

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 (令和6年度版)

モジュール2: 添付資料の作成と申請 時の注意事項について

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

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
6. 対面助言について(新規性を有する医薬部外品)

各モジュール

モジュール1: 申請区分(1)、(2)及び(3)について

モジュール2: 添付資料の作成と申請時の注意事項について

モジュール3: 対面助言について

3. 添付資料の作成に係る 総論的事項について

申請資料



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、平成26年11月21日薬食審査発1121第9号・薬食機参発1121第13号、平成26年11月21日薬食審査発1121第15号通知等を参照)。
 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」を参照してください。

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(査読されたもの)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、資料の量が多く複数のファイルが必要となる場合には、ファイル毎に番号を振る等工夫すること。
※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、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;

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/q-drugs/0002.html>

(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. 邦文で記載すること。
3. 作成にあたっては、添付資料における重要事項を全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。
4. 試験の方法や解析方法、試験の結果等を正確に整理し、試験結果等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

1 表紙(資料概要、申請者名)

- 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

2 目次(概要全体)

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」

- ・イの概要の目次
- ・概要
 - 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)

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」

- ・ロの概要の目次
- ・概要
 - 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)

5 ハ.「安定性に関する資料」

- ・ハの概要の目次
- ・概要
 - (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

6 二.「安全性に関する資料」

- ・二の概要の目次
- ・概要（原体）
 - 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
- ・概要（製剤）
 - ⑪ヒトにおける長期投与(安全性)試験

※必要とされる試験を実施し、安全性資料を添付

7 ホ.「効能又は効果に関する資料」

- ・ホの概要の目次
- ・概要
 - 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
- 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。

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)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. 配合量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。

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. 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 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。

1.起原又は発見の経緯 に関する資料(4/4)

- 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。

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. 情報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、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。
- 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すること)

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)

(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について網羅的に説明されていない。
(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を確認できる資料や基原動植物の学名を確認できる資料が添付されていない。
- ③配合量の設定根拠となる資料が添付されていない。

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)

(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よう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 添加物の配合目的の妥当性及び配合する必要性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

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))の場合

- ①製造方法の過程を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なため、原料、中間体、溶媒、反応条件、精製方法等をわ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。
- 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.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

- 新有効成分（申請区分（1））、新添加物（申請区分（3））を配合する場合

- 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。

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))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、平成30年7月19日、令和3年8月13日、令和6年4月15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取扱い
- 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。

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)

(照会の多い事例)

- ①新規成分の基原、製造方法等が、既承認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、既承認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、既承認成分と同じ規格及び試験方法が設定されている。
- ③紫外可視吸収スペクトルが提出されていない。
(光安全性試験の実施の有無にかかわらず必要)
- 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。

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(2/3)

(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されていない。)
- ⑧ ロット製造年月日が記載されていない。
- ⑨ 規格項目毎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が記載されていない。

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(3/3)

(照会の多い事例)

- ⑪ 赤外吸収スペクトル等において、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。

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新有効成分を配合する場合(申請区分(1))

- 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新添加物を配合する場合(申請区分(3))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試験成績が必要となる場合があることに留意すること。

ハ 安定性に関する資料(4/4)

(照会の多い事例)

- ① 試験条件が通知等と異なる場合に、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 審査の過程で追加・変更された規格の安定性に関する資料が提出されていない。
- ④ 製剤の安定性について、どのように確認されたのかが記載されていない。
- ⑤ ロット製造年月日が記載されていない。
- ⑥ 具体的な製造スケールが記載されていない。

二 安全性に関する資料

二 安全性に関する資料(1/17)

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、以下の通知等に従うこと。
 - ①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)
 - ②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)
 - ③医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について(令和5年3月10日薬生薬審発0310第1号課長通知)
 - ④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)
 - ⑤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)

二 安全性に関する資料(2/17)

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
 - ⑥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(令和3年3月25日事務連絡)
 - ⑦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)
 - ⑧医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて(平成29年4月13日薬生薬審発0413第1号課長通知(一部改正 令和3年6月24日))
 - ⑨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30年3月29日事務連絡)
 - ⑩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(その2)(令和元年10月15日事務連絡)

二 安全性に関する資料(3/17)

2.動物実験代替法に関する通知等

PMDAのHP;

<http://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/q-drugs/0002.html>

日本動物実験代替法評価センター(JaCVAM = Japanese Center for the Validation of Alternative Methods)のHP;

<http://www.jacvam.jp/jp/index.html>

二 安全性に関する資料(4/17)

2.動物実験代替法に関する通知等

- ①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日事務連絡)
- ②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)
- ③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)
- ④「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)
- ⑤眼刺激性試験を化粧品・医薬部外品の安全性評価に活用するための留意事項について(平成27年2月27日事務連絡)

二 安全性に関する資料(5/17)

2.動物実験代替法に関する通知等

- ⑥「眼刺激性試験代替法としてのニワトリ摘出眼球を用いた眼刺激性試験法(ICE)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27年11月16日薬生審査発1116第3号課長通知)
- ⑦In vitro 皮膚透過試験(In vitro 経皮吸収試験)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28年11月15日薬生薬審発1115第1号課長通知)
- ⑧医薬部外品・化粧品の安全性評価のための複数の皮膚感作性試験代替法を組合せた評価体系に関するガイダンスについて(平成30年1月11日薬生薬審発0111第1号課長通知)
- ⑨医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としてのウサギ角膜由来株化細胞を用いた短時間曝露法(STE法)に関するガイダンスについて(平成30年12月18日薬生薬審発1218 第1号課長通知)
- ⑩医薬部外品・化粧品の安全性評価における眼刺激性試験代替法としての再構築ヒト角膜様上皮モデル法(RhCE 法)に関するガイダンスについて(令和元年6月24日薬生薬審発0624 第1号課長通知)

二 安全性に関する資料(6/17)

2.動物実験代替法に関する通知等

- ⑪医薬部外品・化粧品の単回投与毒性評価のための複数の安全性データを組み合わせた評価体系に関するガイダンスについて(令和3年4月22日薬生薬審発0422第1号課長通知)
- ⑫医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性評価体系に関するガイダンスについて(令和3年4月22日薬生薬審発0422第3号課長通知)
- ⑬医薬部外品・化粧品の光安全性試験評価体系に関するガイダンスについて(令和4年10月27日薬生薬審発1027第1号課長通知)

二 安全性に関する資料(7/17)

3. ヒト試験実施における留意点

- ヒトに関わる試験を実施する前には、検討した製剤の処方や処方濃度に関わる有効性及び安全性について、基礎的な検討を十分に行うとともに論文等による公知の情報等を収集しておくこと。
- ヒト試験のデザインを検討する場合には、物理的・化学的性質や安全性に関するデータ、その他の関連情報も含め、実使用の状況等を踏まえて慎重に検討すること。
 - ✓ 特に、製品の処方や処方濃度により毒性や効果が増強される等の変化がないか、十分に注視して試験を行うこと。
- ICH-GCPの精神を踏まえ十分な信頼性確保に努めること。

二 安全性に関する資料(8/17)

3. ヒト試験実施における留意点

- ヒトを対象とした試験については、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和3年3月23日文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号(一部改正 令和4年3月10日、令和5年3月27日))」に準拠して実施すること。

✓倫理審査委員会での審議・承認、被験者の自由意思に基づく同意は、試験毎に取得する必要がある。

(「医薬部外品・化粧品の安全性評価における皮膚刺激性評価体系に関するガイダンスについて」(令和3年4月22日薬生薬審発0422第3号課長通知)にて示されているヒトRIPT、ヒトROAT含む)。

二 安全性に関する資料(9/17)

4. ヒトパッチテスト

試験条件及び評価方法として以下が参考になる。

対象	日本人40例以上
投与濃度	原則、製剤及び原料を用いるパッチテストにおいては、十分な安全域を確認するために使用時濃度を含めた数段階で実施する。なお、濃度設定については、倫理的問題がない場合には使用時よりも高い濃度を設定すること。
陰性対照	通常は溶媒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、皮膚刺激性評価では陰性対照として用いるのは好ましくない。ただし、蒸留水で希釈した原料の皮膚刺激性反応を判定する場合には、溶媒対照として蒸留水を用いてもよい。
貼付部位	通常、上背部(傍脊椎部:正中線の部分は除く)の外観上正常な部位に閉鎖貼布する。
観察・評価	・原則、貼布24時間又は48時間後にパッチテストユニットを除去し、除去による一過性の紅斑の消退を待って通常2時間後に初回の観察を行い、除去後24 時間後、48 時間後に持続する刺激反応を観察する。皮膚反応の発現状態によっては72 時間以後も判定し、アレルギー反応の有無を確認する。 ・判定は本邦基準注)又はこれに準じた方法により実施する。 ・皮膚科専門医により紅斑、浮腫等の程度を判定、評価する。 ・観察日毎に被験者の使用部位の状態を写真で記録し、写真上でも評価を行うこと。

二 安全性に関する資料(10/17)

5. ヒトにおける長期投与(安全性)試験

- ① ヒト長期投与(安全性)試験は、原則、次のaからcまでを全て満たす製剤を対象として、実際の使用方法における長期投与時の安全性を評価する。
 - a.新有効成分含有医薬部外品
 - b.皮膚等に適用される製剤
 - c.日常的に繰り返し使用する製剤
- ② 既承認有効成分であっても、同一の効果が期待される成分を新たに複数配合する場合、新たに効能を追加する場合、経皮吸収性を高める等、より優れた効果を期待した製剤を開発する場合は、ヒト長期投与(安全性)試験を必要に応じて実施する。
- ③ 同製剤の重ね使用や同一の有効成分を含有する化粧水、乳液・クリーム、パック等の同時使用を想定した試験デザインにて実施すること。使用方法を新たに追加する場合は、改めて長期投与(安全性)試験を実施すること。

二 安全性に関する資料(11/17)

5. ヒトにおける長期投与(安全性)試験

試験デザインとして以下が参考になる。

試験期間 被験者数	原則、投与期間は12 か月、評価対象例数として100 例以上の安全性データを収集する。試験開始時点の登録例数は、脱落例等を考慮し設定する。
用量設定	原則、実使用部位で実施し、実際の使用方法から想定され得る皮膚内濃度を考慮した用量設定を行う。
評価項目	評価項目（評価基準）及び観察日・回数は試験製剤個々の特徴を踏まえ、皮膚科専門医と相談の上、設定する。 薬理作用、非臨床安全性試験や類似の薬理作用を有する既知の成分の安全性情報等から想定される有害事象があれば、それらを十分に考慮した上で評価項目を設定する。
観察・評価	試験期間中、観察・評価は皮膚科専門医が行うこと。 観察日毎に被験者の使用部位の状態を写真で記録し、写真上でも評価を行うこと。

医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 3. (2)ヒト長期投与(安全性)試験

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30年3月29日事務連絡) Q&A 20～30

二 安全性に関する資料(12/17)

6. 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。
 - ① 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。
 - ② 日常的に継続使用が想定される製品であること。
 - ③ 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。

二 安全性に関する資料(13/17)

7.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。

二 安全性に関する資料(14/17)

8.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は、曝露が想定される各成分についての安全性の評価が必要である。

二 安全性に関する資料(15/17)

9.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。一覧表には、試験項目及び結果の他、被験物質の濃度及び希釈溶媒の種類についても記載すること。
- 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。

二 安全性に関する資料(16/17)

9.安全性に関する資料を作成する際の注意点

- ⑤申請区分(1)及び化粧品基準改正要請においては、安全性試験結果等から算出される安全係数についても説明すること。なお、申請区分(2)及び(3)においても安全係数に関する説明が必要となる場合があるため留意すること。
- ⑥吸収・分布・代謝・排泄試験について、原則として、実使用時の適用経路が経皮である場合には、経皮吸収に関する資料が必要である(平成30年3月29日事務連絡「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」Q&A19)。省略する場合にはその理由を資料概要等に記載すること。

二 安全性に関する資料(17/17)

(照会の多い事例)

- ①安全性に関する資料に記載されている成分名と承認申請書に記載されている成分名が異なっており、どの成分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、既承認成分の類似成分であると判断して、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(1/5)

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 作用機序(何が、どこで、どれくらい、どのように作用するのか)を明らかとすることを目的として試験を実施し、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 重ね塗りや同一有効成分を含有し、同時使用が想定される化粧水、乳液・クリーム、パック等の開発を想定し、十分な曝露量で検討し、細胞障害性や予期しない薬理作用が認められないことを確認すること。

ホ 効能又は効果に関する資料(2/5)

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

- ④ 適用可能な最大用量での濃度か、実使用時の適用部位の濃度に対して十分な安全域を確保できる濃度とすること。
- ⑤ 類似成分も含め安全性上懸念のある薬理作用等が報告されている場合には、その作用についても検討を行うこと。
- ⑥ 同様の効果が期待できる既承認の有効成分を新たに複数組み合わせる場合は、望ましくない薬理作用の発現、効果の増強、毒性の増強がないこと、有効性が緩和な作用を逸脱しないことをヒトにおける試験を実施する前に基礎的な検討を行い確認すること。

(医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 3. (3)ア 効能又は効果を裏付ける基礎試験)

ホ 効能又は効果に関する資料(3/5)

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(医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 3. (3)イ ヒトにおける使用成績に関する試験)

- 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、皮膚科専門医の管理下で実施すること。
- ②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。
- ③安全性についても適切な評価項目を設定して確認することが望ましい。
- ④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)。

ホ 効能又は効果に関する資料(4/5)

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(医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 3. (3)イ ヒトにおける使用成績に関する試験)

- ⑤ 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。
 - a. 目視・写真や触診による評価に加えて可能な限り定量的な評価方法により検討することが望ましい。
 - b. 盲検下でプラセボ対照比較試験を実施することが望ましい。
 - c. 評価は皮膚科専門医、皮膚科専門医と同等の臨床経験を有する皮膚科医又はこれら医師の管理下、評価に熟達した研究者によること。
 - d. 被験者へのアンケート調査等によっても有効性を確認すること。
- ⑥ 予め主要評価項目、統計解析手法及び有効性に係る判定基準を規定の上、試験プロトコルを作成すること。

ホ 効能又は効果に関する資料(5/5)

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(医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 3. (3)イ ヒトにおける使用成績に関する試験)

- ⑦ 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。
- ⑧ 有効性等の評価においては、医薬部外品の範疇であるかという視点を踏まえ、ヒト試験計画を立案する必要がある。
 - a. 盲検下で既承認製剤を対照として有効性を比較することが望ましい。

海外試験データの扱いについて

● 医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン 4. 海外データの扱い

- ①外国で実施された試験成績は、ICH-GCP に準拠して実施されている等、信頼性が確保されていることが重要である。
- ②ヒトパッチテストでは原料成分に係る試験については適当な対照成分（日本で十分使用経験のある同様な目的に使用される成分）がおかれた試験であること。また、原則、顔面又は口唇等に長期間にわたって使用される製剤（化粧水、乳液、クリーム等）の試験については、国内で実施された貼布試験データ又は使用経験データも併せて添付すること。
- ③ヒト長期投与（安全性）試験、ヒトにおける使用成績に関する試験において、メラニン色素や光線に関連する効能を標榜する製剤、パーマネント・ウェーブ用剤や染毛剤等、人種や製剤の使用環境等によって有効性及び安全性に差異があると思われるものは、国内で実施された試験成績が必要である。なお、試験を海外で実施する場合の評価者は、本邦における皮膚科専門医と同等以上の臨床経験を有する専門医であること。

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留意すること。

- ①FD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。
- ②FD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。
- ③FD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部提出し、FD打ち出し書面に添付すること。
- 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。)

その他

- 申請中品目について、申請者の希望により照会事項及び差換え指示をFAX及び電子メールにて送付すること、また、回答提出を電子メールで受け付けることが可能。

(参照)メールアドレスを利用した照会回答提出について

<https://www.pmda.go.jp/files/000252101.pdf>

- 申請時の添付資料は紙媒体と併せて、それと同一の内容である旨を記載した宣誓書を添付の上、電子媒体も提出することにご協力いただきたい。(任意)
- ゲートウェイシステムを介したオンライン申請も可能。

(参照)「申請書等のオンライン提出に係る取扱い等について」(令和5年3月22日 薬生薬審発0322第1号、薬生機審発0322第2号、薬生安発0322第1号及び薬生監麻発0322第2号) 通知別添