

2003/242

厚生労働科学研究費補助金
医薬品等医療技術リスク評価研究事業

**医薬品添加物の安全性データベース等の
国民向け情報提供のあり方に関する研究**

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 戸部 満寿夫

平成 16 年 (2004 年) 3 月

別添 3

目 次

- I. 総括研究報告書
医薬品添加剤の安全性データベース化に関する評価研究
戸部満寿夫
- II. 分担研究報告
 - 1. データの調査, 検索, 要約に関する研究
木嶋敬二
 - 2. データ検索要約に関する研究
手島邦和
(1, 2 は連名で行った)
- III. 資料 I 医薬品添加物の公定書収載リスト
資料 II 医薬品添加物の安全性データ

別添 4

厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)
総括研究報告書

医薬品添加物の安全性データベース等の国民向け情報提供のあり方に関する研究

主任研究者 戸部満寿夫 日本医薬品添加剤協会
安全性委員会委員長

研究要旨 医薬品に関しては、その有効性、安全性を保証する品質管理が重要であるが、医薬品添加物も医薬品製剤の品質確保に重要な影響を及ぼすものである。また、医薬品の安全性については含有する有効成分による副作用の発現が注目されがちであるが、医薬品添加物についても、使用した患者の体質や身体の状態等によって、予期せぬ方向に影響を与えることがある。したがって、あらかじめ医薬品に含有する有効成分のみならず、含有する医薬品添加物の種類についても明確に情報提供する必要がある。

このような背景の下、医薬品に使用される医薬品添加物すべてが平成16年3月末をもって全面的に表示されており、表示すべき成分等に関する自主基準が公表されている。

しかしながら、医薬品添加物の名称等を表示しただけでは十分な情報提供が行われたとは言えず、表示された成分について安全性を確認するための試験成績等のデータ情報の提供を求められている。これらは個別の研究結果として文献化されたり、学会発表されており、必ずしも体系的に情報が管理され、必要に応じて入手可能な状態で整備されている状況にはない。

本年度は我が国で使用されている医薬品添加物を中心にリストアップ(1181品目)を行うと同時に USP/NF, EP との比較も行った。これに基づき繁用されている医薬品添加物品目選定し本年度の作業対象品目とした。ついで安全性情報の収集と文献検索の方法を検討し得られたデータ(資料)を検討し、データベース化用フォーマットに基づきデータの整理を行った。

分担研究者

木嶋敬二(日本医薬品添加剤協会)
手島邦和(昭和大学保健医療学部)

るようになった。しかし、医薬品添加物の安全性情報については各企業により個別に収集されてはいるものの統一された項目でのデータベース化はなされていない。本研究は、医薬品添加物の安全性に関わる情報を収集整理し、データベース化することを目的としている。

A. 研究目的

医薬品添加物の全成分表示の自主基準が設けられ、医薬品の安全性については含有する有効成分のみならず医薬品添加物についても注意が払われ

B. 研究方法

医薬品添加物の安全性情報のデータベース化に当り、H15 年度は医薬品添加物について安全性に関するどのような情報が必要か、それらの情報をどのようにして収集するか、データベース作成のためのフォーマットはどうあるべきか、第一次候補品目としてどのような医薬品添加物を取り上げるか等を協議し、それらの結果に基づいて具体的に安全性に関する情報検索を実施して第一次候補品目のデータベースを作成する。

1) 医薬品添加物のリスト化

医薬品添加物事典を中心に既存医薬品添加物のリスト化を行い、各種公定書掲載の有無を調査する。

2) 安全性情報の収集と文献検索方法

安全性情報の収集手段としては日本薬局方解説書、食品添加物公定書解説書、Merck Index 等に記載されている文献名を参考にしながら、一方では文献検索手段としてパソコンを使用し、費用のかからない公共の情報源にアクセスして利用する方法を検討する。

3) データベース化用のフォーマットの作成

医薬品添加物の安全性評価のための資料（データ）の選択が、本研究遂行のための一歩として不可欠である。データベースにどのような安全情報を盛り込むか、現行の医薬品製造指針あるいは海外情報等を参考として、資料の項目および記載方法などを検討して、各品目の共通のフォーマットを作成する。

4) 第一次候補品目の選定

医薬品添加物リストから汎用性の高いものを中心に、投与経路・剤型等による配合制限のあるもの、医療機関、医薬品メーカー等で問い合わせの多いもの、添加物メーカーが得意としている化合物分野をも考慮して第一次品目を選定する。

5) 第一次選定品目の具体的なデータベース事例の作成

第一次選定品目について文献検索を行い、収集した文献又は文献抄録の内容を簡潔にまとめ、上記フォーマットに記載する。

C. 研究結果

1) 医薬品添加物のリスト化と公定書掲載有無の調査

医薬品添加物事典に掲載されている添加物を中心に 1181 品目をリスト化した。リストには通し番号、成分コード番号、添加物名（添加物事典名）、英名、成分名、別名を記載すると共に、日本薬局方、薬添規、USP/NF 及び EP 収載状況を調査した。更に局外規、食品添加物公定書、旧化粧品原料基準、GRAS (Generally Recognized as Safe) 等の収載品目を必要に応じて調査した。

2) 情報入手と情報検索方法

費用のかからない公共の情報源として種々検討し、FDA での使用経験有無及び GRAS 収載の有無については FDA のホームページにアクセスすることで情報を収集した。また、本文の安全性情報の収集に関して

は JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) で評価しモノグラフに掲載されているものを優先し、JECFA に掲載されていない場合には MEDLINE & TOXLINE (MEDLINE/PubMed、TOXNET) での情報検索方法をはじめ、NTP(National Toxicology Program) 及び IAR(International Agency for Research on Cancer) 等の情報検索方法を検討した。その結果、JECFA で評価されているものは JECFA のモノグラフ情報をそのまま使用することとし、JECFA 未掲載のものについては MEDLINE & TOXLINE による情報検索を行うこととした。JECFA 及び MEDLINE & TOXLINE の情報検索方法は以下の通りである。

<JECFA>の検索手順

- ① インターネットのアドレス (<http://www.inchem.org/>) を入力し、画面右上の Joint Expert Committee on Food Additives(JECFA)-Monographs & Evaluations を選択する。もしくは直接 (<http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>) を入力する。
- ② 画面の 内に検索する添加剤の名称 (例: microcrystalline cellulose) を入力し、 を選択する。
- ③ 画面の資料情報から最新版の情報を選択する (結晶セルロースの場合は WHO Food Additive Series 40 に掲載されていた)。

<MEDLINE/PubMed>の検索手順

- ① インターネットのアドレス (<http://sis.nlm.nih.gov/>) を入力する。
- ② 画面右下方の MEDLINE/PubMed search を選択する (又は左上の Toxicology & Environment Health の中の MEDLINE/PubMed を選択してもよい)。
- ③ Search PubMed for 内に検索する添加剤の名称 (例: microcrystalline cellulose) を入力し、 を選択する。
- ④ 画面上の表題を閲覧して安全性に関係ある文献を選択し、抄録を得る。

<TOXNET>の検索手順

- ① インターネットのアドレス (<http://sis.nlm.nih.gov/>) を入力する。
- ② 画面左上の Toxicology & Environment Health を選択して、画面左上の TOXNET を選択する。
- ③ Search All Databases の内に検索する添加剤の名称 (例: microcrystalline cellulose) を入力し、 する。
- ④ 画面上の表題を閲覧して安全性に関係ある文献を選択し、抄録を得る。

註: MEDLINE/PubMed 又は TOXNET の検索でヒット件数が多い場合には /ae(adverse effect)で絞り込む。

3) フォーマットの作成

フォーマットには関連するできるだけ多くの情報を簡潔に記載する

ようにした。表題の医薬品添加物名称には、医薬品添加物事典に記載の和名と英名を用いた。続いて CAS 番号、別名を記載した。商品名を必要とする場合には別名欄に斜字で表示した。収載公定書は■で表示し、括弧内に当該公定書の版番号又は発行年を示した。また、非収載のものは□で表示した。次欄には最大使用量として投与経路とその上限値を記載し、併せて GRAS 承認有無を表示した。GRAS 承認品は■で表示し、括弧内に登録番号を記載した。未承認品は□で表示した。JECFA 収載医薬品添加物では、JECFA の評価内容を ADI (1 日許容摂取量) と共に記載し、コメントは割愛した。

本文の安全性に関する表題は、厚労省のガイドラインに記載の CTD (Common Technical Document) の呼称を用い、「単回投与毒性」、「反復投与毒性」、「遺伝毒性」、「癌原性」、「生殖発生毒性」、「局所刺激性」及び「その他の毒性」に大別し、最後に「ヒトにおける知見」の項目を設けた。尚、ADME (吸収・分布・代謝・排泄) については JECFA には Biochemical Aspect の欄に記載されているが、今回の研究では安全性を重視し、ADME に関する情報は割愛した。

引用文献については、JECFA 収載品は JECFA の表題とアクセスしたインターネットのアドレスと年月を表示した。本文中には筆頭著者名と掲載年のみを表示した。MEDLINE で

検索した文献については、著者名、表題、文献名及び掲載年等の書誌事項を記載した。本文中には JECFA 収載品と同様に筆頭著者名と掲載年のみを表示した。

4) 第一次候補品目の選定

第一次候補品目選定に当たっては汎用性を重視した。国内の製薬会社 13 社について平成 9 年に実施した医薬品添加物の使用実績に関するアンケート調査結果 (橋田充 編; 経口投与製剤の処方設計 薬業時報社 1998) を参考にしつつ、配合制限のある医薬品添加物、一定の化合物群等を考慮して幅広く 108 品目を選定した。

5) 第一次候補品目の具体的なデータベース資料の作成

第一次候補品目として選定した 108 品目について、上記手順に従って情報検索を行い、内容を安全性データベースのフォーマットに従って記載した。安全性に関連する情報のないもの、対象物の同定等の関連でペンディングになっているもの、現在翻訳終了又は翻訳中で未完成のものもあるが、これらは次年度につなげる。これまでに終了したものを参考資料として添付した。上記フォーマットに従ってほぼ終了した品目数は 97 品目である。

6) 今回は当初計画とは異なり、D の考察にも記述したように多くの問題点が残され、予定とは異なり多くの時間と労力を要した。本年度の報告は来年度への継続の一環と位置づ

け、中間報告とした。従って、文献の評価は次年度以降とし当面文献の整理に終始した。

D. 考察

医薬品添加物の安全性情報に付いては、企業が個別に所有していたり、あるいは文献情報として断片的には存在するものの全体としてまとまったものは少ない。情報の殆どは英語で書かれたものであり、今回、インターネットを通じて海外の情報源にアクセスし情報を収集整理してデータベースの構築化を図った。MEDLINE を利用した情報検索を行った結果、医薬品添加物によって極端にヒット件数の多いものと殆ど件数のないものの2極分化が見られた。また、本来は安全性に関するものを中心に検索しているにもかかわらずヒットした情報の多くは製剤に関するものであり、真に必要な安全性情報は非常に少なく、情報の絞込みと必要情報の選別には苦心した。必要情報の選別及びそれらを翻訳・整理し、データベースを作成するには毒性に関する相応の知識を必要とする。今後は日薬連あるいは製薬協の安全性委員会の協力を仰ぐことも考慮する必要がある。以下に本年度の研究を推進するに当たっての問題点を列挙した。

1) 安全性上問題のないデータは論文報告になじまない

毒性学上何もない「安全である」との論文は、学術的には価値が少なく報告されないことが多い。かかる情報は企

業が個別には保有していても一般に公開されておらず、情報検索で見出すのは困難である。

2) 文献検索上の問題

① MEDLINE/PubMed では 1985 年頃以前の文献はヒットしない。従ってこれより古い文献は今回の方法では検索できない。費用をかけない文献検索には限度がある。

② 検索語の単語の区切り方によってヒット件数が異なる。

例
hydroxypropylmethylcellulose
597 件
hydroxypropyl methylcellulose
556 件
hydroxypropylmethyl cellulose
67 件
hydroxypropyl methyl cellulose
486 件

③ 多数ヒットした場合の絞込みが難しい。/ae 等で絞り込むと必要文献を見逃すことがある。これは coding する者が必ずしも毒性に関する知識を有していないためと思われる。

3) 重合体、物理処理による加工品等の名称をそのまま入力してもヒットしない。例：ジメチルポリシロキサン重合体、部分 α 化デンブ

4) 経口投与による毒性情報はなく、粉塵曝露による情報のみのものがある。

例：トウモロコシデンブ

5) 医薬品添加物の名称の不一致

医薬品添加物事典で使用されてい

る添加物の名称が、各種公定書や文献に記載されている物質名と対象内容が一致しないことがある（フリーと塩の関係、異性体、分子量、粘度、融点、粒度等の物性が各公定書間で整合性が取れていない）。例：酒石酸は、医薬品添加物事典では酒石酸と D-酒石酸があるが GRAS では DL-酒石酸を、USP では L-酒石酸を意味する。

6) 原著論文の入手困難

当初は、既成の成書からの引用は避け原則として原著論文に当たって内容を把握した上で客観的事実のみを簡潔にまとめようとした。しかし、古い文献や特殊な文献が多く、これらは容易に入手することができない。また、入手するには相当の時間と費用を必要とする。従って、JECFA については権威ある情報源でもあり原著論文を引用の下にモノグラフをそのまま利用することとした。また、MEDLINE & TOXILINE で検索した文献については抄録を利用することで可とし、抄録の付記されていない論文は対象外とした。

7) 英文抄録上の問題

JECFA に記載の内容は専門家が作成しており特に問題はない。しかし、MEDLINE で検索した英文抄録は、抄録作成者が必ずしも専門家ではないと思われ、内容の分かり難いものが多い。また、安全性評価に必要な条件（動物種、投与量、投与期間等）が記載されていないものがある。

8) 情報を収集し、的確に翻訳するには

相応する知識が必要

情報の収集は全てインターネットを通じて行った。MEDLINE で検索してヒット件数の多い場合にはタイトルをブラウジングし、安全性に関する論文を選択する必要があるが毒性に関する知識がなければ容易に選択することはできない。また、フォーマットに記載された翻訳内容の的確性等を評価するには、原著論文あるいは論文抄録そのものとの対比が必要である。この点に関しては次年度以降主任研究員を中心とする評価委員会を設置することとした。

E. 結論

医薬品添加物は医薬品の製剤化に不可欠な物質であり、これまで一部成分の表示が行われていたが成分表示に関する自主基準が設定され 16 年度から原則全成分が表示されることになった。これを受けて医薬品添加物の安全性データベースを作成し国民向け情報提供を図ることになった。そこで、先ず現在使用されている医薬品添加物のリストアップ化（JP、JPE、USP/NF、EP 等）を行った。次いで文献検索の方法、データベース化用フォーマットの作成、第一次候補品目の選択等を行った。本年度は情報の入手と検索方法、即ち JECFA、MEDLINE/PubMed、TOXNET の検索手順について詳細に検討した。その結果、当初予測できなかった多くの問題点が見出された。検索法、引用データの絞込み、名称の問題、抄録の不完全等本研究を行う上での問題点

が指摘された。従って、当初の予定と異なり多大の労力と時間とを要し、止むを得ず本年度は次年度への継続の一環と位置づけ、収集した文献について所定のフォーマットに従った情報を整理したものをはじめ、すでに翻訳が済んでいるがフォーマットに整理されていない品目も含めて報告することにする。次年度は文献評価の点を含めて報告することとした。しかしながら、本研究のような医薬品添加物の安全性データベース化に関する報告は世界的に類を見ない現状で、本研究が完成された時点では医薬品添加物の安全性確保に関する有用な情報が提供できることが確実に期待できる。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

別添 5

厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
分担研究報告書

医薬品添加物の安全性データベース等の国民向け情報提供のあり方に関する研究

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会
手島邦和 昭和大学保健医療学部

研究要旨 医薬品添加物は医薬品の製剤化に際して、安定性・安全性又は均質性を保持し、また製剤の特徴に応じて溶解促進・徐放化等の目的で添加される物質をいうと定義されている。医薬品中の有効成分による副作用が注目されがちであるが、医薬品添加物についても安全性の確保は重要なことである。最近医薬品添加物の種類についても明確に情報提供する必要があるため平成16年4月から原則全面的に表示され、表示すべき成分等に関する自主基準が公表されている。これに関して医薬品添加物の安全性データ情報の提供が必要である。このような背景を受け本年度は医薬品添加物の安全性データベース化の作成のために次のような事項について検討した。

- 1) 医薬品添加物のリスト化：特に JP、「薬添規」、USP/NF, EP 収載品目のリスト化を行った。
- 2) 安全性情報の収集と文献検索方法：1) の公定書収載各を参考に、公共の情報源にアクセスして利用する方法によった。
- 3) データベース化用のフォーマットの作成：医薬品添加物の安全性評価のためのデータの選択は重要な事項であり、現行の医薬品製造指針、海外の情報を参考としてデータの項目、記載方法を検討して各品目共通のフォーマットを作成した。
- 4) 結果：医薬品添加物97品目について上記事項に従って情報検索を行った。翻訳は終了したが規定のフォーマットに従っていない品目も若干あるが、文献の評価も含め来年度の作業へと継続することとしたい。

分担研究者

木嶋敬二（日本医薬品添加剤協会）

手島邦和（昭和大学保健医療学部）

研究協力者

内山 充（日本薬剤師研修センター）

佐藤憲治（日本製薬団体連合会薬制委員会）

内山壽紀（三栄源エフエフアイ(株)）

吉田武美（昭和大学薬学部）

宮本公人（旭化成ケミカルズ(株)）

梅木陽一郎（三栄源エフエフアイ(株)）

石井徹弥（昭和電工(株)）

山下博久（ノバルティスファーマ(株)）

飯島譲丈（ファイザー(株)）

和泉 昇（(株)林原生物化学研究所）

塩尻博之（前エーザイ(株)）

白井孝昭（前エーザイ(株)）

A. 研究目的

医薬品に使用されている医薬品添加物は現在自主基準として全面表示が義務

づけられている。従って、医薬品添加物の種類と同時に安全性データの情報も提供する必要がある。医薬品添加物の統一された項目による安全性データデータベース化は現在なされていない。本年度は医薬品添加物の安全性データベース化にあたり、安全性に関する情報の種々の検討、それらの情報をどのように収集するか、データベース化のためのフォーマットはどのようにあるべきかを検討し我が国で使用されている医薬品添加物のうち108品目について情報収集を行うことを目的とする。

B. 研究方法

まず医薬品添加物の全体像を把握するために医薬品添加物事典を中心に欧米の公定書と比較しながら医薬品添加物のリスト化を行った。ついで、医薬品添加物の安全性情報のデータベース化にあたり、安全性情報の収載方法、データベース化のためのフォーマットの作成を検討した。

1) 医薬品添加物の日、米、欧における公定書収載品目の整理

医薬品添加物事典に収載されている1181品目の使用前例のある医薬品添加物について「JP」「薬添規」「USP/NF」「EP」の収載状況を調査する。その中から我が国で繁用性のある医薬品添加剤をリストアップする。

2) 安全性情報の収集と文献検索方法

安全性情報はまずJP、食品添加物公定書解説書に収載されている添加剤の文献名を参考にし、公共の情報

源にアクセスする方法を検討する。

3) 安全性評価のためのデータ選択

本研究を遂行するために最も重要な事項であるデータベース化に必要なデータの選択は欧米の安全性ガイドラインも参考にその項目の選定を行う。

4) 選定された品目のデータベース事例の作成

C. 研究結果

1) 医薬品添加物のリスト化と公定書収載状況の調査と本年度調査対象品目について

わが国で使用前例のある医薬品添加物の1181品目についてJP、JPE、USP/NF、EPの収載状況を調査した。その結果JP 284品目、JPE 474品目、USP/NF 330品目、EP 260品目が収載されていることがわかった。JP及びJPE収載品目が758品目であるので419品目が公定書に未収載である。しかしながら、これらの中には殺虫剤にのみ使用されている品目もある。(資料1参照)上記474品目の中から繁用性のある医薬品添加物を選定し、第一次選定品目とした。

2) 情報検索の方法

費用のかからない情報源として種々検討した。海外においてはFDAでの使用前例のある医薬品添加物、GRAS収載の有無などについて情報を収集した。医薬品添加物の安全性情報に関しては総括研究報告書にもあるようにJECFA (Joint

FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)で評価している品目を優先的に扱い、JECFA で評価されているものは、その情報源をそのまま利用した。JECFA に記載されていない品目については MEDLINE & TOXLINE (MEDLINE/Pub Med, TOXNET)での情報検索方法を主に用いた。また NTP(National Toxicology Program)及び IARC(International Agency for Research on Cancer)による検索方法も検討した。JECFA, MEDLINE/Pub Med, TOXNET の検索手順については総括研究報告書に詳細に記述したので、ここでは省略するが、その使用方法についてはすぐ対応できるように丁寧に解説を加えて説明した。

3) フォーマットの作成

フォーマットは第三者が見てもわかるように簡潔で要領よくデータの評価ができるフォーマットとした。

- ① 名称 医薬品添加物事典記載の和名と英名
- ② CAS 登録番号
- ③ 別名
- ④ 収載公定書 JP(14)、薬添規、局外規、食添、旧粧原規・粧配規、外原規、USP/NF、EP など
- ⑤ 最大使用量 医薬品添加物事典より転載した。
- ⑥ GRAS 承認の有無
- ⑦ JECFA の評価内容を ADI と共に載した。
- ⑧ 安全性に関する表題

- 1) 単回投与毒性
- 2) 反復投与毒性
- 3) 遺伝毒性
- 4) 癌原性
- 5) 生殖発生毒性
- 6) 局所刺激性
- 7) その他の毒性
- 8) ヒトにおける知見

⑨ 引用文献の順に原則として記載した。

- 4) 本年度は当初の計画と異なり、実施の場において多くの問題点が残された。Dの考察において、そのいくつかの点について記述するが本年度の報告は来年度への継続の一環と位置づけ終始文献検索の方法、フォーマットの作製を初め97品目の文献検索と翻訳に努力した。従って、文献の評価を初め残りの品目の情報検索については次年度以降とした。以下資料2に得られた情報を規定のフォーマットに整理したもの、フォーマットには整理していないが英文を翻訳したもの、得られた情報が英文のままのもの、などがあるが97品目について示した。以下に安全性データの品目名を示す。

- 6 アクリル酸・メタクリル酸メチルコポリマー分散液
- 12 アジピン酸
- 13 アジピン酸ジイソブチル
- 14 アジピン酸ジイソプロピル
- 15 アジピン酸ジオクチル
- 16 アジピン酸ポリエステル
- 38 アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS

43	DL-アラニン	401	酢酸フタル酸セルロース
44	L-アラニン	418	酸化チタン
46	アラビアゴム末	423	三二酸化鉄
69	アルギン酸	432	α -シクロデキストリン
71	アルギン酸プロピレングリコール	433	β -シクロデキストリン
75	アルモンド油		ジメチルシロキサン・メチル(ポリオキ
84	イソ吉草酸イソアミル	455	シエチレン)シロキサン共重合体
97	5'-イノシン酸二ナトリウム	456	ジメチルポリシロキサン
101	インジゴカルミン	457	ジメチルポリシロキサン(内服用)
114	液糖	467	D-酒石酸
122	エチルセルロース	468	酒石酸水素カリウム
138	エデト酸カルシウム二ナトリウム	470	L-酒石酸ナトリウム
140	エデト酸四ナトリウム	471	酒石酸ナトリウムカリウム
160	塩化ベンザルコニウム液	479	食用青色1号
161	塩化ベンゼトニウム	515	ステアリルアルコール
162	塩化ベンゼトニウム液	516	ステアリン酸
164	塩化メチルロザニリン	520	ステアリン酸カルシウム
178	黄酸化鉄	522	ステアリン酸ポリオキシシル40
179	黄色三二酸化鉄	525	ステアリン酸マグネシウム
180	黄色ワセリン	565	ゼラチン
230	カウナウバロウ	586	タルク
234	カルボキシメチルスターチナトリウム	587	炭酸アンモニウム
235	カルミン		低置換度ヒドロキシプロピルセルロー
237	カルメロースカリウム	622	ス
238	カルメロースカルシウム	637	デンブ(溶性)
239	カルメロースナトリウム	649	トウモロコシデンブ
247	含水二酸化ケイ素	699	濃グリセリン
281	5'-グアニル酸二ナトリウム	731	パラオキシ安息香酸メチル
284	クエン酸トリエチル	755	ヒドロキシプロピルセルロース
306	L-グルタミン酸		ヒドロキシプロピルメチルセルロース
310	L-グルタミン酸ナトリウム	756	2208
321	クロスカルメロースナトリウム		ヒドロキシプロピルメチルセルロースア
322	クロスポビドン	759	セテートサクシネート
335	軽質無水ケイ酸		ヒドロキシプロピルメチルセルロースフ
343	結晶セルロース	761	タレート
387	コロジオン	798	部分アルファー化デンブ

- 805 プルラン
- 816 ヘキシルデカノール
- 839 ポビドン
- 840 ポビドン K17
- 852 ポリ塩化ビニル
- 906 ポリソルベート 80
- 908 ポリビニルアルコール(完全けん化物)
- 909 ポリビニルアルコール(部分けん化物)
- 989 メチルセルロース
- 994 メチルフェニルポリシロキサン
- 1063 5'-リボヌクレオチドニナトリウム
- 1064 リボフラビン
- 1090 リン酸一水素カルシウム
- 1093 リン酸水素カルシウム
- 1099 リン酸二水素カルシウム

データが英文のままのもの

- 466 酒石酸
- 469 DL- 酒石酸ナトリウム

翻訳のみ終了したもの

- A ショ糖脂肪酸エステル
- ショ糖パルミチン酸・ステアリン酸混合物
- B
- C パーム油スクログリセリド
- D 獣脂のショ糖エステル
- E ショ糖モノパルミチン酸エステル
- F ショ糖モノステアリン酸エステル

D. 考察

安全性上問題のないデータは論文としての報告になじまないため情報検索で見出すのは非常に困難である。その上、MEDLINE/Pub MED は 1985 年項以前の文献はヒットしない。更に、検索語の単語の区切り方によってヒット件数が異

なる。また、原著論文の入手困難など実際に作業してみると多くの問題を残した。本年度の作業結果から次のようなコメントが出された。

- 1) 医薬品添加物の品目が膨大であるので品目の選択に当たっては多くの経路で使用前例のある品目又は経路ごとに分けて代表例から選択する。
- 2) JECFA 未収録の場合 Medilneなどで検索すると膨大な数の文献となるので、使用前例のある経路を重点的に検索する。
- 3) 使用前例に関する情報が少ない場合、配合されている医薬品製剤の使用実績(市販後調査情報など)に重点的に行う。
- 4) 情報公開で求められるものは使用前例に関する情報の狭い範囲のものである。
- 5) 検索用語の選択範囲は検索者により差がある場合があるので、キーワードの範囲を固定すべきで、できれば検索者は1名がよい。
- 6) 検索結果の抄録から検索する文献のピックアップするレベルが異なることが考えられる。
- 7) 少数の会社が取扱う添加剤については当該会社が社会内資料をもとに当該会社が作成した方が合理的である。
- 8) 調査対象品目はその品目について専門知識をもっている人が望ましい。今回は専門知識をもった人に限らなかったため時間と労力を要した品目もある。
- 9) どのレベルのデータベースを作成し

ようとしているのか不明だったので、結果の信頼性評価は誰がどのようにして行うか、抄録から内容を把握できない場合、e-journal データベースから得られる文献整理まとめの信頼性の保障についてはどのような考えを持つべきか。

いずれにしても次年度以降はこれらの意見を踏まえて、本事業が合理的に推進できる方策を検討することとしたい。

E. 結論

医薬品添加物は医薬品の製剤化に不可欠な物質であると共に近年ナノテクノロジーを応用した DDS における放出制御技術や易服用性技術に種々の素材としてその開発に期待されるところが大きい。医薬品添加物は平成 16 年度から原則全成分表示の自主基準が設定された。これを受けて医薬品添加物の安全性データベースを作成し、国民向け情報提供を図ることになった。そこでまず使用前例のある医薬品添加物のリストアップを行うと同時に欧米の公定書収載品との比較を行った。ついで繁用されている医薬品添加剤について本年度の情報検索品目の選定を行った。ついで、文献検索の方法、データベース化のためのフォーマットの作成を行った。検索については JECFA, MEDLINE/Pub Med, TOXNET の検索手順について詳細に検討した。選定した医薬品添加物について実施したところ検索法、引用データの絞込み、各称の問題など多くの問題が指摘

された。従って予想以上の多大の努力と時間を要し本年度は次年度への継続の一環とし、収載した情報を所定のフォーマットに従って整理したものをはじめ、すでに翻訳が済んでいるがフォーマットに整理されていない等の品目を含めて報告することにする。次年度は更に調査品目数を増加し、本年度分の文献評価の点も含めて報告したい。ともあれ、本研究はこれまで統一された項目による安定性データベース化は医薬品添加物の安全性情報提供に有用な作業であることと確信している。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料 1

医薬品添加物の公定書収載リスト

No.	成分コード	添加物事典名	英名	記数名称		JP	JAN	USP	JF	EP
				成分名	別名又は簡略名					
1	120014	RSS No. 1 生ゴム	RSS No.1 Raw Rubber	RSS No. 1 生ゴム	生ゴム					
2	110560	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体	Acrylic Acid, Octyl Acrylate Copolymer	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・アクリル酸オクチルエステルコポリマー			*		
3	100279	アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー	Acrylates, Vinyl Acetate Copolymer	アクリル酸エステル・酢酸ビニルコポリマー	アクリル酸エステル・酢酸ビニル共重合体					
4	109602	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	2-Ethylhexyl Acrylate-Vinyl Pyrrolidone Copolymer Solution	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 酢酸エチル	アクリル酸2-エチルヘキシル・ビニルピロリドンコポリマー			*		
5	122111	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共重合体溶液	2-Ethylhexyl Acrylate-2-Ethylhexyl Methacrylate-Dodecyl Methacrylate Copolymer Solution	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共重合体 酢酸エチル	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コポリマー			*		
6	120032	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	Ethyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体 オイドラギットNE300			*		
7	109097	アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂	Silkfibroin Acrylate Copolymer	アクリル酸シルクフィブロイン共重合樹脂	アクリル酸シルクフィブロインコポリマー			*		
8	109099	アクリル酸デンプン1000	Starch Grafted Acrylate 1000	アクリル酸デンプン1000	アクリル酸デンプン			*		
9	110680	アクリル酸デンプン300	Starch Grafted Acrylate 300	アクリル酸デンプン300	アクリル酸デンプン			*		
10	111960	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	Emulsion of Methyl Acrylate and 2-Ethylhexyl Acrylate Copolymer	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 ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	アクリル酸メチル・アクリル酸-2-エチルヘキシルコポリマー			*		
11	500001	アクリル樹脂アルカノールアミン液	Acrylic Resin Alkanolamine Solution	アクリル樹脂アルカノールアミン エタノール	エチルアルコール アルコール					
12	100297	アジピン酸	Adipic Acid	アジピン酸				*		*
13	110681	アジピン酸ジイソブチル	Diisobutyl Adipate	アジピン酸ジイソブチル				*		
14	101861	アジピン酸ジイソプロピル	Diisobutyl Adipate	アジピン酸ジイソプロピル	アジピン酸ジイソブチル			*		
15	101915	アジピン酸ジオクチル	Dioctyl Adipate	アジピン酸ジオクチル				*		
16	105282	アジピン酸ポリエステル		アジピン酸ポリエステル						
17	120033	亜硝酸ジシクロヘキシルアミン	Dicyclohexylamine Nitrite	亜硝酸ジシクロヘキシルアミン	亜硝酸ジシクロヘキシルアミン			*		
18	106703	亜硝酸ナトリウム	Sodium Nitrite	亜硝酸ナトリウム	亜硝酸Na					
19	504017	N-アシル-L-グルタミン酸ナトリウム	Sodium N-Acyl-L-gutamate	N-アシル-L-グルタミン酸ナトリウム	N-アシル-L-グルタミン酸Na			*		
20	001008	アスコルビン酸	Ascorbic Acid	アスコルビン酸	ビタミンC			*	*	*
21	103749	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	L-Ascorbyl Stearate	L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル	ビタミンCステアレート			*		
22	108638	L-アスコルビン酸ナトリウム	Sodium L-Ascorbate	L-アスコルビン酸ナトリウム	L-アスコルビン酸Na			*	*	*
23	003608	L-アスパラギン酸	L-Aspartic Acid	L-アスパラギン酸	L-アミノコハク酸					
24	111532	L-アスパラギン酸ナトリウム	Sodium L-Aspartate	L-アスパラギン酸ナトリウム	L-アスパラギン酸Na			*		
25	003026	L-アスパラギン酸マグネシウム	Magnesium L-Aspartate	L-アスパラギン酸マグネシウム	L-アスパラギン酸Mg					
26	109295	アスパルテーム	Aspartame	アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)	L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル			*	*	*
27	100261	アセチルグリセリン脂肪酸エステル	Acetylglycerin Fatty Acid Ester	アセチルグリセリン脂肪酸エステル	グリセリン酢酸脂肪酸エステル			*		
28	107780	アセチルトリプトファンナトリウム	Sodium Acetyl Tryptophan	アセチルトリプトファンナトリウム	アセチルトリプトファンNa			*		
29	520052	アセトアニリド	Acetanilide	アセトアニリド	アセトアニリド					
30	001018	アセトン	Acetone	アセトン				*	*	*
31	110690	アセニヤクタンニン末	Powdered Catechutannic Acid	アセニヤクタンニン末	アセニヤクタンニン					
32	100694	アゾジカルボンアミド	Azodicarbonamide	アゾジカルボンアミド				*		
33	111978	アプロチニン液	Aprotinin Solution	アプロチニン液	アプロチニン					
34	120066	アマチャ	Sweet Hydrangea Leaf	アマチャ	甘茶			*		
35	520061	アマチャエキス	Sweet Hydrangea Leaf Extract	アマチャエキス						
36	002018	アマチャ末	Powdered Sweet Hydrangea Leaf	アマチャ末	甘茶			*		
37	109215	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE	Aminoalkyl Methacrylate Copolymer E	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共重合体E,オイドラギットE			*		
38	109100	アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS	Aminoalkyl Methacrylate Copolymer RS	アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS	アミノアルキルメタクリレート共重合体RS,オイドラギットRS			*		
39	001027	アミノ安息香酸エチル	Ethyl Aminobenzoate	アミノ安息香酸エチル				*	*	*
40	002019	アミノエチルスルホン酸	Aminoethyl Sulfonic Acid	アミノエチルスルホン酸	タウリン			日薬		
41	120302	アミロペクチン	Amylopectin	アミロペクチン						
42	120034	アメ粉	Maltose Syrup Powder	アメ粉	アメ			*		
43	101962	DL-アラニン	DL-Alanine	DL-アラニン				*		
44	003609	L-アラニン	L-Alanine	L-アラニン						*
45	001035	アラビアゴム	Acacia	アラビアゴム	アカシア			*	*	*
46	001036	アラビアゴム末	Powdered Acacia	アラビアゴム末	アカシア末			*		
47	003015	アラントイン	Allantoin	アラントイン						*
48	111961	アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム	Allantoin Sodium-dl-Pyrrolidonecarboxylate	アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム	アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸Na			*		

№	成分コード	添加物事典名	英名	記載名称		JP	基準規	LSPAF	EP
				成分名	別名又は簡略名				
49	001037	亜硫酸水素ナトリウム	Sodium Bisulfite	亜硫酸水素ナトリウム	亜硫酸水素Na	*			
50	003016	亜硫酸ナトリウム	Sodium Sulfite	亜硫酸ナトリウム	亜硫酸Na		*		
51	108506	アリルグリシジルエーテル	Allyl Glycidyl Ether	アリルグリシジルエーテル					
52	003610	L-アルギニン	L-Arginine	L-アルギニン				*	*
53	120303	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	Calcium Alkylalyl Sulfonate-Polyoxyethylene Laurylether mixture	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	アルキルアリルスルホン酸Ca				
54	109609	アルキルアリルポリエーテルアルコール	Alkylalyl Polyether Alcohol	アルキルアリルポリエーテルアルコール					
55	120035	アルキルジメチルアミンオキシド液	Alkyl Dimethylamine Oxide Solution	アルキルジメチルアミンオキシド液	アルキルジメチルアミンオキシド		*		
56	120233	アルキルナフタレン系混合溶剤	Alkyl naphthalene Mixed Solvent	メチルナフタレン ナフタレン ジメチルナフタレン メチルナフタレン ジフェニル					
57	120304	アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液	Sodium Alkyl naphthalene Sulfonate Solution	アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液	アルキルナフタレンスルホン酸Na				
58	120305	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	Alkylbenzenesulfonate, Alkyl naphthalenesulfonate Mixed Emulsion	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					
59	120306	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・ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル混合乳化剤	Alkylbenzenesulfonate, Alkyl naphthalenesulfonate, Polyoxyethylene Alkylphenylether Mixed Emulsion	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 ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル					
60	120234	アルキルベンゼンスルホン酸塩型乳化剤	Alkylbenzenesulfonate Emulsion	アルキルベンゼンスルホン酸塩					
61	120307	アルキルベンゼンスルホン酸塩パウダー	Alkylbenzenesulfonate Powder	アルキルベンゼンスルホン酸塩					
62	120236	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	Alkylbenzenesulfonate-Polyoxyethylene Alkylether Mixed Emulsion	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					
63	120237	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・脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン混合乳化剤	Alkylbenzenesulfonate-Polyoxyethylene Alkylether, Fatty Acid Polyoxyethylene Sorbitan Mixed Emulsion	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 脂肪酸ポリオキシエチレンソルビタン					
64	120238	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アルキルフェニルエーテル混合乳化剤	Alkylbenzenesulfonate, Polyoxyethylene Alkylether, Polyoxyethylene Alkylphenylether Mixed Emulsion	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アルキルフェニルエーテル					
65	120240	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化剤	Alkylbenzenesulfonate, Polyoxyethylene Alkylphenylether Mixed Emulsion	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					
66	120245	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	Alkylbenzenesulfonate, Polyoxyethylene Polycyclic Phenylether Mixed Emulsion	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					
67	120308	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・ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル混合乳化剤	Alkylbenzenesulfonate, Polyoxyethylene Alkylphenylether, Polyoxyethylene Alkylalylether Mixed Emulsion	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 ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル					
68	120246	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	Alkylbenzenesulfonate, Polyoxyethylene Castor Oil Mixed Emulsion	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					
69	100364	アルギン酸	Alginate	アルギン酸			*	*	*
70	001039	アルギン酸ナトリウム	Sodium Alginate	アルギン酸ナトリウム	アルギン酸Na		*	*	*
71	003018	アルギン酸プロピレングリコールエステル	Propylene Glycol Alginate	アルギン酸プロピレングリコールエステル			*	*	
72	100418	アルファー化デンプン	Pregelatinized Starch	アルファー化デンプン			*	*	*
73	109280	アルファチオグリセリン	α-Thioglycerol	アルファチオグリセリン	チオグリセリン		*	*	
74	100359	アルブミン	Albumin	アルブミン					
75	100405	アルモンド油	Almond Oil	アルモンド油	アーモンド油・扁桃油		*	*	*
76	002023	安息香酸	Benzoic Acid	安息香酸			*	*	*