

〈化粧品機能評価法ガイドライン〉

ヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法ガイドライン

用量設定法ガイドライン検討委員会*

Dose Setting Method Guideline for Human Long-duration Trials (Safety)

Dose Setting Method Guideline Committee*

* 日本化粧品学会事務局 〒162-0801 東京都新宿区山吹町 358-5

*Secretariat Office of Japanese Cosmetic Science Society
(358-5 Yamabukicho, Shinjyuku-ku, Tokyo 162-0801 JAPAN)

1. 緒言

医薬部外品の承認申請の見直しが行われ、平成 29(2017)年4月 13 日薬生薬審発 0413 第 1 号「医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて」¹⁾が発出された。これは、医薬部外品の製造販売の承認申請時に添付すべき資料として求められる「安全性に関する資料」及び「効能又効果に関する資料」のうち臨床評価に関する資料について、その作成上の留意点等をまとめたものである。

この中で「ヒト試験実施における留意点」の 1 つとして「ヒト長期投与（安全性）試験」が説明されている。ここには 12 か月間 100 例以上の安全性データを収集し「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」という試験デザインが参考として示されている。

また「ヒト長期投与（安全性）試験は、原則、同製剤の重ね使用(注 1)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(注 2)を想定した試験デザインにて実施する必要がある」としている。

しかし、医薬部外品有効成分の皮膚内濃度を正確に測ることは難しく、重ね使用または同時使用をも考慮した実使用時の皮膚内濃度測定法は存在しない。そこで、日本化粧品学会は日本化粧品工業連合会と共同で、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ヒト長期投与（安全性）試験における用量設定の考え方を検討し、化粧品機能評価法ガイドラインの 1 つとして「ヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法ガイドライン」を作成した。

2. ヒト長期投与（安全性）試験の概要

本試験が追加された背景には、4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノール（商品名ロドデノール）配合美白化粧品（医薬部外品）で生じた白斑様症状が、製造販売承認時もしくは PMS(製造販売後調査)で把握することができなかったことがある。

「医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて」¹⁾に参考として示された試

験デザインにおける「12 か月間 100 例以上」は、ICH E1 ガイドラインを参考にしながら、従来の試験や調査では見逃す可能性のある有害事象を事前に察知できる条件として設定されている。さらに試験期間中の観察・評価を皮膚科専門医が行うことにより、有害事象の予兆を感知し、高い検出感度を有する安全性試験が実施できると考えられる。本試験は、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ことが目的であり、指標として「有効成分の皮膚内濃度」を考慮することが記載されている。

「医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン」²⁾並びに、「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」³⁾に以下の内容が記されている。

2.1 試験対象²⁾

(1) 原則、次の①から③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。

- ①新規有効成分含有医薬部外品
- ②皮膚等に適用される製剤
- ③日常的に繰り返し使用する製剤

(2) 既承認有効成分を含有する医薬部外品で以下のいずれかに該当する場合は必要に応じて実施する。

- ①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
- ②新たに効能を追加する場合
- ③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

(3) 開発時に想定していない使用方法を新たに追加する場合は原則、改めて実施する。

ただし、開発時に想定していない使用方法を新たに追加する場合であっても、既に実施されたヒト長期投与(安全性)試験から安全性が担保できる場合や、従来の使用方法と比較して実使用部位における皮膚内濃度が上昇しないと考えられる場合等においては、ヒト長期投与(安全性)試験を省略することは可能である。なお、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。³⁾

2.2 試験方法²⁾

(1) 皮膚科専門医の参画

適切な臨床試験の計画に際しては、皮膚科専門医と相談し、その評価に皮膚科専門医が携わることにより、有害事象の評価を含めて適切な評価が可能となる。

(2) 試験デザイン

参考として以下の試験デザインが記載されている

①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、脱落例数等を考慮し設定する。

②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。

③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。

④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。

(3) 重ね使用、同時使用の想定

原則、同一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必要がある。開発時に想定していない使用方法を新たに追加する場合には、原則、改めて長期投与（安全性）試験を実施する。

(4) 試験製剤、使用状況の記録

試験製剤については、使用状況を記録として保存し、使用量を把握する必要がある。その際、試験製剤の製造に関わる記録（ロット番号、製造年月日等）も保存する。

(5) 被験者の安全確保

試験製剤による有害事象等が発現した場合に備えて、被験者の安全確保のために適切な医療提供を行うことができる体制を構築しておく必要がある。

(6) 有害事象の記録

光過敏反応等も含めて、種々の有害事象が観察された場合は、その所見に関わる詳細な状況、処置、転帰等を記載しなければならない。

3. 皮膚内有効成分濃度に影響を及ぼす薬用化粧品の使用法

「医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン」²⁾に参考として示されたヒト長期投与（安全性）試験デザインでは「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」とされている。したがって、ヒト長期投与（安全性）試験を実施する場合には、想定され得る実際の使用方法が有効成分の皮膚内濃度にどの様に影響するのか把握する必要がある。

試験時の1回使用量は皮膚内濃度に影響する重要な因子であることから、用量設定に際しては実際の使用場面を十分に配慮する必要がある。（付録「皮膚内濃度に影響を及ぼす要因」参照）

なお、薬用化粧品（医薬部外品）は治療を目的とした医薬品とは異なり、用法・用量を規定した使用は認められていない。一般的に医薬部外品製造販売承認申請書の「用法及び用量」には「適量を皮膚に塗布する」と記載される。また、医薬部外

品に添付する文書、容器、被包には、使用者に分かりやすい表現として、「パール1粒～2粒を目安にお肌になじませてください」「1回の使用量は500円硬貨大くらいの量です」などの使用量の目安や推奨使用方法が記載されている。この点も考慮して用量設定を行う。

3.1 1回使用量

薬用化粧品（医薬部外品）の一回当たりの使用量は固定的なものではなく、通常メーカーの推奨使用量を参考に、製品の使用性や個人の嗜好性、季節性などから、使用者が各自に最適な使用量を見出して使用しているのが実情である。試験の使用量は以下の項目を考慮して決定する。

(1) 推奨使用量

効果や使用感などに基づいて、メーカーとして推奨している使用量を明確にする必要がある。

(2) 剤形や製剤物性による使用性

製品の剤形、また、同じ剤形であっても粘度や硬度、“のび”や“とまり”といった使用性が使用量に影響する。

(3) 嗜好性

薬用化粧品（医薬部外品）は嗜好性の高い商品であり、使用習慣としてたっぷり塗布するのが好きな人や少量塗布を好む人がいる。効果への期待から多量使用する人や経済的な理由から少量使用する人など、個人の嗜好や期待が使用量に影響する⁴⁾。

(4) 季節性

日本は高温多湿の夏と低温乾燥の冬があり、製品の使用量も季節により変化する。同じ製品を同じ人が使用しても、夏場は比較的化粧水などのさっぱりした化粧品が多用され、クリームなどのしっとりした化粧品は敬遠されがちである。冬場はこれと逆になる。一年間を通した試験を実施する場合は、季節性に留意する必要がある。

(5) 容器からの吐出量

薬用化粧品（医薬部外品）はその利便性、意匠性のために、ボトル、ジャー、チューブ等いろいろな形態の容器が使用されており、同じ内容物でも使用時に容器から出てくる量が異なってくる。

また、ディスペンサー容器や小分け容器など一定量が吐出される容器の場合は、比較的使用量が安定していると考えられる。

(6) 塗布用具等を使用する場合

コットンやパフなどの塗布用具を使用する場合は、減量値と使用量が同じにはならない。塗布用具等への残量を考慮して実際の使用量を考察する必要がある。

(7) 重ね使用

薬用化粧品（医薬部外品）の重ね使用は、同一箇所にも多量塗布したいけれども1回で塗布が難しい場合に、一度塗布したのちに乾燥時間をおいて再び同じ場所に重ねて使用されることがある（重ね使用）。1回で塗布可能な量は、使用時の外部環境により変動することから、必ずしも毎回重ね使用されるとは限らず、

同一量を1回で使用することもありうる。このため、重ね使用の影響は1回使用量の総量として考察することが望ましい。

(8) 特殊な使用法の製品

閉塞使用や加温使用、多量塗布後長時間放置、イオン導入機器併用など、特殊な使用法の製品は、その影響も十分に想定する必要がある。

3.2 使用頻度

薬用化粧品（医薬部外品）は一日の使用頻度の規定も認められていない。メーカー推奨頻度として朝1回使用、夜1回使用、朝夜2回使用などが記載されていることもある。しかし、日中用化粧品や夜用化粧品などを除き、一般的には朝夜2回使用される場合が多い⁴⁾。

3.3 同時使用

新規有効成分はPMS（製造販売後調査）終了後、製品シリーズに共通有効成分として配合される場合がある。一連の化粧行為として推奨する化粧品類については同時に使用されることを想定しなくてはならない。一般的に化粧水、乳液、クリーム、美容液などが同時使用される場合が多い。

また、他社を含め当該成分が「有効成分」もしくは「添加剤」として既に使用されている場合は、その使用状況について十分に調査し、同時に使用される可能性について精査しなくてはならない。同時使用の可能性については、個々の成分により異なるため、事前に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

4. ヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法

4.1 承認申請処方を用いたヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法

製造販売承認申請品を用いて、単独使用のみを想定した試験を行う場合に適用する。

(1) 試料は承認申請処方製剤（申請有効成分濃度）とする。

(2) ヒト長期投与（安全性）試験の試験用量は以下のうち総使用量の多いものとする。

①ヒトによる実使用試験で有効性が確認された使用頻度、1回使用量

②製造販売業者が使用者に推奨する使用頻度、1回使用量

(3) ただし、薬用化粧品（医薬部外品）は重ね使用も含め、使用者の好みや期待感により使用量にばらつきが生じる。また、同一人においても季節の変化に伴い使用量が変わることがある⁴⁾。そのため推奨使用量より多く使用することがあるが、その際には、試験製剤の特性と被験者の化粧行動を十分に考察して試験用量を決定する。

①物理的に塗布可能な量ではなく、一般的な化粧行為として塗布可能な量とする。なお、一般的な化粧行為として、日本化粧品工業連合会が一般的な日

本人の化粧品使用量を調査した論文が参考となる⁴⁾。(注3)

②被験者の通常使用量との乖離が極端でなく、12か月間化粧行為として継続できる量とする。なお、塗布可能な量が季節により大きく変化する場合は、事前に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

(4) 推奨使用量より使用量を増やす場合は、その設定用量でも被験者の安全性が確保されていることが前提となる。

(5) 試験用量が守られない場合は、安全性確認データとしての信頼性が低くなる。設定使用量を厳守するため、デispenser容器や小分け容器などの定量容器を使用することが望ましい。

また、定期的な使用総量の管理を行い、設定使用量に比べ極端に使用量が少ない場合は、脱落例とみなす等の措置が必要である。

4.2 同時使用を想定したヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法

同一成分を有効成分及び添加剤として含有する化粧水、乳液・クリーム、パック等の同時使用を想定する場合に適用する。各製剤の試験用量の設定は4.1(2)～(5)に準じる。

(1) 試料は承認申請処方製剤（申請有効成分濃度）及び同時使用を想定する各製剤（有効成分の場合は申請製剤と同一の有効成分濃度、添加剤の場合は添加剤濃度）とする。

(2) 同時使用を想定する試験試料を製造販売業者が推奨する順番で全て同時使用する。また、想定する試験試料の製造販売業者が複数に亘る場合は、事前に医薬品医療機器総合機構に相談することが望ましい。

4.3 皮膚内濃度が高濃度となる条件で実施するヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法

あらかじめ皮膚内濃度が高濃度となる条件でヒト長期投与（安全性）試験を実施することにより、皮膚内濃度が低い製剤処方のヒト長期投与（安全性）試験を省略することができる。

皮膚内濃度を高くするため、有効成分の物理化学的特性や想定される毒性等を考慮し、長期間使用における皮膚内濃度の挙動を考察した上で最適な方法を選択する。

(1) 有効成分の皮膚内濃度が高くなる剤形、製剤処方を使用する。

(2) 製剤中の有効成分濃度を高くする。

(3) 重ね使用など、1回使用量を多くする。

なお、製剤中の有効成分濃度並びに総使用量を増やす場合には各毒性の安全マージンに十分に配慮しなくてはならない。

(付録「皮膚内濃度に影響を及ぼす要因」参照)

5. ヒト長期投与（安全性）試験の省略

新有効成分含有医薬部外品を承認申請するにあたり、剤形毎にヒト長期投与（安全性）試験を実施することは、開発スピード低下や開発コスト上昇につながり、消費者への新たな価値提供や企業の経済活動に支障が生じる可能性が高い。また、既に実

施されたヒト長期投与（安全性）試験から安全性が担保できる場合や、従来の使用方法と比較して実使用部位における皮膚内濃度が上昇しないと考えられる場合等においては、ヒト長期投与（安全性）試験を省略することは可能であるとされている³⁾。

そこで「既に実施した他の試験試料のヒト長期投与（安全性）試験結果」もしくは「あらかじめ皮膚内濃度が高濃度となる条件で実施したヒト長期投与（安全性）試験結果」を用い、新たな承認申請品の有効成分の皮膚内濃度がこれと同等以下であることを説明することにより試験を省略することができる。

5-1 処方比較によるヒト長期投与（安全性）試験の省略

既に実施したヒト長期投与（安全性）試験に用いた処方（以下「既実施処方」）と承認申請処方を比較して、既実施処方品での皮膚内濃度が承認申請処方品での皮膚内濃度を上回ることが処方比較から説明できる場合は試験を省略できる。

- (1) 両処方の基剤処方が同一または軽微な差で、既実施処方の有効成分濃度が承認申請処方品よりも高い場合
- (2) 両処方の基剤処方が軽微な差で、既実施処方の有効成分濃度が承認申請処方品と同等の場合
- (3) 軽微な差については、個々の製品ごとの特徴等を踏まえ承認審査で判断されることになる。なお、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」⁶⁾で示されている処方変更水準等も一つの参考となる。

5-2 皮膚内濃度比較確認試験によるヒト長期投与（安全性）試験の省略

附則「皮膚内濃度比較確認試験法」を参考に、「承認申請処方製剤」の皮膚内濃度が「既にヒト長期投与（安全性）試験を実施した処方製剤」と同等、もしくは低くなることを、皮膚内濃度比較確認試験を実施し、その結果から説明できる場合は試験を省略できる。⁵⁾

6. まとめ

「ヒト長期投与（安全性）試験の用量設定法ガイドライン」は、医薬部外品製造販売承認申請書に添付すべき資料作成を想定したものであるが、有効成分の皮膚内濃度は、有効成分の物理化学的特性、基剤との相溶性、皮膚透過性などの要因や配合製剤の使用方法等により変化する。そのためすべてのケースを網羅しているわけではない。また、厚生労働省においても個々の試験デザインの妥当性は承認審査において行うものとしている。

そのため実際の承認申請用のヒト長期投与（安全性）試験を実施する場合は、本ガイドラインを参考にしつつ、個々の有効成分や製品特性を考慮したうえで、それぞれに最適な方法を医薬品医療機器総合機構と確認しながら進めることを推奨する。

(注1) 重ね使用とは、短時間の間に同製剤を同様の部位に繰り返し使用することである。

り、例えば、製品を肌に使用して、肌になじんだ後、再度同じ部位に使用することを指す。³⁾

(注2) 同時使用とは、同一の有効成分を含有し種類の異なる製品を同様の部位に続けて使用することであり、例えば、同一の有効成分を含有する化粧水、乳液・クリーム、パック等を同様の部位に続けて使用することを指す。同一成分を添加剤として配合する化粧水、乳液・クリーム等の同時使用も想定する必要がある。³⁾

(注3) 塗布可能量の算出に際しては、EUにおける安全性評価ガイダンスである SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Notes of guidance⁷⁾ は曝露評価に90%タイル値を使用している。また米国 EPA (U.S. Environmental Protection Agency Science Policy Council) の GUIDANCE FOR RISK CHARACTERIZATION⁸⁾ では90%、95%、98%タイル値が指標として使用されている。

参考文献

- 1) 平成29年4月13日薬生薬審発0413第1号「医薬部外品に関する臨床評価ガイドラインについて」
- 2) 平成29年4月13日薬生薬審発0413第1号別添「医薬部外品に関する臨床評価ガイドライン」3. ヒト試験実施における留意点(2) ヒト長期投与(安全性)試験
- 3) 平成30年3月29日事務連絡別添「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質疑応答集(Q&A)について」
- 4) Masahiko Yamaguchi, Daisuke Araki, Takeshi Kanamori, Yasuko Okiyama, Hirokazu Seto, Masaki Uda, Masahito Usami, Yutaka Yamamoto, Takuji Masunaga, Hitoshi Sasa : Actual consumption amount of personal care products reflecting Japanese cosmetic habits. The Journal of Toxicological Sciences, **42** (2017) 797-814.
- 5) 「無限量にて適用した種々剤形からのイソプロピルメチルフェノールの皮膚透過性と皮膚内濃度の関係について ―ヒト長期投与(安全性)試験の用量設定法ガイドライン策定のための検証結果 その1―」(日本化粧品学会誌 Vo.43 No.2 (2019))
- 6) 平成22年11月1日薬食審査発1101第1号「局所皮膚適用製剤(半固形製剤及び貼付剤)の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインについて」
- 7) The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 9th revision (SCCS/1564/15)
- 8) GUIDANCE FOR RISK CHARACTERIZATION U.S. Environmental Protection Agency Science Policy Council February, 1995