

# 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き

—規制情報並びに Q&A—

平成 28 年 10 月 3 日発行

日本医薬品添加剤協会 安全性委員会



## 手引きの発行にあたって

医薬品の製剤技術の高度化や剤形の多様化などとともに、従来にない機能や技術の進歩はめざましく、医薬品添加物は、その一助となっている。製剤の高度化は新たな構造の添加物を開発によるだけでなく、既存の添加物を新たな用途や投与経路による利用、使用前例を超えた製剤等で有用性を高める。

医薬品添加物は、日本薬局方（局方）では、「製剤に含まれる有効成分以外の物質で、有効成分及び製剤の有用性を高める、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、又は使用性を向上させるなどの目的で用いられる。製剤には、必要に応じて、適切な添加剤を加えることができる。ただし、用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない。また、添加剤は有効成分の治療効果を妨げるものであってはならない。」とされる。

これらを集約すると、「①製剤の有用性（安定性等）を高める、②薬理作用を期待するものでなく、③無害で、④治療効果を妨げない」のうち、「③の無害（安全性）に加えて、②の薬理作用がない、④の治療効果を妨げない」の 3 項目に直接あるいは間接的に安全性に係わり、重要な役割を担っている。新添加物の安全性に係わる資料は医薬品の製造販売承認申請書に示されているが、効率的な開発には試験実施法の選択や条件などについて理解を進める必要がある。

弊協会では、毎年開催される医薬品添加剤セミナーにおいて安全性に係わる試験法や実施への考え方を PMDA 担当者より見解を戴いている。安全性に係わるセミナー講演も約 10 年に及んだ。この機会に質疑応答（Q&A）形式でまとめることになった。冊子を作るにあたり、製造販売承認申請のための添加物の安全性に係わる試験資料や申請のための留意点、海外の医薬品や医薬品以外の添加物のガイドライン情報も加えた。

添加物の用途に応じた投与経路の変更、投与量の増量、医薬品添加物以外からの転用、さらに、全く新たな有用性のために開発される新規の物質等々の安全性試験方法やリスクへの考え方の手がかりとして、一助となることを望んでやまない。

なお、本手引きは安全性委員会で使用するためにまとめた内部資料で考え方や完全性を保証するものではなく、それぞれの最新の原資料で判断ください。



## 目次

手引きの発行にあたって

目次

I.	医薬品添加物と関連情報	1
(I)	添加物の用途	1
(II)	製剤と添加物の投与経路	1
(III)	海外を含む安全性に係わるガイドライン	2
1.	欧州	3
2.	米国	4
(IV)	添加物の安全性に係わる関連情報	6
II.	新添加物の製造販売承認申請に添付すべき安全性資料の作成	7
(I)	医薬品の製造販売承認申請書に添付すべき安全性（非臨床試験）資料	7
1.	医薬品の承認申請書に添付すべき資料について	7
2.	医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について	10
3.	原薬等登録原簿（MF：マスターファイル）	11
4.	規制当局通知による質疑応答集（Q&A）	11
(II)	新添加物に関する規制並びに留意点のまとめ	13
1.	申請資料を求められる添加物（新添加物）について	13
2.	資料を作成するための留意点	13
III.	添加物の安全性に係わる質疑応答（Q&A）	14
1.	安全性データに関する基本的な考え方	14
2.	投与経路について	18
3.	使用前例について	20
4.	試験実施について	24
5.	安全性評価データの活用	26
6.	その他	28
IV.	安全性に係わる資料	31



## I. 医薬品添加物と関連情報

医薬品の多様な製剤設計では、一般的に剤形（投与経路）や用途における添加物の選択には安全性情報は欠かせないものである

医療用医薬品添加物は、医薬品製剤として医師より処方されるため、患者自身による選択や中断は困難であり、消費者の嗜好により選択や中断が容易な他の添加物と異なる。また、医薬品は治療が終了すれば、使用されないが、長期間の適用が避けられない患者や他の医薬品にも同じ添加物が含まれること等、長期間の安全性も視野に入れなければならない。

医薬品製剤の安全性は、有効成分では薬理作用による治療効果との比較であり、添加物では、製剤への用途や投与経路における無害が求められる。既存の添加物では、使用前例となる特定の投与経路における最大使用量以内の適用では安全性（無害）が担保されているとみなされる。我が国で求められる非臨床安全性試験は次項とし、此处では添加物の安全性に係わる用途や投与経路並びに海外における非臨床安全性試験ガイドラインについて述べる。

### (I) 添加物の用途

添加物の用途（資料-1）は複数にまたがることも珍しく、次の①から④に分けると、安全性について①と②では臨床使用量で薬理作用を示さず、有効成分の治療効果に影響を及ぼさないこと、③は嗜好性に沿った最小量、④は生体における量的な制限等が示唆される。

#### ① 主に製剤化の用途

界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、カプセル皮膜、可溶（化）剤、基剤、結合剤、崩壊剤、溶解補助剤、光沢化剤、コーティング剤、剤皮、支持体、充填剤、消泡剤、乳化剤、懸濁（化）剤、湿潤剤、賦形剤、浮遊剤、流動化剤、接着剤、咀嚼剤、糖衣剤、軟化剤、燃焼剤など

#### ② 主に安定化の用途

安定（化）剤、還元剤、抗酸化剤、防湿剤、防錆剤、防腐剤、保存剤など

#### ③ 色や臭い、味覚

着色剤、着香剤・香料、清涼化剤、芳香剤、甘味剤、矯味剤など

#### ④ 生体への適応化の用途

改良剤、効力増強剤、持続化剤、揮発補助剤、湿潤調整剤、増強剤、吸着剤、等張化剤、緩衝剤、pH調整剤、無痛化剤、共力剤など

添加物の安全性評価については、化学的な反応性で分類する報告<sup>2)</sup>もみられる。

また、医薬品等に使用することできるタール色素については省令（資料-2）を参照ください。

### (II) 製剤と添加物の投与経路

製剤の投与経路を局方（製剤各条）の分類表記を左側に、添加物の使用前例（最大使用

1) 井上哲男, 医薬品添加物の現状と課題, 実用医薬品添加物, 医薬品添加物研究会編, 化学工業社, 東京, 1974

2) Pifferi G and Restani P, The safety of pharmaceutical excipients, *Il Farmaco*, 2003; 58: 541-550

量) となる投与経路を右側に示す。

- ① 経口投与する製剤→添加物：経口投与  
錠剤（口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠）、カプセル剤、顆粒剤（発泡顆粒剤）、散剤、経口服液剤（エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤）、シロップ剤（シロップ用剤）、経口ゼリー剤
- ② 口腔内に適用する製剤→添加物：舌下に適用する製剤、歯科外用及び口中用剤等  
口腔用錠剤（トローチ剤、舌下錠、バツカル錠、付着錠、ガム剤）、口腔用スプレー剤、口腔用半固形剤、含嗽剤
- ③ 注射により投与する製剤→添加物：静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、動脈内注射、脊椎腔内注射、皮内注射、歯科注射、局所麻酔注射、その他の注射  
注射剤（輸液剤、埋め込み注射剤、持続性注射剤）
- ④ 透析に用いる製剤→添加物：人工透析  
透析用剤（腹膜透析用剤、血液透析用剤）
- ⑤ 気管支・肺に適用する製剤→添加物：吸入剤  
吸入剤（吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤）
- ⑥ 目に投与する製剤→添加物：眼科用剤、その他の注射  
点眼剤、眼軟膏剤
- ⑦ 耳に投与する製剤→添加物：耳鼻科用剤  
点耳剤
- ⑧ 鼻に適用する製剤→添加物：耳鼻科用剤  
点鼻剤（点鼻粉末剤、点鼻液剤）
- ⑨ 直腸に適用する製剤→添加物：直腸、膣、尿道に適用する外用剤、その他の内用  
坐剤、直腸用半固形剤、注腸剤
- ⑩ 膣に適用する製剤→添加物：直腸、膣、尿道に適用する外用剤  
膣錠、膣用坐剤
- ⑪ 皮膚などに適用する製剤→添加物：一般外用剤、その他の外用、経皮吸収で全身作用と期待する製剤  
外用固形剤（外用散剤）、外用液剤（リニメント剤、ローション剤）、スプレー剤（外用エアゾール剤、ポンプスプレー剤）、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤（テープ剤、パップ剤）

その他、添加物特有な投与経路の製剤として溶解剤、殺虫剤もある。

### (III) 海外を含む安全性に係わるガイドライン

我が国における添加物の非臨床安全性（試験）に係わる資料は、基本的に承認販売承認申請の要件として捉えられているが、海外では、新添加物の開発手順に注目して、非臨床試験の実施時期と治験との関係に係わるガイドラインが公開されている。また、新医薬品有効



成分の承認審査のための国際的に統一、調和（ICH<sup>3)</sup>）された試験実施方法や、提出書類の標準書式のガイドライン（資料-5）への準拠も参考となる。

## 1. 欧州

欧州では、1997年に IPEC Europe（国際医薬品添加剤協会 欧州）による「新添加物の安全性評価のための推奨ガイドライン<sup>4)</sup>」（資料-4）で、非臨床試験の実施時期と治験との関連を Step 0～3 で示している。なお、欧州規制当局（EMA）による非臨床試験のガイドラインは公開されていないが、安全性に与える影響が大きい品質についての規制に注力している。

臨床予定投与経路における非臨床安全性試験の推奨手順のまとめを示す。

表 1 IPEC 欧州の推奨ガイドラインにおける試験の実施時期と試験種

試験	臨床投与経路における毒性試験のまとめ						
	経口	経粘膜	経皮	外用/ 局所	非経口	吸入/ 経鼻	点眼
Step 0 : ADME（動態）	R	R	R	R	R	R	R
Step 1 : 基本的な毒性セット							
急性毒性（臨床予定経路）	R	R	R	R	R	R	R
眼刺激性		R	R	R	R	R	R
皮膚刺激性		R	R	R	R	R	R
皮膚感受性	R	R	R	R	R	R	R
急性非経口毒性	—	—	—	—	R	—	—
投与局所評価	—	R	R	R	R	R	R
呼吸器感受性	—	—	—	—	—	C	—
光毒性/光アレルギー	—	—	C	C	—	—	—
遺伝子突然変異（Ames 試験）	R	R	R	R	R	R	R
染色体異常	R	R	R	R	R	R	R
小核試験	R	R	R	R	R	R	R
4週反復投与（2種）予定臨床経路	R	R	R	R	R	R	R
Step 2 :							
3ヵ月反復投与（最適な動物種）	R	R	R	R	R	R	R
催奇形性（ラット及び/又はウサギ）	R	R	R	R	R	R	R
遺伝毒性	R	R	R	R	R	R	R
Appendix 3							
6-9ヵ月慢性毒性（げっ歯類、非げっ歯類）	C	C	C	C	C	C	C
妊娠前・妊娠初期投与（Segment I）	R	R	R	R	R	R	R
周産期・授乳期投与（Segment III）	C	C	C	C	C	C	C
光がん原性	—	—	C	C	—	—	—
がん原性	C	C	C	C	C	C	—

注：R；必要な項目、C；検討すべき項目

Step 0：初期評価

Step 1：臨床適用期間 2 週間未満、Step 2：臨床適用期間 4 週間未満、Step 3：臨床適用期間 4 週間以上

3) ICH：日米 EU 医薬品規制調和国際会議

4) 原題：The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients

## 2. 米国

米国では、1996年にIPEC USAより推奨ガイドライン「医薬品添加物の安全性評価における新しい試み<sup>5)</sup>」が公開され、医薬品添加物の開発には非臨床安全性試験の実施時期の設定と国際的に調和のとれた試験の確立が効率的と指摘している。その後、2000年にUSP（米国薬局方）より既承認医薬品有効成分との「添加物の生物学的安全性評価ガイドライン<sup>6)</sup>」、2005年に米国FDA（食品医薬品局）より新有効成分との「医薬品添加物の安全性評価のための非臨床試験ガイダンス<sup>7)</sup>」が発出された。

### USPガイドライン：

有効成分は承認され、治験は終了していることから、添加物の開発の進め方としては、治験の時期と非臨床試験実施時期が明確なのが特徴である。

Step 1では、基本的な毒性試験（経口投与及び臨床予定経路の急性毒性、臨床予定経路での反復投与、*in vitro* 遺伝毒性試験、経口投与又は適切な投与経路における単回又は反復投与のADME/PK）の実施、

Step 2では、Step 1の成績に基づいてヒトにおける単回投与の成績の評価を行う。

Step 3はチェックポイントで、上記及び予定投与経路における影響と投与状況の評価を行い、短い半減期（診断薬等）の単一製剤での使用が容認される。

Step 4では、追加試験（適切な動物種の投与経路における亜慢性投与の影響及び胚・胎児発生試験、追加の*in vitro* 及び*in vivo* 遺伝毒性）を行う。

Step 5では、上記の成績にもよるが、有効成分との治験の一部として、又は添加物単独での治験を考察する。

Step 6はチェックポイントで、上記の成績の全てを評価する。短期間の反復投与における種々の製剤（抗生物質等）での使用が容認される。注射が目的でない添加物の動態試験（ADME/PK）で吸収が認められない場合には、30日から90日間連日投与試験成績での使用が容認される。

Step 7では、追加試験は慢性的に連日あるいは間欠的に使用する製剤のために行い、長期間に及ぶもので次のようなものである。

- ・適切なほ乳類げっ歯類の亜慢性及び長期間毒性試験成績
- ・生殖毒性試験
- ・その他の試験成績、ヒトにおける投与データ、及び長期間毒性、又はげっ歯類がん原性

臨床投与経路ごとの非臨床試験を表2に引用する。

5)原題：A New Approach to the Safety Assessment of Pharmaceutical Excipients

6)原題：<1074> EXCIPIENT BIOLOGICAL SAFETY EVALUATION GUIDELINES

7)原題：Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

表 2. 米国 USP の添加物ガイドラインの実施時期と試験種

試験	臨床投与経路					
	経口	経粘膜	外用/局所/ 経皮	注射*	吸入/ 経鼻	点眼
<b>基本的な毒性データ</b>						
急性経口毒性	R	R	R	R	R	R
急性経皮毒性	R	R	R	R	R	R
急性吸入毒性	C	C	C	C	R	C
眼刺激性	R	R	R	R	R	R
皮膚刺激性	R	R	R	R	R	R
皮膚感受性	R	R	R	R	R	R
急性注射毒性	—	—	—	R	—	—
投与局所評価	—	—	R	R	—	—
呼吸器感受性	—	—	—	—	C	—
光毒性/光アレルギー	R	-	R	R	R	—
遺伝毒性試験	R	R	R	R	R	R
ADME/PK (臨床予定経路)	R	R	R	R	R	R
28日反復投与(2種) 予定臨床経路	R	R	R	R	R	R
<b>追加データ：短期又は中期間反復投与</b>						
90日反復投与(最適な動物種)	R	R	R	R	R	R
胎児毒性	R	R	R	R	R	R
追加検査	C	C	C	C	C	C
遺伝毒性試験	R	R	R	R	R	R
免疫抑制試験	R	C	C	R	C	C
<b>追加データ：長期の中間又は慢性投与</b>						
慢性毒性(げっ歯類、非げっ歯類)	C	C	C	C	C	C
生殖毒性	R	R	R	R	R	R
光がん原性	C	—	C	C	C	—
がん原性	C	C	C	C	C	C

R: Required (必要な資料項目)

C: Conditional (実施を検討すべき項目)

\* 静脈内、筋肉内、皮下、髄腔内、など

**FDA ガイダンス：**

新有効成分との添加物の開発では、原則として非臨床試験の実施時期と試験種は有効成分の安全性評価のための ICH ガイドラインに沿ったものとなる。非臨床試験と実施時期を以下のようにまとめる。

**初期評価：**

安全性薬理コアバッテリー

**短期臨床適用：**

急性毒性(げっ歯類、非げっ歯類、予定経路、反復投与試験で十分な用量設定がされている場合には本試験の省略が可能)

#### ADME(臨床予定経路)

一連の標準遺伝毒性

1 ヶ月毒性(げっ歯類、非げっ歯類、臨床予定経路)

げっ歯類の全てのフェーズの生殖能を評価できる 1 試験

非げっ歯類の催奇形性試験

#### 中期臨床適用：

短期臨床適用試験(1 ヶ月試験の省略が必要に応じて可能)

3 ヶ月毒性(適切な経路、げっ歯類及び非げっ歯類)

非経口試験 (検討項目)

#### 長期臨床適用：

短期・中期臨床適用試験(1 ヶ月、3 ヶ月試験の省略が可能)

6 ヶ月毒性 (適切な経路、げっ歯類)

慢性毒性(適切な経路、非げっ歯類)

がん原性(げっ歯類 2 種、又はげっ歯類 1 種と例えばトランスジェニックモデル、検討項目)

Drug Master File (DMF) による治験のための申請書について「添加物マスターファイルガイド<sup>8)</sup>」(資料-5) が 2004 年に IPEC USA から示されている。

#### (IV) 添加物の安全性に係わる関連情報

医薬品添加物について日本薬局方(局方)、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格(薬添規)、医薬品添加物事典(日本医薬品添加剤協会編集；薬事日報社)、医薬品添加物ハンドブック(日本医薬品添加剤協会訳編；薬事日報社)がヒトにおける適用の有無を確認するために参考となる。また、直近の情報としては PMDA Web の医療用医薬品の承認情報や添付文書情報も役立つ。海外では、EP<sup>9)</sup>、USP/NF<sup>10)</sup>である。

医薬品添加物に記載されている添加物であっても最大使用量(使用前例)を超える、又は新投与経路では、安全性に係わる資料が求められるため、規制当局の通知(資料-6, 7)や医薬品添加物事典による調査、あるいは規制当局との面談での確認を推奨する。なお、使用前例の最大使用量については、次章で解説する。

その他の添加物については、医薬部外品原料規格 2006<sup>11)</sup>、医薬部外品の添加物リスト<sup>12)</sup>、

---

8) 原題：Excipient Master file Guide

9) European Pharmacopoeia

10) the United States Pharmacopeia and the National Formulary

11) 「医薬部外品原料規格 2006 について」(平成 18 年 3 月 31 日付け局長通知、薬食発第 0331030 号)

12) 「医薬部外品の添加物リスト」(平成 20 年 3 月 27 日付け課長通知、薬食審査発第 0327004 号)、補遺 1～3

化粧品基準<sup>13)</sup>、食品添加物リスト<sup>14)</sup>（指定添加物、既存添加物、天然香料、一般飲食物添加物）及び使用基準、食品添加物公定書でヒトの適用経験のある添加物が検索できる。また、非臨床安全性試験に係わるガイドラインは食品添加物（資料-8）、化学物質（OECD：資料-9）、化粧品（資料-10）でも公開されており、医薬品に用いる場合には参考となる。

データベースについては、医薬品添加物を含む 17 の毒性データベースをまとめた TOXNET には、TOXLINE に約 400 万件の安全性文献、DART には生殖発生毒性、CCRIS では 8000 物質のがん原性データ、GENE-TOX には 3000 物質の遺伝毒性データなどが収録されている。また、食品添加物情報サイト（資料-8）や化学物質全般について規制当局による安全性評価報告書は INCHEM、米国の NTP（National Toxicology Program）の毒性試験報告書が参考になる。

その他、小児製剤のための添加物への安全性情報として STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database（資料-11）が立ち上がり、充実してきた。

## II. 新添加物の製造販売承認申請に添付すべき安全性資料の作成

新添加物の製造販売承認は、現在のところ、医薬品添加物自体の事前評価は行われていない。そのため新添加物の審査はその成分が医薬品に配合されたときに、医薬品の有効性、安全性及び品質への影響も含めて評価されるものであり、新添加物を単独で承認した事例はない。欧米でも同様である。新添加物の承認申請資料は、新有効成分又は既承認医薬品との配合で開発されるため医薬品の製造販売承認申請資料に準じているのが実情である。そのため安全性資料に係わる資料を含めた全体像をまとめる。

### (I) 医薬品の製造販売承認申請書に添付すべき安全性（非臨床試験）資料

医薬品添加物を含む医薬品の承認申請書に添付すべき資料は「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日付け局長通知、薬食発 1121 第 2 号）に示されている（資料-12）。

#### 1. 医薬品の承認申請書に添付すべき資料について（資料-12）

規制対象は、新医薬品、医療用医薬品、要指導医薬品、一般用医薬品、新有効成分含有医薬品、新投与経路医薬品、新効能医薬品、バイオ後続品、新剤系医薬品、新用量医薬品、剤型追加に係わる医薬品、配合剤、新医療用配合剤、類似処方医療用配合剤、生物製剤等、要指導(一般用)新有効成分含有医薬品等々である。

承認申請資料は次の表 3 に掲げる項目で、安全性に係わる資料は「へ」に該当する。資

13) 「化粧品基準」（平成 12 年 9 月 29 日付け厚生省告示第 331 号）

14) 厚生労働省 Web 食品添加物のリスト（ホーム > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 食品 > 食品添加物）

料の作成するためには「安全性に関する非臨床試験の基準（GLP）<sup>15)</sup>及び申請資料の信頼性の基準<sup>16)</sup>を遵守しなければならない。ただ、添加物の安全性に係わる成績は「ロ」、「ニ」、「ホ」の資料で必要に応じて記載される。

表 3.

左欄	右欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 // 2 製造方法 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績 //
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項 //

15) 「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 26 年 7 月 30 日付け厚労省省令第 87 号）

16) 薬機法施行規則「申請資料の信頼性の基準」第 43 条（平成 17 年 7 月 25 日付け厚労省令第 121 号）

なお、安全性に係わる試験を実施した場合には、「イ」の経緯では試験種と試験期間の記載のため非臨床試験は適正な実施時期<sup>17)</sup>に行われなければならない。また、「ロ」の規格では、新添加物が含まれる場合には、規格を含めて安全性に係わる成績が求められる。さらに、申請書ではCTD（コモンテクニカルドキュメント）書式<sup>18)</sup>を遵守して記載する。

因みに、新有効成分では、治験に入る前と申請時点で安全性に係わる試験の実施時期と反復投与試験の期間が定められている。新規の添加物を開発する場合のために、概略を以下に示す。

表 4 有効成分の毒性試験の実施時期

毒性試験	終了時期
単回投与毒性	臨床第 III 相試験開始まで
反復投与毒性	表 5、6 を参照
遺伝毒性	臨床第 II 試験まで
がん原性	製造販売承認後に結論が出せる。
生殖発生毒性	男性：反復投与毒性で雄生殖器の検討がされていれば、雄受胎能試験前に治験が可能 妊娠の可能性のない女性：反復投与毒性で雌生殖器の検討がなされていれば、生殖発生毒性試験を実施していなくても治験が可能 妊娠可能な女性：胚／胎児への意図しない曝露リスクを明確（生殖発生毒性試験成績他）にして最小限にする。
刺激性	経口：新規媒体では治験開始まで 非経口：臨床第 III 相試験開始まで
その他の毒性	免疫毒性：臨床第 III 相試験開始まで 光毒性：臨床第 III 相試験開始まで

表 5 有効成分の反復投与試験の期間（治験実施時）

臨床試験の最長期間	臨床試験を実施するのに推奨される反復投与毒性試験の最短期間	
	げっ歯類	非げっ歯類
2 週間まで	2 週間 <sup>a</sup>	2 週間 <sup>a</sup>
2 週間を超えて 6 ヶ月まで	臨床試験期間と同じ <sup>b</sup>	臨床試験期間と同じ <sup>b</sup>
6 ヶ月を超える	6 ヶ月 <sup>b,c</sup>	9 ヶ月 <sup>b,c,d</sup>

- a. 米国では、2 週間の毒性試験の代わりに拡張型単回投与毒性試験（脚注 c）でも単回投与の臨床試験が支持される。14 日未満の臨床試験は臨床試験と同じ期間の毒性試験により支持される。
- b. げっ歯類の 3 ヶ月投与試験及び非げっ歯類の 3 ヶ月投与試験成績が得られており、臨床投与期間が 3 ヶ月を超える前にげっ歯類及び非げっ歯類の慢性毒性試験の全てのデータが得られる場合には、各極の臨床試験実施手順に矛盾しない限りにおいて、3 ヶ月を超える臨床試験を開始することができる。生命を脅かす疾病又は重篤な疾病を対象にした臨床試験、あるいは個々の事例に応じて、げっ歯類の慢性毒性試験成績並びに非げっ歯類の慢性毒性試験における生存中及び剖検のデータに基づき、上記

17) 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施 についてのガイダンス」について（平成 22 年 2 月 19 日付け課長通知、薬食審査発 0219 第 4 号）

18) 「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について」（平成 21 年 7 月 7 日付け課長通知、薬食審査発 0707 第 3 号）及び別添 1（CTD 通知の記）並びに別添 2（CTD 通知の別紙）

の臨床試験期間の延長が認められることがある。その際、非げっ歯類の全臓器の病理組織学的検査結果はその後3ヶ月以内に得られるべきである。

- c. 主たる対象患者が小児であり、すでに実施した動物試験（毒性学あるいは薬理学）において標的器官の発達に対する懸念が示される場合がある。そのような場合、状況によっては、幼若動物を用いた長期間の毒性試験が慢性毒性試験として適切なことがある。
- d. EUにおいては、6ヶ月間の非げっ歯類の毒性試験によって6ヶ月を超える臨床試験実施できるとされている。ただし、6ヶ月よりも長期間の毒性試験がすでに実施されている場合には、別途に6ヶ月の試験を実施することは適切ではない。  
 下記の例では、日本及び米国においても、6ヶ月間までの非げっ歯類の毒性試験が適切であると考えられる。  
 免疫原性あるいは不耐性の問題から、長期間の毒性試験が困難な場合  
 例えば、片頭痛、勃起不全あるいは単純ヘルペスの治療のように、臨床試験の期間としては6ヶ月を超えるが、短期間の薬物暴露を繰り返す場合  
 がん再発のリスクを低減するために長期間投与される薬の場合  
 平均余命が短いと考えられる適用疾患に対する薬の場合

表6 有効成分の反復投与試験の期間（承認申請時）

臨床適用における使用期間	げっ歯類	非げっ歯類
2週間まで	1ヶ月	1ヶ月
2週間を超えて1ヶ月まで	3ヶ月	3ヶ月
1ヶ月を超えて3ヶ月まで	6ヶ月	6ヶ月
3ヶ月を超える	6ヶ月 <sup>c</sup>	9ヶ月 <sup>c,d</sup>

表1の脚注c及びdについては原文参照。

## 2. 医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について（資料-13）

次に掲げる事項に該当する場合には、添付資料の一部を省略することが可能である。

### 添付資料の省略の取扱い

#### (1) 塩、エステルについて

有効成分の活性（有効性及び毒性）本体の化学的基本骨格が既承認医薬品等と同一（すなわち、酸塩又は金属塩であって酸又は金属が異なるもの、エステルであって活性本体でないアルコール基又は酸基が異なるもの）であり、効能・効果、用法・用量、毒性、副作用、薬理作用等が当該既承認医薬品等とほぼ同等と推定される医薬品については、当該有効成分と既承認医薬品等との体内動態（特に吸収）の類似の程度により、原則として以下の添付資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

##### ア 毒性

反復投与毒性（長期）、生殖発生毒性、がん原性に関する資料

##### イ 薬理作用

効力を裏付ける試験、副次的薬理・安全性薬理に関する資料

##### ウ 吸収、分布、代謝、排泄

分布、代謝、排泄に関する資料



## (2) 投与経路の変更

## ア 毒性

投与経路の変更により、変更前の投与経路に比し医薬品の全身への暴露が増大しない場合には、原則として反復投与毒性（長期）、生殖発生毒性、がん原性に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

なお、投与経路の変更に伴い当該医薬品が長期に使用されるようになる場合には、相応の期間の反復投与毒性に関する資料及び必要に応じがん原性に関する資料を提出する必要がある。

## イ 吸収、分布、代謝、排泄

原則として、医薬品が体循環血中に入った後の分布、代謝、排泄に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

## 3. 原薬等登録原簿（MF：マスターファイル）

医薬品及び医療機器の承認審査において、申請者以外の者（MF登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該 MF 登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図る制度である（資料-14）。

## 登録対象：

1. 医薬品原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤
3. 医療機器原材料
4. ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の製造に関連するもの（細胞、培地、培地添加物等）
5. 容器・包装材

## 登録事項：

製造所の名称等の登録音正記載情報の他、製造方法、製造工程管理、品質管理試験、規格及び試験方法、安定性試験、非臨床試験（主として新添加剤）である。書式等については原通知を参照ください。

## 4. 規制当局通知による質疑応答集（Q&amp;A）

[用語の定義]（資料-15）

Q2. 局長通知第1の2(5)「皮下・筋肉内」との記載は、皮下から筋肉内投与への変更は投与経路の変更に当たらないことを意味していると解釈してよいか。また、点耳と点鼻についてはどうか。

(答)

皮下と筋肉内については、両方で薬物動態のプロファイルや用法・用量が異なる場合には投与経路の変更にあたるものとして取扱う。また、点耳と点鼻は異なる投与経路として取扱う。

[新添加物] (資料-15)

Q12. 新添加物を含有する医薬品の承認申請に当たっては、毒性に関する資料については、具体的にどの程度の資料を添付したらよいのか。

(答)

原則として局長通知別表1のニ1～4の資料の提出を要するが、正当な理由がある場合は、一部の資料を省略できることがある。申請医薬品の性質に応じて、配合する添加物の安全性評価に必要と考えられる資料を準備すること。また、全ての試験を自社で実施することは必ずしも要しないが、当該添加物に関して入手可能な情報（外国の文献、総説を含む。）は全て収集し、提出されたい。

[添付資料の省略] (資料-15)

Q13. 課長通知2に記載された塩・エステル違い、投与経路変更以外の場合でも添付資料の省略が可能な場合があることを確認したい。

(答)

局長通知の記の第2の5にも記載のとおり、実施する意味のない試験に関する資料については添付の必要はない。

[承認申請書の記載事項] (資料-15)

Q24. 課長通知6にある「公定書」の範囲を示していただきたい。

(答)

公定書とは、日本薬局方、生物学的製剤基準、日本抗生物質医薬品基準及び放射性医薬品基準を指す。また、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、日本薬局方外生薬規格、体外診断用医薬品原料規格、殺虫剤指針、食品添加物公定書、化粧品原料基準及び医薬部外品原料規格についてもこれに準じて成分規格を記載できる場合があるが、この場合には、公定書に同様のものが収載されているか否かや、申請医薬品の投与経路、使用目的等を考慮し、適切な規格であるか考慮する必要がある。

<原薬等登録原簿(MF)> (資料-16)

Q35

MF 登録している原薬が米国薬局方(USP) や欧州薬局方(EP) に収載されており、USP や EP の規格及び試験方法を登録している場合には、USP や EP が改正されるたびに、MF の登録内容の変更が必要となるのか。

## A 35

MFに登録する規格及び試験方法は実際に行っている試験方法を記載するので、USP や EP の改正により実際の試験方法が変更になるのであれば、MF の内容も変更する必要がある。

## (II) 新添加物に関する規制並びに留意点のまとめ

## 1. 申請資料を求められる添加物（新添加物）について

製造販売承認申請が必要となる添加物は、該通知の「第2の10 既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出することを必要とする。」とある（資料-12, 13）。

使用前例のない添加物として、

- ① 新規の構造の添加物、
- ② 医薬品として用いられたことのない添加物、
- ③ 前例があっても規格の異なる添加物が示唆される。

さらに、

- ④ 使用前例があっても新しい投与経路、
- ⑤ 前例を上回る添加物の製剤への適用に関しても安全性に関する資料が必要となる。

具体的に使用前例のない添加物の例とは

- ・ 食品、化粧品に前例のある添加物を医薬品に経口、外用に添加する場合でも、医薬品添加物として前例のない添加物
- ・ 医薬部外品で使用実績のある添加物も新添加物
- ・ 外国で医薬品として使用されていても、国内で使用実績のない添加物
- ・ 日本薬局方に適合しない新材質の容器についても新添加物

これら新添加物の安全性に係わる資料は、「へ」に該当する① 単回投与毒性、② 反復投与毒性、③ 遺伝毒性、④ がん原性、⑤ 生殖発生毒性、⑥ 局所刺激性、⑦ その他の毒性」となるが、④と⑦は次項によれば、必須とはされていない。また、各資料の詳細な毒性試験系や実施時期は明らかにされていないが、医薬品（有効成分）の ICH 毒性試験ガイドラインが参考となる（前項を参照ください）。

2. 資料を作成するための留意点

規制情報より全体像をまとめる。

- ① 添加物の資料については、現在、全てを自社で試験を実施することは要求されていないが、当該添加物に関して入手可能な情報(外国の文献、総説を含む)は全て収集し、提出する。(資料-15)

- ② 安定性に関する資料については、原則として新添加物単独での試験結果等の提出が必要であるが、合理的な理由があれば、当該添加物の製剤中での安定性を示す資料をもってそれに代えることができる。
- ③ 毒性に関する資料は、信頼できる実験であれば、公表文献を使用可能である。(資料-13)
- ④ 毒性に関する資料は、原則として単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性の資料の提出を要するが、正当な理由がある場合は、一部の資料を省略できることがある。(資料-15)
- ⑤ 申請医薬品の性質に応じて、配合する添加物の安全性評価に必要と考えられる資料を準備すること。(資料-15) 例えば、外用の新添加物の場合は、上記の資料のほか、局所刺激に関する資料(皮膚一次、累積刺激、眼粘膜刺激、国内で実施されたヒトパッチテスト)が必要である。
- ⑥ 新たに安全性試験を行う場合は、GLP 適合データであること (資料-12)。
- ⑦ 新添加物を含有する製剤が承認された場合、承認された製剤の用法及び用量下における 1 日最大使用量に含まれる添加物量までが、使用前例として他の製剤でも同一投与経路において使用が原則として可能とされる。短期使用が目的でも、他の製剤で長期の使用が行われる可能性があり、申請に際しては長期の安定性及び安全性について担保できるデータ・文献等が必要であり、ケース・バイ・ケースの場合もある。

なお、資料のまとめ方については、ICH CTD 書式に従う方法と従わない場合が受け入れられている (資料-17)。

なお、新添加物の申請に原薬等登録原簿 (MF) の安全性に係わる情報を加えた事例もある。

### III. 添加物の安全性に係わる質疑応答 (Q&A)

医薬品添加物の承認申請に必要な資料や安全性の考え方について PMDA 担当者による解説を医薬品添加剤セミナー (セミナーと略す) 講演資料よりまとめた。なお、有効成分のガイドラインの改定や新たな通知が発出されて、現時点では適応できない可能性もあるが、解説時の原文を引用したので、セミナー講演時期を確認ください。

#### 1. 安全性データに関する基本的な考え方

##### (1) 申請に必要な安全性データ

質問 (Q) : 新添加物の申請に際して必要な安全性データをご教示ください。

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 安全性データについてですが、以下のデータが必要となります。
- まず、一般毒性試験として、単回及び反復投与毒性試験があります。反復投与毒性試験につきましては、新添加物が承認された場合、他の製剤でも使用が可能になることから、申請する製剤の臨床使用期間が短期間であっても、十分な長期投与のデータが必要となります。
- その他に生殖発生毒性及び遺伝毒性のデータが必要で、外用剤などではその他に局所刺激性試験、ヒトにおけるパッチテスト等のデータが必要です。
- これらのデータにつきましては、自社で実施したデータの他に十分な信頼性があれば文献等において公表されたデータを利用することも可能です。

## (2) 具体的な安全性試験データ

質問 (Q)：医薬品添加剤の安全性評価に必要なデータは何か？

解説 (A：2016年第15回セミナー)：

- 単回投与毒性
- 反復投与毒性
- 生殖発生毒性
- 遺伝毒性
- 光毒性（全く新規の添加剤で光毒性情報が不足している場合）
- 局所刺激性（外用製剤等）

## (3) 安全性データの課題

質問 (Q)：医薬品添加剤の安全性評価においてしばしば問題となる点は何か？

解説 (A：2016年第15回セミナー)：

- 全く新規の添加剤の場合、安全性評価に必要なデータは添加剤メーカーによって収集されていることが多く、それらを活用することによって比較的容易に申請資料の作成が可能である。
- 一方、新規性の低い、従来から用いられている添加剤で使用前例量を超えたのみといった場合では、全ての安全性評価資料を毒性試験に基づいたデータで揃えることは困難な場合が多い（特に古くから使用実績のある添加剤でこの傾向が強い）

## (4) 省略できる安全性データ

質問 (Q)：新添加物の申請に際して省略できる安全性データをご教示ください。

解説 (A：2005年第4回セミナー)：

- 安全性データにつきましては、場合によって省略ができることがありますので、いくつかの例を示させていただきます。

- まず一つ目は、より厳しい暴露系での十分な使用前例がある場合です。具体的には静脈内投与における 100mg/kg の使用前例のある物質を、今回皮下投与で 10mg/kg 使用するといった場合です。この場合、全身への影響は前例の静脈内投与から担保できると考えられますので、単回、反復、生殖毒性、遺伝毒性等の基本的な毒性試験データは不要です。しかし、投与経路の差異によって新しく生じると考えられる毒性、つまりこの例では局所刺激性については検討が必要と考えられます。
- 次の例は、当該添加物に食品添加物としての使用実績がある場合です。これは当該添加物を経口投与経路で使用する場合にのみ適用されます。なお、使用量の上限は食品添加物としての ADI（1 日許容摂取量）の範囲内であることが必要です。この条件を満たせば、単回、反復、生殖毒性、遺伝毒性等の基本的な毒性試験データは省略可能です。
- その他にも科学的に安全性が証明できると判断されれば、データの省略が可能な場合がありますが、十分な考察が必要です。

#### (5) 製剤での省略できる安全性データ

質問 (Q)：製剤での毒性試験が実施され、器官毒性が認められない場合、添加剤のみの試験は省略できると考えて良いか？

解説 (A：2016 年第 15 回セミナー)：

- 製剤を用いた毒性試験で十分な投与量まで無毒性量が得られている場合には、製剤中に含有されている添加剤の安全性担保は可能と考えられ、添加剤単独での試験は省略可能と考える。
- ただし、製剤化することによって添加剤に化学変化が生じたり、他の成分との作用により毒性がマスクされる等の影響が予測される場合には添加剤単独での評価が必要となる場合もあるかもしれない。

#### (6) 遺伝毒性、生殖発生毒性試験の省略

質問 (Q)：生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験等のデータが申請書類に記載されていないものがあつた。差し支えないか？

解説 (A：2005 年第 4 回セミナー)：

- 添加物の審査に関しては、基本的には製造指針に記載されている全ての安全性データが必要です。試験データがなくとも安全性が担保できるのであれば、論理的に十分な説明を行うこととしてください。

#### (7) 製剤の有効性並びに安全性に悪影響を及ぼす場合

質問 (Q)：添加物の存在が製剤の有効性・安全性に悪影響を与える懸念があるも

のがあった。差し支えないか？

解説 (A：2005年第4回セミナー)：

- 添加物は基本的に無害であるべきもので、添加物によって有効成分の放出が妨げられたり、毒性が増強されたりするなど、添加物が製剤の有効性・安全性に悪影響を与えることは基本的に容認できません。承認のためにはこの点について十分な説明を行う必要があるものと考えられます。

#### (8) アジュバントについて

質問 (Q)：ワクチンのアジュバントについては添加物として判断して良いか。

解説 (A：2008年第7回セミナー)：

- 従来から用いられているアルミニウムアジュバントのような、比較的作用が穏やかなアジュバントについては添加物として考えて良いが、作用が強く、アジュバント自体が様々な生理活性を発揮するようなものについては有効成分として取り扱われる可能性もある。

#### (9) 食品添加物「加工デンプン」の医薬品添加物への転用

質問 (Q)：食品添加物「加工デンプン」を医薬品添加物として使用して差し支えないか。

解説 (A：2011年第10回セミナー)：

- 食品添加物「加工デンプン」には多種多様なデンプン加工物が含有されているため、医薬品添加物として用いる場合には、物質ごとに区別し、個別に適切な規格設定を行うことが望ましい (例：オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酸化デンプン等)。

#### (10) 製剤の印字インクとして食品添加物の色素使用

質問 (Q)：経口投与製剤の印字インクとして、食品添加物公定書に記載されている色素 (例：ベニコウジ色素) を用いても差し支えないか。

解説 (A：2011年第10回セミナー)：

- 基本的に差し支えない。ただし、使用量は微量の範囲内とすること。
- 医薬品製造販売指針 2010 p.78 錠剤に刻印・印刷 (下かけ操作を含む) することについては、申請書にその旨の記載は必要としない。ただし、使用する着色剤等は医薬品として使用できる適当なものであること。

#### (11) 日局と海外公定書規格の扱い

質問 (Q)：海外から調達した製剤に日局収載の添加物成分の海外公定書規格品が使用されており、これが日局の規格に適合しない場合の取り扱いはどのような

にすればよいか。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- 日局に記載されている品目について、同一名称で別紙規格を設定することは好ましくない。ただし、日局の規格に揃えることができない妥当な理由があり、製剤に医療上の必要性が認められる場合においては、例えば「マクロゴール 6000EP」のような名称を使用し、別紙規格を設定して申請する。なお、同様の事例が薬添規等の準公定書にある品目で生じた場合には、名称は変更せずに別紙規格を設定することとする。
- 薬事法第五十六条 次の各号のいずれかに該当する医薬品は、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で製造し、輸入し、貯蔵し、若しくは陳列してはならない。一 日本薬局方に収められている医薬品であつて、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないもの。

## (12) 公衆衛生用殺菌消毒剤等の新添加物の安全性資料

質問 (Q) : 公衆衛生用殺菌消毒剤等に用いられる新添加物の場合、安全性に関する評価資料は必要か。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- 公衆衛生用殺菌消毒剤等の場合、基本的には人体に直接使用されないものであることから、使用条件下での蒸散や粉末の飛散等による人体への曝露がないことを適切に示すことが出来るのであれば、安全性に関する評価資料は不要と判断して差し支えない。

## 2. 投与経路について

### (1) 外用剤から経皮吸収剤への転用

質問 (Q) : 外用剤において使用前例のある添加物 (経皮吸収剤では使用前例なし) を使用前例範囲内で経皮吸収剤に使用する際には、新添加物として申請する必要はあるか。

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

- 当該添加物が皮膚から吸収されず、全身へと移行しないことが示されれば、前例の範囲内と考え、新添加物として取り扱う必要はないものとする。

### (2) 注腸投与は経口投与とみなせるか

質問 (Q) : 注腸投与の場合、当該投与経路に十分な使用前例がなくても、経口投与において十分な使用前例があれば、前例の範囲内と判断して差し支えないか。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :



- 経口摂取後、唾液や胃液等で分解・変性等が生じずに腸管に到達するようなものであれば、前例として取り扱うことが可能と考えられる。

### (3) 外用基剤は経皮投与以外の投与経路

質問 (Q) : 外用基剤の添加剤における毒性評価は、経皮投与のみで全身に及ぼす影響を考察して良いか? 他の経路を選択する場合の事例は?

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 経皮投与で基本的に十分と考えるが、通常は皮膚からの全身曝露は低いと考えられるので、十分な安全域を提示するという目的で経口投与や静注等の高曝露系の投与経路のデータがあれば、より望ましい。
- ただし、それらの投与経路のデータの場合、投与経路の差異に伴う代謝の違いなどを考慮する必要がある場合がある。なお、分子量等の要因に伴い、経皮的に吸収が行われないことが適切に示されるのであれば、全身の安全性評価については限定的 (モノマー等の安全性評価) で差し支えない場合もある。

### (4) 外用基剤の代替経路

質問 (Q) : 坐薬の基剤となる添加剤の毒性試験の代替経路は経口投与で良いか?

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 基本的に差し支えないと考えるが、投与経路の差異に伴い、全身移行する物質に違いが生じる場合は、適切な他の代替経路での試験を考慮する必要がある。また、直腸粘膜への刺激性については別途考慮の必要がある。

### (5) 特殊な投与経路の安全性確保

質問 (Q) : 投与経路の特殊性を考慮した安全性担保について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 添加剤においては十分な長期投与時の安全性担保が必要であるが、脊椎腔内投与や関節腔内投与など、特殊な投与経路であり、臨床においても連日の長期投与が行われる可能性が極めて低いと考えられるのであれば、当該投与経路で考えられる最も過酷な臨床使用実態を十分に上回る安全性が述べられるだけのデータがあれば良い。

### (6) 動態データの活用

質問 (Q) : 動態を考慮した安全性担保について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 外用の高分子ポリマー等で、皮膚からの透過が基本的に生じない場合には、

全身毒性については限定的な評価で差し支えない。

- ただし、不純物、分解物としてモノマー等が存在する場合については、これらの安全性担保が必要。
- 損傷皮膚への適用も考えられることから、この点も考慮する。

### 3. 使用前例について

#### (1) 昭和 40 年代の使用前例の取扱い

質問 (Q) : 昭和 40 年代に承認され、現在では使用されていない医薬品に使用された添加物を前例として差し支えないか。

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 昭和 40 年代に承認され、現在では取り下げ等によって使用されていない医薬品に使用された添加物を前例として取り扱って良いかというものです。
- これにつきましては、ケース・バイ・ケースの扱いとなるものと思われますが、かなり過去に使用されなくなった医薬品については、(市場からの撤退理由の確認並びに) 安全性の確認が十分とは言えないことから、前例として取り扱うことが不適切と判断される場合があります。

#### (2) 抗エイズ薬における添加物の使用前例

質問 (Q) : 抗エイズ薬に使用されている添加物は使用前例となるか。

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 抗エイズ薬については、迅速に承認を行うために基本的に添加物の審査が省略されているので、前例とならない場合が多くなっております。しかし、一部の品目については審査を実施したものがありますので、詳細については総合機構に問い合わせさせていただきたいと思っております。

#### (3) 小児製剤における 1 日最大投与量の算出

質問 (Q) : 小児用製剤で投与量が体重換算によるものの場合、1 日最大投与量はどのように計算するべきか。

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- これにつきましては色々な例がありますので一概に言えませんが、小児用の計算式を用いて体重が 50kg を超えるあたりから成人の用量を超えるというような逆転現象が起きるような用量設定となっているような場合には、いくら小児に体重 60kg を超えるような人がいるにしても、最大投与量は成人の用量の範囲内で収めることが通常であり、この点をふまえた上で、計算を行うべきと考えます。

#### (4) 色素の使用前例

質問 (Q) : 製剤の着色用のレーキ色素は 0.1% を超えて使用しても差し支えないか。

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 基本的に色素は微量 (0.1%) の範囲で使用することが望ましいと考えます。ただし、製剤の毒性等が強く、取り扱いに注意を要するなど、他剤との明確な区別が必要と認められる場合には使用が認められる場合もあります。

#### (5) ファミリーモノグラフにおける使用前例

質問 (Q) : JP15 からファミリーモノグラフの考え方が導入された。ファミリーモノグラフの導入と審査における前例の考え方について

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

- ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1828、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 はヒプロメロース、ポビドン K25~90(17 局では変更されているので留意) はポビドンとなる。
- 基本的にそれぞれのタイプ (置換度や K 値) ごとに前例を見ることになるが、タイプごとの安全性プロファイルに差がないと判断できるようなものについては、相互に前例と見なすことができる場合もあるものと考えられる。
- ケース・バイ・ケース的な扱いになるので、個別に相談していただきたい。

#### (6) ファミリーモノグラフの使用前例の扱い

質問 (Q) : ヒプロメロースのようにファミリーモノグラフ化された添加剤の使用前例の考え方はどうすればよいか。

解説 (A : 2012 年第 11 回セミナー) :

- ファミリーモノグラフに含まれるもののうち、明らかに安全性レベルが同等と考えられるものについては、相互を使用前例と見なして差し支えないものとする。例えば、ヒプロメロースの 2208、2906、2910 については食添規 (ADI 規定なし) の規格幅に収まり、安全性上の問題がないことが明白であることから、いずれかの置換度で十分な使用実績があれば、それを使用上限と見なして差し支えない。なお、この場合は食添規の安全性を基準にしていることから、経口投与に限定される考え方である。

#### (7) 複数の使用前例を越える配合物の安全性資料

質問 (Q) : 承認前例を超える量の添加物が複数使用されている場合、個々の成分毎に安全性の評価が必要か。

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

- 添加物の審査の基本は、個々の成分毎に安全性を担保することである。添加物の混合物で安全性の評価を行うのであれば、その妥当性の説明が必要と考える。(例えば、個々の成分の相互作用等で毒性プロファイルが変化しない等。)

#### (8) 体重や体表面積換算の使用前例量

質問 (Q) : 使用前例量が体重あたり (mg/kg) や体表面積あたり (mg/m<sup>2</sup>) で記載されているものの場合、最大の使用前例量についてはどのように考えればよいか。

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

- 体重あたりのものについては、体重を 60kg として、体表面積あたりのものについては、体表面積を 1.65m<sup>2</sup> (体重 60kg における標準体型) として算出した値を用いて差し支えない。

#### (9) 特定の製剤に限定した使用前例

質問 (Q) : 特定の製剤に限定して承認された添加物を、当該製剤の後発品の添加物として用いる場合は、使用前例として考えて差し支えないか。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- 添加物の使用目的が先発品と同様であり、製剤の機能が先発品と同等に保たれるという条件であれば、前例と考慮して差し支えない。

#### (10) 歯科外用及び口中用製剤の使用前例量

質問 (Q) : 歯科外用及び口中用製剤における使用前例量をもって、経口投与における使用は可能と判断して差し支えないか。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- トローチ剤のようにその全量が嚥下されることが明らかな製剤に使用されている場合は、歯科外用及び口中用製剤における前例量を経口投与における前例量と同様に判断して差し支えない。

#### (11) 長期間の徐放製剤の 1 日最大使用量と使用前例

質問 (Q) : 徐放製剤に含有される添加物について。例えば 7 日間で徐放する製剤に 70mg の添加物が入っている場合、1 日最大使用量は  $70\text{mg} \div 7 = 10\text{mg}$  と考えて差し支えないか。

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- 事例の場合、70mg を 1 日最大使用量と考えるのが適切である。なぜなら、

徐放製剤に含有される添加物が、有効成分と同様に徐放されるとは限らず、仮に徐放されたとしても、徐放のパターンは一定とは限らないからである。もし、一気に放出されると安全性に影響を与えるような添加物を徐放により問題のないレベルにコントロールしているような製剤の場合は、「条件付き承認添加物」の取り扱いをすることが妥当と考える。

#### (12) 類似添加物の複数配合時の最大使用量

質問 (Q)：類似の添加物（例えば塩違いのもの）を、それぞれ使用前例の上限量まで複数配合しても、使用前例の範囲内という取り扱いで差し支えないか。

解説 (A：2011 年第 10 回セミナー)：

- ケース・バイ・ケース的な対応になると考えられるが、現状では規制の対象にはならない。ただし、その際の安全性については製造者側で十分に考慮し、自己担保すること。

#### (13) 水和物、塩違いの添加物の前例みなし判断

質問 (Q)：当該添加剤に十分な使用前例は存在しないものの、水和物違いの添加剤に十分な使用前例がある場合には、水和物違いの使用前例を読み込んで、使用前例「あり」と判断して差し支えないか。

解説 (A：2012 年第 11 回セミナー)：

- 同一物質の水和物については、いずれかで十分な前例があれば、安全性については担保されているものと判断して差し支えない。ただし、規格・安定性については異なるので、適切な資料の提出が必要である（公定書収載品の場合は使用前例「あり」との判断で差し支えない）。なお、塩違いの物質については別物として取り扱うことを基本とする。

#### (14) 直腸・膣・尿道の投与経路の前例相互利用

質問 (Q)：直腸・膣・尿道の投与経路における使用前例は、投与経路の差異を問わず、相互に使用前例と見て差し支えないか。

解説 (A：2012 年第 11 回セミナー)：

- 直腸・膣・尿道については、上皮の組織構造等が類似しているが、厳密に見ると差異があり、有効成分の場合はこれらの投与経路の違いが新投与経路に該当することからも、それぞれ個別の前例として取り扱うのが基本と考えられる。ただし、前述の通り、組織構造等に類似点があることから、個別の添加物の性質等も考慮し、前例と判断して差し支えない場合も存在するので、個別に相談されたい。

**(15) 特殊な用途に対する最大使用量の是正（消化管造影剤の添加剤）**

質問（Q）：硫酸バリウムを成分とする消化管造影剤では、1982年当時の検査手技に基づき、用法・用量が包括的に規定されており、現在の臨床における使用量と合致していない。硫酸バリウム製剤の現状の臨床使用実態を調査した結果に則り、800gを上限値として添加剤の審査を実施することはできないか。

解説（A：2014年添加剤セミナー改変）：

- 現実的に使用されることがない使用量に基づき、添加剤の安全性を担保するのは困難である。本ケースでは、十分な検討に基づき要望された1日最大使用量（注腸）を800gとして、添加剤を算出することは許容されうる。なおその他の事例については、適切な調査を行った後個別要望すること。

**(16) 機能性添加物の使用前例の扱い**

質問（Q）：機能性を有する添加剤における安全性担保について

解説（A：2016年第15回セミナー）：

- DDSに用いられる高分子ミセルや、ワクチンのアジュバント等、機能性を有する添加剤については、その性質上、生体への影響を示す可能性が高い。これらについては「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物」として取り扱う前提で、該当する製剤の用法・用量の範囲での十分な安全性担保が出来ていれば良い。

**4. 試験実施について**

**(1) 眼科用剤の刺激性試験の上限濃度**

質問（Q）：外用製剤（眼科用製剤）に2%の新添加物を添加する予定であるが、刺激性試験等は最終製剤の含有量（2%）を上限として実施して良いか。

解説（A：2005年第4回セミナー）：

- これについては可能であれば、2%を超える濃度で刺激性試験を実施し、安全性を担保して頂きたいと考えております。なお、添加物の物性等により、濃度を上げることが無理な場合は、投与回数を増やす等の手法で安全域を確保することを検討してください。（2%濃度については最新の情報で読み替える。）

**(2) プラセボ製剤を用いる安全性資料**

質問（Q）：新添加物の安全性を担保するための試験は、製剤のプラセボ（有効成分を除いた製剤）で実施して良いか。

解説（A：2005年第4回セミナー）：

- 製剤中の他の成分との関係で添加物の毒性がマスクされる可能性があるた

め、できる限り、添加物単体での試験が望ましいと考えております。

### (3) 無毒性量の記載方法

質問 (Q) : 反復投与毒性試験で最高投与量まで毒性所見が認められなかった際に、「無毒性量は 500mg/kg を超える」との記載があった。差し支えないか？

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 無毒性量は実施された投与量までしか担保できないので、「超える」という記載は不適切と考えられます。なお、単回投与毒性試験の致死量に関しては「超える」の記載を用いて差し支えありません。これについては文章だけではわかりにくい点もありますので、次のスライドで図解致します。

### (4) 無薬理作用量の試算

質問 (Q) : 有効成分として使用実績のある物質を添加物として使用する際に、1 日の常用量の 1/5 未満であるからとの理由のみで、薬理作用に関する考察を行っていないものがあつた。差し支えないか？

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 1/5 未満という数字は製造指針に記載されているものでありますが、あくまで目安であり、薬理作用を有しないというのが基本です。十分なデータをもってそのことを示す必要があるものと考えられます。

### (5) アレルゲン可能性物質のアレルギー誘発性

質問 (Q) : 新添加物として卵黄や大豆由来物質等のアレルゲンとして作用する可能性のある物質が含まれるにもかかわらず、アレルギー誘発性に対する考察がなされていないものがあつた。差し支えないか？

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- アレルゲンとなりうる可能性のある物質については、アレルギー誘発性に対する十分な考察と必要に応じた注意喚起が必要と考えられます。

### (6) 特殊な投与経路の反復投与期間

質問 (Q) : 関節腔内投与の製剤に含まれる新添加物の安全性を担保する際に、当該経路での連日長期反復投与試験の成績が必要か？

解説 (A : 2011 年第 10 回セミナー) :

- 脊椎腔内投与や関節腔内投与など、特殊な投与経路であり、臨床においても連日の長期投与が行われる可能性が極めて低いと考えられるのであれば、当該投与経路で考えられる最も過酷な臨床使用実態を十分に上回る安全性

が述べられるだけのデータがあれば良いと考える。

#### (7) 臨床期間の極めて短い場合の生殖発生毒性

質問 (Q) : 臨床適用期間は極めて短く、生殖発生毒性試験の投与期間に達せず、胎盤通過のない場合、試験実施に関する考え方をご教示頂きたい。

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 臨床適用期間が短いことは生殖発生毒性試験の省略条件とはならないと考える (他の製剤で長期使用される可能性もある)。また、胎盤通過性がない場合でも、母体毒性や胎盤への毒性により二次的に胎児への影響を生じる可能性は否定できない。更に、生殖発生毒性試験においては胎児への影響のみでなく、母体への影響についても観察の必要があると考える。詳細はケース・バイ・ケースになることから、機構相談を活用することをお勧めする。

### 5. 安全性評価データの検索と活用

#### (1) 文献情報の更新

質問 (Q) : 安全性を担保する際の文献データについて、最新のデータが反映されていない場合があった。差し支えないか？

解説 (A : 2005 年第 4 回セミナー) :

- 一昔前までは、文献検索は時間とお金がかかるものでしたが、最近ではかなり便利になってきておりますので、十分な検索を行うようにしてください。この際、PubMed や TOXLINE (共に National Library of Medicine のデータベース) は無料で利用でき、しかも広範囲のデータをカバーしているので活用するようにしてください。

#### (2) 文献情報の活用

質問 (Q) : 文献情報の活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 信頼できるものであれば、文献中の安全性評価データを活用可。工業分野等で汎用される物質の場合は、公的機関での安全性評価報告書が存在するものも多い。
- ただし、あまり古い報告や、評価物質の純度や規格の同一性に疑問がある場合には、限定的な評価となることも…。
- 最新のデータベースで、十分な検索を行うこと。



### (3) 食品添加物データの活用

質問 (Q) : 食品添加物での使用実績等の活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 経口投与製剤の添加剤の場合、食品添加物としての使用実績を考慮することができる。
- ADI (1 日摂取許容量) 等のデータが活用できる。
- 食品として摂取されている実績があれば、この点も考慮される。

### (4) 化粧品・医薬部外品データの活用

質問 (Q) : 化粧品・部外品での使用実績の活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 外用製剤の添加剤の場合、化粧品・医薬部外品添加剤としての使用実績を考慮することができる。
- ただし、十分な安全性データの収集が行われているわけではないので、これらのデータのみから、完全な安全性担保は困難。

### (5) 有効成分の添加物応用時のデータの活用

質問 (Q) : 有効成分としての使用実績の活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 有効成分として用いられている成分を添加剤として用いる場合、有効成分としての使用時における安全性情報を安全性担保の一部として考慮することができる。
- ただし、添加剤としての使用量において薬理作用を示さず、十分な安全性が担保されていることを示す必要がある。

### (6) 海外添加物データの活用

質問 (Q) : 海外での使用実績の活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- より厳しい曝露条件で、十分な量の使用前例があれば、基本的に全身毒性については担保できていると考えて良い (例えば静注 10mg/kg の使用前例があり、今回皮下投与 1mg/kg で申請の場合)。
  - 投与経路の差異に伴う代謝の違いについては考慮が必要。
  - 投与経路の違いに伴う局所毒性の発現の差については、別途考察が必要。
- 外用で経皮吸収されない添加剤の使用実績は経皮投与の使用実績に適用可能。
- 歯科外用及び口中用製剤で、全量が嚥下される場合は、経口投与の使用実

績に適用可能。

## (7) 類似物質データの活用

質問 (Q) : 類似化合物の前例データの活用について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 形状違いの類似化合物
  - 構成成分が同一と考えられる場合 (例 : トウモロコシデンプンとトウモロコシデンプン造粒物) は、お互いの安全性データを相互利用できる。
- 水和物違いの類似化合物
  - 水和物違いの化合物は、お互いの安全性データを相互利用できる。
- 塩違いの類似化合物
  - 基本的に別物として取り扱うが、妥当な理由があれば、安全性データの一部として活用できる。
- 重合度違いの類似化合物
  - 近似した重合度のポリマーの安全性情報についても、部分的に活用可能 (全面的な安全性担保は困難)。
  - 該当ポリマーの上下分子量にあるポリマーで共に十分な安全性が担保されていれば、その情報は活用可能 (例 :  $n=300$  と  $600$  で十分な使用実績があれば、 $n=400$  の安全性担保に活用可能)。

## 6. その他

### (1) 生体内物質の扱い

質問 (Q) : 添加剤が生体内成分の場合について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 生体内における恒常性を乱さない範囲の添加量であれば、安全性担保の理由として採用可能。
- 生体内成分といえども、大量投与され、生体内における恒常性に影響する可能性があるのであれば、十分な安全性担保が必要。

### (2) 安全性における留意点

質問 (Q) : 医薬品添加剤安全性評価の要点について

解説 (A : 2016 年第 15 回セミナー) :

- 適切な非臨床評価データがあれば、まずそれを活用。
- 上記がない場合には、他の評価可能なデータについて網羅的に調査 (入手可能なデータは全て活用)。
- 投与経路等を考慮し、必要な評価内容の絞り込み。

- 単独では十分でない安全性評価資料についても、他の資料との組み合わせで活用。

### (3) 添加物の名称

質問 (Q) : 添加物の名称は商品名でも差し支えないか。

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

近年、副作用防止の観点から、添加物についても添付文書等に記載が行われることが多く、その点を考慮すると一見して成分が推測できるように、一般名の記載とすることが望ましい。ただし、既に同様のシリーズ名称のものが市場に広く流通しているようなものについては、商品名で差し支えない場合もある。

### (4) 西洋系ハーブの扱い

質問 (Q) : 海外で医薬品として用いられている西洋系ハーブを、矯味剤として使用しようとした例があった。

解説 (A : 2008 年第 7 回セミナー) :

本邦で承認されていないとしても、有効成分として知られている成分を明確な配合の必要性がないにも関わらず、添加物として使用することは、その効果について一般消費者の誤認を招く懸念もあり、不適切である。なお、西洋系ハーブについては今後、本邦においても一般用医薬品として認めてゆく方向性が示されてきている。

### (5) 海外規格の添加物の規格

質問 (Q) : USP、EP 等の海外規格で管理している添加剤について、どのように取り扱えばよいか。

解説 (A : 2012 年第 11 回セミナー) :

問題の添加剤の規格が日本の公定書規格に適合する場合は、日本の公定書規格に変更するのが第一の対応である。しかし、やむを得ない事情により、海外規格での管理を避けられない場合で、同一名称の物質が日局等の公定書に記載されている場合は、例えば「マクロゴール 6000EP」のように海外規格を名称の末尾に追加した名称を使用し、別紙規格を設定する。なお、当該物質が薬添規等の準公定書にある場合には、同一名称のまま別紙規格を設定することを基本とする。

### (6) 有効成分の添加物への転用

質問 (Q) : 静脈内投与の有効成分として使用実績のある添加剤（例えばマルトース）を一日常用量の下限の 1/5 を超えて添加剤として使用することは可能か。

解説（A：2012年第11回セミナー）：

マルトースのように強い薬理作用を持たない（基本的には栄養分としての有効性）場合、既承認の有効性に関わるような使用がなされず、十分な安全性が確保でき、添加目的の妥当性が説明できるのであれば、一日常用量の下限の1/5を超えて添加剤として使用することが可能な場合もありうる。

個別の事例については総合機構に相談されたい。

#### IV. 安全性に係わる資料

資料-1：医薬品添加物と用途（医薬品添加物事典 2007：用途索引） .....	32
資料-2：「医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令」 .....	64
資料-3：ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドラインのリスト .....	77
資料-4：「新添加物の安全性評価のための推奨ガイドライン（The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients, by IPEC Europe）」 .....	83
資料-5：「添加物マスターファイルガイド（Excipient Master File Guide, by IPEC USA）」 .....	88
資料-6：「医薬品添加物の使用実態調査の結果について」 .....	118
資料-7：「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」並びに「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例」 .....	134
資料-8：「食品添加物の指定等の要請資料作成に関する手引」の安全性に関する知見と URL リスト.....	139
資料-9：OECD の化学物質の安全性評価に関するガイドラインのリスト .....	169
資料-10：欧州 SCCS の化粧品の安全性評価に関するガイダンスのリスト .....	173
資料-11：The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database の検索事例.....	177
資料-12：「医薬品の承認申請について」 .....	180
資料-13：「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」 .....	188
資料-14：「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について.....	200
資料-15：「医薬品承認申請基本通知に関する Q&A について」 .....	219
資料-16：「医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集(Q&A)について」 .....	224
資料-17：「医薬品新添加物の審査資料の提出について」 .....	231

資料-1

医薬品添加物と用途

医薬品添加物事典 2007 (薬事日報社) より引用。

用途の一覧

安定(化)剤	界面活性剤	可塑剤	滑沢剤	カプセル皮膜	可溶(化)剤
還元剤	緩衝剤	甘味剤	基剤	揮発補助剤	吸収促進剤
吸着剤	矯味剤	共力剤	結合剤	懸濁(化)剤	硬化剤
抗酸化剤	光沢化剤	香料	効力増強剤	コーティング剤	剤皮
支持体	持続化剤	湿潤剤	湿潤調整剤	充填剤	消泡剤
清涼(化)剤	摂食促進剤	接着剤	増強剤	咀嚼剤	帯電防止剤
着香剤	着香剤・香料	着色剤	糖衣剤	等張化剤	軟化剤
乳化剤	燃焼剤	粘着剤	粘着増強剤	粘稠(化)剤	発煙抑制剤
発熱剤	発泡剤	pH調整剤	pH調節剤	皮膚保護剤	賦形剤
浮遊剤	分散剤	噴射剤	崩壊剤	崩壊補助剤	芳香剤
防錆剤	防湿剤	放出制御膜	防腐剤	捕捉剤	保存剤
無痛化剤	誘引剤	溶解剤	溶解補助剤	溶剤	ライナー
離形剤	流動化剤	その他	未分類		

安定(化)剤

アジピン酸	アスコルビン酸	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル
L-アスコルビン酸ナトリウム	L-アスパラギン酸	L-アスパラギン酸ナトリウム
アセチルトリプトファン	アセチルトリプトファンナトリウム	アセトアニリド
アプロチニン液	DL-アラニン	L-アラニン
アラビアゴム末	亜硫酸水素ナトリウム	亜硫酸ナトリウム
アリルグリシジルエーテル	L-アルギニン	L-アルギニン塩酸塩
アルギン酸ナトリウム	アルギン酸プロピレングリコールエステル	アルブミン
安息香酸	安息香酸ナトリウム	イオウ
イソシアヌール酸	イソステアリン酸	4,4'-イソプロピリデンジフェノール・1-クロロ-2,3-エポキシプロパン重合体フタル酸ジブチル液
イノシトール	ウイキョウ末	液状エポキシ樹脂
エタノール	エチレンジアミン	エデト酸カルシウム二ナトリウム
エデト酸ナトリウム	エデト酸四ナトリウム	エデト酸四ナトリウム四水塩
エポキシ化ダイズ油	エポキシヘキサヒドロフタル酸ジエステル	エリソルビン酸
エリソルビン酸ナトリウム	塩化亜鉛	塩化亜鉛溶液
塩化アンモニウム	塩化カルシウム水和物	塩化セチルピリジニウム
塩化第二鉄	塩化ナトリウム	塩化マグネシウム
塩酸	塩酸システイン	L-塩酸ヒスチジン
オキシベンゾン	オレイン酸ナトリウム	カカオ脂
カゼイン製ペプトン	果糖	カプリル酸ナトリウム
カルジアミドナトリウム	カルバズクロムスルホン酸ナトリウム水和物	カルボキシビニルポリマー
カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム	含水二酸化ケイ素

乾燥亜硫酸ナトリウム	乾燥水酸化アルミニウムゲル	乾燥炭酸ナトリウム
希塩酸	キサンタンガム	キシリトール
クエン酸カルシウム	クエン酸二水素ナトリウム	クエン酸水和物
クエン酸ナトリウム水和物	グリシン	グリセリン
グリセリン脂肪酸エステル	グリチルリチン酸二ナトリウム	グルコノ-8-ラクトン
グルコン酸カルシウム水和物	グルコン酸ナトリウム	グルコン酸マグネシウム
L-グルタミン酸カリウム	L-グルタミン酸ナトリウム	L-グルタミン酸 L-リジン
クレアチニン	ケイガイ	軽質無水ケイ酸
ケイヒ末	結晶セルロース	結晶リン酸二水素ナトリウム
硬化油	ゴマ油	コンドロイチン硫酸ナトリウム
酢酸	酢酸亜鉛	酢酸ナトリウム水和物
サリチル酸ナトリウム	サリチル酸フェニル	酸化亜鉛
酸化マグネシウム	酸性リン酸イソプロピルエステル	ジイソプロパノールアミン
ジエタノールアミン	ジエチレントリアミン五酢酸	β-シクロデキストリン
L-シスチン	L-システイン	ジブチルヒドロキシトルエン
ジメチルポリシロキサン	臭化カルシウム	酒石酸
ショ糖脂肪酸エステル	水酸化カルシウム	水酸化ナトリウム
水酸化マグネシウム	ステアリン酸	ステアリン酸亜鉛
ステアリン酸アルミニウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸マグネシウム
精製ゼラチン	精製大豆レシチン	精製白糖
精製ラノリン	セタノール	石灰水
ゼラチン	ゼラチン加水分解物	ソルビタン脂肪酸エステル
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール	D-ソルビトール液
大豆油不けん物	タウリン	タルク
炭酸カリウム	炭酸水素カリウム	炭酸水素ナトリウム
炭酸ナトリウム水和物	炭酸マグネシウム	チオグリコール酸
チオグリコール酸ナトリウム	チオシアン酸カリウム	チオ硫酸ナトリウム水和物
チオリンゴ酸ナトリウム	チモール	デキストラン
デキストラン 40	デキストラン 70	天然ビタミン E
糖酸カルシウム	トコフェロール	d-δ-トコフェロール
トコフェロール酢酸エステル	トリエタノールアミン	トリス(ノニルフェニル)ホスファイト
トロメタモール	ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート	ニコチン酸アミド
二酸化炭素	乳酸	乳酸ナトリウム液
乳糖水和物	尿素	濃グリセリン
濃縮混合トコフェロール	ノナン酸バニルアミド	ノルマルブチルグリシジルエーテル
白糖	パラオキシ安息香酸エチル	パラオキシ安息香酸ブチル
パラオキシ安息香酸プロピル	パラオキシ安息香酸メチル	パントテン酸カルシウム
微結晶セルロース	L-ヒスチジン	人血清アルブミン
ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸三ナトリウム液	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒドロキノン
氷酢酸	ピロ亜硫酸カリウム	ピロ亜硫酸ナトリウム
ピロリン酸四ナトリウム	フェロシアン化カリウム	ブチルヒドロキシアニソール
ブドウ糖	フマル酸	フマル酸一ナトリウム
プロピオン酸ナトリウム	プロピレングリコール	ヘパリンナトリウム
ペルーバルサム	ベンザルコニウム塩化物	ベンジルアルコール
ベンゼトニウム塩化物	ベントナイト	ホウ酸
ホウ砂	没食子酸プロピル	ポビドン
ポリアクリル酸部分中和物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレンステアリルエーテル
ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール

ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール
ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸グリセリル(7E.O.)	ポリソルベート 20	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	ポリビニルアルコール・ジブチルエーテル混合物
ポリリン酸カリウム	ポリリン酸ナトリウム	ホルマリン
マクロゴール 300	マクロゴール 400	マクロゴール 4000
マルトース水和物	マレイン酸	マロン酸
D-マンニトール	無菌炭酸水素ナトリウム	無水クエン酸
無水クエン酸ナトリウム	無水酢酸ナトリウム	無水ピロリン酸ナトリウム
無水マレイン酸	無水リン酸一水素ナトリウム	無水リン酸二水素ナトリウム
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メタスルホ安息香酸ナトリウム	メタリン酸ナトリウム
DL-メチオニン	L-メチオニン	メチルセルロース
メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体	メチルヘスペリジン	メラミン
L-メントール	モノエタノールアミン	モノステアリン酸アルミニウム
モノステアリン酸グリセリン	薬用炭	ヨウ化カリウム
ヨウ化ナトリウム	ラウリルジメチルアミノキシド液	ラウリル硫酸ナトリウム
卵白アルブミン	L-リジン塩酸塩	硫酸亜鉛水和物
硫酸アルミニウムカリウム水和物	硫酸オキシキノリン	硫酸カリウム
硫酸マグネシウム水和物	リュウノウ末	DL-リンゴ酸
リン酸	リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二水素カリウム
リン酸二水素カルシウム水和物	L-ロイシン	

## 界面活性剤

アルキルアリルポリエーテルアルコール	高級アルコール硫酸化物	N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル DL-ピロリドンカルボン酸塩
N-ココイル-N-メチルアミノエチルスルホン酸ナトリウム	コレステロール	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
ショ糖脂肪酸エステル	スクワラン	ステアリルアルコール
ステアリン酸ポリオキシシル 40	セタノール	セトマクロゴール 1000
セバシン酸ジエチル	ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	トリオレイン酸ソルビタン	ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム
ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	ポリオキシエチレンオレイルアミン	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 20
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	ポリオキシエチレンセチルエーテル
ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	ポリオキシエチレンソルビットミツロウ	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	ポリオキシエチレン(120)ポリオキシプロピレン(40)グリコール
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル	ポリオキシシル 35 ヒマシ油
ポリソルベート 20	ポリソルベート 60	ポリソルベート 80
マクロゴール 400	モノオレイン酸ソルビタン	モノステアリン酸グリセリン
モノステアリン酸ソルビタン	モノラウリン酸ソルビタン	N-ヤシ油脂肪酸アシル L-アルギニンエチル・DL-ピロリドンカ



		ルボン酸塩
ラウリルジメチルアミノキシド液	ラウリル硫酸ナトリウム	ラウリン酸ジエタノールアミド
ラウロイルサルコシンナトリウム	ラウロマクロゴール	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル
リン酸ポリオキシエチレンオレイルエーテル(8MOL)		

## 可塑剤

アジピン酸ジオクチル	アジピン酸ポリエステル	エポキシ化ダイズ油
エポキシヘキサヒドロフタル酸ジエステル	カリオン 83	クエン酸トリエチル
グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル	ゴマ油
酢酸ビニル樹脂	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物	D・ソルビトール
中鎖脂肪酸トリグリセリド	トウモロコシデンプン由来糖アルコール液	トリアセチン
濃グリセリン	ヒマシ油	フィトステロール
フタル酸ジエチル	フタル酸ジオクチル	フタル酸ジブチル
ブチルフタルブチルグリコレート	プロピレングリコール	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール
ポリソルベート 80	マクロゴール 400	マクロゴール 600
マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000
ミリスチン酸イソプロピル	綿実油・ダイズ油混合物	モノステアリン酸グリセリン
リノール酸イソプロピル	流動パラフィン	

## 滑沢(化)剤

アラビアゴム末	カカオ脂	カルナウバロウ
カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム	カロペプチド
含水二酸化ケイ素	含水無晶形酸化ケイ素	乾燥水酸化アルミニウムゲル
グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル	ケイ酸マグネシウム
軽質無水ケイ酸	軽質流動パラフィン	結晶セルロース
硬化油	合成ケイ酸アルミニウム	ゴマ油
コムギデンプン	サラシミツロウ	酸化マグネシウム
ジブチルヒドロキシルエン	ジメチルポリシロキサン(内服用)	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物
重質無水ケイ酸	酒石酸ナトリウムカリウム	ショ糖脂肪酸エステル
水酸化アルミニウムゲル	ステアリルアルコール	ステアリン酸
ステアリン酸亜鉛	ステアリン酸アルミニウム	ステアリン酸カルシウム
ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸マグネシウム	石油ベンジン
セタノール	ゼラチン	ダイズ硬化油
タルク	炭酸マグネシウム	沈降炭酸カルシウム
トウモロコシデンプン	乳糖水和物	白糖
ハードファット	バレイショデンプン	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	フマル酸	フマル酸ステアリルナトリウム
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	マクロゴール 400	マクロゴール 600
マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000
ミツロウ	無水ケイ酸水加物	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
メチルセルロース	モクロウ	モノステアリン酸グリセリン
ラウリル硫酸ナトリウム	硫酸カルシウム	硫酸マグネシウム水和物
流動パラフィン	リン酸	

## カプセル皮膜

ポリウレタン系樹脂
-----------

## 可溶(化)剤

L-アスパラギン酸	アセトン	L-アルギニン
アルキルアリルスルホン酸カルシウム・ポリオキシエチレンラウリルエーテル混合物	アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液	安息香酸ナトリウム
安息香酸ベンジル	イソプロパノール	エタノール
塩化ナトリウム	塩酸	希塩酸
クエン酸ナトリウム水和物	グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル
L-グルタミン酸 L-リジン	酒石酸	ショ糖脂肪酸エステル
水酸化カリウム	水酸化ナトリウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40
精製大豆レシチン	セバシン酸ジエチル	ソルビタン脂肪酸エステル
ダイズ油	大豆レシチン	炭酸水素ナトリウム
炭酸プロピレン	中鎖脂肪酸トリグリセリド	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
乳酸	濃グリセリン	ヒドロキシプロピルセルロース
フェンプロバメート	プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル
ポビドン	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール
ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリオキシエチレン(1)ポリオキシプロピレン(1)セチルエーテル	ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	マクロゴール 300
マクロゴール 4000	マクロゴール 6000	マレイン酸
D-マンニトール	無水エタノール	無水クエン酸
無水マレイン酸	メグルミン	N-メチル-2-ピロリドン
ヨウ化カリウム	ヨウ化ナトリウム	ラウリル硫酸ナトリウム
ラウリン酸ジエタノールアミド	ラウロマクロゴール	流動パラフィン

## 還元剤

塩化第一スズ	無水塩化第一スズ
--------	----------

## 緩衝剤

アスコルビン酸 (JP16)	L-アスパラギン酸マグネシウム	L-アルギニン
L-アルギニン塩酸塩	安息香酸	安息香酸ナトリウム
イブシロン-アミノカプロン酸	塩化アンモニウム	塩化カリウム
塩化ナトリウム	塩酸グルコサミン	塩酸トリエタノールアミン
乾燥亜硫酸ナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム	希塩酸
クエン酸カルシウム	クエン酸水和物	クエン酸ナトリウム水和物
クエン酸二ナトリウム	グリシルグリシン	グリシン
グルコン酸カルシウム水和物	L-グルタミン酸	L-グルタミン酸ナトリウム

クレアチニン	クロロブタノール	結晶リン酸二水素ナトリウム
コハク酸二ナトリウム六水和物	酢酸	酢酸カリウム
酢酸ナトリウム水和物	ジエタノールアミン	酒石酸
タウリン	炭酸水素ナトリウム	炭酸ナトリウム水和物
トリエタノールアミン	トリエタノールアミンリン酸エステルナトリウム液	トロメタモール
乳酸	乳酸ナトリウム液	L-ヒスチジン
4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸	氷酢酸	ブドウ糖
ベンザルコニウム塩化物	ホウ酸	ホウ砂
ポリリン酸ナトリウム	マレイン酸	無水クエン酸
無水クエン酸ナトリウム	無水酢酸ナトリウム	無水炭酸ナトリウム
無水リン酸一水素ナトリウム	無水リン酸三ナトリウム	無水リン酸二水素ナトリウム
メタリン酸ナトリウム	モノエタノールアミン	DL-リンゴ酸
リン酸	リン酸一水素ナトリウム・七水和物	リン酸三ナトリウム
リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二カリウム	リン酸二水素カリウム
リン酸二水素ナトリウム	リン酸二水素ナトリウム一水和物	ローズ油

## 甘味剤

アスパルテーム	アマチャ	アマチャ末
液糖	果糖	果糖ブドウ糖液糖
還元麦芽糖水アメ	カンゾウ	カンゾウエキス
カンゾウ粗エキス	カンゾウ末	キシリトール
グリシン	グリセリン	グリチルリチン酸二カリウム
グリチルリチン酸二ナトリウム	グリチルリチン酸モノアンモニウム	黒砂糖
高果糖液糖	高ブドウ糖水アメ	サッカリン
サッカリンナトリウム水和物	スクラロース	ステビアエキス
ステビア抽出精製物	精製白糖	精製白糖球状顆粒
精製ハチミツ	D-ソルビトール	D-ソルビトール液
単シロップ	乳糖水和物	濃グリセリン
白糖	ハチミツ	ブドウ糖
ブドウ糖果糖液糖	粉末還元麦芽糖水アメ	マルチトール
マルチトール液	マルトース水和物	D-マンニトール
水アメ		

## 基剤

生ゴム	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体	アクリル酸デンブン 300
アクリル酸デンブン 1000	アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン	アジピン酸ジイソプロピル
アジピン酸ジグリセリル混合脂肪酸エステル	アゾジカルボンアミド	DL-アラニン
アラビアゴム末	アルギン酸ナトリウム	アルギン酸プロピレングリコールエステル
アルファー化デンブン	安息香酸デナトニウム変性アルコール (95vol%)	イソステアリルパルミテート
イソステアリン酸	イソステアリン酸ヘキサデシル	イソプロパノール
イリス根末	液状クマロン樹脂	液状ラノリン
エステルガム	SBR 合成ラテックス	エタノール
エチルセルロース	2-エチルヘキサ酸セチル	エチレンカーボネート

塩化ナトリウム	黄色ワセリン	オクチルドデカノール
オクチルフェノキシエトキシエチルエーテルスルホン酸ナトリウム	オバドライバージュ	オリブ油
オレイン酸	オレイン酸デシル	α-オレフィンオリゴマー
カオリン	カカオ脂	加水ラノリン
カラギーナン	カラヤガム末	カリ石ケン
軽石粒	カルナウバロウ	カルボキシビニルポリマー
カルメロース	カルメロースナトリウム	還元麦芽糖水アメ
還元ラノリン	含水二酸化ケイ素	乾燥水酸化アルミニウムゲル
カンテン	カンテン末	キサンタンガム
牛脂	吸水軟膏	吸着精製ラノリン
グリシン	グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル
クレー粒	クロタミトン	クロロヒドロキシアルミニウム
軽質無水ケイ酸	軽質流動パラフィン	鯨ロウ
結晶セルロース	ゲラニオール	ゲル化炭化水素
硬化油	合成ケイ酸アルミニウム	合成ケイ酸マグネシウムナトリウム
合成スクワラン	コハク化ゼラチン	ゴマ油
小麦胚芽油	コレステロール	コロイド性含水ケイ酸アルミニウム
コロジオン	サラシミツロウ	サリチル酸エチレングリコール
酸化チタン	ジイソプロパノールアミン	脂環族飽和炭化水素樹脂
自己乳化型ステアリン酸プロピレングリコール	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	シスイソプレングム
脂肪酸炭化水素樹脂	ジメチルシロキサン・メチル(ポリオキシエチレン)シロキサン共重合体	ジメチルポリシロキサン
酒石酸	消毒用エタノール	樟脳白油
ショ糖脂肪酸エステル	シリコン油	親水ゲル炭化水素
親水軟膏	親水ワセリン	親油型モノステアリン酸グリセリン
水酸化カリウム	スクワラン	スクワレン
スチレンイソプレングム	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	スチレンブタジエンゴム
ステアリルアルコール	ステアリン酸	ステアリン酸カリウム
ステアリン酸ナトリウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸マグネシウム
精製オレイン酸	精製水	精製ゼラチン
精製白糖	精製ハチミツ	精製ラノリン
生理食塩液	石油樹脂	セタノール
セタノール・ポリオキシエチレンセチルエーテル混合ワックス	セタノール・ポリオキシエチレンセチルエーテル・ラウリル硫酸ナトリウム混合ワックス	セタノール・ポリソルベート 60 混合ワックス
セタノール・モノステアリン酸ポリエチレングリコール混合ワックス	セタノール・モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン混合ワックス	セチルアルコール脂肪酸エステル
石灰水	石灰石粒	石けん用素地
セトステアリルアルコール	セトステアリルアルコール・ラウリル硫酸ナトリウム混合物	セトマクロゴール 1000
セバシン酸ジエチル	ゼラチン	セレシン
ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール
D-ソルビトール液	ダイズ油	タルク
炭酸カルシウム	炭酸プロピレン	単シロップ
弾性コロジオン	単軟膏	中鎖脂肪酸トリグリセリド
チンク油	デヒドロ酢酸ナトリウム	テルペン樹脂
天然ゴムラテックス	デンプンリン酸エステルナトリウム	トウモロコシデンプン

ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム	トラガント	トラガント末
トリアセチン	トリエタノールアミン	トリエチレングリコール
トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリド・トリステアリン酸グリセリ化合物	トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリン	豚脂
なたね油	生ゴム	乳酸
乳酸エチル	乳酸カルシウム水和物	乳酸グリコール酸共重合体(1:1)
乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(高分子量共重合体)	乳酸グリコール酸共重合体(95:5)(低分子量共重合体)	乳酸セチル
乳酸ナトリウム液	濃グリセリン	白色軟膏
白色ワセリン	白糖	ハチミツ
ハッカ油	ハードファット	パラフィン
パルミチン酸イソプロピル	パルミチン酸セチル	パルミチン酸デキストリン
パレイショデンプン	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース
ヒプロメロース	ヒプロメロース	ヒマシ油
フェニルエチルアルコール変性アルコール(95vol%)	1,3-ブチレングリコール	ブルラン
プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル	1,2,6-ヘキサントリオール
ヘキシルデカノール	ペクチン	ベヘニルアルコール
ベヘン酸	ペルーバルサム	ベンジルアルコール
ペンタエリスリチルクエン酸高級脂肪酸エステル・ミツロウ・ノニオ化剤混合物	ベントナイト	ポビドン
ポリアクリル酸水溶液(10%)	ポリアクリル酸ナトリウム	ポリアクリル酸部分中和物
ポリイソブチレン	ポリイソプレン	ポリエチレン末
ポリ塩化ビニル	ポリオキシエチレンアラキルエーテル・ステアリルアルコール混合物	ポリオキシエチレンオレイルエーテル
ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ジエタノールアミン	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60
ポリオキシエチレンステアリルエーテル	ポリオキシエチレンソルビットミツロウ	ポリオキシエチレンヒマシ油
ポリオキシエチレンベヘニルエーテル	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレン(70)グリコール
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル	ポリオキシエチレン(17)ポリオキシプロピレン(23)セチルエーテル	ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル
ポリオキシエチレンラノリン	ポリスチレン・ポリイソプレン・ポリスチレンゴム	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	ポリブテン
ボレイ末	マイクロクリスタリンワックス	マクロゴール 200
マクロゴール 300	マクロゴール 400	マクロゴール 1000
マクロゴール 1500	マクロゴール 1540	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	マクロゴール 20000	マクロゴール軟膏
D-マンニトール	水アメ	ミツロウ
ミリスチルアルコール	ミリスチン酸	ミリスチン酸イソプロピル
ミリスチン酸オクチルドデシル	ミリスチン酸セチル	ミリスチン酸ミリスチル
ミンク油	メタクリル酸・アクリル酸 n-ブチルコポリマー	メタノール変性アルコール
メチルセルロース	メチルフェニルポリシロキサン	滅菌精製水
綿実油・ダイズ油混合物	モクロウ	モノステアリン酸グリセリン
モノステアリン酸ソルビタン	モノステアリン酸パチル	モノステアリン酸プロピレング

		リコール
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	グリセリン	リエチレングリコール
薬用石ケン	ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	ラウリルアルコール
ラウリル硫酸ナトリウム	ラウリルリン酸ナトリウム・モノステアリン酸グリセリン混合物	ラウリン酸デカグリセリル
ラウリン酸ヘキシル	ラウロマクロゴール	ラノリンアルコール
ラノリン脂肪酸イソプロピル	卵黄油	リナリールアセテート変性アルコール(95vol%)
リノール酸イソプロピル	リノール酸エチル	流動パラフィン
リン酸水素カルシウム水和物	リン酸水素ナトリウム水和物	ロジン
ローズ油	ワセリン	ワセリン・ラノリンアルコール混合物
ワセリン・ラノリン・ラノリンアルコール混合物		

## 揮散補助剤

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)

## 吸収促進剤

カブリン酸ナトリウム

## 吸着剤

アンバーライト IRP-64	イオン交換樹脂	カオリン
カルメロースカルシウム	含水二酸化ケイ素	ケイ酸マグネシウム
軽質無水ケイ酸	ケイソウ土	結晶セルロース
合成ケイ酸アルミニウム	酸化アルミニウム	水酸化アルミニウム
脱脂綿	炭酸マグネシウム	沈降炭酸カルシウム
デキストリン	二酸化ケイ素	複合ケイ酸アルミニウムカリウム液
ベントナイト	ポリエチレン繊維	メタクリル酸ラウリル
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	薬用炭	

## 矯味剤

アスコルビン酸	L-アスパラギン酸	L-アスパラギン酸ナトリウム
L-アスパラギン酸マグネシウム	アスパルテム	アセンヤク末
アマチャ	アマチャエキス	アマチャ末
DL-アラニン	5'-イノシン酸二ナトリウム	ウイキョウ
ウイキョウチンキ	ウイキョウ末	ウイキョウ油
液糖	エタノール	エリスリトール
塩化ナトリウム	塩化マグネシウム	塩酸
オイゲノール	オウバク末	オウヒエキス
オウレン	オウレン末	オノニス根乾燥エキス
オレンジ	オレンジ油	カカオ末
果糖	果糖ブドウ糖液糖	カラメル
カルバコール	還元麦芽糖水アメ	カンゾウ
カンゾウエキス	乾燥酵母	カンゾウ粗エキス
d-カンフル	dl-カンフル	希塩酸
キシリトール	D-キシロース	5'-グアニル酸二ナトリウム
クエン酸カルシウム	クエン酸水和物	クエン酸ナトリウム水和物
グリシン	グリセリン	グリチルリチン酸
グリチルリチン酸三ナトリウム	グリチルリチン酸二アンモニウム	グリチルリチン酸二カリウム

グリチルリチン酸二ナトリウム	グリチルリチン酸モノアンモニウム	グルコノ-δ-ラクトン
L-グルタミン酸	L-グルタミン酸 L-アルギニン	L-グルタミン酸塩酸塩
L-グルタミン酸ナトリウム	グレープフルーツエキス	黒砂糖
クロレラエキス	クロレラ末	ケイヒチンキ
ケイヒ末	ケイヒ油	コハク酸
コハク酸一ナトリウム	コハク酸二ナトリウム六水和物	コンブ末
酢酸	サッカリン	サッカリンナトリウム水和物
サフラン	サフランチンキ	サリチル酸メチル
サンショウチンキ	サンショウ末	シュクシャ末
酒石酸	D-酒石酸	酒石酸水素カリウム
DL-酒石酸ナトリウム	L-酒石酸ナトリウム	ショウキョウチンキ
ショウキョウ末	食用ニンジン末	シナナムアルデヒド
スクラロース	ステアリン酸	ステビアエキス
ステビア抽出精製物	精製カンゾウエキス末	精製白糖
精製ハチミツ	センブリ	ソヨウ末
D-ソルビトール	D-ソルビトール液	ダイズ油
タイソウ末	タウリン	脱脂粉乳
タラクサシ根・草乾燥エキス	炭酸水素ナトリウム	単シロップ
タンニン酸	チモール	中鎖脂肪酸トリグリセリド
チョウジチンキ	チョウジ油	チンピチンキ
トウガラシ	トウガラシチンキ	銅クロロフィリンナトリウム
トウヒチンキ	トウヒ末	トレハロース
ニガキ末	乳酸	乳糖水和物
濃グリセリン	梅肉エキス	白糖
ハチミツ	ハッカ水	ハッカ油
氷酢酸	ピロリン酸四ナトリウム	ブドウ酒
ブドウ糖	ブドウ糖果糖液糖	フマル酸
フマル酸一ナトリウム	粉糖	粉末還元麦芽糖水アメ
ペパーミントパウダー	ペルーバルサム	ポビドン
d-ボルネオール	マルツエキス	マルトース水和物
D-マンニトール	水アメ	ミルラ流エキス
ミレフォリウム草乾燥エキス	無水エタノール	無水クエン酸
無水ピロリン酸ナトリウム	メチルセルロース	dl-メントール
l-メントール	メントールパウダー	ユーカリ油
リュウノウ [ev:E00550]	リュウノウ末 [ev:E00550]	緑茶末
リングル液	リンゴ果汁	DL-リンゴ酸
DL-リンゴ酸ナトリウム	リンゴ酢	リンゴ濃縮果汁(500%)
レモン油	ローズ油	ローヤルゼリー

## 共力剤

イソボルニルチオシアノアセテート	オクタクロロジプロピルエーテル
------------------	-----------------

## 結合剤

アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	アセチルグリセリン脂肪酸エステル	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE
アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS	アミロペクチン	アメ粉
アラビアゴム	アラビアゴム末	アルギン酸ナトリウム
アルギン酸プロピレングリコールエステル	アルファー化デンプン	エチルセルロース

オウバク末	加水分解ゼラチン末	加水分解デンプン加軽質無水ケイ酸
カゼインナトリウム	果糖	カラメル
カルボキシビニルポリマー	カルボキシメチルエチルセルロース	カルボキシメチルスターチナトリウム
カルメロース	カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム
含水二酸化ケイ素	カンテン	カンテン末
寒梅粉	牛脂硬化油	グァーガム
グリセリン	軽質無水ケイ酸	軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース
結晶セルロース	硬化油	合成ケイ酸アルミニウム
合成ワックス	高分子ポリビニルピロリドン	コポリビドン
ゴマ油	小麦粉	コムギデンプン
米粉	コメデンプン	酢酸ビニル樹脂
サラシミツロウ	酸化デンプン	ジオクチルソジウムスルホサクシネート
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	酒石酸ナトリウムカリウム	常水
ショ糖脂肪酸エステル	水素添加ロジングリセリンエステル	ステアリルアルコール
ステアリン酸	ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40
精製ゼラチン	精製セラック	精製白糖
セタノール	ゼラチン	セラック
セラフェート	ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
D-ソルビトール	大豆レシチン	タウリン
炭酸カルシウム	単シロップ	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
デキストリン	デンプン(溶性)	トウモロコシシロップ
トウモロコシデンプン	トラガント	トラガント末
乳糖水和物	濃グリセリン	白色セラック
白糖	ハチミツ	パラフィン
パレイショデンプン	微結晶セルロース	ヒドロキシエチルセルロース
ヒドロキシエチルメチルセルロース	ヒドロキシプロピルスターチ	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート	ビニルピロリドン・酢酸ビニル共重合体	ヒプロメロース
ヒプロメロース	ヒプロメロース	ヒプロメロースフタル酸エステル
ヒプロメロースフタル酸エステル	ピペロニルブトキシド	ブドウ糖
部分アルファー化デンプン	フマル酸	フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシー 2910 混合物
プルラン	プロピレングリコール	ペクチン
ポビドン	ポリアクリル酸部分中和物	ポリイソシアネート液
ポリ塩化ビニル	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリソルベート 80
ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	ポリビニルアルコール(完全けん化物)	ポリビニルアルコール(部分けん化物)
ポリブテン	ポリリン酸ナトリウム	マクロゴール 400
マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000
マクロゴール 20000	D-マンニトール	水アメ
ミツロウ	メタクリル酸コポリマー-L	メタクリル酸コポリマー-LD
メタクリル酸コポリマー-S	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メタリン酸ナトリウム
メチルセルロース	モノステアリン酸グリセリン	ラウリル硫酸ナトリウム
硫酸アルミニウム	流動クマロン樹脂	流動パラフィン
リン酸水素カルシウム水和物		



## 懸濁(化)剤

アラビアゴム	アラビアゴム末	アルキルベンゼンスルホン酸塩 パウダー
アルギン酸ナトリウム	アルギン酸プロピレングリコールエステル	エタノール
エリソルビン酸ナトリウム	塩化カルシウム水和物	塩化ナトリウム
オレイン酸	カオリン	カラギーナン
カルナウバロウ	カルボキシビニルポリマー	カルメロース
カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム	乾燥水酸化アルミニウムゲル
カンテン	カンテン末	キサンタンガム
クエン酸ナトリウム水和物	グリシン	グリセリン
グリセリン脂肪酸エステル	ケイ酸マグネシウムアルミニウム	軽質無水ケイ酸
結晶セルロース	結晶セルロース・カルメロースナトリウム	硬化油
コンドロイチン硫酸ナトリウム	サラシミツロウ	酸化チタン
ジオクチルソジウムスルホサク シネート	ジメチルポリシロキサン・二酸化 ケイ素混合物	シヨ糖脂肪酸エステル
水酸化カリウム	水酸化ナトリウム	ステアリアルアルコール
ステアリン酸アルミニウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40	精製ゼラチン
セタノール	セトマクロゴール 1000	ソルビタン脂肪酸エステル
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール	大豆レシチン
単シロップ	トラガント	トラガント末
トリオレイン酸ソルビタン	乳糖水和物	ビーガムニュートラル
ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース	プロピレングリコール
プロピレングリコール脂肪酸エステル	ペクチン	ベンザルコニウム塩化物
ベンジルアルコール	ベントナイト	ポビドン
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油 60	ポリオキシエチレンノニルフェ ニルエーテル
ポリオキシエチレンノニルフェ ニル	エーテル・アルキルベンゼンスル ホン酸カルシウム	ポリオキシエチレン(160)リオキ シプロピレン(30)グリコール
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	ポリソルベート 20	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	ポリリン酸ナトリウム	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	D-マンニトール	ミツロウ
ミリスチン酸イソプロピル	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メチルセルロース
メチレン-B-ナフタリンスルホン 酸ナトリウム共重合体	モノステアリン酸エチレングリ コール	モノステアリン酸グリセリン
モノラウリン酸ソルビタン	モノラウリン酸ポリオキシエチ レンソルビット	ラッカセイ油
流動パラフィン	リン酸	リン酸水素カルシウム水和物

## 硬化剤

ジヒドロキシアルミニウムアミノアセタート

## 抗酸化剤

亜硝酸ナトリウム	アスコルビン酸	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル
亜硫酸水素ナトリウム	亜硫酸ナトリウム	アルファチオグリセリン
エドト酸ナトリウム	エリソルビン酸	塩酸システイン
乾燥亜硫酸ナトリウム	クエン酸水和物	ジクロロイソシアヌール酸カリウム
ジブチルヒドロキシトルエン	大豆レシチン	チオグリコール酸ナトリウム
チオリンゴ酸ナトリウム	天然ビタミン E	トコフェロール
d-6-トコフェロール	トコフェロール酢酸エステル	濃縮混合トコフェロール

パルミチン酸アスコルビン酸	ピロ亜硫酸ナトリウム	ブチルヒドロキシアニソール
1,3-ブチレングリコール	ベンゾトリアゾール	ペンタエリスリチル-テトラエキ ス[3-(3,5-ジ- <i>t</i> -ブチル-4-ヒドロ キシフェニル)プロピオ
没食子酸プロピル	2-メルカプトベンズイミダゾール	

## 光沢化剤

イボタロウ	カルナウバロウ	カルメロースカルシウム
魚鱗箔	軽質無水ケイ酸	軽質流動パラフィン
鯨ロウ	硬化油	硬ロウ
酢酸ビニル樹脂	サラシミツロウ	酸化チタン
ジメチルポリシロキサン	ジメチルポリシロキサン・二酸化 ケイ素混合物	ステアリン酸
ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸マグネシウム
精製セラック	精製白糖	精製パラフィン・カルナウバロウ 混合ワックス
セタノール	ゼラチン	タルク
中金箔	白色セラック	パラフィン
パルミチン酸イソプロピル	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒマシ油
ポビドン	ポリビニルアセタールジエチル アミノアセテート	マクロゴール 400
マクロゴール 1500	マクロゴール 4000	マクロゴール 6000
ミツロウ	ミリスチン酸イソプロピル	2-メチル-5-ビニルピリジンメチルア クリレート・メタクリル酸コポリマー
モノステアリン酸グリセリン	薬用炭	ラウリル硫酸ナトリウム
流動パラフィン	ロジン	

## 香料

Flavour for smoker 84.6422	Haverstroo ZD49284	チェリーフレーバー181612
ビターエッセンス	ヒノキ 6E-84211	ペパーミント NAEFCO PO551957685
l-メントール		

## 効力増強剤

エチルヘキシル-イソプロピル-メチルビシクロ-オクト-ジカルボキシミド

## コーティング剤

アクリル酸エチル・メタクリル酸 メチルコポリマー分散液	アセチルグリセリン脂肪酸エス テル	アミノアルキルメタクリレート コポリマーE
アミノアルキルメタクリレート コポリマーRS	アラビアゴム	アラビアゴム末
エチルセルロース	エチルセルロース水分散液	オクチルデシルトリグリセリド
オパドライ OY-6950	オパドライ OY-S-22829	オパドライ OY-S-22835
オパドライ OY-S-22961	オパドライ OY-S-7135	オパドライ OY-S-8471
オパドライ OY-S-9607	オリブ油	カオリン
カカオ脂	カゴソウ	カスターワックス
カラメル	カルナウバロウ	カルボキシビニルポリマー
カルボキシメチルエチルセルロ ース	カルボキシメチルスターチナト リウム	カルメロースカルシウム

カルメロースナトリウム	含水二酸化ケイ素	乾燥水酸化アルミニウムゲル
乾燥乳状白ラック	乾燥メタクリル酸コポリマーLD	寒梅粉
魚鱗箔	金箔	銀箔
クエン酸トリエチル	グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル
ケイ酸マグネシウム	軽質無水ケイ酸	軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロース
軽質流動パラフィン	鯨ロウ	結晶セルロース
硬化油	合成ケイ酸アルミニウム	合成ヒドロタルサイト
合成ワックス	高ブドウ糖水アメ	硬ロウ
コハク化ゼラチン	小麦粉	コムギデンプン
コメデンプン	酢酸セルロース	酢酸ビニル樹脂
サラシミツロウ	酸化チタン	酸化マグネシウム
ジメチルアミノエチルメタアクリレート・メチルメタアクリレートコポリマー	ジメチルポリシロキサン(内服用)	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物
焼セッコウ	ショ糖脂肪酸エステル	ジンコウ末
水酸化アルミニウムゲル	ステアリルアルコール	ステアリン酸
ステアリン酸アルミニウム	ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40
ステアリン酸マグネシウム	精製ゼラチン	精製セラック
精製白糖	ゼイン	セタノール
ゼラチン	セラック	セラフェート
ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール
D-ソルビトール液	第三リン酸カルシウム	タルク
炭酸カルシウム	炭酸マグネシウム	単シロップ
中金箔	沈降炭酸カルシウム	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
テルペン樹脂	デンプン(溶性)	トウモロコシシロップ
トウモロコシデンプン	トウモロコシ油	トリアセチン
乳酸カルシウム水和物	乳糖水和物	濃グリセリン
白色セラック	白糖	ハチミツ
ハードファット	パラフィン	パール末
バレイショデンプン	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物	ヒプロメロース	ヒプロメロース
ヒプロメロース	ヒプロメロースフタル酸エステル	ヒプロメロースフタル酸エステル
ピペロニルブトキシド	ヒマシ油	フタル酸ジエチル
フタル酸ジブチル	ブチルフタリルブチルグリコレート	ブドウ糖
ファー化デンプン	フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキシー 2910 混合物	プルラン
プロピレンオキシド・エチレンオキシドコポリマー	プロピレングリコール	粉糖
ベントナイト	ポビドン	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリソルベート 80	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	ポリビニルアルコール (部分けん化物)
マクロゴール 300	マクロゴール 400	マクロゴール 600
マクロゴール 1500	マクロゴール 1540	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	マクロゴール 20000	マクロゴール 35000

末端水酸基置換メチルポリシロキサンシリコーン樹脂共重合体	D-マンニトール	水アメ
ミツロウ	ミリスチルアルコール	無水クエン酸
無水ケイ酸水加物	無水フタル酸	無水リン酸水素カルシウム
メタクリル酸コポリマーL	メタクリル酸コポリマーLD	メタクリル酸コポリマーS
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メチルアクリレート・メタアクリル酸・メチルメタアクリレートコポリマー	メチルセルロース
2-メチル-5-ビニルピリジンメチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー	モクロウ	モノステアリン酸アルミニウム
モノステアリン酸グリセリン	モノステアリン酸ソルビタン	モノラウリン酸ソルビタン
モンタン酸エステルワックス	薬用炭	ラウロマクロゴール
硫酸カルシウム	流動クマロン樹脂	流動パラフィン
DL-リンゴ酸	リン酸一水素カルシウム	リン酸水素カルシウム水和物
リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二水素カルシウム水和物	ロジン

## 剤皮

カプセル	グリセリン	コハク化ゼラチン
ゼラチン	D-ソルビトール	濃グリセリン

## 支持体

エチレンビニルアルコール共重合体フィルムとポリウレタンフィルムのラミネート	ガーゼ
---------------------------------------	-----

## 持続化剤

塩化亜鉛	プロタミン硫酸塩
------	----------

## 湿潤剤

アジピン酸ジイソブチル	アラントイン	アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム
アルキルベンゼンスルホン酸塩パウダー	塩化マグネシウム	オレイン酸ナトリウム
カロペプタイド	還元水アメ	グリセリン
軽質無水ケイ酸	軽質流動パラフィン	高級アルコール硫酸化物
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	ジブナートナトリウム	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物
常水	シヨ糖脂肪酸エステル	ステアリン酸ポリオキシシル 40
精製水	D-ソルビトール	D-ソルビトール液
チロキサポール	トリイソオクタン酸グリセリン	尿素
濃グリセリン	ハードファット	ヒアルロン酸ナトリウム
dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液	1,3-ブチレングリコール	プロピレングリコール
ポリアクリル酸部分中和物	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 100	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリソルベート 80	マクロゴール 300
マクロゴール 400	マクロゴール 1000	マクロゴール 1500
マクロゴール 4000	マクロゴール 20000	水アメ

メチルセルロース	ラウリル硫酸ナトリウム	ラウロマクロゴール
流動パラフィン		

## 湿潤調整剤

オリブ油	グリセリン	軽質無水ケイ酸
質流動パラフィン	水酸化カリウム	水酸化ナトリウム
精製水	乳酸	尿素
濃グリセリン	dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液	プロピレングリコール
ポリアクリル酸ナトリウム	ポリアクリル酸部分中和物	マクロゴール 6000
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム		

## 充填剤

RSS No.1 生ゴム	アクリル酸デンプン 1000	カオリン
含水二酸化ケイ素	酸化亜鉛	酸化チタン
二酸化ケイ素	リン酸一水素カルシウム	

## 消泡剤

エタノール	グリセリン脂肪酸エステル	ジメチルポリシロキサン
ジメチルポリシロキサン(内服用)	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物	シヨ糖脂肪酸エステル
シリコーン樹脂エマルジョン	シリコン消泡剤	シリコン油
ソルビタン脂肪酸エステル	トリオレイン酸ソルビタン	ポリソルベート 80

## 清涼(化)剤

ウイキョウ油	d-カンフル	dl-カンフル
ケイヒ油	ゲラニオール	サリチル酸メチル
ハッカ水	ハッカ油	ベルガモット油
d-ボルネオール	l-メントール	ユーカリ油
リュウノウ		

## 接触促進剤

精製コメ油
-------

## 接着剤

水素添加ロジングリセリンエステル	低重合ポリエチレン・低重合ポロプロピレン混合物	生ゴム
------------------	-------------------------	-----

## 増強剤

塩化アルミニウム
----------

## 咀嚼剤

d-ボルネオール
----------

## 帯電防止剤

含水二酸化ケイ素	軽質無水ケイ酸	タルク
----------	---------	-----

## 着香剤

ビターエッセンス
----------

## 着香剤・香料

RSS No.1 生ゴム	イソ吉草酸イソアミル	イソチオシアン酸アリル
ウイキョウ末	ウイキョウ油	エタノール
エチルバニリン	エチルマルトール	オレンジ
オレンジエキス	オレンジエッセンス	オレンジ油
カプシカムフレーバー	カミツレ油	カラメル
カンゾウ末	d-カンフル	dl-カンフル
魚鱗箔	ケイヒ末	ケイヒ油
グラニオール	サリチル酸メチル	シトロネラー油
シュガーフレーバー	ジンコウ末	シナナムアルデヒド
スベアミント油 [ev:E00728]	チェリーフレーバー	チョウジ油
チリフレーバー	テレピン油	トウヒチンキ
トウヒ油	パインオイル	ハッカ水
ハッカ油	バニラフレーバー	バニリン
ビタベース	ピペロナル	ヒマラヤスギ油
フルーツフレーバー	フレーバーG1	ヘスペリジン
ペパーミントエッセンス	ベルガモット油 [ev:E00559]	ペルーバルサム
ベルガモットフレーバー	d-ボルネオール	dl-ボルネオール
ミックスフレーバー	ミントフレーバー	dl-メントール
l-メントール	ユーカリ油	ラベンダー油 [ev:E00554]
リュウノウ [ev:E00550]	リュウノウ末 [ev:E00550]	レモンパウダー
レモン油	ロジン	ローズ水
ローズ油	ロート油	ローマカミツレ油

## 着色剤

アセンヤクタンニン末	インジゴカルミン	ウコン抽出液
黄酸化鉄	黄色三二酸化鉄	オパスプレーK-1-24904
オレンジエッセンス	褐色酸化鉄	カーボンブラック
カラメル	カルミン	カロチン液
β-カロテン	感光素 201 号	カンゾウエキス
金箔	クマザサエキス	黒酸化鉄
軽質無水ケイ酸	ケッケツ	酸化亜鉛
酸化チタン	三二酸化鉄	ジスアズイエロー
食用青色 1 号	食用黄色 4 号	食用黄色 5 号
食用黄色 4 号アルミニウムレーキ	食用赤色 2 号	食用赤色 3 号
食用赤色 102 号	水酸化ナトリウム	タルク
銅クロロフィリンナトリウム	銅クロロフィル	ハダカムギ緑葉エキス末
ハダカムギ緑葉抽出エキス	フェノールレッド	フルオレセインナトリウム
d-ボルネオール	マラカイトグリーン	ミリスチン酸オクチルドデシル
メチルロザニリン塩化物	メチレンブルー	薬用炭
リボフラビン	リボフラビン酪酸エステル	リボフラビンリン酸エステルナトリウム
緑茶末	リン酸マンガンアンモニウム	ローズ油

## 糖衣錠

アラビアゴム	アラビアゴム末	エチルセルロース
カルナウバロウ	カルメロースナトリウム	グリセリン
結晶セルロース	コムギデンプン	酸化チタン
ステアリン酸	ステアリン酸ポリオキシド 40	精製ゼラチン
精製セラック	精製白糖	ゼラチン
セラック	タルク	沈降炭酸カルシウム
乳糖水和物	白色セラック	白糖
パラフィン	バレイショデンプン	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	ヒプロメロース	ヒマシ油
プルラン	ポビドン	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	D・マンニトール	水アメ
ミツロウ	メチルセルロース	リン酸水素カルシウム水和物
リン酸二水素カルシウム水和物		

## 等張化剤

亜硫酸水素ナトリウム	塩化カリウム	塩化カルシウム水和物
塩化ナトリウム	塩化マグネシウム	果糖
キシリトール	クエン酸水和物	クエン酸ナトリウム水和物
グリセリン	結晶リン酸二水素ナトリウム	臭化カルシウム
臭化ナトリウム	水酸化ナトリウム	水酸化マグネシウム
生理食塩液	D・ソルビトール	D・ソルビトール液
タウリン	炭酸水素ナトリウム	ニコチン酸アミド
乳酸ナトリウム液	乳糖水和物	濃グリセリン
ブドウ糖	プロピレングリコール	ベンザルコニウム塩化物
ベンジルアルコール	ホウ酸	ホウ砂
マクロゴール 4000	D・マンニトール	無水ピロリン酸ナトリウム
リン酸	リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二水素カリウム
リン酸二水素ナトリウム		

## 軟化剤

アラントイン	アルモンド油	オリブ油
牛脂	グリセリン	軽質流動パラフィン
結晶セルロース	スクワラン	スクワレン
精製ラノリン	中鎖脂肪酸トリグリセリド	ナタネ油
生ゴム	乳酸セチル	ノナン酸バニルアミド
ハイシスポリイソプレングム[分子量 29000]	ハイシスポリイソプレングム[分子量 47000]	ハイシスポリイソプレングム[分子量 480000]
ヒマシ油	プロセス油	プロピレングリコール
ポリブテン	マクロゴール 1500	ミリスチン酸イソプロピル
綿実油・ダイズ油混合物	モノステアリン酸グリセリン	流動パラフィン

## 乳化剤

アクリル酸メチル・アクリル酸 2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン	N-アシル-L-グルタミン酸ナトリウム	アリルグリシジルエーテル
-------------------------------------	---------------------	--------------

アルキルベンゼンスルホン酸塩・アルキルナフタレンスルホン酸塩混合乳化剤	アルキルベンゼンスルホン酸塩・アルキルナフタレンスルホン酸塩・ポリオキシエチレール混合乳化剤	アルキルベンゼンスルホン酸塩型乳化剤
アルキルベンゼンスルホン酸塩パウダー	アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンアルキルエーテル混合乳化剤	アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンアルキルエーテル・脂肪酸ポリオン混合乳化剤
アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンアルキルエーテル・ポリオキシエチレン混合乳化剤	アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル混合乳	アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレン多環フェニルエーテル混合乳化剤
アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル・ポリリアルエーテル混合乳化剤	アルキルベンゼンスルホン酸塩・ポリオキシエチレンヒマシ油混合乳化剤	液体かせいカリ
エタノール	エチレングリコールモノメチルエーテル	エポキシ化ダイズ油
塩化セチルピリジニウム	塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液	オクチルドデカノール
オレイルアルコール	カラギーナン	カリ石ケン
カルボキシビニルポリマー	カルメロースナトリウム	還元ラノリン
グァーガム	グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル
高級脂肪酸塩型乳化剤	高級脂肪酸塩・硫酸化ヒマシ油混合乳化剤	高度精製卵黄レシチン
固形かせいカリ	サラシミツロウ	ジイソプロパノールアミン
ジエチレングリコールモノブチルエーテル	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
ジステアリン酸ポリエチレングリコール	ジブナートナトリウム	ショ糖脂肪酸エステル
親油型モノオレイン酸グリセリン	親油型モノステアリン酸グリセリン	水酸化カリウム
水酸化ナトリウム	水素添加大豆リン脂質	水素添加ラノリンアルコール
スクワラン	スクワレン	ステアリンアルコール
ステアリンアルコール・ポリオキシエチレンステアリンエーテル混合物	ステアリン酸	ステアリン酸カリウム
ステアリン酸ナトリウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸ポリオキシシル 45
ステアリン酸ポリオキシシル 55	精製大豆レシチン	精製ラノリン
精製卵黄レシチン	セタノール	セタノール・ポリオキシエチレンセチルエーテル混合ワックス
セタノール・ポリソルベート 60 混合ワックス	セタノール・モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン混合ワックス	セチル硫酸ナトリウム
セトステアリンアルコール	セトステアリンアルコール・セトステアリン硫酸ナトリウム混合物	セトマクロゴール 1000
セバシン酸ジエチル	ゼラチン	ソルビタン脂肪酸エステル
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール	大豆レシチン
タルク	炭酸カリウム	中鎖脂肪酸トリグリセリド
中性無水硫酸ナトリウム	テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット	ドデシルベンゼンスルホン酸
トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル	トリエタノールアミン	トリオレイン酸ソルビタン
トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O)	トリステアリン酸ソルビタン	パラフィン



ヒドロキシプロピルセルロース	部分水素添加大豆リン脂質	プロピレングリコール
プロピレングリコール脂肪酸エステル	ベクチン	ベンザルコニウム塩化物
ペンタエリスリチルクエン酸高級脂肪酸エステル・ミツロウ・ノニオン乳化剤混合物	ポリオキシエチレンアルキルエーテル	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル
ポリオキシエチレンオレイルエーテル	ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸ナトリウム	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 20
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60
ポリオキシエチレンジスチリルフェニルエーテル	ポリオキシエチレンステアリルエーテル	ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸
ポリオキシエチレンセチルエーテル	ポリオキシエチレンセチルエーテル・ジステアリン酸ポリエチレングリコール混合物	ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム
ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム(5E.O.)	ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート
ポリオキシエチレンソルビットミツロウ	ポリオキシエチレン多環フェニルエーテル硫酸アンモニウム塩	ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル
ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリオキシエチレンベヘニルエーテル	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリオキシエチレン(1)ポリオキシプロピレン(1)セチルエーテル	ポリオキシエチレン(10)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル	ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(4)セチルエーテル
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(8)セチルエーテル	ポリオキシエチレンラノリン	ポリソルベート 20
ポリソルベート 40	ポリソルベート 60	ポリソルベート 65
ポリソルベート 80	マクロゴール 300	マクロゴール 400
マクロゴール 20000	ミリスチルアルコール	ミリスチン酸イソプロピル
ミリスチン酸オクチルドデシル	メチルセルロース	綿実油・ダイズ油混合物
α-モノイソステアリルグリセリルエーテル	モノオレイン酸グリセリン	モノオレイン酸グリセリン・ジオレイン酸グリセリン・プロピレングリコール混合乳化
モノオレイン酸ソルビタン	モノオレイン酸ポリエチレングリコール	モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(6E.O)
モノステアリン酸エチレングリコール	モノステアリン酸グリセリン	モノステアリン酸ソルビタン
モノステアリン酸プロピレングリコール	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(6E.O.)	モノパルミチン酸ソルビタン	モノラウリン酸ソルビタン
モノラウリン酸ポリエチレングリコール	薬用石ケン	ヤシ油脂肪酸
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	ラウリル硫酸ナトリウム	ラウリン酸ジエタノールアミド
N-ラウロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	ラウロマクロゴール	卵黄油
卵黄レシチン	硫酸化ヒマシ油カリウム塩・アルキルベンゼンスルホン酸塩混合物	流動パラフィン
リン酸ジセチル	ワセリン・ラノリンアルコール混合物	

## 燃焼剤

低級ニトロセルロース

## 粘着剤

アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体	アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー	アクリル酸 2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液
アクリル酸 2-エチルヘキシル・メタクリル酸 2-エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル	アクリル酸メチル・アクリル酸 2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン	アラビアゴム
アラビアゴム末	アルギン酸ナトリウム	エステルガム
エステルガム HG	エチレン・酢酸ビニル共重合体	加水ラノリン
カゼインナトリウム	カルボキシビニルポリマー	カルメロース
カルメロースナトリウム	グァーガム	グリセリン
グルコノ- $\delta$ -ラクトン	コムギデンプン	コロジオン
脂環族飽和炭化水素樹脂	シスポリイソプレンゴム	ジブチルヒドロキシトルエン
脂肪族炭化水素樹脂	ジメチルポリシロキサン	水素添加ロジングリセリンエステル
スチレンイソプレンゴム	スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	スチレンブタジエンゴム
石油樹脂	ゼラチン	ソルベントナフサ
ダンマルゴム	デキストリン	テルペン樹脂
テルペン樹脂 125	トラガント	トラガント末
生ゴム	ハイシスポリイソプレンゴム[分子量 47000]	白色ワセリン
ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース	ヒマシ油
プロピレングリコール	ペクチン	ポリアクリル酸
ポリアクリル酸水溶液(15%)	ポリアクリル酸水溶液(20%)	ポリアクリル酸ナトリウム
ポリアクリル酸部分中和物	ポリイソブチレン	ポリソルベート 80
ポリビニルアルコール (部分けん化物)	ポリブテン	マクロゴール 400
マレイン化ロジングリセリンエステル	水アメ メタクリル酸・アクリル酸	n-ブチルコポリマー
メチルセルロース	メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体	硫酸化ヒマシ油カリウム塩・アルキルベンゼンスルホン酸塩混合物
ロジン		

## 粘着増強剤

RSS No.1 生ゴム	アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂	アクリル酸メチル・アクリル酸 2-エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン
アクリル樹脂アルカノール	アミン液 エステルガム	果糖
カプタン	カルナウバロウ	カルメロースナトリウム
カンテン末	キサントガム	グリセリン
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	軽質無水ケイ酸	コーバル樹脂
酢酸ベンジル	脂環族飽和炭化水素樹脂	脂肪族炭化水素樹脂
水素添加ロジングリセリンエステル	精製ゼラチン	石油樹脂
タルク	ヒドロキシエチルセルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	ヒプロメロース	ピペロニルブトキシド
プロピレングリコール	ポリアクリル酸	ポリアクリル酸ナトリウム
ポリアクリル酸部分中和物	ポリスチレン樹脂	ポリビニルアルコール (部分けん化物)
ポリブテン	マクロゴール 400	マクロゴール 6000
ロジン		

## 粘稠(化)剤

アクリル樹脂アルカノールアミン液	アルギン酸ナトリウム	アルギン酸プロピレングリコールエステル
エチルセルロース	カルボキシビニルポリマー	カルメロースナトリウム
キサントガム	グリセリン	グルコノ- $\delta$ -ラクトン
ケイ酸マグネシウムアルミニウム	軽質無水ケイ酸	コンドロイチン硫酸ナトリウム
$\alpha$ -シクロデキストリン	スクワラン	ステアリルアルコール
ステアリン酸アルミニウム	精製ラノリン	セタノール
ゼラチン	D-ソルビトール液	デキストラン 70
デキストリン	トウモロコシ油	トラガント
トラガント末	尿素	濃グリセリン
白色ワセリン	パルミチン酸	バレイショデンプン
ヒアルロン酸ナトリウム	ヒドロキシエチルセルロース	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	ヒプロメロース	ヒプロメロース
ヒマシ油	1,3-ブチレングリコール	プロピレングリコール
ポリアクリル酸ナトリウム	ポリアクリル酸部分中和物	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレン(70)グリコール	ポリソルベート 80	ポビドン
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	マクロゴール 400	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	マクロゴール 20000	無水エタノール
水アメ	ミツロウ	メタリン酸ナトリウム
メチルセルロース	メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体	綿実油・ダイズ油混合物
流動パラフィン	ロジン	

## 発煙抑制剤

メラミン

## 発熱剤

塩素酸カリウム	硝酸カリウム	硝酸 Guanidine
鉄粉	ニトセルロース	

## 発泡剤

アルキルジメチルアミノオキシド液	乾燥炭酸ナトリウム	酒石酸
酒石酸水素カリウム	炭酸水素ナトリウム	バレイショデンプン
ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	無水クエン酸
薬用石ケン	ラウリルジメチルアミノオキシド液	ラウリル硫酸ナトリウム
ラウリン酸ジエタノールアミド	ラウロマクロゴール	

## pH 調整剤

リン酸一水素ナトリウム・七水和物

## pH 調節剤

アジピン酸	アンモニア水	塩酸
乾燥炭酸ナトリウム	希塩酸	クエン酸水和物
クエン酸ナトリウム水和物	クエン酸二水素ナトリウム	グリシン
グルコノ-δ-ラクトン	グルコン酸	結晶リン酸二水素ナトリウム
コハク酸	酢酸	酢酸アンモニウム
酢酸ナトリウム水和物	ジイソプロパノールアミン	酒石酸
D-酒石酸 L-酒石酸ナトリウム		水酸化カリウム
水酸化カルシウム	水酸化ナトリウム	水酸化マグネシウム
炭酸水素ナトリウム	炭酸ナトリウム水和物	トリイソプロパノールアミン
トリエタノールアミン	二酸化炭素	乳酸
乳酸カルシウム水和物	乳酸ナトリウム液	氷酢酸
フマル酸一ナトリウム	プロピオン酸ナトリウム	ホウ酸
ホウ酸アンモニウム	ホウ砂	マレイン酸
無水クエン酸	無水酢酸ナトリウム	無水リン酸一水素ナトリウム
無水リン酸二水素ナトリウム	メグルミン	メタンスルホン酸
モノエタノールアミン	硫酸	硫酸アルミニウムカリウム水和物
DL-リンゴ酸	リン酸	リン酸三ナトリウム
リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二カリウム	リン酸二水素カリウム
リン酸二水素ナトリウム		

## 皮膚保護剤

グリチルレチン酸
----------

## 賦形剤

アクリル酸デンプン 1000	L-アスパラギン酸	アミノアルキルメタクリレート コポリマー-RS
アメ粉	アラビアゴム	アラビアゴム末
アルギン酸	アルギン酸ナトリウム	アルファー化デンプン
イノシトール	エチルセルロース	エチレン・酢酸ビニル共重合体
塩化ナトリウム	オクチルデシルトリグリセリド	オリブ油
カオリン	カカオ脂	カゼイン
カゼインナトリウム	果糖	カラメル
軽石粒	カルナウバロウ	カルボキシメチルスターチナトリウム
カルメロース	カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム
含水二酸化ケイ素	含水無晶形酸化ケイ素	乾燥クロレラ
乾燥酵母	乾燥水酸化アルミニウムゲル	乾燥硫酸マグネシウム
カンテン	カンテン末	寒梅粉
キシリトール	クエン酸カルシウム	クエン酸水和物
クエン酸ナトリウム水和物	クエン酸二ナトリウム	クチラートカルシウム
グリシン	グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル
グリセロリン酸カルシウム	グルコン酸カルシウム水和物	グルコン酸ナトリウム
L-グルタミン	クレー	クレー(木ロウ処理)
クレー粒	クロスカルメロースナトリウム	クロスポビドン
ケイ酸アルミン酸マグネシウム	ケイ酸カルシウム	ケイ酸マグネシウム
軽質無水ケイ酸	軽質流動パラフィン	ケイヒ末
結晶セルロース	結晶セルロース・カルメロースナ トリウム	結晶セルロース(微粒子)

結晶セルロース(粒)	ゲンマイコウジ	硬化油
合成ケイ酸アルミニウム	合成ケイ酸アルミニウム・ヒドロキシ プロピルスターチ・結晶セルロース	合成ヒドロタルサイト
ゴマ油	小麦粉	コムギデンプン
コムギ胚芽粉	小麦胚芽油	米粉
コメデンプン	コレステロール	酢酸カリウム
酢酸カルシウム	サフラワー油	サラシミツロウ
酸化亜鉛	酸化チタン	酸化マグネシウム
β-シクロデキストリン	ジヒドロキシアルミニウムアミ ノアセタート	ジメチルポリシロキサン(内服 用)
蛇油	重質無水ケイ酸	重湯末
酒石酸	酒石酸水素カリウム	焼セッコウ
ショ糖脂肪酸エステル	水酸化アルミナマグネシウム	水酸化アルミニウムゲル
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナ トリウム共沈物	水酸化アルミニウム・炭酸マグネ シウム・炭酸カルシウム共沈物	水酸化マグネシウム
水素添加植物油	スクワラン	ステアリルアルコール
ステアリン酸	ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40
ステアリン酸マグネシウム	精製ゼラチン	精製セラック
精製尿素	精製白糖	精製白糖球状顆粒
精製モンタンワックス	ゼイン	セタノール
セッコウ	セトステアリルアルコール	セトマクロゴール 1000
ゼラチン	セラフェート	ソルビタン脂肪酸エステル
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	D-ソルビトール	D-ソルビトール液
第三リン酸カルシウム	ダイズ硬化油	ダイズ油
大豆油不けん物	大豆レシチン	タウリン
脱脂粉乳	タルク	炭酸アンモニウム
炭酸カルシウム	炭酸マグネシウム	中鎖脂肪酸トリグリセリド
中性無水硫酸ナトリウム	沈降炭酸カルシウム	低置換度カルボキシメチルスタ ーチナトリウム
低置換度ヒドロキシプロピルセ ルロース	デキストラン 40	デキストリン
天然ケイ酸アルミニウム	トウモロコシシロップ	トウモロコシデンプン
トウモロコシデンプン造粒物	トラガント末	トリカプリリン
トレハロース	二酸化ケイ素	乳酸アルミニウム
乳酸カルシウム水和物	乳糖水和物	乳糖造粒物
ノイレチンカルシウム	濃グリセリン	白色セラック
白色ワセリン	白糖	白糖・デンプン球状顆粒
ハダカムギ緑葉青汁乾燥粉末	ハダカムギ緑葉エキス末	ハダカムギ緑葉青汁乾燥粉末
ハチミツ	パラフィン	パール末
パレイショデンプン	半消化体デンプン	微結晶セルロース
ビタチョコレート	人血清アルブミン	ヒドロキシプロピルスターチ
ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース	ヒプロメロース
ヒプロメロース	ヒプロメロースフタル酸エステル	ヒプロメロースフタル酸エステル
ヒマワリ油	フィチン酸	L-フェニルアラニン
ブドウ糖	ブドウ糖液	ブドウ糖水和物
部分アルファー化デンプン	プルラン	プロピレングリコール
プロピレングリコール脂肪酸エステル	粉糖	粉末飴
粉末還元麦芽糖水アメ	粉末セルロース	ペクチン
ベントナイト	ポビドン	ポリアクリル酸ナトリウム
ポリアクリル酸部分中和物	ポリオキシエチレンアルキルエ ーテル	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ 油
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ	ポリオキシエチレン(105)ポリオ	ポリオキシエチレン(160)ポリオ

油 60	キシプロピレン(5)グリコール	キシプロピレン(30)グリコール
ポリスチレンスルホン酸ナトリウム	ポリソルベート 80	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート
ポリビニルアルコール・ジエチレングリコール混合物	ボレイ末	マクロゴール 400
マクロゴール 1500	マクロゴール 1540	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	マルチトール	マルトース水和物
D-マンニトール	水アメ	ミリスチン酸イソプロピル
無水クエン酸	無水ケイ酸水加物	無水乳糖
無水硫酸ナトリウム	無水リン酸水素カルシウム	無水リン酸水素カルシウム造粒物
メタクリル酸コポリマーLD	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メチルアクリレート・メタクリル酸コポリマー
メチルセルロース	綿実粉	綿実油
モクローウ	モノオレイン酸グリセリン	モノステアリン酸アルミニウム
モノステアリン酸グリセリン	モノステアリン酸ソルビタン	薬用炭
ラウリル硫酸ナトリウム	ラクチトール	ラッカセイ油
硫酸アルミニウム	硫酸カルシウム	粒状石灰石
流動パラフィン	緑茶末	DL-リンゴ酸
リン酸一水素カルシウム	リン酸水素カルシウム水和物	リン酸水素カルシウム造粒物
リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸二水素カリウム	リン酸二水素カルシウム水和物
リン酸二水素ナトリウム		

## 浮遊剤

トール油脂肪酸
---------

## 分散剤

アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS	アラビアゴム	アラビアゴム末
アルキルベンゼンスルホン酸塩型乳化剤	アルギン酸プロピレングリコールエステル	エタノール
オレイン酸	カルボキシビニルポリマー	カルボキシメチルスターチナトリウム
カルメロースナトリウム	乾燥卵白	カンテン末
クエン酸水和物	クエン酸ナトリウム水和物	グリセリン
グリセリン脂肪酸エステル	ケイ酸マグネシウム	軽質酸化アルミニウム
軽質無水ケイ酸	結晶セルロース	結晶セルロース・カルメロースナトリウム
硬化油	合成ケイ酸アルミニウム	コリンリン酸塩
サフラワー油	サラシミツロウ	酸化亜鉛
酸化チタン	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	ショ糖脂肪酸エステル
親油型モノステアリン酸グリセリン	水酸化ナトリウム	ステアリン酸
ステアリン酸亜鉛	ステアリン酸ポリオキシシル 40	ステアリン酸マグネシウム
精製オレイン酸	精製大豆レシチン	セチル硫酸ナトリウム
疎水性軽質無水ケイ酸	ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
D-ソルビトール	ダイズ油	大豆レシチン
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	デキストリン	トウモロコシデンプン
トラガント末	トリオレイン酸ソルビタン	乳糖水和物
濃グリセリン	バレイショデンプン	ヒドロキシエチルセルロース
ヒドロキシプロピルスターチ	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース
プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル	ペルーバルサム
ベンゼントニウム塩化物	ベントナイト	ポビドン

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(5E.O.)	ポリソルベート 20
ポリソルベート 60	ポリソルベート 80	ポリリン酸ナトリウム
マイクロクリスタリンワックス	マクロゴール 300	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	ミリスチン酸イソプロピル	無水クエン酸ナトリウム
無水ピロリン酸ナトリウム	メタクリル酸ラウリル	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
メタリン酸ナトリウム	メチルセルロース	モクロウ
モノオレイン酸グリセリン	モノオレイン酸ソルピタン	モノステアリン酸アルミニウム
モノステアリン酸グリセリン	モノステアリン酸ソルピタン	モノパルミチン酸ソルピタン
モノラウリン酸ソルピタン	ラウリル硫酸ナトリウム	ラウロマクロゴール
ラノリンアルコール	卵黄油	卵黄レシチン
リグニンスルホン酸ナトリウム	硫酸亜鉛水和物	流動パラフィン
リン酸水素カルシウム水和物	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル	

## 噴射剤

液化石油ガス	液化二酸化炭素	ジメチルエーテル
窒素	1,1,1,2-テトラフルオロエタン	灯油
二酸化炭素	1,1,1,2,3,3-ヘプタフロオプロパン	

## 崩壊剤

アジピン酸	アルギン酸	アルギン酸ナトリウム
アルファー化デンプン	カルボキシメチルスターチナトリウム	カルメロース
カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム	含水二酸化ケイ素
カンゾウ末	カンテン末	グァーガム
クエン酸カルシウム	グリセリン脂肪酸エステル	クロスカルメロースナトリウム
クロスポビドン	軽質無水ケイ酸	結晶セルロース
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	合成ケイ酸アルミニウム	コムギデンプン
コメデンプン	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	シヨ糖脂肪酸エステル
水酸化アルミナマグネシウム	ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸ポリオキシシル 40
精製白糖	ゼラチン	セラフェート
ソルピタン脂肪酸エステル	ソルピタンセスキオレイン酸エステル	タルク
炭酸水素ナトリウム	炭酸マグネシウム	沈降炭酸カルシウム
低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	デキストリン
デヒドロ酢酸ナトリウム	トウモロコシデンプン	トラガント末
乳糖水和物	白糖	ハチミツ
バレイショデンプン	ヒドロキシプロピルスターチ	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	部分アルファー化デンプン	フマル酸一ナトリウム
ポビドン	ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリソルベート 40	ポリソルベート 80	ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート
マクロゴール 400	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000

マクロゴール 6000	D-マンニトール	無水クエン酸
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	メチルセルロース	モノステアリン酸グリセリン
ラウリル硫酸ナトリウム	リン酸二水素カルシウム水和物	

## 崩壊補助剤

アルギン酸	カルボキシメチルスターチナトリウム	カルメロース
カルメロースカルシウム	カルメロースナトリウム	グリセリン
クロスカルメロースナトリウム	軽質無水ケイ酸	結晶セルロース
シヨ糖脂肪酸エステル	水酸化ナトリウム	ステアリン酸
ステアリン酸ポリオキシシル 40	ソルビタン脂肪酸エステル	炭酸水素ナトリウム
沈降炭酸カルシウム	乳糖水和物	ヒドロキシプロピルスターチ
ヒドロキシプロピルセルロース	ポリソルベート 40	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000
無水クエン酸	ヨウ化カリウム	ラウリルジアミノエチルグリシンナトリウム液

## 芳香剤

アンソッコウチンキ	ウイキョウ末	ウイキョウ油
エチルバニリン	オイゲノール	オレンジ油
d-カンフル	dl-カンフル	ケイヒ末
ケイヒ油	サリチル酸メチル	シヨウキョウ油
ジンコウ末	スペアミント油 [ev:E00728]	チモール
チョウジ油	テレピン油	トウガラシ末
パイナップル粉末香料 51357	パイナップル粉末香料 59492	ハッカ水
ハッカ油	バニラ粉末香料 54286	バニリン
ベルガモット油 [ev:E00559]	d-ボルネオール	dl-ボルネオール
マルトール	dl-メントール	l-メントール
ユーカリ油	酪酸エチル	リュウノウ [ev:E00550]
レモン油	ローズ水	ローズ油

## 防錆剤

亜硝酸ジシクロヘキシルアミン
----------------

## 防湿剤

エチルセルロース	オリブ油	乾燥水酸化アルミニウムゲル
グリセリン	ケイ酸マグネシウム	軽質無水ケイ酸
硬化油	合成ケイ酸アルミニウム	酢酸ビニル樹脂
シヨ糖脂肪酸エステル	ステアリン酸	ステアリン酸マグネシウム
精製セラック	精製白糖	セラフェート
タルク	中性無水硫酸ナトリウム	沈降炭酸カルシウム
白色セラック	パラフィン	ヒドロキシプロピルセルロース
ヒプロメロース	ヒマシ油	フマル酸・ステアリン酸・ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート・ヒドロキロース 2910 混合物
ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000
マクロゴール 6000	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	



## 放出制御膜

エチレン・酢酸ビニル共重合体 9%VA

## 防腐剤

安息香酸	安息香酸ナトリウム	安息香酸ベンジル
アンソッコウ	アンソッコウチンキ	液状フェノール
エタノール	エデト酸ナトリウム	塩化セチルピリジニウム
カンテン	dl-カンフル	クエン酸水和物
クエン酸ナトリウム水和物	クレゾール	m-クレゾール
クロルヘキシジン塩酸塩	クロルヘキシジングルコン酸塩	クロロクレゾール
クロロブタノール	ゲンチシン酸エタノールアミド	サリチル酸
サリチル酸ナトリウム	サリチル酸フェニル	ジブチルヒドロキシトルエン
ソルビン酸	ソルビン酸カリウム	タウリン
窒素	チメロサール	チモール
デヒドロ酢酸	デヒドロ酢酸ナトリウム	2-ナフトール
ベンザルコニウム塩化物液 50	白糖	ハチミツ
パラオキシ安息香酸イソブチル	パラオキシ安息香酸イソプロピル	パラオキシ安息香酸エチル
パラオキシ安息香酸ブチル	パラオキシ安息香酸プロピル	パラオキシ安息香酸メチル
パラホルムアルデヒド	フェニルエチルアルコール	フェノキシエタノール
フェノール	ペルーバルサム	ベンザルコニウム塩化物
ベンザルコニウム塩化物液	ベンジルアルコール	1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン ジプロピレングリコール水溶液
ベンゼトニウム塩化物	ベンゼトニウム塩化物液	ホウ酸
ホウ砂	d-ボルネオール	l-メントール
ユーカリ油	硫酸オキシキノリン	

## 捕捉剤

カルテリドールカルシウム

## 無痛化剤

アミノ安息香酸エチル	イノシトール	塩酸メプリルカイン
塩酸リドカイン	クレアチニン	クロロブタノール
炭酸水素ナトリウム	チョウジ油	ブドウ糖
プロカイン塩酸塩	プロピレングリコール	ベンジルアルコール
リドカイン	硫酸マグネシウム水和物	

## 誘引剤

ミリスチン酸メチル

## 溶解剤

アジピン酸ジイソプロピル	アセトン	イソステアリアルアルコール
ウルソデスオキシコール酸	エタノール	エーテル
塩酸	オリブ油	オレイン酸オレイル
乾燥炭酸ナトリウム	dl-カンフル	希塩酸
グリセリン	クロタミトン	ゲラニオール変性アルコール (95vol%)
ゲラニオール変性アルコール (99vol%)	硬化油	酢酸エチル

ジエチレングリコール	臭化カリウム	酒石酸
常水	水酸化ナトリウム	水酸化マグネシウム
スクワラン	スクワレン	ステアリルアルコール
ステアリン酸ポリオキシシル 40	精製水	精製ダイズ油
生理食塩液	石油ベンジン	セバシン酸ジエチル
ソルビタン脂肪酸エステル	炭酸水素ナトリウム	チオ硫酸ナトリウム水和物
注射用水	デヒドロ酢酸ナトリウム	ナタネ油
乳酸	濃グリセリン	白糖
ハッカ油	ヒマシ油	フェニルエチルアルコール変性アルコール(95vol%)
ブドウ糖	プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル
ベンジルアルコール	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリソルベート 60
ポリソルベート 80	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000
ミリスチン酸イソプロピル	無水エタノール	無水リン酸一水素ナトリウム
メグルミン	メタノール変性アルコール	メチルイソブチルケトン
メチルエチルケトン	滅菌精製水	モノラウリン酸ソルビタン
ヨウ化カリウム	ラウロマクロゴール	ラッカセイ油
リドカイン	流動パラフィン	リン酸
リン酸二水素カリウム		

## 溶解補助剤

アジピン酸	アジピン酸ジイソプロピル	アセトン
L-アルギニン	L-アルギニン塩酸塩	安息香酸ナトリウム
安息香酸ベンジル	イソブタノール	イソプロパノール
エステル化トウモロコシ油	エタノール	エチル尿素
エチレングリコールエチルエーテル	エチレングリコールモノブチルエーテル	エチレンジアミン
エーテル	塩酸	オクチルドデカノール
オリブ油	オレイルアルコール	カプリン酸
カルメロースナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム	希塩酸
クエン酸水和物	クエン酸ナトリウム水和物	グリシン
グリセリン	グリセリン脂肪酸エステル	L-グルタミン酸 L-リジン
クロタミトン	セラニオール	ゴマ油
酢酸ナトリウム水和物	サリチル酸ナトリウム	酸化カルシウム
酸化マグネシウム	ジイソプロパノールアミン	ジエタノールアミン
α-シクロデキストリン	β-シクロデキストリン	シクロヘキサノン
ジクロロメタン	ジブチルヒドロキシトルエン	酒石酸
ショ糖脂肪酸エステル	親油型モノオレイン酸グリセリン	水酸化ナトリウム
ステアリン酸ポリオキシシル 40	セバシン酸ジイソプロピル	セバシン酸ジエチル
セラフェート	ソルビタン脂肪酸エステル	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
D-ソルビトール	D-ソルビトール液	ダイズ油
大豆レシチン	炭酸水素ナトリウム	炭酸ナトリウム水和物
炭酸プロピレン	チオグリコール酸	中鎖脂肪酸トリグリセリド
デスオキシコール酸ナトリウム	トリアセチン	トリエタノールアミン
トリオレイン酸ソルビタン	トロメタモール	ニコチン酸アミド
ニコチン酸ベンジルエステル	乳酸	尿素
濃グリセリン	白糖	パルミチン酸イソプロピル
N-ヒドロキシエチルラクトアミド液	ヒドロキシプロピルセルロース	ヒプロメロース
ヒマシ油	氷酢酸	フェニルエチルアルコール変性アルコール(95vol%)

ブタノール	1,3-ブチレングリコール	ブドウ糖
プロピオン酸	プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル
ベンジルアルコール	芳香族炭化水素混合溶剤	ホウ酸
ポビドン	ポビドン K17	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ポリオキシエチレンセチルエーテル	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート
ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	ポリオキシエチレンヒマシ油	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール	ポリオキシエチレンラノリン	ポリソルベート 20
ポリソルベート 60	ポリソルベート 80	ポリビニルアルコール (部分けん化物)
ポリプロピレングリコール 2000	マクロゴール 300	マクロゴール 400
マクロゴール 600	マクロゴール 1500	マクロゴール 4000
マシン油	D-マンニトール	ミリスチン酸イソプロピル
無水エタノール	無水クエン酸	無水酢酸ナトリウム
無水炭酸ナトリウム	無水マレイン酸	メグルミン
メタクリル酸ラウリル	メタノール	メチルエチルケトン
滅菌精製水	モノエタノールアミン	モノオレイン酸ソルビタン
モノオレイン酸ポリエチレングリコール	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	ヨウ化カリウム
ラウリン酸ジエタノールアミド	ラウロマクロゴール	リドカイン
硫酸	硫酸亜鉛水和物	硫酸アルミニウム
リン酸	リン酸水素ナトリウム水和物	リン酸ナトリウムポリオキシエチレンラウリルエーテル
リン酸二水素カリウム		

## 溶剤

アジピン酸ジイソプロピル	アセトン	アルキルナフタレン系混合溶剤
安息香酸デナトニウム変性アルコール (95vol%)	安息香酸ベンジル	アンソッコウチンキ
イソパラフィン	イソプロパノール	ウイキョウ油
エタノール 55vol%	エタノール 70vol%	エタノール
エタノール 50	2-エチル-1,3-ヘキサジオール	エチレングリコールモノブチルエーテル
エーテル	塩酸	煙霧灯油
オクチルドデカノール	オリブ油	オレイン酸
オレイン酸エチル	キシレン	3度キシレン
5度キシレン	魚鱗箔	グリセリン
グリセリン脂肪酸エステル	クロタミトン	ゲラニオール変性アルコール (95vol%)
ゲラニオール変性アルコール (99vol%)	合成スクワラン	ゴマ油
コムギ胚芽油	コロジオン	酢酸
酢酸エチル	酢酸ブチル	サフラワー油
サフラワー油脂肪酸	サリチル酸エチレングリコール	ジイソプロパノールアミン
ジエチレングリコールモノブチルエーテル	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	シクロヘキサノン
シソ油	ジプロピレングリコール	脂肪酸エステルポリオキシエチレン
N,N-ジメチルアセトアミド	ジメチルポリシロキサン	常水
消毒用エタノール	スクワレン	ステアリルアルコール
精製オリブ油	精製オレイン酸	精製水
生理食塩液	石油ベンジン	セバシン酸ジエチル

ソルビタン脂肪酸エステル	ソルベントナフサ	ダイズ油
大豆レシチン	炭酸プロピレン	中鎖脂肪酸トリグリセリド
注射用水	直鎖アルキルベンゼン	ツバキ油
トウモロコシ油	灯油 1号	灯油
ドデシルベンゼン(ソフト)	トリアセチン	トリオレイン酸ソルビタン
トリカプリリン	トリクロロエタン	濃グリセリン
八アセチルしょ糖変性アルコール(95vol%)	八アセチルしょ糖変性アルコール(99vol%)	八アセチルしょ糖変性アルコール(99.5vol%)
ハッカ油	パルミチン酸イソプロピル	ヒマシ油
氷酢酸	フェニルエチルアルコール変性アルコール(95vol%)	フェニルエチルアルコール変性アルコール(99vol%)
ブタノール	2-ブタノール	フタル酸ジメチル
1,3-ブチレングリコール	ブドウ糖	プロパノール
プロピオン酸	プロピレングリコール	プロピレングリコール脂肪酸エステル
ベンジルアルコール	ポリオキシエチレンオレイルエーテル	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60
ポリソルベート 60	ポリソルベート 80	ホルマリン
マクロゴール 200	マクロゴール 300	マクロゴール 400
マクロゴール 600	マクロゴール 4000	マシ油
ミリスチン酸イソプロピル	無水エタノール	メタノール
メタノール変性アルコール	メチルイソブチルケトン	メチルエチルケトン
メチルナフタレン	滅菌精製水	綿実油
α-モノイソステアリルグリセリルエーテル	モノオレイン酸ポリエチレングリコール	モノラウリン酸ソルビタン
ヤシ油	ラウロマクロゴール	ラッカセイ油
リドカイン	リナリールアセテート変性アルコール(95vol%)	流動パラフィン
リングル液		

## ライナー

シリコンコーティングポリエステルフィルム

## 離形剤

エポキシヘキサヒドロフタル酸ジステアリル

## 流動化剤

含水二酸化ケイ素	軽質無水ケイ酸	結晶セルロース
合成ケイ酸アルミニウム	酸化チタン	含水二酸化ケイ素
重質無水ケイ酸	水酸化アルミナマグネシウム	ステアリン酸
ステアリン酸カルシウム	ステアリン酸マグネシウム	第三リン酸カルシウム
タルク	トウモロコシデンプン	濃グリセリン
無水エタノール	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	リン酸水素カルシウム造粒物

## その他

ジェランガム 飽和ポリグリコール化グリセリド

## 保存剤

安息香酸	安息香酸ナトリウム	アンソッコウ
イソプロパノール	液状フェノール	エタノール
エデト酸ナトリウム	エデト酸四ナトリウム	塩化セチルピリジニウム
カアトレジン	カプタン	乾燥亜硫酸ナトリウム
クエン酸水和物	グリセリン	L-グルタミン酸カリウム
クレゾール	m-クレゾール	クロルヘキシジン塩酸塩
クロルヘキシジングルコン酸塩	クロロクレゾール	クロロブタノール
サリチル酸	サリチル酸ナトリウム	ジブチルヒドロキシトルエン
臭化ベンゾドデシニウム	D-ソルビトール	ソルビン酸
ソルビン酸カリウム	チメロサール	チモール
デヒドロ酢酸ナトリウム	濃ベンザルコニウム塩化物液 50	ノルマルブチルグリシジルエーテル
パラオキシ安息香酸イソブチルイソプロピル	パラオキシ安息香酸エチル	パラオキシ安息香酸
パラオキシ安息香酸ブチル	パラオキシ安息香酸プロピル	パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム
パラオキシ安息香酸メチル	パラオキシ安息香酸メチルナトリウム	人血清アルブミン
フェニルエチルアルコール	フェノキシエタノール	フェノール
プロピレングリコール	ベンザルコニウム塩化物	ベンザルコニウム塩化物液
ベンジルアルコール	ベンゼトニウム塩化物	ホウ酸
ホウ砂	ホルマリン	硫酸銅
2-メルカプトベンズイミダゾール	リン酸	

## 未分類

エチレングリコール	過硫酸カリウム	カルメロースカリウム
クレゾール酸	香料	酢酸ビニル・クロトン酸コポリマー
タウマチン	トリスチアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	トリブシン
乳糖・結晶セルロース球状顆粒	八アセチルしょ糖変性アルコール(50vol%)	粉末ビタミン A
ペプシン	法定色素	法定色素 1
法定色素 2	法定色素 3	ポリエチレンテレフタレートセパレータ
ポリオキシエチレン(3)ポリオキシプロピレン(17)グリコール	メチルメタアクリレート・メタクリル酸コポリマー	5'-リボヌクレオチド二ナトリウム
硫酸ナトリウム		

○医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令

資料-2:

(昭和四十一年八月三十一日)

(厚生省令第三十号)

薬事法(昭和三十五年法律第四百五号)第五十六条第七号(第六十条及び第六十二条において準用する場合を含む。)の規定に基づき、医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令を次のように定める。

医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令

(医薬品用タール色素)

第一条 薬事法(以下「法」という。)第五十六条第八号に規定する厚生労働省令で定めるタール色素は、次の各号の区分に従い、それぞれ当該各号に掲げるタール色素(別表に規定する規格に適合するものに限る。)とする。ただし、人体に直接使用されることがない医薬品については、すべてのタール色素とする。

一 外用医薬品以外の医薬品 別表第一部に規定するタール色素

二 外用医薬品(次号に掲げるものを除く。) 別表第一部及び第二部に規定するタール色素

三 粘膜に使用されることがない外用医薬品 別表第一部、第二部及び第三部に規定するタール色素

2 前項に規定する規格に適合するかどうかの判定は、別表第四部に定める方法によつて行うものとする。

(平一ニ厚令一二七・平一五厚労令一二六・平一六厚労令一一二・一部改正)

(医薬部外品用タール色素)

第二条 法第六十条において準用する法第五十六条第八号に規定する厚生労働省令で定めるタール色素については、前条の規定を準用する。この場合において、同条第一項中「人体に直接使用されることがない医薬品」とあるのは「人体に直接使用されることがない医薬部外品及び染毛剤」と読み替えるものとする。

(平一ニ厚令一二七・平一六厚労令一一二・一部改正)

(化粧品用タール色素)

第三条 法第六十二条において準用する法第五十六条第八号に規定する厚生労働省令で定めるタール色素は、次の各号の区分に従い、それぞれ当該各号に掲げるタール色素(別表に規定する規格に適合するものに限る。)とする。ただし、毛髪の洗浄又は着色を目的とする化粧品については、すべてのタール色素とする。

一 化粧品(次号に掲げるものを除く。) 別表第一部及び第二部に規定するタール色素

二 粘膜に使用されることがない化粧品 別表第一部、第二部及び第三部に規定するタール色素

2 前項に規定する規格に適合するかどうかの判定については、第一条第二項の規定を準用する。

(平一ニ厚令一二七・平一五厚労令一二六・平一六厚労令一一二・一部改正)

附 則 抄

(施行期日)

1 この省令は、公布の日から施行する。

附 則 (昭和四十二年一月二三日厚生省令第三号)

この省令中、別表第二の改正規定及び別表第四の改正規定中青色二号に係る部分は公布の日から、その他の規定は昭和四十二年七月二十三日から施行する。

附 則 (昭和四十七年一月二三日厚生省令第五五号)

この省令は、公布の日から施行する。ただし、第二条の規定は、公布の日から六月を経過した日から施行する。

附 則 (平成九年九月三〇日厚生省令第七四号)

この省令は、平成九年十月一日から施行する。

附 則 (平成一二年一〇月二〇日厚生省令第一二七号) 抄

(施行期日)

1 この省令は、内閣法の一部を改正する法律(平成十一年法律第八十八号)の施行の日(平成十三年一月六日)から施行する。

附 則 (平成一五年七月二九日厚生労働省令第一二六号)

(施行期日)

1 この省令は、公布の日から施行する。

(経過措置)

2 平成十六年八月三十一日までに製造され、又は輸入された医薬品、医薬部外品及び化粧品については、この省令による改正後の医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令の規定にかかわらず、なお従前の例によることができる。

附 則 (平成一六年三月三〇日厚生労働省令第五九号)

(施行期日)

1 この省令は、平成十六年四月一日から施行する。ただし、別表第四部一般試験法の項16の目

イ及び17の目口(2)(b)の改正規定は、公布の日から施行する。

(経過措置)

2 この省令の施行の際現にあるこの省令による改正前の医薬品等に使用することができるタール色素を定める省令別表第四部薄層クロマトグラフ用標準品の項に掲げる標準品については、この省令による改正後の同令別表第四部薄層クロマトグラフ用標準品の項の規定にかかわらず、なお従前の例による。

附 則 (平成一六年七月九日厚生労働省令第一一二号) 抄

(施行期日)

第一条 この省令は、薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律(以下「改正法」という。)の施行の日(平成十七年四月一日)から施行する。

(経過措置)

第九条 この省令の施行前にした行為に対する罰則の適用については、なお従前の例による。

附 則 (平成二〇年一月二八日厚生労働省令第一六三号) 抄

(施行期日)

第一条 この省令は、一般社団法人及び一般財団法人に関する法律の施行の日(平成二十年十二月一日)から施行する。

## 別表

(平15厚労令126・旧別表第一・全改、平16厚労令59・平20厚労令163・一部改正)

### 通則

- 1 「日本薬局方」とは、薬事法に規定する日本薬局方をいう。
- 2 「日本工業規格」とは、工業標準化法(昭和24年法律第185号)に規定する日本工業規格をいう。
- 3 「アルミニウムレーキ」とは、アルミニウムが結合し、又は吸着した色素をいう。
- 4 「バリウムレーキ」とは、バリウムが結合し、又は吸着した色素をいう。
- 5 「ジルコニウムレーキ」とは、ジルコニウムが結合し、又は吸着した色素をいう。
- 6 化学名に続く括弧内に分子式及び分子量を付す。
- 7 分子量は、1999年国際原子量表に規定する原子量を用いて小数点以下3位を四捨五入して得た数値とする。
- 8 百分率及び百万分率については、次の記号を用いる。
  - イ % 質量百分率
  - ロ w/v% 質量対容量百分率
  - ハ vol% 体積百分率
  - ニ v/w% 容量対質量百分率
  - ホ ppm 質量百万分率
- 9 温度の表示はセルシウス氏法を用い、℃の記号を用いて示す。
- 10 温度の区分は、次のとおりとする。
  - イ 標準温度 20℃
  - ロ 常温 15℃以上25℃以下
  - ハ 室温 1℃以上30℃以下
  - ニ 微温 30℃以上40℃以下
- 11 「冷所」とは、15℃以下の場所をいう。
- 12 試験に用いる「水」とは、別に定める場合を除き、日本薬局方に規定する精製水をいう。
- 13 水の区分は、次のとおりとする。
  - イ 冷水 10℃以下の水
  - ロ 微温湯 30℃以上40℃以下の水
  - ハ 温湯 60℃以上70℃以下の水
  - ニ 熱湯 約100℃の水
- 14 「加熱」とは、別に定める場合を除き、沸点付近の温度に熱することをいう。
- 15 「熱溶媒」とは、別に定める場合を除き、加熱した溶媒をいう。
- 16 「加温」とは、別に定める場合を除き、60℃以上70℃以下に熱することをいう。
- 17 「温溶媒」とは、別に定める場合を除き、加温した溶媒をいう。
- 18 「水浴上又は水浴中で加熱する」とは、別に定める場合を除き、沸騰した水又は約100℃の蒸気の中で熱することをいう。
- 19 「砂浴上で加熱する」とは、別に定める場合を除き、熱した砂の上で極めて高温に熱することをいう。
- 20 滴数の測定は、20℃において20滴を滴下した水の質量が0.90g以上1.10g以下となるような器具を用いて行う。
- 21 液性が酸性、アルカリ性又は中性のいずれであるかの測定は、リトマス紙を用いて行

- い、液性を詳しく示すにはpH値を用いる。
- 22 溶液のうち、特にその溶媒名を示さないものは、水溶液を示す。
- 23 溶液の濃度を(1→1000)等と示したものは、固体の物質にあっては1g、液体の物質にあっては1mLを溶媒に溶かして全量を1000mL等とする割合を示す。
- 24 混液を(6:2:3)等で示したものは、6容量と2容量と3容量との混液等を示す。
- 25 試薬又は試液について、必要に応じ試薬名又は試液名に続く括弧内に濃度を示す。
- 26 ふるいの次の括弧内には、ふるい番号又は呼び寸法を示す。
- 27 「減圧」とは、別に定める場合を除き、2.0kPa以下にすることである。
- 28 「精密に量る」とは、質量について、指示された数値を考慮し、0.1mg、0.01mg又は0.001mgまで量ることをいう。
- 29 「正確に量る」とは、容量について、適当な化学用体積計を用いて、指示された数値のけた数まで量ることをいう。
- 30 数値を整理して小数点以下nけたとする場合は、(n+1)けた目の数値を四捨五入する。
- 31 試験は、別に定める場合を除き、常温(温度の影響を受ける物質の判定にあっては、標準温度)で操作直後に観察して行う。
- 32 性状を示す用語として用いられる「赤色」等は、赤色又はほとんど赤色等を示す。
- 33 試料の色調の試験は、別に定める場合を除き、その1gを白紙又は白紙上に置いた時計皿にとつて行う。
- 34 溶液の色調の試験は、白色の背景を、溶液の蛍光の試験は、黒色の背景を用いて行う。
- 35 「確認試験」とは、試料中の主成分等を確認することを目的とする試験をいう。
- 36 「純度試験」とは、試料中の重金属、ヒ素等の混在物の種類及びその量を確認すること等により、当該試料の純度を確認することを目的とする試験をいう。
- 37 「溶ける」とは、澄明に溶け、繊維等がおおむね確認されないことをいう。
- 38 「混和する」とは、澄明に混和し、繊維等がおおむね確認されないことをいう。
- 39 「強熱する」とは、別に定める場合を除き、450℃以上550℃以下で熱することをいう。
- 40 乾燥減量について、「5%以下(1g、105℃、6時間)」等と規定しているものは、試料1gを精密に量り、105℃で6時間乾燥するとき、その減量は試料1gについて5%以下であること等を示す。
- 41 強熱残分について、「0.3%以下(1g)」等と規定しているものは、試料1gを精密に量り、強熱するとき、その残分は試料1gについて0.3%以下であること等を示す。
- 42 「恒量」とは、引き続き更に1時間乾燥又は強熱するとき、前後の秤量差が前回に量った乾燥物又は強熱した残留物の質量の0.10%以下であることを示す。ただし、秤量差が、化学はかりを用いたときは0.5mg以下、セミマイクロ化学はかりを用いたときは0.05mg以下、マイクロ化学はかりを用いたときは0.005mg以下の場合は無視し得る量とし、恒量とみなす。
- 43 「定量法」とは、試料中の色素の量を物理的方法又は化学的方法によって測定する方法をいう。
- 44 試料の採取量における「約」は、規定された量の±10%の範囲である。
- 45 第四部に規定する試験法以外の試験法が、第四部に規定する試験法よりも正確かつ精密であると認められるときは、第四部に規定する試験法に代えて用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、第四部に規定する試験法により判定を行う。

## 第一部

### 品目

- 1 赤色2号(別名アマランス(Amaranth))
- 2 赤色3号(別名エリスロシン(Erythrosine))
- 3 赤色102号(別名ニューコクシン(New Coccine))
- 4 赤色104号の(1)(別名フロキシシンB(Phloxine B))
- 5 赤色105号の(1)(別名ローズベンガル(Rose Bengal))
- 6 赤色106号(別名アシッドレッド(Acid Red))
- 7 黄色4号(別名タートラジン(Tartrazine))
- 8 黄色5号(別名サンセットイエローFCF(Sunset Yellow FCF))
- 9 緑色3号(別名ファストグリーンFCF(Fast Green FCF))
- 10 青色1号(別名ブリリアントブルーFCF(Brilliant Blue FCF))
- 11 青色2号(別名インジゴカルミン(Indigo Carmine))
- 12 1から11までに掲げるもののアルミニウムレーキ

### 規格

#### 1 赤色2号

本品は、定量するとき、3—ヒドロキシ—4—(4—スルホナフチルアゾ)—2, 7—ナフトレンジスルホン酸のトリナトリウム塩( $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3$ : 604.47)として85.0%以上101.0%以下を含む。



## イ 性状

本品は、赤褐色から暗赤褐色までの色の粒又は粉末である。

## ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、帯青赤色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液10mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長518nm以上524nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、赤色2号標準品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、1-ブタノール/エタノール(95)/薄めた酢酸(100)(3→100)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

## ハ 純度試験

- (1) 溶状  
本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。
- (2) 不溶物  
不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。
- (3) 可溶物  
可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、1.0%以下である。
- (4) 塩化物及び硫酸塩  
塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。
- (5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。
- (6) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

## ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

## ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は521nm付近について行うこととし、吸光係数は0.0422とする。

## 2 赤色3号

本品は、定量するとき、9-(2-カルボキシフェニル)-6-ヒドロキシ-2,4,5,7-テトラヨード-3H-キサンテン-3-オンのジナトリウム塩の1水和物(C<sub>20</sub>H<sub>6</sub>I<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·H<sub>2</sub>O:897.87)として85.0%以上101.0%以下を含む。

## イ 性状

本品は、赤色から褐色までの色の粒又は粉末である。

## ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、帯青赤色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液5mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長524nm以上528nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、赤色3号標準品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、酢酸エチル/メタノール/アンモニア水(28)混液(5:2:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、帯青赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

## ハ 純度試験

- (1) 溶状  
本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。
- (2) 不溶物  
不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。
- (3) 可溶物  
可溶物試験法第3法の(a)及び(b)により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。
- (4) 塩化物及び硫酸塩  
塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、2.0%以下である。

(5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

(6) 亜鉛  
本品を原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを試料溶液とし、亜鉛標準原液(原子吸光光度法用)2mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて10mLとし、この液1mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、200ppm以下である。

(7) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量  
12.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法  
本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は526nm付近について行うこととし、吸光係数は0.111とする。

### 3 赤色102号

本品は、定量するとき、1-(4-スルホ-1-ナフチルアゾ)-2-ナフトール-6, 8-ジスルホン酸のトリナトリウム塩の1.5水和物( $C_{20}H_{11}N_2Na_3O_{10}S_3 \cdot 1.5H_2O$ : 631.50)として85.0%以上101.0%以下を含む。

イ 性状

本品は、赤色から暗赤色までの色の粒又は粉末である。

ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、赤色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液10mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長506nm以上510nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、赤色102号標準品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、1-ブタノール/エタノール(95)/薄めた酢酸(100)(3→100)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいR<sub>f</sub>値を示す。
- (4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法により試験を行うとき、本品のスペクトルは、次に掲げる本品の参照スペクトルと同一の波数に同一の強度の吸収を有する。

[画像1 \(26KB\)](#)

ハ 純度試験

- (1) 溶状  
本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。
- (2) 不溶物  
不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。
- (3) 可溶物  
可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。
- (4) 塩化物及び硫酸塩  
塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、8.0%以下である。
- (5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。
- (6) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量  
10.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法  
本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は508nm付近について行うこととし、吸光係数は0.0401とする。

## 4 赤色104号の(1)

本品は、定量するとき、9—(3, 4, 5, 6—テトラクロロ—2—カルボキシフェニル)—6—ヒドロキシ—2, 4, 5, 7—テトラブromo—3H—キサンテン—3—オンのジナトリウム塩( $C_{20}H_2Br_4Cl_4Na_2O_5$ : 829.63)として85.0%以上101.0%以下を含む。

## イ 性状

本品は、赤色から赤褐色までの色の粒又は粉末である。

## ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、帯青赤色を呈し、暗緑色の蛍光を発する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液5mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長536nm以上540nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→2000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、赤色104号の(1)標準品の水溶液(1→2000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、1—ブタノール/エタノール(95)/アンモニア試液(希)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、帯青赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。
- (4) 炎色反応試験法により試験を行うとき、炎は、黄色を呈する。

## ハ 純度試験

## (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

## (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。

## (3) 可溶物

可溶物試験法第3法の(a)及び(b)により試験を行うとき、その限度は、1.0%以下である。

## (4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。

## (5) ヒ素

ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

## (6) 亜鉛

本品を原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを試料溶液とし、亜鉛標準原液(原子吸光光度法用)2mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて10mLとし、この液1mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、200ppm以下である。

## (7) 重金属

重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

## ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

## ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は538nm付近について行うこととし、吸光係数は0.130とする。

## 5 赤色105号の(1)

本品は、定量するとき、9—(3, 4, 5, 6—テトラクロロ—2—カルボキシフェニル)—6—ヒドロキシ—2, 4, 5, 7—テトラヨード—3H—キサンテン—3—オンのジナトリウム塩( $C_{20}H_2Cl_4I_4Na_2O_5$ : 1017.64)として85.0%以上101.0%以下を含む。

## イ 性状

本品は、帯青赤色から赤褐色までの色の粒又は粉末である。

## ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、帯青赤色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液5mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長547nm以上551nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、赤色105号の(1)標準品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、1—ブタノール/エタノール(95)/アンモニア試液(希)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を

行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、帯青赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

(4) 炎色反応試験法により試験を行うとき、炎は、黄色を呈する。

#### ハ 純度試験

##### (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

##### (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。

##### (3) 可溶物

可溶物試験法第3法の(a)及び(b)により試験を行うとき、その限度は、1.0%以下である。

##### (4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。

##### (5) ヒ素

ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

##### (6) 亜鉛

本品を原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを試料溶液とし、亜鉛標準原液(原子吸光光度法用)2mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて10mLとし、この液1mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、200ppm以下である。

##### (7) 重金属

重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

#### ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

#### ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液5mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は549nm付近について行うこととし、吸光係数は0.106とする。

#### 6 赤色106号

本品は、定量するとき、2-[ [N, N-ジエチル-6-(ジエチルアミノ)-3H-キサンテン-3-イミノオ] -9-イル ] -5-スルホベンゼンスルホナートのモノナトリウム塩(C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>: 580.65)として85.0%以上101.0%以下を含む。

#### イ 性状

本品は、紫褐色の粒又は粉末である。

#### ロ 確認試験

(1) 本品の水溶液(1→1000)は、帯青赤色を呈し、黄色の蛍光を発する。

(2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液3mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長564nm以上568nm以下に吸収の極大を有する。

(3) 本品の水溶液(1→1000)2μLを試料溶液とし、赤色106号標準品の水溶液(1→1000)2μLを標準溶液とし、3-メチル-1-ブタノール/アセトン/酢酸(100)/水混液(4:1:1:1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、帯青赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

#### ハ 純度試験

##### (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

##### (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。

##### (3) 可溶物

可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。

##### (4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。

##### (5) ヒ素

ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

## (6) 亜鉛

本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを試料溶液とし、亜鉛標準原液(原子吸光光度法用)2mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて10mLとし、この液1mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、200ppm以下である。

## (7) クロム

本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを試料溶液とし、クロム標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。

## (8) マンガン

本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを試料溶液とし、マンガン標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。

## (9) 重金属

重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

## ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

## ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液3mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は566nm付近について行うこととし、吸光係数は0.207とする。

## 7 黄色4号

本品は、定量するとき、5—ヒドロキシ—1—(4—スルホフェニル)—4—(4—スルホフェニルアゾ)—1H—ピラゾール—3—カルボン酸のトリナトリウム塩( $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$ : 534.36)として85.0%以上101.0%以下を含む。

## イ 性状

本品は、黄赤色の粒又は粉末である。

## ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、黄色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液10mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長426nm以上430nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを試料溶液とし、黄色4号標準品の水溶液(1→1000)2 $\mu$ Lを標準溶液とし、1—ブタノール/エタノール(95)/薄めた酢酸(100)(3→100)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、黄色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。
- (4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法により試験を行うとき、本品のスペクトルは、次に掲げる本品の参照スペクトルと同一の波数に同一の強度の吸収を有する。

[画像2 \(27KB\)](#)

## ハ 純度試験

## (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

## (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。

## (3) 可溶物

可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。

## (4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、6.0%以下である。

(5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

(6) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量  
10.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法  
本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は428nm付近について行うこととし、吸光係数は0.0528とする。

## 8 黄色5号

本品は、定量するとき、6—ヒドロキシ—5—(4—スルホフェニルアゾ)—2—ナフタレンスルホン酸のジナトリウム塩(C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 452.37)として85.0%以上101.0%以下を含む。

イ 性状  
本品は、帯黄赤色の粒又は粉末である。

### ロ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、黄赤色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液10mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長480nm以上484nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→1000)2μLを試料溶液とし、黄色5号標準品の水溶液(1→1000)2μLを標準溶液とし、1—ブタノール/アセトン/水混液(3 : 1 : 1)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、黄赤色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。
- (4) 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法により試験を行うとき、本品のスペクトルは、次に掲げる本品の参照スペクトルと同一の波数に同一の強度の吸収を有する。

[画像3 \(27KB\)](#)

## ハ 純度試験

- (1) 溶状  
本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。
- (2) 不溶物  
不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。
- (3) 可溶物  
可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、1.0%以下である。
- (4) 塩化物及び硫酸塩  
塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。
- (5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。
- (6) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量  
10.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法  
本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は482nm付近について行うこととし、吸光係数は0.0547とする。

## 9 緑色3号

本品は、定量するとき、2—[α—[4—(N—エチル—3—スルホベンジルイミノオ)—2, 5—シクロヘキサジエニリデン]—4—(N—エチル—3—スルホベンジルアミノ)ベンジル]—5—ヒドロキシベンゼンスルホナートのジナトリウム塩(C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>10</sub>S<sub>3</sub> : 808.85)として85.0%以上101.0%以下を含む。

イ 性状  
本品は、金属性の光沢を有する暗緑色の粒又は粉末である。

□ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→2000)は、帯青緑色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液4mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長622nm以上626nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→2000)2μLを試料溶液とし、緑色3号標準品の水溶液(1→2000)2μLを標準溶液とし、1-ブタノール/エタノール(95)/アンモニア試液(希)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、帯青緑色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

ハ 純度試験

- (1) 溶状  
本品0.01gに水200mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。
- (2) 不溶物  
不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。
- (3) 可溶物  
可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、1.0%以下である。
- (4) 塩化物及び硫酸塩  
塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。
- (5) ヒ素  
ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。
- (6) クロム  
本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを試料溶液とし、クロム標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。
- (7) マンガン  
本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを試料溶液とし、マンガン標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。
- (8) 重金属  
重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は624nm付近について行うこととし、吸光係数は0.173とする。

10 青色1号

本品は、定量するとき、2-[α-[4-(N-エチル-3-スルホベンジルイミノ)オ]—2,5-シクロヘキサジエニリデン]—4-(N-エチル-3-スルホベンジルアミノ)ベンゼンスルホナートのジナトリウム塩(C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>S<sub>3</sub>: 792.85)として85.0%以上101.0%以下を含む。

イ 性状

本品は、金属性の光沢を有する赤紫色の粒又は粉末である。

□ 確認試験

- (1) 本品の水溶液(1→1000)は、青色を呈する。
- (2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液4mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長628nm以上632nm以下に吸収の極大を有する。
- (3) 本品の水溶液(1→2000)2μLを試料溶液とし、青色1号標準品の水溶液(1→2000)2μLを標準溶液とし、1-ブタノール/エタノール(95)/アンモニア試液(希)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行

うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、青色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

(4) 炎色反応試験法により試験を行うとき、炎は、黄色を呈する。

#### ハ 純度試験

##### (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

##### (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.3%以下である。

##### (3) 可溶物

可溶物試験法第2法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。

##### (4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、4.0%以下である。

##### (5) ヒ素

ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

##### (6) クロム

本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを試料溶液とし、クロム標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(3)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。

##### (7) マンガン

本品を原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを試料溶液とし、マンガン標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて100mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(3)により処理し、試料溶液調製法(2)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、50ppm以下である。

##### (8) 重金属

重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

#### ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

#### ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液4mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は630nm付近について行うこととし、吸光係数は0.175とする。

#### 11 青色2号

本品は、定量するとき、5, 5' -インジゴチンジスルホン酸のジナトリウム塩( $C_{16}H_8N_2Na_2O_8S_2$ ; 466.35)として85.0%以上101.0%以下を含む。

#### イ 性状

本品は、帯紫暗青色の粒又は粉末である。

#### ロ 確認試験

(1) 本品の水溶液(1→2000)は、暗青色を呈する。

(2) 本品0.02gに酢酸アンモニウム試液200mLを加えて溶かし、この液10mLを量り、酢酸アンモニウム試液を加えて100mLとした液は、吸光度測定法により試験を行うとき、波長608nm以上612nm以下に吸収の極大を有する。

(3) 本品の水溶液(1→2000)2μLを試料溶液とし、青色2号標準品の水溶液(1→2000)2μLを標準溶液とし、1-ブタノール/エタノール(95)/アンモニア試液(希)混液(6:2:3)を展開溶媒として薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、当該試料溶液から得た主たるスポットは、青色を呈し、当該標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

#### ハ 純度試験

##### (1) 溶状

本品0.01gに水100mLを加えて溶かすとき、この液は、澄明である。

##### (2) 不溶物

不溶物試験法第1法により試験を行うとき、その限度は、0.4%以下である。

##### (3) 可溶物

可溶物試験法第3法の(a)、(b)及び(c)により試験を行うとき、その限度は、



0.5%以下である。

(4) 塩化物及び硫酸塩

塩化物試験法及び硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、5.0%以下である。

(5) ヒ素

ヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

(6) 鉄

本品を原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを試料溶液とし、鉄標準原液(原子吸光光度法用)1mLを正確に量り、薄めた塩酸(1→4)を加えて10mLとし、この液5mLを正確に量り、原子吸光光度法の前処理法(1)により処理し、試料溶液調製法(1)により調製したものを比較液として原子吸光光度法により比較試験を行うとき、その限度は、500ppm以下である。

(7) 重金属

重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、20ppm以下である。

ニ 乾燥減量

10.0%以下(1g、105℃、6時間)

ホ 定量法

本品約0.02gを精密に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて溶かし、正確に200mLとする。この液10mLを正確に量り、酢酸アンモニウム試液を加えて正確に100mLとし、これを試料溶液として、吸光度測定法により試験を行う。この場合において、吸収極大波長における吸光度の測定は610nm付近について行うこととし、吸光係数は0.0468とする。

12 1から11までに掲げるもののアルミニウムレーキ

本品は、定量するとき、それぞれ1から11までに掲げる色素原体として、表示量の90.0%以上110.0%以下を含む。

イ 性状

本品は、それぞれ1から11までに掲げる色素原体の色の明度を上げた粉末である。

ロ 確認試験

(1) 本品は、レーキ試験法の確認試験(1)の吸光度測定法により試験を行うとき、それぞれ1から11までに掲げる色素原体と同一の吸収極大波長を、レーキ試験法の確認試験(1)の薄層クロマトグラフ法第1法により試験を行うとき、試料溶液から得た主たるスポットはそれぞれ1から11までに掲げる色素原体の各確認試験の項に記載された色を呈し、当該色素の標準溶液から得た主たるスポットと等しいRf値を示す。

(2) レーキ試験法の確認試験(2)のアにより試験を行うとき、沈殿は、溶けない。

ハ 純度試験

(1) 塩酸及びアンモニア不溶物

レーキ試験法の純度試験(1)の塩酸及びアンモニア不溶物試験法により試験を行うとき、その限度は、0.5%以下である。

(2) 水溶性塩化物及び水溶性硫酸塩

レーキ試験法の純度試験(2)の水溶性塩化物試験法及び水溶性硫酸塩試験法により試験を行うとき、それぞれの限度の合計は、2.0%以下である。

(3) ヒ素

レーキ試験法の純度試験(5)のヒ素試験法により試験を行うとき、その限度は、2ppm以下である。

(4) 重金属

レーキ試験法の純度試験(6)の重金属試験法により試験を行うとき、その限度は、亜鉛にあっては500ppm以下、鉄にあっては500ppm以下、その他の重金属にあっては20ppm以下である。

ニ 定量法

本品約0.02g以上0.1g以下を精密に量り、水酸化ナトリウム試液(希)2.5mLを加え、必要に応じて加温し、かくはんし、遠心分離を行い、上澄み液を採取する操作を4回繰り返す。これらの操作により得られた上澄み液を合わせ、薄めた塩酸(1→20)で中和し、当該色素原体の定量法で用いる希釈液を加えて正確に200mLとし、必要に応じて過し、これを試料溶液として、それぞれ1から11までに掲げる色素原体の定量法に準じて試験を行う。この場合において、当該試料溶液の濃度が適当でないと認められるときは、本品の量を調整する。

第二部  
品目

- 1 赤色201号(別名リソールルビンB(Lithol Rubine B))
- 2 赤色202号(別名リソールルビンBCA(Lithol Rubine BCA))

- 3 赤色203号(別名レーキレッドC(Lake Red C))
- 4 赤色204号(別名レーキレッドCBA(Lake Red CBA))
- 5 赤色205号(別名リソールレッド(Lithol Red))
- 6 赤色206号(別名リソールレッドCA(Lithol Red CA))
- 7 赤色207号(別名リソールレッドBA(Lithol Red BA))
- 8 赤色208号(別名リソールレッドSR(Lithol Red SR))
- 9 赤色213号(別名ローダミンB(Rhodamine B))
- 10 赤色214号(別名ローダミンBアセテート(Rhodamine B Acetate))
- 11 赤色215号(別名ローダミンBステアレート(Rhodamine B Stearate))
- 12 赤色218号(別名テトラクロロテトラブロモフルオレセイン  
(Tetrachlorotetrabromofluorescein))
- 13 赤色219号(別名ブリリアントレーキレッドR(Brilliant Lake Red R))
- 14 赤色220号(別名ディープマルーン(Deep Maroon))
- 15 赤色221号(別名トルイジンレッド(Toluidine Red))
- 16 赤色223号(別名テトラブロモフルオレセイン(Tetrabromofluorescein))
- 17 赤色225号(別名スダンⅢ(Sudan Ⅲ))
- 18 赤色226号(別名ヘリンドンピンクCN(Helindone Pink CN))
- 19 赤色227号(別名ファストアシッドマゼンタ(Fast Acid Magenta))
- 20 赤色228号(別名パーマトンレッド(Permaton Red))
- 21 赤色230号の(1)(別名エオシンYS(Eosine YS))
- 22 赤色230号の(2)(別名エオシンYSK(Eosine YSK))
- 23 赤色231号(別名フロキシシンBK(Phloxine BK))
- 24 赤色232号(別名ローズベンガルK(Rose Bengal K))
- 25 だいたい色201号(別名ジブロモフルオレセイン(Dibromofluorescein))
- 26 だいたい色203号(別名パーマントオレンジ(Permanent Orange))
- 27 だいたい色204号(別名ベンチジンオレンジG(Benzidine Orange G))
- 28 だいたい色205号(別名オレンジⅡ(Orange Ⅱ))
- 29 だいたい色206号(別名ジヨードフルオレセイン(Diiodofluorescein))
- 30 だいたい色207号(別名エリスロシン黄NA(Erythrosine Yellowish NA))
- 31 黄色201号(別名フルオレセイン(Fluorescein))
- 32 黄色202号の(1)(別名ウラニン(Uranine))
- 33 黄色202号の(2)(別名ウラニンK(Uranine K))
- 34 黄色203号(別名キノリンイエローWS(Quinoline Yellow WS))
- 35 黄色204号(別名キノリンイエローSS(Quinoline Yellow SS))
- 36 黄色205号(別名ベンチジンイエローG(Benzidine Yellow G))
- 37 緑色201号(別名アリザリンシアニングリーンF(Alizarine Cyanine Green F))
- 38 緑色202号(別名キニザリングリーンSS(Quinizarine Green SS))
- 39 緑色204号(別名ピラニンコンク(Pyranine Conc))
- 40 緑色205号(別名ライトグリーンSF黄(Light Green SF Yellowish))

## 資料-3

### ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドラインリスト

PMDA Web (<http://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>) より医薬品製造販売承認申請に係わる ICH ガイドラインをリストした。ガイドラインや規制情報の内容は割愛しますので Web より原文を参照してください。

#### ICH とは

ICH とは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）の略称です。

ICH 運営委員会は創始 6 メンバー（EU、EFPIA、MHLW、JPMA、FDA、PhRMA）と Swissmedic 及び Health Canada で構成され、他に WHO がオブザーバー、IFPMA が（投票権無し）メンバーとして参加しています。



#### ICH の目的と役割

ICH の目的は、日・米・EU による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることです。

ICH では、品質・有効性・安全性といった分野の協議テーマ（トピック）ごとに、各主催者を代表する専門家が専門家作業部会で協議し、ガイドライン（科学的・倫理的に適切と考えら得る指針）の作成等を行っています。各主催者からの代表者で構成される運営委員会

では、トピックの進行管理やガイドラインの最終決定を含めた管理・運営を行います。

ガイドラインが ICH で合意（調和）に至ると※、そのガイドラインを適用した医薬品開発や臨床試験、医薬品申請が各地域で可能となるよう、各国が法的な整備も含めた必要な措置を取ります。日本では、ICH で合意されたガイドラインは厚生労働省医薬食品局から通知されます。

PMDA は、日本の医薬品規制当局代表の一員として参加しています。薬学・医学・獣医学・理学・生物統計学等の専門性を有する PMDA 職員が、ICH の専門家作業部会に参加し、ガイドラインの作成・改訂を行うとともに、ICH での合意形成に関わっています。

## 医薬品ガイドラインリスト

### Quality : 品質 （品質に関するガイドライン）

- ICH-Q1 安定性
- ICH-Q2 分析バリデーション
- ICH-Q3 不純物
- ICH-Q4 薬局方
- ICH-Q5 生物薬品の品質
- ICH-Q6 規格および試験方法
- ICH-Q7 GMP（医薬品の製造管理および品質管理に関する基準）
- ICH-Q8 製剤開発
- ICH-Q9 品質リスクマネジメント
- ICH-Q10 品質システム
- ICH-Q11 原薬の開発と製造
- ICH-Q12 ライフサイクル管理
- 品質に関するガイドライン実施作業部会

### Safety : 安全性 （非臨床に関するガイドライン）

- ICH-S1 がん原性試験
- ICH-S2 遺伝毒性試験
- ICH-S3 トキシコキネティクスと薬物動態
- ICH-S4 毒性試験
- ICH-S5 生殖発生毒性試験
- ICH-S6 バイオテクノロジー応用医薬品
- ICH-S7 薬理試験
- ICH-S8 免疫毒性試験
- ICH-S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価
- ICH-S10 光安全性評価
- ICH-S11 小児用医薬品開発の非臨床試験

**Efficacy : 有効性 (臨床に関するガイドライン)**

- ICH-E1 臨床上の安全性
- ICH-E2 臨床上の安全性
- ICH-E3 治験報告書
- ICH-E4 用量-反応試験
- ICH-E5 民族的要因
- ICH-E6 GCP (医薬品の臨床試験の実施基準)
- ICH-E7 臨床試験
- ICH-E8 臨床試験
- ICH-E9 臨床試験
- ICH-E10 臨床試験
- ICH-E11 臨床試験
- ICH-E12 臨床評価
- ICH-E14 臨床評価
- ICH-E15 ゲノム薬理
- ICH-E16 ゲノム薬理
- ICH-E17 国際共同治験
- ICH-E18 ゲノム試料の収集及びゲノムデータの取扱い

**Multidisciplinary : 複合領域 (品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン)**

- ICH-M1 ICH 国際医薬用語集
- ICH-M2 医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準
- ICH-M3 臨床試験のための非臨床試験の実施時期
- ICH-M4 CTD (コモン・テクニカル・ドキュメント)
- ICH-M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理
- ICH-M8 eCTD (電子化コモン・テクニカル・ドキュメント)
- eCTD 国内情報提供ページ

**医薬品添加物と係わるガイドライン項目**

**ICH-Q3 不純物**

**Q3A (R2) :**

- 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン
- 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの一部改定

**Q3B (R2) :**

- 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン
- 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定

Q3C (R3) :

Q3C ; 医薬品の残留溶媒ガイドライン

Q3C (M) ; 医薬品の残留溶媒ガイドライン N-メチルピロリドン(N-Methylpyrrolidone)の PDE 値について/テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran) の PDE 値について  
医薬品残留溶媒の限度値について

Q3C (R5) ; 医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正

Q3D ; 医薬品の元素不純物ガイドラインについて

## ICH-S 安全性 (非臨床に関するガイドライン)

### ICH-S1 がん原性試験

S1A : 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス

S1B : 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス

S1C (R2) : S1C (R2) に基づき改訂されたがん原性試験ガイドライン

S1C (R1) ; 過去の通知

S1C : 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス

S1C (R) : 「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺

### ICH-S2 遺伝毒性試験

S2 (R1) : 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて

S2B ; 過去の通知 ; 遺伝毒性試験ガイドライン

### ICH-S3 トキシコキネティクスと薬物動態

S3A : トキシコキネティクス (毒性試験における全身的暴露の評価) に関するガイダンス

S3B : 反復投与組織分布試験ガイダンス

### ICH-S4 毒性試験

S4 : 医薬品毒性試験法ガイドラインの改正 ([1] 単回投与毒性試験、[2] 反復投与毒性試験)

S4A : 医薬品毒性試験法ガイドラインの改正 ([2] 反復投与毒性試験) / 動物を用いた慢性毒性試験の期間についてのガイドライン

### ICH-S5 生殖発生毒性試験

S5 (R2)

S5A、S5B : 医薬品毒性試験法ガイドラインの改定 ([3] 生殖発生毒性試験)

S5B (M) : 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正

### ICH-S6 バイオテクノロジー応用医薬品

S6 (R1) : バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価

### ICH-S7 薬理試験

S7A : 安全性薬理試験ガイドライン

S7B： ヒト用医薬品の心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性に関する非臨床的評価

#### ICH-S8 免疫毒性試験

S8： 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドライン

#### ICH-S10 光安全性評価

S10： 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて

Multidisciplinary： 複合領域（品質・安全性・有効性の複数領域に関わるガイドライン）

#### ICH-M3 臨床試験のための非臨床試験の実施時期

M3 (R2)： M3 (M)；

- ・ 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験実施についてのガイダンス
- ・ 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（Q&A）

#### ICH-M4 CTD（コモン・テクニカル・ドキュメント）

M4：

- ・ 新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料に関する通知の一部改正について
- ・ 別添 1（CTD 通知の記の新旧対照表）
- ・ 別添 2（CTD 通知の別紙 2 の新旧対照表）
- ・ 「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の一部改正について／別表（新旧対照表）
- ・ 新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について

M4 構成：

- ・ 別紙 1（コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）の構成）
- ・ グラニュラリティ・ドキュメント（階層構造に関する文書）の追加
- ・ 別紙 2（第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料の作成要領について）

M4Q：

- ・ 別紙 3（CTD—品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン）

M4S：

- ・ 別紙 4（CTD—非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン／補遺 A・B）

Q&A：

- ・ CTD—品質に関する文書の作成要領に関するガイドラインに対する Q&A: 2001.10.22

- Q&A (CTD の構成／非臨床／臨床) ; 2003.1.28
- Q&A (CTD－非臨床／臨床) ; 2003.6.27
- CTD－品質に関する文書 Q&A／記載箇所に関する事項 ; 2003.11.5
- Q&A (CTD の構成／非臨床) ; 2003.11.5
- Q&A (CTD の構成／非臨床／臨床) ; 2004.5.24



# The Proposed Guidelines for the Safety Evaluation of New Excipients.

By IPEC Europe Safety Committee

The **International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)** is an industry association with distinguished worldwide membership including over 150 pharmaceutical, chemical, and food processing firms that develop, manufacture, sell, and use pharmaceutical excipients.

IPEC comprises 3 regional organisations, in the United States, Europe (IPEC-Europe) and Japan (JPEC), each with the same objective regarding the international harmonisation of excipients standards, introduction of useful novel excipients to the market place, and the development of safety evaluation guidelines for excipients.

The present safety evaluation guidelines are an approach to the safety assessment of pharmaceutical excipients. They are considered to be a guide for professionals familiar with safety and regulatory aspects, but not normally experienced with the complex nature of excipients. The main premise is that excipients themselves display no pharmacodynamic activity. Accordingly, a more appropriate definition for an excipient is: any substance other than the active drug or product which has been appropriately evaluated for safety and is included in drug delivery systems to either:

- Aid processing of the drug delivery system during manufacture;
- Protect, support or enhance stability, bioavailability or patient acceptability;
- Aid in product identification; or
- Provide any other attribute of the overall safety and effectiveness of the entire drug product during storage and use.

A new pharmaceutical excipient can be either:

- 1 A New Chemical Entity.
- 2 A chemical entity which is not used in medicinal products for humans, in foods or cosmetics.
- 3 A chemical entity which is already used in foods or cosmetics, but not in human medicinal products.
- 4 A chemical entity which is already used in human medicinal products but at a lower exposure or via a different route of administration.

- 5 A chemical entity which is already used in veterinary medicinal products but not in human applications

The products covered by points 1. and 2. will require a full evaluation, as for a new active ingredient.

The safety assessment for the excipient per se should not necessarily be as complex or far reaching as that for an active ingredient. The present guidelines specifically cover points 3. and 4. above and are intended to design a safety programme adapted to excipients using the existing guidelines for toxicity testing for new chemical entities. They do not cover workplace or transportation safety requirements.

## Rationale

Currently, the acceptance procedure for an excipient is not specifically addressed in most developed countries, unless one takes a maximalistic approach. Authorities generally favour the use of compendial, commercially established excipients, food additives and substances that, for example, have been designated as Generally Recognised As Safe (GRAS) in the United States.

The objective of the current proposal is to provide a logic rationale approach to cover the field between "nothing is needed" and "full testing".

The final aim of these Safety Evaluation Guidelines for Excipients is to provide an important element in the acceptability of a new excipient by Health Authorities independently of the approval of a specific drug formulation.

## Overview

These guidelines are based upon the best available science and are not intended to replace any toxicity guidelines, but rather to provide a stepwise process in defining a safety programme for excipients:

- The guidelines provide the extent of testing required for any excipient, after a proper review of its current use and applications in the market place, review of the database and relevant background information.

As detailed below, the guidelines indicate what type of **background information** is needed to be able

*The main premise is that excipients themselves display no pharmacodynamic activity*

*It is important to obtain information on the bio-availability and biotransformation in the body*

to decide whether toxicity studies should be performed or not. A subsequent *Decision Tree* for the various routes of administration goes into greater detail and includes biological information and previous uses in food, cosmetics etc., and will further help in the choice of toxicity testing.

In the last section, the *Summary of Toxicity Tests* for the various routes of administration is listed and grouped into three subgroups in order to indicate a *step-by-step procedure* related to the duration of administration of an excipient.

This step-by-step procedure should also be applied in those cases where a well-known excipient has been varied in the concentration of its components, or slightly modified in its chemical structure.

#### **Background Information**

Studies to be conducted are determined by the relevance of available data and the intended use in humans. The guidelines provide a tiered approach based on the chemical and physical properties of the excipient, review of the scientific literature and exposure conditions (including dose, duration, frequency, route, and user population).

It is therefore critical to proceed with the identification of the excipient and its characterisation in order to define its current status. Once well characterised, determining the design of the safety programme using the Decision Tree and the step-by-step procedure becomes easier.

#### **Chemical Identification**

Apart from the chemical name and the CAS number, all synonyms of the excipient should be given to facilitate its identification in various parts of the world. It has to be made obvious that; for example, Tweens® and polysorbates refer to the same compounds. In addition, the excipient has to be clearly characterised and described. The excipient can firstly be a single chemical entity such as Sodium Chloride, or secondly a mixture of related substances like glycerides, which contain mono- and diglycerides. In a third case the excipient can be a fixed combination of two or more defined excipients, or a mixture of polymers where molecular distribution may be key to understand. Whenever possible, information on the impurity profile and manufacturing procedures will be collected.

#### **Status of the Excipient**

A search in the Pharmacopoeias and pharmaceutical compendia such as PDR (US), Vidal (France), Rote Liste (Germany) etc. will give information on the use of the excipient(s) in drugs. Excipient lists such as the 'Inactive Ingredients Guide' of the FDA and lists of other countries and regions (Europe and Japan) indicate whether or not the excipient is already known and by which route of administration it is used. If an excipient is to be used orally it

is valuable to know if and where it is used as a food additive. When the excipient is to be used beyond the usual daily average intake, or at levels above the normal human exposure, consideration should be given in evaluating the existing safety data within the scope of the new doses (table 2). Similarly, if the excipient is to be used dermally, it will be useful to know whether the excipient is already widely used in cosmetics and toiletries. Only after collecting all the relevant information, will it be possible to decide which additional documentation is required to allow the use of the excipient through the intended route of administration.

#### **Bioavailability**

It is important to obtain information on the bioavailability and biotransformation in the body, i.e. on its absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) in order to decide what safety data are needed.

A complete list of synonyms, together with the CAS number of the excipient, when available, enables a thorough literature search for pharmacokinetic data of the excipient and/or related compounds.

However, there are cases where a complete ADME study cannot be performed because of the complex nature of the excipient, analytical challenges or biotransformation to physiological products (e.g. sugar esters), etc. In such cases, a strong, well-documented argumentation will be required using however a maximum of existing data, also from similar compounds, if extrapolations are meaningful.

#### **Points to Consider**

The information reviewed may show that the excipient is already used by the oral route, for example, but not in the intended topical route of administration. This means that the available safety data can be used, but that additional safety studies to support the new route (e.g. skin penetration, local toxicity, phototoxicity, allergenicity, etc...) will have to be performed. The collected information may also reveal that the available animal data do or do not cover the dose range and/or duration of treatment intended for the new dosage form, suggesting the need for some bridging studies.

Safety pharmacology information (action on major organ systems e.g. central nervous system, cardiovascular, respiratory systems...) can give valuable information on the necessary programme to carry on.

Furthermore, there is the possibility that an excipient is used in one area of the world but not in another. In this case, all data available from the area where this excipient is already used should be given, including in certain instances health industrial exposure data.

Older studies which have not been performed under GLP condition or studies run under old pro-

ocols should be used as long as the overall quality is acceptable. Bridging studies might be necessary here.

In addition, clinical data will have to be generated with the formulated drug using the particular excipient(s) when an application for registration is submitted.

All data, whether published or generated by the applicant's facilities or elsewhere, can be used in the assessment process and will have to be made available. All this information does not only help to set up an appropriate toxicity programme, but will also be a good basis for the Authorities to understand the reasoning for the design of the safety programme.

#### Decision Tree

In the 'Background Information' section, it was shown that the excipient has to be chemically defined. A Decision Tree is provided to assist the choices in the development of a candidate excipient. This decision will be based on the anticipated duration of treatment. In the case of extensive human experience with an ingredient in the food industry (for oral route) and/or cosmetic industry (for topical route), there may be sufficient information either to fulfill the requirement of the guidelines or to preclude their application. If not, bridging studies should be planned along with the safety evaluation.

In addition, there may be animal data which has been developed for other purposes which also can be used to fulfill the regulatory requirements. If the data requirements have been fulfilled for prior human use and if the experience and pertinent human data have been collected in an adequate scientific manner, there may be no need to provide further animal data.

#### Toxicity programme

Data to be developed should define safe exposure conditions and potential adverse effects for the user.

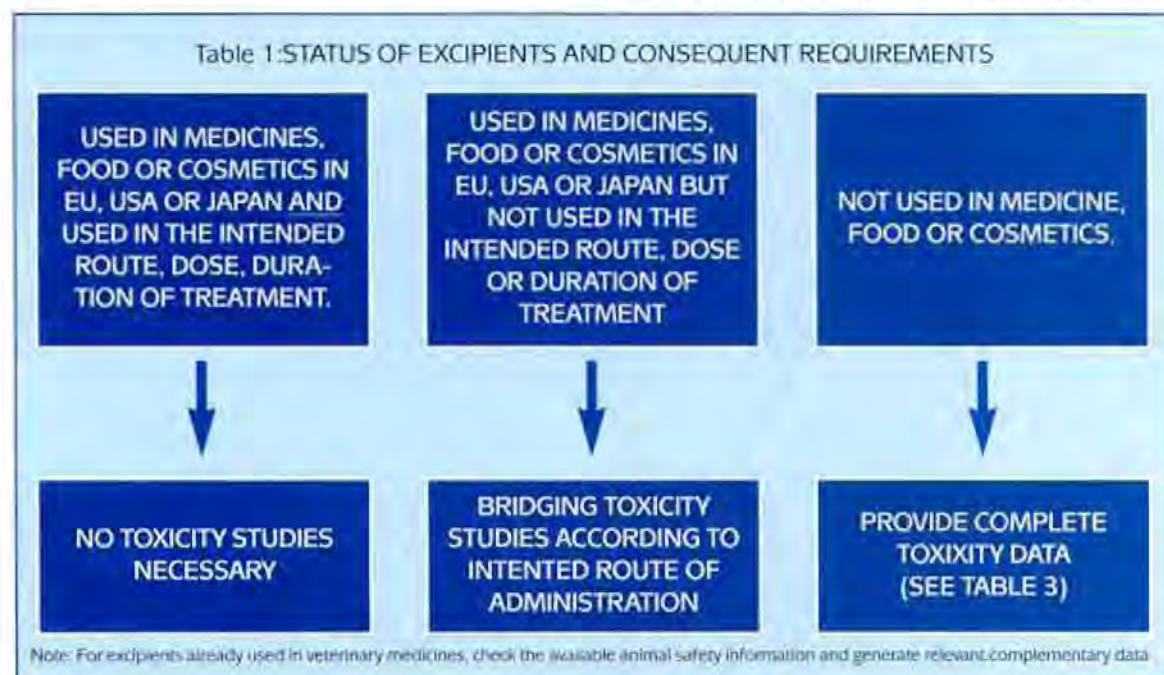
This stepwise procedure of safety testing is proposed taking the chemical nature of the excipient, its absorption and biodisposition, as well as the intended amount, route and duration of administration into account (table 3). The content of the safety programme to be conducted has to refer to the potential absorption or not of the excipient, therefore common sense should be used prior to planning extensive long term studies (table 2).

**Step 0:** ADME/PK assays by oral and/or appropriate routes should be evaluated prior to designing the safety programme. When ADME/PK data cannot be produced for technical reasons, step 1 package may be requested as a prerequisite. For the oral route, absorption or non-absorption is essential to decide which studies are to be performed. Moreover, such data can validate animal toxicity data when a higher daily average intake in humans is planned.

**Step 1:** The base set (Step 1) should include measurement of the effects of acute and repeated exposure by oral and/or intended routes and mutagenicity assays. The data are critically evaluated and may support the use of new excipients in a product to be marketed during a short period of time ( up to two weeks) or up to one month for excipients to be used in clinical Phase I/IIa studies. The same package can be used as bridging studies when a different route of administration is intended, for excipients with a chemical structure closely related to accepted ones. In this case, the purpose is to demonstrate that the toxicity profile is not different from the accepted one.

In the case where non-expected effects (for example, impact on weight and histopathology of reproductive

*there is the possibility that an excipient is used in one area of the world but not in another.*



*the purpose is to demonstrate that the toxicity profile is not different from the accepted one.*

organ) are observed, further investigation should be carried out.

**Step 2:** If the candidate material is to be used in a product to be marketed (up to 4 weeks), additional testing is recommended (Step 2). For excipients to be used in clinical Phase I/IIa studies, completing Step 2 allows the drug use for up to 3 months. This should include effects of sub-chronic exposure in appropriate species via the intended route of use. Consideration should be given to conducting additional in vivo and in vitro studies. Segment II studies (teratology) should be performed in rats and rabbits, in case of exposure of the embryo and foetus foreseen. All studies proposed should be based on findings from the previous steps and intended use of the new excipient.

**Step 3:** If the new excipient is to be used in a product that is to be taken intermittently or chronically over a long period of time, i.e. longer than 4 weeks, additional data will be necessary. Long term studies should be conducted in appropriate rodents and mammalian non-rodents and the experimental conditions should be established by the sub-chronic studies. One-generation reproduction studies (Segment I) should be conducted to assess any excipient-induced effects/disturbances in mating behaviour, development/maturation of gametes, fertility and pre-implantation/implantation of the embryo. Should the data give rise for some concern for either reproductive or developmental toxicity and/if treatment during late gestation and lactation cannot be excluded, a segment III or a two generation study might be appropriate. Tests to reveal carcinogenic effects have to be required for substances having a close chemical analogy with known carcinogenic compounds,

for substances which have given rise to suspicious results in the long term toxicology studies, and in the tests for mutagenic potential (interference with hormones, immunomodulation etc...).

Further more, if the candidate circulates systematically and is likely to be given for more than 6 months during a patient lifetime, carcinogenicity studies have to be envisaged. Depending on the individual case, the contents of this programme have to be discussed with the relevant authorities. One should discuss the possibility to do only one rodent carcinogenicity study in the most appropriate species and depending on previous findings possibly other studies helping to evaluate the risk for carcinogenicity.

Other testing that are area specific must be considered, for example immunogenicity testing in Japan.

Consideration should be given to the route of administration when using the **Summary Toxicity Table**, where not all the tests are deemed necessary (table 2).

**Summary**

A synopsis of the new, proposed Guidelines for Excipients is shown in Table 3. Tests that are recommended as required by the guidelines are distinct from those which are recommended conditionally. Whether or not conditional tests are conducted is dependent upon the conditions of use and available biological data.

The test guidelines have been developed with the premise that the excipient is pharmacologically inactive. The risk/benefit ratio for a pharmaceutical active ingredient is different from that of an excipient.

Specific details regarding test methodology and data interpretation are not addressed by these guide-

*Table 2: Example of Use of the Decision Tree for Cases of Route of Administration Switching*

		FOR ORAL USE		TOPICAL USE
STEP 0	A	Not Absorbed	Absorbed	
	D		Metabolised	
	M		Physiological Product(s) (Before absorption)	Non-Physiological Products
	E			
STEP 1/2/3	Food Additive < daily average intake	No new studies*	No new studies*	No new studies*
	Food Additive > daily average intake	No new studies*	STEP1 to evaluate safety margin	
	Excipient already used in cosmetic industry	Step 1 Bridging studies	Steps 1&2 Bridging studies according to duration of treatment	
				No new studies*

\*providing the data evaluation is satisfactory, otherwise bridging studies may be needed

## Materials

*Each test should be designed to address a specific issue and the data should be evaluated accordingly.*

lines. Test procedures generally recognised by experts and by the regulatory agencies should be used. Each test should be designed to address a specific issue and the data should be evaluated accordingly.

Alternatives to the use of animals are encouraged wherever these alternatives have been validated, and where it is known that the alternative procedure will provide sufficient data for an adequate safety assessment acceptable to regulatory agencies.

These guidelines will provide sufficient data to define safe conditions of use for new excipients. This tiered approach permits early evaluation of a new excipient in humans as soon as warranted by the safety data in animals. Provision has also been made for limited use as the excipient is developed.

It is recommended that the guiding principles on the use of animals in toxicology of the relevant scientific societies from the various countries, and the appropriate legal and professional codes be adhered to in the conduct of all test procedures. All studies will be carried out according to the appropriate Good Laboratory Practice Regulations.

### Acknowledgments:

Appreciation is expressed to Dr M. Steinberg (IPEC-USA), Dr Kijima (IPEC-Japan) from IPEC Safety committees who contributed to the elaboration and/or review of these guidelines. IPEC - Europe and the IPEC - Europe safety committee would like to address its appreciation to the toxicologists that contributed to the review of this publication : Pr Claude, University of Paris V (France), Dr Marzin, Institut Pasteur de Lille (France), Dr Helmut Sterz, Roche Pharmaceuticals (Switzerland) ■

### The Safety Committee of the International Pharmaceutical Excipients Council - Europe

S. Brueggeman, H. Dupas, P. Maillère\*,  
B. Plazonnet, P. Rafidison\*, D. Rebut,  
W. Schwarz

(Novartis Pharma, Roquette Frères, Servier France, Merk Sharp and Dohme Chibret, Dow Coming France SA, Cabinet Rebut, BASF AG)

\*IPEC - Europe Safety co-chairman

**Table 3: Summary of Excipient Toxicity Guidelines  
ROUTES OF EXPOSURE FOR HUMANS**

TESTS	Oral	Mucosal	Trans-dermal	Dermal/Topical	Parenteral	Inhalation/Intranasal	Ocular
<b>STEP 0 : ADME</b>	R	R	R	R	R	R	R
<b>STEP 1 : BASIC SET</b>							
Acute Toxicity (Intended Route)	R	R	R	R	R	R	R
Eye Irritation		R	R	R	R	R	R
Skin Irritation		R	R	R	R	R	R
Skin Sensitisation	R	R	R	R	R	R	R
Acute Parenteral Toxicity	-	-	-	-	R	-	-
Application Site Evaluation	-	R	R	R	R	R	R
Pulmonary Sensitisation	-	-	-	-	-	C	-
Photo-toxicity/Photo-allergy	-	-	C	C	-	-	-
Ames test	R	R	R	R	R	R	R
Chromosome damage	R	R	R	R	R	R	R
Micronucleus Test	R	R	R	R	R	R	R
4 weeks Toxicity (2 species) Intended Route	R	R	R	R	R	R	R
<b>STEP 2:</b>							
3 months Toxicity (most appropriate species)	R	R	R	R	R	R	R
Teratology (Rat & Rabbit)	R	R	R	R	R	R	R
Genotoxicity Assays	R	R	R	R	R	R	R
<b>STEP 3:</b>							
6 - 9 months: Chronic Toxicity (Rodent, Non-rodent)	C	C	C	C	C	C	C
Segment I	R	R	R	R	R	R	R
Segment III	C	C	C	C	C	C	C
Photo-carcinogenicity	-	-	C	C	-	-	-
Carcinogenicity	C	C	C	C	C	C	C
R: Required C: Conditional							
Extent of testing is dependent upon conditions and duration of exposure: Step 1 for exposures of less than 2 weeks, step 2 exposures for less than 4 weeks, step 3 exposures greater than 4 weeks.							

資料-5

# **The International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas**

## **Excipient Master File Guide**

## **The International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas Excipient Master File Guide**

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

This guide was developed by representatives of many of the member companies of the International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas (IPEC-Americas). IPEC-Americas is a U.S. based industry association comprised of excipient manufacturers and their pharmaceutical customers. The contributing individuals are listed below.

Christopher C. DeMerlis, Chair – Colorcon

Eunice Cuirle – FMC Biopolymer

Connie Dillon – Noveon, Inc.

John Fratus – Roquette America, Inc.

Mitchell B. Friedman, Ph.D. – Abbott Laboratories

Sidney A. Goode, Pharm. D. – Dow Chemical Company

Rodney J. H. Gray, Ph.D. – Hercules

Robert K. Hinderer, Ph.D. – Noveon, Inc.

Elaine Knight, Ph.D. – Johnson & Johnson Pharmaceutical Research  
and Development, LLC

R. Christian Moreton, Ph.D. – Idenix Pharmaceuticals, Inc.

David R. Schoneker – Colorcon

Marshall Steinberg, Ph.D. – International Pharmaceutical Excipients Auditing, Inc.

Bruce Trela – Abbott Laboratories

Katherine Ulman – Dow Corning Corporation

**TABLE OF CONTENTS** **Pages**

**ADMINISTRATIVE SECTION** .....1

1. Scope.....1

2. General Information.....1

3. Maintenance and Management of Change .....2

4. Transmittal Letters .....3

    4.1 Original Submissions .....3

    4.2 Amendments .....3

    4.3 Annual Updates.....4

5. Letters of Authorization .....4

**CORE TECHNICAL DOCUMENT**

1. Summaries .....5

2. Description, Characterization and Intended Uses.....5

    2.1 Intended Use .....5

    2.2 Characterization of Excipients .....6

3. Facilities Description .....7

4. Manufacturing.....7

    4.1 Origin of Starting Materials .....7

    4.2 Manufacturing Process.....7

5. Process Controls During Manufacture and Packaging .....8

6. Specifications .....8

7. Reference Standards or Materials .....9

8. Batch Analysis .....9

9. Certificate of Analysis .....9

10. Stability.....9

11. Excipient Label.....11



**Pages**

12. Nonclinical Safety Assessment .....	11
12.1 Introduction and Choice of Safety Assessment Guidelines .....	12
12.2 Route of Exposure & Estimated Daily Dose .....	13
12.3 Impurities .....	13
12.4 Nonclinical Safety Overview and Tabulated Summaries .....	14
12.5 Toxicology Summaries .....	15
12.6 Order of Presentation of Information within Sections .....	15
12.6.1 Routes of administration should be ordered as follows: .....	15
12.6.2 Nonclinical Safety Summary .....	16
12.6.3 Toxicology Study Reports .....	17
12.7 Use of Published Safety Data .....	18
12.8 Margin of Safety .....	18
12.9 Conclusion .....	19
13. Environmental Assessment .....	19
14. Glossary .....	19
15. References .....	23
16. Appendix I. Flavors and Color Additives .....	26

## **ADMINISTRATIVE SECTION**

### **1. SCOPE**

The focus of this guide is the United States; however, the intent is to develop a guide with global application.

A Type IV Excipient Drug Master File (DMF<sup>1</sup>) is a submission to FDA containing information that may be used to support an Investigational New Drug Application (IND), New Drug Application (NDA), Abbreviated New Drug Application (ANDA), Biological License Application (BLA), Veterinary Drug Application, another DMF, or an Export Application.

An Excipient DMF should follow the harmonized structure and format of the ICH Common Technical Document (CTD) for presenting chemistry, manufacturing, and controls and safety information. This same information can be used for marketing authorization applications worldwide.

An excipient is defined as any substance other than the active pharmaceutical ingredient (API) in a drug product which has been appropriately evaluated for safety and functionality and is included in a drug delivery system. Excipients may be used to aid in the processing of the drug substance during manufacture, to protect, support or enhance stability and bioavailability. DMF's can cover excipients that may be comprised of single ingredients, mixtures or co-processed materials. Each type of excipient may require a slightly different approach when establishing the design of the DMF to facilitate the review process by FDA (the Agency).

### **2. GENERAL INFORMATION**

There are many administrative responsibilities for the Agency and the DMF holder such as processing of the DMF documents and the filing of letters of authorization and annual updates.

An Excipient DMF is not required by law or FDA regulations. It is submitted solely at the discretion of the holder. It is not approved or disapproved. The DMF is maintained as a confidential document that cannot be submitted to third parties without the written agreement of the excipient ingredient manufacturer. The DMF contains manufacturing and controls information and technical data to support the safety and quality of the excipient.

If an agent is appointed (person appointed by a DMF holder to serve as the contact for the holder), the DMF must contain a signed letter submitted to the FDA stating the agent's name, address, and scope of responsibilities.

---

<sup>1</sup> Type IV DMF

A Statement of Commitment is a signed statement by the DMF holder certifying that the DMF is current and that the DMF holder will comply with the statements made in it.

The holder of the DMF for an original submission receives an acknowledgement from the FDA assigning a number to the DMF once filed.

The DMF must be in the English language. Whenever a submission contains information in another language an accurate English translation must be included.

### **3. MAINTENANCE AND MANAGEMENT OF CHANGE**

The regulatory responsibilities of a DMF holder are cited in 21CFR 314.420. A DMF is required to contain the listing of persons authorized to refer to a DMF. If the DMF holder adds, changes, or deletes significant information in the file (except annual updates of authorized users) the holder shall notify in writing, each person authorized to reference that information.

There are 2 types of subsequent communication to the Agency concerning the DMF; a report informing the Agency of a significant change in the manufacturing process and the annual report. The DMF holder should evaluate all changes in the manufacture of the excipient from that previously listed in the DMF using the provisions of IPEC-Americas *Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*. If the change is found to be significant, the Agency must be notified promptly. Otherwise there should be an annual report to the Agency clearly identifying all changes and additional material incorporated into the DMF since the last report was filed. The report to the Agency, either reporting a significant change or annual report, must include a transmittal letter concerning the specifics of the update and should contain the complete Letter of Authorization (LOA) list. If there is no annual report for the DMF filed for 2 consecutive years, the FDA has the right to consider the DMF inactive.

The IPEC-Americas *Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* establishes uniform considerations for evaluating the significance of changes involving the manufacture of bulk pharmaceutical excipients (BPE). The purpose of the evaluation is to determine the need for informing the excipient customer and regulatory authorities about the nature of the change.

A significant change is any change that alters an excipient's physical or chemical property from the norm or that is likely to alter the excipient performance in the dosage form. In addition, potential effects on the safety of the excipient should be evaluated.

The IPEC-Americas Guide discusses the levels of change and should be referenced for evaluating change.

Use of the IPEC-Americas Guide will assist in determining the change risk level and therefore the documentation and notification requirements.

#### **4. TRANSMITTAL LETTERS**

Transmittal letters to the FDA accompany the DMF to the Agency and instruct the Agency as to the nature of the submission. A transmittal letter serves one of three purposes. It instructs the Agency that this is:

1. An original submission and the Agency should assign a DMF number and hold the DMF for future reference in the filing of an application for a drug product.
2. The submission is an amendment to a DMF on file with the Agency. The letter provides instructions on updating the DMF.
3. The letter is an affirmation that the DMF holder has reviewed the DMF and found that no amendment is necessary.

##### **4.1 Original Submissions**

An original submission should include the following information:

- Identify submission: original, the type of DMF (Type IV) and its subject.
- Identify applications, if known, that the DMF is intended to support. Include the name and address of each sponsor, applicant, or holder, and all relevant document numbers.
- Signature of the holder or authorized representative
- Typewritten name and title of the signer
- Original submission of a DMF should contain the name and addresses of the following:
  1. DMF holder
  2. Corporate headquarters
  3. Manufacturing/processing facility
  4. Contact for FDA correspondence
  5. Agent(s), if any
  6. The specific responsibilities of each person listed above

##### **4.2 Amendments**

- Identify the submission: Amendment, the DMF number, type of DMF (Type IV), and the subject of the amendment.

- A description of the purpose of the submission, e.g., updates, revised formula, or revised process.
- Signature of the holder or authorized representative.
- When an amendment is submitted reporting a significant change that is expected to require a supplement for applications using the excipient, a new letter of authorization (LOA) may be submitted for each item affected by the change.

### **4.3 Annual Updates**

Annual updates should be submitted, even if there is no change reported. The update should contain a list of companies authorized to reference the DMF, including the date of the LOA and the item referenced (in situations where a DMF contains multiple items).

## **5. LETTERS OF AUTHORIZATION**

The DMF holder should submit in duplicate to the FDA a letter of authorization (LOA) permitting FDA to reference the DMF on behalf of a pharmaceutical sponsor who has included the excipient in their drug application. The LOA should include the following:

1. The date
  2. Name of DMF holder
  3. DMF number
  4. Name of person(s) authorized to incorporate information in the DMF by reference
  5. Specific product(s) covered by the DMF
  6. Submission date(s) of 5, above
  7. Section numbers and/or page numbers to be referenced
  8. Statement of commitment that the DMF is current and that the DMF holder will comply with the statements made in it.
  9. Signature of authorizing official
  10. Typed name and title of official authorizing reference to the DMF.
- The holder should also send a copy of the LOA to the affected applicant, sponsor, or other holder who is authorized to incorporate by reference the specific information contained in the DMF. The applicant, sponsor, or other holder referencing a DMF is required to include a copy of the DMF holder's LOA in the application.

## **CORE TECHNICAL DOCUMENT**

### **1. SUMMARIES**

The purpose of the Core Technical Document is to harmonize the organization of the quality section of the DMF so that this section will be acceptable in the CTD format.

The ICH guide for the Common Technical Document specifies that the DMF should be prepared with margins sufficient to allow for printing on A4 paper (E.U. and Japan) and 8.5 x 11" paper (U.S.). The left-hand margin should be wide enough to accommodate the binding of the DMF. The style and size of the font should make the report legible even after photocopying. Times New Roman font, in 12-point is recommended. Finally any acronyms and abbreviations should be defined the first time they are used. Appropriate binders should be used for the Drug Master File as specified by the FDA.

### **2. DESCRIPTION, CHARACTERIZATION AND INTENDED USES**

Establishment of a meaningful physicochemical profile of pharmaceutical excipients is fundamental to evaluating their suitability for use and maintaining the quality of both excipients and products of which they are constituents. The DMF will include a chemical characterization of the substance which may include the chemical structure where appropriate. It is generally expected that methods used to establish these profiles will be more extensive than those used to control the identity, quality, and purity of the excipient on a routine basis, but may be similar to those used to characterize reference standards.

Biologic excipients present special challenges in their characterization. In order to ensure consistency in the quality of the excipient, often it is necessary to develop a thoroughly characterized reference standard or to compare the excipient to its natural counterpart. The physicochemical characterization of the biologically derived excipient should include the composition, physical properties and structure. Where the excipient is heterogeneous, the composition of the mixture should be ascertained. For further guidance on biologics, see the ICH guideline on biotechnological/biologic products.

#### **2.1 Intended Use**

A Statement of Intended Use may be included. If there is an application for which the manufacturer does not intend the excipient to be used, it should be stated.

If a Statement of Intended Use is included it may contain:

1. For human and/or veterinary uses.
2. The route(s) of administration for intended use.
3. The maximum daily dose for human or veterinary route of administration for the pharmaceutical excipient.

4. A general description of the intended function and mechanism of action.

## 2.2 Characterization of Excipients

Where possible, reference to an excipient monograph from the USP/NF, FCC or other official source is adequate and further characterization of the excipient is generally not required. However, if new, substantially different methods of manufacture, or source materials are employed, confirmation of identity and evaluation of the excipient impurity profile should be conducted. Such confirmations may be limited to proof of conforming structure (including isomerism and polymorphs where appropriate) and quantitative evaluation of process and starting material impurities. Where such impurity data is provided, detailed methodology and supporting validation should be provided for non-official analytical methods. If there are questions as to whether a source of a standard would be considered by FDA to be an official source, applicants should contact the appropriate chemistry review staff at the FDA.

Due to the diverse nature of substances which may be incorporated as pharmaceutical excipients, including highly complex mixtures from animal and/or botanical sources, differing approaches to characterizing their properties may be required. Pharmaceutical excipients may consist of either individual or limited combinations of discrete and identifiable molecular entities (non-complex), or may consist of highly complex entities either individually or in mixture from animal, botanical, synthetic or semi-synthetic sources (complex).

An excipient that does not have a monograph in the USP/NF, FCC or other official source should be thoroughly characterized. Generally, the following characterization information should be considered:

1. For pharmaceutical excipients composed of more than one discrete and identifiable entity, a quantitative and qualitative description of the mixture, including any special characteristics such as co-processing or coating.
2. Appropriate chemical attribute information, such as structural formula, empirical formula, molecular weight or molecular weight ranges, as well as, potential isomerism and/or polymorphism. Information to substantiate the proof of structure should include appropriate analytical tests, such as elemental analysis, infrared spectrophotometry (IR), ultraviolet spectrophotometry (UV), optical rotation, nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR), and mass spectrometry (MS), as well as applicable functional group analysis. Detailed interpretation of the test data in support of the claimed structure should be provided.
3. Legible reproductions of the relevant spectra, chromatograms, thin-layer chromatogram (TLC) photographs or reproductions, and other appropriate instrumental recordings.

4. Data establishing purity. The data should be obtained by using appropriate tests, such as TLC, gas chromatography (GC), high-pressure liquid chromatography (HPLC), phase solubility analysis, appropriate thermometric analytical procedures, and others as necessary.
5. A physical description of the material, including its color and physical form.
6. Appropriate physical constants such as melting range, boiling range, refractive index, dissociation constants (pK values), and optical rotation.
7. A detailed description of the analytical procedures used to characterize each component of the pharmaceutical excipient.

It is recognized that some excipients may be difficult or impossible to fully characterize by analytical means. In such circumstances considerably greater attention may be given to establishing and maintaining control of the source materials and manufacturing process. For excipients that are biological in nature or derived by biological processes, it may be appropriate to include basic physicochemical and biological information. For further details, consult the FDA's guidance documents.

### **3. FACILITIES DESCRIPTION**

The only information that should be included is the actual location (address) and the contact person.

### **4. MANUFACTURING**

#### **4.1 Origin of Starting Materials**

A summary of the origin of all starting materials should be provided in appropriate detail. A summary of processing of starting materials which may provide for the inactivation of potential pathogens and/or contaminants may be provided.

#### **4.2 Manufacturing Process**

This section should include a process description that sufficiently describes the manufacturing process and the raw materials used in the manufacture of the excipients included in the DMF. The process description should be presented by a process flow diagram, as well as a written description to facilitate understanding of details. All of the key processing steps should be represented with sampling points indicating the points of the process where changes can be made.

The type of excipient and the specific manufacturing process used is important to evaluate when developing information for inclusion in an excipient DMF. The level of detail needed and the type of information to be submitted should be dictated by the complexity of the manufacturing process. The objective of this section of the DMF is to provide the FDA reviewer with a clear understanding of the manner in which the



excipient is produced. Also to be referenced is whether the process is open or closed, batch or continuous or a combination of these scenarios. The process should be described with enough detail to clearly present the main operational steps, the key equipment used and identify the primary control points.

Packaging operations should be included as part of the process and may be done at other locations. These locations and representation of those processes should be included or referenced if they are part of another master file. The type of packaging used in the storage and distribution of the product is an important part of the manufacturing process.

Significant changes to any part of the process, as described in the DMF, should be reflected in an update/amendment to the drug master file. The IPEC Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients should be used as the basis to determine when a change is considered significant.

## **5. PROCESS CONTROLS DURING MANUFACTURE AND PACKAGING**

A comprehensive description should be provided for the manufacturing process and material controls used along with the location of the controls. Criteria and results determining the protection and safety of the containers, closures and components should be described along with labeling system controls.

## **6. SPECIFICATIONS**

The excipient should be identified and characterized by its specifications.

These specifications should be consistent with the product's labeling (including any compendial requirements if claimed) and/or its statement of intended use if included. The specifications should be based on scientifically sound development work, and should be sufficient to ensure the material's identity, purity, physical form, stability, and sterility where applicable.

“A specification is defined as a list of tests, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria, which are numerical limits, ranges, or other criteria for the tests described.”<sup>2</sup> When the excipient is produced in conformance with a monograph, the excipient specification should include all monograph test requirements. Additionally, the test methods used by the manufacturer should be validated to demonstrate they provide comparable results to the monograph test method.

The specification for an excipient that is not produced in conformance to compendial requirements should contain, at a minimum, the following:

---

<sup>2</sup> ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Specification: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, pg 1.

1. Description: A statement as to the physical form of the excipient under ambient conditions.
2. Identification: A test able to discriminate the excipient from similar substances. Suitable identification tests include infrared spectroscopy, HPLC/MS, GC/MS etc.
3. Assay: A specific method or combination of methods capable of demonstrating the purity of the excipient. Where direct measurement of purity is not feasible, then measurement of impurities may be suitable.
4. Impurities: Methods should measure the presence of organic and inorganic impurities as well as the presence of residual solvents, where applicable.
5. Water Content: Karl Fischer moisture or loss on drying should be specified where the presence of water will affect the functionality of the excipient or the drug product.

Physicochemical tests such as pH, viscosity, residue on ignition, and specific heavy metals should be included where warranted. Tests to define particle size, film granularity, or other appropriate physical attributes should also be considered.

Microbial limits should be considered for excipients that can support growth or where the excipient is offered for sale in drug products that bypass the body's natural defenses, such as ocular or parenteral applications. Microbial techniques can be used to demonstrate that the excipient will not support microbial growth and thus need not be tested in this manner.

## **7. REFERENCE STANDARDS FOR MATERIALS**

Where applicable, provide the source and details of the reference standards.

## **8. BATCH ANALYSIS**

Information on representative batch analysis should be provided based on defined product specifications. Some of the typical additional information included would be: batch number, manufacturing date, batch size, etc.

## **9. CERTIFICATE OF ANALYSIS**

A sample certificate of analysis (COA) should be included. The COA is generated from batch record data or a final batch. The source of the data for the COA should be referenced. IPEC's Certificate of Analysis Guide should be the basis for determining the design and content of the COA and can be referenced for additional information.

## **10. STABILITY**

While many excipient products are very stable and may not require extensive testing to assure stability, the stability of excipients is an important contributing factor to the stability

of the finished dosage form. Some excipients may undergo chemical, physical, and/or microbiological changes over time that causes the material to fall outside established specifications. The stability of excipients may be affected by undetected changes in raw material specifications or subtle changes in manufacturing procedures. Excipients may be shipped in a large variety of different packaging types that can affect their stability (e.g., drums - metal and plastic, bags, bottles - plastic and glass, tankcars, etc.).

Typically, an excipient stability program involves the evaluation of the physical and chemical properties of the neat excipient.

Stability testing should determine whether possible degradation, moisture gain or loss, viscosity changes, or other possible changes occur to make the excipient unacceptable for use (e.g. unstable or hygroscopic materials).

Stability documentation should be included for the application of the excipient. The relevant ICH guidelines should be referenced. The IPEC GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients may be referenced for "model product" approaches to assess the stability of similar excipients.

Data from formal stability studies should be provided on at least three batches of the excipient. The batches should be manufactured to a minimum of pilot scale by the same synthetic route and using a method of manufacture that simulates the final process to be used for production batches. The overall quality of the batches of excipient placed on formal stability studies should be representative of the quality of the material to be made on a production scale. Other supporting data can be provided.

The stability studies should be conducted on the excipient packaged in a container closure system that is the same as or simulates the packaging proposed for storage and distribution.

Stability studies should include specification testing of those attributes of the excipient including the impurity profile that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality or safety. The testing should cover the appropriate physical, chemical, biological, and microbiological attributes. IPEC's Guide for the Development of an Impurity Profile should be consulted for additional information.

Testing frequency should be in the protocol depending on the product attributes that may be subject to change. Testing frequency is dependent on best known science of the anticipated change.

The testing program should include defined and controlled storage conditions for temperature and humidity and any other conditions that can be expected to alter the product. The ICH guidelines should be consulted for recommended conditions. The IPEC guide should be consulted if a significant change occurs.

If the need for special storage conditions exists (e.g., protection from light, heat, etc.), such restrictions should be placed on the labeling.

A storage statement should be established for the labeling in accordance with relevant national/regional regulatory requirements

The results of such stability testing should be used in determining appropriate storage conditions, re-evaluation or expiration dates. IPEC's Certificate of Analysis Guide should be consulted for additional information for expiration dates and recommended re-evaluation dates.

## **11. EXCIPIENT LABEL**

A Type IV DMF should contain a copy of the label that appears on the immediate container used to transport the excipient. A separate label is needed for each grade of excipient covered by the DMF. For excipient mixtures, it may be appropriate to only include sample labels that are representative of a product group of similar mixtures. The label should be clear enough to permit distinguishing similar products.

Typically an excipient container label should contain, at a minimum, the following information (where applicable):

1. The trade name of the excipient.
2. The compendial designation of the excipient.
3. The grade of the excipient, where there are multiple grades.
4. The name of the excipient manufacturer and/or distributor.
5. The address of the plant of manufacture
6. The lot/batch number from which the complete lot history can be determined.
7. The gross/tare/net weight of the container.

The container label should also contain transportation and safety information in conformance with applicable laws and regulations.

Refer to the CFR for specific requirements and to the USP/NF for specific excipient labeling information.

## **12. NONCLINICAL SAFETY ASSESSMENT**

The purpose of this section is to outline the relevant nonclinical information for safety evaluation of an excipient by its intended route of administration. The format of this section is flexible and is meant to reflect the general nature of the excipient under discussion:

1. New excipients
2. Existing excipients not fully described by monographs (includes excipient mixtures and modified physical forms)
3. New route of administration/application for existing excipients
4. Biotechnology-derived excipients

The toxicological assessment of impurities is also reviewed, as this is an area of concern for some excipients.

### **12.1 Introduction and Choice of Safety Assessment Guidelines**

This section must clearly state the name of the excipient and toxicologically relevant impurities. In the case of an excipient mixture, all components and their percentages should be listed. Where applicable, it may be important to demonstrate that chemical interactions between the components have been minimized. It is recommended that all potential new excipients be evaluated in a standard battery of safety pharmacology tests (see ICH S7A ICH S7B). Physical/chemical properties, structure-activity information, and existing toxicology data should be considered when determining testing needs. These safety evaluations may be performed as part of the of toxicological/pharmacological evaluations of the formulated drug or as independent safety evaluations of new excipient.

A summary of the history of use and status of the excipient or constituent substances should be provided. This summary should include information such as the current use in food or other consumable products, current regulatory status in the country of filing (such as Generally Recognized as Safe (GRAS) status) as well as other countries, the status and use of any closely related products and/or predecessor products, and a discussion of, and reference to published scientific literature regarding the substance.

Toxicologically relevant impurities must be identified in this section. The definition of a toxicologically relevant impurity is an impurity that can be reduced to levels of no significant risk of adverse health effects, as well as having no adverse effect on stability or functionality, when used at typical use levels in a drug product. Assessment of impurities is further discussed in Section 12.3.

The safety assessment guideline used to determine the extent of the toxicology testing program for an excipient should be stated. Several publications have been written to outline the toxicology testing for new excipients. In the US, the IPEC-Americas Safety Committee has published a guideline for safety assessment of new excipients (Steinberg et al., 1997) which has been published as General Chapter <1074> in USP24/NF19. In Europe, Council Directive 75/318/EEC states that the toxicology and pharmacokinetics of an excipient used for the first time shall be investigated. In addition, IPEC-Europe has published a safety assessment guideline similar to that of IPEC-Americas (IPEC Europe

Safety Committee, 1996). The readers' attention is invited to the draft guidance, "Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients," currently being developed by the FDA.

The IPEC-Europe publication discusses new uses for existing excipients. New uses for an existing excipient may include a new route of exposure (e.g. from dermal use to oral use) or higher use level by the same route of exposure. The administration of existing excipients to special populations (e.g. children and immunocompromised individuals) should also be considered in a safety assessment.

In the case of existing excipients, it is possible that extensive toxicology data are available, but these studies may not have been conducted according to current guidelines. The excipient manufacturer should assess the data and determine its relevance to the intended applications.

The safety assessment of biotechnology-derived excipients (ICH 1997a) and existing excipients not fully described by monographs is determined on a case-by-case basis along with the discussion with the regulatory agency.

## **12.2 Route of Exposure & Estimated Daily Dose**

Based on the current safety data, the general route of exposure of the excipient and maximum usage level in a dosage form should be stated in this section. If the excipient is used in only one special dosage form e.g. bolus intravenous formulations, then this should be stated.

In addition, every effort should be made to calculate an estimated maximum daily dose of the excipient. Exposure assessment of excipients by various routes of administration has been previously described in the literature (George and Shipp, 2000). Estimated maximum daily dose for most routes of exposure is reported in units of excipient/kg body weight/day, e.g. 10 mg/kg/day.

For excipient mixtures, the estimated daily dose can be determined by calculating the overall estimated daily dose and then multiplying by the percentage of each component. The estimated maximum daily dose for each component is used for safety assessment.

## **12.3 Impurities**

An assessment of the impurities and degradants present in the excipient should be included along with what is known of their potential toxicological effects. This assessment should form part of the justification for proposed impurity limits in the excipient/drug product and be cross-referenced to the Quality section of the Drug Master File documentation. The ICH guideline on limits for impurities and residual solvents should be applied when these excipients are being developed (ICH, 1997b). Acceptable limits of impurities and residual solvents should be based on acceptable risk associated with exposure (ICH, 1997b). An acceptable limit is calculated based on the Permissible

Daily Exposure (PDE) that is derived from the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) in the most relevant animal study as follows:

$$\text{Acceptable Limit (ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE (mg/day)}}{\text{dose g/day}^1}$$

PDE is given in terms of mg/day and dose is given as g/day. This may be applied if the daily dose is not known or fixed (for calculation of PDE refer to the ICH Guideline for Residual Solvents)

The implication of any differences in the impurity profile between the excipient used in the nonclinical safety studies and the product to be marketed should be discussed. If a new or biotechnology-derived excipient is being used in drug development, an assessment of information regarding its safety should be provided. Relevant scientific literature and the properties of relevant excipients should be taken in account. Assessments of toxicology data on impurities are also obtained from regulatory databases. Limits based on published safety data used to establish Permissible Daily Exposure should be discussed. The availability of information on the quality of batches used should also be discussed.

#### 12.4 Nonclinical Safety Overview and Tabulated Summaries

This guideline is not intended to indicate what studies are required. The IPEC safety guide is the primary document used to make this determination. This guideline merely indicates an appropriate format for the nonclinical safety data that have been acquired (see ICH CTD Module 4). Applicants can modify the format if needed to provide the best possible presentation of the information, in order to facilitate the understanding and evaluation of the results.

The evaluation of nonclinical safety studies should be arranged in a logical order so that all relevant data elucidating a certain effect are brought together. Extrapolation of the data from animals to human should be considered in relation to:

1. Animal species used
2. Number of animals used
3. Routes of administration employed
4. Dosages used
5. Duration of treatment or of study
6. Systemic exposure in the toxicology species at no observed adverse effect levels and at toxic doses, in relation to the exposures in humans at the maximum recommended human dose. Tables or figures summarizing this information are recommended.

---

<sup>1</sup> If dose is not known, assume a maximum daily dose of 10 g

7. The effect of the excipient observed in nonclinical safety studies in relation to that expected or observed in humans

If alternatives to whole-animal experiments are employed, their scientific validity should be discussed.

The integrated Overview and Conclusions should clearly define the characteristics of the excipient as demonstrated by the nonclinical safety studies with conclusions supporting the safety of the excipient for the intended use. A NOAEL for the material should be established.

## **12.5 Toxicology Summaries**

The written summaries of toxicology information should be in an acceptable format such as in the ICH CTD. Applicants can modify the format if needed to provide the best possible presentation of the information that will facilitate the understanding and evaluation of the results.

Whenever appropriate, age and gender-related effects should be discussed. Consistent use of units throughout the summaries will facilitate the review. A table for converting units might also be useful.

In the Discussion and Conclusion sections, information should be integrated across studies and species, and exposure in the test animals should be related to exposure in humans given the maximum intended doses.

## **12.6 Order of Presentation of Information within Sections**

When available, in vitro studies should precede in vivo studies. Species should be ordered as follows:

1. Rodents
2. Non-rodents

### **12.6.1 Routes of administration should be ordered as follows**

1. The intended route for human use
2. Oral
3. Intravenous
4. Intramuscular
5. Intraperitoneal



6. Subcutaneous
7. Inhalation
8. Topical
9. Other

In some cases, tables and figures may be used in communicating effectively.

### **12.6.2 Nonclinical Safety Summary**

The sequence of the Nonclinical Safety summary should be based on the ICH CTD requirements as listed below. It should be noted that the draft guidance, “Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients,” is currently being developed by the FDA. Information should be derived using the IPEC safety guide USP general chapter <1074> and should be presented as follows:

1. Brief Summary
2. Safety Pharmacology
3. Single Dose Toxicity
4. ADME and Pharmacokinetics
5. Repeat-Dose Toxicity
  - 1 month
  - 3 month
  - 6 month
  - 9 month
  - etc.
6. Genotoxicity
7. Carcinogenicity
8. Reproductive and Developmental Toxicity
9. Studies in Juvenile Animals
10. Local Tolerance
11. Other Toxicity Studies/Studies to Clarify Special Problems

## 12. Discussion and Conclusion

### 13. Tables and Figures (either here or included in text)

The order of presentation given for the Nonclinical Safety summaries should be followed for the preparation of the tables for the protocol summaries/results.

#### **12.6.3 Toxicology Study Reports**

Safety Pharmacology studies, ADME, and Pharmacokinetics study reports are reported in separate sections.

A Table of Contents should be provided that lists all the nonclinical safety study reports and gives the location of each study report in the Drug Master File.

The toxicology study reports should be presented in the following order:

1. Single-dose toxicity (in order by species, by route)
2. Repeat-dose toxicity (in order by species, by route, by duration; including supportive toxicokinetics evaluations)
3. Genotoxicity (includes supportive toxicokinetics evaluations where appropriate)
  - In vitro
  - In vivo
4. Carcinogenicity (includes supportive toxicokinetics evaluations)
  - Long-term carcinogenicity studies (in order by species; includes range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity or pharmacokinetics)
  - Short – or medium-term (e.g. transgenic model) studies (includes range-finding studies that cannot appropriately be included under repeat-dose toxicity studies)
5. Reproductive and Developmental Toxicity (includes range-finding studies and supportive toxicokinetics evaluations)
  - Fertility and early embryonic development
  - Embryo-fetal development
  - Prenatal and postnatal embryonic development
  - Prenatal and postnatal development, including maternal function
  - Studies in which the offspring are dosed and/or further evaluated
6. Local Tolerance

7. Other Toxicity Studies (if available)

8. Key Literature References

### 12.7 Use of Published Safety Data

As previously mentioned in Section 12.2, published Acceptable Daily Intake values are used for the safety assessment of existing excipients with prior food additive approvals or Cosmetic Ingredient Reviews (CIR). New excipients and biotechnology-derived excipients are assessed using the guidelines identified in Section 12.1.

Existing excipients either sold alone or in a mixture, may have been marketed first as food additives or cosmetic ingredients. Pharmaceutical applications are typically developed later as the products enter a mature market phase. In this instance, previously published expert reports can be used as the basis for safety assessment. For example, if the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) assigned a numerical Acceptable Daily Intake (ADI) of 20 mg/kg/day, then this value can be used for comparison to estimated daily dose calculated in Section 12.2. Another example is review of topical excipients by the CIR. The CIR reviews are comprehensive peer-reviewed publications that provide safe conditions of use of cosmetic ingredients or groups of ingredients.

In the absence of a published ADI for an existing excipient, a margin of safety calculation should be conducted as described below.

### 12.8 Margin of Safety

The margin of safety is calculated by comparing the estimated daily dose of the excipient (calculated in Section 12.8) with the animal No Observed Adverse Effect Level as follows:

$$\text{Margin of safety} = \frac{\text{NOAEL (mg/kg/day)}}{\text{Estimated daily dose (mg/kg/day)}}$$

A separate margin of safety calculation is conducted on each component of an excipient mixture.

In general, adequate margins of safety are considered to be greater than 100. No significant health effects are predicted with these margins of safety if a complete toxicological database exists. If there is an incomplete toxicological database for an excipient, then it may be necessary to demonstrate a larger margin of safety (1000 or higher). This decision should be made on a case-by-case basis by a qualified toxicologist. The rationale used for this decision should be outlined in the DMF. For excipients that have been previously used as food ingredients, it is not unusual to find

margins of safety that exceed 100,000. However, the margin of safety may vary with each class of biotechnology derived excipients (ICH 1997a).

## **12.9 Conclusion**

The conclusion of this safety assessment should be that the excipient is safe for its intended uses via specific routes of exposure.

It is recommended to re-assess the safety of excipients every few years because certain variables in the safety assessment may change with time, such as:

1. Human exposure to the excipient increases significantly
2. New nonclinical safety data become available for review.
3. A new manufacturing process is used.
4. There is a change in the structure, critical physical properties or impurity profile of the excipient

## **13. ENVIRONMENTAL ASSESSMENT**

The Type IV DMF should contain a commitment by the firm that its facilities will be operated in compliance with applicable environmental laws. If a complete environmental assessment is needed, see 21 CFR Part 25.

## **14. GLOSSARY**

**Acceptable Daily Intake (ADI):** The amount of a substance that can be ingested daily for an entire lifetime without causing appreciable adverse effects. It is expressed in mg/kg body weight/day.

**ADME:** Absorption, distribution, metabolism and excretion

**Agent:** A person appointed by a DMF holder to serve as the contact for the holder.

**Batch(Lot):** A defined quantity of raw material, intermediate material, packaging components, or final product produced in a process or series of processes so that it can be expected to be homogeneous. In the case of continuous processes, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

**Biotechnology Derived Excipients:** Applies to excipients derived from characterized cells through the use of a variety of expression systems including but not limited to bacteria, yeast, insect, plant, and mammalian cells.

**Bulk Pharmaceutical Excipient:** see “Excipient”

**Certificate of Analysis (COA):** A document listing the results of testing a representative sample drawn from the batch(lot) to be delivered.

**Current Good Manufacturing Practice (cGMP):** Requirements for the quality system under which drug products and their ingredients are manufactured. Current Good Manufacturing Practices (cGMP) is the applicable term in the United States. For the purposes of this guide, the terms GMP and cGMP are equivalent.

**Common Technical Document (CTD):** The organization of a document recommended by a regulatory body (such as FDA) or conference (ICH).

**Co-Processed Materials:** An excipient resulting from a manufacturing process where multiple excipients are produced together simultaneously.

**Degradants:** Materials resulting from the decomposition of the excipient.

**Developmental Toxicity:** Any adverse effect induced prior to attainment of adult life. It includes effects induced or manifested in the embryonic or fetal period and those induced or manifested postnatally.

**DMF Holder:** The company or individual who has filed a Drug Master File with the United States Food and Drug Administration.

**Drug Master File:** Detailed information concerning a specific facility, process, or product submitted to the United States Food and Drug Administration intended for incorporation by reference into a new drug application, supplemental new drug application, abbreviated new drug application, investigational new drug application, or biological license application.

**Drug Product:** A finished dosage form, for example, tablet, capsule, or solution, that contains an active ingredient, generally with excipients, that has been prepared for consumer use and that has undergone all stages of production including packaging and labeling.

**Drug Substance:** The active ingredient that when combined with excipients become a drug product.

**Estimated Daily Dose:** see Estimated Daily Intake

**Estimated Daily Intake (EDI):** The estimated maximum daily intake (I) of the dosage form (tablets per day) and the concentration (C) of the excipient in each dosage form (mg/tablet) divided by the body weight (BW) in kilograms.

$$EDI = \frac{I \cdot C}{BW}$$

**Excipient:** Excipients are any substances, other than the drug substance, in a drug product which have been appropriately evaluated for safety and are included in a drug delivery

system to either aid the processing of the drug product during its manufacture, protect, support, or enhance stability, bioavailability, or patient acceptability, assist in product identification, or enhance any other attribute of the overall safety and effectiveness of the drug product during storage or use.

**Expiration Date:** The date after which the excipient manufacturer recommends that the excipient should not be used.

**FCC:** Food Chemical Codex

**FEMA:** Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States

**Functionality:** The set of performance criteria the excipient is intended to meet.

**Genotoxicity, Genetic toxicity:** A broad term that refers to any deleterious change in the genetic material regardless of the mechanism by which the change is induced.

**GRAS (Generally Recognized as Safe):** General recognition of safety based on the views of experts qualified by scientific training and experience to evaluate the safety of a substance for its intended use.

**ICH:** International Conference on Harmonisation

**Identity:** The uniqueness of an excipient demonstrated by its physio-chemical properties.

**Immediate Container:** The receptacle used solely for the transportation of the inert ingredient commodity in bulk or in quantity to manufacturers, packers, processors or distributors.

**Impurity:** A component of an excipient that is not the intended chemical entity but is present as a consequence of either the raw materials used or the manufacturing process.

**Impurity Profile:** A description of all of the impurities present in the excipient

**Intramuscular (i.m.):** A route of administration where the drug product is injected into a muscle.

**Intraperitoneal (i.p.):** A route of administration where the drug product is injected into the abdominal cavity.

**Intravenous (i.v.):** A route of administration where the drug product is injected into a vein.

**Label:** The display of written, printed or graphic matter on the immediate container of the excipient (inactive ingredient) product.

**Labeling:** All written printed or graphic material accompanying an excipient at any time while it is in-transit to the customer or being held for sale after shipment or delivery to the customer.

**Letter of Authorization:** A written statement by the holder or designated agent or representative permitting FDA to refer to information in the DMF in support of another company's submission.

**Margin of Safety:** An indicator of the magnitude of the difference between an exposed dose to a human population and the highest no observed adverse effect dose determined in test animals.

**Mixtures:** The physical combining of multiple materials. Excipient mixtures are products resulting from the physical combination of multiple excipients, often through a mixing operation.

**Neat Excipient:** The pure excipient, containing no other materials.

**NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level):** The highest dose of a substance that, in a given toxicity test, causes no biologically significant effects in the exposed test animals.

**Non-Official Method (Non-Official Source):** An analytical technique not found in compendia or other listings of official analytical methods.

**New Excipient:** An excipient used for the first time in a drug product or a new route of administration.

**Official Method (Official Source):** An analytical technique found in a compendia or other listing of official analytical methods.

**Oral (p.o):** A route of administration where the drug product is taken by mouth.

**Packaging Operations :** Those manufacturing processes which place the finished excipient into the container and its components designed to hold the excipient for storage and transport to the customers.

**PDE (Permissible Daily Exposure):** The maximum daily acceptable intake of a substance.

**Physical Form:** The state, at ambient conditions, in which the excipient is found; solid, liquid or gas.

**Purity:** The extent to which the excipient is free of foreign materials such as impurities and contaminants.

**Quality Assurance/Quality Control:** The disciplines with the responsibility and authority to assure the excipient conforms to its specifications and is produced under appropriate GMPs.

**Re-evaluation Date:** The date beyond which the bulk pharmaceutical excipient should not be used without further appropriate re-examination.

**Route of exposure/administration:** The method by which the drug product containing the excipient is administered to the patient.

**Significant Change:** Any change that alters an excipient physical or chemical property from the norm or that is likely to alter the excipient performance in the dosage form.

**Specifications:** The quality parameters to which the excipient, component, or intermediate must conform and that serve as a basis of quality evaluation.

**Stability:** The continued conformance of the excipient to its specification.

**Starting Materials:** Any substances used in the production of an excipient excluding packaging materials.

**Statement of Commitment:** A declaration by the excipient manufacturer certifying that the DMF is current and that the DMF holder will comply with the statements made there in.

**Subcutaneous (s.c.):** A route of administration where the drug product is injected beneath the skin.

**Typical Usage Level:** The quantity of excipient expected to be found in drug products based upon excipient functionality.

**USP/NF:** The United States Pharmacopeia/National Formulary

## 15. REFERENCES

FDA CDER - Guidance for Reviewers: Pharmacology/Toxicology Review Format (May 2001)

FDA CDER - Guidance for Industry: M4Q: CTD-Quality (August 2001)

FDA CDER - Guidance for Industry Web Site: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

FDA CDER - Guidance for Industry: Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients, Draft Guidance, September 2002

FDA Office of Regulatory Affairs Compliance References-Compliance Policy Guide: Compliance Policy Guidance for FDA Staff, Sec. 110.100 Certification for Exports (CPG 7150.01)

George DJ and Shipp AM (2000). Exposure assessment. In: Excipient Toxicity and Safety (M. Weiner and L. Kotkoskie, eds). Marcel Dekker, New York. pp. 283-303.



ICH Draft Consensus Guideline. Safety Pharmacology Studies for Assessing the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals S7B (February 2002).

ICH Harmonized Tripartate Guideline. Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (1997a).

ICH Harmonized Tripartate Guideline. Impurities: Guideline for Residual Solvent (1997b).

ICH Harmonized Tripartate Guideline. The Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human use – Safety. Nonclinical Summaries and Organization of Module 4.

ICH Harmonized Tripartate Guideline: Stability Testing of New Drug Substances and Products

ICH Harmonized Tripartite Guideline: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals S7A (November 2000).

ICH Harmonized Tripartate Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999).

ICH Harmonized Tripartate Guideline. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug products: Chemical Substances (1999).

ICH Web Site: <http://www.ich.org/>

IPEC Americas Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipient

IPEC Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients. 2000.

IPEC Americas Guide for the Development of an Impurity Profile 2001.

IPEC Europe Safety Committee (1997). The proposed guidelines for the safety evaluation of new excipients. Euro Pharm Review Nov.: 13-20.

IPEC Safety Committee - Steinberg M, Borzelleca JF, Enters EK, Kinoshita FK, Loper A, Mitchell DB, Tamulinas CB, Weiner ML (1996). A New Approach to the Safety Assessment of Pharmaceutical Excipients. Regulatory Toxicology and Pharmacology Volume 24, No. 2: 149-154.

United States Code of Federal Regulations Title 21

United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF). United States Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD. 2002.

United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF). General Chapter <1074> Excipient Biological Safety Evaluation Guidelines.

United States Pharmacopeia/National Formulary (USP/NF). General Chapter <1078> Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients.

## **Appendix I Flavors and Color Additives**

A flavor or color additive to be incorporated into a pharmaceutical product generally has a clear, existing regulatory status. Both are subject to the Food and Drug Administration (FDA) pre-market approval requirements, and therefore have already been evaluated for safety unless they are a new flavor or color additive.

Flavor suppliers can provide extensive support to drug and excipient manufacturers seeking to include a flavor in their products. Information related to safety, specifications, and other aspects can be readily provided either by the supplier or by the Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States (FEMA). In the case of a new flavoring substance, such substances can be evaluated by the FEMA Expert Panel to determine if they are GRAS. References to the FEMA GRAS evaluations can be included in the DMF to support the safe use of a particular flavor.

FDA provides, by regulation, for the use of a variety of color additives that are either subject to certification (21 CFR Part 74), or exempt from certification (21 CFR Part 73). Only colors which are specifically listed for the intended drug application can be used. References to the applicable section in 21 CFR should be provided in the DMF for all color additives used in the product.

It is necessary to obtain FDA approval before incorporating a new color additive into an excipient product. FDA has a well-defined process for obtaining approval – the color additive petition process described at 21 CFR Part 71. Information related to safety, specifications, manufacture, and use must be provided to FDA. Approvals of new color additives are most commonly sought by color additive manufacturers.

資料-6

薬食審査発 1205 第 1 号  
平成 26 年 12 月 5 日

日本製薬団体連合会 会長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品添加物の使用実態調査の結果について

平成 25 年 12 月 27 日付け薬食審査発 1227 第 1 号により、医薬品に使用されている添加物についての使用実態調査にご協力を頂いたところですが、その調査結果に基づき、使用前例の参考情報として今後の承認申請において利用可能と考えられるものを、別添のとおりとりまとめたので御連絡致します。

なお、回答頂いた承認事例のうち別添中に記載されていないものについては、個別の承認審査における検討が必要と判断されたもの、又は既に公表されている使用前例の範囲内と判断されたもの等であり、現に使用している当該添加物の変更等を求める趣旨はないことを申し添えます。

## [別添]

○ 投与経路、最大投与量及び用途の記載法については、医薬品添加物事典<sup>※</sup>の「凡例」に従い記載した。

○ 斜線を引いた箇所については、すでに医薬品添加物事典に掲載されている範囲内のものである。

※「医薬品添加物事典 2007」(日本医薬品添加剤協会編集、薬事日報社)

添加物名	投与経路	最大投与量	用途
1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン	吸入剤	558.154 mg	
2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液	経皮	60 mg/g	湿潤剤
d, 1-ラクチド-グリコリド共重合体 (75 : 25)	筋肉内注射	81.2 mg	基剤
DL-アラニン	経口投与	1200 mg	
DL-メチオニン	その他の注射	2 mg	
DL-リンゴ酸ナトリウム	経口投与	558 mg	
d1-ロイシン	経口投与	36 mg	滑沢剤
d- $\alpha$ -トコフェロール	経口投与	16 mg	抗酸化剤
D-ソルビトール・ソルビタン液	経口投与	77.2 mg	可塑剤
D-ソルビトール液	一般外用剤	500 mg/g	
D-ソルビトール液	経皮	14.28 mg	
D-マンニトール	眼科用剤	45 mg/mL	
D-マンニトール	静脈内注射	5100 mg	
D-マンニトール	皮下注射	270 mg	
D-マンニトール・クロスポビドン・D-ソルビトール・含水二酸化ケイ素混合物	経口投与	70.676 mg	賦形剤
L-グルタミン酸ナトリウム	直腸, 膣, 尿道に適用	166 mg	
L-システイン塩酸塩水和物	静脈内注射	100 mg	
L-システイン塩酸塩水和物	筋肉内注射, 皮下注射	12 mg	
L-トレオニン	静脈内注射	320 mg/m <sup>2</sup> (体表面積)	可溶剤
L-ヒスチジン	皮下注射	11.203 mg	
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	静脈内注射	0.179 mg/kg (体重)	緩衝剤
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	皮下注射	2.7 mg	
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	筋肉内注射	1.05 mg	緩衝剤
L-ヒスチジン塩酸塩水和物	皮下注射	8.3 mg	緩衝剤
L-フェニルアラニン	皮下注射	2 mg/kg (体重)	
L-メチオニン	経口投与	2.5 mg	
L-メチオニン	静脈内注射	0.1mg/kg (体重)	
L-メチオニン	皮下注射	0.2 mg/kg (体重)	
L-メチオニン	その他の注射	2.5 mg	
L-メチオニン	筋肉内注射	1.25 mg	

L-メチオニン	静脈内注射	2.60 mg	抗酸化剤
L-メチオニン	経口投与	25 mg	抗酸化剤
L-ロイシン	経口投与	64 mg	滑沢剤
PET 積層フィルム	経皮		支持体
$\alpha$ -シクロデキストリン	経口投与	432 mg	
$\alpha$ -モノイソステアリルグリセリルエーテル	経皮	2 mg	基剤
アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体	経皮	429.2 mg/g	
アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体	一般外用剤	400 mg/g	
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	一般外用剤	63.7 mg/g	
アクリル酸 2-エチルヘキシル・アクリル酸メチル・アクリル酸・メタクリル酸グリシジル共重合体溶液	経皮	29.94 mg	粘着剤
アクリル酸 2-エチルヘキシル・ジアセトンアクリルアミド・メタクリル酸アセトアセトキシエチル・メタクリル酸メチル共重合体溶液	経皮		粘着剤
アクリル酸 2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ヒドロキシエチル・メタクリル酸グリシジル共重合体 酢酸エチル・エタノール・ヘプタン・メタノール混液溶液	経皮	1819.5 mg	基剤
アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液	経口投与	716.4 mg	
アジピン酸ジグリセリル混合脂肪酸エステル	耳鼻科用剤	48.9 mg/g	
アスパルテーム	経口投与	200 mg	
アズレンスルホン酸ナトリウム	経口投与	0.36 mg	清涼化剤
アセスルファムカリウム	経口投与	80 mg	甘味剤
アセチルグリセリン脂肪酸エステル	経口投与	0.16 mg	
アマコール CAB	一般外用剤	50 mg/g	基剤
アラビアゴム末	経口投与	4.8 g	
亜硫酸水素ナトリウム	吸入剤	3 mg/mL	
亜硫酸水素ナトリウム	脊椎腔内注射	2.5 mg	
アルギン酸	眼科用剤	10 mg/mL	その他（持続化剤）
アルギン酸	直腸，膣，尿道に適用	51.5 mg	結合剤
アルギン酸ナトリウム	経口投与	3 g	
アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩	筋肉内注射	225 $\mu$ g（アルミニウム含量として）	その他

アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (タイプ2)	筋肉内注射, 皮下注射	0.25 mg (アルミニウム 含量として)	その他
アルモンド油	内痔核注射	適量	溶剤
安息香酸	筋肉内注射	513.6 mg	
安息香酸	静脈内注射	513.6 mg	
安息香酸ナトリウム	その他の内用	0.12 g	
安息香酸ナトリウムカフェイン	皮下注射	54 mg	溶解補助剤
安息香酸ナトリウムカフェイン	筋肉内注射	54 mg	溶解補助剤
イソマルト	経口投与	732.4 mg	賦形剤
イノシトール	皮下注射	1200 mg	
液状フェノール	皮下注射	0.800 mg	
液状フェノール	筋肉内注射	1.39 $\mu$ L	
エステル化トウモロコシ油	経口投与	2880 mg	溶解補助剤
エタノール	一般外用剤	0.83 mL/mL	
エタノール	経口投与	1200 mg	
エチルセルロース水分散液	経口投与	716.4 mg	
エチレン・酢酸ビニル共重合体	経皮	600 mg/g	基剤
エチレンジアミン	殺虫剤		架橋剤
エッグホスファチジルグリセロール	静脈内注射	0.36 mg	乳化剤
エデト酸カルシウム二ナトリウム	脊椎腔内注射	1mg	安定剤
エデト酸ナトリウム水和物	経口投与	4.8 mg	
エデト酸ナトリウム水和物	皮下注射	0.0175 mg	
エマレックス 100	一般外用剤	30 mg/g	乳化剤
エマレックス 400A	一般外用剤	30 mg/g	乳化剤
塩化カリウム	眼科用剤	3 mg/g	
塩化カルシウム水和物	吸入剤	0.76 mg	
塩化ナトリウム	吸入剤	8.5 mg/mL	
塩化ナトリウム	脊椎腔内注射	157.5 mg	その他 (高比重化剤)
塩化ナトリウム	局所麻酔注射	1600 mg	
塩化ナトリウム	眼科用剤	10 mg/mL	
塩化ナトリウム	吸入剤	22.5mg	
塩化ナトリウム	静脈内注射	27 g	
塩化ナトリウム	舌下に適用	0.05 mg/mL	溶剤
塩化ナトリウム	経口投与	600 mg	矯味剤
塩化ベンザルコニウム液	経皮	0.04 mg	
塩酸	人工透析	適量	
塩酸	殺虫剤		
黄色5号プレミックス	経口投与	7.8 mg	着色剤
オパチントホワイト	経口投与	13.5 mg	着色剤

オパドライ OY-S-28924	経口投与	49.56 mg	コーティング剤
オパドライ YS-1-19025A	経口投与	2 mg	コーティング剤
オパドライ II イエロー	経口投与	16.0 mg	コーティング剤
オパドライ II グレイ 85F17659	経口投与	33.056 mg	コーティング剤
オパドライ II ピンク	経口投与	16.0 mg	コーティング剤
オパドライ II ピンク 85F97191	経口投与	16 mg	コーティング剤
オパドライ II ブルー (85G20427)	経口投与	15 mg	コーティング剤
オパドライ II ベージュ 85F17438	経口投与	16 mg	コーティング剤
オパドライ II ホワイト (33G28523)	経口投与	12 mg	コーティング剤
オパドライ II ホワイト (85F28751)	経口投与	12 mg	コーティング剤
オパドライ II ホワイト (OY-LS-28914)	経口投与	9 mg	コーティング剤
オパドライ II ライトブルー (85G20426)	経口投与	30 mg	コーティング剤
オパドライ II ライトベージュ 85F17498	経口投与	16 mg	コーティング剤
オパドライ II レッド (32K15441)	経口投与	80 mg	コーティング剤
オパドライ OY-L-28900	経口投与	20 mg	コーティング剤
オパドライ OY-LS-20921	経口投与	7.5 mg	コーティング剤
オパドライ OY-LS-23016	経口投与	6 mg	コーティング剤
オパドライ YS-1-12524-A	経口投与	15.3 mg	コーティング剤
オパドライ YS-1-14762-A	経口投与	10.2 mg	コーティング剤
オパドライ YS-1-15585-A	経口投与	10.2 mg	コーティング剤
オパドライ YS-1-7003 白	経口投与	5 mg	コーティング剤
オパドライ YS-2-19114-A	経口投与	2.26 mg	コーティング剤
オパドライ クリアー (YS-2-19114-A)	経口投与	2.7 mg	コーティング剤
オパドライ ピンク (02F34337)	経口投与	5 mg	コーティング剤
オパドライ ホワイト OY-LS-28914	経口投与	60 mg	コーティング剤
オパドライ ホワイト (15B180002)	経口投与	30 mg	コーティング剤
オパドライ ホワイト (YS-1-18202-A)	経口投与	42 mg	コーティング剤
オパドライ ホワイト YS-1-18177-A	経口投与	28.8 mg	コーティング剤
オパドライ 白 03K280000	経口投与	80 mg	コーティング剤
オレイン酸オレイル	経皮	30 mg	軟化剤
オレイン酸デシル	経皮	11 mg	
オレンジエッセンス 0211-R	経口投与	37 mg	芳香剤
オレンジフレーバー	経口投与	0.4 g	香料
オレンジフレーバーパウダー SH-1171-A	経口投与	30 mg	香料
オレンジミクロン H-800092	経口投与	30 mg	香料
カアトレジン	直腸, 膣, 尿道に適用	1.2 mg	
カアトレジン	その他の注射	0.4 mg	



カアトレジン	耳鼻科用剤	0.3 mg	
カアトレジン	吸入剤	0.3 mg	
カーボンブラック	一般外用剤	0.067 mg/g	
カオリン	経口投与	1.03 g	
加水分解ゼラチン	経口投与	16 mg	結合剤
加水分解デンプン乾燥物	経口投与	76.5 mg	賦形剤
カゼイン製ペプトン	舌下に適用	2.7 mg	賦形剤
カプリル酸	静脈内注射	144.2 mg	安定剤
カラギーナン	経口投与	3.36 g	粘稠剤
ガラナエキス	経口投与	0.9 mg	香料
カルナウバロウ	経口投与	960 mg	その他
カルメロースカルシウム	舌下に適用	40 mg	
カロブビーンガム	経口投与	6.00 mg	粘稠剤
還元水アメ	経口投与	25.0 g	矯味剤
還元パラチノース	歯科外用剤	15 mg/mL	矯味剤
還元パラチノース	経口投与	適量	賦形剤
乾燥亜硫酸ナトリウム	経口投与	100 mg	
乾燥水酸化アルミニウムゲル	経口投与	720 mg	賦形剤
乾燥炭酸ナトリウム	静脈内注射	520 mg	溶解補助剤
乾燥炭酸ナトリウム	皮内注射	適量	溶解補助剤
乾燥炭酸ナトリウム	脊椎腔内注射	0.735 mg	
乾燥炭酸ナトリウム	その他の注射	4.41 mg	
乾燥炭酸ナトリウム	耳鼻科用剤	4.41 mg	
乾燥バレイショデンプン	経口投与	適量	賦形剤
乾燥メタクリル酸コポリマーLD	経口投与	40 mg	
希塩酸	眼科用剤	0.00365 mL/mL	
希塩酸	眼科用剤	適量	
希塩酸	耳鼻科用剤	適量	
希塩酸	動脈内注射	適量	
希塩酸	膀胱腔内注入	適量	
希塩酸	眼科用剤	適量	
希塩酸	経口投与	0.5 mL	
キシリトール	静脈内注射	234 mg	
キシリトール	吸入剤	11.72 mg	
基布	一般外用剤		支持体
クエン酸水和物	人工透析	適量	
クエン酸水和物	経口投与	17.0 g	
クエン酸ナトリウム水和物	人工透析	適量	

クエン酸ナトリウム水和物	眼科用剤	35 mg/g	
グリシン	経口投与	1.39 g	
グリセリン脂肪酸エステル	歯科外用, 口中用剤	11.3 mg/g	
グリチルリチン酸モノカリウム	経口投与	90 mg	甘味剤
グルクロノラクトン	静脈内注射	60 mg	安定剤
グルクロノラクトン	皮下注射	60 mg	安定剤
グルクロノラクトン	筋肉内注射	60 mg	安定剤
クレアチニン	吸入剤	12 mg	
黒酸化鉄・グリセリン懸濁液	経口投与	1.74 mg	着色剤
クロスカルメロースナトリウム	経口投与	640 mg	
クロスポビドン	経口投与	1224 mg	
クロモグリク酸ナトリウム	吸入剤	0.192 mg	安定剤
クロロクレゾール	皮下注射	3 mg	
クロロクレゾール	筋肉内注射	3 mg	
クロロクレゾール	静脈内注射	2 mg	
クロロブタノール	眼科用剤	5 mg/g	
軽質流動パラフィン	経皮	10 mg	
ケイソウ土	歯科外用, 口中用剤	150 mg/g	賦形剤
結晶セルロース・カルメロースナトリウム	殺虫剤		粘稠剤
結晶セルロース・軽質無水ケイ酸	経口投与	319.04 mg	賦形剤
ゲラニオール	眼科用剤	0.1 mg/mL	
ゲラニオール変性アルコール (99V <sub>0</sub> 1%)	一般外用剤	100 mg/g	基剤
香料 (スイートオレンジ)	経口投与	0.65 mg	香料
香料 (ストロベリー)	経口投与	2.4 mg	香料
香料 (レモン)	経口投与	2.4 mg	香料
黒糖フレーバー	経口投与	1 g	香料
コハク酸	静脈内注射	適量	
コハク化ゼラチン	経口投与	1731.6 mg	
コハク酸	皮下注射	0.295 mg	
コハク酸二ナトリウム六水和物	筋肉内注射	5.4 mg	
コハク酸二ナトリウム六水和物	静脈内注射	1922 mg	pH 調節剤
コポリビドン	経口投与	203.4 mg	
酢酸セルロース (398-10)	経口投与	178.2 mg	コーティング剤
酢酸ナトリウム水和物	眼科用剤	2.72 mg/mL	

酢酸ナトリウム水和物	静脈内注射	680 mg	
酢酸ナトリウム水和物	経口投与	68 mg	
ササヘルス	経口投与	182.7 mg	着色剤
サッカリン	経口投与	60 mg	
サッカリン	歯科外用, 口中用剤	7 mg/g	
三二酸化鉄・グリセリン懸濁液	経口投与	5.4 mg	着色剤
サンフィックスピーチ NO. 23725	経口投与	19.32 mg	芳香剤
ジエチレントリアミン五酢酸	静脈内注射	9.6 mg	
ジオクチルソジウムスルホサクシネート (85%)・安息香酸ナトリウム (15%)	経口投与	4.5 mg	その他
脂環族飽和炭化水素樹脂	経皮	274.4 mg/g	
脂環族飽和炭化水素樹脂	経皮	30 mg	
シクロンA	経口投与	60 mg	賦形剤
ジメチルポリシロキサン (内服用)	経口投与	16.2 mg	
ジメチルポリシロキサン (内服用)	一般外用剤	2 mg/g	基剤
ジメチルポリシロキサン (内服用)	その他の内用	0.2 mg	
ジメチルポリシロキサン・シリケートレジソ縮合反応物	経皮	29.67 mg	粘着剤
ジメチルポリシロキサン系樹脂	経皮	0.8 mg	滑沢剤
シュアリース E-7-19010	経口投与	37.45 mg	コーティング剤
重質炭酸カルシウム	一般外用剤	91.33 mg/g	充填剤
酒石酸	経口投与	354.24 mg	
酒石酸	その他の外用	10 mg/mL	
酒石酸	皮下注射	20 mg	
酒石酸	筋肉内注射	20 mg	
酒石酸	経口投与	576 mg	
硝酸カリウム			安定剤
食用青色2号アルミニウムレーキ	経口投与	微量	着色剤
シヨ糖脂肪酸エステル	その他の内用	0.3 g	
シリコーン樹脂エマルジョン	経口投与	664 mg	
シリコーン樹脂乳化液	一般外用剤	3 mg/g	消泡剤
水酸化カリウム	殺虫剤		緩衝剤
水酸化カリウム	経口投与	適量	
水酸化ナトリウム	人工透析	適量	
水酸化ナトリウム	その他の外用	適量	
水酸化ナトリウム	殺虫剤		

水酸化ナトリウム	脊椎腔内注射	適量	
水酸化ナトリウム	その他の外用	適量	
スクラロース	経口投与	300 mg	
スクワラン	一般外用剤	185 mg/g	
ステアリルアルコール	歯科外用, 口中用剤	30.5 mg/g	
ステアリン酸マグネシウム	吸入剤	125 $\mu$ g	
ストロベリーエッセンス	経口投与	微量	香料
ストロベリーフレーバーB86173	歯科外用, 口中用剤	6.5 mg/g	香料
精製オットセイ油	一般外用剤	50 mg/g	基剤
精製オレイン酸	経皮	0.8 mg	溶解補助剤
精製カラギナン	経口投与	微量	賦形剤
精製珪藻土	経口投与	15 mg	滑沢剤
精製セラック	歯科外用, 口中用剤	210 mg/g	基剤
精製白糖	皮下注射	42.5 mg	
精製白糖	筋肉内注射	187.5 mg	等張化剤
精製白糖	皮下注射	369.3 mg	等張化剤
精製白糖球状顆粒	経口投与	849.2 mg	
精製水	人工透析	適量	
セタノール	経皮	20 mg/g	
セチルピリジニウム塩化物水和物	歯科外用, 口中用剤	0.01 mg/mL	保存剤
セトステアリルアルコール	経口投与	316 mg	
ゼラチン加水分解物	筋肉内注射	4.0 $\mu$ L	
疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース	一般外用剤	9 mg/g	基剤
ソルビン酸カリウム	眼科用剤	1.5 mg/g	
タウマチン	経口投与	6 mg	甘味剤
脱脂綿	一般外用剤	312 mg/g	基剤
炭酸水素カリウム	経口投与	2000 mg	
タンニン酸	歯科外用, 口中用剤	16.67 mg/g	
チオ硫酸ナトリウム水和物	静脈内注射	10.0 mg	
中鎖モノ・ジグリセリド	経口投与	349.5 mg	溶剤
注射用水	直腸, 膣, 尿道に適用	適量	
注射用水	経口投与	適量	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	経口投与	2.0 g	
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	経口投与	1.5 g	

デキストラン 40	皮下注射	75 mg	懸濁剤
デヒドロ酢酸	経口投与	150 mg	防腐剤
天然ゴム	一般外用剤	250 mg/g	粘着剤
トウモロコシデンプン由来糖アルコール液	経口投与	1190.4 mg	
トコフェロール	経口投与	10.5 mg	
トコフェロール	静脈内注射	0.75 mg	
トコフェロール酢酸エステル	経口投与	15 mg	
トップミル黄色 220.06C	経口投与	9.46 mg	着色剤
トップミル赤色 240.05C	経口投与	18.92 mg	着色剤
トラガント	経口投与	6 g	
トリエチレングリコール	殺虫剤		
トリオレイン酸ソルビタン	経口投与	40 mg	基剤
トレハロース	その他の注射	5 mg	等張化剤
トロメタモール	皮下注射	6 mg	
トロメタモール	静脈内注射	7267.3 mg	
トロメタモール	脊椎腔内注射	12.1 mg	
トロメタモール	筋肉内注射	3.66 mg	
トロメタモール	動脈内注射	242 mg	
トロメタモール	その他の注射	400 mg	
トロメタモール塩酸塩	皮下注射	5.8 mg	pH 調節剤
トロメタモール塩酸塩	静脈内注射	615 mg	緩衝剤
ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート	直腸, 膣, 尿道に適用	1.5 mg	
ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート	吸入剤	1.5 mg	
ニコチン酸アミド	動脈内注射	25 mg	
二酸化炭素	静脈内注射	適量	
乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1)	皮下注射	33.75 mg	基剤
乳酸・グリコール酸共重合体 (3:1)	皮下注射	33.75 mg	徐放化剤
乳酸・グリコール酸共重合体 (1:1)	皮下注射	28.2 mg	その他
乳酸・グリコール酸共重合体 (11:9) グルコースエステル	筋肉内注射	755.2 mg	基剤
乳酸重合体	皮下注射	99.3 mg	徐放化剤
乳糖水和物	その他の注射 (膀胱内注入)	270 mg	
乳糖水和物	耳鼻科用剤	9.6 mg	

乳糖水和物	静脈内注射	5782.5 mg	
乳糖水和物	その他の注射	50 mg	
濃グリセリン	経口投与	21024 mg	
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	眼科用剤	0.4 mg/mL	
濃ベンザルコニウム塩化物液 50	吸入剤	0.1mg	
ノニルフェニルポリオキシエチレンエーテル硫酸エステルアンモニウム塩	一般外用剤	167 mg/mL	発泡剤
ノニルフェノキシポリオキシエチレンエタン硫酸エステルアンモニウム液	一般外用剤	50 mg/mL	
ノンパレル	経口投与	2058 mg	賦形剤
白色ワセリン	耳鼻科用剤	適量	
バナナパウダーフレーバー	経口投与	30 mg	香料
パラオキシ安息香酸プロピル	直腸，膣，尿道に適用	0.6 mg	
パラオキシ安息香酸プロピルナトリウム	経口投与	0.15 mg	防腐剤
パラオキシ安息香酸メチル	経口投与	64 mg	
パラオキシ安息香酸メチル	局所麻酔注射	100 mg	
パラオキシ安息香酸メチル	直腸，膣，尿道に適用	4 mg	
パラオキシ安息香酸メチルナトリウム	経口投与	0.45 mg	防腐剤
パラオキシ安息香酸エチル	経口投与	144 mg	
パラオキシ安息香酸エチルナトリウム	経口投与	0.69 mg	防腐剤
パラオキシ安息香酸プロピル	経口投与	63 mg	
パラオキシ安息香酸メチル	眼科用剤	0.64 mg/mL	
パラフィン	歯科外用，口中用剤	20 mg/g	
ピーチエッセンス	経口投与	微量	香料
微細化日局無水乳糖	吸入剤	4.64 mg	賦形剤
ヒドロキシエタンジホスホン酸液	殺虫剤		安定剤
ヒドロキシエチルエチレンジアミン三酢酸三ナトリウム液	殺虫剤		
ヒドロキシエチルセルロース	歯科外用，口中用剤	20 mg/g	
ヒドロキシプロピルキトサン溶液	一般外用剤	10 mg/mL	湿潤剤
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 ・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物	経口投与	12 mg	
ヒプロメロース (2208)	歯科外用，口中用剤	200 mg/g	
ヒプロメロース (2208)	経口投与	472.5 mg	膨張剤
ヒプロメロース 2910	眼科用剤	3.15 mg/mL	
ヒプロメロースフタル酸エステル	経口投与	676.08 mg	

ヒプロメロースフタル酸エステル	歯科外用, 口中用剤	94.3 mg/g	
氷酢酸	殺虫剤		
氷酢酸	経皮	0.24 mg	
微粒二酸化ケイ素	経口投与	3.75 mg	賦形剤
ピロ亜硫酸カリウム	経口投与	4 mg	安定剤
ピロ亜硫酸ナトリウム	皮下注射	72 mg	
ピロ亜硫酸ナトリウム	筋肉内注射	72 mg	
ピロ亜硫酸ナトリウム	静脈内注射	72 mg	
ピロキシリン	一般外用剤	4.4%	粘着剤
ピロリン酸カルシウム	歯科外用, 口中用剤	1 g/100 g	賦形剤
ピロリン酸四ナトリウム	殺虫剤		
フェナセチン	一般外用剤	0.25 mg/mL	安定剤
フェニルエチルアルコール	耳鼻科用剤	2.56 mg/mL	
フェノキシエタノール	一般外用剤	5 mg/g	
フェルト	その他の外用		その他
不織布	一般外用剤		パッド
不織布	一般外用剤		支持体
不織布-ポリエステルラミネートフィルム	経皮		その他
ブチルヒドロキシアニソール	殺虫剤		
ブドウ糖	耳鼻科用剤	51.1 mg/mL	
ブドウ糖	脊椎腔内注射	285.0 mg	その他 (高比重化剤)
ブドウ糖	皮下注射	500 mg	
ブドウ糖	静脈内注射	20 g	
ブドウ糖水合物	静脈内注射	30.144 g	等張化剤
フマル酸一ナトリウム	経口投与	5000 mg	
フラクトオリゴ糖	経口投与	4.5 g	矯味剤
プラスチック絆創膏	その他の外用		その他
プラスチックフィルム	経皮		支持体
プラスチックフィルム	その他の外用		その他
ブラックカレントフレーバー290012SYM	経口投与	0.84 mg	香料
フルーツエッセンス	経口投与	微量	香料
プレミックス添加剤 Opadry White	経口投与	18 mg	コーティング剤
プロピレングリコール	眼科用剤	17.3 mg/g	
プロピレングリコール	筋肉内注射	4.8 mL	

粉末セルロース（平均重合度：800～1100）	経口投与	208 mg	
ペクチン	経口投与	673.4 mg	
ペパーミント ミクロン H-81550	経口投与	2.8 mg	香料
ペプトン	舌下に適用	2.7 mg	賦形剤
ベンザルコニウム塩化物	歯科外用，口中用剤	0.1 mg/mL	
ベンジルアルコール	経口投与	100 mg	
ベンジルペニシリンカリウム	筋肉内注射	13500 単位	安定剤
ベンジルペニシリンカリウム	皮下注射	13500 単位	安定剤
ベンジルペニシリンカリウム	皮内注射	13500 単位	安定剤
ベンジルペニシリンカリウム	その他の注射	27000 単位	安定剤
ベンゾトリアゾール	殺虫剤		安定剤
ベントナイト	経口投与	91 mg	
ベントナイト	歯科外用，口中用剤	60 mg/mL	
ホウ砂	皮下注射，筋肉内注射	35 $\mu$ g	
ホウ砂	眼科用剤	5.7 mg/g	
ホウ酸	直腸，膣，尿道に適用	9 mg	
ホップエキス	経口投与	15 mg	矯味剤
ポビドン（K90）	経皮	20 mg	安定剤
ポリイソブチレン	経皮	12.84 mg	
ポリイソブレン	経皮	2 mg	
ポリウレタン処理ポリエチレンテレフタレートフィルム	経皮		その他
ポリエステル/エチレン酢酸ビニルフィルム	経皮		支持体
ポリエステル製編布	一般外用剤		支持体
ポリエチレンオキシド 200K	経口投与	325.72 mg	懸濁剤
ポリエチレンオキシド 5000K	経口投与	500.4 mg	基剤
ポリエチレンオキシド 7000K	経口投与	294.8 mg	膨潤化剤
ポリエチレングリコール 8000	経口投与	3.6 mg	光沢化剤
ポリエチレンテレフタレート・ポリエステル不織布ラミネートフィルム	経皮		支持体
ポリエチレンネット	一般外用剤		被覆ネット
ポリエチレン発泡体ラミネート不織布	一般外用剤		支持体
ポリエチレンフィルム	経皮	14.9994 cm <sup>2</sup>	放出制御膜
ポリエチレンラミネート不織布	経皮		支持体
ポリオキシエチレン(124)ポリオキシプロピレン(39)グリコール	一般外用剤，その他の外用	0.2 g/mL	界面活性剤



ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	皮下注射	8.00 mg	
ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	眼科用剤	0.2 mg/mL	粘稠化剤
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール	経口投与	126 mg	
ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル	一般外用剤	20 mg/g	乳化剤
ポリオキシエチレン(2E. 0.)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(70%)	その他の外用	40 mg/mL	界面活性剤
ポリオキシエチレン(5)セチルエーテル	一般外用剤	10 mg/g	乳化剤
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	経口投与	500 mg	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	眼科用剤	10 mg/g	
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	その他の内用	0.4 g	
ポリソルベート 20	皮下注射	1.5 mg	
ポリソルベート 20	その他の注射	0.005 mg	
ポリソルベート 20	筋肉内注射	18 mg	湿潤剤
ポリソルベート 40	皮下注射	3.75 mg	湿潤剤
ポリビニルアルコール(完全けん化物)	一般外用剤	10.4 mg/g	繊維用糊剤
ポリビニルアルコール(部分けん化物)	眼科用剤	14 mg/g	
ポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体	経口投与	72 mg	結合剤
ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー	経口投与	288 mg	結合剤
ポリブテン	経皮	25 mg	
ポリプロピレン不織布-エチレン・ビニルアルコール複合体	経皮	90.00 mg	基剤
ポリメチレンポリフェニルポリイソシアネート	殺虫剤		カプセル被膜用形成モノマー
マイクロセラック 100	経口投与	243 mg	賦形剤
マクロゴール 1500	歯科外用, 口中用剤	75 mg/g	
マクロゴール 4000	皮内注射	29 mg	
マクロゴール 4000	眼科用剤	40 mg/g	粘調化補助剤
マクロゴール 4000NF	筋肉内注射	45 mg	安定剤
マクロゴール 600	吸入剤	1.704 mg	その他(潤滑剤)
マクロゴール 6000EP	経口投与	1.78 mg	コーティング剤
マクロゴール 6000NF	経口投与	0.25 mg	可塑剤

マルトデキストリン	経口投与	333.2 mg	プレミックス構成成分
マレイン酸	経口投与	3 mg	
ミックスフルーツフレーバーパウダー	経口投与	25 mg	香料
ミリスチルアルコール	経皮	7 mg	
ミリスチン酸イソプロピル	経皮	94.1 mg	
みりん	経口投与	2.7 mL	溶剤
無水リン酸一水素ナトリウム	眼科用剤	9 mg/g	
無水リン酸一水素ナトリウム	吸入剤	6.15 mg	
無水エタノール	静脈内注射	1.2 mL	
無水クエン酸	耳鼻科用剤	0.5 mg/mL	抗酸化剤
無水クエン酸	静脈内注射	510 mg	
無水酢酸ナトリウム	静脈内注射	117.2 mg	
無水酢酸ナトリウム	静脈内注射	62.5 mg	
無水酢酸ナトリウム	皮下注射	0.008 mg	
無水リン酸一水素ナトリウム	一般外用剤	15 mg/mL	
無水リン酸一水素ナトリウム	静脈内注射	4047.8 mg	
無水リン酸一水素ナトリウム	脊椎腔内注射	5.125 mg	
無水リン酸一水素ナトリウム	直腸，膣，尿道に適用	6.21 mg	
無水リン酸三ナトリウム	経口投与	352 mg	pH 調節剤
無水リン酸水素カルシウム	経口投与	1056 mg	
無水リン酸二水素ナトリウム	静脈内注射	370.1 mg	
無水リン酸二水素ナトリウム	直腸，膣，尿道に適用	5.25 mg	
メグルミン	動脈内注射	2620 mg	
メタクリル酸ブチル・メタクリル酸メチルコポリマー	経皮	12 mg	結合剤
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	歯科外用，口中用剤	125 mg/g	基剤
メチルアクリレート・メチルメタクリレート	経口投与	88 mg	賦形剤
メチルセルロース	眼科用剤	36 mg/g	
メチルセルロース	直腸，膣，尿道に適用	10 mg	
メピバカイン塩酸塩	筋肉内注射	120 mg	無痛化剤
メロンパウダーフレーバー	経口投与	21 mg	香料
メントール L163592SYM	経口投与	0.42 mg	香料
モノエタノールアミン	静脈内注射	39.2 mg	中和剤
モノエタノールアミン	筋肉内注射	39.2 mg	中和剤

モノエタノールアミン	皮下注射	39.2 mg	中和剤
モノオレイン酸ソルビタン	経口投与	33 mg	
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	一般外用剤	50 mg/g	分散剤
ヨーグルトミクロン 2431	経口投与	6.4 mg	芳香剤
ラウリルピロリドン	その他の外用	5 mg/mL	界面活性剤
ラウロマクロゴール	経口投与	56 mg	
硫酸	吸入剤	適量	
硫酸マグネシウム水和物	皮内注射	0.5 mg	
硫酸マグネシウム水和物	その他の注射	1 mg	
リン酸	眼科用剤	適量	
リン酸三ナトリウム十二水和物 (リン酸三ナトリウム)	殺虫剤		緩衝剤
リン酸水素ナトリウム二水和物	その他の注射	72 mg	緩衝剤
リン酸水素ナトリウム七水和物	その他の注射	0.11 mg	緩衝剤
リン酸水素二ナトリウム二水和物	静脈内注射	52 mg	緩衝剤
リン酸水素二ナトリウム二水和物	筋肉内注射	0.158 mg/kg	pH 調節剤
リン酸水素二ナトリウム二水和物	皮下注射	4.44 mg	緩衝剤
リン酸二水素カリウム	その他の注射	5 mg	
リン酸二水素カリウム	皮内注射	2.5 mg	
リン酸二水素ナトリウム	静脈内注射	302.55 mg	
リン酸二水素ナトリウムトリエタノールアミンエステル液	殺虫剤		緩衝剤
リン酸二水素ナトリウム一水和物	経口投与	29.8 mg	安定剤
リン酸二水素ナトリウム一水和物	その他の注射	0.069 mg	
リン酸二水素ナトリウム一水和物	眼科用剤	6.39 mg/mL	
リン酸二水素ナトリウム一水和物	皮下注射	1.8 mg	
リン酸二水素ナトリウム一水和物	筋肉内注射	0.026 mg/kg	
リントップ CR	経口投与	200 mg	安定剤
レシチン	経口投与	12 mg	コーティング剤
レブリン酸	経皮	20 mg	可溶剤
ローカストビーンガム	経口投与	0.0438 g	粘稠剤

資料-7

事 務 連 絡  
平成 2 1 年 6 月 2 3 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局審査管理課

特定の製剤や特定の条件下においてのみ  
使用が認められた添加物の取扱いについて

医薬品等の添加物の取扱いについては、「医薬品の承認申請について」（平成17年3月31日付第0331015号厚生労働省医薬食品局長通知）の第2の10において「既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出することを必要とする」とされており、使用前例の考え方は、既承認医薬品等における使用実態等を踏まえ判断することが必要です。

近年の製剤技術の進歩により、様々な添加物が使用されるようになってきており、既承認医薬品等の添加物の中には、個々の製剤の限定された条件下においてのみ使用可能と判断されたものがありますが、このような特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められると判断された添加物の使用事例については、当該製剤または条件下での使用を除き、使用前例として取り扱うものではないので注意されるよう、貴管下関係企業等に対し、周知方よろしく御配慮願います。

なお、これまでに特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例は別添のとおりですが、これらの添加物であっても、別添に記載されている以外の製剤において使用されている場合については、その使用前例の範囲（分量・投与経路）で使用することは、使用前例の範囲内と判断して差し支えありません。

これらの添加物使用事例については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/operations>）

/shonin/info/additive.html) により提供することとしております。  
今後、特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められると判断された  
添加物使用事例が新たに追加された場合には、同ホームページにお  
いて随時情報提供することと致します。

特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の事例

平成27年1月23日

添加物名	製剤名	投与経路	備考
ポビドンK12	アルケラン静注用50mg	静注	
ジミリストイルホスファチジルコリン	ビスグイン静注用15mg	静注	
エッグホスファチジルグリセロール			
パルミチン酸アスコルビン酸			
クエン酸ナトリウム	ジオン注 生食液付 / 同 無痛化剤付	局注	
グリセリン			
デキストラン40			
亜硫酸水素ナトリウム			
リドカイン			
スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム	ブイフェンド200mg静注用	静注	
硫酸アルミニウムカリウム	トスフロ点眼液0.3% / オゼックス点眼液0.3%	点眼	
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	イトリゾール注1%[200mg]	静注	
ポリジメチルシロキサン硬化エラストマーM	ミレーナ52mg	子宮内	
水素添加大豆リン脂質	アムビゾーム点滴静注用50mg	静注	
ジステアロイルホスファチジルグリセロールナトリウム			
コレステロール			
トコフェロール			
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	イトリゾール内用液1%	経口	
N,N-ジメチルアセトアミド	ブスルフェクス点滴静注用60mg	静注	
ポリエチレングリコール400			
ポリソルベート80	タキソテール注(20mg) / 同(80mg)	静注	
Sodium MPEG-2000-Carbonyl-DSPE	ドキシル注20mg	静注	
水素添加大豆ホスファチジルコリン			
コレステロール			
硫酸アンモニウム			
マルトース	日赤ポリグロビンN注5%(0.5g製剤10mL) / 同(2.5g製剤 50mL) / 同.5g製剤 100mL)	静注	川崎病の急性期に対する大量療法(2000mg/kg/体重)の事例。
グリシン	献血ベニロン-I(500mg) / 同(1000mg) / 同(2500mg) / 同(5000mg)	静注	川崎病の急性期に対する大量療法(2000mg/kg/体重)の事例。
人血清アルブミン			
D-マンニトール			
D-マンニトール	献血グロベニン-I-ニチャク	静注	川崎病の急性期に対する大量療法(2000mg/kg/体重)の事例。
D-ソルビトール	献血ヴェノグロブリン-IH-ヨシトミ(500mg) / 同(1000mg) / 同(2500mg) / 同(5000mg)	静注	川崎病の急性期に対する大量療法(2000mg/kg/体重)の事例。

添加物名	製剤名	投与経路	備考
カオリン	バリトゲンHD	経口/注腸	本添加物については、通常の消化管造影剤における使用条件下、すなわち空腹状態における単回投与後、速やかに排泄されるという条件下に限って使用を認めることが適切であると判断した。
ベントナイト	バリトゲン	経口/注腸	本添加物については、通常の消化管造影剤における使用条件下、すなわち空腹状態における単回投与後、速やかに排泄されるという条件下に限って使用を認めることが適切であると判断した。
粉末還元麦芽糖水アメ	バリトゲンデラックス	経口/注腸	本添加物については、通常の消化管造影剤における使用条件下、すなわち空腹状態における単回投与後、速やかに排泄されるという条件下に限って使用を認めることが適切であると判断した。
リン酸アルミニウム	ブレベナー水性懸濁皮下注	皮下注	本添加物についてはアジュバントという使用目的にリスク/ベネフィットを考慮した上で使用を認めることが適切であると判断した。
3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA	サーバリックス	筋注	本添加物についてはアジュバントという使用目的に限ってリスク/ベネフィットを考慮した上で使用を認めることが適切であると判断した。
水酸化アルミニウム懸濁液			
アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液 (DURO-TAK387-2051/87-2051)	ノルspanテプ5mg/10mg/20mg	経皮吸収製剤	本添加物については接着力が強く、同一部位に繰り返し貼付を行った場合、皮膚刺激が生じることから、本製剤のように毎回貼付部位を変更する等の刺激性を低減させる使用方法に限って使用を認めることが適切であると判断した。
アクリル酸2-エチルヘキシル・酢酸ビニル・アクリル酸ブチル・アクリル酸共重合体溶液 (DURO-TAK387-2054/87-2054)			
ポリソルベート80	ワンタキソテール点滴静注 80 mg / 4 mL および 20 mg / 1 mL	静注	
グリセリン	ガバペンシロップ5%	経口	本添加物については今回の使用量を1日1回投与として適用した場合、便性状等への影響が懸念されたことから、適切な分割投与の条件下に限って使用を認めることが適切であると判断した。

添加物名	製剤名	投与経路	備考
エタノール	フェソロデックス筋注250mg	筋肉内	本添加物については局所刺激性や組織障害性を有する可能性が示唆された。よって、本製剤の用法のように間歇投与を行うなど、刺激が累積しないような使用方法に限って使用を認めることが適切であると判断した。
ベンジルアルコール			
ヒマシ油			
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	イトリゾール内用液1%	経口	
D-マンニトール	ダントリウム静注用20mg	静注	
亜塩素酸ナトリウム	アイファガン点眼液0.1%	点眼	本添加物は光照射やpHの低下等により、過量の二酸化塩素を生じ、ラジカルによる生体物質の酸化傷害を生じる可能性が示唆された。よって本添加物については、製剤設計や容器の工夫等によって二酸化塩素の発生を適切に制御した条件下に限って使用を認めることが適切であると判断した。
d,1-ラクチド・グリコリド共重合体 (50 : 50)	ビデュリオン皮下注用2mg	皮下注	本添加物については局所刺激性を有する可能性が示唆された。よって、本製剤の用法のように投与ごとに投与部位を変更する等の刺激性を低減させる工夫を行った条件に限って使用を認めることが適切であると判断した。
D-マンニトール	アセリオ静注用1000mg	静注	今回の製剤における用法・用量を考慮すると、本添加物の薬理作用が発現する可能性は低いものと考えられるが、他の製剤で急速投与が行われた場合はD-マンニトールの薬理作用が発現が推察されることから、使用前例として取り扱わないことが適切であると判断した。
β-シクロデキストリン	パッチテストパネル	その他の外用	本添加剤は局所刺激性を有しており、今回の適用濃度で反復投与した際に局所刺激性が問題となる可能性が否定できない。今回の製剤は単回投与ということで使用は差し支えないものと考えられるが、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

(その他)

HIV感染症治療薬に使用されている添加物については、個別に相談されたい。



資料-8

食品添加物の指定及び使用基準改正  
要請資料作成に関する手引

厚生労働省医薬食品局  
食品安全部基準審査課

## 目 次

はじめに.....	1
第1 提出資料.....	1
第2 概要書の作成に係る解説・留意点等.....	1
I. 添加物の概要.....	1
1. 名称及び用途.....	1
1.1. 解説・留意点.....	1
1.2. 関連情報の確認方法等（用途）.....	1
2. 起源又は発見の経緯.....	2
3. 諸外国における使用状況.....	2
3.1. 解説・留意点.....	2
3.2. 関連情報の確認方法等（使用状況）.....	2
4. 国際機関等における安全性評価.....	4
4.1. 解説・留意点.....	4
4.2. 関連情報の確認方法等.....	4
4.3. 概要書の記載例.....	6
5. 物理化学的性質.....	6
5.1. 構造式等.....	6
5.2. 製造方法.....	7
5.3. 成分規格.....	7
5.3.1. 解説・留意点.....	7
5.3.2. 関連情報の確認方法等.....	8
5.3.3. 概要書の記載例.....	9
5.4. 食品添加物の安定性.....	11
5.5. 食品中の食品添加物の分析法.....	12
6. 使用基準案.....	12
6.1. 使用基準案.....	12
6.2. 使用基準案の設定根拠.....	12
7. その他.....	13
II. 有効性に関する知見.....	14
1. 解説・留意点.....	14
2. 実例.....	15

枠内の資料は割愛します。必要に応じて原文参照ください。

III. 安全性に関する知見.....	16
1. 体内動態試験.....	16
1.1. 解説・留意点.....	16
1.2. 概要書の記載例.....	19
2. 毒性試験.....	22
2.1. 解説・留意点.....	22
2.2. 概要書の記載例.....	27
3. ヒトにおける知見.....	31
3.1. 解説・留意点.....	31
3.2. 概要書の記載例.....	32
4. 一日摂取量の推計等.....	33
4.1. 解説・留意点.....	33
4.2. 概要書の記載例.....	35
IV. 成分規格案作成要領.....	37
V. 有効性に関する知見の実例.....	41
VI. URL リスト一覧.....	52
<b>別添資料</b>	
別添1 新規指定要請書 様式.....	54
別添2 使用基準改正要請書 様式.....	55
別添3 概要書 様式.....	56
別添4 チェックリスト.....	62

枠内の資料は割愛します。必要に応じて原文参照ください。

## はじめに

食品添加物の新規指定等要請については、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知。以下「平成8年厚生省指針」という。）により、指定等を要請する者（以下「指定等要請者」という。）は、厚生労働大臣宛てに有効性、安全性等に関する資料を添えて要請書（以下「要請資料」という。）を提出することとされている。また、要請資料の作成は、平成8年厚生省指針、「添加物に関する食品健康影響評価指針」（2010年5月 食品安全委員会。以下「食品安全委員会評価指針」という。）等に基づき作成することが求められている。

本手引は、指定等要請者等が食品添加物の指定等に係る手続について理解を深めるとともに、要請資料を効率的に作成することを目的として、解説・留意点、関連情報の確認方法、記載例等を整理したものである。

## 第1 提出資料

食品添加物の指定等の要請は、別添1又は別添2の様式により行うことができる。要請書には、添付資料として、当該添加物の概要、有効性、安全性等を簡潔にまとめた資料（以下「概要書」という。）、概要書で引用された文献（以下「引用文献」という。）等が必要である。

概要書は、第2「概要書の作成に係る解説・留意点等」を参考の上、別添3の様式及び別添4のチェックリストを用いて作成することが望ましい。

## 第2 概要書の作成に係る解説・留意点等

### I. 添加物の概要

#### 1. 名称及び用途

##### 1.1. 解説・留意点

##### (1) 名称

一般名（和名、英名）、化学名（IUPAC名に準拠する。）等を記載する。

##### (2) CAS登録番号等

CAS登録番号、INS（国際番号システム）番号等を記載する。

##### (3) 用途

国内及び諸外国での使用状況及びコーデックス委員会で規定された用途等を記載する。

##### 1.2. 関連情報の確認方法等

コーデックス委員会で規定されたINS番号及び用途、国内での使用状況等は、以下のホームページで確認が可能である。

##### (1) コーデックス委員会

[Class names and the International Numbering System for food additives \(CAC/GL 36-1989\)](#) の

セクション3及びセクション4において、食品添加物ごとに規定された用途が掲載されている。また、簡易な情報は、[GSFA online](#) で公開されている。

なお、GSFA online が公表する情報には、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA。以下「JECFA」という。）での安全性評価が行われていない食品添加物も含まれている。

## (2) 日本

日本では用途制限された食品添加物は少ないが、用途の例示を[厚生労働省のホームページ](#)に掲載している。

## 2. 起源又は発見の経緯

要請する品目がいつ、どの国で開発され、その後どの国で食品添加物として使用されるようになったか等、要請に至る経緯を記載する。

なお、食品中に天然に含まれるものである場合は、食経験に関する情報等も参考として記載する。

## 3. 諸外国における使用状況

### 3.1. 解説・留意点

コーデックス委員会で規定された使用基準並びに諸外国における許可状況及び使用基準を記載する。

(留意点)

- ・コーデックス委員会で設定された使用基準並びに欧州連合（EU）、米国及びオーストラリア・ニュージーランドにおける許可状況及び使用基準は最低限記載すること（設定されていない場合はその旨を記載すること。）
- ・使用基準として食品ごとの最大使用濃度が設定されている場合は、要請に係る対象食品だけでなく、対象食品以外の食品ごとの最大使用濃度も記載すること。
- ・規制文書の写し等、許可状況や使用基準の根拠を添付すること。

### 3.2 関連情報の確認方法等

コーデックス委員会で規定された使用基準並びに EU、米国及びオーストラリア・ニュージーランドにおける許可状況及び使用基準は、以下のホームページで確認が可能である。なお、日本と諸外国等では食品添加物の定義が異なる等の理由から、以下のホームページ以外に参照が必要な場合もある。

#### (1) コーデックス委員会

食品添加物

[食品添加物の一般規格 \(General Standard for Food Additives \(CODEX STAN 192-1995\); GSFA。以下「GSFA」という。\)](#) の表 1 及び表 2 において、食品ごとの最大使用濃度等を規定している。また、

表 3 においては、最大使用濃度が設定されていない食品添加物が掲載されている。なお、簡易な情報は、[GSFA online](#) で公表されている。

加工助剤、ビタミン及びミネラル

コーデックス委員会においては、加工助剤、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、GSFA では使用基準は規定されていない。ただし、個別の食品規格 (commodity standard) 中に基準が設定されている場合がある。

## (2) EU

食品添加物

Regulation (EC) No 1333/2008 の附表 II において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。附表 II は定期的に改定されているが、最新の使用基準は、[Food Additives Database](#) で確認が可能である。

加工助剤、ビタミン及びミネラル

EU では、加工助剤、ビタミン及びミネラルは食品添加物として取り扱われていないため、Regulation (EC) No 1333/2008 では使用基準は設定されていない。

## (3) 米国

食品添加物 (加工助剤を含む)

[連邦規則集 \(Code of Federal Regulations; CFR\) のタイトル 21 \(21CFR\)](#)。以下「21CFR」という。) において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。また、このほかに、[GRAS Notice Inventory](#) において、一般に安全と認められる (Generally Recognized as Safe; GRAS。以下「GRAS」という。) 物質として食品への使用が認められる品目が掲載されている。

ビタミン及びミネラル

原則として、21CFR ではなく、栄養補助食品健康教育法 (Dietary Supplement Health Education Act; DSHEA) で管理されている。

## (4) オーストラリア・ニュージーランド

食品添加物

[食品安全規約 \(Food Standards Code\)](#) の基準 1.3.1 のスケジュール I~IV において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。

なお、着色料を除く食品添加物については、スケジュール I において食品ごとの最大使用濃度等が定められており、また、スケジュール II において最大使用濃度が定められていない食品添加物が掲載されている。一方、着色料については、スケジュール III において最大使用濃度が定められていない着色料が掲載されており、また、スケジュール IV において食品ごとの最大使用濃度等が定められて

いる。

#### 加工助剤

食品安全規約の基準 1.3.3 において、用途ごとの最大使用濃度等が定められている。

#### ビタミン及びミネラル

食品安全規約の基準 1.3.2 において、食品ごとの最大使用濃度等が定められている。

## 4. 国際機関等における安全性評価

### 4.1. 解説・留意点

JECFA 等の国際機関、諸外国等における安全性評価の結果の概要を記載する。

(留意点)

- ・「安全性に問題がないとされている」等の評価結果だけでなく、ADI の設定根拠や評価の概要を簡潔に記載すること。なお、個々の安全性試験の詳細については、「Ⅲ. 安全性に関する知見」に記載すること。
- ・引用した評価書は必ず添付すること。

### 4.2. 関連情報の確認方法等

JECFA、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority; EFSA。以下「EFSA」という。)、食品科学委員会 (Scientific Committee on Food; SCF。以下「SCF」という。)、食品医薬品庁 (Food and Drug Administration; FDA。以下「FDA」という。)、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand; FSANZ。以下「FSANZ」という。) 及び食品安全委員会における安全性評価結果は、以下のホームページで確認が可能である。

#### (1) JECFA

国際的な食品添加物の安全性の評価は、JECFA が行っており、安全性評価の結果は、WHO により、評価年ごとに [WHO Food additives series \(FAS\)](#) 及び [WHO Technical Report Series \(TRS\)](#) として WHO のホームページで公表されている。なお、各食品添加物の JECFA の評価年は、[国際化学物質安全性計画 \(International Programme on Chemical Safety; IPCS\) におけるデータベース \(INCHEM\)](#) において検索が可能である。

#### (2) EFSA 及び SCF

EU での食品添加物の安全性評価は、EFSA が行っており、安全性評価の結果は、食品添加物の安全性評価に関する科学意見 (Scientific Opinion) として、[EFSA のホームページ](#) で公表されている。

なお、EFSA の設立以前は、SCF が安全性評価を行っているため、EFSA の安全性評価が行われてい

ない場合は、[SCF のホームページ](#)も確認すること。

### (3) FDA

米国での食品添加物の安全性評価は、FDA が行っている。このうち、GRAS 物質については、スタートから 1970 年代頃までは FDA が安全性評価を行っており、安全性評価が行われたものは [SCOGS \(Select Committee on GRAS Substances\)](#) リストで公表されている。これらの安全性評価の結果は、NTIS Accession Number を参照し、[米国技術情報サービス \(National Technical Information Service; NTIS。以下「NTIS」という。\)](#) のホームページから入手が可能である (有料)。

また、1997 年以降の届出 GRAS 資料は [GRAS Notice Inventory](#) として公表されている。

なお、これら以外の GRAS 物質及び食品添加物の安全性評価の結果はホームページ上では公表されていないが、[FDA のホームページ](#)から情報公開法を利用して申請資料を請求できる。

### (4) FSANZ

オーストラリア・ニュージーランドでの食品添加物の安全性評価は、FSANZ が行っており、安全性の評価結果は Approval Report として [FSANZ のホームページ](#)で公表されている。

### (5) 食品安全委員会

食品安全委員会の食品健康影響評価の結果は、評価書として [食品安全委員会のホームページ](#)で公表されている。



### III. 安全性に関する知見

#### 1. 体内動態試験

##### 1.1. 解説・留意点

体内動態試験は、ヒトにおける体内動態や有害作用の発現等を推定するため、被験物質を動物に投与してその吸収、分布、代謝及び排泄等体内動態に関する情報を得ることを目的としている。毒性試験あるいはその結果の評価に資する考察が可能であれば、併せて記載する。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

#### 1 体内動態試験

平成8年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- (1) 被験物質には、添加物又はその同位元素標識体を使用する。なお、同位元素標識体にあつては、標識核種、標識位置等を明確にする。
- (2) げっ歯類1種以上（通常、ラット）及び非げっ歯類1種以上（通常、イヌ）の合計2種以上で実施することが望ましい。
- (3) 投与経路は、原則として経口投与とする。単回投与及び反復投与を行った上、体内での吸収、分布、代謝及び排泄を推定する。なお、正確な吸収率算出等のため、必要に応じて、静脈内投与等による試験を補足する。
- (4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討に当たっては、有効成分の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の継時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要である。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の継時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体の体内動態についても、毒性との関連において必要があれば検討することが望ましい。
- (7) 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。

本試験には平成8年厚生省指針に沿って実施されたものが含まれる。ただし、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、OECDガイドライン、ICHガイドラインに準拠した試験など、試験の目的に沿うように、適宜取捨選択、又は他の方法に置き換えても差し支えない。また、被験物質の体内動態に関する適切なデータが毒性試験から得られた場合には、これを利用してもよい。

#### (1) 吸収

血中濃度推移

被験物質の吸収の程度と速度を示すため、被験動物ごとに投与後の最高血中濃度（Cmax）、そのときの時間（Tmax）、血中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）等について記載する。

また、これらのパラメータと、静脈内投与又はその他基準となる投与方法により得られた同様のパラメータを比較した考察も有用である。

#### 吸収率

被験物質投与後の尿、糞、胆汁、呼気等への排泄量及びこれらから求められる総排泄量から算出される生体への吸収率を記載する。

#### (2) 分布

被験動物ごとに、被験物質を単回及び反復投与後の各種器官及び組織への分布、その経時的変化及び蓄積性を記載する。体内動態を適切に反映させるよう、数時点での測定結果の記載が望ましい。

反復投与により高濃度分布又は蓄積の認められた器官及び組織並びに有害反応に関わる器官及び組織については、その存在形態についても考察することが望ましい。

#### (3) 代謝

代謝経路及び代謝の程度と速度に関する情報を示すため、被験動物ごとに単回及び反復投与後の血液、尿、胆汁、糞等の生体試料中の未変化体と代謝物の定量値を記載する。

代謝に関与する器官のスライス、ホモジネート、細胞懸濁液、細胞分画等の試料を用いた *in vitro* 試験についても記載してよい。

#### (4) 排泄

被験物質及びその主要な代謝物の排泄経路及び排泄の程度と速度に関する情報を示すため、被験動物ごとに単回及び反復投与後の尿、糞、呼気、胆汁、乳汁等への経時的排泄量を記載する。

##### (留意点)

- ・既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。
- ・被験動物種及び系統、性別、匹数、投与方法及び溶媒、投与用量、標識方法を明記すること
- ・理解しやすくするために結果は表にまとめることが望ましいが、表にするのが難しいものについては、段落を分けて詳細を文章で記述すること。
- ・放射性同位体を用いた試験により残留濃度を測定した場合は、残留放射能濃度（%TRR（総残留放射能(Total Radioactive Residues)又は%TAR（総投与放射能(Total Administered Radioactivity)）及び残留濃度（mg/kg 又は µg/kg）による記載が望ましい。
- ・ヒトにおける体内動態や有害作用の発現等の推定について考察が可能であれば、併せて記載する。

※食品常在成分である場合又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（食品常在成分等）に該当する場合は、以下の平成8年厚生省指針の表2の事項に基づき、各項目の妥当性を示す試験結果を記載する。

食品常在成分等への該当性のない場合は、動物種ごとに、以下の項目について試験結果を記載する。

表2 食品添加物が食品内又は消化管内で分解して食品常在成分となることを確認する場合の検討事項。

1. 食品添加物の通常の使用条件下で、当該物質が容易に食品内又は消化管内で分解して食品常在成分と同一物質になること。
2. 食品内又は消化管内での分解に関わる主要な因子（pH、酵素等）が明らかであること。
3. 食品添加物の通常の使用条件下で適正な量を使用した場合、当該食品添加物の体内への吸収が食品成分と同程度であり、他の栄養成分の吸収を阻害しないこと。
4. 摂取された食品添加物の未加水分解物又は部分加水分解物が大量に糞便中に排泄されないこと。更に、未加水分解物又は部分加水分解物が生体組織中に蓄積しないこと。
5. 食品添加物を使用した食品を摂取したとき、当該食品の主成分の過剰摂取の問題が起きないこと。

## 1.2. 概要書の記載例

[食品安全委員会のホームページ](#)で公表されている既存の評価書が参考となるが、典型例として以下に示す。

### (1) 吸収

ラットにおける吸収

#### a. 血中濃度推移

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して血中濃度推移を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表〇に示すように、〇〇用量群の血中〇〇【被験物質】濃度は投与〇時間後で最高(〇〇~〇〇 mg/L)に達し、投与〇時間後には〇〇、〇時間後には〇〇となり、 $T_{1/2}$  は〇時間、AUC は〇  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$  であったとされている(引用文献〇)。

表〇 血中薬物動態学的パラメータ

性別	投与量 (mg/kg 体重)	Tmax (hr)	Cmax ( $\mu\text{g/g}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$ )

#### b. 吸収率

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して体内吸収率を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、検討試料【尿、ケージ洗浄液、糞、胆汁等】中の放射能から、〇用量群の体内吸収率は少なくとも 〇% と推定された(引用文献〇)。

### (2) 分布

ラットにおける分布

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して体内分布を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表〇に示すように、〇〇【被験物質】は投与〇時間後までは〇〇及び〇〇に高濃度の分布が認められたが、投与〇時間後には〇〇で最も高く、投与〇時間後には〇〇となった(引用文献〇)。

表〇 ラットにおける〇標識〇〇の〇〇投与後の組織中の残留放射能濃度 (%TRR)

組織	投与後時間 (時間)			
肝臓				
腎臓				
大腸				
筋肉				
血漿				
全血				
乳汁				

(3) 代謝

ラットにおける代謝

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して〇〇、〇〇中の代謝物を同定する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、表3に示すように、〇〇【被験物質】の未変化体及び代謝物として、〇〇、〇〇が認められた(引用文献〇)。

表〇 ラットにおける〇標識〇〇の〇〇投与後の〇〇及び代謝物の残留放射能濃度 (%TRR)

投与回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	未変化体	代謝物 (%TRR)
単回投与			血液		A ( )、B ( )、C ( )、D ( )、D の硫酸抱合体 ( ) ...
			尿		
			胆汁		
			糞		
反復投与					

(4) 排泄

ラットにおける排泄

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【単回/期間】〇〇投与【投与方法】して経時的に尿及び糞中の排泄率を検討する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、

表4に示すように、〇〇【被験物質】は投与〇時間後の〇〇には〇%の排泄が認められ、投与〇時間後の〇〇には〇%が排泄された。主要な排泄経路は〇〇であった（引用文献〇）。

表〇 投与後〇及び〇時間後の尿及び糞中排泄率（%TRR）

投与回数	投与量(mg/kg 体重)	性別	試料	投与後〇時間	投与後〇時間	合計
			尿			
			糞			

## 2. 毒性試験

### 2.1. 解説・留意点

毒性試験は、ヒトにおける有害作用の発現形式、発現用量等を推定するため、被験物質を動物に投与してその作用に関する情報を得ることを目的としている。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

## 2 毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験

- ① げっ歯類 1 種（通常、ラットが用いられる。）及び非げっ歯類 1 種（通常、イヌが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数を用いる。
- ② 投与期間は、亜急性毒性試験については 28 日間、90 日間、慢性毒性試験については 12 か月以上とする。ただし、90 日間の試験を行った場合には、28 日間の試験は省略できる。
- ③ 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ④ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ⑤ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑥ 対照群にも観察される自然発生性病変の頻度又は程度が投与により増加した場合、背景データの範囲内であっても、その頻度又は程度に用量相関性がみられる等生物学的な有意差が認められたときは、原則として投与による影響とする。
- ⑦ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。
- ⑧ 毒性試験において認められた所見をどのようにヒトへ外挿するかについては、エンドポイントを機能的変化、非腫瘍性の形態変化、腫瘍性変化、生殖機能の変化等に分けて検討した上で、注意深く考察することが必要である。
- ⑨ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、慢性毒性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。
- ⑩ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

### (2) 発がん性試験

- ① げっ歯類 2 種以上（通常、ラット、マウス又はハムスターが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数を用いる。
- ② 投与期間は、原則として経口により週 7 日とし、ラットでは 24 か月以上 30 か月以内、マ

ウスでは 18 か月以上 24 か月以内とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。

- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。
- ④ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 発がん性が陽性の場合、遺伝毒性が陽性であり、遺伝毒性発がん物質と判断されるとき、原則として ADI の設定はできないが、遺伝毒性が陰性であり、非遺伝毒性発がん物質であることが明らかなきときは、ADI を設定できる。また、評価対象添加物に遺伝毒性が疑われる不純物又は副生成物がやむを得ず生成又は残留する場合においても、必要な検討を行った上で当該添加物の ADI の設定が可能なきときがある（第 1 章第 4 の 3 及び 4 を参照）。
- ⑥ 病変の発生率が比較的低い場合、発がん性の評価に際して、良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計又は前がん病変並びに良性腫瘍性病変及び悪性腫瘍性病変の合計により有意差検定を行い、発がん性の有無を評価することがある。特にげっ歯類に好発する内分泌系腫瘍の増加については、前がん病変を含めて発がん性を評価することが望ましい。
- ⑦ 腫瘍の非好発部位における腫瘍の増加が認められた場合又は稀な腫瘍の増加が認められた場合においても、発がんのメカニズムも含めて評価することが望ましい。
- ⑧ がんの発生を修飾する因子（体重増加抑制又は生存率の低下）を考慮して評価を行う。
- ⑨ 動物種に特有の毒性所見（例えば、げっ歯類に特異的な甲状腺濾胞上皮の肥大、過形成及び腫瘍、雄ラットに特異的な腎障害及び腫瘍）については、この特性に留意する必要がある。
- ⑩ 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、発がん性試験のげっ歯類 1 種についての試験を省略することができる。
- ⑪ 必要に応じ子宮内暴露相を追加することを検討する。

### (3) 1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験

- (1) 及び (2) の留意事項に準じる。

### (4) 生殖毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「繁殖試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- ① げっ歯類 1 種以上（通常、ラットが用いられる。）で実施する。雌雄の動物を原則として同数を用いる。
- ② 被験物質は経口により週 7 日投与することを原則とする。混餌投与又は飲水投与により行い、困難である場合は強制経口投与を行うことも差し支えない。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。



- ④ 混餌投与の場合は、栄養障害が起こらないように配慮し、通常、飼料添加濃度 5% (W/W) を超える投与量で実施する必要はない。また、強制投与の場合には、通常、技術的に投与できる最大量又は 1,000 mg/kg 体重で何ら毒性影響が認められないときはそれ以上の投与量で実施する必要はない。
- ⑤ 神経毒性又は免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン、ICH ガイドライン等に準拠した追加の試験を検討する。

(5) 出生前発生毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「催奇形性試験」に準じて以下のとおり行うが、投与期間は、少なくとも着床日から出産予定日の前日までとし、妊娠動物に連日投与することとする。

- ① げっ歯類 1 種以上 (通常、ラットが用いられる。) 及び非げっ歯類 (通常、ウサギが用いられる。) の合計 2 種以上で実施する。
- ② 被験物質は経口により強制投与する。
- ③ 用量段階は、対照群のほかに少なくとも 3 段階の投与群を設定する。設定した投与群についてはその根拠を明確にするとともに、その公比は適切な NOAEL が求められるものにする。

(6) 遺伝毒性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「変異原性試験」に準じるが、狭義の「変異原性」に限定されることなく、遺伝毒性全般に係る試験結果を基に評価を行うこととする。なお、標準的組合せ (「微生物を用いる復帰突然変異試験」、「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」及び「げっ歯類を用いる小核試験」) を構成する試験のうち「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」については、マウスリンフォーマ TK 試験 (MLA) 又は *in vitro* 小核試験をもって代えることができる。また、標準的組合せの結果を補足するための追加試験としては、平成 8 年厚生省ガイドラインに例示されているもののほか、単細胞ゲル電気泳動試験 (コメット試験)、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験が例として挙げられる。ただし、標準的組合せを構成する試験のいずれかにおいて、技術的な制約から実施できないような場合においては、その理由について科学的な根拠に基づき説明を受けた上で、国際的にもバリデーションが行われ妥当性が確認されている試験を代替試験として評価を行う。

試験結果の判断手順は以下のとおり。

- ① 「微生物を用いる復帰突然変異試験」で陽性である場合においては、遺伝子突然変異又は DNA 損傷を指標とする *in vivo* 試験 (コメット試験、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験等) の結果を十分考慮し、総合的に判断を行う。
- ② 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であり、その作用が「げっ歯類を用いる小核試験」でも確認された場合においては、遺伝毒性は陽性であると判断することができる。
- ③ 「哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」で陽性であっても、高用量まで適切に行われた「げっ歯類を用いる小核試験」(標的臓器が暴露されている証明があることが望ましい。) で陰性であれば、遺伝毒性は陰性であると判断することができる。

#### (7) アレルゲン性試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「抗原性試験」を参考とする。化学物質を経口的に摂取した場合のアレルギー誘発能を予測する方法は十分に確立されておらず、特に、即時型アレルギーの誘発性を予測し得る方法は未確立であるが、添加物に係る知見、使用形態等を考慮した上で、専門家が適切と判断した感作及び惹起方法で試験を実施するべきである。当面は、少なくとも遅延型アレルギーを指標とするアレルゲン性試験を実施する必要があるが、モルモットを用いた皮膚感作性試験（例：OECD テストガイドライン 406 のうちマキシミゼーション試験（GPMT））又はマウスを用いたリンパ節反応試験（例：OECD テストガイドライン 429（局所リンパ節試験（LLNA）））を利用することができる。

なお、タンパク質を構成成分とする添加物のアレルゲン性の評価については、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価基準（平成 20 年 6 月 26 日食品安全委員会決定）」に準じて行うこととする。

#### (8) 一般薬理試験

平成 8 年厚生省ガイドラインの「一般薬理試験」に準じる。

#### (9) その他の試験

亜急性毒性試験等において神経毒性が疑われた場合には、必要に応じ、OECD テストガイドライン等に準拠した追加の試験を行う。亜急性毒性試験等において免疫毒性が疑われた場合には、必要に応じ、ICH ガイドライン等に準拠した追加の適切な免疫機能試験を行う。また、既知の知見からヒトにおいて免疫毒性を示す可能性が疑われる場合においても、必要に応じ、免疫機能試験を行うことを求める。

本試験には平成 8 年厚生省指針に沿って実施されたものが含まれる。ただし、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、OECD ガイドライン、ICH ガイドラインに準拠した試験など、試験の目的に沿うように、適宜取捨選択又は他の方法に置き換えても差し支えない。

なお、上述の食品安全委員会評価指針には掲載されていないが、要請資料には急性毒性試験の情報を含めることができる。

90 日間反復投与毒性試験を実施した場合は、同じ動物種の 28 日間反復投与毒性試験の実施を省略することができる。

また、1 年間反復投与毒性試験及び発がん性試験を各々所要の動物種について実施した場合は、1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験を実施する必要はない。また、1 年間反復投与毒性／発がん性併合試験をげっ歯類 1 種について実施した場合には、1 年間反復投与毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類 1 種について試験の実施を省略することができる。

※ 食品常在成分であるか又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（食品常在成分等）に該当する食品添加物については、平成8年厚生省指針に基づき、毒性に関する資料の添付を省略することができるが、げっ歯類の28日間反復投与毒性試験及び変異原性試験に関する資料は添付することが望ましい。

※ 酵素の安全性評価については、食品安全委員会評価指針において、「原則として別表1のデータ等をもって行うが、微生物から得られる酵素であって生産菌株の安全性が明らかではない場合においては、適切な試験を行い、基原微生物の安全性について評価を行う必要がある。病原性のある又は毒素を産生する生産菌については原則として酵素の生産に使用すべきではない。なお、酵素が消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合（平成8年厚生省指針の表2の事項について検討の上判断する。）には、原則として、別表1のうち毒性に関する資料の添付を省略することができるが、別表2<sup>1</sup>に掲げる毒性に関する資料は添付する。」とされている。

(1) 急性毒性試験

- ・急性毒性の結果は、LD<sub>50</sub>（半数致死量）等で表すことが望ましい。

(2) 亜急性毒性試験

- ・反復投与（28日間、90日間反復投与毒性試験）による毒性試験結果については本項目に記載する。
- ・観察された毒性所見と発現用量（統計学的処理を行うこと）に関する情報を記載する。
- ・無毒性量 NOAEL 又は最小毒性量 LOAEL に関する情報を記載する。

(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験

- ・寿命までの長期間にわたる反復投与（1年間反復投与毒性試験、発がん性試験、1年間反復投与毒性／発がん性併合試験）による毒性試験結果については本項目に記載する。
- ・発がん性試験では発がん性を示すか否かが主眼となる。

(4) 生殖発生毒性試験

- ・繁殖試験（多世代生殖毒性試験）では、雌雄の動物の生殖機能、発情サイクル、配偶行動、受胎、出産、授乳、及び児動物の成長・行動に関する情報を記載する。
- ・催奇形性試験（出生前発生毒性試験）では、胎児の発生への影響に関する情報を記載する。

※繁殖試験の観察項目・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、摂水量、妊娠出産に関する項目（交尾率、妊娠率、出産率等）、新生児に関する項目（産児数、死児数、生存児数、外表異常、剖検結果等）、剖検結果、病理組織学的検査結果等

※催奇形性試験の観察項目・検査項目：一般状態、体重、摂餌量、摂水量、母動物及び胎児の剖検結果等

---

<sup>1</sup> 別表2に掲げる資料：(1) げっ歯類の90日間反復投与毒性試験、(2) 遺伝毒性試験及び(3) アレルゲン性試験に関する資料

(5) 遺伝毒性試験（変異原性試験）

- ・ 原体及び必要な場合は代謝物について、*in vitro* 試験（微生物を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験等）、*in vivo* 試験（げっ歯類を用いる小核試験等）に分けて記載する。
- ・ 代謝活性化の有無等を明記する。

(6) その他の試験

- ・ アレルゲン性試験、一般薬理試験、神経毒性試験、免疫機能試験のような特殊な試験について、必要に応じて記載する。

（留意点）

- ・ 既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。
- ・ 原則として、経口投与による試験について記載すること。
- ・ 結果は表にまとめることが望ましいが、表にまとめることが困難なものについては、段落を分けて詳細を文章で記述すること。
- ・ 菌株や細胞の種類、動物種及び系統、性別、匹数、投与方法及び溶媒、投与用量を明記すること。
- ・ 食品添加物の分解物及び混在する不純物についても必要に応じ、検討を行うこと。
- ・ 投与用量は、「一日あたり mg/kg 体重」の単位で示すことが望ましい。
- ・ 当該試験のGLPの適合性を示すことが望ましい。

## 2.2. 概要書の記載例

[食品安全委員会のホームページ](#)で公表されている既存の評価書が参考となるが、典型例として以下に示す。

なお、急性毒性試験及び遺伝毒性試験については、複数の試験結果をまとめた表とすることが望ましい。また、反復投与毒性試験等については、試験ごとの表として記載することが望ましいが、表としてまとめることが困難なものについては、文章で記載してもよい。

(1) 急性毒性試験

〇〇【被験物質】及び代謝物のラット及びマウスを用いた急性毒性試験成績は表〇のとおりであった(引用文献〇)。

表〇 急性毒性試験成績概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された 症状	引用文献
			雄	雌		
〇〇	経口	SD ラット	>5,000	>5,000	水様便	〇〇、〇〇年
		ICR マウス	>4,000	>4,000	1,000mg/kg 体重で 1 匹 死亡	〇〇、〇〇年
	経皮	F344 ラット	2,500	3,000	症状及び死亡例なし	〇〇、〇〇年
	吸入	SD ラット	>10	>10	下痢、眼瞼下垂	〇〇、〇〇年
代謝物 A	経口	SD ラット	>2,000	>2,000	水様便	〇〇、〇〇年

(2) 反復投与毒性試験及び発がん性試験

《表を用いる場合》

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇歳の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】を表6のような投与群を設定して、〇〇【期間】〇〇投与【投与方法】する試験が GLP に準拠して実施されている(引用文献〇)。

表〇 用量設定

用量設定 (% 又は ppm)	A、B、C
mg/kg 体重/日に換算	A'、B'、C'

その結果、一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、について投与に関連した影響は認められなかったとされている。血液生化学的検査において、B' mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALT 及び AST の上昇が認められたとされている。また、B' mg/kg 体重/日投与群の雄では、Na の増加が認められている。本所見について、関連する他の電解質変化及び用量相関性が見られないことから、毒性所見ではないと判断している。

臓器重量では、B' mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び C' mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められたとされている。また、病理組織学的検査において、B' mg/kg 体重/日

以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、C' mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞の単細胞壊死が認められたとされている。これらの所見について、用量相関性のある一貫した変化であることから、毒性であると判断している。以上より、本試験における NOAEL を A' mg/kg 体重/日としている。

表〇 【試験名】 毒性試験 (〇〇【動物種】) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
C' mg/kg 体重/日	肝細胞の単細胞壊死	肝臓の絶対及び相対重量の増加
B' mg/kg 体重/日以上	ALT 及び AST の上昇 肝臓の絶対及び相対重量の増加 小葉中心性肝細胞肥大	ALT 及び AST の上昇 小葉中心性肝細胞肥大

《表を用いない場合》

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】(〇、〇、〇 mg/kg 体重/日)を〇〇【期間】〇〇投与【投与方法】する試験が GLP に準拠して実施されている。その結果、〇〇【一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、その他の機能検査、剖検、病理組織学的検査等検査項目について個々に記載】に投与に関連した影響は認められなかったとされている。〇〇【一般状態、体重、摂餌量、摂水量等観察項目、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、その他の機能検査、剖検、病理組織学的検査等検査項目について個々に記載】において、〇〇【用量】投与群の〇〇【雌雄】で〇〇【所見】が認められたとされている。本所見について、〇〇【理由】から、毒性である(／ではない)と判断している。以上より、本試験における NOAEL (LOAEL) を〇〇【用量】としている(引用文献〇)。

### (3) 生殖発生毒性試験

〇〇【筆者名】(〇〇【報告年】)の報告によれば、〇〇齢の〇〇【動物種】(各群雌雄各〇匹【群設定】)に〇〇【被験物質】の混餌(A、B、C ppm)投与による2世代繁殖試験が GLP に準拠して実施されている。P 世代親動物は2回交配、出産させ(児動物:F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)、F<sub>1b</sub>をF<sub>1</sub>世代の親動物とし、2回交配、出産させた(児動物:F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)。その結果、親動物では、C ppm 投与群においてPの雌雄及びF<sub>1</sub>の雌に体重増加抑制が認められた。また、Pの雌の全試験期間及びF<sub>1</sub>の2授乳期間において摂餌量が減少したとされている。児動物では、C ppm 投与群においてF<sub>1</sub>児及びF<sub>2</sub>児において、分娩後4日間の生存率は全て低値を示し、F<sub>1b</sub>児、F<sub>2a</sub>児及びF<sub>2b</sub>児では体重増加抑制が見られた。これらの所見は、親動物における毒性作用に対する二次的な影響が考えられるとされている。

以上より、本試験における NOAEL を親動物及び児動物で B ppm (P 雄 : b mg/kg 体重/日、P 雌 : e mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : h mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : k mg/kg 体重/日相当)であり、催奇形性は認められないとしている(引用文献〇)。

表〇 2世代繁殖試験（〇〇【動物種】）の平均検体摂取量

投与群			A ppm	B ppm	C ppm
平均摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	a	b	c
		雌	d	e	f
	F1 世代	雄	g	h	i
		雌	j	k	l

表〇 2世代繁殖試験（〇〇【動物種】）で認められた毒性所見

	投与量	第1世代 (親：P、児：F <sub>1a,1b</sub> )		第2世代 (親：F <sub>1b</sub> 、児：F <sub>2a,2b</sub> )	
		雄	雌	雄	雌
親動物	C ppm	体重増加抑制	体重増加抑制 摂餌量減少	毒性所見なし	体重増加抑制 摂餌量減少
児動物	C ppm	ほ育児生存率の 低値 体重増加抑制	ほ育児生存率 の低値 体重増加抑制	ほ育児生存率 の低値 体重増加抑制	ほ育児生存率 の低値 体重増加抑制

(4) 遺伝毒性試験（変異原性試験）

表〇 *in vitro* 遺伝毒性試験概要

試験種類	試験対象	被験物質	処理濃度・投与量	結果	引用文献
復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA 〇〇、TA 〇〇株)		〇～〇 mg/プレート (+/-S9)	陰性	〇〇、〇〇年
	<i>S. typhimurium</i> (TA 〇〇、TA 〇〇株)		〇～〇 mg/プレート (+/-S9)	陽性	〇〇、〇〇年
染色体異 常試験	チャイニーズハムスタ ー卵巣由来細胞 (CHO 細胞)		〇～〇 mg/mL (-S9) 〇～〇 mg/mL(+S9)	陰性	〇〇、〇〇年
	ヒト末梢血リンパ球		〇～〇 mg/mL (-S9) 〇～〇 mg/mL(+S9)	陰性 陽性	〇〇、〇〇年

表〇 *in vivo* 遺伝毒性試験概要

試験種類	試験対象	被験物質	処理濃度・投与量	結果	引用文献
小核試験	〇〇マウス;雌雄各 5 匹 (骨髄細胞)		〇, 〇, 〇 mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陰性	〇〇、〇〇年

	○○マウス;雌雄各 5 匹 (肝細胞)		○,○,○ mg/kg 体 重 (単回経口投与)	陽性	○○、○○年
レポーター 一遺伝子 導入動物 変異試験	<i>gpt delta</i> マウス;雌 雄各 5 匹 (肝臓、腎臓)		○,○,○ mg/kg 体 重 (○週間経口投 与)	陰性	○○、○○年

### 3. ヒトにおける知見

#### 3.1. 解説・留意点

食品添加物の安全性評価は、ヒトにおける安全性や有害作用を推定することが目的であるため、入手可能なヒトでの情報は記載が望まれる。

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

#### 第3 ヒトにおける知見

ヒトにおける適切な臨床試験、疫学データ等があれば活用する。また、アレルゲン性が疑われる場合には、動物試験の結果をヒトに外挿することは困難な場合が多いことから、ヒトにおける知見を重視する。

ヒトを対象として行われた試験について、疫学調査、臨床経験、ケーススタディによる観察、職業ばく露におけるヒトへの健康影響研究、中毒に関する報告、ボランティアによるアレルギー試験等が含まれる。

#### (留意点)

- ・既存の評価書から引用する場合であっても、それぞれの試験の出典を明らかにした上で記載すること。
- ・性別、年齢、人数、健康状態、投与方法、投与用量を明記すること。



### 3.2. 概要書の記載例

#### (1) 介入研究

〇〇【**筆者名**】（〇〇【**報告年**】）の報告によれば、〇〇年、〇〇【**場所**】において、〇〇～〇〇歳（平均〇〇歳）の〇〇【**被験対象集団**】について、プラセボ群（〇〇例）又は〇〇【**被験物質**】（〇 mg/kg 体重/日）摂取群へ二重盲検法により無作為に割り付け、1日〇回〇〇【**投与方法**（朝食時にカプセルとしてなど）】〇〇【**期間**】経口摂取させる無作為割り付け臨床試験が実施されている。その結果、〇〇【**一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等観察項目**】について、被験物質の投与に関連した影響が認められなかった（〇〇の影響が認められた）（引用文献〇）。

#### (2) コホート研究

〇〇【**評価文書発表元**】の報告で引用されている〇〇【**筆者名**】（〇〇【**報告年**】）の報告によれば、〇〇【**場所**】の〇性〇〇例（〇〇～〇〇歳）について、〇〇年間のコホート研究が実施されている。その結果、〇〇例が〇〇【**疾病**】に罹患したとされている。〇〇【**疾病**】の相対危険度は、〇〇【**被験物質**】摂取量が〇 mg/kg 体重/日未満の群と比較した場合、〇 mg/kg 体重/日以上で〇〇（95%CI=〇〇～〇〇）であり、〇 mg/kg 体重/日以上で〇〇【**被験物質**】摂取は〇〇【**疾病**】のリスクの上昇に強い相関が認められるとしている（引用文献〇）。

#### (3) その他

今回の評価品目について、経口投与によるヒト対象試験の報告は見当たらないが、〇〇【**筆者名**】（〇〇【**報告年**】）による次のような関連データがある。

〇〇の患者に〇〇【**被験物質**】（〇 mg/kg 体重/日）を〇〇【**期間**】経口投与したところ、全例に医学的な異常所見は認められず、摂取した量の〇%が尿中に検出された（引用文献〇）。

## 4. 一日摂取量の推計等

### 4.1. 解説・留意点

食品安全委員会評価指針において、以下のとおり記載されている。

#### 第4 一日摂取量の推計

- 1 我が国における一日摂取量を推計する。推計に当たっては、摂取量の推計値が過小にならないよう留意する。原則として、使用対象食品の一日摂取量に添加物の使用量を乗じて求める。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。また、マーケットバスケット調査や生産量統計を基にした調査など信頼できる手法によって得られたデータに基づく推定も採用が可能である。なお、推定一日摂取量は、体重 50 kg と仮定して推定する。
- 2 推定一日摂取量と、毒性試験から求められる ADI を比較した結果について考察する。なお、考察に当たっては、同種の添加物等が併せて摂取される場合等の安全性についても、累計した推定一日摂取量とグループ ADI とを比較すること等により、必要に応じて検討する。
- 3 我が国の食物摂取の実態を踏まえ、栄養成分の過剰摂取や電解質バランスへの影響等についても、必要に応じて検討する。

食品添加物の一日摂取量の推計には、使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法、マーケットバスケット方式による方法及び生産量統計調査による方法が用いられる。これらの方法について紹介する。

#### (1) 使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法

使用対象食品  $f$  の一日摂取量 ( $I$ ) 及び食品添加物  $x$  の濃度 ( $C$ ) から食品添加物の一日推計摂取量を求める式は次のとおりである。

$$\text{食品添加物の一日推計摂取量} = \sum_{f=1}^F (I_f \times C_{xf})$$

上式において、 $F$  は食品添加物  $x$  が含有される可能性のある食品の総数を示し、 $C_{xf}$  は食品  $f$  中の食品添加物  $x$  の濃度である。すなわち、(食品添加物の一日推計摂取量) = (食品添加物が含有される食品の摂取量)  $\times$  (食品中の食品添加物濃度) の総和である。

日本における食品の一日摂取量は、厚生労働省が国民健康・栄養調査の結果を[ホームページ](#)で公表している。

#### 【参考情報】

コーデックス委員会では、食品中の食品添加物濃度の参照値が存在する場合には理論的 maximum 一日摂取量 (TMDI) を推計し、TMDI が ADI より超過している場合に一日推計摂取量 (EDI) アプロ

一チを用いる方法を提唱している。

TMDI は各食品の一人あたりの平均一日食品消費量に、各国の規制で定められるか国際的に定められる食品添加物の最大使用基準値を乗じて、その結果値を合算することにより求められるものである。TMDI は特定の集団による食品消費については考慮していないため、食品添加物摂取に関するおおまかな指標として考えることが望ましい。TMDI の計算においては下記の事項 a) – e)を仮定している。

- a) 食品添加物の含有が許容されている全食品が相加的である。
- b) 食品添加物は常に最大許容量で存在する。
- c) 食品添加物が含有される対象食品は一人あたりの日常的な平均値で消費される。
- d) 食品添加物含有量は調理や加工技術により減少しない。
- e) 食品添加物の含有が許容される全食品が摂取され、廃棄されることはない。

EDI は平均的な食品消費者により一日に摂取される食品添加物量の推計値であり、a) 産業界による食品添加物の実際の使用濃度、又は b) Good Manufacturing Practice (GMP)に準拠した適切な製造・品質管理による必要最小限の食品添加物の使用が認められている場合にはその実際の使用濃度に可能な限り近い値を用いて求められる。

参考 1: [Guidelines for simple evaluation of food additive intake CAC/GL 03-1989](#)<sup>1</sup>

参考 2: [FDA Guidance for Industry: Estimating Dietary Intake of Substances in Food](#)<sup>2</sup>

## (2) マーケットバスケット方式による方法

スーパー等で売られている食品を購入し、その中に含まれている食品添加物の量を測り、その結果に食品の喫食量を乗じて摂取量を求める方法である。厚生労働省において実施した同方式による摂取量調査の結果を[ホームページ](#)で公表している。

使用基準改正の際に現行の摂取量を推計する場合や、指定要請時に同一の用途の食品添加物が置き換わると仮定して摂取量を推計する場合に用いられている。

## (3) 生産量統計調査による方法

厚生労働省が生産量統計調査（日本国内の食品添加物製造業者及び輸入販売事業者に対するアンケート調査を実施し、食品添加物の出荷量を推計したもの）の結果を公表している。

使用基準改正の際に現行の摂取量を推計する場合や、指定要請時に同一の用途の食品添加物が置き換わると仮定して摂取量を推計する場合に用いられている。

---

<sup>1</sup>[www.codexalimentarius.org/input/download/standards/6/cxg\\_003e.pdf](http://www.codexalimentarius.org/input/download/standards/6/cxg_003e.pdf)

<sup>2</sup><http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm074725.htm#ftn1>

(留意点)

- ・使用基準で最大使用濃度を設定する場合は、原則として、使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法による推計を行うこと。
- ・使用基準改正で対象食品を拡大する場合、現行の摂取量推計だけではなく、拡大後の摂取量の増加量も推計すること。
- ・体重について、食品安全委員会評価指針においては、「体重 50 kg と仮定して推定する」とされているが、平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会決定「食品健康影響評価に用いる平均体重の変更について」に基づき、50kg ではなく、55.1kg を用いること。

4.2. 概要書の記載例

(記載例)

(1) 使用対象食品の一日摂取量に食品添加物の使用量を乗じて求める方法

平成 20 年度国民健康・栄養調査結果の食品群別摂取量(総数)から推計した砂糖・アドバンテームの一日推計摂取量 (一部抜粋)

食品名	食品摂取量 (g)	ショ糖推定 摂取量 (g)	アドバンテ ーム添加量 (ppm)	アドバンテーム推定摂取量	
				(mg)	(mg/kg 体重/日)
パン類 (菓子パン除く)	30.7	1.842	3.00	0.09	0.00184
菓子パン類	5.7	1.425	12.50	0.07	0.00143
砂糖・甘味料類	6.7	6.633	49.50	0.34	0.00670
葉類漬物	5.1	0.2244	2.20	0.01	0.00022
たくあん・その他の漬物	9.5	0.855	4.50	0.04	0.00086
ジャム	1.2	0.6	25.00	0.03	0.00060
果汁・果汁飲料	10.0	0.5	2.50	0.03	0.00050
魚介(佃煮)	0.3	0.03	5.00	0.00	0.00003
魚介 (練り製品)	9.8	0.196	1.00	0.01	0.00020
魚肉ハム、ソーセージ	0.6	0.00996	0.83	0.00	0.00001
ハム・ソーセージ類	11.0	0.11	0.50	0.01	0.00011
発酵乳・乳酸菌飲料	19.9	2.189	5.50	0.11	0.00219
その他の乳製品	6.6	0.132	1.00	0.01	0.00013
和菓子類	12.4	3.1	12.50	0.16	0.00310
ケーキ・ペストリー類	6.5	2.275	18.00	0.12	0.00234
ビスケット類	1.7	0.425	12.50	0.02	0.00043
キャンデー類	0.3	0.3	50.00	0.02	0.00030
その他の菓子類	5.8	1.45	12.50	0.07	0.00145

## VL. URL リスト一覧 (一部最新に更新)

機関等名	関連情報	URL
厚生労働省	用途、使用基準	<a href="http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/980837ba5d9b0d28492575d6000785e6?OpenDocument">http://www.ffcr.or.jp/zaidan/MHWinfo.nsf/a11c0985ea3cb14b492567ec002041df/980837ba5d9b0d28492575d6000785e6?OpenDocument</a>
	食品の一日喫食量 (国民健康・栄養調査)	<a href="http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html">http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html</a>
	食品添加物の一日摂取量調査 (マーケットバスケット方式)	<a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/sesshu/index.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/sesshu/index.html</a>
食品安全委員会	評価結果	<a href="http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=000">http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=000</a>
コーデックス委員会	INS 番号、用途 (Class names and the International Numbering System for food additives (CAC/GL 36-1989))	<a href="http://www.fao.org/input/download/standards/13341/CXG_036e_2015.pdf">http://www.fao.org/input/download/standards/13341/CXG_036e_2015.pdf</a>
	INS 番号、使用基準 (GSFA (CODEX STAN 192-1995))	<a href="http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/download/standards/4/CXS_192_2015e.pdf">http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/download/standards/4/CXS_192_2015e.pdf</a>
	INS 番号、用途、使用基準 (GSFA online)	<a href="http://www.fao.org/gsfonline/index.html;jsessionid=EFAC5AE6C2A3305514559849522371EA">http://www.fao.org/gsfonline/index.html;jsessionid=EFAC5AE6C2A3305514559849522371EA</a>
JECFA	評価結果 (TRS、FAS)	<a href="http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/">http://www.who.int/foodsafety/publications/jecfa-reports/en/</a> (TRS) <a href="http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/">http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/</a> (FAS)
	成分規格	<a href="http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/">http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/</a>
EU	許可状況、使用基準 (Food Additives Database)	<a href="https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&amp;substances.pagination=1">https://webgate.ec.europa.eu/sanco_foods/main/?event=substances.search&amp;substances.pagination=1</a>
	評価結果 (Scientific Opinion (EFSA 評価))	<a href="http://www.efsa.europa.eu/">http://www.efsa.europa.eu/</a>
	評価結果 (Opinion (SCF 評価))	<a href="http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports_en.html">http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports_en.html</a>
	成分規格	<a href="http://ec.europa.eu/food/food/fAEF/additives/specifications_en.htm">http://ec.europa.eu/food/food/fAEF/additives/specifications_en.htm</a>
米国	許可状況、使用基準 (21CFR)	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm</a>
	許可状況、使用基準 (GRAS Notice Inventory)	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing</a>
	評価結果 (SCOGS リスト)	<a href="http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccl?set=SCOGS">http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdccl?set=SCOGS</a>
	評価結果 (NTIS ホームページ)	<a href="http://www.ntis.gov/">http://www.ntis.gov/</a>
	FDA への情報公開請求	<a href="http://www.fda.gov/regulatoryinformation/foi/default.htm">http://www.fda.gov/regulatoryinformation/foi/default.htm</a>
	成分規格 (FCC) (有料)	<a href="http://www.usp.org/store/products-services/food-chemicals-codex-fcc">http://www.usp.org/store/products-services/food-chemicals-codex-fcc</a>
オーストラリア・ニュージーランド	許可状況、使用基準、食品安全基準 (Food Standards Code)	<a href="http://www.foodstandards.gov.au/code/Pages/default.aspx">http://www.foodstandards.gov.au/code/Pages/default.aspx</a>

機関等名	関連情報	URL
ド	評価結果 (Approval Report)	<a href="http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/Pages/default.aspx">http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/Pages/default.aspx</a>
IPCS	評価結果 (INCHEM)	<a href="http://www.inchem.org/">http://www.inchem.org/</a>

IPCS : International Programme on Chemical Safety

## 資料-9

### 化学物質の安全性評価に関するガイドラインリスト

OECD による化学物質の試験法が公開されている。

<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>

安全性に評価に係わる試験ガイドラインは Section 4 Health Effects に集約されている。

[http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788)

Section 4 Health Effects における試験法のリストは次の通り。詳細は OECD 原文を参照ください。

- Test No. 490 : In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene
- Test No. 491 : Short Time Exposure In Vitro Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage
- Test No. 492 : Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method for identifying chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage
- Test No. 493 : Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity
- Test No. 404 : Acute Dermal Irritation/Corrosion
- Test No. 421 : Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
- Test No. 422 : Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
- Test No. 430 : In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER)
- Test No. 431 : In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (RHE) test method
- Test No. 435 : In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion
- Test No. 439 : In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method
- Test No. 455 : Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
- Test No. 476 : In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpvt genes

- Test No. 478 : Rodent Dominant Lethal Test
- Test No. 483 : Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test
- Test No. 442C : In Chemico Skin Sensitisation
- Test No. 442D : In Vitro Skin Sensitisation
- Test No. 489 : In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay
- Test No. 431 : In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (Rhe) Test Method
- Test No. 473 : In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test
- Test No. 474 : Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test
- Test No. 475 : Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test
- Test No. 487 : In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test
- Test No. 430 : In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test Method (TER)
- Test No. 431 : In Vitro Skin Corrosion: Reconstructed Human Epidermis (RHE) Test Method
- Test No. 437 : Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage
- Test No. 438 : Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage
- Test No. 439 : In Vitro Skin Irritation - Reconstructed Human Epidermis Test Method
- Test No. 488 : Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays
- Test No. 405 : Acute Eye Irritation/Corrosion
- Test No. 443 : Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
- Test No. 455 : Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists
- Test No. 457 : BG1Luc Estrogen Receptor Transactivation Test Method for Identifying Estrogen Receptor Agonists and Antagonists
- Test No. 460 : Fluorescein Leakage Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- Test No. 443 : Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study
- Test No. 456 : H295R Steroidogenesis Assay
- Test No. 488 : Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays
- Test No. 417 : Toxicokinetics
- Test No. 429 : Skin Sensitisation



- Test No. 439 : In Vitro Skin Irritation
- Test No. 442A : Skin Sensitization
- Test No. 442B : Skin Sensitization
- Test No. 487 : In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test
- Test No. 403 : Acute Inhalation Toxicity
- Test No. 412 : Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study
- Test No. 413 : Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study
- Test No. 451 : Carcinogenicity Studies
- Test No. 452 : Chronic Toxicity Studies
- Test No. 453 : Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies
- Test No. 436 : Acute Inhalation Toxicity ? Acute Toxic Class Method
- Test No. 437 : Bovine Corneal Opacity and Permeability Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- Test No. 438 : Isolated Chicken Eye Test Method for Identifying Ocular Corrosives and Severe Irritants
- Test No. 441 : Hershberger Bioassay in Rats
- Test No. 455 : The Stably Transfected Human Estrogen Receptor-alpha Transcriptional Activation Assay for Detection of Estrogenic Agonist-Activity of Chemicals
- Test No. 407 : Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents
- Test No. 425 : Acute Oral Toxicity: Up-and-Down Procedure
- Test No. 426 : Developmental Neurotoxicity Study
- Test No. 440 : Uterotrophic Bioassay in Rodents
- Test No. 435 : In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion
- Test No. 427 : Skin Absorption: In Vivo Method
- Test No. 428 : Skin Absorption: In Vitro Method
- Test No. 430 : In Vitro Skin Corrosion: Transcutaneous Electrical Resistance Test (TER)
- Test No. 431 : In Vitro Skin Corrosion: Human Skin Model Test
- Test No. 432 : In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test
- Test No. 404 : Acute Dermal Irritation/Corrosion
- Test No. 405 : Acute Eye Irritation/Corrosion
- Test No. 420 : Acute Oral Toxicity - Fixed Dose Procedure
- Test No. 423 : Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method
- Test No. 414 : Prenatal Development Toxicity Study
- Test No. 416 : Two-Generation Reproduction Toxicity

- Test No. 408 : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents
- Test No. 409 : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Non-Rodents
- Test No. 424 : Neurotoxicity Study in Rodents
- Test No. 471 : Bacterial Reverse Mutation Test
- Test No. 473 : In vitro Mammalian Chromosome Aberration Test
- Test No. 474 : Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test
- Test No. 475 : Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test
- Test No. 476 : In vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test
- Test No. 483 : Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test
- Test No. 486 : Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells  
in vivo
- Test No. 422 : Combined Repeated Dose Toxicity Study with the  
Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
- Test No. 418 : Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances Following  
Acute Exposure
- Test No. 419 : Delayed Neurotoxicity of Organophosphorus Substances: 28-day  
Repeated Dose Study
- Test No. 421 : Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test
- Test No. 406 : Skin Sensitisation
- Test No. 401 : Acute Oral Toxicity
- Test No. 402 : Acute Dermal Toxicity
- Test No. 479 : Genetic Toxicology: In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in  
Mammalian Cells
- Test No. 480 : Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Gene Mutation Assay
- Test No. 481 : Genetic Toxicology: *Saccharomyces cerevisiae*, Mitotic Recombination  
Assay
- Test No. 482 : Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA  
Synthesis in Mammalian Cells in vitro
- Test No. 484 : Genetic Toxicology: Mouse Spot Test
- Test No. 485 : Genetic toxicology, Mouse Heritable Translocation Assay
- Test No. 477 : Genetic Toxicology: Sex-Linked Recessive Lethal Test in *Drosophila  
melanogaster*
- Test No. 478 : Genetic Toxicology: Rodent Dominant Lethal Test
- Test No. 415 : One-Generation Reproduction Toxicity Study
- Test No. 410 : Repeated Dose Dermal Toxicity: 21/28-day Study
- Test No. 411 : Subchronic Dermal Toxicity: 90-day Study

## 資料-10 化粧品の安全性評価に関するガイダンス

欧州 SCCS (the Scientific committee on consumer Safety:消費者安全科学委員会) より化粧品有効成分の安全性評価に係わる試験のガイダンス第9版 2015年が 2016年に公開されている。

[http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_190.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf)

安全性試験としては以下の試験に関する解説が含まれる。

1. トキシコキネティクス (動態) : Toxicokinetics (ADME)
2. 急性毒性 (単回投与毒性) : Acute toxicity
3. 腐蝕性及び刺激性 : Corrosion and irritation
4. 反復投与毒性 : Repeated dose toxicity
5. 生殖毒性 : Reproductive toxicity
6. 変異原性/遺伝毒性 : Mutagenicity / Genotoxicity
7. がん原性 : Carcinogenicity
8. 光誘発性毒性 : Photo-induced toxicity
9. 臨床成績 : Human data

次頁より原文の目次並びに Appendix 4 (各種試験の OECD ガイドライン) を示す。詳細は原文を参照ください。

---

**TABLE OF CONTENTS**


---

ACKNOWLEDGMENTS.....	II
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>2. THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY</b> .....	3
2-1 Historical background.....	3
2-2 Mandate.....	4
2-3 Rules of Procedure.....	5
2-4 Outcome of discussions.....	6
2-4.1 The "Notes of Guidance".....	6
2-4.2 Cosmetic substances included in Annexes II, III, IV, V and VI of Regulation (EC) No 1223/2009.....	7
2-4.3 General issues taken up in the "Notes of Guidance".....	8
<b>3. SAFETY EVALUATION OF COSMETIC INGREDIENTS</b> .....	9
3-1 Introduction.....	9
3-2 Safety evaluation procedure of cosmetic substances as applied by the SCCS.....	11
3-3 Chemical and physical specifications of cosmetic ingredients, functions and uses.....	13
3-3.1 Chemical identity.....	14
3-3.2 Physical form.....	14
3-3.3 Molecular weight.....	14
3-3.4 Identification and purity of the chemical and isomer composition.....	14
3-3.5 Characterisation of the impurities or accompanying contaminants.....	15
3-3.6 Relevant physicochemical specifications.....	15
3-3.7 Solubility.....	15
3-3.8 Partition coefficient (Log P <sub>ow</sub> ).....	16
3-3.9 Homogeneity and stability.....	16
3-3.10 Functions and uses.....	16
3-4 Relevant toxicological studies on cosmetic ingredients.....	16
3-4.1 Toxicokinetics (ADME).....	19
3-4.2 Acute toxicity.....	26
3-4.3 Corrosion and irritation.....	26
3-4.5 Repeated dose toxicity.....	34
3-4.6 Reproductive toxicity.....	36
3-4.7 Mutagenicity / Genotoxicity.....	37
3-4.8 Carcinogenicity.....	39
3-4.9 Photo-induced toxicity.....	40
3-4.10 Human data.....	42

3-4.11 Human Biomonitoring.....	43
3-5 Toxicological data required for inclusion of a substance in one of the Annexes to Regulation (EC) No 1223/2009.....	45
3-5.1 General requirements .....	45
3-5.2 Special case of substances with a very low dermal bioavailability.....	45
3-5.3 Specific Requirements for Safety Assessment of Ingredients of Natural Origin.....	47
3-6 Potential endocrine disruptors .....	47
3-7 CMR-substances .....	49
3-8 Nanomaterials .....	49
3-9 Identification of mineral, animal, botanical and biotechnological ingredients in a cosmetic product.....	54
3-10 Animal-derived cosmetic substances, incl. BSE-issues .....	55
3-11 The specific assessment of hair dyes and hair dye components.....	56
3-12 General principles for the calculation of the Margin of Safety and lifetime cancer risk for a cosmetic ingredient.....	58
3-13 The Threshold of Toxicological Concern (TTC) .....	68
3-14 Aspects to consider with respect to the risk assessment for the inhalation route.....	70
<b>4. SAFETY EVALUATION OF FINISHED COSMETIC PRODUCTS.....</b>	<b>73</b>
4-1 Introduction.....	73
4-2 Categories of cosmetic products and exposure levels in use .....	74
4-3 Guidelines for the safety evaluation of finished cosmetic products.....	82
4-3.1 Introduction.....	82
4-3.2 Toxicological profile of the substances.....	83
4-3.3 Stability and physical and chemical characteristics of the finished cosmetic product.....	83
4-3.4 Evaluation of the safety of the finished product.....	83
4-3.5 Safety assessment of sprayable products.....	84
4-4 Guidelines on microbiological quality of the finished cosmetic product.....	85
4-4.1 Preamble .....	85
4-4.2 Quantitative and qualitative limits .....	85
4-4.3 Challenge testing .....	86
4-4.4 Good Manufacturing Practice (GMP).....	86
<b>5. REFERENCE LIST .....</b>	<b>88</b>
<b>APPENDIX 1: LISTS OF SUBSTANCES .....</b>	<b>120</b>
1. Introduction.....	120
2. Annexes II, III, IV, V and VI to the Cosmetic Products regulation	120
3. Inventory of substances used in cosmetic products .....	120
4. CosIng - EC information on cosmetic substances.....	122
5. Part 3 of Annex VI to Regulation (EC) No 1272/2008.....	122

---

<b>APPENDIX 2: STANDARD FORMAT OF THE OPINIONS .....</b>	<b>123</b>
<b>APPENDIX 3: ANIMAL TESTING: INTERFACE BETWEEN REACH AND COSMETICS REGULATIONS.....</b>	<b>132</b>
<b>APPENDIX 4: CONCEPTUAL FRAMEWORK FOR TESTING AND ASSESSMENT OF ENDOCRINE DISRUPTORS.....</b>	<b>133</b>
<b>APPENDIX 5: CMR GUIDANCE ON SAFE USE OF CMR SUBSTANCES IN COSMETIC PRODUCTS.....</b>	<b>135</b>
<b>ABBREVIATIONS AND GLOSSARY OF TERMS.....</b>	<b>138</b>

## 資料-11

The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database:

<http://www.eupfi.org/step-database-info/>

医薬品添加物 42 品目について小児における安全性に係わる臨床並びに非臨床試験の文献情報が収載されている。非臨床試験では動物種、試験開始時年齢/週齢、性別、投与経路、投与量、投与期間等で検索できる。

収載 42 品目は以下の通り。

Alcohol, alpha-Cyclodextrin, Aspartame, Benzalkonium Chloride, Benzoic Acid, Benzyl Alcohol, beta-Cyclodextrin, Butylated Hydroxyanisole, Butylparaben, Carboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose Sodium, Crospovidone, Ethylparaben, gamma-Cyclodextrin, Glycerol Monocaprylate [Capmul MCM C8], Hypromellose, Lactose, Mannitol, Methylparaben, Microcrystalline Cellulose, Polyethylene Glycol, Polysorbate 20, Polysorbate 40, Polysorbate 60, Polysorbate 65, Polysorbate 80, Povidone, Propylene Glycol, Propylparaben, Saccharin, Saccharin Sodium, Sodium Benzoate, Sodium Lauryl Sulfate, Sodium Metabisulphite, Sorbic acid, Sorbitol, Sucralose, Vitamin E, Polyethylene Glycol, Succinate, Xanthan Gum, Xylitol

2016 年 7 月には以下の 10 品目が追加予定と報告されている。

Boric acid, Citric acid, Colloidal Silicon Dioxide, Butylated hydroxytoluene (BHT), L-proline, Polaxmers, Maltitol, Magnesium Stearate, Sucrose, Trehalose

データベースに係わる検索画面等を以下に示す。

### 1. 機能一覧



ログイン画面は以下の URL

<http://pharmacyapp-a.ucl.ac.uk:8080/eupfi/appDirectLink.do?appFlag=login>

## 2. 事例 : Carboxymethylcellulose sodium について検索

Excipient Name: Carboxymethylcellulose Sodium

Synonyms (as per the Handbook of Excipients): CMC sodium, Carbose D, Carmellosum natricum, Cellulose gum, SCMC

CAS Registry Number: 9004-32-4

Function: Adsorbent, Emulsifying agent, Suspending agent, Tablet and capsule binder, Tablet and capsule disintegrant

Submit | Reset | Search FOR Excipients

glycol), or by CAS Number ( eg. 57-55-6), by synonym ( eg 1,2 propanediol) or by function ( eg. solvent)

Select from drop down or enter minimum of 3 characters to populate suggestions.

If you don't find the excipient in the excipient name box , try searching in synonyms.

For Multiple Excipient/ Function Selection: Please use "Ctrl" or "Mouse click & drag" to select multiple search terms. OR please use "+" icon to open excipients list box for selection.

Progressive search will be based and filtered on the values already selected in dropdowns.

If you've selected a large dataset the results could take some time to load.

Refine your search

## 3. 検索結果

General Information | [Excipient Chem ID](#)

Excipient Name: Carboxymethylcellulose Sodium  
CAS Number: 9004-32-4

Excipient Function/Role :  
Pharmacopoeial Status :  
Regulatory Status :  
Key Synonyms :  
Acceptable Daily Intake("as published in literature") :  
Revision Date :

Clinical Data (8) | Non Clinical Data (14) | Invitro Data (0) | Regulatory & other information (12) | References Reviews (4)

Show/Hide Non Clinical Columns | Clear All Filters on Non Clinical Data | Export Filtered Non Clinical Data

Ref ID	Excipient Name	Study Type	Species
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Acute Toxicity (0 to 14 days)	Rat
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Rat
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Dog
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Guinea pig

## 4. 検索結果を大画面で表示

Ref ID	Excipient Name	Study Type	Species	Sex	Age	Age Group	Strain	Sex / Constitution	Dose	Route of Administration	Number of Treatments	Duration	Frequency	Special Notes
2116	Carboxymethylcellulose Sodium	Acute Toxicity (0 to 14 days)	Rat	Male	12	12	Wistar-Kyoto	Male	1000 mg/kg	Oral	1	14 days	Once daily	LD50
2116	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Rat	Male	12	12	Wistar-Kyoto	Male	1000 mg/kg	Oral	1	90 days	Once daily	LD50
2116	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Dog	Male	12	12	Beagle	Male	1000 mg/kg	Oral	1	90 days	Once daily	LD50
2116	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Guinea pig	Male	12	12	Guinea pig	Male	1000 mg/kg	Oral	1	90 days	Once daily	LD50



5. 検索結果の左側画面

Clinical Data (8) Non Clinical Data (14) Invitro Data (0) Regulatory & other information (12) Reviews (4) Unique References				
Show/Hide Non Clinical Columns				
Ref ID	Excipient Name	Study Type	Species	Age Category
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Acute Toxicity (0 to 14 days)	Rat	Unspecified
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Rat	Unspecified
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Dog	Adult
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Guinea pig	Unspecified

6. 検索結果の右側画面

Clinical Data (8) Non Clinical Data (14) Invitro Data (0) Regulatory & other information (12) Reviews (4) Unique References				
Show/Hide Non Clinical Columns				
Age Units	Gender	Dose / Concentration	Dose Units	Route of Exposure or Adm
Unspecified	Unspecified	15	ml	Oral
Unspecified	Unspecified	1, 0.5, 0.1	g/kg	Oral
Weeks	Unspecified	0.5, 1	g	Oral
Unspecified	Male and Female	0.5, 1	g	Oral

6. 文献情報は最下段に表示

Clinical Data (8) Non Clinical Data (14) Invitro Data (0) Regulatory & other information (12) Reviews (4) Unique References									
Show/Hide Non Clinical Columns									
Ref ID	Excipient Name	Study Type	Species	Age Category	Age	Age Units	Gender	Dose / Concentration	
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Acute Toxicity (0 to 14 days)	Rat	Unspecified	Unspecified	Unspecified	Unspecified	15	
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Rat	Unspecified	Unspecified	Unspecified	Unspecified	1, 0.5, 0.1	
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Dog	Adult	12	Weeks	Unspecified	0.5, 1	
<a href="#">2116</a>	Carboxymethylcellulose Sodium	Chronic Toxicity (> 90 days)	Guinea pig	Unspecified	Unspecified	Unspecified	Male and Female	0.5, 1	

Ref ID	Reference	Title	Author	Reference Type	Year
2116	Shelanski HA, Clark AM. Physiological action of sodium carboxymethylcellulose on laboratory animals and humans. Food Research, 1948, 13(1), 29-35	Physiological action of sodium carboxymethylcellulose on laboratory animals and humans	Shelanski HA, Clark AM	Journal Article	1948

以上

資料-12

薬食発 1121 第 2 号  
平成 26 年 11 月 21 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長  
( 公 印 省 略 )

医薬品の承認申請について

医薬品の製造販売の承認申請の取扱いについては、「医薬品の承認申請について」（平成 17 年 3 月 31 日付け薬食発第 0331015 号医薬食品局長通知。以下「旧通知」という。）により取り扱ってきたところですが、薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）の施行に伴い、薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令（平成 26 年厚生労働省令第 87 号）において、承認申請書に添付すべき資料等に添付文書等記載事項に関する資料が追加されたことを踏まえ、今般、下記のとおり医薬品の製造販売の承認申請に関する取扱いを定めましたので、御了知の上、その適正な運用に努められるようお願いいたします。

この通知は、平成 26 年 11 月 25 日以降に行われる医薬品の承認申請について適用します。

なお、この通知の適用に伴い、旧通知は廃止いたします。

記

第 1 総則

- 1 医薬品の製造販売の承認については、薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）による改正後の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 14 条の規定に基づき、これを製造販売しようとする者から申請があった場合に、申請に係る医薬品の成分・分量、用法・用量、効能・効果、副作用等に関する所要の審査を行った上で、厚生労働大臣が品目ごとにその承認を与える

こととされており、承認申請にあたっては、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により、申請に係る医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要がある。

2 この通知において用いる用語は以下のとおりとする。

- (1) 新医薬品とは、法第14条の4第1項第1号に規定する新医薬品をいう。
- (2) 医療用医薬品とは、医師若しくは歯科医師によって使用され又はこれらの者の処方せん若しくは指示によって使用されることを目的として供給される医薬品をいう。

また、次のいずれかに該当する医薬品は、原則として医療用医薬品として取扱うものとする。

ア 処方せん医薬品、毒薬又は劇薬。ただし、毒薬、劇薬のうち、人体に直接使用しないもの（殺虫剤等）を除く。

イ 医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用しなければ重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれのある疾患を適応症にもつ医薬品

ウ その他剤形、薬理作用等からみて、医師、歯科医師が自ら使用し、又は医師、歯科医師の指導監督下で使用することが適当な医薬品

- (3) 要指導医薬品とは、法第4条第5項第3号に規定する要指導医薬品をいう。
- (4) 一般用医薬品とは、法第4条第5項第4号に規定する一般用医薬品をいう。
- (5) 新有効成分含有医薬品とは、既に製造販売の承認を与えられている医薬品及び日本薬局方に定められている医薬品（以下「既承認医薬品等」という。）のいずれにも有効成分として含有されていない成分を有効成分として含有する医薬品をいう。
- (6) 新投与経路医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分は同一であるが、投与経路（経口、皮下・筋肉内、静脈内、経皮、経直腸、経膈、点眼、点耳、点鼻、吸入等の別をいう。）が異なる医薬品をいう。
- (7) 新効能医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なる医薬品をいう。
- (8) バイオ後続品とは、既に販売承認を与えられているバイオテクノロジー応用医薬品と同等／同質の医薬品をいう。
- (9) 新剤形医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬剤学的な変更により用法等が異なるような新たな剤形の医薬品をいう。ただし、(11)に規定する剤形追加に係る医薬品は除く。
- (10) 新用量医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なる医薬品をいう。
- (11) 剤形追加に係る医薬品とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・

- 効果及び用法・用量は同一であるが、剤形又は含量が異なる医薬品をいう。
- (12) 配合剤とは、有効成分を二以上含有する医薬品をいう。
- (13) 新医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分又はその配合割合が異なる医療用医薬品たる配合剤をいう。ただし、(14)に規定する類似処方医療用配合剤及び総合消化酵素並びに作用が緩和なパップ剤等のうち総合的に評価して新規性がないと判断されるものは除く。
- (14) 類似処方医療用配合剤とは、日本薬局方に収められている配合剤及び医療用医薬品として製造販売の承認を与えられている配合剤とその有効成分及びその配合割合が類似していると判断される医療用医薬品たる配合剤をいう。
- (15) 生物製剤等とは、生物学的製剤基準に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤、組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品をいう。
- (16) 要指導（一般用）新有効成分含有医薬品とは、要指導医薬品及び一般用医薬品（以下「要指導・一般用医薬品」という。）のうち、新有効成分含有医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品の有効成分として含有されていない成分を含有するものをいう。
- (17) 要指導（一般用）新投与経路医薬品とは、要指導・一般用医薬品のうち、新投与経路医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分は同一であるが、投与経路が異なるものをいう。
- (18) 要指導（一般用）新効能医薬品とは、要指導・一般用医薬品のうち、新効能医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、効能・効果が異なるものをいう。
- (19) 一般用（要指導）新剤形医薬品とは、新剤形医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、徐放化等の薬剤学的な変更により用法等が異なるような新たな剤形のものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものいう。
- (20) 一般用（要指導）新用量医薬品とは、新用量医薬品以外であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分及び投与経路は同一であるが、用量が異なるものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものいう。
- (21) 一般用（要指導）新配合剤とは、既承認の要指導・一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認の要指導・一般用医薬品と有効成分の組合せが異なる医薬品のうち、有効成分の組合せが類似していると判断されるもの以外のものであり、要指導医薬品又は一般用医薬品のいずれかに区分されるものいう。具体的には、平成 20 年 3 月 31 日付薬食発第 0331053 号医薬食品局長通知の記の第二の 1 の（1）①のアか

- らカの医薬品は、一般用（要指導）新配合剤に該当する。
- (22) 類似処方一般用配合剤とは、既承認一般用医薬品の有効成分として含有されている成分からなる医薬品であって、既承認一般用医薬品と有効成分の組合せが類似処方の一般用医薬品をいう。
- (23) 類似剤形一般用医薬品とは、新剤形医薬品以外であって、既承認一般用医薬品と有効成分、投与経路及び効能・効果は同一であるが、剤形が異なる一般用医薬品のうち、（19）に該当しないものをいう。
- (24) その他の一般用医薬品とは、一般用医薬品であって、（1）から（23）に該当しないものをいう。

## 第2 承認申請書に添付すべき資料

- 1 承認申請書に添付すべき資料を作成するための試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び申請資料の信頼性の基準を遵守するとともに、十分な設備のある施設において、経験のある研究者により、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、適正に実施されたものでなければならない。
- 2 承認申請書に添付すべき資料は、原則として邦文で記載されたものでなければならない。ただし、原文が英文で記載されたものであれば、その原文及び日本語要約を提出することで差し支えない。
- 3 承認申請書に添付すべき資料の編集方法及び当該資料を作成するための試験の指針は、必要に応じ別途定めるものとする。
- 4 薬事法等の一部を改正する法律及び薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令の施行に伴う関係省令の整備等に関する省令（平成26年厚生労働省令第87号）による改正後の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第40条第1項第1号に列記されている資料の内容は、概ね別表1の右欄に掲げる資料とする。
- 5 承認申請書に添付すべき資料の範囲は、原則として別表2左欄の区分に従い、同表右欄に示す資料とする。  
 この場合において分類区分を判定し難い場合には、資料要求数が多い区分によることとし、二以上の区分にまたがる場合には、各々の区分において必要とされる資料を必要とする。ただし、資料作成のための試験が技術的に実施不可能な場合及び当該医薬品の種類、用法等からみて実施する意味がないと考えられる場合は、当該資料の添付を要しない。
- 6 別表2－（1）の（1）から（9の2）に該当する医薬品及び別表2－（2）の（1）から（7）－②に該当する医薬品にあつては、添付した資料の内容を適確かつ簡潔にまとめ、また、効能・効果、用法・用量、使用上の注意の案及びそれらの設定理由に関する情報を盛り込んだ資料概要を提出するものとする。

る。なお、資料概要は、原則として邦文で記載されたものでなければならない。

- 7 新医薬品とその成分・分量、用法・用量及び効能・効果が同一性を有すると認められる医薬品を当該再審査期間中に申請する場合にあっては、当該新医薬品と同等又はそれ以上の資料の添付を必要とする。
- 8 要指導・一般用医薬品であって、法第 79 条の規定に基づき使用時の安全性に関する調査の実施を課せられている医薬品とその成分・分量、用法・用量及び効能・効果が同一性を有すると認められる医薬品を当該調査期間中に申請する場合にあっては、当該調査の実施を課せられている医薬品と同等又はそれ以上の資料の添付を必要とする。
- 9 前記 7 又は 8 に該当する場合であっても、法第 14 条第 9 項に基づく承認事項の一部変更承認申請の場合には、その事由により添付すべき資料の一部について添付を要しないものとする事ができる。
- 10 既承認医薬品等の添加物として使用前例のない添加物を配合する場合又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合には、当該添加物の品質、安全性等に関する資料を併せて提出することを必要とする。
- 11 体外診断用医薬品の承認申請書に添付すべき資料については、昭和 60 年 6 月 29 日付薬発第 662 号薬務局長通知「体外診断用医薬品の取扱いについて」による。
- 12 専ら疾病の診断に使用されることが目的とされる医薬品であって人の皮膚にはり付けられるもの及び殺虫剤又は殺菌消毒剤であって人体に直接使用しないものの承認申請書に添付すべき資料については、前記にかかわらず別途示すこととする。

### 第 3 通知の改正について

- 1 既存の通知等については、別途の通知等が発出されない限り、「薬事法」とあるのは「医薬品医療機器等法」と、「一般用医薬品」とあるのは「要指導・一般用医薬品」と読み替えるなど、必要な読替えを行った上で、引き続き適用されるものであること。
- 2 通知等については、必要に応じ、改正後の法に対応した改正等も併せて行うものとする。

別表 1

左 欄	右 欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯 に関する資料 2 外国における使用状況 // 3 特性及び他の医薬品との比較検討等 //
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 // 2 製造方法 // 3 規格及び試験方法 //
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 // 2 苛酷試験 // 3 加速試験 //
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 // 2 副次的薬理・安全性薬理 // 3 その他の薬理 //
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 // 2 分布 // 3 代謝 // 4 排泄 // 5 生物学的同等性 // 6 その他の薬物動態 //
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 // 2 反復投与毒性 // 3 遺伝毒性 // 4 がん原性 // 5 生殖発生毒性 // 6 局所刺激性 // 7 その他の毒性 //
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績 //
チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料	添付文書等記載事項 //

別表 2 - (1) 医療用医薬品

左 欄	右 欄							
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6 7		
(1) 新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○○△○△△	○	○
(2) 新医療用配合剤	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×××△×	○	○
(3) 新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×△○△△	○	○
(4) 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△△×△	×××××××	○	○
(5) 新剤形医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○	○
(6) 新用量医薬品	○○○	×××	×××	○××	○○○○×△	×××××××	○	○
(7) バイオ後続品	○○○	○○○	○△△	○××	△△△△×△	△○×××△△	○	○
(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの) (8の2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)	○○○	×○○	△△○	×××	××××○×	×××××××	×	○
(9) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中のもの) (9の2) 類似処方医療用配合剤 (再審査期間中でないもの)	○○○	×○○	○○○	△△×	××××××	○△×××△×	○	○
(10) その他の医薬品 (再審査期間中のもの) (10の2) その他の医薬品 ( (10) の場合あって、生物製剤 等の製造方法の変更に係るも の) (10の3) その他の医薬品 (再審査期間中でないもの) (10の4) その他の医薬品 ( (10の3) の場合あって、生物製 剤等の製造方法の変更に係る もの)	×××	×△○	××○	×××	××××○×	×××××××	×	○ 1)

注 1) 右欄の記号及び番号は別表 1 に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

注 2) 右欄注の 1) については下記のとおりであること。

- 1) 製造方法の変更又は試験方法の変更等、添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない。



別表 2 - (2) 要指導・一般用医薬品

左 欄	右 欄							
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト	チ
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6 7		
(1) 新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○○×△	○○○△○△△	○	○
(2) 新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○○×△	○○×△○△△	○	○
(3)-① 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△△×△	×××××××	○	○
(3)-② 新剤形医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○○×△	×××××××	○	○
(3)-③ 新用量医薬品	○○○	×××	×××	×××	○○○○×△	×××××××	○	○
(4) 要指導（一般用）新有効成分含有医薬品	○○○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	△△×××△△	○	○
(5)-① 要指導（一般用）新投与経路医薬品	○○○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	△△×××△△	○	○
(5)-② 要指導（一般用）新効能医薬品	○○○	×××	×××	×××	△×××××	×××××××	○	○
(5)-③ 一般用（要指導）新剤形医薬品	○○○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	×××××××	○	○
(5)-④ 一般用（要指導）新用量医薬品	○○○	×××	×××	×××	△×××××	×××××××	○	○
(6) 一般用（要指導）新配合剤	○○○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	△△×××△×	○	○
(7)-① 類似処方一般用配合剤	××○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	△△×××××	×	○
(7)-② 類似剤形一般用医薬品	××○	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	△×××××	×××××××	×	○
(8) その他の一般用医薬品 (承認基準品目等)	××○ <sub>1)</sub>	××○	△×△ <sub>2)</sub>	×××	××××××	×××××××	×	×

注 1) 右欄の記号及び番号は別表 1 に規定する資料の記号及び番号を示し、原則として、○は添付を×は添付の不要を△は個々の医薬品により判断されることを意味するものとする。

注 2) 右欄注の 1) から 2) については下記のとおりであること。

- 1) 承認基準に適合する医薬品については、承認基準と申請品目の有効成分及びその分量に関する対比表を添付することにより、承認基準に適合する医薬品以外については、処方設計の根拠及び有効性・安全性等について十分説明すること。
- 2) 加速試験により 3 年以上の安定性が推定されないものについては長期保存試験成績が必要である。

ただし、申請時において長期保存試験により、暫定的に 1 年以上の有効期間を設定できるものについては、長期保存試験の途中であっても承認申請して差し支えないこと。その場合、申請者は、承認時までにはその後引き続き試験した長期保存試験の成績を提出するものとする。

資料-13

薬食審査発 1121 第 12 号  
平成 26 年 11 月 21 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について

医薬品の製造販売の承認申請の取扱いについては、平成 26 年 11 月 21 日付け薬食発 1121 第 2 号医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」（以下「局長通知」という。）により通知されたところですが、その細部の取扱い等については下記によることとしましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し指導方御配慮願います。

記

1 承認申請書に添付すべき資料の取扱い

承認申請書に添付すべき資料（以下「添付資料」という。）については局長通知別表 1 及び 2 に示したとおりであるが、その細部の取扱いは以下のとおりとする。

(1) 局長通知別表 1 のロ 2 について

局長通知別表 2 - (1) 医療用医薬品左欄の (8 の 2) 、 (9 の 2) 及び (10 の 3) 及び別表 2 - (2) 要指導・一般用医薬品左欄の (1) 、 (2) 、 (3) - ①、 (3) - ②及び (3) - ③にあつては、当面の間、「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請資料に添付すべき資料の作成要領について」（平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号）の別紙 3 を参考に作成すること。

(2) 局長通知別表 1 のニについて

ア 副次的薬理に関する資料とは、期待した治療標的に関連しない被験物

質の作用又は効果の機序に関する資料をいう。

イ 安全性薬理に関する資料とは、医薬品に対する暴露に関連した生体の生理機能における望ましくない薬理学的作用に関する資料をいう。

ウ その他の薬理に関する資料には、薬力学的薬物相互作用に関する資料が含まれる。

(3) 局長通知別表 1 のへ7について

その他の毒性に関する資料には、抗原性に関する資料及び依存性に関する資料が含まれる。

(4) 局長通知別表 1 のトについて

臨床試験成績に関する資料については、局長通知記の第 2 の 3 に基づき定められた指針等を参考に、申請医薬品の有効性及び安全性を評価するに足る症例数における試験成績を提出すること。なお、希少疾病用医薬品については、目的とする疾病の患者数が少ないことに鑑み、実施可能な症例数において有効性及び安全性が確認できる試験成績でよいものとする。

(5) 局長通知別表 2 - (1) 医療用医薬品について

ア (6) に該当する医薬品のニ1及びホ1～4の資料については、既承認医薬品等の承認申請の際に提出された資料が利用可能な場合がある。

イ (8の2) に該当する医薬品のうち、既承認医薬品等と剤形が同一の医薬品を当該既承認医薬品等の再審査期間（既承認医薬品等と有効成分若しくはその配合割合又は投与経路が異なることにより付された再審査期間に限る。）終了後に申請する場合は、「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン」（平成9年5月28日付け薬審第425号）は適用されず、ハ1及び2の資料を添付することは要しない。

ウ (8) 及び (8の2) に該当する医薬品のホ5の資料の収集・作成に当たっては、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日付け医薬審第487号）及び「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成13年5月31日付け医薬審第783号）を参考にすること。

エ (10) から (10の4) に該当する医薬品の資料については、添付が不要とされたものであっても、個々の医薬品により添付が必要となる場合がある。

オ 放射性医薬品については、科学的に正当な理由が示される場合には、ニの資料及びへの資料の一部の添付を省略することができる。なお、非放射性標識用成分として新物質を含有する医薬品も(1)に分類される。

カ 生物製剤等については、科学的に正当な理由が示される場合には、ニ、

ホ及びへの資料の一部の添付を省略することができる。

キ 専ら疾病の診断に使用されることが目的とされる医薬品であつて人の皮膚にはり付けられるもの（パッチテスト用医薬品）の添付資料の範囲は、原則として本通知別表 1 - (1) 右欄に掲げる資料とする。また、平成 3 年 4 月 17 日付け薬発第 471 号「パッチテスト用医薬品の取り扱いについて」及び同日付け薬審第 195 号「パッチテスト用医薬品の取扱いについて」を参考にすること。

(6) 局長通知別表 2 - (2) 要指導・一般用医薬品について

ア (4) に該当する医薬品については、当該有効成分の有効性及び安全性に関する資料を含めること。

イ 要指導・一般用医薬品のうち、厚生労働大臣が承認の際に指示した使用時の安全性に関する調査期間中に申請される当該要指導・一般用医薬品と同一又は同等とみなされる医薬品については、当該要指導・一般用医薬品と同じ申請区分に該当し、同等又はそれ以上の資料を必要とする。

ウ 要指導・一般用医薬品の使用時の安全性に関する調査終了後に申請される医薬品であつて、当該要指導・一般用医薬品と有効成分及びその分量、用法・用量、効能・効果並びに剤形が同一又は剤形の相違が軽微のものについては、(8) に該当する。ただし、ミノキシジル及びニコチンほか、同様のリスクが考えられるものについては、当分の間、生物学的同等性に関する資料を必要とする。

エ (7) - ①類似処方一般用配合剤に該当する場合であつて、関連成分の配合による薬理作用の増強がないことを既存の資料や非臨床試験において示すことが困難な場合や漢方処方にビタミン等を配合する場合にあつては、臨床試験結果の資料を必要とする。

(7) 殺虫剤・殺菌消毒剤について

ア 殺虫剤又は殺菌消毒剤であつて人体に直接使用しないものの添付資料の範囲は、原則として本通知別表 1 - (2) 右欄に掲げる資料とする。

イ (1) に該当する殺虫剤又は殺菌消毒剤のニ 2 の資料については、「一般薬理試験ガイドライン」(平成 3 年 1 月 29 日付け薬新薬第 4 号薬務局新医薬品課長通知の別添) を資料を作成するための指針とすることで差し支えないこと。また、(2) に該当する殺虫剤又は殺菌消毒剤のニ 1 の資料については、基礎及び実地における効力を裏付ける試験に関する資料であること。さらに、へ 6 の資料については、皮膚粘膜刺激試験及び皮膚アレルギー試験に関する資料であること。

ウ (1) に該当する殺虫剤のニ 1 の資料については、各対象害虫を用いての二ヶ所以上での試験に関する資料であること。ただし、殺ハエ効力

試験成績のある場合には殺蚊効力試験成績に関する資料を、殺ごきぶり効力試験成績のある場合にはトコジラミ、ノミ及びイエダニの殺虫効力試験成績に関する資料をそれぞれ省略することができる。また、殺虫主剤の長期にわたる自然蒸散による効果を目的とした殺虫剤については、昭和44年6月9日付け薬製第227号「蒸散剤の取扱いについて」の規定を併せ適用する。

エ (2)に該当する殺菌消毒剤については、殺菌消毒対象物における当該医薬品の残留性に関する資料を含めること。

(8) 新添加物を含有する医薬品について

ア 局長通知記の第2の10に該当する新添加物を含有する医薬品を申請する場合にあっては、当該添加物の起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料、製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料、安定性に関する資料、毒性に関する資料を添付すること。

イ 安定性に関する資料については、合理的な理由があれば、当該添加物の製剤中での安定性を示す資料をもってそれに代えることができる。

ウ 毒性に関する資料については、信頼できる実験であれば、公表文献を使用可能である。

2 添付資料の省略の取扱い

次に掲げる事項に該当する場合には、添付資料の一部を省略することが可能である。

(1) 塩、エステルについて

有効成分の活性（有効性及び毒性）本体の化学的基本骨格が既承認医薬品等と同一（すなわち、酸塩又は金属塩であって酸又は金属が異なるもの、エステルであって活性本体でないアルコール基又は酸基が異なるもの）であり、効能・効果、用法・用量、毒性、副作用、薬理作用等が当該既承認医薬品等とほぼ同等と推定される医薬品については、当該有効成分と既承認医薬品等との体内動態（特に吸収）の類似の程度により、原則として以下の添付資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

ア 毒性

反復投与毒性（長期）、生殖発生毒性、がん原性に関する資料

イ 薬理作用

効力を裏付ける試験、副次的薬理・安全性薬理に関する資料

ウ 吸収、分布、代謝、排泄

分布、代謝、排泄に関する資料

## (2) 投与経路の変更

### ア 毒性

投与経路の変更により、変更前の投与経路に比し医薬品の全身への暴露が増大しない場合には、原則として反復投与毒性（長期）、生殖発生毒性、がん原性に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

なお、投与経路の変更に伴い当該医薬品が長期に使用されるようになる場合には、相応の期間の反復投与毒性に関する資料及び必要に応じがん原性に関する資料を提出する必要がある。

### イ 吸収、分布、代謝、排泄

原則として、医薬品が体循環血中に入った後の分布、代謝、排泄に関する資料が省略可能である。この場合には、省略の正当性を裏付ける資料を併せて提出すること。

## 3 試験の指針

局長通知記の第2の3に規定する試験の指針については、別途、審査管理課長通知等で示しているものを参照すること。

なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもこれらの指針に示された方法を固守する必要はない。また、今後、必要に応じこれらの指針の見直し又は新たな指針の制定を行う。

## 4 医療用配合剤の取扱い

### (1) 配合剤の範囲

ア 配合剤とは、局長通知記の第1の2(10)に規定するとおり、有効成分を二以上含有する医薬品をいうが、ここにいう有効成分には医薬品添加物を含まない。ただし、医薬品添加物として配合した成分であっても、その分量が薬用量に近似のものは、原則として有効成分として取扱う。

イ 次のものは、原則として配合剤として取扱う。

① 二種以上の植物からの抽出物（漢方製剤を含む。）

ウ 次のものは、原則として単味製剤として取扱う。

① 合成生成物のうち、それぞれの成分を分離、精製することが困難であり、かつ、その操作を必要としないもの

② 同一植物の抽出エキス。ただし、その各部分（根、茎、葉等）における有効成分が著しく異なっているものを用いた抽出エキスを除く

(2) 医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。

- ① 輸液等用時調製が困難なもの
  - ② 副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの
  - ③ 患者の利便性の向上に明らかに資するもの
  - ④ その他配合意義に科学的合理性が認められるもの
- (3) 新医療用配合剤の申請に当たっては、配合された有効成分の配合理由の根拠を示す資料を提出すること。当該資料は原則として臨床試験及び動物試験によるものとする。ただし、既承認医薬品等とほぼ同等と判断され、しかも配合意義が学問的に確立していると考えられるものにあつては、当該資料の添付を省略できるものとする。また、漢方製剤については、適切な成書からの当該処方引用をもって配合理由の根拠を示す資料に代えることができるものとする。
- (4) 輸液、人工腎臓灌流液等であっても、新有効成分を配合するもの、配合割合を変化させることにより新たに特殊な病態の患者を対象とするもの等、総合的に評価して有効成分、配合割合等が既承認医薬品等と類似性を有すると認められないものは類似処方医療用配合剤に該当しない。

#### 5 共同開発における添付資料等の取扱い

- (1) 医薬品の開発を複数の者が共同して行う場合において、以下のア及びイに掲げる条件が満たされる場合には、当該複数の者のグループ（以下「共同開発グループ」という。）の構成員の全て又は一部の者が当該医薬品の承認申請を行う際に、他の構成員が作成した資料を用いることができるものとする。

ア 共同開発グループの各構成員が当該構成員以外の構成員が作成した資料の一切（当該資料の根拠となった資料を含む。）を利用できること及びその保管責任の履行につき当該構成員以外の構成員の協力が確保されていることをその内容に含む契約が当事者間で当該共同開発グループの全ての申請前に締結されていること。

イ 承認申請に際し、アに規定する契約書の写しが提出されること。

- (2) 共同開発グループの複数の者が共同開発に係る医薬品の承認申請を行う場合の添付資料の取扱いは以下のとおりとする。

ア 規格及び試験方法に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法（軽微変更事項が異なる場合を含む。）かつ同一処方（有効成分及び添加物の含量並びに剤形を含む。以下同じ。）による医薬品の承認申請を行う場合は、共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。製造方法が異なる場

合には、自己の承認申請に係る医薬品の品質が、資料を提出した構成員の医薬品と同一であることを自らの責任において確認し、その記録を保存しておくことでよい。

- ② 各申請者が有効成分の含量及び剤形が同一である医薬品の承認申請を行う場合は、試験方法が同一であれば、規格及び試験方法の設定根拠に関する資料については、共同開発グループの構成員の一人が作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。設定された試験方法に基づき設定された規格に適合することを確認する試験成績（実測値）に関する資料は、各申請者の承認申請に係る医薬品ごとに作成し、提出するものとする。

#### イ 安定性に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法かつ同一処方による医薬品であって包装材質及び形態が同一のものについて承認申請を行う場合は、共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者は、自己の承認申請に係る医薬品の安定性を自らの責任において確認し、その記録を保存しておくことでよい。
- ② 各申請者により複数の包装材質若しくは形態がある、又は処方若しくは剤形が異なる複数の製剤がある場合は、単一の申請者がこれら複数の製剤を申請する際に必要とされる安定性に関する資料が共同開発グループにおいて収集・作成され、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

#### ウ 毒性、薬理作用、吸収・分布・代謝・排泄（生物学的同等性を除く。）に関する資料

共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

#### エ 生物学的同等性に関する資料

- ① 各申請者が同一製造方法かつ同一処方による医薬品の承認申請を行う場合は、共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者は、自己の承認申請に係る医薬品が生物学的に同等であることを適切な試験により確認し、その記録を保存しておくことでよい。
- ② 各申請者が製造方法、処方又は剤形が異なる医薬品の承認申請を行う場合には、それらが生物学的に同等であることを適切な試験により確認し、その資料を提出するものとする。

#### オ 臨床試験成績に関する資料



共同開発グループの構成員の一人が資料を作成し、それが提出されれば、その他の各申請者はその写しを保存しておくことでよい。

- (3) 共同開発グループの一部の者が共同開発に係る医薬品の承認申請を行わなかった場合でも、当該未申請者は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第5項後段に基づく基準適合性の実地調査の対象となる。

## 6 承認申請書の記載事項

承認申請書の各欄の記載事項は、別に定めるもののほか、次によることとする。

### (1) 名称欄

ア 一般的名称は、単味生薬及び生物学的製剤基準に記載されている製剤の場合のみ記載すること。なお、我が国における一般的名称（JAN）の定まっていないものについては、併せて命名手続きをとること。

イ 販売名は、保健衛生上の危害の発生するおそれのないものであり、かつ、医薬品としての品位を保つものであること。また、医療用医薬品の販売名には、原則として剤形及び有効成分の含量（又は濃度等）に関する情報を付すこと。

### (2) 成分及び分量又は本質欄

成分又は本質については規格を設定することとし、有効成分又は有効本質以外の成分又は本質についてはその配合目的を記載すること。

### (3) 製造方法欄

平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」を参考に記載すること。

### (4) 貯蔵方法及び有効期間欄

製剤の承認事項のなかで、原薬のリテスト期間を設定することができること。

### (5) 規格及び試験方法欄

局長通知記の第2の3に基づき定められた指針等を参考に必要な項目を設定すること。

日本薬局方等公定書に記載の成分については、特別の理由がある場合を除いては、別紙規格でなく公定書の規格とすること。

### (6) 備考欄

ア 局長通知別表2左欄又は本通知別表1左欄に示された申請区分のいず

れに該当するものであるかを医療用又は要指導・一般用の別を含めて記載例に従い記載すること。

- ① 新効能医薬品たる医療用医薬品の場合  
(記載例) 申請区分 医療用医薬品 (4)
- ② 医療用医薬品の規格及び試験方法を変更する場合  
(記載例) 申請区分 医療用医薬品 (10)
- ③ 医療用後発品の場合  
(記載例) 申請区分 医療用医薬品 (10 の 3) (〇〇製薬製造販売の×××と同じ)
- ④ 要指導 (一般用) 新有効成分含有医薬品の場合  
(記載例) 申請区分 要指導・一般用医薬品 (4)
- ⑤ 新殺虫剤たる殺虫剤の場合  
(記載例) 申請区分 一般用医薬品・殺虫剤等 (2)

イ 新添加物を含有する医薬品を申請する場合には「新添加物含有」と記載すること。

ウ その他、日本薬局方収載品目、優先審査の適用を受けようとする品目、安定性試験継続中の品目若しくはキット製品を申請する場合又はコンパニオン診断薬等が併せて申請される場合はその旨を、また、共同開発により複数の者が申請する場合には他の共同申請者名を記載すること。

エ 医薬品医療機器等法第 14 条第 8 項に基づく承認事項一部変更承認申請の場合にあつては、変更内容の要旨 (変更前後の対比表及び当該変更理由) を記載すること。

オ 貯蔵方法、有効期間欄にリテスト期間を設定する場合には、その旨を記載すること。

カ 一般用医薬品にあつては、別に定める承認基準に基づき申請する場合には「〇〇〇製造販売承認基準による」と記載し、そのうち厚生労働大臣あて申請する場合にあつては、当該申請理由を簡潔に記載すること。

## 7 申請資料の編集方法等

- (1) 局長通知別表 2 - (1) 医療用医薬品の (1) から (8) まで、(9)、(10)、(10 の 2) 及び (10 の 4) に該当する医薬品の申請資料については、平成 13 年 6 月 13 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」によりまとめること。その他の医療用医薬品及び局長通知別表 2 - (2) 要指導・一般用医薬品の申請資料については、原則として以下の要領でまとめること。

- ① 概説表（別紙様式参照）
- ② 承認申請書（写）
- ③ 添付文書（案）
- ④ 証明書類（申請資料の収集・作成業務を統括する責任者の陳述書、GLP・GCP 関連資料、共同開発に係る契約書（写）等）
- ⑤ 承認申請書添付資料「資料概要」（症例一覧表、副作用症例一覧表等の別冊を含む。）
- ⑥ 添付資料一覧表
- ⑦ 添付資料（局長通知別表 2 に規定する資料）
- ⑧ その他参考となる資料

(2) 資料編集時は、以下の点に留意すること。

ア 規格及び試験方法に関する資料等における TLC 等の写真、毒性に関する資料等における組織写真等が不鮮明な場合には、当該写真をアルバムで別途提出すること。

イ 臨床試験成績に関する資料として提出される総括報告書には、付録文書のうち治験実施計画書及び症例記録用紙の見本を添付すること。この他の付録文書については、通常、申請資料に組み込む必要はないが、審査当局から要請があった場合には速やかに提出できるようにしておくこと。

ウ その他参考となる資料として、既承認医薬品等の効能追加、用法・用量の変更等に係る申請の場合には承認時の資料（承認書の写し、承認時の審査報告書、資料概要、添付資料一覧表等）を、また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談を受けた場合にはその記録に関する資料を添付すること。

エ 局長通知別表 2 - (1) に該当する医療用医薬品及び同通知別表 2 - (2) の (1) から (7) - ② に該当する要指導・一般用医薬品にあつては、局長通知別表 1 のチに定める法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料として、添付文書の案を提出すること。

なお、局長通知別表 2 - (1) の注 2 において、(10) から (10 の 4) に該当する医薬品の申請に際して、「添付文書の記載に変更を生じない内容に関する申請に限り、原則として、チの資料の添付は要しない」と、されているが、製造方法の変更等であっても、例えば、ウシ由来原料を使用している旨など、添付文書の記載が変更される場合には、添付文書の案を提出すること。

また、局長通知別表 2 - (2) の (1) から (6) に該当する医薬品にあつては、個々の医薬品により、チェックシート案、販売時に必要な

情報提供資材案及び濫用等のおそれの有無に関する資料を提出すること。

8 その他

- (1) 厚生労働省宛に提出する申請資料の提出部数については、新医薬品については、厚生労働省分2部（正本及びその写し）及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構分1部（写し）の計3部、それ以外の医薬品については1部とすること。
- (2) 輸入医薬品にあつては、その承認申請書に当該医薬品の輸入契約書又はこれに準ずる資料を添付すること。

## 別紙様式

## 概説表

販売名		
一般名		
申請者名		
申請年月日	平成 年 月 日	
申請区分	(記載例) 医療用医薬品(1)	
	添付資料の内容	提出した資料 (○印)
イ 起原又は発見の経緯及び 外国における使用状況等 に関する資料	1 起原又は発見の経緯 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等	
ロ 製造方法並びに規格及び 試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法	
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験	
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理	
ホ 吸収、分布、代謝、排泄 に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同等性 6 その他の薬物動態	
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、 慢性毒性、催奇形性その 他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性	
ト 臨床試験の試験成績に関 する資料	臨床試験成績	
チ 法第五十二条第一項に規 定する添付文書等記載事項 に関する資料	添付文書等記載事項	
その他		

資料-14

薬食審査発0701第1号  
平成25年7月1日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長  
（ 公 印 省 略 ）

「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」の一部改正について

原薬等登録原簿制度の実施については、「原薬等登録原簿の利用に関する指針について」（平成17年2月10日付け薬食審査発第0210004号医薬食品局審査管理課長通知。以下「MF通知」という。）等により示してきたところである。

今般、規制改革実施計画（平成25年6月14日閣議決定）において、遺伝子治療用医薬品については、その確認申請制度を薬事戦略相談に代替することを早急に検討することとされたこと等を踏まえ、「遺伝子治療用医薬品における確認申請制度の廃止について」（平成25年7月1日付け薬食発0701第13号厚生労働省医薬食品局長通知）により確認申請制度を廃止したことに伴い、MF通知の一部を下記のとおり改正することとしたので、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願いたい。

なお、参考として改正後の通知を添付するので、参照にされたい。

記

1 改正事項

MF通知の一部を次のように改正する。

記の3（1）中「平成7年11月15日付け薬発第1062号厚生省薬務局長通知「遺伝子治療用医薬品の品質及び安全性の確保に関する指針」（以下「遺伝子治療用医薬品指針」という。）に基づく確認申請書及び」を削る。

記の4（1）中「遺伝子治療用医薬品指針に基づく確認申請者、」を削る。

記の5（2）④中「遺伝子治療用医薬品指針に基づく確認申請に対する審査又は」を削る。

2 適用時期について

平成25年9月1日から適用する。

別添

薬食審査発第021004号

平成17年2月10日

平成19年6月19日付け薬食審査発第0619004号審査管理課長通知により一部改正

平成24年12月28日付け薬食審査発1228第27号審査管理課長通知により一部改正

平成25年7月1日付け薬食審査発0701第1号審査管理課長通知により一部改正

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

#### 原薬等登録原簿の利用に関する指針について

平成17年4月1日より施行される薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）に伴う薬事法（昭和35年法律第145号。以下「改正薬事法」という。）において、新たに原薬等登録原簿（以下「MF」という。）制度が実施されますが、今般、下記のとおり、MF制度の利用にあたっての取扱いを示すこととしましたので、MF登録申請等に際し活用されるよう貴管内関係者に対し周知方よろしく御配慮をお願いします。

#### 記

##### 1. MF制度について

MF制度は、平成17年4月1日より施行される改正薬事法に基づき実施されるものであり、医薬品及び医療機器の承認審査において、申請者以外の者（MF登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該MF登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図るものであること。

なお、医療機器のMF制度については、平成17年4月1日におけるMF制度開

始時にはその対象範囲を医療機器の原材料とするが、MFの登録対象の拡大等については今後検討していくこととする。また、認証業務におけるMFの利用については、今後その使用について検討する予定である。

## 2. MFの利用範囲

- (1) MFの利用については、薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）に規定する手続き及び様式に従って、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に登録の申請、登録事項の変更の申請、登録事項の軽微な変更の届出の提出を行うことができること。
- (2) 登録の対象について
  - ① 次に掲げる医薬品及び医療機器の製造の用に供される原材料等について登録対象とすることができること。
    1. 医薬品原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
    2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤
    3. 医療機器原材料
    4. ヒト由来の細胞・組織を加工した医薬品又は医療機器（以下「細胞・組織加工医薬品等」という。）の製造に関連するもの（細胞、培地、培地添加物等）
    5. 容器・包装材
  - ② 一般用医薬品（新有効成分含有一般用医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む。）を除く。）に用いる原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）については、品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており、当面、MFを利用することは差し控えられたい。
  - ③ 登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、製造方法、製造工程管理、品質管理試験、規格及び試験方法、安定性試験、非臨床試験（主として新添加剤）であること。
  - ④ BSE対策において実施している「TSE資料番号」（平成15年8月1日付け薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号医薬品食品局審査管理課長・医薬品食品局安全対策課長通知によるもの。）に基づく、新たなTSE資料についても当MF制度を利用すること。
  - ⑤ 医療機器原材料のMFへの登録事項は、原材料の特定に関する情報であること。
  - ⑥ 承認審査等において指摘された事項においてMFの使用が適当と認められる場合には、登録の対象となること。

## 3. MF登録情報の様式等について



- (1) MFに登録される情報は、承認申請書に一部代わるもの及び添付資料（医薬品にあつては「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」、「安定性に関する資料」、「薬理作用に関する資料」の記載事項）に一部代わるものとして取り扱うものであること。また、治験計画届書の添付資料に一部代わるものとして取り扱うものであること。
- (2) 登録申請書の様式については、薬事法施行規則様式第42に定める。
- (3) 登録申請書に添付する資料（以下「登録データ」という。）は、登録事項につき、次の様式を用いること。
  - ① 医薬品（後発医薬品及び一般用医薬品を除く。）については、平成13年6月21日付け医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別添の様式（以下「CTD」という。）
  - ② 後発医薬品については、平成11年4月8日付け医薬発第481号医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」に従うこと。
  - ③ 一般用医薬品、及び2.（2）①に示す「2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤」及び「5. 容器・包装材」のうち、一般用医薬品のみ用いられるものについては、平成15年8月27日付け薬食発第0827003号医薬食品局長通知「一般用医薬品の承認申請について」に従うこと。
  - ④ 医療機器については、別途通知するものとする。
  - ⑤ 細胞・組織加工医薬品等については、別途通知するものとする。
- (4) 医薬品に関するMF登録に使用する電子的な様式については、平成15年6月4日付け医薬審発第0604001号医薬局審査管理課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」に従うこと。
- (5) 医薬品のMF登録においては、CTDの第2部（モジュール2）（添付資料概要）に相当する部分の資料の提出は求めないこと。ただし、MFを利用した医薬品の承認審査において、MF登録事項を審査することとなるため、MF登録者は、CTDの第2部に相当する資料を承認審査の際に審査当局に提出すること。

#### 4. MF登録者が開示すべき情報

- (1) MF登録者は、治験計画届者又は承認申請者（以下「承認申請者等」という。）に対して登録事項の変更について事前に通知すること。なお、既に当該MFを利用して承認を取得している品目がある場合は、当該品目の承認取得者に対してもあわせて通知すること。
- (2) MF登録者は、登録事項の軽微な変更の届出を行う場合であっても、関係する承認申請者等又は承認取得者に対して通知すること。

- (3) 登録情報において、医薬品等の承認申請者等又は承認取得者に開示すべき情報は別添のとおりであること。MF登録申請を行う際には、開示すべき情報であっても登録申請書に記載すること。
- (4) (3) の情報について、当該MFを利用する医薬品等の承認申請者は、承認申請書に記載することができる。
- (5) 変更により製品の品質等に影響を与えうるものか否かは、平成17年2月10日付け薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（以下「第0210001号通知」という。）等を参考に、MF登録者と登録情報を利用する医薬品等の承認申請者等又は承認取得者との間で十分に協議すること。
- (6) 承認申請者等又は承認取得者に開示される情報であっても、MF制度の利点を活用する意義のある情報については、MF登録を拒むものではない。例えば、TSE資料がそれに該当する。

## 5. MFの登録等の手続きについて

### (1) 新規の登録

- ① 新規の登録については、機構に登録申請書及び添付資料を提出する。登録区分は次のとおりであること。細胞・組織加工医薬品等の製造に関連するもの及びTSE資料については四に含まれるものとする。
  - 一 専ら医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）の製造の用に供されることが目的とされている医薬品（原薬、中間体及び特殊な製造方法により製造される製剤原料をいう。）
  - 二 これまで医薬品の製造に使用されたことがない添加剤又はこれまでの成分の配合割合と異なる添加剤（新添加剤及びこれまでの配合割合とは異なるプレミックス添加剤をいう。）
  - 三 専ら医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）の製造の用に供されることが目的とされている原材料
  - 四 その他（包装材料等）
- ② 登録申請書には、登録を行おうとする工程における製造方法の概要等を記載すること。なお、記載にあたっては、第0210001号通知等を参考とすること。
- ③ 登録される場合は、登録証（薬事法施行規則様式第43を参照。）と登録申請書の副本が交付されること。登録証には非開示情報は含まれない。

### (2) MFが新規の承認申請に利用される場合

- ① 医薬品及び細胞・組織加工医薬品等の承認申請者は申請に際し、MFを利用する場合、名称、登録番号、登録証の交付日及び製造方法等が複数ある場合どの方法を利用しているかを承認申請書に記載し、登録証の写し、MF利用に関するMF登録者との契約書の写しを添付すること。なお、承認申請書の製造方法欄への記載例を下に示す。

例) …原薬▲▲▲▲▲ (MF登録番号：×××××××××× (平成○年○月○日) ●の方法) を用いて…

- ② 医療機器の承認申請における取扱いに関しては別途通知するものとする。
  - ③ 当該承認申請に対する審査において、MF登録事項についての照会がある場合は、MF登録者に対して直接機構から照会が行われること。また、MF登録者が外国製造業者の場合は、国内管理人に対し照会が行われること。機構は、当該承認申請者に対して、照会した旨の連絡を行うものとする。
  - ④ 治験計画届出に対する調査においても、上記と同様の手続きによること。
- (3) 登録事項の変更
- ① 審査等の結果、登録事項に変更がある場合、MF登録者は登録事項の変更申請を行うものとし、当該承認申請の承認時に変更に係る登録証が交付されること。
  - ② 登録事項を変更する場合は、機構に登録事項の変更申請書、登録事項の変更に係る添付資料を提出すること。なお、添付資料のみに係る変更についての登録変更申請は認めないこと。また、変更する登録事項によっては、変更申請ではなく、新規登録が必要になる場合がある。
  - ③ MF登録者はMFの登録事項の変更にあたって、当該MFを引用しているすべての品目の販売名、承認番号、製造販売業者の氏名（法人にあっては主たる事業所の名称）及び住所（法人にあっては主たる事業所の所在地）及び各品目が一部変更承認申請と軽微変更届出のどちらの対象となるのか、を備考欄に記載すること。
  - ④ 変更しようとするMFを利用して承認を得ている品目がある場合には、MF登録事項の変更申請に合わせて、その全ての品目について一部変更承認申請を行う必要があること。
  - ⑤ ただし、当該MFの変更において、製造方法が追加される場合等、登録事項の変更後も変更前からの内容が存続しており、変更前からの内容を用いる品目がある場合には、当該MF登録の製造方法等の内容ごとに番号を付す等、変更前の登録内容と変更後新たに追加された内容が分かるよう区別して記載すること。当該MFを用いた品目には、用いる番号等

を記載する等により、どの内容を用いているか識別できるようにすること。この場合、MF登録事項の変更申請に合わせて、変更後の内容を用いる品目について一部変更承認申請を行い、変更前の登録内容を用いる品目については軽微変更届出を行う必要がある。

- ⑥ 変更内容により原薬等の本質が変わるおそれのある場合には、変更登録はできないこと。この場合、新規のMF登録を行い、当該MFを使用する品目においては、新たに登録されたMFを使用する一部変更承認申請を行う必要がある。なお、変更前と同一とみなすことができない場合は、一部変更承認申請ではなく新規申請とする場合があるので、大幅な変更の場合には審査当局と事前に相談すること。
  - ⑦ 登録事項の変更に際しては、登録情報を利用して承認を得ている品目のうち、すべての必要な品目の一部変更承認申請が行われた後、審査を行い、当該申請の承認時に変更された登録証が交付されること。なお、上記⑤のケースのような、MFは登録事項の変更であるが、一部の品目が軽微変更届出で可能な場合等にあつては、当該軽微変更届出は登録証発行後速やかに行うこと。
  - ⑧ 登録事項の変更においては、変更された登録証の交付日の日付により管理され、登録番号は登録事項の変更後も同じとすること。
- (4) 軽微な登録事項の変更
- ① 軽微な登録事項の変更の届出は、登録申請書の記載レベルにおいて、第0210001号通知等に従い、承認事項における軽微変更届出対象事項と同様の範囲において行うことができること。なお、添付資料についても、同通知等によることとする。
  - ② 軽微な登録事項の変更においては、当該登録情報を利用している品目の承認取得者は軽微変更届出を行う必要はないが、MF登録者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を軽微な登録事項の変更の届出とともに審査当局に提出すること。
- (5) 承認申請者が、承認審査において機構等からの指摘に基づき、MFを利用する場合にあつては、承認申請資料を差し替え、承認申請書には登録番号及び登録証の公布日等を記載し、登録証の写し、MF利用に関するMF登録者との契約書の写しを追加添付すること。
- (6) MF登録について承継する場合は、薬事法施行規則に規定する承継の手続きを行うこと。その際に、登録事項の根拠データ及びすべての登録に関する書類を承継することを規定した承継者と被承継者間の契約書の写しが必要であること。また、その場合において、製造所及びその他の製造技術等について一切変更がないことを陳述する必要があること。
- (7) MFの登録に係る登録番号、登録年月日、登録者氏名、登録品目名、登録

区分については、機構が公示する。なお、登録品目名については、例えば、当該登録が製剤の治験中又は承認前に行われる場合など、登録者又は承認申請者にとって競争上不利益となる場合はその具体名は公示しないこととし、化学的な分類名等の一般的に識別可能な名称を公示する。

6. 人及び動物に共通に使用される医薬品に関するMF利用の取扱いについて

- (1) 人及び動物に共通に使用される医薬品であって、その承認審査においてMFを利用する場合は、原則、機構にMF登録を行うこと。ただし、当該医薬品であって、人用の使用が想定されていないものに係るMF登録は農林水産省に対して行うことができる。
- (2) (1)の場合、動物用医薬品の承認を行う農林水産省の求めに応じて、MFの登録内容について、機構から適切な方法で、農林水産省に登録内容を開示することができるものであること。  
なお、動物用医薬品の承認申請に対する審査において、機構から農林水産省に開示されたMF登録事項についての照会がある場合には、MF登録業者に対して直接動物用医薬品の承認審査を行っている農林水産省から照会が行われること。
- (3) 人及び動物に共通に使用される医薬品について、農林水産大臣が承認した品目の一部変更承認申請を伴うMF登録事項の変更を行う場合、当該品目の承認取得者は農林水産省に一部変更承認申請を行う責務を負うものであること。

7. 平成17年3月31日までに承認を取得している原薬等の取扱い

以下に該当するもののMF登録に係る取扱いについては、改正薬事法への速やかな移行を可能とするため、改正薬事法施行前のMF登録申請を受け付けること。

- (1) 平成17年3月31日までに承認を取得している製剤に利用されている既承認医薬品原薬
- (2) 平成17年3月31日までに業許可を取得している製造又は輸入の承認を要しないものとして厚生労働大臣が指定する医薬品等
- (3) 上記(1)及び(2)については、承認番号及び業許可番号を活用することにより、受付時には、本来登録の際に求められる記載事項の一部及び資料の提出を猶予するものであること。また、これらのMFについては、改正薬事法の施行に伴う承認書の記載整備届出にも利用可能とするよう考慮するものである。なお、詳細については別途通知することとする。

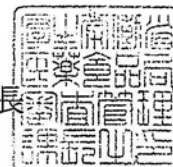
8. 既に医療用具マスターファイル制度に基づき登録されている医療用具の原材料の取扱い

平成12年12月6日付け医薬審第1286号医薬安全局審査管理課長通知「医療用具に使用される原材料データベースの構築について」に基づき登録された医療用具の原材料に関する取扱いについては、別途通知するものとする。

薬食審査発第 0210004 号  
平成 17 年 2 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



### 原薬等登録原簿の利用に関する指針について

平成 17 年 4 月 1 日より施行される薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成 14 年法律第 96 号。）に伴う薬事法（昭和 35 年法律第 145 号。以下「改正薬事法」という。）において、新たに原薬等登録原簿（以下「MF」という。）制度が実施されますが、今般、下記のとおり、MF 制度の利用にあたっての取扱いを示すこととしましたので、MF 登録申請等に際し活用されるよう貴管内関係者に対し周知方よろしく御配慮をお願いします。

### 記

#### 1. MF 制度について

MF 制度は、平成 17 年 4 月 1 日より施行される改正薬事法に基づき実施されるものであり、医薬品及び医療機器の承認審査において、申請者以外の者（MF 登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し、また、当該 MF 登録者の知的財産を保護することを目的とすると同時に、審査事務の効率化を図るものであること。

なお、医療機器の MF 制度については、平成 17 年 4 月 1 日における MF 制度開始時にはその対象範囲を医療機器の原材料とするが、MF の登録対象の拡大等については今後検討していくこととする。また、認証業務における MF の利用については、今後その使用について検討する予定である。

## 2. MFの利用範囲

- (1) MFの利用については、薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号。）に規定する手続き及び様式に従って、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に登録の申請、登録事項の変更の申請、登録事項の軽微な変更の届出の提出を行うことができること。
- (2) 登録の対象について
  - ① 次に掲げる医薬品及び医療機器の製造の用に供される原材料について登録対象とすることができること。
    1. 医薬品原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）
    2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤
    3. 医療機器原材料
    4. 容器・包装材
  - ② 一般用医薬品（新有効成分含有一般用医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む。）を除く。）に用いる原薬、中間体及び製剤原料（バルクのうち特殊な剤型等）については、品質及び安全性が従来の規格及び試験方法においても確立されているものと考えられており、当面、MFを利用することは差し控えられたい。
  - ③ 登録することができる事項は、製造所の名称等の登録証記載情報の他、製造方法、製造工程管理、品質管理試験、規格及び試験方法、安定性試験、非臨床試験（主として新添加剤）であること。
  - ④ BSE対策において実施している「TSE資料番号」（平成15年8月1日付薬食審査発第0801001号・薬食安発第0801001号医薬食品局審査管理課長・医薬食品局安全対策課長通知によるもの。）に基づく、新たなTSE資料についても当MF制度を利用すること。
  - ⑤ 医療機器原材料のMFへの登録事項は、原材料の特定に関する情報であること。
  - ⑥ 承認審査において指摘された事項においてMFの使用が適当と認められる場合には、登録の対象となること。

## 3. MF登録情報の様式等について

- (1) MFに登録される情報は、承認申請書に一部代わるもの及び添付資料（医薬品にあっては「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」、「安定性に関する資料」、「薬理作用に関する資料」の記載事項）に一部代わるものとして取り扱うものであること。
- (2) 登録申請書の様式については、薬事法施行規則様式第42に定める。
- (3) 登録申請書に添付する資料（以下「登録データ」という。）は、登録事項に



つき、次の様式を用いること。

- ① 医薬品（後発医薬品及び一般用医薬品を除く。）については、平成13年6月21日付医薬審発第899号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別添の様式（以下「CTD」という。）
  - ② 後発医薬品については、平成11年4月8日付医薬発第481号医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」に従うこと。
  - ③ 一般用医薬品、及び2.（2）①に示す「2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤」及び「4. 容器・包装材」のうち、一般用医薬品のみ用いられるものについては、平成15年8月27日付薬食発第0827003号医薬食品局長通知「一般用医薬品の承認申請について」に従うこと。
  - ④ 医療機器については、別途通知するものとする。
- (4) 医薬品に関するMF登録に使用する電子的な様式については、平成15年6月4日付医薬審発第0604001号医薬局審査管理課長通知「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」に従うこと。
  - (5) 医薬品のMF登録においては、CTDの第2部（モジュール2）（添付資料概要）に相当する部分の資料の提出は求めないこと。ただし、MFを利用した医薬品の承認審査において、MF登録事項を審査することとなるため、MF登録者は、CTDの第2部に相当する資料を承認審査の際に審査当局に提出すること。

#### 4. MF登録者が医薬品の承認申請者及び承認取得者に開示すべき情報

- (1) MF登録者は、承認申請者に対して登録事項の変更について事前に通知すること。なお、既に当該MFを利用して承認を取得している品目がある場合は、当該品目の承認取得者に対してもあわせて通知すること。
- (2) MF登録者は、登録事項の軽微な変更の届出を行う場合であっても、関係する承認申請者及び承認取得者に対して通知すること。
- (3) 登録情報において、医薬品の承認申請者及び承認取得者に開示すべき情報は別添のとおりであること。MF登録申請を行う際には、開示すべき情報であっても登録申請書に記載すること。
- (4) (3)の情報について、当該MFを利用する医薬品の承認申請者は、承認申請書に記載することができる。
- (5) 変更により製品の品質等に影響を与えるものか否かは、平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」（以下「第0210001号通知」という。）等を参考に、MF登録者と登録

情報を利用する医薬品の承認申請者及び承認取得者との間で十分に協議すること。

- (6) 承認申請者及び承認取得者に開示される情報であっても、MF制度の利点を活用する意義のある情報については、MF登録を拒むものではない。例えば、TSE資料がそれに該当する。

## 5. MFの登録等の手続きについて

### (1) 新規の登録

- ① 新規の登録については、機構に登録申請書及び添付資料を提出する。登録区分は次のとおりであること。TSE資料については四に含まれるものとする。

一 専ら医薬品（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）の製造の用に供されることが目的とされている医薬品（原薬、中間体及び特殊な製造方法により製造される製剤原料をいう。）

二 これまで医薬品の製造に使用されることがない添加剤又はこれまでの成分の配合割合と異なる添加剤（新添加剤及びこれまでの配合割合とは異なるプレミックス添加剤をいう。）

三 専ら医療機器（専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。）の製造の用に供されることが目的とされている原材料

四 その他（包装材料等）

- ② 登録申請書には、登録を行おうとする工程における製造方法の概要等を記載すること。なお、記載にあたっては、第0210001号通知等を参考とすること。

- ③ 登録される場合は、登録証（薬事法施行規則様式第43を参照。）と登録申請書の副本が交付されること。登録証には非開示情報は含まれない。

### (2) MFが新規の承認申請に利用される場合

- ① 医薬品の承認申請者は申請に際し、MFを利用する場合、名称、登録番号、登録証の交付日、登録証の交付回数及び製造方法等が複数ある場合どの方法を利用しているかを承認申請書に記載し、登録証の写し、MF利用に関するMF登録者との契約書の写しを添付すること。なお、承認申請書の製造方法欄への記載例を下に示す。

例) …原薬▲▲▲▲▲ (MF登録番号: ×××××××××× (平成○年○月○日 第■回MF登録) ●の方法) を用いて…

- ② 医療機器の承認申請における取扱いに関しては別途通知するものとする。
- ③ 当該承認申請に対する審査において、MF登録事項についての照会がある場合は、MF登録者に対して直接機構から照会が行われること。また、は、当該承認申請者に対して、照会した旨の連絡を行うものとする。

(3) 登録事項の変更

- ① 審査の結果、登録事項に変更がある場合、MF登録者は登録事項の変更申請を行うものとし、当該承認申請の承認時に変更に係る登録証が交付されること。
- ② 登録事項を変更する場合は、機構に登録事項の変更申請書、登録事項の変更に係る添付資料を提出すること。なお、添付資料のみに係る変更についての登録変更申請は認めないこと。また、変更する登録事項によっては、変更申請ではなく、新規登録が必要になる場合がある。
- ③ MF登録者はMFの登録事項の変更にあって、当該MFを引用しているすべての品目の販売名、承認番号、製造販売業者の氏名（法人にあっては主たる事業所の名称）及び住所（法人にあっては主たる事業所の所在地）及び各品目が一部変更承認申請と軽微変更届出のどちらの対象となるのか、を備考欄に記載すること。
- ④ 変更しようとするMFを利用して承認を得ている品目がある場合には、MF登録事項の変更申請に合わせて、その全ての品目について一部変更承認申請を行う必要があること。
- ⑤ ただし、当該MFの変更において、製造方法が追加される場合等、登録事項の変更後も変更前からの内容が存続しており、変更前からの内容を用いる品目がある場合には、当該MF登録の製造方法等の内容ごとに番号を付す等、変更前の登録内容と変更後新たに追加された内容が分かるよう区別して記載すること。当該MFを用いた品目には、用いる番号等を記載する等により、どの内容を用いているか識別できるようにすること。この場合、MF登録事項の変更申請に合わせて、変更後の内容を用いる品目について一部変更承認申請を行い、変更前の登録内容を用いる品目については軽微変更届出を行う必要がある。
- ⑥ 変更内容により原薬等の本質が変わるおそれのある場合には、変更登録はできないこと。この場合、新規のMF登録を行い、当該MFを使用する品目においては、新たに登録されたMFを使用する一部変更承認申請を行う必要がある。なお、変更前と同一とみなすことができない場合は、一部変更承認申請ではなく新規申請とする場合があるので、大幅な変更の場合には審査当局と事前に相談すること。
- ⑦ 登録事項の変更に際しては、登録情報を利用して承認を得ている品目のうち、すべての必要な品目の一部変更承認申請が行われた後、審査を行

い、当該申請の承認時に変更された登録証が交付されること。なお、上記⑤のケースのような、MFは登録事項の変更であるが、一部の品目が軽微変更届出で可能な場合等にあつては、当該軽微変更届出は登録証発行後速やかに行うこと。

⑧ 登録事項の変更においては、変更された登録証の交付日の日付により管理され、登録番号は登録事項の変更後も同じとすること。

(4) 軽微な登録事項の変更

① 軽微な登録事項の変更の届出は、登録申請書の記載レベルにおいて、第0210001号通知等に従い、承認事項における軽微変更届出対象事項と同様の範囲において行うことができること。なお、添付資料についても、同通知等によることとする。

② 軽微な登録事項の変更においては、当該登録情報を利用している品目の承認取得者は軽微変更届出を行う必要はないが、MF登録者は適切なバリデーション、変更管理を実施した旨の宣誓書を軽微な登録事項の変更の届出とともに審査当局に提出すること。

(5) 承認申請者が、承認審査において機構等からの指摘に基づき、MFを利用する場合にあつては、承認申請資料を差し替え、承認申請書には登録番号及び登録証の公布日等を記載し、登録証の写し、MF利用に関するMF登録者との契約書の写しを追加添付すること。

(6) MF登録について承継する場合は、薬事法施行規則に規定する承継の手続きを行うこと。その際に、登録事項の根拠データ及びすべての登録に関する書類を承継することを規定した承継者と被承継者間の契約書の写しが必要であること。また、その場合において、製造所及びその他の製造技術等について一切変更がないことを陳述する必要があること。

(7) MFの登録に係る登録番号、登録年月日、登録者氏名、登録品目名、登録区分については、機構が公示する。なお、登録品目名については、例えば、当該登録が製剤の治験中又は承認前に行われる場合など、登録者又は承認申請者にとって競争上不利益となる場合はその具体名は公示しないこととし、化学的な分類名等の一般的に識別可能な名称を公示する。

6. 人及び動物に共通に使用される医薬品に関するMF利用の取扱いについて

(1) 日本薬局方に収載されている医薬品において、人及び動物に共通に使用されるものにあつて、その承認審査においてMFを利用する場合は、原則、機構にMF登録を行うこと。ただし、当該医薬品であつて、人用の使用が想定されていないものに係るMF登録は農林水産省に対して行うことができる。

(2) (1)の場合、動物用医薬品の承認を行う農林水産省の求めに応じて、MFの

登録内容について、機構から適切な方法で、農林水産省に登録内容を開示することができるものであること。

- (3) 人及び動物に共通に使用される医薬品について、農林水産大臣が承認した品目の一部変更承認申請を伴うMF登録事項の変更を行う場合、当該品目の承認取得者は農林水産省に一部変更承認申請を行う責務を負うものであること。

#### 7. 平成17年3月31日までに承認を取得している原薬等の取扱い

以下に該当するもののMF登録に係る取扱いについては、改正薬事法への速やかな移行を可能とするため、改正薬事法施行前のMF登録申請を受け付けること。

- (1) 平成17年3月31日までに承認を取得している製剤に利用されている既承認医薬品原薬
- (2) 平成17年3月31日までに業許可を取得している製造又は輸入の承認を要しないものとして厚生労働大臣が指定する医薬品等
- (3) 上記(1)及び(2)については、承認番号及び業許可番号を活用することにより、受付時には、本来登録の際に求められる記載事項の一部及び資料の提出を猶予するものであること。また、これらのMFについては、改正薬事法の施行に伴う承認書の記載整備届出にも利用可能とするよう考慮するものである。なお、詳細については別途通知することとする。

#### 8. 既に医療用具マスターファイル制度に基づき登録されている医療用具の原材料の取扱い

平成12年12月6日付医薬審第1286号医薬安全局審査管理課長通知「医療用具に使用される原材料データベースの構築について」に基づき登録された医療用具の原材料に関する取扱いについては、別途通知するものとする。



			制限パートの例	開示パートの例	
添加剤製造業者の氏名及び住所 製造業許可・認定区分、許可・認定番号 (あれば)  連絡担当責任者  添加剤の名称  添加剤の性状  製造方法及び製造工程管理  品質管理試験、規格及び試験方法	3.2.P.4	添加剤の管理			
	3.2.P.4.1	規格及び試験方法		○	
	3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)		○	
	3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション		○	
	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)	○	○	注)
	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	○	○	注)
3.2.P.4.6	新添加剤		○		
		性状等		○	
		製造方法及びプロセス・コントロール	○	○	注)

注) 制限パートと申請者(開示)パートの両項目に○が記載されているのは、開示パート事項であるが、MF登録者の知的財産等に係る情報については制限パートとすることを示している。

医療機器マスターファイル登録項目と記載内容の関係及び開示の有無

	省令(登録項目の範囲)	資料として登録できるデータ項目	開示の有無	
			制限パート	開示パート
登録の申請	原薬等を製造する者の氏名及び住所 連絡担当責任者			
	原薬等の名称 成分、組成、性状	1. 一般名、 又は通称(製 品名、又は 商品名)		○
		2. 化学名		○
		3. CAS番 号、USAN 名、または化 審法届出番 号(ある場 合)		○
		4. 化学構造 式	○	
		5. 分子量等 (メルトイン デックス、粘 度等で代用 可)	○	
		6. 主な添加 剤成分の種 類と配合量	○	
	製造方法及び製造工程管理	—		
	品質管理試験、規格及び試験方法	—		
	安定性、貯法、有効期限	—		



## 資料-15

### 医薬品承認申請基本通知に関する Q&A について

(平成11年8月2日 事務連絡  
各都道府県薬務主管課あて 厚生省医薬安全局審査管理課通知)

医薬品の製造又は輸入の承認申請に関する基本的事項につきましては、平成11年4月8日医薬発第481号「医薬品の承認申請について」及び同日付け医薬審第666号「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」により示したところですが、今般、別添のとおりこれらの通知に関する Q&A (質疑応答集) を取り纏めましたので御了知下さい。

#### 医薬品承認申請基本通知に関する Q&A

##### [ 通知の施行時期 ]

Q1. 局長通知に「本通知以降この通知に基づき承認申請を行うことは差し支えない」とあるが、平成12年3月以前でも、医療用医薬品の申請区分(7)剤型追加に係る医薬品について、これまで添付が必要とされていた臨床試験成績に関する資料を添付せずに承認申請することは可能か。

(答)

可能である。ただし、申請医薬品と既承認医薬品等との生物学的同等性試験が新ガイドライン(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日医薬審第487号))に基づいて実施・評価されていることが必要である。

なお、一つの申請品目の必要な添付資料について、本通知の取扱いによる事項と従来の取扱いによる事項とが混在する場合には、合理的な説明が必要である。

##### [ 用語の定義 ]

Q2. 局長通知第1の2(5)「皮下・筋肉内」との記載は、皮下から筋肉内投与への変更は投与経路の変更に当たらないことを意味していると解釈してよいか。また、点耳と点鼻についてはどうか。

(答)

皮下と筋肉内については、両方で薬物動態のプロファイルや用法・用量が異なる場合には投与経路の変更に当たるものとして取扱う。また、点耳と点鼻は異なる投与経路として取扱う。

##### [ 添付資料一般 ]

Q3. 局長通知第2の2について、日本で実施した試験成績を直接英文で資料化した場合であっても、その原文及び日本語要約を提出することでよいと理解してよいか。

(答)

よい。なお、英文資料であっても、中央薬事審議会の審議及び行政当局の審査(医薬品機構の調査を含む。)において必要と認められた場合は全文の翻訳を提出しなければならないことは、平成10年3月18日医薬発第256号に規定するとおりである。

Q4. 局長通知別表2について、従来の表から × が変更になったものがあるので、その理由・背景を説明していただきたい。

(答)

医療用医薬品の区分(7)剤型追加医薬品に該当するものについては、生物学的同等性試験に関する新ガイドラインに従って既承認医薬品等との生物学的同等性が確認されている場合は、臨床試験成績に関する資料の添付を不要とした。また、新有効成分含有医薬品、医療用配合剤(類似処方を含む。)、新投与経路医薬品、新剤型医薬品について、安定性に関する新ガイドラインを踏まえ、加速試験に関する資料の提出を必要とし、剤型追加医薬品(一部を除く。)について、同様の理由から原則として長期保存試験、苛酷試験に関する資料の提出を必要とした。

新効能医薬品、新用量医薬品については、既承認医薬品等と同一の製剤を用いることが多いことから、規格及び安定性に関する資料の添付を形式上不要とした。(なお、申請製剤が既承認医薬品等と剤型・含量の異なるものである場合は、新剤型医薬品又は剤型追加に係る医薬品にも該当することから、規格等及び安定性試験に関する資料の添付が必要となる。)

Q5. 医療用医薬品の区分(7)に該当する医薬品について臨床試験成績に関する資料の添付が不要とされたが、新

有効成分含有医薬品としてはじめから類似の複数剤型（例えば錠剤と顆粒剤）を申請する場合や、既承認医薬品の再審査期間中に自社で剤型追加医薬品を申請する場合も同様と考えてよい。

（答）  
よい。

Q6．医療用後発医薬品の申請に際しては、従来提出してきた各資料の文献リストの提出は不要となるのか。

（答）  
不要である。

Q7．旧局長通知別表に記載された臨床試験の症例数が削除されたことから、一般用医薬品の臨床試験の例数設定の考え方を示していただきたい。

（答）  
一般用医薬品の臨床試験の例数等については、当分の間、「一般用医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し添付すべき資料等について」（平成4年6月30日薬審第413号）を参考にされたい。一般用医薬品の臨床試験のあり方については、別途、研究班で検討中である。

#### [ 安定性試験 ]

Q8．課長通知1(3)イの安定性試験について、濃度が同一で容れ目違いの製剤も含量違い製剤と同じ取扱いとなるのか。

（答）  
そのとおり。また、液剤等で濃度が異なる場合も同様の取扱いとする。

Q9．課長通知1(3)イの安定性試験について、有効成分の含量のみが異なる医薬品以外の剤型追加医薬品は、新ガイドライン（「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取扱いに関するガイドライン」（平成9年5月28日薬審第425号））の対象となるのか。

（答）  
医療用医薬品の申請区分(7)に該当する医薬品としては、既承認医薬品等と剤型が異なるもの、及び剤型は同一であるが有効成分の含量が異なるものが挙げられる。このうち、については申請時期にかかわらず新ガイドラインが適用され、原則として長期保存試験、苛酷試験及び加速試験成績の提出が求められる。また、については既承認医薬品等の再審査期間（新有効成分医薬品、新医療用配合剤又は新投与経路医薬品として既承認医薬品に付された再審査期間に限る。）中に申請されるものに限って新ガイドラインが適用される。

Q10．今回の通知により、剤型追加に係る医薬品（一部を除く。）についても安定性に関する長期保存試験及び苛酷試験成績の資料の添付が必要となったが、長期保存試験の途中で承認申請を行うことは可能か。また、有効期間の設定についてはどのような取扱いとなるのか。

（答）  
医療用医薬品の申請区分(7)剤型追加に係る医薬品については、長期保存試験の途中であっても、当該長期保存試験（原則として1年以上）、苛酷試験及び加速試験成績をもって申請者の責任において有効期間を設定し、承認申請を行って差し支えない。なお、承認時までにはその後引き続き実施した長期保存試験の成績を提出するものとする。

#### [ 生物学的同等性試験 ]

Q11．課長通知1(3)ウに申請区分(7)に該当する医薬品について生物学的同等性試験を実施する際にも新ガイドライン（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成9年12月22日薬審第487号））を参考にすべき旨が示されているが、具体的に同ガイドラインをどのように参考とすべきか。また、開発途中で処方を変更した際や、開発途中で用いた含量・剤型違い製剤間の生物学的同等性を評価する際にはどの基準によるべきか。

（答）  
申請区分(7)に該当する医薬品についても、基本的には新ガイドラインに基づき試験を計画・実施することとするが、溶出試験にかかわる事項については、両製剤の剤型の違い等も考慮に入れ、柔軟な対応を採ることで差し支えない。

また、開発途中の処方変更や含量・剤型違い製剤の取扱いについては、処方変更を行う時期や含量違い製剤の使用目的等も考慮の上、新ガイドラインや「処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（案）」、

「含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（案）」も参考に、申請者が適切と考える方法を採用することでよい。ただし、検証的な臨床試験を実施した後に変更等を行った場合には、原則として人を対象とした生物学的同等性試験により生物学的同等性を確認すべきである。

[ 新添加物 ]

Q12. 新添加物を含有する医薬品の承認申請に当たっては、毒性に関する資料については、具体的にどの程度の資料を添付したらよいのか。

( 答 )

原則として局長通知別表 1 の二 1 ~ 4 の資料の提出を要するが、正当な理由がある場合は、一部の資料を省略できることがある。申請医薬品の性質に応じて、配合する添加物の安全性評価に必要と考えられる資料を準備すること。また、全ての試験を自社で実施することは必ずしも要しないが、当該添加物に関して入手可能な情報（外国の文献、総説を含む。）は全て収集し、提出されたい。

[ 添付資料の省略 ]

Q13. 課長通知 2 に記載された塩・エステル違い、投与経路変更以外の場合でも添付資料の省略が可能な場合があることを確認したい。

( 答 )

局長通知の記の第 2 の 5 にも記載のとおり、実施する意味のない試験に関する資料については添付の必要はない。

[ 医療用配合剤 ]

Q14. 課長通知 4 (1) 配合剤の範囲について、「添加物として配合した成分であってもその分量が薬用量に近似のものは有効成分として取扱う」旨の記載があるが、ここでいう「薬用量」とはどの程度の分量を指すのか。

( 答 )

本来薬効を有する成分を添加物として用いる場合には、当該薬効が示されない程度の分量の配合であれば添加物として取扱うことができる。最終的には個々のケースで判断せざるをえないが、その 1 日分量が 1 日常用量の下限の 1/5 以内であることが目安となる。

Q15. 医療用配合剤として認められる事由について、旧通知に記載されていた例示が今回の通知（課長通知 4 (2)）では削除されているが、配合剤の取扱いにこれまでと違いがあるのか。

( 答 )

医療用配合剤については、旧通知の例示にとらわれることなく、配合意義に科学的合理性が認められるものについては認めていく方針である。

Q16. 「医薬品製造（輸入）承認申請に必要な添付資料（毒性試験）について」（昭和 43 年 7 月 22 日薬製第 431 号）が廃止されたが、配合剤の毒性試験の計画・実施に当たっては、どのような点に留意すべきか。

( 答 )

原則として、当該配合剤及びその各有効成分のそれぞれに関する毒性試験データが必要である。各有効成分に係る毒性試験データについては、信頼できる実験であれば、既存の文献をもって代えることができる。個々の試験の実施に当たっては、課長通知別紙に掲げた試験の指針を参考にされたい。

なお、既に実施した旧通知に基づく毒性試験成績がある場合には、当該試験成績も申請に際し利用できる。

[ 共同開発 ]

Q17. 課長通知 5 に記載された共同開発の取扱いが適用される医薬品の範囲を示していただきたい。

( 答 )

「新医薬品」の定義は局長通知の記の第 1 の 2 (1) に示したとおりであり、「新医薬品」の開発を行う場合に本取扱いが適用されるが、局長通知の別表 2 - (2) の (2) 又は (3) に該当する医薬品等、承認申請に当たって臨床試験成績に関する資料の添付が必要な医薬品についても本通知の取扱いを準用することとする。

Q18. 課長通知 5 (1) イ 共同開発に関する契約書の写しは、全ての場合に提出が必要か。

( 答 )

必要である。

Q19. 課長通知 5 (2)ア に「同一製法」とあるが、単に製造方法が同一であればよいのか。

(答)

各申請者における製造条件が同一であり、当該製造条件に関する資料を各申請者が共有していることが必要である。

Q20. 課長通知 5 (2)エ にある生物学的同等性の確認のための「適切な試験」とは何を指すのか。

(答)

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成9年12月22日医薬審第487号)や「処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン(案)」、「含量が異なる製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(案)」を参考に申請者が妥当と考える試験を計画・実施されたい。

Q21. 課長通知 5 (3)について、申請者が共同開発グループ内の未申請者から全てのデータの移管を受けた場合でも、当該未申請会社は基準適合性調査の対象となるのか。

(答)

薬事法第14条第4項に規定する実地の調査は「承認審査資料が収集・作成された場所」で調査を行うこととされており(平成9年3月27日薬発第421号も参照のこと)、未申請会社も調査の対象となることがある。なお、課長通知の記の5(1)により、添付資料の一切(根拠資料を含む。)が利用可能である旨の契約が当事者間で締結されていることが前提とされていることから、書面による調査については敢えて記載していないが、未申請会社により作成された資料も信頼性調査等の対象となることは当然である。

Q22. 外国の提携先企業により実施された臨床試験又は非臨床試験に関するデータを利用する場合にも、本取扱いが適用されるのか。

(答)

適用される。また、親会社と子会社の関係にある場合でも、両者が異なる法人である場合には同様の取扱いとなる。

#### [ 承認申請書の記載事項 ]

Q23. 課長通知 6 (3)製造方法欄の記載に当たっては、どのような点に留意すべきか。

(答)

一連の製造工程のうち、申請医薬品の品質、安全性に影響を与え得る工程については使用溶媒、容器の材質等を含めその詳細を記載する必要がある。一方、その他の工程については、簡単な記載でよい。

Q24. 課長通知 6 (4)にある「公定書」の範囲を示していただきたい。

(答)

公定書とは、日本薬局方、生物学的製剤基準、日本抗生物質医薬品基準及び放射性医薬品基準を指す。また、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、日本薬局方外生薬規格、体外診断用医薬品原料規格、殺虫剤指針、食品添加物公定書、化粧品原料基準及び医薬部外品原料規格についてもこれに準じて成分規格を記載できる場合があるが、この場合には、公定書に同様のものが収載されているか否かや、申請医薬品の投与経路、使用目的等を考慮し、適切な規格であるか考慮する必要がある。

Q25. 課長通知 6 (5)エにある一変申請時の変更内容の要旨としては、どの程度の情報を記載すべきか。

(答)

一変申請前後の新旧対照表を作成し、変更理由を明確に記載されたい。規格及び試験方法を一変する場合にあっては、該当部分のみでよい。

#### [ 申請資料の編集方法 ]

Q26. 課長通知 7 (1)について、使用上の注意(案)の添付は不要となったのか。

(答)

従来の使用上の注意(案)に代わり、添付文書(案)の提出を求めることとした。

Q27. 課長通知 7 (1) 「GLP・GCP 関連資料」とは具体的に何を指すのか。

(答)

GLP については信頼性保証部門責任者、運営管理者等による陳述書等(平成9年3月27日薬審第253号・

薬安第29号の記の2(3)から(5)に規定する資料), GCPについては監査証明書の写し(旧GCPが適用される治験については自主監査部門の陳述書等(平成元年10月2日薬審1第27号に規定する資料))を指す。

Q28. 課長通知7(1) 資料概要に別冊として添付する症例一覧表については, 原文が英文で記載されたものであれば, 英文のまま提出してもよいか。

(答)

「新医薬品承認申請書添付資料「資料概要」作成要領」(平成4年3月31日薬新薬第21号)のト.1.(4)に示されている第 相比較試験の症例一覧表については, 審査の効率性の観点から, 邦文の資料を提出されたい。その他の症例一覧表(副作用症例一覧表等)については, 英文のままでも差し支えないこととする。

Q29. 課長通知7(2)イに臨床試験成績に関する資料としては総括報告書を提出すべき旨が記載されているが, 非臨床試験についてはどのような資料を添付資料としたらよいのか。

(答)

必要な情報が記載されていれば, 最終報告書等の社内レポートでも論文タイプのものもよい。

Q30. 課長通知7(2)イについて「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日薬審第335号)の公表前後で総括報告書の作成方法や内容のレベルが異なるが, 作成時期に関わらず総括報告書を添付資料としてよいか。

(答)

よい。なお, 旧GCP(平成元年10月2日薬発第874号)においても, 個々の治験について総括報告書を作成すること, 総括報告書は申請資料とする論文と同等以上の内容の充実したものとすること等が求められていることを付記する。

[その他]

Q31. 輸入医薬品について, 輸出国における製造承認証明書を提出することは不要となったのか。

(答)

これまでの取扱いを見直し, 原薬, 製剤のいずれについても輸入契約書の写し(又はこれに準ずる資料)を許可申請書に添付することでよいこととした。

Q32. 課長通知1(5)の殺菌消毒剤には, どのようなものが該当するのか。

(答)

医療用具の殺菌・消毒の目的で用いられる医薬品等, 人体に直接使用しない殺菌消毒剤が該当する。なお, 人体に直接使用する殺菌消毒剤については, これまでと同様, 局長通知別表2-(1)又は2-(2)の該当する申請区分に分類される。

## 資料-16 医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）について

平成18年12月14日 事務連絡  
各都道府県衛生主管部（局）業務主管課，各地方厚生局指導・監査部門あて  
厚生労働省医薬食品局審査管理課

医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品等」という。）の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）を別添のとおりとりまとめましたので、貴管下関係業者に対し周知願います。

なお、本事務連絡の写しを別記関係団体あて送付しますので、念のため申し添えます。

### 別記

日本製薬団体連合会  
米国研究製薬工業協会在日技術委員会  
欧州製薬団体連合会在日執行委員会  
日本大衆薬工業協会  
日本化粧品工業連合会  
在日米国商工会議所製薬小委員会  
在日米国商工会議所化粧品委員会  
欧州ビジネス協会化粧品部会  
日本漢方生薬製剤協会  
全国家庭薬協議会  
全国配置家庭薬協会  
日本医薬品直販メーカー協議会  
日本薬業貿易協会

### 別添

医薬品等の承認申請等に関する質疑応答集（Q&A）

- ※ 別添において、「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）」による改正前の薬事法（昭和35年法律第145号）を「旧法」、改正後の薬事法を「改正薬事法」、平成17年2月10日付薬食審査発第0210001号医薬食品局審査管理課長通知「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」を「第0210001号通知」、平成17年3月23日付医薬食品局審査管理課事務連絡「改正薬事法における承認等に関する質疑応答集（Q&A）」を「平成17年3月23日事務連絡」とそれぞれ省略する。
- ※ Q1，2，3，7及び28については、医療用医薬品及び新有効成分含有一般用医薬品（再審査期間中に申請されるものを含む。）の場合に限る。

### 〈承認申請書の記載内容〉

Q1 一つの製造所で同じ製造方法（製造パラメータの数値も同じ）による二つの製造ラインにより製造を行っている場合、承認申請書には製造方法を一つ記載することでよいか。また、製造パラメータの数値が異なる複数の製造ラインがある場合はどのように記載すべきか。

- A1 二つの製造ラインの製造方法が全く同一であれば、製造方法の記載は一つでよい。一方、承認書に記載されるべき製造パラメータの数値が異なる製造ラインが複数存在する場合には、製造方法欄にそれぞれの製造工程を記載すること。  
なお、いずれの場合においても、すべての製造ラインのバリデーションを実施し、そのデータを保存しておくこと。

Q2 バッチサイズが製造ごとに変動することが考えられる場合、製造方法欄に記載する仕込量は標準的仕込量でよいか。

- A2 バッチサイズを変更することによって品質に影響がないことを申請者が確認している場合には、標準的仕込量を記載することでよい。（第0210001号通知別添1及び別添2のA2.1参照）

なお、バッチサイズを変更したときに、工程管理のパラメータ等の目標値/設定値の変更が必要な場合には、バッチサイズに応じて複数の製造方法を併記することも必要になるので留意すること。

Q3 承認書の成分及び分量又は本質欄に「適量」と記載した pH 調整剤について、製造方法欄に pH の目標値を記載すれば、pH 調整剤の標準的仕込量を記載しなくてもよいか。

A3 pH の目標値が記載されていれば、製造方法欄に標準的仕込量を明記しなくてもよい。

Q4 製造業者の試験施設が製造所とは別の場所にある場合、外部の試験検査機関として承認書に記載する必要があるか。

A4 試験施設の所在地が製造所と異なるのであれば、外部の試験検査機関として記載が必要である。

Q5 ウシ等由来原材料を使用している場合であって、TSE 資料が原薬等登録原簿（以下「MF」という。）に登録されている場合、成分及び分量又は本質欄にどのように記載すべきか。

A5 以下の下線部を参考にすること。

（参考例）

（成分名○○○）は、（ウシ等の動物名）の（使用部位△△△）に由来する。製造方法は別紙規格○○（又は公定書規格）によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が製造工程中で混入しないよう、採取した△△△（□□□社製：MF 登録番号◇◇◇MF4◇◇◇◇◇（平成●年●月●日 第\*回 MF 登録））を原料として製する。なお、本原料については、同基準の第4項の規定に基づき、平成13年10月2日付け医薬発第1069号医薬局長通知の記の2の(1)の②の条件に適合するものである。

Q6 別紙規格として添加物の記載を必要とする場合、添加物に係る製造方法や製造所を承認申請書に記載する必要はあるか。また、新薬の場合、CTD に記載する必要はあるか。

A6 原則として、添加物の製造方法等に関する情報を承認申請書に記載する必要はないが、添付資料である「製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料」中に製造方法等に関する情報を記載すること。ただし、添加物の製造方法等を適切に管理しなければ製剤の品質管理に問題が生じるおそれがある場合等には、審査の過程で承認申請書への記載を指示されることがある。

また、新薬の場合には、CTD に添加物の製造方法等に関する情報を簡潔に記載すること。

Q7 規格及び試験方法欄には記載していないが、製品の出荷の際に自社規格を設定している場合、製造方法欄に工程内管理試験として記載する必要があるか。

A7 当該試験を設定した理由に基づき、工程内管理試験として盛り込むべきか自社で判断すること。

〈記載整備〉

Q8 記載整備届で用いる様式（薬事法施行規則様式第24(1)）の変更年月日の欄はいつにすればよいか。

A8 届出日とすること。

Q9 記載整備届で用いる様式（薬事法施行規則様式第24(1)）の変更前の欄はどのように記載すべきか。

A9 空欄又は簡略記載（○年○月○日の承認内容のとおり）でよい。

Q10 旧法下で FD 申請により承認を得ている品目の記載整備届はどのような事項を整備すればよいか。

A10 以下のような事項を記載整備すること。

- ① 第0210001号通知などに基づき、製造所や製造方法に関する情報を記載する。
- ② これまで原薬の承認事項とされてきた、原薬の性状、製造方法、規格及び試験方法、貯法・有効期間（リテスト期間）等の品質に関する事項を盛り込む。

③ 新 FD システムに対応させるため、別紙規格や規格及び試験方法欄を試験名ごとに記載する。  
 なお、これまで通知等で記載整備届出の際に変更することで差し支えないとされた事項等についても、必要に応じて整備することができる。(Q13参照)

Q11 製造方法に係る一部変更承認申請を行ったが、承認前に製造販売業許可のみなし期間の満了を迎える場合、製造方法欄の記載整備はどのようにすればよいのか。

A11 一部変更承認申請中の期間に記載整備届の提出期限を迎える場合であっても、記載整備届の提出は必要である。この場合、申請中の内容ではなく、現在承認されている内容で記載整備すること。  
 改正薬事法施行前に一部変更承認申請を行っていた品目について、記載整備後に一部変更承認を取得した場合には、一部変更承認に係る事項を改正法に対応させるための記載整備を速やかに行うこと。この場合、軽微変更届の様式（薬事法施行規則様式第24(1)）を用い、承認日を変更日として30日以内に提出することが適当である。  
 なお、平成18年3月20日付医薬食品局審査管理課事務連絡「承認事項一部変更承認申請が申請中における承認等記載整備届書の記載内容について」の記(1)を以下のとおり改める。  
 (1) 一部変更申請中の品目に対して記載整備を行うことは可能であるが、その場合、変更を申請している内容ではなく、現在承認されている内容を記載整備届に記載すること。

Q12 第十五改正日本薬局方の制定に伴い、成分及び分量又は本質欄の成分名のみを変更する場合、承認書の変更は記載整備届出のときに併せて変更することで差し支えないこととされているが（平成18年3月31日薬食審査発第0331016号）、第十五改正以前の日本薬局方改正又は他の公定書により成分及び分量又は本質欄の成分名を変更する場合も記載整備届出のときに併せて変更してよいのか。

A12 よい。なお、他の理由により一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う機会がある時に併せて変更することもできる。

Q13 記載整備届出の際に、①併せて変更しなければならない事項、②併せて変更することができる事項にはどのようなものがあるか。

A13 例として、それぞれ以下のような事項がある。  
 (①併せて変更しなければならない事項)  
 ・承認書において TSE 資料番号が記載されている場合における MF 登録番号への変更（平成17年3月25日薬食審査発第0325003号医薬食品局審査管理課長通知 記2. ③）  
 ・内服固形剤の直接の容器等の材質を「平成12年2月8日医薬審第39号による」旨記載している場合における具体的な材質名の記載  
 (②併せて変更することができる事項)  
 これまで通知等において、記載整備届に併せて変更してよいとされた事項及び旧法下において他の理由で一部変更承認申請を行う際に併せて当該事項も変更を行うことでよいとされた事項等  
 なお、通知等で示された以外の変更については、軽微な変更であっても原則として記載整備届に併せて記載することはできない。  
 ・日本薬局方など公定書改正に伴う、  
   —成分及び分量又は本質欄の原薬の規格の変更  
   —日本薬局方標準品の名称の変更  
   —規格及び試験方法欄の試験法の名称の変更  
 ・命名法の変更に伴う、日本薬局方収載品目の日本名変更及び日本薬局方未収載品目の JAN 日本名変更による、成分及び分量又は本質欄、用法及び用量欄及び規格及び試験方法欄の各欄の成分名の変更  
 ・市町村合併等による所在地の表記の変更（Q24参照）  
 ・改正薬事法に基づく「医療用具」から「医療機器」への変更  
 ・平成12年12月26日付医薬審第1803号、医薬監第196号通知「アルコール事業法施行に伴う医薬品等の承認申請の取扱いについて」により、直ちに承認事項一部変更承認申請を行う必要はなく、他の理由により、承認事項一部変更承認申請を行う機会がある時に併せて整備することで差し支えないこととされた場合の変更  
 ・BSE 関係  
   —羊毛及びラノリン等の羊毛由来物、皮由来のゼラチン、乳由来物（英国産、ポルトガル産以外



のもの)のウシ原料に関する記載

—せき柱骨等から製造されるゼラチンを使用している場合であって、現在に至るまで、平成16年7月5日付薬食発第0705001号局長通知の別表1に掲げる国のみを原産としていた場合のウシ原料に関する記載

Q14 改正薬事法下において原薬は製造販売承認を受ける対象ではないが、旧法下において取得していた原薬承認は自動的に整理されると考えてよいか。

A14 改正薬事法施行により自動的に整理されるものではないので、製剤の記載整備届出後速やかに原薬の承認を整理すること。

Q15 原薬に係る事業を他社に譲渡した場合、旧法下において取得していた原薬の承認を承継することはできるか。

A15 改正薬事法下において、原薬は製造販売承認を受ける対象ではないので、原薬の承認を承継することはできない。  
なお、事業の譲渡により、原薬の製造所の変更や、製造所名称の変更などが生じた場合は、当該原薬を使用している製剤において承認書の変更手続（一部変更承認申請又は軽微変更届出の手続をいう。以下本Q&Aにおいて同じ。）を行うこと。

Q16 第0210001号通知の第4の9において、「承認書記載整備届出を行う際に、専ら製造の用に供する原薬に関する承認を整理すること」とされているが、製剤の記載整備届出を行なう前に原薬の承認整理をしてもよいか。

A16 当該原薬に係る承認情報（承認番号及び承認年月日）を引用している製剤がない場合には、製剤の記載整備届出を行う前に当該原薬の承認整理を行っても差し支えない。ただし、承認整理を行った後であっても、記載整備届出を行うまでの間に原薬の製造方法等を製剤の承認書の変更手続なしに変更することはできない。  
なお、引用している製剤がある場合には、当該製剤の記載整備届出後に承認整理を行うこと。

Q17 旧法下、自社の製造所において一貫した製造で許可を取得しており、一部工程を区分委託していた品目については、記載整備の際に、当該一部工程の製造場所として、委託先の製造所に加え自社の製造所を記載してよいか。

A17 第0210001号通知の第4の6に記載されているとおり、承認書の記載整備においては実際に行っている製造工程を記載するものであることに留意する必要があるが、自社の製造所において一貫製造で実生産規模のバリデーションが完了していれば自社の製造所も記載してよい。

Q18 旧法下の承認書では容器の形状として図面が添付されているが、液剤の容器の形状が平成4年12月22日付薬食審査発第832号通知の範囲内である場合、図面を添付する必要がないことから、通知の範囲内である旨の記載により図面の添付を省略して記載整備してよいか。

A18 現行の承認書に図面が添付されている場合には、記載整備の際にも図面を添付することが必要である。

〈軽微変更届〉

Q19 軽微変更届に添付する宣誓書の宣誓者は、総括製造販売責任者でも可能か。

A19 軽微変更届の届出者とする。

Q20 軽微変更届への宣誓書の添付は、企業の合併による製造所名称の変更など製造実態に変更がない場合にも必要か。

A20 製造実態に変更がない場合であっても、製造所に備え付けることが必要とされている製品標準書等の変更管理が必要となることから、宣誓書の提出は必要である。

Q21 Q9において、記載整備届における変更前の欄の記載は簡略記載（「〇年〇月〇日の承認内容のとおり」）が認められているが、軽微変更届における変更前の欄の記載も簡略記載が認められるか。

A21 記載整備後であれば簡略記載でよい。記載整備前であれば、変更前の内容について記載整備した場合の内容を変更前の欄に記載することが必要である。

なお、記載整備届出の前に軽微変更届出を行っている場合、その後に提出する軽微変更届出の変更前の欄の簡略記載は「〇年〇月〇日の軽微変更届出の内容のとおり」と記載すること。

Q22 軽微変更届出が受理されたことをもって、当該変更の妥当性が確認されたと考えてよいか。

A22 軽微変更届出が受理されたことをもって、当該変更が妥当であることや軽微変更届の範囲であることが確認されたものではない。別の一部変更承認申請における当該部分にかかる審査において妥当性が確認される他、第0210001号通知の記の第2の2.(7)に示すようにGMP調査において軽微変更届の範囲でないことが判明することがある。

Q23 製造方法の変更について軽微変更届を提出した後、規格及び試験方法欄の一部変更承認申請を行う場合、製造方法欄（製造方法の変更内容）については一部変更承認申請書に盛り込まなくてよいか。

A23 この場合、規格及び試験方法欄の一部変更承認申請書に、以前に軽微変更届により届け出た製造方法の変更内容を盛り込む必要はないが、備考欄に軽微変更届出の履歴を記載すること。

〈軽微変更届出又は一部変更承認申請の手続の必要性〉

Q24 市町村の合併等により製造所の所在地の表記が変更になった場合、軽微変更届出が必要か。

A24 製造所の所在地の表記を改めるのみの軽微変更届出は必要ない。記載整備届出又は他の理由による一部変更承認申請若しくは軽微変更届出を行う機会がある時に併せて変更することで差し支えない。

Q25 承認書にみなし認定番号（AG9999999）が記載されている外国製造業者が複数ある場合、それぞれの外国製造業者のみなし認定期間が終了し、新たな認定番号が付されて更新される度に軽微変更届出が必要か。

A25 平成22年4月末までに一括して軽微変更届出を行うことで差し支えない。この場合、変更年月日は届出日とすること。ただし、それ以前に一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う場合には、その際に併せて変更すること。

Q26 承認書に記載されている製造所の許可（又は認定）年月日は、更新される度に更新しなければならないか。

A26 記載整備届出又は他の理由により一部変更承認申請又は軽微変更届出を行う機会があるときに併せて変更することで差し支えない。ただし、製造販売業者として常に最新の製造所情報を得ておくこと。

Q27 MFを引用している製剤について、MFの登録事項と同様の内容を承認書に記載することとした場合、軽微変更届出による変更でよいか。

A27 MFの登録事項と同一の内容を承認書に記載することとした場合には軽微変更届出で差し支えない。この場合、変更年月日は届出日とすること。

なお、不要となるMFについては、承認書又は承認申請書において当該MF登録番号を引用している製剤がないことを確認した上で登録整理届書を提出すること。

また、承認書に記載している内容について、同一の内容を登録したMFを引用することとする場合も、軽微変更届出を行うことで差し支えない。この場合、変更年月日は届出日とすること。

Q28 製剤の製造工程において、バッチサイズを増減する場合、承認書の変更手続は必要か。

A28 承認書に記載した標準的仕込量を変更する必要がある場合であって、仕込量の増減のバリデーションを

行い、製品の品質への影響がなく、かつ製造工程パラメータやその数値に変更がない場合は、製品標準書等に製造スケールを記載することでよく、承認書の変更手続は必要ない。

Q29 承認書に記載されている製造所内に、同じ製造方法（製造パラメータの数値も同じ）による製造ラインを追加する場合、承認書の製造方法欄の記載内容に変更は生じないため、承認書の変更手続は不要としてよいか。

A29 承認書の変更手続は不要である。ただし、追加する製造ラインに係るバリデーションを実施し、そのデータを保存しておくこと。

Q30 日本薬局方収載品目の規格及び試験方法欄の記載は「日本薬局方〇〇による」と記載することとされているが、日本薬局方の改正により各条が変更されても、旧法下における取扱いと同様に、承認書の変更手続は不要としてよいか。

A30 「日本薬局方〇〇による」という記載に変更がない場合は、従来どおり不要である。

Q31 第0210001号通知別添6及び7において、製造工程流れ図に容器・包装材の製品番号が記載されているが、材質に変更がなければ製品番号を変更しても承認書の変更手続は不要としてよいか。

A31 製造工程流れ図は参考資料と位置づけられているため、製造工程流れ図中にのみ記載がある事項について変更があった場合には、承認書の変更手続は必要ない。  
ただし、承認書の製造方法欄を「別紙フロー図」等として製造工程流れ図が添付されている場合には、この製造工程流れ図は承認事項であって参考資料ではないことに留意すること。また、資材の製品番号が製品の品質に重要であれば、承認申請書に必ず記載すること。

Q32 二次包装を含んだ形でしか医薬品の安定性が確保できない場合であって、二次包装はそのままで一次包装の材質を第0210001号通知別添2のA2. 3で示されている材質の範囲内で変更する場合には軽微変更届出を行うことでよいか。

A32 一次包装の材質を第0210001号通知の範囲内で変更した場合の安定性への影響について、二次包装を含む形で十分に検討し、安定性に影響を及ぼさないと判断した場合にあっては、軽微変更届出で対応することが可能である。

Q33 有効成分以外の成分を変更する場合、当該製品の規格及び試験方法に変更がなく、承認取得者が品質、有効性及び安全性に影響を与えないと判断すれば、軽微変更届出による変更でよいか。

A33 成分及び分量又は本質欄の変更は、原則として、一部変更承認申請が必要である。

Q34 旧法下において承認を取得していた原薬の製造方法を変更したい。原薬の承認書の変更手続はできるか。

A34 原薬の承認書の変更手続はできないので、当該原薬を使用している製剤の承認書に原薬の承認内容を取り込み、製剤の承認書の変更手続を行うこと。  
なお、その後速やかに原薬の承認を整理すること。

#### 〈原薬等登録原簿（MF）〉

Q35 MF登録している原薬が米国薬局方（USP）や欧州薬局方（EP）に記載されており、USPやEPの規格及び試験方法を登録している場合には、USPやEPが改正されるたびに、MFの登録内容の変更が必要となるのか。

A35 MFに登録する規格及び試験方法は実際に行っている試験方法を記載するので、USPやEPの改正により実際の試験方法が変更になるのであれば、MFの内容も変更する必要がある。

Q36 平成17年3月10日付薬食審査発第0310002号医薬食品局審査管理課長通知に基づく事前登録を行ったMFについて、当該通知において「平成22年3月31日までに、改正薬事法に適合した登録内容となるよ

う変更登録申請を行うこと。その際当該 MF を引用している製剤については登録証の交付日に係る軽微な変更の届出を行うこと。」とされている。この場合、軽微変更届出の変更の時点はいつか。

A36 この場合の軽微変更届出の変更の時点は変更登録申請の登録証の交付日とすること。

Q37 Q36における変更登録申請の際に、併せて製造方法の変更を申請してもよいか。また、この製造方法の変更が軽微な場合、当該 MF を引用している製剤についてはどのような手続きが必要か。

A37 事前登録を行った MF について、改正薬事法に適合した登録内容とするための変更登録申請の際に製造方法の変更を併せて申請することはできる。

なお、製造方法の変更が軽微な場合、当該 MF を引用している製剤については、登録証の交付日に係る軽微な変更の届出を行うこと。この場合の軽微変更届出の変更の時点は、当該変更により製造された製品の出荷時とすること。

一方、製造方法の変更が軽微でない場合は、当該 MF を引用している製剤については、一部変更登録申請を行うこと。

〈製造区分〉

Q38 無菌医薬品及び一般区分に該当する医薬品の両方に用いられる原薬を製造する製造所はどのような区分を取得する必要があるか。

A38 この場合、製剤の製造区分にかかわらず、無菌原薬として取り扱う場合には無菌医薬品区分、それ以外の場合は一般区分が必要である。つまり、無菌医薬品に用いる原薬であっても、原薬の段階で無菌原薬として製造しない場合は一般区分でよい。

Q39 滅菌工程を終了した注射剤のアンプルとシリンジを組合せてキット製品にする工程を行っている製造所が取得すべき許可区分は、包装等区分でよいか。

A39 製品の無菌状態に影響を与えないことが明らかであれば、包装等区分を取得することでよい。

Q40 染毛剤であって、直接の容器への充てん・装栓が終了した第1剤と第2剤を組み合わせる包装する工程を行っている製造所が取得すべき許可区分は、包装等区分でよいか。

A40 よい。

〈生物由来製品の製造管理者〉

Q41 平成17年3月23日事務連絡 Q19において、遺伝子組換え技術応用医薬品又は細胞培養技術応用医薬品を製造する製造所について知事許可とされる範囲が示されているが、この場合、生物由来製品の製造管理者の設置は必要か。

A41 遺伝子組換え技術応用医薬品又は細胞培養技術応用医薬品であって生物由来製品に該当するものであれば、平成17年3月23日事務連絡 Q19において知事許可とされた範囲の工程を行う製造所であっても生物由来製品製造管理者の設置が必要である。この場合、生物由来製品製造管理者承認申請書は製造所の所在地の都道府県知事あて申請すること。

平成 22 年 9 月 21 日

## 資料-17 医薬品新添加物の審査資料の提出について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

医薬品新添加物の審査資料については、申請資料の形式により、下記を参考にご提出をお願いします。非 CTD 形式での提出方法については、「医薬品添加物の審査資料の提出について(平成 21 年 10 月 21 日独立行政法人医薬品医療機器総合機構)」より、変更点はありません。

なお、非 CTD、CTD 形式を問わず、新規性の高い添加物については、専門協議が開催されます。添加物専門協議の開催の有無をはじめ、専門協議用資料の部数、提出時期及び提出場所については、製剤の審査チームの担当審査員(以下、担当審査員という)に確認してください。専門協議用資料については、事前の照会事項及び回答の内容を反映して改訂を行ってください。また、資料の冒頭には、これまでの回答書一式(回答の提出日毎にインデックスをつける)を添付してください。

### 【非 CTD形式の医薬品新添加物に関する資料の提出方法】

#### 1. 医薬品新添加物の審査資料の提出時期及び部数

新添加物を含有する医薬品を申請する際には、製剤の添付資料の正本及び副本を提出する際に新添加物の審査資料も提出してください。申請時の必要提出部数は一部です。なお、新添加物の審査の開始時に際して必要な審査資料の部数、提出時期及び提出場所については、担当審査員より連絡いたします。

#### 2. 審査資料の組み方

審査資料の内容及び組み方については、医薬品製造指針の「新添加物を配合する場合の取り扱い」の項を参考にし、可能な限りファイリングし、ファイルの表紙には品目名等を記載してください。

#### 3. 正本の提出

担当審査員より審査終了の連絡があった後に、審査資料の正本(試験実施者の陳述署名のあるもの)を提出していただきます。正本の冒頭には全ての回答書を添付してください。

### 【CTD形式の医薬品新添加物に関する資料の提出方法】

#### 1. CTDを利用した医薬品新添加物に関する資料の提出方法概要

新添加物に関する資料は、当該品目の正本及び副本の「CTD 1.13.4.1 機構への提出資料(写)」に組み込んでください(詳細は「2. CTDへの組み込み方」をご参考ください)。

審査チームへ提出する新添加物の審査資料は、当分の間これまでどおり、新添加物に関する資料のセットを紙媒体で提出してください。必要部数、提出時期及び提出場所については、事前に担当審査員とご相談ください。

なお、CTD 1.13.4.1 に組み込んだ新添加物に関する資料は、当分の間、審査チームへ提出する審査資料(CTD 第1部及び第2部の紙媒体)に含める必要はありません。ただし、CTD 第2部に組み込まれた新添加物に関する資料は、これまでどおり、CTD 2.3.A 等に含める形でご提出をお願いします。

## 2. CTDへの組み込み方

新添加物に関する資料は、当該品目の正本及び副本の「CTD 1.13.4.1 機構への提出資料(写)」に、以下の順で組み込んでください。

- 新添加物に関する提出資料一覧
- 個別審議品目概要表
- 承認申請書(写)
- 新添加物に関する概要
- 新添加物に関する資料

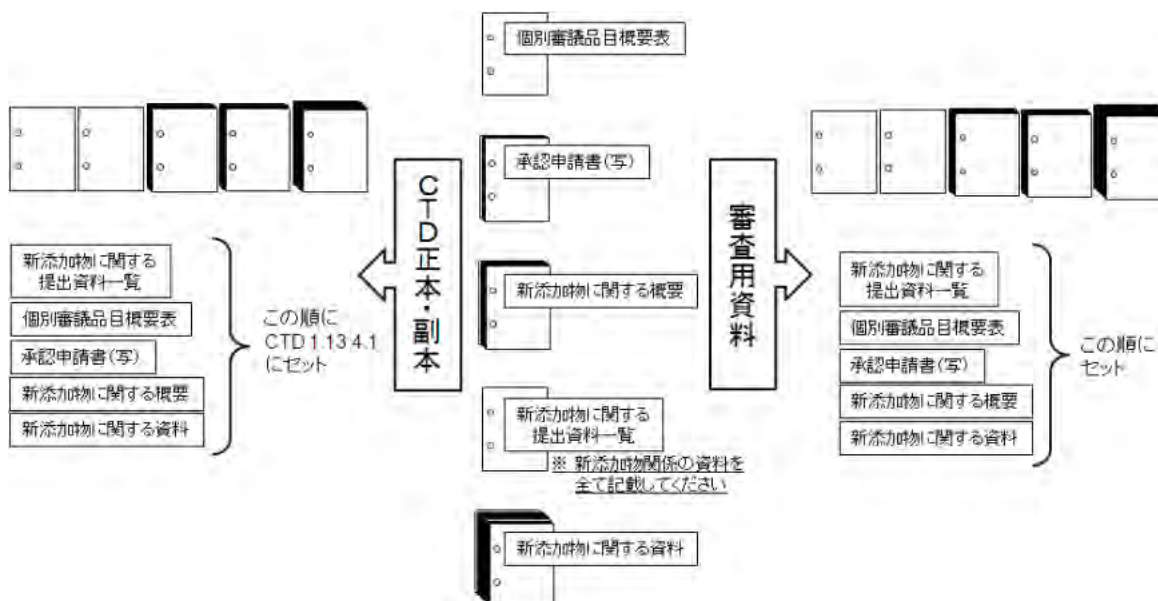
なお、新添加物に関する提出資料一覧には、新添加物に関する資料だけでなく、個別審議品目概要表、承認申請書(写)及び新添加物に関する概要も記載し、目次として利用できるようにしてください。

CTD 内に同資料が格納されているもの(例; 承認申請書(写) 新添加物に関する概要、等)についても、新添加物に関する資料として扱うものは、CTD 1.13.4.1 に組み込んでください。また、これらの資料の改訂時には、CTD 1.13.4.1 の資料も最新の内容へ改訂してください。なお、eCTD を利用する場合の留意点は、「4. eCTD 作成時の注意点」をご参考ください。

## 3. 審査資料の組み方

審査チームへ紙媒体で提出する新添加物の審査資料は、CTD 1.13.4.1 の新添加物に関する資料を抜き出して組み上げてください。CTD に組み込む場合と同様に、新添加物に関する提出資料一覧には、個別審議品目概要表、承認申請書(写)及び新添加物に関する概要も記載し、目次として利用できるようにしてください。

なお、eCTD 正本提出の場合も、当分の間は、紙媒体による新添加物の審査資料のご提供をお願いします。原則として、Module 1.13.4.1 に組み込んだ全ての新添加物に関する資料が対象です。必要部数については、担当審査員とご相談ください。



#### 4. eCTD作成時の注意点

新添加物に関する概要や 新添加物に関する資料に、Module 2~5の中に提出する資料が含まれる場合、m1/jp フォルダにもそれらの資料を格納してください。Module 1.2 及び Module 1.13.4.1 に組み込む承認申請書(写)は、それぞれ別ファイルとして m1/jp フォルダに格納してください。

#### 記載例

- 【m1-13】 その他	
【m1-13-01】 既承認医薬品に係る資料	
+ 【m1-13-02】 治験相談記録(写)	
【m1-13-03】 照会事項(写)及び照会事項に対する回答(写)	
- 【m1-13-04】 その他の資料	
- 【m1-13-04-01】 機構への提出資料(写)	
- 【m1-13-04-01-01】 新添加物に関する提出資料 *	
【01】 新添加物に関する提出資料一覧▼	Relative Filename= <a href="#">../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-01.pdf</a>
【02】 個別審議品目概要表▼	Relative Filename= <a href="#">../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-02.pdf</a>
【03】 承認申請書(写)▼	Relative Filename= <a href="#">../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-03.pdf</a>
【04】 新添加物に関する概要▼	Relative Filename= <a href="#">../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-04.pdf</a>
【05】 新添加物に関する資料▼ **	Relative Filename= <a href="#">../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-05.pdf</a>
【m1-13-04-02】 厚生労働省への提出資料	
【m1-13-05】 eCTDの形式に関する留意事項等	

\* 複数の新添加物が含まれる場合は、新たな content-block を作成して格納することも可能です(例: M1.13.4.1.1 新添加物 A に関する提出資料、M1.13.4.1.2 新添加物 B に関する提出資料)

\*\* ここでは「【05】新添加物に関する資料」として1ファイル含む例を記載していますが、「新添加物に関する資料」が複数の資料で構成される場合は、複数の doc-content を作成して含めるようにしてください。

```
<content-block param="m 1-13-04">
  <block-title>その他の資料</block-title>
  <content-block param="m 1-13-04-01">
    <block-title>機構への提出資料(写)</block-title>
    <content-block param="m 1-13-04-01-01">
      <block-title>新添加物に関する提出資料</block-title>
      <doc-content xlinkhref="../0000/m1/jp/m 1-13-04-01-01-01.pdf">
        <title>新添加物に関する提出資料一覧</title>
        <property name="operation" info-type="jp-regional-m 1-toc">new</property>
        <property name="checksum" info-type="jp-regional-m 1-toc">bd53c77685a0545d587788addf09aacd</property>
        <property name="checksum-type" info-type="jp-regional-m 1-toc">md5</property>
        <property name="sequence number" info-type="jp-regional-m 1-toc">01</property>
      </doc-content>
    </content-block param="m 1-13-04-01-01">
  </content-block param="m 1-13-04-01">
</content-block param="m 1-13-04">
```

```
<doc-content xlinkhref="../../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-02.pdf">
  <title>個別審議品目概要表</title>
  <property name="operation" info-type="jp-regional-m1-toc">new</property>
  <property name="checksum" info-type="jp-regional-m1-toc">2c9cd67b1fd57d7a45d0d973f0981d61</property>
  <property name="checksum-type" info-type="jp-regional-m1-toc">md5</property>
  <property name="sequence number" info-type="jp-regional-m1-toc">02</property>
</doc-content>
<doc-content xlinkhref="../../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-03.pdf">
  <title>承認申請書(写)</title>
  <property name="operation" info-type="jp-regional-m1-toc">new</property>
  <property name="checksum" info-type="jp-regional-m1-toc">92e484ca1819d4082afe893612af41b7</property>
  <property name="checksum-type" info-type="jp-regional-m1-toc">md5</property>
  <property name="sequence number" info-type="jp-regional-m1-toc">03</property>
</doc-content>
<doc-content xlinkhref="../../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-04.pdf">
  <title>新添加物に関する概要</title>
  <property name="operation" info-type="jp-regional-m1-toc">new</property>
  <property name="checksum" info-type="jp-regional-m1-toc">6919e6d258178b0f60a0bb7425491d9a</property>
  <property name="checksum-type" info-type="jp-regional-m1-toc">md5</property>
  <property name="sequence number" info-type="jp-regional-m1-toc">04</property>
</doc-content>
<doc-content xlinkhref="../../0000/m1/jp/m1-13-04-01-01-05.pdf">
  <title>新添加物に関する資料</title>
  <property name="operation" info-type="jp-regional-m1-toc">new</property>
  <property name="checksum" info-type="jp-regional-m1-toc">2e45273ba847f9b8f47e0a9a1b369bd5</property>
  <property name="checksum-type" info-type="jp-regional-m1-toc">md5</property>
  <property name="sequence number" info-type="jp-regional-m1-toc">05</property>
</doc-content>
</content-block>
</content-block>
</content-block>
.....
```



本手引きの作成に当たっては、厚生労働省医薬品局審査管理課並びに外部専門家（上野光  
一名誉教授：千葉大学）のご意見を賜り、この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

平成 28 年 10 月 3 日

日本医薬品添加剤協会 安全性委員会（平成 26-27 年度）

委員長 飯島護丈 （名古屋市立大学）

委員	飯田園生	(BASF ジャパン株式会社)
〃	和泉 昇	(株式会社 林原)
〃	小川良二	(昭和電工株式会社)
〃	林 新茂	(三栄源エフ・エフ・アイ株式会社)
〃	篠田克己	(三洋化成工業株式会社)
〃	向谷尋史	(三洋化成工業株式会社)
専務理事	木嶋敬二	(日本医薬品添加剤協会)
事務局	大沼俊雄	(日本医薬品添加剤協会)



非売品

不許複製・禁無断転載

日 本 医 薬 品 添 加 剤 協 会

安全性委員会

International Pharmaceutical Excipients Council Japan

---

平成 28 年 10 月 3 日 印刷発行 <http://www.ipec.gr.jp>

〒102-0073 東京都千代田区九段北 1 丁目 9 番 16 号 九段K Aビル 2F

TEL : 03-5275-1358 FAX : 03-5275-5418