

医薬部外品製造・輸入承認申請に関する審査の 現状と問題点

大 貫 奈穂美*, 森 謙 一 郎*, 中 村 義 昭*, 横 山 敏 郎*,
江波戸 學 秀*, 寺 島 潔*, 菊 地 洋 子*, 藤 井 孝*

The Current Aspect and Problems of Evaluation on Applications for Licence to Manufacture or Import Quasi-drugs

NAHOMI OHNUKI*, KEN'ICHIRO MORI*, YOSHIAKI NAKAMURA*, TOSHIRO YOKOYAMA*,
KIYOHIDE EBATO*, KIYOSHI TERASHIMA*, YOKO KIKUTHI* and TAKASHI FUJII*

Keywords : 医薬部外品 quasi-drug, 医薬部外品製造・輸入承認 licence to manufacture or import quasi-drugs,
染毛剤 hair-dye, 薬用歯みがき medicated dentifrice

緒 言

医薬部外品は薬事法により、特定の使用目的を持ち、かつ、人体に対する作用が緩和な物と定義されている。しかし、本質的には医薬品と同様、その有効性、安全性の確保及び品質の管理に万全を期さなければならない。したがって医薬部外品の製造・輸入にあたっては、医薬品と同様厚生大臣の承認をあらかじめ受けなければならない等、厳しく規制されている。すなわち承認を得るには、申請された医薬部外品の成分、分量、用法、用量、効能、安全性等が審査される。

医薬部外品承認事務は昭和60年度から段階的に地方移管が行われてきた。都道府県知事の承認に係る医薬部外品として昭和60年には清浄綿及び生理処理用品¹⁾、平成6年度には染毛剤、パーマメント・ウェーブ用剤（以下パーマ用剤）及び薬用歯みがき類²⁾、平成11年度にはいわゆる新医薬部外品として胃腸薬及びビタミン剤がそれぞれ定められた³⁾。

これらのうち、当科では染毛剤及び薬用歯みがき類について、申請書類中の「規格及び試験法」と「実測値」等添付資料の審査を担当している。本報では当科における平成6～11年度までの審査業務の状況及び問題となった事項、事例を解説するとともに、これらの解決に向けての対応について記述し、考察した。

審査の現況

1. 承認申請業務の流れ及び分担

新規製造・輸入承認申請及び製造承認事項一部変更承認申請の業務の流れを図1に示した。製造・輸入業者から衛生局薬務部薬事審査課（以下薬事審査課）に提出された申請書類の写しは当科に送付され、主に「規格及び試験法」に関する審査を行う。薬事審査課では当科が担当する以外の項目の審査を平行して行う。

当科における審査にあたっては、試験方法に直接関わらない字句の訂正のみの場合は、申請書類に訂正箇所を朱書きした上で薬事審査課に返送する。「規格及び試験法」と「実測値」等試験結果に関わる指摘及び疑問事項は、基本的には申請業者に文書で疑義照会を行う。これに対する回答を文書で得た後、必要に応じて訂正等を求めている。文書では十分に疑義の内容が伝わらないと判断した場合は、申請業者の試験担当者と直接電話連絡を

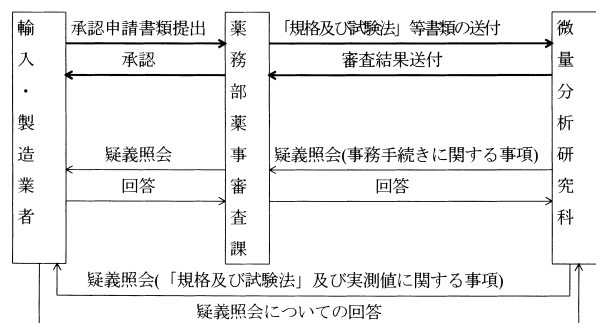


図1. 医薬部外品製造・輸入申請に関する審査の流れ

* 東京都立衛生研究所理化学部微量分析研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health
3-24-1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

行うこととし、その場合業者からの正式な回答は文書で受け取り、その回答を基に訂正を指示する。申請書類の写しは当科で保存し、疑義照会の経過・結果及び訂正事項とともに「適・否」の判定結果を薬事審査課に返送する。

なお、申請業者において既に承認を得ている医薬部外品の承認内容と全く同一である医薬部外品を販売名を変えて承認申請する一物多名称、既に承認を得ている医薬部外品の製造の受託、同一処方及び小分けにかかわる申請の場合、当科では審査を実施せず、薬事審査課による書類審査のみが行われている。

2. 審査件数

平成7～11年度の各年の審査件数は染毛剤が150～283検体、薬用歯みがきが15～55検体であった(表1)。平成6年度は年度途中からの事業開始であったため審査件数は他の年度よりも少なかった。染毛剤の審査件数は平成10年度を除き毎年度増加しているが、薬用歯みがき類の審査件数は平成9年度に大きく増加した後は漸増状態であった。年間審査総件数は、全体的には増加傾向を示している。

表1. 医薬部外品承認審査検体数の推移(平成6～11年度)

| 製品 | 年度 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 染毛剤 | | 85 | 150 | 192 | 197 | 139 | 283 |
| 薬用歯みがき類 | | 5 | 16 | 15 | 55 | 23 | 27 |
| パーマ用剤 | | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 総数 | | 108 | 167 | 207 | 252 | 162 | 310 |

パーマ用剤は品質規格と試験法が「パーマ用剤製造(輸入)承認基準⁴⁾」として平成5年度に厚生省薬務局長通知により定められた。このため、承認申請された製品の規格及び試験法がその基準に則っている場合には、審査を必要としないと薬事審査課で判断した。これを受けて平成6年度の審査業務開始時に行っていたパーマ用剤の規格及び試験法の審査は、平成7年度以降は実施していない。

また、製造・輸入業者が正式の承認申請書類を提出する以前の段階で、試験法等に関して薬事審査課を介して助言を行う場合もあるが、これについては審査件数とし

て計上はしていない。

3. 審査日数

薬事審査課に製造・輸入申請書類が提出され承認されるまでの標準的な事務処理期間は、東京都の内規で65日以内と定められている。当所における平成6年度の審査業務開始当初の審査日数は1ヶ月以内を目標としていた。しかし都民サービス向上のため事務処理期間の短縮がはかられ、平成10年度以降は審査日数は休祝日を除いた平日10日以内を目標としている。

平成11年度の平均審査日数を表2に示した。審査日数は、疑義照会を行わない場合は休祝日を除いた平日2～9日、平均4.5日であり、染毛剤と薬用歯みがき類の品目による遅速の差はなかった。また疑義照会を行った場合の審査日数は7日～157日と大きな差があった。これは照会の内容が異なり、各事例で再試験を要求する等数度にわたる文書等のやり取りが行われた結果である。平成11年度は、疑義照会及び訂正等の結果、照会を行った89検体中69検体については「適」と判定したが、20検体については疑義解明に至らない等の理由で承認申請が取り下げられた。

問題となった事例

医薬部外品の「規格及び試験法」は原則として以下の項目について設定しなければならないと定められている⁵⁾。①名称、②本質(含量規格)、③性状、④確認試験、⑤示性値、⑥定量法、⑦製剤試験。

これらのうち染毛剤では①、③、④及び後述した「染毛試験」(脱色剤・脱染剤及び分離申請の酸化剤、酸化助剤を除く)は必ず設定しなければならない⁶⁾。また製品の特性により②、⑤、⑥及び遊離アルカリ量と純度試験等も併せて設定されている。薬用歯みがき類では①～⑥が設定されている⁷⁾。

これらの項目について審査を通じて経験し、問題のあった事例を以下に紹介する。

1. 単位表記

「規格及び試験法」の多くは薬局方に準拠し、単位の表記も薬局方に従うものでなければならない。平成9年の薬局方の改正に伴って単位の表記方法も変更された。このため、当初は規定度表記等の濃度表示で混乱が見ら

表2. 平成11年度医薬部外品承認審査日数

| 製品 | 疑義照会なし | | 疑義照会有り | |
|---------|--------|-------------------------|--------|-------------------------|
| | 件数 | 審査日数 ¹⁾ (平均) | 件数 | 審査日数 ¹⁾ (平均) |
| 染毛剤 | 193 | 2～9日(4.5日) | 90 | 7～157日(54.5日) |
| 薬用歯みがき類 | 24 | 2～8日(4.7日) | 3 | 8～59日(33.5日) |

1) 休祝日を除いた平日

れたが、現在はかなり解消されている。

2. 染毛剤の性状

製品の性状とは色、形状、におい等である。また処方内で着色剤、香料のみが異なる製品はシリーズとして一括申請が可能である。例えば薬用歯みがき類で着色剤によって製品の色の変更された場合、白色～黄色～赤色のような幅広い色調の表現された性状が規格であっても差し支えない。

しかし、染毛剤では製品の色は着色剤によるものではなく有効成分である酸化染料等の種類と含量を反映しているため、色調は各製品に固有であると考えられる。審査期間を通じて、着色剤により製品の色に幅を持たせたシリーズ申請の経験はなかった。それにも関わらず染毛剤の色については曖昧な規格を多く経験した(表3)。A社の無色透明～白濁、無色～黄色～褐色、B社の白色～淡褐色、C社の乳白色～褐色、D社の淡黄色～淡赤色及びE社の淡黄色～灰色といった色調表現は個々の製品の規格としては幅が広すぎると思われた。このように色調表現幅が広い理由として、製品の製造・保存中に酸化し、変色することを考慮して製造業者が規格を設定している可能性が推測された。しかし酸化は製品の品質の低下を意味することから、製品の色調幅を狭く規定することは市販製品の品質の良否に反映されると考えられた。このため、製造業者への疑義照会の結果、色調表現に幅を持たせる理由が酸化を考慮していることが明らかになった場合は、可能な限り規格の色調幅を狭くするように指導した。

また、F社の性状の規格は淡灰赤紫茶色とされていた。色調は個人の感覚によるため明確に表現することは困難であり、正確さを期するあまりに色名を重ねることがこのような規格となった理由であると考えられる。しかし、

表3. 染毛剤性状における色調の規格の例

| 製造・輸入業者 | 剤型 | 規格 |
|---------|-------|-------------------------------------|
| A社 | 液状 | 無色透明～白濁 無色～黄色～褐色 無色～淡黄色 |
| B社 | クリーム状 | 白色～淡褐色 白色～淡黄色 淡黄色～黄色 黄色～褐色 |
| C社 | クリーム状 | 乳白色～褐色 |
| D社 | クリーム状 | 白色～淡黄色 淡黄色～淡赤色 |
| E社 | クリーム状 | 淡黄色～灰色 |
| F社 | クリーム状 | 淡灰赤紫茶色 |

このような色調表現も前述の幅を持たせた場合と同様に、製品の品質を保証する規格としては不適切であると考えられる。この場合の対応としては、JIS系統色又は慣用色として定められた色名⁸⁾に準じた名称を用いることが望ましいとしている。色の定義には客観的な判定基準を採用する必要があると考えており、製造業者に対してもその方向で指摘を行った。

3. 染毛試験

脱色剤・脱染剤及び酸化剤、酸化助剤を除く染毛剤の「規格及び試験法」では「染毛試験」の設定が必要である。試験結果の提出は申請資料として義務付けられてはいないが、東京都では独自の規定として、平成6年度の審査業務開始当初より申請資料に染毛試験結果として、染色布又は染色毛の添付を要請してきた。

これらの結果を検討中に、染毛試験規格として記載された色調と添付された染色布の色調の相違する事例があった。これらの相違が生じる原因として布の染色・水洗及び乾燥後の空気酸化による退色が考えられた。しかし、書類作成者が試験結果をよく確認せずに規格の記載を行ったと推察された例もあり、以下の事例1に示したような問題もあることから染毛布の提出の有用性を裏付けたといえる。

事例1 輸入染毛剤における染毛試験の不備

「染毛試験」の「規格」及び業者の試験結果として記載された色調は微褐色、微紅色等であったが、実際に添付された染色布はほとんど白色に淡い色が斑になっているものであった。試験実施日からの経過日数及び提出された染色布の保存状態から判断して、自然退色の結果とは考えられなかった。また、「規格」そのものも処方中の酸化染料の種類及び含量から予想される色調と矛盾していた。さらに処方に不審な点はなく、染色が十分でない理由は染色布にあるのではないかと考えられた。添付された試験布を調べたところ、染毛試験に使用される羊毛布(JIS L0803染色堅ろう度試験用添付白布 呼び番号1)ではなく木綿布(同じく呼び番号3)を使用していたため、十分染色されていないことが判明した。誤りを指摘したところ染毛試験の規格を妥当な色調に変更した上で羊毛布を用いた染毛試験結果が再提出された。

4. TLCを用いた確認試験における問題点について

染毛剤及び薬用歯みがき類の有効成分の確認試験はTLCによる場合が多く、その試験方法及び結果で問題となる事項を経験した。

(1) 有効成分の分離

染毛剤には2,3種類から多いものでは8種類もの酸

化染料が配合されている。これらのTLCによる一斉分析は困難であり、展開溶媒及び発色剤を使い分けることで数回に分けて確認を行うことが望ましい。特に個々の酸化染料の処方量が大きく異なる製品では、一つの成分がRf値の近接した他の成分のスポットを妨害して確認できない可能性がある。以下に示す事例2はその典型であり、試験法の改善を指示した。

事例2 TLCの不備により試験法改良を必要とした染毛剤

一製品中に処方量の絶対量が、約60倍異なる8種類の酸化染料を配合した染毛剤の承認申請が提出された。試験方法として、TLCによる一斉分析が記載されていたが、提出されたTLCの写真では各々成分同士が十分分離されていなかった。さらに検出された全てのスポットの大きさ及び濃さが均一であった。これは一定濃度の酸化染料の標準品混合物の試験結果ではないかと疑われた。そこで通常であれば製品3ロットについて各々3回の試験を行い、その上で代表例の1例のみ提出のところ、3ロット3回分の再試験を行った上で、全ての結果の再提出を求めた。しかし、処方量の多寡にかかわらず一種類の試験溶液を調製しTLCを行う一斉分析法は改められなかった。また、分析結果の写真では処方量の少ない成分が確認できない状態であった。

このため、処方量の少ない成分の分析は試験溶液の量を変えて別個に行うこと、及び複数の展開溶媒を用いて成分の分離を行う等改善することを再度指示した。その結果、妥当な測定結果が得られるように試験法が改善された製品について申請が行われ、承認された。

(2) 展開溶媒の選択について

人及び環境に有害な影響を及ぼす可能性に配慮する観点から、日本薬局方においては試薬として四塩化炭素、ベンゼン、水銀等の有害試薬・試液は原則として用いないこととされている。また2000年度版衛生試験法においても、酸化染料の確認試験のTLC展開溶媒としてベンゼンは削除された。しかし承認申請にあたり、展開溶媒としてベンゼンを使用している例がいまだにときおり見受けられたため、これらについては溶媒の変更を指示した。

(3) TLCの写真について

確認試験にTLCを用いた試験法では参考資料として試料、標準品等と同時に展開した図又は写真の代表例を添付することが定められている⁵⁾。しかし、手書き図、スポット部分のみを拡大してトリミングしたものやTLC板に溶媒先端が記入されていない写真等が添付されている

例が見られた。このため、スポットの色調及び分離状況が正確に把握できない場合があった。TLCを用いた試験法では色調及び分離が試験法の「適否」を判定する重要な資料である。したがって申請参考資料としてTLC板全体を写した写真もしくはカラーコピーの添付を必要条件とする改正が望まれる。

5. 処方の不備及び不許可成分の含有

処方内容については厳密には審査の対象ではないが、処方の不備により有効成分の含量低下を招く可能性があるため、全体的な処方を確認することも必要であると考えられている。染毛剤の有効成分は酸化染料であり、空気酸化以外では他の配合成分との相互作用などで品質が低下する可能性は低い。しかし、薬用歯みがきでは有効成分と他配合成分との相互作用による製剤内での分解が起こり、品質低下につながる可能性がある。事例3に著者らが経験した処方の不備例について述べる。

輸入製品ではわが国で使用が許可されていない成分が処方されている場合が考えられる。有効成分については十分な注意が払われているため、不許可成分が使用される可能性は低いと考えられる。しかしタール色素は輸入化粧品においても違反例の多い成分であり、申請書中の処方には具体的な色素名を明記する必要がないため、書類審査で見逃される恐れがある。着色された輸入製品では包装に記載された表示の確認又は色素について試験を行うなどの注意が必要である。不許可成分について著者らが経験した事柄について事例4で紹介する。

事例3 アラントインを含有する薬用歯みがき

アラントイン及びその誘導体には抗炎症作用、収れん作用、細胞賦活作用があり、歯周疾患を予防する目的で薬用歯みがきに配合されている。このアラントインが有効成分として処方された薬用歯みがきの承認が申請された。製品規格のpHは9.5~10.5であり、製造業者から提出された実測値もこの範囲内であった。しかしアラントインはアルカリ性の製剤中で分解することが知られており、本処方では有効成分としての品質が保持できないことが予想された。さらに規格試験法がアラントインを酸分解したのちに生成する尿素を測定する方法であったため、製剤中でアラントインが分解されていたことを判定できないと考えられた。当科において、HPLCを用いて提出された製品の確認をしたところ、アラントインは分解しており、含量規格に適合しないことが判明した。そこでアラントインの安定性の面からpHが不相当であること、及び試験法は誤りではないが本製品の試験には不相当であることを製造業者に指摘した。その結果処方変

更が行われ、アラントインを除いた製品が新たに申請され、承認された。

事例4 輸入歯みがきに使用された不許可色素

わが国で医薬部外品への使用が許可されていないタール色素の赤色40号が薬用歯みがきに使用されていた。申請書類の「成分及び分量又は本質」(処方)には着色剤として「法定色素」とのみ記載されていたが、添付資料の「輸入における配合成分及び配合量を示す書類」(オリジナル処方)にFD&C Red No.40と記載されていたため、不許可色素の使用が判明した。赤色40号は欧米において使用頻度の比較的高い色素であり、わが国でも食品添加物として使用が認められているため、誤って使用されたものと考えられた。この製品は色調違いのシリーズであったため、色素のみを変更することが困難と判断した輸入業者は輸入申請を取り下げた。

考 察

医薬部外品は薬事法上医薬品と化粧品の間位置するもので、本質的には医薬品に準ずるものである。また、作用が緩和であることから販売規制がない点は化粧品と同様である。その購買及び使用は消費者の自由な選択に任されているため、流通前に安全性及び品質を確保することがもっとも重要である。流通する製品が一定の品質を保証できない場合、健康被害等の事態を引き起こすことが想定される。したがって製品の適正な規格及びそれを保証するための的確な試験方法の存在が必要である。このことから、製造・輸入承認に際して、その規格及び試験法を厳重に審査する必要がある。

昨今の染毛剤ブームにより各製造・輸入メーカーからは一シリーズ30~40色をそろえた黒髪用ヘアカラー製品が次々と発売されている。頭髪化粧品市場そのものはここ数年来停滞気味であるが、そのなかで化粧品・医薬部外品を合わせた染毛剤の流通量は増加している⁹⁾。この増加が当科における審査件数実績の伸びに反映されている。

また、歯みがきについては口腔衛生意識の高まりとともに、セルフケア剤としての重要性が増している。その年間生産量は増加傾向を示しており、現在市販されている歯みがきの約90%が薬用歯みがきである¹⁰⁾。今後も歯科疾患の予防のため、薬効成分を含む薬用歯みがきの需要が増加していくと思われる。

したがって将来にわたり染毛剤、薬用歯みがきの製造・輸入承認申請の増加傾向が続くことが予想される。それとともに新規及び中小の製造・輸入業者による製造

承認申請も増えると考えられる。6年間の審査業務を通じて、安定した技術力を持つ染毛剤又は歯みがき専門メーカーからの申請では、処方及び試験法に大きな誤りは少なかった。一方、中小の製造・輸入業者及び新規業者では前述のような問題となる事例があった。特に染毛剤に関しては性状における色調表現の幅、及び確認試験に頻用されるTLC分析法に問題が多く、製造・輸入業者の技術力の向上が望まれる。また、処方に関連して発生した問題事例は新規参入業者でのものであった。今後特に中小の輸入・製造業者及び新規参入業者に対するきめ細かな指導・助言が必要であると考えられる。

ま と め

当科の平成6~12年度における医薬部外品の「規格及び試験法」及び「実測値」等の添付資料審査の各年の総検体数は、110~310検体であり、年度により変動がみられた。平成11年度の1件当たりの平均審査期間は5日間であり、審査業務開始当初に比べて短期化した。この審査業務を遂行する中で、単純な単位の記載ミスは当初に比べて減少した。しかし、染毛剤の性状における色調表現、及び確認試験に頻用されるTLC操作に問題が多く、製造・輸入業者の技術力の向上が望まれる。

(本報告の概要は地方衛生研究所全国協議会関東甲信静支部理化学研究部会2000年で発表した。)

文 献

- 1) 昭和60年3月26日厚生省告示第42号。
- 2) 平成6年6月2日厚生省告示第194号。
- 3) 平成11年3月12日厚生省告示第34号。
- 4) 平成5年2月10日薬発第11号。
- 5) 厚生省薬務局審査課：化粧品・医薬部外品製造申請ガイドブック，第三版，1996年，薬事日報社，東京。
- 6) 日本ヘアカラー工業会 染毛剤懇話会：染毛剤（輸入）承認申請要領，改訂第五版，平成9年，日本ヘアカラー工業会，名古屋。
- 7) 日本歯磨工業会薬事委員会：薬用歯みがき類製造（輸入）承認申請要領，第二版，平成9年，日本歯磨工業会，東京。
- 8) JISハンドブック色彩，125-143，1999，日本規格協会，東京。
- 9) 加藤和夫：FRAGRANCE JOURNAL，28(1)，65-72，2000。
- 10) 矢作和行：FRAGRANCE JOURNAL，28(1)，89-95，2000。