

2007년 6월 19일 런던

Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/396951/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**의약품 판매 허가 신청 문서 중의 첨가제 부분 가이드라인  
(GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR  
APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A  
MEDICINAL PRODUCT)**

Draft Agreed by Quality Working Party	February 2003
Adoption by CHMP for Release for Consultation	February 2003
End of Consultation (Deadline for Comments)	August 2003
New Draft Agreed by Quality Working Party	September 2006
Adoption by CHMP for Release for Consultation	October 2006
End of Consultation (Deadline for Comments)	February 2007
New Draft Agreed by Quality Working Party	June 2007
Adoption by CHMP	July 2007
Date for Coming Into Effect	January 2008

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

The latter Guideline remains a CVMP guideline and remains applicable to Veterinary products.

<b>KEYWORDS</b>	Excipients, human, novel excipient, antioxidant, preservative
-----------------	---

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

### 목차

#### 요약(EXECUTIVE SUMMARY)

1. 서론(배경)(INTRODUCTION (BACKGROUND))
2. 적용범위(SCOPE)
3. 법적 근거(LEGAL BASIS)
4. 가이드라인(MAIN GUIDELINE TEXT)
  - 4.1 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product) (3.2.P.1)
  - 4.2 개발 경위(Pharmaceutical Development) (3.2.P.2)
  - 4.3 규격(Specifications) (3.2.P.4.1)
    - a) 유럽 약전 또는 EU 회원국 약전 수재 첨가제(*Excipients described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State*)
    - b) 제3국 약전 수재 첨가제(*Excipients described in a third country pharmacopoeia*)
    - c) 약전 미수재 첨가제(*Excipients not described in any pharmacopoeia*)
  - 4.4 규격의 타당성(Justification of Specifications) (3.2.P.4.4)
  - 4.5 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin) (3.2.P.4.5)
  - 4.6 새로운 첨가제(Novel Excipients) (3.2.P.4.6)
  - 4.7 완제의약품 관리(Control of Drug Product) (3.2.P.5)
  - 4.8 안정성(Stability) (3.2.P.8)
  - 4.9 표시 사항(Labelling)

#### 용어 정의(DEFINITIONS)

#### 참고 문헌(REFERENCES)

#### ANNEX 1

#### 첨가제 종류와 기준(DIFFERENT TYPES OF EXCIPIENTS AND THEIR REQUIREMENTS)

#### ANNEX 2

#### 항산화제 및 항미생물 보존제(ANTIOXIDANTS & ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES)

ANNEX 3

용해제 및 투과 증진제 (SOLUBILISERS AND PERMEATION ENHANCERS)

gmpeye

## **요약(EXECUTIVE SUMMARY)**

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

판매 허가 신청 또는 기허가 의약품의 첨가제 관련 변경 신청 시에, 항산화제와 향미생물 보존제를 포함한 첨가제와 관련하여 제출해야 할 정보를 설명한다.

### **1. 서론(배경)(INTRODUCTION (BACKGROUND))**

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

첨가제는 활성 성분 이외의 의약품 구성 원료를 의미한다.

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

첨가제로는 예를 들어 충전제, 붕해제, 윤활제, 색소, 항산화제, 보존제, 면역보조제, 안정제, 증점제, 유화제, 용해제, 투과증진제, 착향제, 방향제, 그리고 의약품 외피 구성 물질(예, 젤라틴 캡슐)이 있다.

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

다양한 종류의 첨가제가 부록 1에 정리되어 있다. 의약품에 사용되는 첨가제에 관한 정보를 허가 신청 문서의 파트 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.4, 3.2.A.3에 기술한다.

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

소아 제제에 사용되는 첨가제는 특히 주의를 기울여 선정한다. 연령대별 감수성을 고려해야 한다. 예를 들어 심미적 목적으로만 사용하는 경우, 안전성 리스크가 있는 착색제(예, 아조 염료와 기타 합성 착색제)를 소아 제제에 사용해서는 안 된다.

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

항산화제는 활성 성분과 기타 첨가제의 산화를 지연시켜 의약품의 안정성을 개선하기 위해 사용되는 첨가제이다. 항미생물 보존제는 일반적으로 사용 조건에서 발생하는 미생물 증식을 방지하기 위해 첨가된다. 이러한 특징은 살아 있는 세포에 유해한 화학 물질 때문에 나타나는데, 그러므로 사람에게 사용할 때는 리스크가 발생할 수 있다. 항미생물 보존제나 항산화제를 의약품에 투입할 때는, 특히 타당성을 증명할 필요가 있다. 가능하면 이러한 성분의 사용을 피해야 한다. 소아 제제인 경우에 특히 그렇다. 사용 농도는 가능한 최저 수준으로 한다. 자세한 사항은 부록 2를 참조한다.

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

비경구 주입 제제에 항미생물 보존제가 함유되어서는 안 된다. 안후 주사 방법으로 투여하는 제품이나 대뇌척수액에 접근하여 투여하는 의약품에 항미생물 보존제를 첨가해서는 안 된다.

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

days, is necessary for therapeutic efficacy. Further information is given in annex 3.

투과 증진제는 활성 성분의 피부 투과성을 향상시키는 첨가제이므로, 경피 제제의 체내 작용에 중요한 영향을 미칠 수 있다. 이들 성분의 정보와 관리는 모든 경피 제제에 필수적이다. 활성 성분이 몇 시간, 또는 심지어 며칠에 걸쳐 일정하게 항상적으로 방출되는 것이 경피 제제의 치료 효능에 필수적이기 때문이다. 자세한 사항은 부록 3을 참조한다.

## **2. 적용범위(SCOPE)**

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

이 가이드라인은 판매 허가 신청 또는 기허가 의약품의 첨가제 관련 변경 신청 시에, 사람 의약품에 함유된 모든 첨가제를 대상으로 한다.

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

임상 연구 단계의 의약품에 사용되는 첨가제에는 이 가이드라인이 적용되지 않는다. 하지만 임상 연구 단계에서도 이 가이드라인의 원칙을 고려하는 것이 중요하다.

The data should be presented according to the standard format described in the Common Technical Document (CTD) Module 3 sections P.1, P.2, P.4, P.5, P.8 and A.3. CTD 모듈 3 섹션 P.1, P.2, P.4, P.5, P.8, A.3의 표준 형식에 따라 데이터를 제출한다.

## **3. 법적 근거(LEGAL BASIS)**

Directive 2001/83/EC, as amended

디렉티브 2001/83/EC

## **4. 가이드라인(MAIN GUIDELINE TEXT)**

### **4.1 완제의약품의 개요와 조성(Description and Composition of the Drug Product) (3.2.P.1)**

Excipients should be listed specifying their common name, the quantity present,

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

첨가제 리스트를 만들고, 첨가제의 일반명, 함량, 기능, 그리고 관련 표준 정보를 명시한다. 일반명으로는 기능적 특징을 나타내는데 충분하지 않다면, 상품명과 등급을 명시한다. 화합물의 혼합물인 경우에는 그 조성을 정량적/정성적 측면에서 자세히 기술한다. 하지만 착향제인 경우에는 정성적 조성만 표시할 수도 있다.

#### **4.2 개발 경위(Pharmaceutical Development) (3.2.P.2)**

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

"의약품 개발 가이드라인"(CHMP/ICH/167068/04, CHMP/QWP/055/96)에 따라, 첨가제(와 필요한 경우에는 그 등급)의 선택 이유를 설명한다. 첨가제와 활성 성분, 그리고 관련이 있는 경우에는 다른 첨가제와의 조화성을 확립해야 한다. 첨가제와 그 농도, 그리고 의약품 성능(예, 안정성, 생체이용률)이나 제조성에 영향을 줄 수 있는 특성을 각 첨가제의 기능과 연계하여 설명한다. 개발 과정에서 약전 수재 항목에 추가하여 실시할 필요가 있다고 파악된 시험 항목을 섹션 3.2.P.4.2와 3.2.P.4.3에서 설명한다.

#### **4.3 규격(Specifications) (3.2.P.4.1)**

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

the Annex of Directive 95/45/EC, laying down specific purity criteria concerning colours for use in foodstuffs.

착색제는 디렉티브 78/25/EEC 및/또는 94/36/EC(식품에 첨가되는 색소)의 기준을 항상 충족해야 한다. 또한 의약품에 투입되는 착색제는 식품에 사용되는 색소와 관련하여 구체적인 순도 기준을 제시한 디렉티브 95/45/EC의 부록에 규정된 규격에 부합해야 한다.

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

디렉티브 78/25/EEC의 참조 정보는 디렉티브 94/36/EC의 부록 I에 규정된 모든 색소를 의약품 제조에 사용하도록 허용하는 식으로 해석된다.

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

무균 의약품 제조에 투입되는 첨가제의 바이오버든 기준과 관련이 있는 경우에는 엔도톡신 기준을 명시한다. 하지만 멸균 이전 단계인 벌크 용액의 바이오버든/엔도톡신 함량을 적절한 IPC 방법으로 점검한다면, 각 첨가제의 시험을 생략할 수 있다.

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

첨가제의 잔류 용매 관련 데이터를 "불순물: 잔류 용매"(CPMP/ICH/283/95) 가이드라인에 따라 제출한다.

**a) 유럽 약전 또는 EU 회원국 약전 수재 첨가제(Excipients described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State)**

Reference to the current edition of the pharmacopoeia should be included in the dossier for marketing authorisation. When the monograph covers a group of related materials (i.e. polymers), the particular specification chosen for the excipient, should be submitted, together with the rationale for its selection. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof should be supplied that the



test methods are at least equivalent to those described in the pharmacopoeia (see European Pharmacopoeia, 1.1. General Statements). It may be necessary to add tests and acceptance criteria to the pharmacopoeial specification, depending on the intended use of the excipient (functionality-related characteristics).

현행 약전의 참조 정보를 판매 허가 신청 문서에 기술한다. 약전 모노그래프가 일련의 연관 물질 그룹(즉, 중합체)을 대상으로 한다면, 그 첨가제에 적용하는 특정 규격과 그 규격의 선정 이유를 제출한다. 약전에 기술된 것이 아닌 다른 시험을 한다면, 시험 방법이 약전 수제 방법과 최소한 동등하다는 증거를 제공해야 한다(유럽 약전 1.1 총칙 참조). 첨가제의 예정 용도에 따라(기능 관련 특성), 약전 규격에 시험 항목과 허용 기준을 추가시킬 필요도 있다.

**b) 제3국 약전 수제 첨가제(Excipients described in a third country pharmacopoeia)**

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

첨가제가 유럽 약전이나 회원국 약전에 수제되어 있지 않은 경우, 제3국 약전(예, USP/NF, JP) 모노그래프도 인정할 수 있다.

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

이러한 제3국 약전을 채택한 이유를 타당하게 설명하며, 유럽 약전 총칙 "제약용 성분"에 따른 규격을 제출해야 한다.

**c) 약전 미수제 첨가제(Excipients not described in any pharmacopoeia)**

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

다음과 같은 종류의 시험 항목을 토대로, 첨가제 규격을 적절하게 확립해야 한다.

- Physical characteristics  
물리적 특성

- Identification tests  
확인 시험
- Purity tests, including limits for total and individual impurities, which should be named, e.g. by reference to a chromatographic relative retention time. Purity tests may be physical, chemical, biological and, if appropriate, immunological.  
순도 시험(전체 불순물 및 개개 불순물 한도 기준 포함). 크로마토그래피 상대 유지 시간 등의 방법으로 불순물 식별 표시. 물리적, 화학적, 생물학적, 그리고 적절한 경우에 면역학적 순도 시험이 있다.
- Assay or limit tests if necessary and corresponding validation parameters.  
함량 시험 또는 필요한 경우에 한도 시험과 그에 해당되는 밸리데이션 파라미터.
- Other relevant tests e.g. tests on parameters (quantitative), which have been determined to influence the performance of the dosage form.  
기타 관련 시험, 예를 들어 완제의약품의 성능에 영향을 주는 것으로 확인된 파라미터의 시험(정량적 파라미터).

#### **4.4 규격의 타당성(Justification of Specifications) (3.2.P.4.4)**

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

첨가제의 선택과 특정 용도를 고려하여 규격의 타당성을 제시한다("규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 방법과 허용 기준: 화학 성분"(CPMP/ICH/367/96) 가이드라인 참조).

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

요구되지 않는다. 하지만 섹션 3.2.P.2.1.2에 규정된 바에 따른 특성과 관련된 특별한 허용 기준은 타당성을 증명해야 한다(예, 미크론화 성분의 입자 크기 시험). 또한 잘 알려진 첨가제는 규격의 타당성 증명이 요구되지 않는다. 예를 들어 유사한 의약품에 오랫동안 사용된 첨가제며 그 특성과 특징이 크게 변하지 않은 경우에는 규격의 타당성 증명이 요구되지 않는다.

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

매우 중요한 경우에는 의약품 성능과 관련된 첨가제 특성에 관한 정보를 제공한다. 예를 들어 고형제와 반고형제인 경우, 첨가제의 유화 및 분산 능력이나 적정 점도 제공 능력을 증명하기 위해 특별 시험이 필요할 수 있다(기능 관련 특성).

#### **4.5 사람 또는 동물 유래 첨가제(Excipients of Human or Animal Origin) (3.2.P.4.5)**

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

관련 디렉티브 및 가이드라인에 의거하여 바이러스 안전성과 TSE 리스크 정보를 기술한다(유럽 약전 총칙 5.1.7 "바이러스 안전성"과 5.2.8 "사람 의약품과 동물 의약품을 통한 동물 해면상뇌증 인자 전파 리스크 최소화" 참조).

#### **4.6 새로운 첨가제(Novel Excipients) (3.2.P.4.6)**

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

새로운 첨가제인 경우에는 원료의약품 형식에 따라, 안전성 근거 데이터를 상호 참조하며 제조, 특성 평가, 관리에 관한 정보를 자세히 기술한다.

- a) A detailed description of the excipient, its function and its conditions of use

should be provided. If the excipient is complex or consists of a mixture of compounds, the composition should be specified in qualitative and quantitative terms.

첨가제의 세부 정보, 기능, 사용 조건을 기술한다. 첨가제가 복잡하거나 여러 화합물의 혼합물인 경우에는 정량적/정성적 조성을 명시한다.

- b) For novel excipients and for excipients presented as a mixture of compounds the following should be taken into consideration:

새로운 첨가제나 화합물의 혼합물에 해당되는 첨가제인 경우, 다음 사항을 고려해야 한다.

- Any bibliographical data on the chemistry and on the toxicology and the field in which the product is already used.

그 제품이 이미 사용되고 있는 분야와 화학 및 독성학에 관한 참고문헌 데이터.

- The Community provisions concerning additives in foodstuffs: any criteria which are based on the toxicological data, with cross-references to these data.

식품 첨가제 관련 EC 규정: 독성 데이터를 상호 참조하며, 독성 데이터에 근거하여 정한 기준.

The quality specifications which have been laid down in the directives are satisfactory as long as the routine control tests used are validated.

일상 품질 관리 시험 방법이 밸리데이션되었다면, 디렉티브에 제시된 품질 규격으로 충분하다.

- The international specifications (FAO/WHO/JECFA), and other publications, such as the Food Chemical Codex.

국제 규격(FAO/WHO/JECFA) 및 기타 간행물(예, FCC).

- For medicinal products for cutaneous use, data on the ingredient used in cosmetic products (see Directive 76/768/EEC, as amended).

피부 투여 의약품인 경우, 화장품에 사용된 성분에 관한 데이터(디렉티브 76/768/EEC 참조).

- Data concerning the toxicology of the novel excipient according to the dosage form and the route of administration of the medicinal product (if applicable) in Module 4, the safety section of the dossier.

허가 문서 모듈 4 안전성 섹션의 의약품 투여 경로와 제형에 따른 새로운 첨가제의 독성 관련 데이터.

- c) Documentation on chemistry of excipients is required for all novel excipients, taking as its basis the CPMP Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96) and should include:

모든 새로운 첨가제에 대하여, "새로운 활성 성분의 화학적 특성"(CPMP/QWP/130/96) 가이드라인에 따라 첨가제의 화학적 특성에 관한 문서를 제출하며, 이때 다음 사항을 포함해야 한다.

- The origin of the excipient, including the name and address of manufacturer.  
첨가제의 출처: 제조업체 명칭과 주소 포함
- A general outline of the manufacturing and purification procedures.  
제조 및 정제 절차 개요
- Structure.  
구조
- Physical, chemical properties, identification and purity tests.  
물리적, 화학적 특징, 확인 및 순도 시험
- Validated methods of analysis with a presentation of batch results.  
밸리데이션된 분석 방법과 배치 분석 결과
- Miscellaneous information (microbiological tests, etc).  
기타 정보(미생물학적 시험 등)
- Contamination, presence of foreign substances, residual solvents, etc.  
오염, 외래성 성분 존재, 잔류 용매 등
- In the case of an excipient obtained from a mixture of several components, the quality of each component and the physico-chemical tests for the mixture should be described.  
여러 성분의 혼합물에 해당되는 첨가제인 경우, 각 성분의 품질과 혼합물의 이화학적 시험에 대해 설명한다.
- Stability data should be provided as required for the active substances in the Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99).  
"새로운 원료의약품과 완제의약품의 안정성 시험"(CPMP/ICH/2736/99) 가이드라인에 따라 활성 성분의 안정성 데이터를 제공한다.

The routine test procedures and limits should be established on the basis of the

documentation given in the dossier.

허가 문서에 포함시켜 제출한 문서에 근거하여 일상 시험 방법과 기준을 설정한다.

#### **4.7 완제의약품 관리(Control of Drug Product) (3.2.P.5)**

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

"규격: 새로운 원료의약품과 새로운 완제의약품의 시험 방법과 허용 기준: 화학 성분"(CPMP/ICH/367/96) 가이드라인에 규정된 것을 제외하고, 의약품에 함유된 첨가제의 확인 시험과 함량 시험을 출하 승인 시점에 실시할 필요는 없다. 하지만 항산화제와 항미생물 보존제 함량은 상기 가이드라인의 기준에 부합해야 한다.

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

제제에 존재하는 항산화제와 항미생물 보존제 각각의 확인 시험과 함량 시험, 그리고 허용 기준과 한도 기준을 의약품 출하 승인 규격에 포함시킨다. 의약품 유효기간 규격에도 항미생물 보존제(의약품에 함유된 경우)의 한도 기준을 포함시킨다.

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

의약품 제조 시에 항산화제가 사용된다면, 배치 데이터에 의거하여 출하 승인 한도 기준의 타당성을 제시한다. 또는 항산화제의 확인 시험과 함량 시험이 예정 규격에 포함되어 있지

않으면, 그에 대하여 타당성을 제시해야 한다. 필요한 경우에는 유효기간 전체와 예정 사용 기간 동안 의약품의 보호하는데 충분한 항산화제가 존재하는지 확인하기 위해, 관리 조건과 (사용시) 안정성 시험 결과에 근거하여 지정 한도 기준이 적절함을 증명한다.

#### **4.8 안정성(Stability) (3.2.P.8)**

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

의약품의 이화학적 특성 유지는 부분적으로 첨가제의 안정성과 특성에 달려 있다.

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

의약품 허가 신청 시에는 현행 CHMP/ICH 안정성 가이드라인을 준수해야 하며, 항미생물 보존제와 적절한 경우에는 항산화제 함량을 유효 기간 전체에 걸쳐 주기적으로 분석해야 한다. 항미생물 보존제 함량을 유효 기간 동안 모니터링하여, 항미생물 보존제 수준이 보존제 효능을 위한 챌린지 수준 이상이면서 규격 이내인지 확인한다.

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

다회 용량 용기에 포장된 비고형제 의약품이면서 보존제가 함유된 경우, 사용 조건을 시뮬레이션하여 항미생물 보존제의 효능을 평가하고 확립한다. SPC에 기재된 바에 따른 투약 상황을 시뮬레이션한 조건에서 시험을 한다.

#### **4.9 표시 사항(Labelling)**

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

account.

의약품에 함유된 모든 첨가제에 대하여, 관련 가이드라인 문서를 고려해야 한다("사람 의약품 라벨 및 포장 설명서 가운데 첨가제 부분"(Eudralex 3BC7A), "치메로살 관련 CPMP 방침, 감작 관련 경고 문구"(CPMP/2612/99)).

gmpeye



## **용어 정의(DEFINITIONS)**

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

새로운 첨가제는 의약품에 처음으로 사용되는 첨가제나 새로운 투여 경로로(ICH) 처음 사용되는 첨가제를 의미한다. NCE(new chemical entity)일 수도 있고, 기존의 확립된 것이면서 EU 및/또는 EU 이외 지역에서 특정 사람 투여 경로로 또는 사람 투여 용도로 사용된 적이 없는 것일 수도 있다.

## **참고 문헌(REFERENCES)**

This guideline should be read in conjunction with:

아래의 문헌과 함께 이 가이드라인을 읽고 적용해야 한다.

- Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)
- European Pharmacopoeia General Monograph, Substances for Pharmaceutical Use (2034)
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.3 Efficacy on Antimicrobial Preservation
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety

- European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
- Individual monographs of the European Pharmacopoeia
- Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/2004)
- Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 3B – “Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use” (Eudralex 3BC7A)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)
- Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99).

## ANNEX 1

### 첨가제 종류와 기준(DIFFERENT TYPES OF EXCIPIENTS AND THEIR REQUIREMENTS)

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

단일 화학 물질인 첨가제로는 예를 들어 유기/무기산과 그의 염, 당, 알코올이 있다.

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

이들 첨가제는 물리적 처리 공정을 거쳐, 특별한 기술적 특성을 갖게 될 수 있다(예, 미크론화)

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

화학적 전환 첨가제로는 특정 기술적 특성을 부여하기 위한 특수 화학 처리를 거친 첨가제가 있다(예, 변형 전분).

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

미변형 첨가제와 혼동을 피할 수 있는 방식으로, 첨가제의 명칭과 품질을 규정해야 한다.

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

화학적 연관 성분의 혼합물로는 예를 들어 폴리올 에스테르(모노, 디, 트리 에스테르의 혼합물), 수소화 글루코오스 시럽, 말티톨 시럽이 있다.

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

이러한 혼합물인 경우에는 다음 특성을 허가 문서에 명시해야 한다.

- the nature and content of each component with a statement of its

acceptable limits;

각 성분의 특성과 함량, 그리고 성분별 허용 한도 기준.

- technological criteria (appropriate criteria to the performance of dosage form);  
기술적 기준(제제의 성능과 관련된 적절한 허용 기준)
- any additive which may be present and their quality if appropriate.  
혼합물에 존재할 가능성이 있는 부가물과 적절한 경우에는 그의 품질

4. Mixed excipients are ready-for-use preparations, to be used for example for direct compression or film coating.

혼합 첨가제는 RFU(ready-for-use) 조제물로 예를 들어 직접 압축이나 필름 코팅에 사용된다.

- The qualitative and quantitative composition of the mixed excipient should be submitted, the specifications of the mixture as a whole and of each component should be stated.

혼합 첨가제의 정량/정성 조성 정보를 제출하며, 혼합물 전체의 규격과 각 성분의 규격을 기술한다.

5. Excipients of natural origin, so called "natural" products have often undergone some kind of chemical treatment.

천연 첨가제, 즉 "천연" 산물은 몇 가지 화학적 처리를 거치기도 한다.

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

일반적으로 천연 산물의 품질 관리와 관련성이 있는 경우, 그 산물의 수득과 정제를 위해 실시한 작업을 요약하고 특성에 관한 데이터를 제공한다(분해 산물, 특정 불순물, 처리 과정에 사용된 화학 성분과 잔류 한도, 멸균 또는 오염 제거 방법, 이 공정이 첨가제에 미치는 영향(예, 물리적 구조의 변형)).

6. Flavouring agents (flavours and aromatic substances) are either natural

products and/or products obtained by chemical synthesis. Because of the complexity of their composition, it is only necessary to describe the general qualitative composition mentioning the main constituents with an appropriate process of identification to ensure the consistency of the composition (in particular, identification of the main constituents and if necessary carriers). Most constituents of artificial flavours have internationally accepted purity criteria in food use (FAO/WHO). Reference to these standards is acceptable for medicinal products.

착향제(착향 성분과 방향성 성분)는 화학 합성으로 수득한 산물이거나 천연 산물이다. 조성의 복잡성 때문에 주요 구성 성분을 중심으로 일반적인 정성적 조성만 기술할 필요가 있다. 이때 조성의 일관성을 확인하는 적절한 확인 방법도 제시한다(특히, 주요 구성 성분과 필요한 경우에는 운반체의 확인). 인공 착향제의 대다수 구성 성분에 대하여 식품 용도로써 국제적으로 인정되는 순도 기준이 정해져 있다(FAO/WHO). 이러한 표준을 참조하는 것도 가능하다.

7. An adjuvant is a substance that helps and enhances the pharmacological effect of a drug or increases the ability of an antigen to stimulate the immune system.

면역 보조제는 약물의 약리학적 효과를 보조하고 증진시키거나 항원의 면역계 자극 능력을 증가시키는 성분이다.

## ANNEX 2

### 항산화제 및 항미생물 보존제 (ANTIOXIDANTS & ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES)

For each antioxidant and antimicrobial preservative the application should contain:

항산화제와 항미생물 보존제별로 다음 정보를 신청 문서에 기술한다.

- reason for inclusion and justification of level of inclusion  
포함 이유와 함량의 타당성
- proof of safety and efficacy  
안전성 및 유효성 증거
- the method of control in medicinal product (not applicable for synergists e.g. sodium edetate)  
의약품 관리 방법 (상승 작용제에는 해당되지 않음, 예, 에데트산나트륨)
- levels on storage of broached and unbroached containers  
개봉 및 미개봉 용기 보관 시의 함량 수준
- details on the labelling of the medicinal product  
의약품 표시 사항

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

항산화제나 항미생물 보존제가 잘 알려져 있지 않고 동일 농도와 동일 투여 경로로 널리 사용되고 있는 것이 아니라면, 항산화제나 항미생물 보존제의 안전성을 실험 데이터나 참고 문헌으로 뒷받침해야 한다.

### 항산화제 (ANTIOXIDANTS)

Antioxidants are used to reduce the oxidation of active substances and excipients in the medicinal product. Antioxidants should not be used to disguise poorly formulated products or inadequate packaging. The need to include an antioxidant should be explained and fully justified. Oxidative degradation can be accelerated by light and by the presence of mineral or metallic impurities, due to the formation of free radicals.

항산화제는 의약품에 함유된 활성 성분과 첨가제의 산화를 감소시키기 위해 사용된다. 부적절한 포장이나 부실한 조제 제품을 감추기 위해 항산화제를 사용해서는 안 된다. 항산화제 투입의 필요성을 설명하고, 그 타당성을 충분히 제시한다. 자유 라디칼의 형성 때문에, 미네랄이나 금속 불순물의 존재와 빛에 의해 산화성 분해가 가속될 수 있다.

The effect obtained from an antioxidant depends on its nature, the stage at which it is incorporated into the medicinal product, the nature of the container and the formulation.

항산화제 투입에 따른 효과는 그의 특성, 항산화제가 의약품에 투입되는 단계, 용기의 특성과 조성에 따라 달라진다.

#### 항산화제의 종류 (Types of antioxidants)

종류 (Type)	정의 (Definition)	예 (Example)
항산화제 (True antioxidants)	These are thought to block chain reactions by reacting with free radicals 자유 라디칼과 반응하여 연쇄 반응을 차단하는 것으로 생각된다.	Butylated hydroxytoluene (BHT)
환원제 (Reducing agents)	These have a lower redox potential than the drug or excipient they are protecting 약물이나 첨가제보다 낮은 산화환원 전위를 갖는다.	Ascorbic acid
항산화 상승 작용제 (Antioxidants synergists)	These enhance the effects of antioxidants 항산화제의 효과를 증진시킨다.	Sodium edetate

#### 항미생물 보존제 (ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES)

Antimicrobial preservatives are used to prevent or inhibit the growth of micro-organisms which could present a risk of infection to or degradation of the medicinal product. These micro-organisms may proliferate during normal conditions of use of the product by the patient, particularly in multidose preparations.

항미생물 보존제는 의약품의 분해나 감염 위험성을 유발하는 미생물의 증식을 예방 또는 저해하는데 사용된다. 특히 다회 용량 제제인 경우에 환자가 제품을 사용하는 정상적인

조건에서 미생물이 증식할 수 있다.

On no account should antimicrobial preservatives be used as an alternative to Good Manufacturing Practice (GMP).

GMP의 대체 수단으로 향미생물 보존제를 사용해서는 안 된다.

Preparations at greatest risk of contamination are those which contain water such as solutions, suspensions and emulsions to be taken orally, solutions for external use, creams and sterile preparations used repeatedly (e.g. injectable multidose preparations and eye-drops).

오염 리스크가 가장 큰 제제는, 경구로 투여하는 액제, 현탁제, 유제와 외용 액제, 그리고 반복적으로 사용하는 크림제와 무균 제제(예, 다회 용량 주사제와 안약) 등 물을 함유한 제품이다.

The level of efficacy will vary according to the chemical structure of the antimicrobial preservative, its concentration, the physical and chemical characteristics of the medicinal product (especially pH) and the type and level of initial microbial contamination. The design of the pack and the temperature at which the product is stored will also affect the activity of any antimicrobial preservatives present.

향미생물 보존제의 화학 구조, 농도, 의약품의 물리/화학적 특성(특히 pH), 초기 미생물 오염 수준과 종류에 따라 효능 수준이 다양하다. 제품 보관 온도와 포장 디자인도 향미생물 보존제의 활성에 영향을 준다.

The antimicrobial efficacy of the antimicrobial preservative in the medicinal product should be assessed during product development, and at the end of the proposed shelf-life, using the method described in the respective Ph. Eur. General Chapter 5.1.3.

의약품에 함유된 향미생물 보존제의 향미생물 효능을 제품 개발 단계에서 평가한다. 또한 유럽약전 총칙 5.1.3에 기술된 방법에 따라 예정 유효 기간 말기에도 효능을 평가한다.

If non-solid medicinal products do not contain an antimicrobial preservative and do not have self-preserving properties or the container closure system is not able to prevent microbial ingress into the formulation they should not be packaged in multidose presentations without a sound justification.



비고형 의약품에 향미생물 보존제가 함유되어 있지 않으며 자가 보존 특성을 갖고 있지 않거나, 용기 마개 시스템이 미생물의 침투를 방지할 수 없다면, 정당한 이유 없이 다회용량 제품으로 만들어서는 안 된다.

gmpeye

### **ANNEX 3**

#### **용해제 및 투과 증진제(SOLUBILISERS AND PERMEATION ENHANCERS)**

Solubilisers and permeation enhancers incorporated in transdermal formulations (e.g. transdermal gel or patches) modify the delivery of an active substance into the systemic circulation via the transdermal application route. Strategies to chemically enhance or modify the in-vivo flux comprise disruption of the stratum corneum structure (effect on diffusion), alter the solubility of the active substance in the stratum corneum (effect on partition) or influencing the thermodynamic activity of an active substance -the driving force for the passive diffusion process- within the formulation (vehicle). Chemical permeation enhancers can alter the barrier function and the effect can be either reversible or irreversible.

경피 제제(예, 경피 젤 또는 패치)에 사용되는 용해제와 투과 증진제는 경피 투여 경로에 의해 활성 성분이 전신 순환되도록 하는 전달 과정에 영향을 준다. 체내 흐름을 화학적으로 증진시키거나 변형시키는 방법으로는 각질층 구조의 파열(확산에 영향), 각질층에서 활성 성분의 용해성 변화(분배에 영향), 제제에서 활성 성분의 열역학적 활성에 영향을 주는 방법(수동 확산의 원동력)(용매) 등이 있다. 화학적 투과 증진제는 장벽 기능을 변화시킬 수 있으며, 그 영향이 가역적이거나 비가역적이다.

Different types of substances are known for their ability to enhance the permeation through the skin and are commonly used in transdermal formulations. Although representing partly different mechanisms by which they alter the stratum corneum (e.g. extracting lipids from lipid bilayer, partition into bilayers and disrupting its order or fluidisation of the lipid structure), those substances have one property in common: they increase the active substance permeability through the skin.

다양한 종류의 성분이 피부 투과성을 높일 수 있는 것으로 알려져 있으며, 경피 제제에 많이 사용된다. 각질층에 영향을 주는 메커니즘이 조금씩 다르지만(예, 이중 지질층에서 지질 추출, 이중 지질층 분할, 지질 구조의 유동화 또는 배열 파괴), 이들 성분은 피부를 통한 활성 성분의 침투성을 높인다는 한 가지 공통 특징을 갖고 있다.

Excipients able to modulate the in vivo performance of a transdermal formulation are often not identified and declared as substances with a distinctive influence on the permeation (e.g.: terpene containing oils, declared as fragrances; propylenglycol, declared as solubiliser although permeation enhancing effects can be observed).

경피 제제의 체내 성능을 변화시키는 첨가제가, 투과에 뚜렷한 영향을 주는 성분으로 파악되어 그렇게 표시되지 않는 경우가 있다(예, 테르펜 함유 오일, 방향제로 표시; 프로필렌글리콜, 투과 증진 효과가 관찰되기도 하지만 용해제로 표시).

Groups of chemical substances known for their ability to act as permeation enhancers or solubilisers in transdermal formulations are for example (list is not exhaustive) surfactants, fatty acids and their salts, fatty esters, alkyl amines, alcohols, azone like molecules, pyrrolidones, sulfoxides and terpenes.

경피 제제에 함유되어 투과 증진제나 용해제 역할을 하는 것으로 알려진 화학 성분 그룹으로는 예를 들어(모든 것을 포괄하지는 않음) 계면 활성제, 지방산과 그의 염, 지방산 에스테르, 알킬 아민, 알코올, 아존성 분자, 피르롤리돈, 설펍사이드, 테르펜이 있다.

If one of the above mentioned chemical substances is incorporated into a transdermal formulation, a permeation enhancing or influencing effect on the barrier function of the stratum corneum can be expected, unless otherwise shown by experimental data. The need to include a permeation enhancer or solubiliser and the amount necessary to guarantee adequate flux rates should be explained in detail and justified by skin permeation studies during pharmaceutical development. The degree of enhancement by a permeation enhancer is depending on its concentration, other excipients in the formulation and the physico-chemical properties of the respective active substance. It is necessary to evaluate those effects on a case by case basis; no generalization for a certain group of excipients is possible.

위에 언급된 화학 성분 가운데 하나를 경피 제제에 포함시키는 경우, 실험 데이터로 달리 증명하지 않으면, 각질층의 장벽 기능에 영향을 미치거나 투과를 증진시키는 효과가 있다고 예상할 수 있다. 투과 증진제 또는 용해제의 포함 필요성과 적절한 유동률 보장에 필요한 양을 자세히 설명하며, 의약품 개발 과정에서 실시한 피부 투과 실험으로 그 타당성을 제시해야 한다. 투과 증진제에 의한 증진 정도는 그의 농도, 제제에 포함된 다른 첨가제, 해당 활성 성분의 이화학적 특징에 따라 달라진다. 이러한 부분을 각각의 경우별로 평가할 필요가 있다. 특정 첨가제 그룹에 대한 일반화는 가능하지 않다.

A release and shelf life specification based on the results of clinical or at least permeation studies needs to be established in order to ensure a reproducible in-vivo performance of the respective formulation.

해당 제제의 체내 활성이 재현성을 갖추도록 하기 위하여, 임상 결과나 적어도 투과 실험에

근거해 출하 승인 규격과 유효 기간 규격을 확립할 필요가 있다.

gmpeye