する申請者自身の考えを、各試験毎に明確に記載すること。なお、参考とした論文等があれば添付すること。

資料概要の構成について(1/2)

※原体とは新規成分を、製剤とは新規成分を含んだ申請品目を示す

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1 表紙(資料概要、申請者名)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●原体や製剤を略称で記載する場合はその旨を明記すること ●略称は統一して記載すること <p>2 目次(概要全体)</p> <p>3 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」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イの概要の目次 ・概要 <ol style="list-style-type: none"> ①起原又は発見の経緯(原体) ②外国における使用状況(原体) ③特性及び他の医薬部外品との比較検討等(原体及び製剤) | <p>4 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」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ロの概要の目次 ・概要 <ol style="list-style-type: none"> ①構造決定(原体) ②物理的・化学的性質等(原体) ③規格及び試験方法(原体及び製剤) <p>5 ハ。「安定性に関する資料」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ハの概要の目次 ・概要 <ol style="list-style-type: none"> (原体) ①長期保存試験 ②苛酷試験 ③加速試験 (製剤) ※原体と同様に添付 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

資料概要の構成について(2/2)

※原体とは新規成分を、製剤とは新規成分を含んだ申請品目を示す

- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6 ニ。「安全性に関する資料」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ニの概要の目次 ・概要 (原体) <ol style="list-style-type: none"> ①単回投与毒性 ②反復投与毒性 ③遺伝毒性 ④がん原生 ⑤生殖発生毒性 ⑥局所刺激性 ⑦皮膚感作性 ⑧光安全性 ⑨吸収・分布・代謝・排泄 ⑩ヒトパッチ ⑪ヒトにおける長期投与(安全性)試験 ・概要 (製剤) <p>※必要とされる試験を実施し、安全性資料を添付</p> | <p>7 ホ。「効能又は効果に関する資料」</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ホの概要の目次 ・概要 <ol style="list-style-type: none"> ①効能又は効果を裏付ける基礎試験(原体及び製剤) ②ヒトにおける使用成績(製剤) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

4.添付資料の作成に係る 各論的事項について

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

1.起原又は発見の経緯 に関する資料

1.起原又は発見の経緯 に関する資料(1/4)

- ① 新有効成分(申請区分(1))、新添加物(申請区分(3))等の成分を配合する場合
- 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。
 - 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。)
 - 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。
 - 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。

1.起原又は発見の経緯 に関する資料(2/4)

- ② 既承認の添加物の承認内容(配合量、適用方法等)を変更する場合(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. 既承認内容を変更する理由や必要性等について記載すること。
- 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. 当該効能又は効果について、医薬部外品としての妥当性に関する十分な説明を記載すること。
 - b. 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を記載すること。
 - c. 配合量の設定理由を記載すること。

1.起原又は発見の経緯 に関する資料(3/4)

- 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. 剤形を変更する理由、必要性及び医薬部外品としての適切性について説明を記載すること。
- ⑤ 既承認有効成分の配合量の範囲を超えて配合する場合(申請区分(2)-3)
 - a. 配合量を変更する理由及び必要性に関する説明を記載すること。
 - b. 配合量を変更した場合の安全性、有効性等が医薬部外品として適切な範囲であることの説明を記載すること。

1.起原又は発見の経緯 に関する資料(4/4)

- ⑥ 類似の薬理作用を有する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適切な範囲であることの説明を記載すること。
- ⑦ 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. 用法及び用量を変更する理由、必要性及び医薬部外品としての妥当性に関する十分な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。

2.外国における使用状況 に関する資料

2.外国における使用状況 に関する資料

- a. 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。
- b. 収集の方法と収集を行った年月日を記載すること。
- c. 以下に関する外国における規制の状況を記載すること。
 - 規制当局における承認等の状況
 - 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)
 - 外国での位置づけ(医薬品・化粧品等の別)
- d. 医薬部外品として申請する理由(特に、海外では医薬品として規制されている場合)を記載すること。
- e. 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)。

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

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

- a. 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。
- 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

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(1/2)

(疑義照会が多い事例)

- ① 類似成分として挙げられている成分との比較が、基原の比較や規格項目・規格内容の比較のみとなっており、成分分析や構造解析の具体的なデータ等科学的な根拠から、類似成分との同一性及び差異が説明されていない。(例:基原の由来植物が未熟か成熟かの違いがある場合に、各成分に含まれる糖・アミノ酸等の種類や割合についての比較がなされていない。)
- ② 新規成分の名称の妥当性が確認できる資料や基原動植物の学名が確認できる資料が添付されていない。
- ③ 配合量の設定について、用量設定を含む具体的な経緯説明がない。

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(2/2)

(疑義照会が多い事例)

- ④ 添加物として配合するにあたって、有効性を示さないことをどの様に確認したのかが記載されていない。
- ⑤ 配合成分、出発原料、製造に用いる原料、中間体等について得られている知見が記載されていない。
- ⑥ 外国における使用状況等の検索において、検索方法や検索年月日が記載されていない。
- ⑦ 配合成分の配合目的の妥当性について記載されていない。
- ⑧ 配合成分の配合の必要性について記載されていない。

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

1.構造決定に関する資料

- 新有効成分(申請区分(1))、新添加物(申請区分(3))等の成分を配合する場合
 - a. 製造方法の過程は合成経路図等で示すこと。
 - 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、精製方法をわかりやすく記載すること。
 - b. 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線回折等で示すこと。
 - 代表的なスペクトル等を示し、考察を記載すること。
 - c. 紫外部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必ず添付すること。
 - d. 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.物理的・化学的性質等 に関する資料

2.物理的・化学的性質等 に関する資料

- 申請区分(1)、安全性の評価が必要となる申請区分(2)及び(3)の場合等
 - a. 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。
 - b. 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、水及び用いている各種溶媒に対する溶解性を評価し記載すること。

3.規格及び試験方法 に関する資料

3.規格及び試験方法 に関する資料(1/4)

- 新有効成分(申請区分(1))、新添加物(申請区分(3))等 新規の成分を配合する場合
 - 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。
 - 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、規格値の設定根拠
 - 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。

3.規格及び試験方法 に関する資料(2/4)

- ⑤ 天然物由来成分等であって、含量規格及び定量法を規定することが不可能な場合は、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ている場合に、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。

3.規格及び試験方法 に関する資料(3/4)

- 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、純度試験への設定の必要性を検討すること。具体的な検討内容、結果及び考察を記載すること。

(参考)

- 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(平成10年3月30日医薬審第307号(一部改正 平成14年12月25日、平成23年2月21日))
- 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について(平成14年12月16日医薬審発第1216001号)
(一部改定 平成18年12月4日)

3.規格及び試験方法 に関する資料(4/4)

- ⑨ 試験方法として液体クロマトグラフィーあるい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取扱い
- 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。
 - なお、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、設定する必要がある。

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(1/3)

(疑義照会の多い事例)

- ① 新規成分の基原、製造方法等が、既存成分と異なるにもかかわらず、その物理的・化学的性質の評価が、既存成分の規格との比較のみである。
- ② 新規成分の規格及び試験方法を設定する際に、実測値や製造方法等を考慮せず、既存成分と同じ規格及び試験方法が設定されている。
- ③ 光安全性試験の実施の有無にかかわらず、紫外可視吸収スペクトルが提出されていない。
- ④ 製造方法のフロー図、反応工程図が記載されていない。
- ⑤ 精製方法の具体的な内容が記載されていない。

□ 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(2/3)

(疑義照会の多い事例)

- ⑥ 製造方法において、出発原料の配合割合、添加する成分の量又は比率、最終生成物の収率、温度条件、反応時間、触媒、酵素の種類等が記載されていない。
- ⑦ 含有されていると考えられる成分について十分な検討がなされていない。(例:糖、アミノ酸、ポリフェノールを含有していることが確認されている成分において、種類、量についての検討がなされていない。)
- ⑧ 規格及び試験方法に関する資料において、ロット製造年月日が記載されていない。
- ⑨ 規格項目ごとに規格を設定した理由が記載されていない。
- ⑩ 規格値の幅の設定理由について記載されていない。

□ 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(3/3)

(疑義照会の多い事例)

- ⑪ 赤外吸収スペクトルにおいて、帰属が示されていない。
- ⑫ 純度試験の設定が十分に検討されていない。原料、中間体、製造工程で用いられた溶媒等がどの程度残留するのか記載されていない。残留することが確認されているものについて、その安全性の考察と、純度試験としての設定の必要性について検討した内容が記載されていない。
- ⑬ 比色法による純度試験(重金属、ヒ素)について吸光度測定による添加回収試験結果が示されていない。
- ⑭ 油脂を原料とする新規成分の場合に、油脂を構成する脂肪酸の種類と割合が記載されていない。

ハ 安定性に関する資料

ハ 安定性に関する資料(1/4)

1. 医薬部外品の安定性試験を実施する場合のガイドライン
 - 安定性試験の実施にあたっては、以下の通知を参考に実施すること。
 - a. 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(平成3年2月15日薬審第43号課長通知)

ハ 安定性に関する資料(2/4)

① 新有効成分(申請区分(1))の場合

- a. 新有効成分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。
- b. 試験毎に試験条件、結果等の一覧表を作成すること。
- c. 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)を記載すること。

ハ 安定性に関する資料(3/4)

② 添加物(申請区分(3))の場合等

- a. 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、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こと。
- b. 試験毎に試験条件、結果等の一覧表を作成すること。
- c. 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)を記載すること。
- d. 製剤の安定性についても審査の過程で資料が必要となることがあるため、安定性を確認しておくこと。

ハ 安定性に関する資料(4/4)

(疑義照会の多い事例)

- ① 保存条件、保存容器、測定時期の設定理由及び測定項目の選択理由が記載されていない。
- ② 安定性の確認の際、規格項目の一部の試験の実施を省略しているにもかかわらず、省略することが妥当と判断できる合理的な理由が記載されていない。
- ③ 製剤の安定性について、どの様に確認されたのかが記載されていない。
- ④ ロット製造年月日が記載されていない。
- ⑤ 具体的な製造スケールが記載されていない。

ニ 安全性に関する資料

二 安全性に関する資料(1/9)

1. 医薬部外品の安全性試験を実施する場合のガイドライン等
安全性試験の実施にあたっては、以下の通知等に従って実施すること。
 - a. 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号課長通知)
 - b. 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について(平成5年8月10日薬新薬第88号課長通知)
 - c. 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号課長通知)
 - d. 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(平成18年7月19日審査管理課事務連絡)
 - e. 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて(平成24年9月20日薬食審査発0920第2号課長通知)
 - f. 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて(平成26年5月21日薬食審査発0521第1号課長通知)
 - g. 化粧品基準及び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(平成26年6月13日審査管理課事務連絡)
 - h. 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(その1)(平成26年11月25日審査管理課事務連絡)

二 安全性に関する資料(2/9)

2. 医薬部外品の安全性試験を実施する場合のガイドライン等
安全性試験の実施にあたっては、以下の通知等に従って実施すること。
(動物実験代替法に関する通知等)
 - a. 医薬部外品の承認申請資料作成等における動物実験代替法の利用とJaCVAMの活用促進について(平成23年2月4日審査管理課事務連絡)
 - b. 皮膚感作性試験代替法及び光毒性試験代替法を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて(平成24年4月26日事務連絡)
 - c. 皮膚感作性試験代替法(LLNA:DA、LLNA:BrdU-ELISA)を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するためのガイダンスについて(平成25年5月30日事務連絡)
 - d. 眼刺激性試験代替法としての牛摘出角膜および透過性試験法(BCOP)を化粧品・医薬部外品の安全性評価に資するためのガイダンスについて(平成26年2月4日薬食審査発0204第1号課長通知)

ニ 安全性に関する資料(3/9)

3. ヒトパッチテストに関するQ&A

平成18年7月19日審査管理課事務連絡

Q20: ヒトパッチ試験は、どのような方法に基づき実施する事が適当であるか。

A20: 以下のような試験条件が参考となる。物理的・化学的性質又は非臨床試験の結果等より、物質の安全性を考慮し適切な試験条件を設定すること。なお、試験条件の設定及び評価は、皮膚科専門医の指導のもとに行なうこと。

対象	日本人40例以上
投与濃度	原則、原料においては使用時濃度を考慮して数段階で実施する。
陰性対照	通常は溶媒対照又は生理食塩水が用いられる。蒸留水は浸透圧によって皮膚反応を生じる場合があるため、陰性対照として用いるのは好ましくない。
貼付部位	原則、上背部(正中線の部分は除く)に閉塞貼付する。
観察	・原則、貼付24時間後に貼付(パッチ絆)を除去し、除去による一過性の紅斑の消退を持って観察(通常1時間後、24時間後とするが、皮膚反応の発現状態によっては48時間以後も実施)、判定する。 ・判定は本邦基準又はこれに準じた方法により実施する。なお、皮膚アレルギーの判断基準(ICDRG基準等)を用いる場合は、判定項目に弱い刺激反応を追加して判定するとよい。
試験結果の評価	皮膚科専門医が紅斑、浮腫等の程度を判定し、評価する。

※外国で実施された化粧品等に係る試験データの取扱いについて
(昭和61年3月12日薬発第231号厚生省薬務局長通知)



ニ 安全性に関する資料(4/9)

4. ヒトにおける長期投与試験に関するQ&A

平成26年11月25日審査管理課事務連絡

Q21: ニー11 ヒトにおける長期投与(安全性)試験について、どの程度の試験期間、例数で実施することが適当であるか。

A21: 投与期間は12カ月、評価対象例数として100例以上を確保し、皮膚科専門医の管理下で実施すること。なお、6カ月間投与して得られた試験成績をもって承認申請を行うことが可能である。その場合は、12カ月投与して得られた成績を承認前の可能な限り早い時期に提出すること。

現時点の骨子
のみ提示



ニ 安全性に関する資料(5/9)

5. 医薬部外品における安全性の確保の必要性

- 以下の医薬部外品の性質等に鑑み、安全性に関する十分な評価・検討が必要である。
 - a. 薬機法の規定により、“作用が緩和なもの”とされていること。
 - b. 日常的に継続使用が想定される製品であること。
 - c. 原則、医師や薬剤師といった医療関係者の管理下で使うことを前提としているものではないこと。

ニ 安全性に関する資料(6/9)

6. 安全性評価に関する申請前の注意点

- ① 必要な安全性試験が実施されていない等、安全性の評価が不十分な場合、添付資料が不十分として審査の対象とならない。
- ② 事前に、実際の使用方法に基づき、十分な安全性の評価を行い、市販後の安全性が保証できると判断した場合に申請すること。
- ③ 安全性の評価は、客観的かつ科学的な観点から行うこと。主観的な観点からの評価は、審査の添付資料として受け入れられない。
- ④ 申請者自身が安全性に関する十分な評価を行うこと。

ニ 安全性に関する資料(7/9)

7. 安全性試験を実施する際の注意点

- ① 感作性試験、局所刺激性試験等における試験実施濃度については、製品中における成分の配合濃度等を踏まえ、十分な安全率を勘案し設定すること。
- ② 染毛剤等、製剤中の成分と使用時の成分が異なる可能性がある場合には、想定しうる各成分についての安全性の評価が必要である。

ニ 安全性に関する資料(8/9)

8. 安全性に関する資料を作成する際の注意点

- ① 本資料の冒頭に要約一覧表を作成すること。
- ② 安全性試験毎に、採用した試験ガイドラインや試験プロトコルの設定理由(観察期間、適用経路、投与量(濃度)設定、試験方法の採用理由等)を記載すること。特に、用いた溶媒(基剤)及びその選択理由も記載すること。
- ③ 安全性試験毎に、その結果等に対する申請者自身の考えを明確に記載すること。特に“安全である”と判断した根拠については明確に記載すること。
- ④ 安全性試験結果等から、設定した配合量での安全性をどのように評価したのか記載すること。

ニ 安全性に関する資料(9/9)

(疑義照会の多い事例)

- ① 安全性に関する資料中に記載されている成分名と配合する成分名が異なっており、何について試験が実施されたのか確認できない。
- ② 原液で試験が行われていない場合に、原液で実施できなかった理由及び試験実施濃度の設定理由、希釈溶媒の選択理由、新規成分の希釈溶媒への溶解度が記載されていない。
- ③ 基原動植物、本質、製造方法、不純物の種類・量等が異なるにもかかわらず、既承認の類似成分があると判断して、安全性試験を行っていない。
- ④ 安全性試験結果等から、設定した配合量での安全性をどのように評価したのか、申請者の考えが記載されていない。

ホ 効能又は効果に関する資料

ホ 効能又は効果に関する資料(1/2)

1. 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料

- 基礎試験を実施する際の注意点
 - ① 薬理作用の解明を十分に行うこと。
 - ② 適切な試験条件下で用量設定試験を実施すること。
 - ③ 何が、どこで、どれ位、どの様に作用するのかを明らかにすることを目的として試験を実施すること。

ホ 効能又は効果に関する資料(2/2)

2. ヒトにおける使用成績に関する資料

- ヒト試験を実施する際の注意点(薬用化粧品等の申請区分(1)、(2)及び(3)の場合(新指定医薬部外品及び新範囲医薬部外品を除く))
 - ① 安全性試験を適切かつ十分に行い、安全であると確実に判断できた場合に実施すること。
 - ② 被験者の個人の尊厳、人権の尊重その他の倫理的配慮を十分に行うこと(参考:臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号))。
 - ③ 試験プロトコルは事前に作成すること(被験者、被験部位、被験者数、被験者採択基準、被験者除外基準、試験デザイン、評価項目、評価者、統計解析方法、有効性に係る判定基準等)。
 - ④ 試験プロトコルは、試験結果に客観性、科学性を保証できるものであること。
 - ⑤ 統計解析も含め、プロトコルを遵守して試験を実施・評価すること。
 - ⑥ 標榜しようとする効能又は効果が医薬部外品として妥当であり、かつ、試験の対象が医薬部外品の対象として妥当であること。

5.申請する際に特に注意すべき 事項について

申請時点における添付資料の 不足等について

- 申請区分によらず、以下の場合等は、審査を進めることができない。試験の実施や申請資料の作成にあたっては、申請前の段階において、細心の注意を払うこと。
 - ① 申請時点において、本来、実施すべき試験が行われていない。
 - ② 申請時点において、“資料概要”が作成されていない。
 - ③ 申請時点において、試験を依頼した試験機関の報告書のみを添付し、自社における評価がなされていない。

添付資料の差換えについて

- 差換えの際には以下の点に注意して差換えをお願いします。
- ① FDに添付されている添付ファイル(別紙ファイル及び添付資料ファイル)のファイル内容は、変更の生じた頁を含む全頁とすること。
- ② FDに添付されている別紙ファイルのファイル内容(構造式、参照スペクトル等)は、変更があった場合は各3部提出し、FD打ち出し書面に添付すること。
- ③ FDに添付されている添付資料ファイルのファイル内容は、変更があった場合は1部提出すること。
- ④ 資料概要については、変更の生じた頁を含む全頁を差換え資料として提出すること。
- ⑤ 添付資料について、一部の頁の差換えを行う場合は、参考として、元資料のいずれの頁を差換えるのか明記した紙面を添付すること。(資料・頁の追加を行う場合も同様に、参考として、追加箇所を明記した紙面を添付すること。)

ご静聴ありがとうございました。