

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)
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
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

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の使用者において、製品との関連性が疑われる白斑 (肌がまだらに白くなった状態) の症例が確認され、製品の自主回収が行われた。本研究では、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、製造販売後安全対策における今後の対処方針について検討を行い、新有効成分含有医薬部外品の安全性評価に係る臨床試験の拡充、製造販売後調査手法の工夫、副作用報告制度及び GVP の強化、製品の使用上の注意の改訂による適正使用に係る情報提供などは、医薬部外品の副作用による健康被害拡大の再発防止に有益な方策であるとの結論を得た。

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の使用者において、製品との関連性が疑われる白斑症例の報告があり、カネボウ化粧品は、昨年 7 月 4 日から製品の自主回収を行っている。カネボウ化粧品によると、本年 3 月末までに、1 万 8 千人以上から白斑様症状の申し出があり、約 70 万個の製品を回収したとしている。本品は、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。

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。

B. 研究方法

ロドデノール配合薬用化粧品の承認申請時にカネボウ化粧品から提出された資料や、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）、製造販売後調査の方法、副作用報告制度、製造販売後の安全管理の基準、適正使用に関する注意喚起の方法等を調査し、今後の医薬部外品の安全性等に関する情報収集及び解析の手法、企業から国への副作用報告制度及び使用上の注意表示のあり方について検討した。

C. 研究結果及びD. 考察

ロドデノールによる白斑の発症原因の究明に向けた分担研究は現在進行中であることから、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. 非臨床試験

新有効成分含有薬用化粧品の承認申請時に求めている非臨床試験と、実際にロドデノール配合薬用化粧品の申請パッケージに含まれていた非臨床試験及びその内容について調査した。現在、承認申請時に求めている非臨床試験項目に追加の試験を要求しても、ロドデノールによる白斑の発症を予

期できたかどうか結論は出ていない。非臨床試験項目の追加の必要性について引き続き議論することとした。

2. 臨床試験

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。これに加え、ヒトにおける長期使用時の安全性を確認することを目的に、医療用医薬品の外用剤に準じた長期安全性試験を実施してはどうかとの意見があった。長期安全性試験は、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の意見があった。必要な症例数と試験期間については、引き続き検討することとした。

また、ロドデノール配合薬用化粧品をシリーズアイテムとして、すなわち化粧水、乳液、クリームと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アイテムを重ね塗りする可能性を考慮し、新規有効成分配合薬用化粧品の開発段階における臨床試験の用量設定も重要なポイントになるのではないかと意見があった。

3. 製造販売後調査

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。

現状、医薬部外品の製造販売後調査は、必ずしも承認条件とされておらず、調査の実施方法も通知等で明確にされているわけ

ではないが、一般用医薬品の製造販売後調査の実施要領として示されている「新一般用医薬品の市販後調査の実施について（昭和63年12月26日付け薬安第154号厚生省薬務局安全課長通知）」に準じて、調査が実施されている。

当該通知では、販売店を対象にモニター店を設定し一定の例数を目標に使用者アンケートを実施して副作用の発現頻度を調査する特別調査と、販売店からのいわゆる自発報告により副作用の情報を収集する一般調査を実施することとされている。ロドデノール配合薬用化粧品については、承認後2年間で約1200例の製造販売後調査が実施されたが、調査の中で白斑の症例は確認できなかった。

研究班の議論の中では、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、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が出された。これらの意見を踏まえ、医薬部外品の製造販売後調査の実施方法についてガイドライン等を作成すべきとされた。

4. 副作用報告

今回のロドデノールによる白斑は、承認審査及び製造販売後調査の段階では把握されていなかった副作用であり、その後の製造販売業者による副作用情報の収集体制の不備及び情報入手後の国への報告等の対応の遅れが被害拡大の一因であると指摘されている。

薬事法では、医薬品等の副作用の情報を迅速に把握し必要な安全対策を取ることにより、健康被害の拡大を防ぐことを目的として、医薬品等の製造販売業者に、自社製

品による副作用等の国への報告を義務付けている。

医薬品、医療機器等の場合、死亡、障害等入院相当以上の重篤な副作用症例の情報を把握した場合、個別に国に報告することが義務付けられているが、医薬部外品・化粧品の場合、学术论文や学会報告等の研究報告のみが報告対象とされていた。

平成23年には、加水分解コムギ末を含有する薬用石鹸の使用者で、アナフィラキシーを発現した事例が報告されたことを受け、医療関係者から医薬部外品又は化粧品による健康被害の情報を入手した場合には、報告書類を社内においてとりまとめ、研究報告として報告するよう通知されたが、法令上は、依然、個別症例の報告義務はないままであった。

研究班は、医薬部外品・化粧品について副作用報告制度の強化が必要であると考え、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考えた。

5. 製造販売後の安全管理の基準（GVP）

今回のロドデノール配合薬用化粧品による副作用の把握が遅れ健康被害が拡大した一因として、製品の安全性に関する情報が、カネボウ化粧品の社内で一元的に扱われていなかったことが指摘されている。

「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（GVP省令）」において、こうした製品の安全性に関する情報の収集、検討及びその結果に基づく必要な措置の立案、実施が

義務付けられており、製造販売業の許可要件とされているが、医薬部外品・化粧品の製造販売業者については、国への副作用報告の対象と整合を取る形で、「学会報告、文献報告その他研究報告に関する情報」及び「その他安全管理情報」のみが収集対象とされていた。

研究班は、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考え。

なお、本研究班の意見を踏まえ、平成 26 年 2 月 26 日付けで「薬事法施行規則及び医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令の一部を改正する省令（平成 26 年厚生労働省令第 13 号）」が公布され、同年 4 月 1 日から施行されることとなっている。現在、施行に向けて、厚生労働省において、具体的な報告の方法を定めた通知等を準備している。

6. 使用上の注意

ロドデノール配合薬用化粧品による白斑の事例を受けて、厚生労働省は、平成 25 年 8 月 8 日付けで、すべての医薬部外品及び化粧品の製造販売業者に対し、自社製品によると疑われる白斑症例の情報がないか自主点検を行い、必要に応じて国に報告するよう通知した。その結果、平成 26 年 1 月 23 日までに、167 件の白斑の症例が報告され、因果関係の評価が終了した 83 件のうち、製品との因果関係が否定できないとされた症例は 19 例であった。化粧品のみを使用していた症例は 1 例、薬用化粧品（医薬部外品）を使用していた症例（複数の薬用化粧品又は化粧品を併用していた症例を含む）

は 18 例であった。本件は、平成 26 年 2 月 12 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品等安全部会に報告され、因果関係が否定できないとされた症例は、特定の製品・成分に集中しているわけではなく、現時点で回収等の措置が必要な状況とは言えないとされたが、使用上の注意において、追加の注意喚起が必要かどうか本研究班で検討することとされた。これを受け、本研究班で化粧品等の使用上の注意の記載について検討した。

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。具体的には、皮膚に適用する化粧品及び薬用化粧品については、その容器又は外箱及び添付文書等に、原則として以下のとおり表示することとされている。

○ 容器又は外箱に表示する注意事項

お肌に合わないときは、ご使用をおやめください。

○ 添付文書等に表示する注意事項

1 化粧品がお肌に合わないとき、即ち次のような場合には、使用を中止してください。そのまま化粧品類の使用を続けますと、症状を悪化させることがありますので、皮膚科専門医等にご相談されることをおすすめします。

- (1) 使用中、赤み、はれ、かゆみ、刺激等の異常があらわれた場合
- (2) 使用したお肌に、直射日光があたっ

て上記のような異常が現れた場合
2 傷やはれもの、しっしん等、異常のある部位にはお使いにならないでください。

研究班は、白斑及び周辺組織での色素増強を念頭に、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考えます。また、気付かないうちに白斑が生じていた症例が見られることを踏まえ、肌に異常が生じていないかよく注意して使用するよう注意喚起する必要がありますと考えます。対象製品の範囲については、製品との因果関係が否定できない白斑の症例が、特定の成分に偏らず様々な成分・製品の使用者に見られること、化粧品のみを使用していたケースでも因果関係が否定できない症例が認められることから、皮膚に適用する薬用化粧品及び化粧品を広く対象とすることが望ましいと考えますが、対象製品が広範囲にわたることから、製品の適用部位及び使用方法等を踏まえ、対象範囲を決定すべきである。

以上、研究班は、新有効成分含有医薬部外品の安全性評価に係る臨床試験の拡充、製造販売後調査手法の工夫（情報収集体制の充実、皮膚科専門医の関与等）、副作用報告制度及び GVP の強化、製品の使用上の注意の改訂による適正使用に係る情報提供などが、医薬部外品の副作用による健康被害拡大の再発防止に有益な方策ではないかと考える。

医薬部外品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）」として取りまとめることも視野に入れ、来年度も引き続き検討する予定である。

E. 結論

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。来年度は、医薬部外品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、「安全性評価ガイドライン（仮称）」として取りまとめることも視野に入れ、さらに検討を進める。

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