사무연락

2018년 3월 29일

각 도도부현 위생주관부(국) 약무주관과 귀하

후생노동성 의약 · 생활위생국 의약품 심사관리과

의약부외품의 제조판매 승인신청 및 화장품 기준 개정 요청에 첨부하는 자료에 관한 질의응답집(Q&A)에 대하여

의약부외품의 안전성 평가 실시에 있어서 유의해야 할 사항에 대해서는 지금까지 “의약부외품의 제조판매 승인신청 및 화장품 기준 개정요청에 첨부하는 자료에 관한 질의응답집(Q&A)에 대하여”(2006년 7월 19일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락. Q&A)에 대하여”(2014년 6월 13일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락) 및 “의약부외품의 제조판매 승인신청에 관한 질의응답집(Q&A)에 대하여(첫 번째)” (2014년 11월 25일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락. 이하, “2014년 11월 사무연락”이라고 한다)에서 제시된 바 있습니다.

이번에 “의약부외품의 제조판매 승인신청 및 화장품 기준 개정 요청에 첨부하는 자료에 관한 질의응답집(Q&A)에 대하여”를 별첨과 같이 정리했으므로, 귀 관하 관계업자에게 공지하여 주시기 바랍니다.

더불어, 본 사무연락의 발행에 따라, 2006년 사무연락을 폐지함과 동시에, 2014년 11월 사무연락의 Q18, Q19 및 Q21을 삭제합니다.

별첨

1. 의약부외품의 제조판매 승인신청에 대하여

(1) 안전성에 관한 자료에 대하여

|  |
| --- |
| Q1 안전성 시험의 평가에 관한 기본적인 사고방식에 대하여 알려주었으면 한다. |

A1 안전성 시험에서 투여경로는 실사용시의 적용경로에 따라 선택하는 것이 바람직하다. 단, 실사용시의 적용경로에서는 적절한 노출이 이루어지지 않기 때문에, 유해성 확인을 충분히 할 수 없는 경우에는 다른 경로를 통한 안전성 시험도 검토해야 한다.

투여농도나 용량에 대해서는 유해성을 확인할 수 있는 레벨을 설정할 필요가 있지만, 투여 가능한 최대농도나 최대용량으로도 유해성이 인정되지 않는 경우에는 반드시 실제 사용시를 상정한 농도나 용량으로 시험을 실시할 필요는 없다. 한편, 예를 들어, 고농도에서 유해성이 인정되었다고 해도, 무독성량(No observed adverse effect level: NOAEL)과 실사용시의 농도나 노출량을 비교하여, 이 비율이 충분히 크다면 안전하다고 평가할 수도 있다. 또한 이미 의약부외품으로서 상당한 사용실적이 있으며, 충분히 안전성이 확인된 유사물질과의 비교 또는 추가 데이터 등에서 종합적으로 평가를 실시하는 것도 가능하다.

|  |
| --- |
| Q2 어떤 독성 시험 방법에 따르면 되는가? |

A2 원칙적으로 아래의 관계통지 또는 OECD[[1]](#footnote-1)등에 의해 공적인 가이드라인으로 제시된 독성시험법에 따라 실시한다. 시험 실시에 있어서는 GLP[[2]](#footnote-2) 조건하에서 실시하거나, 과학적으로 질 높은 수준으로 실시되고, 또한 데이터의 수집 기록을 쉽게 확인할 수 있는 등 충분히 신뢰성이 확보된 조건 하에서 실시할 것.

또한, 동물실험을 실시할 때는 “후생노동성이 소관하는 실시기관에서의 동물실험 실시에 관한 기본지침에 대하여” (2006년 6월 1일자 과발 제0601001호 대신관방 후생과학과장 통지), 그 외 동물실험 등에 관한 법령 등의 규정을 준수하고, 실시기관에서의 동물실험 등 실시에 관한 기본지침에 준거할 필요가 있다.

피험물질의 물리적 화학적 성질, 유사물질 정보 또는 in vitro 시험결과 등에서, 동물에게 고통을 줄 것으로 예상되는 경우에는 피험물질을 희석하거나 하여 고통을 경감하도록 노력해야 한다. 또한, 어느 시험에 대해서도 결과를 평가하기 위해 충분한 음성대조 등의 배경데이터를 보유하고 있어야 한다.

[관계통지]

· 의약품의 제조(수입) 승인신청에 필요한 독성시험의 가이드라인에 대해(1989년 9월 11일자 약신 1 제24호 후생성 약무국 심사 제1과장, 동 심사 제2과장, 동 생물제제과장 통지. 이하, “의약품 독성 시험법 가이드라인”이라고 한다)

· 의약품의 암원성 시험에 관한 가이드라인의 개정에 대하여(2008년 11월 27일자 약식심사발 제1127001호 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 통지. 이하, “암원성 시험 가이드라인”이라고 한다)

· 의약품의 유전독성시험 및 해석에 관한 지침에 대하여(2012년 9월 20일자 약식심사발 0920 제2호 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 통지. 이하, “유전독성시험 가이던스”라고 한다)

|  |
| --- |
| Q3 동물실험 대체시험법에 의한 시험성적을 신청자료로 사용할 수 있는가? |

A3 OECD 등에 의해 채용된 대체시험법 혹은 적절한 밸리데이션으로 그들과 동등하다고 평가된 방법에 따른 시험성적이면 무방하다. 단, 통지 등에서 대체법에 관한 가이던스가 제시된 경우에는 그 방법을 우선하여 사용하여야 한다.

|  |
| --- |
| Q4 첨부가 필요한 안전성 시험에 대하여, 기승인 품목을 통해 유추할 수 있는 경우, 혹은 관계 문헌 등에서 보아 의학약학상 공지로 인정되는 경우 등에는 첨부를 생략하는 것은 가능한가? |

A4 과학적으로 타당하다고 판단되는 경우, 그 근거를 나타낸 자료의 제출에 따라 안전성 시험을 생략하는 것이 가능하지만, 유효성분의 특성(작용기전이나 물리화학적 성질 등)이나 및 유사물질에 대한 지견을 통해 생체에 대한 특이적인 영향이 예상되는 경우에는 적절한 시험방법에 의한 추가평가의 실시를 고려해야 한다.

(2) 안전성시험 평가에 관한 자료와 관련된 시험방법에 대하여

|  |
| --- |
| Q5 [단회투여 독성시험]  단회투여 독성시험에 대해 어떤 방법이 적절한가? |

A5 단회투여 독성시험의 실시에 있어서는 “의약품 독성시험법 가이드라인” 별첨 [1] 단회투여 독성시험 및 “단회 및 반복투여 독성시험 가이드라인의 개정에 대하여”(1993년 8월 10일자 약신약 제88호 후생성 약무국 신의약품 과장, 심사과장 통지)를 참조할 것. 그 외 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 420, 423, 425를 들 수 있다.

피험물질로는 의약부외품의 유효성분 또는 신 첨가물(이하, “원체”라고 한다)을 사용하며, 통상 1종의 설치류를 사용하여 경구 투여한다. 반복투여 독성시험을 경구투여로 실시하고 있어, 당해 시험성적으로 급성독성을 평가할 수 있는 경우에는 단회투여 독성시험을 생략할 수 있다.

또한, 경구투여에 있어서 대략적인 치사량이 2,000 mg/kg 미만인 경우, 제제에 대해서도 단회투여 독성시험을 실시할 것. 단, 배합량 등으로 고려하여 안전하다고 추정되는 경우에는 생략할 수 있다.

|  |
| --- |
| Q6 [반복투여 독성시험]  반복투여 독성시험에 대해 어떤 방법이 적절한가? |

A6 반복투여 독성시험의 실시에 있어서는 “의약품 독성 시험법 가이드라인” 별첨 [2] 반복투여 독성시험을 참조할 것. 그 외 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 407-411을 들 수 있다.

피험물질로는 원체를 사용하며, 통상 1종의 설치류를 사용한다. 투여경로는 원칙적으로 실사용시의 적용경로로 하고, 투여 국소에 대한 영향을 평가한다. 항상적인 전신노출의 우려가 있는 경우에는 전신독성에 대한 평가도 필요하다. 더불어, 투여기간은 90일 이상으로 하지만, 시험성적으로 만성 독성을 가질 가능성이 시사된 경우에는 보다 장기간의 반복투여 독성시험과 같은 추가시험 실시를 고려해야 한다.

|  |
| --- |
| Q7 [유전독성시험]  유전독성시험에 대해 어떤 방법이 적절한가? |

A7 유전독성시험의 실시에 있어서는 “유전독성시험 가이던스”에 제시된 방법을 참조할 것. 그 외 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 471, 473, 476, 487 및 490을 들 수 있다.

피험물질로는 원체를 사용하고, 최고용량은 가이드라인 등을 참고로 함과 동시에, 제제 중 농도를 근거로 한 실사용에 있어서 적용부위에서의 노출량도 고려한 후, 충분한 노출이 얻어지는 용량을 선택할 것. 원칙적으로 변이원성을 평가하기 위한 세균을 이용하는 복귀돌연변이시험의 실시 및 염색체 상해를 검출하기 위한 세포유전학적 시험(*in vitro* 분열 중기에서의 염색체 이상시험 또는 *in vitro* 소핵시험) 또는 마우스 린포머 Tk 시험의 실시가 필요하다. 더불어, 이들 시험에서 양성결과가 나타난 경우에는 제제 중 농도를 토대로 한 실사용에 있어서 적용부위에서의 노출량을 충분히 웃도는 노출이 얻어지는 용량에서의 *in vivo* 유전독성시험 실시를 고려한다. 그 외 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 474, 475, 488 및 489 등을 들 수 있다.

|  |
| --- |
| Q8 [암원성 시험]  암원성 시험은 어떤 경우에 필요한가? 또한, 어떤 방법이 적절한가? |

A8 반복투여 독성시험에서 전암병변이 인정되는 등 암원성의 우려가 있는 경우에는 암원성 시험의 실시가 필요하다.

암원성 시험의 실시에 있어서는 “암원성 시험 가이드라인”을 참조한다. 그 외 참고가 되는 가이드라인은 OECD 테스트 가이드라인 451을 들 수 있다.

|  |
| --- |
| Q9 [생식발생 독성시험]  생식발생 독성시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A9 생식발생 독성시험의 실시에 있어서는 “의약품 독성시험법 가이드라인” 별첨 [3] 생식발생 독성시험을 참조할 것. 그 외 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 414, 416, 421, 422, 426, 443을 들 수 있다.

피험물질로는 원체를 사용하며, 투여경로는 경구, 또는 충분한 전신노출이 얻어지는 경우에는 실사용시의 적용 경로를 선택한다.

① 생식기능에 미치는 영향, ② 수태능 및 착상까지의 초기 배아발생에 미치는 영향, ③ 기관형성기에 있어서 배아 · 태아 발생에 미치는 영향, 그리고 ④ 출생전 및 출생후의 발생 및 모체의 기능에 미치는 영향을 검토한다. 일반적으로 세 가지 시험계획법을 이용하지만, 단일 시험계획법과 두 가지 시험계획법을 선택할 수도 있다.

실사용시 적용경로에서의 흡수성이 낮은 이유로, 항상적인 전신노출 우려가 낮다는 것을 설명할 수 있는 경우에는 적어도 배아가 착상된 후 경구개 폐쇄까지 기간, 임신동물에게 피험물질을 경구 투여하여, 배아/태아 발생에 미치는 영향(사망 유무, 성장 변화, 형태학적 변화)를 검토한다.

|  |
| --- |
| Q10 [피부 1 차 자극성 시험]  피부 1 차 자극성 시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A10 피부 1차 자극성 시험의 실시에 있어서는 OECD 시험 가이드라인 404를 참조하지만, 적용 시간은 24시간으로 하고, 필요에 따라 손상 피부에 대한 영향도 검토한다.

투여농도의 설정에 대해서는 충분히 높은 농도에서의 자극성이 경도 이하인 경우로, 제제의 배합 농도에 있어서 안전성을 추측할 수 있을 때는 반드시 제제의 배합 농도를 피부 1차 자극성 시험의 투여농도로 설정할 필요는 없다. 비교대조로서 이미 의약부외품으로 상당한 사용실적이 있고, 충분히 안전성이 확인된 원료 등을 이용하여, 상대평가가 가능한 농도로 시험을 실시함으로써, 제제의 배합농도를 투여농도로 설정하지 않고 안전성을 확인하는 방법도 있다.

|  |
| --- |
| Q11 [피부연속 자극시험]  피부연속 자극시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A11 피부 연속 자극 시험의 실시에 대해서는, 아래 표에 나타내는 방법을 참조할 것.

투여농도의 설정에 대해서는 충분히 높은 농도에서의 자극성이 경도 이하인 경우이며, 제제의 배합농도 안전성을 추측할 수 있는 경우에는 반드시 제제의 배합농도를 피부 연속 자극성 시험의 투여농도로 설정할 필요는 없다. 비교대조군으로서 이미 의약부외품으로서 상당한 사용 실적이 있고, 충분히 안전성이 확인된 원료 등을 이용하여 상대평가가 가능한 농도로 시험을 실시함으로써, 제제의 배합농도를 투여농도로 설정하지 않고 안전성을 확인하는 방법도 있다. 특별한 우려가 있는 경우에는 제제를 이용한 시험을 추가로 실시한다. 더불어, 반복 경피투여 독성시험을 경피투여로 실시하고 있고, 해당 시험성적으로 피부연속 자극성을 평가할 수 있는 경우에는 시험을 생략할 수 있다.

|  |  |
| --- | --- |
| 시험동물 | 젊고 성숙한 백색 토끼 등 |
| 동물 수 | 원칙적으로 1군 3마리 이상 |
| 적용부위 | 제모한 건강한 피부 |
| 투여면적 및 용량 | 피부자극성을 적절하게 평가할 수 있는 면적 및 용량  (통상, 개방 도포의 경우에는 흘러내리지 않을 정도인 0.03mL/2cm×2cm로 하고, 더욱이 투여면적에 따라 투여량을 증감한다) |
| 투여농도 | 원칙적으로 피부자극성을 적절하게 평가하기 위해, 무자극성을 나타내는 농도가 포함되도록 여러 단계를 설정한다. |
| 투여방법 | 원칙적으로 개방도포 |
| 투여기간 | 원칙적으로 1일 1회, 2주간 반복투여 |
| 투여후의 처치 | 원칙적으로 무처치로 하지만, 필요에 따라 세정 등의 조작을 하여 처치해도 좋다. |
| 관찰 | 원칙적으로 투여기간 중의 매일투여 전 및 최종투여 24 시간 후에 투여부위의 육안적 관찰을 수행한다. |

|  |
| --- |
| Q12 [안점막 1차 자극성 시험]  안점막 1차 자극성 시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A12 안점막 1차 자극성 시험의 실시에 있어서는 “안자극성 시험 대체법으로서 소 적출 각막의 혼탁 및 투과성 시험법(BCOP)을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 기여하기 위한 가이던스”에 대하여”(2014년 2월 4일자 약식심사발 0204 제1호 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 통지), “”안자극성 시험 대체법으로서 닭 적출 안구를 이용한 안자극성 시험법(ICE)을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 기여하기 위한 가이던스”에 대하여”(2015년 11월 16일자 약식심사발 1116 제3호 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 통지) 또는 OECD 시험 가이드라인 437, 438을 참조한다. 다른 참고가 되는 가이드라인은 OECD 테스트 가이드라인 491, 492를 들 수 있다. 동물 실험을 실시하는 경우에는 “안자극성 시험을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 활용하기 위한 유의사항에 대하여” (2015년 2월 27일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 사무연락) 또는 OECD 시험 가이드라인 405를 참조하여, 반드시 동물을 사용하지 않는 대체법에 의해 피험물질의 강자극성이 없음을 확인한 후, 마취약을 병용하여 동물에게 고통을 주지 않는 방법으로 시험을 실시한다.

원체를 사용한 시험에서 각막, 홍채의 자극 반응이 인정된 경우 또는 사용 시 눈에 들어갈 가능성이 있는 제제의 경우에 대해서는 제형에서도 시험을 실시한다.

더불어, 제제의 배합농도에 대해 충분히 높은 농도에서 각막, 홍채의 자극반응이 인정되지 않는 경우에는 반드시 제형에 대한 시험을 실시할 필요는 없다.

제제의 배합농도 또는 제제에서 이러한 자극반응이 인정되는 경우, 혹은 씻어내는 용법의 제제로 반응이 인정되는 경우에는 사용시 농도 평가, 기존 의약부외품과의 상대평가 또는 세안 조건에서의 시험을 실시하여 안전성을 확인하는 방법도 있다.

|  |
| --- |
| Q13 [안자극성 시험]  안 자극성 시험에 대하여, “포지티브 리스트 수재 요령에 대하여(2001년 3월 29일자 의약심발 제325호) ”별첨의 별표 주의) ※4에 “해당 성분에 각막, 홍채의 자극 반응이 인정된 경우 또는 점막에 사용될 수 있는 화장품에 배합하는 경우에는 시험제제에 대해서도 실시할 것”이라고 기재되어 있는데, 제제의 배합농도에 대해 충분히 높은 농도로 각막, 홍채의 자극반응이 인정되지 않음이 확인된다면 제제에 대한 시험은 생략할 수 있는가? |

A13 무방하다.

|  |
| --- |
| Q14 [안점막 연속 자극성 시험]  안점막 연속 자극 시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A14 안점막 연속 자극성 시험의 실시에 있어서는 “안자극성 시험을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 활용하기 위한 유의사항에 대하여” (2015년 2월 27일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 사무연락)을 참조할 것. 다른 참고가 되는 가이드라인은 OECD 테스트 가이드라인 405를 들 수 있다.

|  |
| --- |
| Q15 [구강점막 1차 자극성 시험]  구강점막 1 차 자극 시험은 어떤 방법에 따라 수행하는 것이 적절한가? |

A15 구강점막 1차 자극성 시험의 실시에 있어서는 아래 표에 나타내는 방법을 참조할 것. 구강점막 연속자극 시험을 실시하는 경우에도 본 방법을 참조할 것.

|  |  |
| --- | --- |
| 시험동물 | 쥐, 기니피그 등 |
| 동물 수 | 원칙적으로 1군 3마리 이상 |
| 적용부위 | 전치부 잇몸 및 하순부 점막 등 |
| 투여방법과 용량 | 노출된 적용부위에 피험물질을 정량(0.1mL) 적하하고 나서, 30초간 붓으로 칠해 넓게 투여한다. |
| 투여농도 | 원칙적으로 구강점막 자극성을 적절하게 평가하기 위해, 무자극성을 나타내는 농도가 포함되도록 몇 단계 설정한다. |
| 관찰 | CTFA1)의 판정기준2)에 따라 육안관찰을 수행한다. |

1) Cosmetic Toiletry and Fragrance Association

2) Evaluation of Skin Absorption Potential, “CTFA Safety Evaluation Guideline”, CTFA, (2007)

|  |
| --- |
| Q16 [피부 감작성 시험]  피부 감작성 시험은 어떠한 방법에 기초하여 실시하는 것이 적당한가? |

A16 피부감작성 시험의 실시에 있어서는 “피부감작성 시험대체법 및 광독성 시험대체법을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 활용하기 위한 가이던스에 대하여”(2012년 4월 26일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락), “피부감작성 시험대체법(LLNA: DA, LLNA: BrdU-ELISA)을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 활용하기 위한 가이던스에 대하여” (2013년 5월 30일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락), “의약부외품 · 화장품의 안전성 평가를 위한 여러 피부감작성 시험대체법을 조합한 평가체계에 관한 가이던스에 대하여”(2018년 1월 11일자 후생노동성 의약 · 생활위생국 의약품심사관리과장 통지) 및 “의약품 독성 시험법 가이드라인”을 참조할 것. 다른 참고가 되는 가이드라인으로는 OECD 테스트 가이드라인 406, 429, 442A, 442B, 442C, 442D, 442E를 들 수 있다.

|  |
| --- |
| Q17 [광 안전성 시험]  광 안전성 시험은 어떠한 방법에 기초하여 실시하는 것이 적절한가? |

A17 광 안전성 시험의 실시에 있어서는 “피부 감작성 시험대체법 및 광독성 시험대체법을 화장품 · 의약부외품의 안전성 평가에 활용하기 위한 가이던스에 대하여” (2012년 4월 26 일자 후생노동성 의약식품국 심사관리과 사무연락), “의약품의 광 안전성 평가 가이드라인에 대하여” (2014년 5월 21일자 약식심사발 0521 제1호 후생노동성 의약식품국 심사관리과장 통지) 및 "의약품 독성 시험법 가이드라인"을 참조한다.

의약부외품은 일상적인 사용에 의한 자외 · 가시광에 대한 장시간 · 장기간 노출 등이 상정되기 때문에, 원칙적으로 광 감작성 시험도 필요하다. 광 감작성을 동물실험으로 확인할 경우에는 “의약품 독성 시험법 가이드라인”을 참조할 것.

광 독성을 동물실험으로 확인할 경우에는 아래 표를 참고한다.

|  |  |
| --- | --- |
| 시험동물 | 토끼, 기니피그 등 |
| 동물 수 | 원칙적으로 1군 5마리 이상 |
| 시험군 | 원칙적으로 피험물질 광 조사군, 및 적절한 대조군(양성대조, 용매 광조사 대조 등)을 마련한다. |
| 광원 | 상기 “의약품의 광 안전성 평가 가이드라인에 대하여”를 참고하여, 표준적인 태양광의 조사조건이 되는 적절한 광원을 선택한다. |
| 판정기준 | 투여부위의 육안적 관찰을 실시한다. |

|  |
| --- |
| Q18 “의약부외품의 승인신청 시 유의해야 할 사항에 대하여”(2014년 11월 21일자 약식심사발 1121 제15호 심사관리과장 통지)의 아래 1(3)에 의하면 광 안전성 시험의 생략이 가능한 조건이 “몰 흡광 계수가 1,000 Lmol-1cm-1(290~700nm)을 초과하지 않는 경우”라고 되어 있는데, 식물추출 엑기스 등과 같이 여러 성분으로 구성되는 것으로써 몰 흡광 계수를 산출할 수 없는 경우에는 어떻게 생각하면 될까? |

A18 광 안전성 시험의 생략이 가능한 조건에는 해당하지 않기 때문에, 광 안전성 시험을 실시할 필요가 있다.

|  |
| --- |
| Q19 [흡수 · 분포 · 대사 · 배설 시험]  흡수 · 분포 · 대사 · 배설시험은 어떠한 방법에 근거하여 실시하는 것이 적당한가? |

A19 흡수 · 분포 · 대사 · 배설 시험의 실시에 있어서는 OECD 시험 가이드라인 427, 428, SCCS/1358/10을 참조할 것.

원칙적으로 실사용시의 적용경로가 경피인 경우에는 경피흡수에 관한 자료가 필요하다.

흡수성이 높은 경우, Margin of Safety(MOS: 안전계수)가 충분하지 않은 경우, 흡수성 · 전신으로의 이행성을 높이는 화합물이 함유되어 있는 경우 등에 대해서는 필요에 따라 분포 · 대사 · 배설에 대한 시험을 실시한다. 또한, 축적성이 인정되는 것에 대해서는 느린 독성이 발현할 우려가 있으므로, 특정 조직이나 기관 축적성에 대하여 평가할 필요가 있다. 신 첨가물에 대해서도 동일한 대응이 요구되지만, 전신 이행이 미량인 반복투여시험에서의 검토 등 과학적 근거에 기초하여 그 안전성을 나타낼 수 있는 경우에는 분포 · 대사 · 배설 자료의 생략이 가능하다.

|  |
| --- |
| Q20 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체에서의 사용성적에 관한 자료를 인체 장기투여(안전성) 시험에 관한 자료로 사용할 수 있는가? |

A20 해당 자료로 인체 장기투여 시 안전성을 평가할 수 있는 경우에는 무방하다.

|  |
| --- |
| Q21 [인체 장기투여(안전성) 시험]  여러 시설에서 인체 장기투여(안전성) 시험을 실시해도 되는가? |

A21 무방하다. 단, 피부과 전문의의 지도하에 동일한 시험조건, 평가기준으로 실시하며, 결과를 정리하여 해석할 것. 또한, 다수 시설에서 시험을 실시하는 경우에는 시설간 오차, 측정자간 오차가 발생하지 않음을 미리 확인해 둘 것.

|  |
| --- |
| Q22 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체 장기투여(안전성) 시험에서, 피험자의 남녀 성별은 상관없는가? |

A22 실사용시의 사용자를 가정한 다음 적절한 대상을 선택해야 한다. 더불어, 피험자에 대해서는 시험계획서에서 적절한 선택기준, 제외기준을 시험개시 전에 규정할 필요가 있다.

|  |
| --- |
| Q23 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체 장기투여(안전성) 시험에서 피부 중 농도측정에는 어떤 시험이 필요한가? |

A23 예를 들어 OECD 테스트 가이드라인 427, 428, SCCS/1358/10 등이 참고된다.

|  |
| --- |
| Q24 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체 장기투여(안전성) 시험이 종료되지 않으면 승인신청을 할 수 없는가? |

Q24 “의약부외품에 관한 임상평가 가이드라인에 대하여”(2017년 4월 13일자 약생약심발 0413 제1호 후생노동성 의약 · 생활 위생국 의약품심사관리과장 통지)의 별첨(이하, “임상평가 가이드 라인"이라고 한다)의 3. (2) 표2의 시험 디자인에서 해당 시험을 실시할 경우, 평가대상 100례 이상, 투여기간 6개월 이상의 시험성적을 가지고 승인신청을 해도 무방하다. 단, 시험종료 후 신속하게 해당 시험성적을 제출할 것.

|  |
| --- |
| Q25 [인체 장기투여(안전성) 시험]  임상평가 가이드라인에서 중복사용 및 동시사용에 대한 정의가 제시되길 바란다. |

A25 중복사용이란 단시간에 동일 제제를 동일 부위에 반복 사용하는 것이며, 예를 들어 제품을 피부에 사용하여 피부에 바른 후 다시 동일 부위에 사용하는 것을 가리킨다. 동시사용이란 동일한 유효성분을 함유하여 종류가 다른 제품을 동일 부위에 계속 사용하는 것이며, 예를 들면, 동일한 유효성분을 함유하는 화장수, 유액 · 크림, 팩 등을 동일한 부위에 계속 사용하는 것을 가리킨다.

|  |
| --- |
| Q26 [인체 장기투여(안전성) 시험]  동일한 유효성분을 함유하는 화장수, 유액 · 크림, 팩 등의 동시 사용을 상정하고, 동시 사용하는 제제를 이용하여 인체 장기투여(안전성) 시험을 실시할 경우, 해당 제제의 안전성이나 안정성 등에 관한 자료를 첨부할 필요는 있는가? |

A26 인체 장기투여(안전성) 시험에서 동시 사용하는 다른 제제에 관해서는 원칙적으로 안정성이나 안전성에 관한 자료를 첨부할 필요는 없다. 단, 윤리 및 신뢰성 확보의 관점에서, 안전성 및 안정성이 담보된 제제를 시험 시료로 이용할 필요가 있기 때문에, 시험 시료의 선택 이유를 자료 개요 등에서 설명한다.

|  |
| --- |
| Q27 [인체 장기투여(안전성) 시험]  개발시에 상정하지 않은 사용방법을 새로 추가하는 경우일지라도 이미 실시된 인체 장기투여(안전성)시험을 통해 안전성을 담보할 수 있는 경우나 기존 사용방법과 비교하여 실사용부위에서의 피부 내 농도가 상승하지 않는다고 생각되는 경우 등에서는 인체 장기투여(안전성) 시험을 생략할 수 있는가? |

A27 가능하다. 더불어, 생략할 경우에는 그 이유를 구체적으로 설명한 자료의 첨부가 필요하다.

|  |
| --- |
| Q28 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체 장기투여(안전성) 시험에서, 동일한 제제의 중복사용 및 동일한 유효성분을 함유하는 화장 수, 유액 · 크림, 팩 등의 동시사용을 상정한 시험 디자인은 어떻게 생각하면 되는가? |

A28 중복사용에 대해서는 1일 사용횟수를 늘리는 방법을 생각할 수 있다. 동시사용에 대해서는 동시사용이 상정되는 여러 시험시료를 사용하는 방법을 생각할 수 있다. 더불어, 상정되는 중복사용 및 동시사용에 있어서 유효성분의 피부내 농도를 경피 흡수성 시험에 의해 구하고, 유효성분의 피부 내 농도가 그것과 동등 이상이 되는 시험 방법도 무방하다. 예를 들어, 해당 유효성분을 고농도로 배합한 시험시료를 사용하는 방법이 인정되는 경우도 있다.

|  |
| --- |
| Q29 [인체 장기투여(안전성) 시험]  임상평가 가이드라인에서 인체 장기투여(안전성) 시험은 원칙적으로 동 제제의 중복사용이나 동일한 유효성분을 함유하는 화장수, 유액 · 크림 등의 동시사용을 상정한 시험 디자인에 의해 실시할 필요가 있다고 되어 있다. 동시사용을 상정하는 경우, 동일 성분을 첨가물로서 배합하는 화장수, 유액 · 크림 등의 동시사용을 상정할 필요는 있는가? |

A29 동일성분을 첨가물로 배합하는 화장수, 유액 · 크림 등의 동시사용도 포함하여 상정할 필요가 있다.

|  |
| --- |
| Q30 [인체 장기투여(안전성) 시험]  인체 장기투여(안전성) 시험이 필요한 경우, 대상제제의 유효성분과 동일한 첨가물을 배합한 기존 의약부외품이나 화장품으로 충분한 사용실적을 확인할 수 있다면 인체 장기투여(안전성) 시험을 생략할 수 있는가? 혹은 어떤 추가조사 등을 실시함으로써, 인체 장기투여(안전성) 시험의 실시를 대체할 수 없는가? |

A30 첨가물로서 사용실적이나 조사 등에 근거하여 인체 장기투여(안전성) 시험과 동등한 안전성 평가를 실시하는 것은 어렵기 때문에, 인체 장기투여(안전성) 시험을 실시해야 한다.

(3) 첨가물 등의 안전성에 관한 자료에 대하여

|  |
| --- |
| Q31 기승인 첨가물에 대하여 승인 전례를 상회하는 양을 배합하는 경우에 안전성에 관한 자료로서 어떤 자료가 필요한가? |

A31 승인 전례를 웃도는 배합농도에서의 안전성을 확인하기 위해, 원칙적으로 국소자극성 및 감작성에 관한 자료(피부 1차 자극성 시험, 피부연속 자극성 시험, 피부감작성 시험, 광독성 시험, 광감작성 시험, 안자극성 시험, 인체 패치테스트. 이하, “국소자극성 시험 등”이라고 한다)가 필요하다. 단, 이미 실시한 시험(국소자극성 시험 등)에 근거하여 설명이 가능한 경우에는 이미 실시한 시험의 자료로 무방하지만, 그 이유를 자료 개요에서 설명할 것.

(4) 효능 및 효과에 관한 자료에 대하여

|  |
| --- |
| Q32 효능 또는 효과를 뒷받침하는 기초시험에 대해, 유효성을 확인하기 위해 음성대조와 더불어, 양성대조(기승인 유효성분 등)와의 비교가 필요한가? |

A32 원칙적으로 필요하다. 더불어, 기승인 유효성분과의 비교는 작용강도가 의약부외품의 작용 완화 범위 내인지 여부에 대한 판단 지표가 된다.

(5) 유효성분 배합량 등의 변경에 필요한 자료에 대하여

|  |
| --- |
| Q33 기승인 유효성분에 대하여, 승인 전례를 웃도는 양을 배합할 경우, 어떠한 자료가 필요한가? |

A33 승인 전례를 초과하는 양을 배합해야 한다는 필요성과 타당성을 나타내는 자료가 필요하다. 예를 들어, 승인 전례의 배합량도 효과는 있지만, 더욱 효과를 증대하고 싶은 경우에는 효과를 증대할 필요성(특히 전례의 품목과 어느 정도 유효성에 차이가 있는지를 밝힐 것), 그리고 그 효과가 의약부외품의 작용 완화된 범위 내에 있는 것에 대한 설명과 그들을 뒷받침하는 자료가 필요하다.

안전성에 대해서는 승인 전례를 상회하는 배합농도에서의 안전성을 확인하기 위해, 이미 실시한 시험(국소 자극성 시험 등)에 근거한 설명이 필요하다. 더불어, 안전성을 확인하기 위한 데이터 등이 부족한 경우에는 추가시험의 실시를 고려한다.

|  |
| --- |
| Q34 기승인 유효성분에 대하여, 승인 전례를 밑도는 양을 배합하는 경우, 어떠한 자료가 필요한가? |

A34 승인 전례를 밑도는 양을 배합해도 실사용시에 충분히 효력이 있음을 뒷받침하는 자료가 필요하다.

|  |
| --- |
| Q35 구분(2)-4 “신 배합 의약부외품”의 첨부자료 중 안전성에 관한 자료에 대해, 생략할 수 있는 자료가 있는가? |

A35 원칙적으로, 새로 조합하는 유효성분끼리 상호작용이 없다고 과학적으로 설명 가능한 경우에는 생략이 가능하다. 단, 생략하는 자료별로 생략이 가능하다고 판단한 이유를 자료개요에서 설명할 것.

|  |
| --- |
| Q36 씻어내는 용법의 기승인 유효성분 또는 첨가물에 대해, 씻어내지 않는 용법으로 배합하는 경우, 안전성에 관한 자료로서, 어떠한 자료가 필요한가? |

A36 성분의 경피 흡수성 등을 고려하여 씻어내지 않는 용법의 안전성을 확인하기 위해, 이미 실시한 시험(국소자극성 시험 등)에 근거한 설명이 필요하다. 더불어, 안전성을 확인하기 위한 데이터 등이 부족한 경우에는 추가시험의 실시를 고려한다.

|  |
| --- |
| Q37 기승인 유효성분 또는 첨가물을 전례와는 다른 적용부위에 사용하는 의약부외품에 새로 배합할 경우, 안전성에 관한 자료로서 어떤 자료가 필요한가? |

A37 새로운 적용부위에서의 안전성을 확인하기 위해, 이미 실시한 시험(국소자극성 시험 등)에 근거한 설명이 필요하다. 안전성을 확인하기 위한 데이터 등이 부족한 경우에는 추가시험의 실시를 고려한다.

|  |
| --- |
| Q38 목욕 용제 이외의 기승인 유효성분 또는 첨가물을 목욕 용제에 새로 배합할 경우, 안전성에 관한 자료로서 어떤 자료가 필요한가? |

A38 실사용시의 경피흡수성 등을 고려한 안전성을 확인하기 위해 이미 실시한 시험(국소자극성 시험 등)에 기초한 설명이 필요하다. 더불어, 안전성을 확인하기위한 데이터 등이 부족한 경우에는 추가시험의 실시를 고려한다.

(6) 기타

|  |
| --- |
| Q39 의약부외품에 배합하는 유효성분 또는 첨가물의 규격을 별지규격으로 하는 경우, 어느 정도의 규격 및 시험방법을 설정하면 좋을까? |

A39 최신 일본약국방 원안작성요령을 참고하여, 필요한 범위에서 규격 및 시험방법을 설정한다.

(일본약국방 홈페이지 참조: http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/yakkyoku/index.html)

단, 첨가물에 대해서는 의약부외품 원료규격 별기Ⅱ에 관한 통칙, 일반시험법 등도 참고로 규격 및 시험방법을 설정할 것.

|  |
| --- |
| Q40 기승인 유효성분 또는 첨가물을 마이크로 캡슐 기술 등의 특수 제형 기술을 사용하여 배합할 경우, 어떤 자료가 필요한가? |

A40 해당 기술의 경피흡수성 등에 대한 영향을 고려하여, 유효성 또는 안전성에 대한 영향을 평가할 필요가 있다. 예를 들면, 경피흡수성이 높아진다고 생각될 경우, 본 Q&A37에 준한 자료가 필요하다.

2. 화장품 기준 개정 요청에 대하여

|  |
| --- |
| Q41 화장품 기준 개정 요청에 첨부하는 안전성에 관한 자료에 대해서는 어떤 시험법에 따라야 하는가? |

Q41 Q&A1~19에 준하여 자료를 작성할 것.

1. Organization for Economic Co-operation and Development: 경제협력개발기구 [↑](#footnote-ref-1)
2. Good Laboratory Practice [↑](#footnote-ref-2)