

Name 名称	Route of Administration 投与経路	Threshold 閾値	Information for the Package Leaflet パッケージリーフレットの情報	Comments 説明
Sorbitol E420 ソルビトール E420	Oral Parental 経口 非経口	Zero 0	If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product. あなたが医師からいくつかの糖に不耐症を有することを知らされたら、この医薬品を服用する前に医師に相談しなさい。	SPC proposal: Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine. SPCの提案: フルクトース不耐症の珍しい遺伝的な問題を有する患者は、この医薬品を服用すべきでない。
	Oral 経口	10g	May have a mild laxative effect. Calorific value 2.6 kcal/g sorbitol. 緩下作用があることがある。 ソルビトールのカロリー値2.6kcal/g	
Soya oil (and Hydrogenated Soya oil) 大豆油(及び硬化大豆油)	All 全て	Zero 0	(Medicinal product) contains soya oil. If you are allergic to peanut or soya, do not use this medicinal product. (医薬品)は大豆油を含む。もしピーナッツ又は大豆に対するアレルギーがあれば、この医薬品を使用しない。	In line with Arachis oil. SPC: contraindication アラキスオイルと同様 SPC: 禁忌
Stearyl alcohol ステアリルアルコール	Topical 局所	Zero 0	May cause local skin reaction (e.g. contact dermatitis). 局所皮膚反応を引き起こすことがある(例、接触皮膚炎)	SPC proposal: Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.
	Oral 経口	Zero 0	If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product. あなたが医師からいくつかの糖に不耐症を有することを知らされたら、この医薬品を服用する前に医師に相談しなさい。	SPCの提案: フルクトース不耐症、グルコース-ガラクトース吸収不良又はスクロースイソマルターゼ不全の珍しい遺伝的な問題を有する患者は、この医薬品を服用すべきでない
Sucrose スクロース		5g	Contains x g of sucrose per dose. This should be taken into account in patients with diabetes mellitus. スクロースxg/投与量を含む。 これは糖尿病の患者には配慮されるべきである。	

Name 名称	Route of Administration 投与経路	Threshold 閾値	Information for the Package Leaflet パッケージリーフレットの情報	Comments 説明
	Oral liquids, lozenges and chewable tablet 経口液剤、錠剤及 びチュアブル錠	Zero 0	May be harmful to the teeth. 歯に有害な場合がある。	Information to be included only when the medicinal product may be intended for chronic use, e.g. for two weeks or more. 医薬品が例えば、2週間又はそれ以上の長期の使用目的の場合のみ、含まれる情報である。
Sulphites including metabisulphites For example: E220 sulphur dioxide E221 sodium sulphite E222 sodium bisulphite E223 Sodium metabisulphite E224 Potassium metabisulphite E288 Potassium bisulphite メタ亜硫酸塩を含む亜硫酸塩 例: E220 二酸化硫黄 E221 亜硫酸ナトリウム E222 亜硫酸水素ナトリウム E223 メタ亜硫酸ナトリウム E224 メタ亜硫酸カリウム E288 亜硫酸水素カリウム	Oral Parenteral Respiratory 経口 非経口 吸入	Zero 0	May rarely cause severe hypersensitivity reaction and bronchospasm. まれに重篤な過敏反応及び気管支痙攣を引き起こすことがある。	

Name 名称	Route of Administration 投与経路	Threshold 閾値	Information for the Package Leaflet パッケージリーフレットの情報	Comments 説明
Wheat starch 小麦のでんぷん	Oral 経口	Zero 0	Suitable for people with coeliac disease. Patients with wheat allergy (different from coeliac disease) should not take this medicine. セリアック病の人々に適している。 小麦アレルギー（セリアック病と異なる）を有する患者はこの薬を服用すべきでない。	Wheat Starch may contain gluten, but only in trace amounts, and is therefore considered safe for people with coeliac disease. (Gluten in wheat starch is limited by the test for total protein described in the PhEur monograph.) 小麦でんぷんは微量だがグルテンを含むかもしれないが、そのためセリアック病の人に安全と考えられる。（小麦でんぷん中のグルテンはヨーロッパ薬局方各条に記載されている総蛋白試験によって制限されている。）
Wool Fat (Lanolin) 羊毛脂(ラノリン)	Topical 局所	Zero 0	May cause local skin reaction (e.g. contact dermatitis). 局所皮膚反応を引き起こすことがある(例、接触皮膚炎)	
Xylitol キシリトール	Oral 経口	10g	May have a mild laxative effect. Calorific value 2.4 kcal/g xylitol 緩下作用があることがある。 キシリトールのカロリー値2.4kcal/g	

頑健な製剤処方成功の秘訣は、原薬及び添加剤のそれぞれの化学的及び物理的性質を理解することと、それらの性質が製剤処方や製造工程においてどのような相互作用を起こしているかを理解することが必要である。製剤開発では、医薬品の製造工程及び性能にとって重要な添加剤の性質を特定する。添加剤の重要な性質の特定し、製剤開発において物理的及び化学的な両性質の変動を含む重要な特性の許容範囲を確立するが、好ましくはリスクベースド・アプローチを採用することが望まれる。関連する FRC は、必ずしも添加剤製造業者により管理できる性質ではなく、可変的である。通常の添加剤による変動の影響を制限するような頑健な医薬品製造工程の設計が望まれる。

物理的なグレード

粉体粒子(particulate solids)である添加剤は、粒度分布などサプライヤーによって通常管理されている様々な物理的なグレードの製品が入手可能である。しかしながら、これらの添加剤の FRC は、固体状態及び粉体粒子の性質に起因する広範囲の性質に影響することがあり、添加剤サプライヤーでは管理不可能なこともある。

固形製剤の開発において考慮すべき固体状態の性質の例としては、結晶多形、擬似結晶多形、結晶化度及び密度がある。

結晶形や溶媒和物の研究に用いられる相補的な技術が一般試験方法 (general chapter) に示されている：

- 5.9. 結晶多形
- 2.2.34. 熱分析
- 2.9.33. 粉末 X 線回折測定法(XRPD)による結晶質及び部分結晶質の特性評価
- -2.2.42 粉体の密度
- -2.9.23. 粉体の粒子密度

粉体粒子の性質には、粒度分布、比表面積、かさ密度、流動性、ぬれ性及び水分吸着などがある。粒子径の違いにより、ふるい分け試験 (2.9.38. particle size distribution estimation by analytical sieving 参照)又は機器による方法、例えば 2.9.31. Particle size analysis by laser light diffraction にて粒度分布の測定が可能である。一般的な測定法である 2.9.26. Specific surface area by gas adsorption は、Brunauer - Emmett - Teller (BET)技術に基づいている。粉体の流動性やかさ密度の測定方法は、2.9.36 Powder flow 及び 2.9.34. Bulk density and tapped density に示されている。固体状態の性質は、粉体のぬれ性や固体-水間の相互作用に影響を及ぼす可能性がある。静的又は動的接触角や重量法水蒸気吸着の測定方法、重量分析の技術など、様々な機器による測定が利用できる。

化学的なグレード

異なる化学的グレードが存在する各種添加剤は、天然・半合成又は合成原料からなる。通常、特定の各条は、植物油や界面活性剤における脂肪酸の組成など、関連化合物の混合物からなる添加剤の化学組成を管理する。しかしながら、局方の各条は、ホモ重合体、ブロック重合体及び共重合体の構造、重合度については分子量及び質量分布、置換度、時として高分子骨格の異なる置換基に関して、組成が変化する可能性のある高分子材料の分類について言及している。これらの変化は、添加剤の機能性に計り知れない影響がある恐れがあり、製剤開発の時点で調査の対象とすべきであるが、好ましくは最終製品の製造工程及び性能に重要なそれぞれの特性について許容範囲を設定することも必要である。

ところが一方では、過去に、ポリマー添加剤の各条における必須項目(mandatory part)には、判定基準を含む粘度の試験などの、物理的または化学的な特性を測るための試験も入っていた。そしてその関連する特性が確認試験において必須な特性でない限り、このような試験は今後強制力の無い(non mandatory) FRC セクションに徐々に移行して行くであろう。このような動きは、製剤開発における規制ガイダンスやデザイン・スペース内の物性の許容範囲を設定することに基づく望ましい規制緩和として理解されるべきである。このように、化学的なグレードの評価や重要特性の規格設定は、FRC の強制力の無い性質(character)に関わり無く、製剤開発の要素となる。

各条における添加剤の機能性関連特性

添加剤の各条には、'機能性関連特性 (Functionality-related characteristics)' と表記されるセクションが規定されていることがある。本セクションは、使用者のために情報を記載しているものであって、各条の強制力のあるパートではない。このセクションでは、添加剤の特定の使用において関連が知られている特性について言及されている。その特性が関連している使用方法が記載されている。その他の使用方法においては、その特性は関連しないかもしれない。従って、本セクションは各条の補足の様な単純なものではない。添加剤の用途及び製剤開発でのデータを考慮して、FRC の情報をどのように製造工程に適用するか決定することは、医薬品製造業者の責任である。

機能性関連特性の情報は、様々な方法で提供される。

- FRC の名称
- FRC の名称及び局方の **general chapter** を可能な限り参照した推奨測定方法
- FRC の名称とその測定の推奨方法及び名目上の値における許容範囲を示す代表的な規格

示された特性は、各条において判定基準 (mandatory requirement) の対象となり、また FRC セクションにも記載されるかもしれない。結晶セルロースと粉末セルロースの各条において、これら二つのタイプを区別するための判定基準となる確認試験のセクション (mandatory identification section) として重合度が用いられている。結晶セルロースの重合度は 350 以下、それに対して粉末セルロースの重合度は 440 から 2250 である。実際の重合度は、特定の用途に関係している故、医薬品製造業者が特定の製剤処方に使用するグレードを特定する際に関連する FRC として挙げられるかもしれない。FRC セクションは、添加剤の主要な用途に関連する現行の知識を反映させることを目的としている。多様な用法を有するいくつかの添加剤や継続的な新規用途の開発という観点からすると、本セクションは決して完全なものではない。さらに特定の性質を測定のために挙げられた方法は目的を達成するために知られる推奨方法として示されており、他の方法を用いることは除外していない。

国際調和

欧州薬局方、日本薬局方及び米国薬局方との間で、多くの添加剤の各条における国際調和が進められている (5.8 Pharmacopoeial harmonisation 参照)。欧州薬局方の各条への FRC セクションの導入は、調和された各条の体裁と異なることを意味する。欧州薬局方において機能性に関連する物理的及び化学的な特性の試験は、他の 2 つの薬局方における各条の本文に盛り込まれている。この異なる体裁は、医薬品製造業者のための添加剤の特性に関わる規格に影響を及ぼすものではない。現行の規制ガイダンスは、最終製品の製造工程と性能に影響を及ぼす重要な性質に関してのみの確認試験と規格を推奨している。3 極の薬局方の異なる法的な環境は、国際調和の状況に影響することなく、各条の異なる形式を許容している。

用語

重要な特性：医薬品の製造性や、あるいは性能に重要な影響を与えることが明らかとなっている物理的又は化学的な物性

デザインスペース：品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータの多角的な組み合わせと相互作用。

機能性関連特性：それ自身の機能性に影響を示す添加剤の管理可能な物理的又は化学的特性

機能性試験：添加剤が意図した機能性を有するか検証するための、特定の製造工程及び製剤処方に於ける添加剤の当該機能の直接試験

性能試験：医薬品の重要な性質に関わる分析試験

工程の頑健性：ある工程が、材料の変動性や工程自体及び装置の変更に対して、品質にマイナスの影響を与えることなく耐えられることを示す。

厚生労働科学研究「医薬品添加剤の海外における規制情報提供の在り方等に関する調査研究」

**GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR
APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A
MEDICINAL PRODUCT**

医薬品の販売承認申請資料における添加剤に関するガイドライン

London, 19 June 2007

Doc. Ref.

EMA/CHMP/QWP/396951/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)
ヒト医薬品委員会**

**GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR
MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT
医薬品の販売承認申請資料における添加剤に関するガイドライン**

DRAFT AGREED BY QUALITY WORKING PARTY 品質作業部会によりドラフト合意	February 2003 2003年2月
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION 協議のための公開をCHMPにより採択	February 2003 2003年2月
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) 協議終了(コメント締切り)	August 2003 2003年8月
NEW DRAFT AGREED BY QUALITY WORKING PARTY 品質作業部会により新ドラフト合意	September 2006 2006年9月
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION 協議のための公開をCHMPにより採択	October 2006 2006年10月
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS) 協議終了(コメント締切り)	February 2007 2007年2月
NEW DRAFT AGREED BY QUALITY WORKING PARTY 品質作業部会により新ドラフト合意	June 2007 2007年6月
ADOPTION BY CHMP CHMPにより採択	July 2007 2007年7月
DATE FOR COMING INTO EFFECT 施行日	January 2008 2008年1月

For human medicinal products, this Guideline replaces the Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products (Eudralex 3AQ9a) and the Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products (CPMP/CVMP/QWP/115/95).
The latter Guideline remains a CVMP guideline and remains applicable to Veterinary products.

Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products (Eudralex 3AQ9a)及び^UNote for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products (CPMP/CVMP/QWP/115/95)は、本ガイドラインで差換えるものとする。
後者のガイドラインは、動物用医薬品委員会(CVMP)のガイドラインとして存続し、動物用医薬品に適用される。

KEYWORDS キーワード	excipients, human, novel excipient, antioxidant, preservative 添加剤、ヒト、新規添加剤、酸化防止剤、保存剤
--------------------------	---

GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A MEDICINAL PRODUCT

医薬品の販売承認申請資料における添加剤に関するガイドライン

TABLE OF CONTENTS

目次

EXECUTIVE SUMMARY

1. INTRODUCTION (BACKGROUND).
2. SCOPE
3. LEGAL BASIS
4. MAIN GUIDELINE TEXT
 - 4.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT (3.2.P.1)
 - 4.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT (3.2.P.2)
 - 4.3 SPECIFICATIONS (3.2.P.4.1)
 - a) *Excipients described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State*
 - b) *Excipients described in a third country pharmacopoeia*
 - c) *Excipients not described in any pharmacopoeia*
 - 4.4 JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS (3.2.P.4.4)
 - 4.5 EXCIPIENTS OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN (3.2.P.4.5)
 - 4.6 NOVEL EXCIPIENTS (3.2.P.4.6)
 - 4.7 CONTROL OF DRUG PRODUCT (3.2.P.5)
 - 4.8 STABILITY (3.2.P.8)
 - 4.9 LABELLING
- DEFINITIONS
- REFERENCES
- ANNEX 1
- ANNEX 2
- ANNEX 3

エグゼクティブ・サマリー

1. 緒言(背景)
2. 適用範囲
3. 法的根拠
4. 主となる指針文章
 - 4.1 医薬品の性状及び組成
 - 4.2 製剤開発(3.2.P.2)
 - 4.3 規格(3.2.P.4.1)
 - a) *欧州薬局方又はEU加盟国の局方に収載されている添加剤*
 - b) *他の国の薬局方に収載されている添加剤*
 - c) *薬局方に収載されている添加剤*
 - 4.4 規格の妥当性(3.2.P.4.4)
 - 4.5 ヒト又は動物由来添加剤
 - 4.6 新規添加剤 (3.2.P.4.6)
 - 4.7 医薬品の管理 (3.2.P.5)
 - 4.8 安定性 (3.2.P.8)
 - 4.9表示

定義

参照

附則1
附則2
附則3

EXECUTIVE SUMMARY

This guideline describes the information that needs to be submitted in relation to excipients including antioxidants and antimicrobial preservatives, in the context of applications for marketing authorisations or variations relating to an excipient in authorised medicinal products.

エグゼクティブ・サマリー

本ガイドラインは、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤に関わる変更申請の際に、添加剤(酸化防止剤と抗菌性保存剤を含む)について提出が要求される情報を示す。

1. INTRODUCTION (BACKGROUND)

Excipients are the constituents of a pharmaceutical form apart from the active substance.

Excipients include e.g. fillers, disintegrants, lubricants, colouring matters, antioxidants, preservatives, adjuvants, stabilisers, thickeners, emulsifiers, solubilisers, permeation enhancers, flavouring and aromatic substances etc., as well as the constituents of the outer covering of the medicinal products, e.g. gelatine capsules.

Examples of different types of excipients are given in annex 1. Information on the excipients used in a medicinal product should be provided in part 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.4 and 3.2.A.3 of the dossier.

Excipients to be used in formulations for the paediatric population should be selected with special care. Possible sensitivities of the different age groups should be taken into consideration. For example, colouring agents with documented safety risks, e.g. azo dyes and other synthetic colouring agents, should not be used in medicinal products for paediatric use when only intended for aesthetic purposes.

Antioxidants are excipients which are used to improve stability of medicines by delaying the oxidation of active substances and other excipients. Antimicrobial preservatives are normally added to prevent microbial proliferation arising under in use conditions. These properties are due to certain chemical groups which are usually harmful to living cells and might therefore be associated with certain risks when used in humans. Thus inclusion of antimicrobial preservatives or antioxidants in a medicinal product needs special justification. Wherever possible the use of these substances should be avoided, particularly in case of paediatric formulations. The concentration used should be at the lowest feasible level. Further information is given in annex 2.

Parenteral infusions should not contain added antimicrobial preservatives. Antimicrobial preservatives must not be added to medicinal products intended for use by any route of administration that will give access to the cerebrospinal fluid or in products that will be injected retro-ocularly.

Permeation enhancers are excipients which have the ability to modify the penetration of active substances through the skin and therefore could influence significantly the in-vivo performance of a transdermal formulation. Information and control of these substances is essential for all transdermal formulations, where a constant and persistent release of active substances over several hours, or even days, is necessary for therapeutic efficacy. Further information is given in annex 3.

1. 緒言(背景)

添加剤は、原薬を除く医薬品製剤の構成成分である。

添加剤には、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、酸化防止剤、保存剤、アジュバント、安定化剤、粘稠剤、乳化剤、可溶化剤、膜透過性促進剤、矯味矯臭剤及び芳香剤のほか、ゼ

ラチンカプセルのような医薬品の外装成分も同様に含まれる。

様々なタイプの添加剤の例を附則1に示した。医薬品に使用される添加剤の情報は、申請書類の3.2.P.1 製剤及び処方、3.2.P.2 製剤開発の経緯、3.2.P.4 添加剤の管理及び3.2.A.3 添加剤に記載されるべきである。

小児向け製剤に使用される添加剤は、特別の注意を払って選択するべきである。異なる年齢群で想定される感受性を考慮するべきである。アゾ色素やその他の合成色素のように安全リスクの文書化された着色剤は、美観のみの目的のために小児用医薬品に使用されるべきではない。

酸化防止剤は、原薬及び他の添加剤の酸化を遅らせることによって、医薬品の安定性を改善するために使用される添加剤である。これらの性質は、ある化学基によるものであり、通常、生細胞に有害で、ヒトに使用すると特定のリスクを伴うおそれがある。従って、医薬品に抗菌性保存剤又は酸化防止剤を使用するためには特別な正当性が必要となる。可能な限り、これらの物質の使用は避けるべきであり、小児向け製剤の場合は特にである。使用される濃度は、効果の認められる最も低いレベルに設定するべきである。附則2で詳細を示す。

静脈注射剤には添加された抗菌性保存剤を含むべきではない。抗菌性保存剤は、脳脊髄液を通る投与経路に使用されるいかなる医薬品又は眼内後方(retro-ocular)に注射される製品に添加されてはいけない。

膜透過性促進剤は、原薬の皮膚透過性を変更する能力を持つ添加剤であり、従って経皮製剤のin vivoにおける性能に大きな影響を及ぼす。治療効果において数時間、または数日にわたる一定で持続的な原薬の放出が必要とされる場合、これらの物質の情報と管理は、全ての経皮製剤において不可欠である。詳細は附則3に示す。

2. SCOPE

This guideline is applicable to all excipients in medicinal products for human use, in the context of applications for marketing authorisations or variations relating to an excipient in authorised medicinal products.

The guideline does not apply to excipients used in products in the clinical research stages of drug development. However, the principles in this guideline are important to consider during those stages as well.

The data should be presented according to the standard format described in the Common Technical Document (CTD) Module 3 sections P.1, P.2, P.4, P.5, P.8 and A.3.

2. 適用範囲

本ガイドラインは、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤の変更申請に関連する、ヒト用医薬品に用いられる全ての添加剤に適用される。

本ガイドラインは、医薬品開発における臨床試験段階の製品に使用された添加剤には適用しない。しかしながら、臨床試験段階においても本ガイドラインの原則を考慮することは重要である。

コモンテクニカルドキュメント(CTD)モジュール3、セクションP.1 (製剤及び処方)、P.2 (製剤開発の経緯)、P.4 (添加剤の管理)、P.5 (製剤の管理)、P.8 (安定性) 及びA.3 (添加剤)にある標準書式に従い、データを提出するべきである。

3. LEGAL BASIS

Directive 2001/83/EC, as amended

3. 法的根拠

理事会指令 Directive 2001/83/EC、改定

4. MAIN GUIDELINE TEXT

4. 主となる指針文章

4.1 Description and Composition of the Drug Product (3.2.P.1)

Excipients should be listed specifying their common name, the quantity present, their function and a reference to a relevant standard. When the common name is not sufficient to indicate functional properties, the brand name with commercial grade should be specified. In the case of excipients presented as a mixture of compounds, details of the composition should be provided in qualitative and quantitative terms. However, for flavouring agents it is allowed to state the qualitative composition only.

4.1 製剤及び処方(3.2.P.1)

添加剤は、一般名、添加量、機能、および関連規格への参照を明示し、記載されるべきである。一般名が機能性を十分に表現していない場合、商品のグレードと共にブランド名を明示するべきである。化合物の混合物として存在する添加剤の場合、構成の詳細は定性的かつ定量的な表現を用いるべきである。しかしながら、矯味矯臭剤については、定性的な構成を示すことでよいものとする。

4.2 Pharmaceutical Development (3.2.P.2)

According to the Notes for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/04 and CHMP/QWP/055/96), this section should include an explanation of the choice of the excipient(s) (and grade where necessary). Compatibility of the excipients with active substances and, where relevant, with other excipients, should be established. The excipients chosen, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance (e.g., stability, bioavailability) or manufacturability should be discussed in relation to the respective function of each excipient. Tests in addition to the pharmacopoeial ones, identified through development, should be described in section 3.2.P.4.2 and 3.2.P.4.3.

4.2 製剤開発(3.2.P.2)

Notes for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/04 and CHMP/QWP/055/96)によると、このセクションは添加剤の選択(必要な場合はグレードも)に関する説明が含まれるべきである。薬物及び他の添加剤との配合変化についても実証されるべきである。選択された添加剤、それらの濃度、及び製剤の性能(例えば、安定性、生物学的利用能など)や製造性に影響を及ぼす可能性のある添加剤の性質について、それぞれの添加剤の各機能に関連付けて考察するべきである。開発時に特定され、局方試験に追加した試験については、セクション3.2.P.4.2(試験方法(分析方法)(品名、剤型))と3.2.P.4.3(試験方法(分析方法)のバリデーション(品名、剤型))に記載されるべきである。

4.3 Specifications (3.2.P.4.1)

Colouring matters shall, in all cases, satisfy the requirements of Directives 78/25/EEC, as amended and/or 94/36/EC (colours for use in foodstuffs). In addition, colouring matters in medicinal products have to comply with the specifications of the Annex of Directive 95/45/EC, laying down specific

purity criteria concerning colours for use in foodstuffs.

The references in Directive 78/25/EEC, as amended are interpreted in a way, which permits the use in medicinal products of all colourants mentioned in Annex I of Directive 94/36/EC.

The bioburden and, where relevant, the endotoxin limits for excipients used in the manufacture of sterile medicinal products shall be stated. However, if bioburden/endotoxin content of the bulk solution prior to sterilisation is checked using appropriate in process controls, the testing of the individual excipient may be omitted.

Data concerning residual solvents in excipients should be submitted in accordance with the Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95).

4.3 規格(3.2.P.4.1)

着色剤は、すべての場合において、Directives 78/25/EEC、改定及び94/36/EC(食品に使用される着色料)の要件を満たさなければならない。さらに、医薬品中の着色剤は、食品に使用される着色料に関する特定の純度基準を定めたDirective 95/45/ECの附則の規格に合致する必要がある。

Directive 78/25/EEC、改定の参照は、Directive 94/36/ECの附則1にある全ての着色料を医薬品に使用を可能にすると解釈される。

無菌医薬品の製造に使用される添加剤のバイオバーデンと関連するエンドトキシンの限度が記載される。しかしながら、滅菌の前のバルク溶液のバイオバーデン/エンドトキシニン量が工程管理で適切に確認されている場合、個々の添加剤の試験は省略される。

医薬品添加物の中の残留溶媒に関するデータは、the Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)に基づき提出されるべきである。

a) Excipients described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State

Reference to the current edition of the pharmacopoeia should be included in the dossier for marketing authorisation. When the monograph covers a group of related materials (i.e. polymers), the particular specification chosen for the excipient, should be submitted, together with the rationale for its selection. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof should be supplied that the test methods are at least equivalent to those described in the pharmacopoeia (see European Pharmacopoeia, 1.1. General Statements). It may be necessary to add tests and acceptance criteria to the pharmacopoeial specification, depending on the intended use of the excipient (functionality-related characteristics).

a) 欧州薬局方又はEU加盟国の局方に収載されている添加剤

現行版の薬局方の参考は、販売承認申請書に記載されるべきである。各条が関連物質(すなわち、ポリマー)のグループをカバーする場合、根拠と共に選択した添加剤の規格を提出するべきである。薬局方に収載された試験以外の試験が使用されている場合、試験方法が薬局方に記載されている方法と少なくとも同等である証拠を示すべきである(European Pharmacopoeia, 1.1. General Statementsを参照)。添加剤の意図している使用に応じて、局方規格に試験及び判定基準を追加する必要がある(機能性関連特性)。

b) Excipients described in a third country pharmacopoeia

Where an excipient is neither described in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member State, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia (e.g. United States Pharmacopoeia/National Formulary and Japanese Pharmacopoeia) can be accepted.

The applicant should justify the reference to such pharmacopoeia and submit justified specifications in accordance with the general monograph of the European Pharmacopoeia: Substances for Pharmaceutical use.

b) 第三国の薬局方に収載されている添加剤

添加剤が欧州薬局方及び加盟国の薬局方に収載されていない場合、第三国の薬局方(例えば、米国薬局方/国民医薬品集及び日本薬局方)の各条に適合することで認めることができる。

申請者は、それらの薬局方の参照が正当なものであることを説明し、欧州薬局方のgeneral monograph : Substances for Pharmaceutical useに従い、根拠のある規格を提出すべきである。

c) Excipients not described in any pharmacopoeia

An appropriate specification for the excipient should be established, based on the following types of tests:

- Physical characteristics
- Identification tests
- Purity tests, including limits for total and individual impurities, which should be named, e.g. by reference to a chromatographic relative retention time. Purity tests may be physical, chemical, biological and, if appropriate, immunological.
- Assay or limit tests if necessary and corresponding validation parameters.
- Other relevant tests e.g. tests on parameters (quantitative), which have been determined to influence the performance of the dosage form.

c) 薬局方に収載されていない添加剤

以下のような試験に基づき、添加剤の適切な規格が設定されるべきである。

- 物理的な特性
- 確認試験
- 純度試験。全ての不純物及び個々の不純物の限度を含む。それらの不純物は、クロマトグラフィーの保持時間を参照するなどし、識別名を設定するべきである。純度試験は物理的、化学的、生物学的、適切な場合は免疫学的に実施される
- 定量試験又は必要な場合には限度試験及び関連バリデーション・パラメータ
- 他の関連試験、例えば、製剤の性能に影響を及ぼすと確認されたパラメータ(定量的)の試験。

4.4 Justification of Specifications (3.2.P.4.4)

Justification of a specification takes into account the choice and particular use of the excipient (see Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)).

For excipients described in the European Pharmacopoeia, or in the pharmacopoeia of an EU Member State, justification of specifications will normally not be required. However, any particular acceptance criteria concerning the characteristics, as defined in Section 3.2.P.2.1.2, should be justified (e.g. particle size testing of a micronised substance). In addition, justification of a specification is not systematically required for well-known excipients. For example, it is not required for excipients which have been used in similar medicinal products for a long period of time and when their characteristics and properties have not changed significantly.

Where critical, the justification of specifications should provide information on excipient characteristics relevant to the medicinal product performance. For example, for solid and semi-solid dosage forms, special tests may be necessary to demonstrate the capability of the excipient to emulsify and disperse, or to provide appropriate viscosity (Functionality related characteristics).

4.4 規格の妥当性(3.2.P.4.4)

規格の妥当性は、添加剤の選択及び特定の用途を考慮に入れる(Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug

Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)を参照)。

欧州薬局方またはEU加盟国の薬局方に記載された添加剤については、通常、規格の妥当性は必要でない。しかしながら、セクション3.2.P.2.1.2 (添加剤(品名、剤型))で定義された特性に関する特定の判定基準は根拠のあるものであるべきである (例えば、微粉碎した物質の粒度試験)。さらに、良く知られている添加剤については、規格の妥当性は体系的に求められない。例えば、長い期間、同様の医薬品に使用された添加剤でそれらの特性及び性質に重大な変更がない場合、必要ない。

重大な場合、規格の妥当性は、医薬品の性能に関連している添加剤の特性の情報を提供するべきである。例えば、固形製剤及び半固形製剤において、乳化や分散又は適切な粘性を示す添加剤の能力を実証する特殊な試験が必要な場合がある(機能性関連特性)。

4.5 Excipients of Human or Animal Origin (3.2.P.4.5)

Viral Safety and TSE Risk should be documented in accordance with the relevant directives and guidelines (see European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety and 5.2.8. Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products).

4.5 ヒト又は動物起源の添加剤(3.2.P.4.5)

関連指令及びガイドライン(European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety及び5.2.8. Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Productsを参照)に従って、ウイルス安全性及びTSEリスクは文書化されるべきである。

4.6 Novel Excipients (3.2.P.4.6)

Full details of manufacture, characterisation and controls with cross references to supporting safety data should be provided for novel excipients, according to the drug substance format.

- a) A detailed description of the excipient, its function and its conditions of use should be provided. If the excipient is complex or consists of a mixture of compounds, the composition should be specified in qualitative and quantitative terms.
- b) For novel excipients and for excipients presented as a mixture of compounds the following should be taken into consideration:
 - Any bibliographical data on the chemistry and on the toxicology and the field in which the product is already used.
 - The Community provisions concerning additives in foodstuffs: any criteria which are based on the toxicological data, with cross-references to these data. The quality specifications which have been laid down in the directives are satisfactory as long as the routine control tests used are validated.
 - The international specifications (FAO/WHO/JECFA), and other publications, such as the Food Chemical Codex.
 - For medicinal products for cutaneous use, data on the ingredient used in cosmetic products (see Directive 76/768/EEC, as amended).
 - Data concerning the toxicology of the novel excipient according to the dosage form and the route of administration of the medicinal product (if applicable) in Module 4, the safety section of the dossier.
- c) Documentation on chemistry of excipients is required for all novel excipients, taking as its basis the CPMP Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96) and should include:
 - The origin of the excipient, including the name and address of manufacturer.
 - A general outline of the manufacturing and purification procedures.

- Structure.
- Physical, chemical properties, identification and purity tests.
- Validated methods of analysis with a presentation of batch results.
- Miscellaneous information (microbiological tests, etc).
- Contamination, presence of foreign substances, residual solvents, etc.
- In the case of an excipient obtained from a mixture of several components, the quality of each component and the physico-chemical tests for the mixture should be described.
- Stability data should be provided as required for the active substances in the Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99).

The routine test procedures and limits should be established on the basis of the documentation given in the dossier.

4.6 新規添加剤 (3.2.P.4.6)

新規添加剤について、安全データを裏付けるために相互参照による製造、特性評価及び管理の全詳細を原薬の書式に従って記載されるべきである。

- 添加剤の詳細な概要、機能及びその使用条件を記載する。添加剤が複合体または化合物の混合物から成る場合、その構成は定性的かつ定量的な用語で特定されるべきである。
- 新規添加剤及び化合物の混合物として存在する添加剤に関しては、以下に内容について考慮に入れるべきである：
 - 化学及び毒物学に関する書誌データと製品が既に使用されている分野。
 - 食品中の添加物に関する Community provisions：相互参照がある毒性学的データに基づく基準。日常管理試験がバリデートされている限り、指令で定められた品質規格は満足のいくものである。
 - 国際規格(FAO/WHO/JECFA)、及び Food Chemical Codex などの他の出版物。
 - 皮膚に用いられる医薬品については、化粧品で使用される添加物に関するデータ (Directive 76/768/EEC、改定を参照)。
 - 申請書の安全性に関するセクション、モジュール4にある医薬品の剤形及び投与経路に応じた新規添加剤の毒性データ
- 添加剤の化学的性質に関する書面は、CPMP Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)を基本とし、全ての新規添加剤に求められる。また以下の内容を含むべきである
 - 製造業者の名称と住所を含む添加剤の起源
 - 製造と精製法に関する概要
 - 構造
 - 物理的、化学的性質、確認試験、および純度試験
 - バリデートされた分析方法及び製品のバッチでの実測結果
 - その他の情報(微生物学的試験など)。
 - 汚染、異物の存在、残留溶媒など
 - 数個の成分からなる混合物から得られた添加剤の場合、各構成成分の品質及び混合物の物理化学試験を記載するべきである
 - Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)で原薬に要求されているような安定性データを示すべきである

日常試験手順と限度は申請書に記載された資料に基づき、設定されるべきである。

4.7 Control of Drug Product (3.2.P.5)

Apart from those situations envisaged in the Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96), it is not necessary to carry out identity testing and an assay of the excipients in the medicinal product at release. The control of antioxidants and antimicrobial preservatives, however, should comply with the requirements outlined in the guideline mentioned above.

The medicinal product release specifications should include an identification test and a content determination test with acceptance criteria and limits for each antioxidant and antimicrobial preservative present in the formulation. The medicinal product shelf-life specification should also include limits for antimicrobial preservatives when present.

Where antioxidants are used during the manufacture of the medicinal product, the release limits should be justified by batch data or a sound justification has to be provided, if the proposed specifications do not include an identification test and a content determination test for the antioxidant. If needed, the adequacy of the specified limits should be justified on the basis of controlled conditions and (in-use) stability testing, to ensure that sufficient antioxidant remains, to protect the medicinal product throughout its entire shelf-life and during the proposed in-use period.

4.7 医薬品の管理 (3.2.P.5)

Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)において想定される状況は別として、出荷時に医薬品中の添加剤の確認及び定量試験を実施する必要はない。しかしながら、酸化防止剤と抗菌性保存剤の管理は、上記のとおりガイドラインに概説された要件を満たすべきである。

製剤中の酸化防止剤及び抗菌性保存剤の各々につき、判定基準及び限度を設定した確認試験及び定量試験を医薬品の出荷規格に含めるべきである。抗菌性保存剤が存在するとき、医薬品の有効期間を考慮した規格にその限度も含めるべきである。

医薬品の製造中に酸化防止剤が使用され、提案された規格に酸化防止剤の確認試験及び定量試験が含まれていない場合、実測データにより出荷限度の妥当性を示すか、信頼できる正当性を示すべきである。必要なら、有効期間及び提案された使用期間の間、医薬品を保護する十分な酸化防止剤が維持していることを保証するため、規定した限度の妥当性を管理条件と(使用中の)安定性試験を基に説明するべきである。

4.8 Stability (3.2.P.8)

The maintenance of the physico-chemical properties of the medicinal product is partly dependent upon the properties and the stability of the excipients.

For the medicinal product the application should follow current CHMP/ICH stability guidelines and should ensure that antimicrobial preservative and, if appropriate, antioxidant levels are quantified periodically throughout the shelf-life. The antimicrobial preservative content should be monitored throughout the shelf-life to ensure that antimicrobial preservative levels remain above the level challenged for preservative efficacy and within the specifications.

In the case of non-solid medicinal products presented in multidose containers that contain preservatives, the efficacy of the antimicrobial preservative under simulated in-use conditions should be established. The tests should be performed under conditions simulating the dosage recommendations, as stated in the SPC.

4.8 安定性 (3.2.P.8)

医薬品の物理化学的性質の維持には、一部、添加剤の性質及び安定性に依存する。

医薬品の申請は、現行のCHMP/ICH安定性ガイドラインに従うべきであり、抗菌性保存剤と酸化防止剤の濃度が有効期間の間、定期的に定量されることを保障されるべきである。保存効果が下がらない濃度内で規格に適合する抗菌性保存剤濃度を維持していることを保証するため、抗菌性保存剤の含有量は有効期間中、モニターされるべきである。

保存剤を含む多回投与用容器に入った非固形製剤では、使用を模擬した条件において抗菌保存剤の効果を確認するべきである。医薬品の製品概要(SPC)に記載された推奨投与量をシミュレートした条件化で試験が行われるべきである。

4.9 Labelling

For all excipients included in a medicinal product, the relevant guidance documents: Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use (Eudralex 3BC7A) and CPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99) have to be taken into account.

4.9表示

医薬品に含まれる全ての添加剤に関して、関連ガイダンスであるExcipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use (Eudralex 3BC7A)及びCPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99)を考慮する必要がある。

DEFINITIONS

Novel excipient: A novel excipient is an excipient which is being used for the first time in a drug product, or by a new route of administration (ICH). It may be a new chemical entity or a well established one which has not yet been used for human administration and /or for a particular human administration pathway in the EU and/or outside the EU.

定義

新規添加剤：新規添加剤は、医薬品に初めて使用される又新たな投与経路において使用される添加剤を指す(ICH)。新規化学物質、ヒトに投与されたことのない既知の物質やEUもしくはEU域外でヒトの特定投与経路において使用前例がないもの。

REFERENCES

This guideline should be read in conjunction with:

- Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)
- European Pharmacopoeia General Monograph, Substances for Pharmaceutical Use (2034)
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.3 Efficacy on Antimicrobial Preservation
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
- Individual monographs of the European Pharmacopoeia
- Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/2004)

- Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 3B – “Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use” (Eudralex 3BC7A)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)
- Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99).

参照

本ガイドラインは以下のものと併せて読まれるべきである。

- Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)
- European Pharmacopoeia General Monograph, Substances for Pharmaceutical Use (2034)
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.3 Efficacy on Antimicrobial Preservation
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
- Individual monographs of the European Pharmacopoeia
- Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/2004)
- Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 3B – “Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use” (Eudralex 3BC7A)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)
- Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99).

ANNEX 1

DIFFERENT TYPES OF EXCIPIENTS AND THEIR REQUIREMENTS

1. Excipients that are a single chemical entity include, for example, organic and inorganic acids and their salts, sugars and alcohols.

They may have undergone physical treatments, which gave them special technological characteristics (e.g. micronisation).

2. Chemically transformed excipients include excipients which have undergone a special chemical treatment in order to confer certain technological characteristics (e.g. modified starch).

The name and quality of such excipients should be defined in such a way as to avoid confusion with an unmodified excipient.

3. Mixtures of chemically related components include, for example, polyol esters (mixture of mono, di and tri esters), hydrogenated glucose syrup, maltitol syrup.

For these products the dossier should specify the following characteristics of the excipient:

- the nature and content of each component with a statement of its acceptable limits;
 - technological criteria (appropriate criteria to the performance of dosage form);
 - any additive which may be present and their quality if appropriate.
4. Mixed excipients are ready-for-use preparations, to be used for example for direct compression or film coating.
 - The qualitative and quantitative composition of the mixed excipient should be submitted, the specifications of the mixture as a whole and of each component should be stated.
 5. Excipients of natural origin, so called "natural" products have often undergone some kind of chemical treatment.

In general and if relevant for the quality control of the product, data should give an outline of the operations carried out to obtain and to purify the product, and any special characteristics: decomposition products, specific impurities, chemical substances used during the treatment with residual limits, methods of sterilisation or decontamination, with a description of the effect of these processes on the excipient (e.g. modification of the physical structure).

6. Flavouring agents (flavours and aromatic substances) are either natural products and/or products obtained by chemical synthesis. Because of the complexity of their composition, it is only necessary to describe the general qualitative composition mentioning the main constituents with an appropriate process of identification to ensure the consistency of the composition (in particular, identification of the main constituents and if necessary carriers). Most constituents of artificial flavours have internationally accepted purity criteria in food use (FAO/WHO). Reference to these standards is acceptable for medicinal products.
7. An adjuvant is a substance that helps and enhances the pharmacological effect of a drug or increases the ability of an antigen to stimulate the immune system.

附則1

添加剤の種類及びそれらに対する要求事項

1. 単一化学物質である添加剤。例えば、有機酸、無機酸及びそれらの塩、糖類及びアルコール類。
それらは、特別な技術的特性を付与する物理的処理を施されたものかもしれない(例えば、微粉碎化)。
2. 技術的な特性を付与するために特別な化学処理を受けたもの含む、化学的に変化した添加剤。(例えば、加工でんぷん)。

このような添加剤については、処理が施されていない添加剤と混同をさけるために名称及び品質を定義するべきである。

3. 化学的に関連した物質の混合物、例えば、ポリオールエステル類(モノ、ジ、トリ エステルの混合物)、水素化グルコース・シロップ、マルチトール・シロップ
 - 許容限界に関する記載と共に各構成成分の性質及び含量
 - 技術的な基準(製剤の性能に対する適切な基準)
 - 適切な場合においては、存在する可能性のある添加物及びそれらの品質
4. 直打法又はフィルムコーティング等に用いられ、直に使用できるように調製された混合添加剤
 - 混合添加剤の定性的及び定量的な構成が提出されるべきである。混合物の規格は全体及び各構成成分について記載されるべきである。
5. 天然起源の添加剤、いわゆる天然品("natural" products)は、しばしばある種の化学処理が施される。

一般に、及び製品の品質管理において適切な場合、製品を得るため及び精製のために行われた操作の概要、並びに特性：分解物、特定の不純物、処理に使用された化学物質と残留の限度、滅菌又汚染除去の方法について、添加剤に及ぼすこれら工程の影響(例えば、物理構造の変化)に関する説明と共に、データを示すべきである。
6. 矯味矯臭剤(香料及び芳香剤)は、天然品又は化学合成で得られた製品である。構成が複雑であることから、構成の一貫性を保証するための適切な同定プロセス(特に主成分及び必要ならば担体の確認)を含め、主成分に言及した一般的な定性的構成のみ記載する必要がある。人工香料の多くの成分は、食品用途(FAO/WHO)の純度基準が国際的に適応されている。医薬品においてもこれらの基準を参照することが許容される。
7. アジュバントは、医薬品の薬理学的効果を促進又は増強、あるいは、免疫系を刺激するための抗原の能力を増強させる物質である。

ANNEX 2

附則2

ANTIOXIDANTS & ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES

酸化防止剤及び抗菌性保存剤

For each antioxidant and antimicrobial preservative the application should contain:

- reason for inclusion and justification of level of inclusion
- proof of safety and efficacy
- the method of control in medicinal product (not applicable for synergists e.g. sodium edetate)
- levels on storage of broached and unbroached containers
- details on the labelling of the medicinal product

The safety of the antioxidant or antimicrobial preservatives should be supported by bibliographic and/or experimental data unless the antioxidant or antimicrobial preservative is well known and generally used at same concentrations and by the same route of administration.

酸化防止剤及び抗菌性保存剤について、申請書には以下の内容を含むべきである。

- 添加の理由及び添加量の妥当性
- 安全性と有効性の証明