

54. トリエタノールアミン

公定書名	JPE(2003)	USP/NF21(2003)	PhrEur(EP 2002)
名称	トリエタノールアミン	Trolamine	Trolamine
基原	主としてトリエタノールアミンからなり、通例、ジエタノールアミン及びモノエタノールアミンを含む	主としてトリエタノールアミンからなり、ジエタノールアミン及びモノエタノールアミンを含むアルカノールアミン類の混合物	別名: 2, 2', 2''-nitrotriethanol
分子式: 分子量	$C_6H_{15}NO_3$: 149.19	$C_6H_{15}NO_3$: 149.19	$C_6H_{15}NO_3$: 149.2
含量	99.0 ~ 105.0 % (脱水物換算) (トリエタノールアミンとして)	99.0 ~ 107.4 % (脱水物換算)	99.0 ~ 103.0 % (脱水物換算)
性状	無色～淡黄色の粘性の液。わずかにアンモニア臭のにおい。水、メタノール又はエタノール(95)と混和し、ジエチルエーテルにやや溶けにくい。	無色～淡黄色の粘性の液。吸湿性。わずかにアンモニア臭のにおい。水、アルコールと混和し、クロロホルムに溶ける。 NF Category: アルカリ化剤, 乳化剤, 可溶化剤	無色～淡黄色澄明で粘性の液。非常に吸湿性。水、アルコールと混和し、塩化メチレンに可溶。エーテルにやや溶けにくい。
確認試験	(1) 硫酸銅(II)試液での呈色反応 (2) チオシアン酸アンモニウム・硝酸コバルト(II)試液での呈色反応 (3) 赤色リトマス紙を青変の反応 (4) IR(液膜法), 特性吸収 8・	A: 硫酸銅試液での呈色反応 B: 塩化コバルト試液での呈色反応 C: 赤色リトマス紙を青変の反応	第一確認 B, C 第二確認 A, B, D A: 比重, B: 屈折率, C: 標準溶液とのGC法での保持時間及び大きさの一致, D: 硫酸銅溶液での呈色反応
屈折率	n_D^{20} : 1.481 ~ 1.486	1.481 ~ 1.486(20°)	1.482 ~ 1.485
比重	d_{25}^{25} : 1.120 ~ 1.128	1.120 ~ 1.128	1.120 ~ 1.130
pH	10.5 ~ 11.5(1.0 g, 水 10 mL)	—	—
純度試験	(1) 溶 状 澄明(5 mL, 水 15 mL) (2) 重金属 20 ppm以下(1.0 g, 第1法) (3) 鉄 5 ppm以下(2.0 g) (4) ヒ 素 2 ppm以下(1.0 g, 第1法)	有機揮発性不純物: 適合(Method I)	・溶状: 澄明で対照液 B より濃くない。 ・類縁物質: エタノールアミン 0.2 %以下, (GC法)ジエタノールアミン 1.0 %以下 その他: 0.5 %以下 ・N-ニトロジエタノールアミン 25 ppb (GC法) ・重金属 10 ppm以下(S液 5 mL, 水 30 mL, A法)
水分	0.5 %以下(2 g, 直接滴定)	0.5 %以下(溶媒: 氷酢酸 5 mL + メタノール 20 mL)	1.0 %以下(1.000 g)
強熱残分	0.05 %以下(2 g)	0.05 %以下	0.1 %以下(1.0 g)
定量法	中和滴定(2 g, 水 75 mL, 1 mol/L塩酸, 指示薬: メチルレッド試液 2 滴)	中和滴定法(2 g, 水 75 mL, メチルレッド試液 2 滴, 1N 塩酸で滴定)	中和滴定法(1.200 g, 水 75 mL, メチルレッド液 0.3 mL, 1N塩酸で滴定)
貯法	遮光した気密容器	遮光した気密溶液	遮光した気密容器
投与経路	静脈内注射, 一般外用剤, 舌下適用。	—	—
	殺虫剤		

55.ソルビン酸

公定書名	JPE(2003)	USP/NF21(2003)	PhrEur(EP 2002)
名称	ソルビン酸	Sorbic Acid	Sorbic acid
分子式:分子量	C ₆ H ₈ O ₂ :112.13	C ₆ H ₈ O ₂ :112.13	C ₆ H ₈ O ₂ :112.1
含量	99.0 %以上(脱水物換算)	99.0 ~ 101.0 % (脱水物換算)	99.0 ~ 101.0 % (脱水物換算)
性状	無色の針状結晶又は白色の結晶性の粉末。においはないか、又はわずかに特異なにおい。エタノール(95)に溶けやすく、アセトン、2-プロパノール又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水に溶けにくい。	白色結晶性の粉末で流動性ある。特異なにおいがある。水に溶けにくく、アルコール又はエーテルにやや溶けやすい。 NF Category: 抗菌保存剤 (Antimicrobial preservative)	白色又はほとんど白色の結晶性の粉末。水に溶けにくく、アルコール又はエーテルに溶けやすい。
確認試験	(1) 臭素試液での脱色反応 (2) UV(2-プロパノール溶液(1 → 400000)). λ _{max} 252 ~ 256 nm (3) IR(KBr錠剤法) (特性吸収5波数)	A: 臭素試液での脱色反応 B: UV(イソプロピルアルコール溶液(1 → 400,000)) λ _{max} 254 ± 2 nm	(第1 順位 A, C 第2 順位 A, B, D) A: 融点 B: UV(水, 0.1M塩酸, λ _{max} 264 nm, 比吸光度 2150 ~ 2550) C: IR(標品と比較) D: 臭素水での脱色反応
融点	132 ~ 135 °C	132' ~ 135'	132 °C ~ 136 °C
純度試験	(1) 溶 状 0.20 g, アセトン 5 mL, 透明で色の比較液 C より濃くない。 (2) 塩化物 0.014 %以下 (2) 硫酸塩 0.048 %以下 (3) 重金属 10 ppm以下(強熱残分後) (4) ヒ 素 2 ppm以下(1.0 g, 第3法)	・重金属 0.001 %以下(第II法) ・有機揮発性不純物 適合(第IV法)	・外観 S溶液(1.25 g, アルコール, 25 mL)は無色透明 ・アルデヒド 0.15 %以下(アセトアルデヒドとして) ・重金属 10 ppm以下
水分	0.5 %以下(2 g, 直接滴定)	0.5 %以下(第I法)	1.0 %以下(2.000 g)
強熱残分	0.20 %以下(2 g)	0.2 %以下	0.2 %以下(1.0 g)
定量法	中和滴定法(1 g, 中和エタノールで100 mL, この液25 mLを0.1 mol/L NaOH液で滴定)	中和滴定法(約 250 mg, 50 mLメタノールと 25 mL水の混液に溶かす。0.1N NaOH液で滴定(フェノールフタレイン試液))	中和滴定法(0.100 g, 20 mLアルコール, 0.1N水酸化ナトリウム液で滴定(フェノールフタレイン液 0.2 mL))
貯法	密閉容器	遮光した気密容器。過度の熱にさらすのを避ける。	遮光して保存する。
投与経路	直腸膾尿道適用, 歯科外用及び口中用, 経口投与, 一般外用剤, 眼科用剤	—	—

56. トリアセチン

公定書名	JPE(2003)	USP26	PhrEur(EP 2002)
名称	トリアセチン	Triacetin	Glycerol triacetate
分子式:分子量	$C_9H_{14}O_6$:218.20	$C_9H_{14}O_6$:218.21	別名:Glycerolum triacetas $C_9H_{14}O_6$:218.2
含量	99.0%以上	97.0 ~ 100.5% (脱水物換算)	97.0 ~ 100.5% (脱水物換算)
性状	無色. わずかに粘性のある液. においはなく, 味は苦い. メタノール, エタノール(95), クロロホルム又はジエチルエーテルと混和し, 水にやや溶けやすい. 沸点: 257 ~ 260 °C	無色. わずかに油状の液. わずかに脂肪のにおいがあり, 味は苦い. 水にやや溶けやすく, 二酸化炭素に溶けにくい. アルコール, エーテル, クロロホルムと混和する. NF Category: 可塑剤	無色澄明. わずかに粘性の油状液. 水にやや溶けやすく, エタノール又トルエンと混和する. 約260 °Cで沸騰する.
確認試験	(1) 硫酸水素カリウムを加えて加熱し, アクロシンのにおい. (2) エタノール(95)及び硫酸を加えて加熱し, 酢酸エチルのにおい.	A:IR B:定量法で調製した溶液につき, 酢酸塩の定性反応.	IR(KBr法) 参照スペクトルと一致.
屈折率	n_D^{20} : 1.430 ~ 1.432	1.429 ~ 1.430	1.429 ~ 1.432
比重	d_{20}^{20} : 1.158 ~ 1.164	1.152 ~ 1.158	1.159 ~ 1.164
純度試験	(1) 酸 限度内 (2) 重金属 5 ppm以下(4.0 g, 第1法) (3) ヒ素 2 ppm以下(1.0 g, 第1法)	・酸度 限度内	・溶状 澄明で対照液 Y6(2, 2, 2 第II法)より濃くない. ・酸度 限度内
水分	0.15%以下(5 g, 直接滴定)	0.2%以下(第I法)	0.2%以下(5.00 g, セミマイクロ法)
定量法	中和滴定法(1 g, 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液 40 mL, 60 ~ 65 °Cで1.5 ~ 2時間加熱. 冷後, 0.25 mol/L硫酸で滴定) 0.5 mol/L水酸化カリウム・エタノール液 1 mL = 36.367 mg $C_9H_{14}O_6$	中和滴定法(1 g, 0.5 N水酸化カリウム・エタノール液 50 mL, 温浴上で45分間還流. 冷後, 0.5N塩酸で滴定. 空試験(併行))	中和滴定法(0.300 g, 25.0 mL 0.5M水酸化カリウム・エタノール液, 30分間加熱還流, フェノールフタイン液 1 mL, 直ちに 0.5 M塩酸で滴定. 空試験(併行)) 0.5 M水酸化カリウム・エタノール液 1 mL = 36.37 mg $C_9H_{14}O_6$
貯法	気密容器	気密容器	密閉容器
投与経路	経口投与, 一般外用剤, 歯科外用及び口中用	-	-

医薬品添加剤の国際調和の進捗状況

目次

1. 第十五局の基本方針
2. 国際調和の歴史
3. 調和作業
4. 調和の問題点
5. 調和の打開策
6. 新たな動き
7. まとめ

1. 第十五局の基本方針

医薬品添加剤の国際調和に関しては、十五局作成基本方針に国際調和推進が謳われている。

- ① 国際調和への積極的な取り組み及び調和事項の速やかな日本薬局方への取り込み
- ② 日本薬局方に規定されている試験方法について、PDG等の場を通じた国際化
- ③ 国際化への対応の一環として、国際社会での評価を高めるための方途の検討
- ④ 特に医薬品添加物及び一般試験法の国際調和の推進

2. 国際調和の歴史

1989年 国際調和の必要性から PDG ; Pharmaceutical Discussion Group Meeting が発足した。各局方持ち回りで年 2 回開催される。

- ① 医薬品の国際流通における試験の重複を避ける。
- ② 医薬品の国際流通を促進する。
- ③ 医薬品の承認を容易にする。
- ④ 医薬品の品質基準を一致させる。

医薬品添加剤は以下の理由から医薬品領域全般に及ぼす効果大と考えられており、国際調和が必要であるとされた。

- ① 医薬品添加剤の規格、試験法が国際的に大きく異なるものがある
- ② 天然物由来の添加剤の規格、試験法に不適切なものがある
- ③ 規格、試験法に古いものがある
- ④ 化学物質として取り扱われている医薬品添加剤がある
- ⑤ 製造企業数が多い

(1) 対象添加剤の選定

1991年 医薬品添加剤国際会議 (Tri-PEC) で使用頻度が高い 26 品目が対象に選定された。

1. ステアリン酸マグネシウム	14. サッカリン酸ナトリウム
2. 乳糖、無水乳糖	15. 結晶セルロース、粉末セルロース
3. 酢酸フタル酸セルロース	16. デンプン
4. ヒドロキシプロピルメチルセルロース	17. ポビドン
5. 精製白糖	18. リン酸水素カルシウム
6. ステアリン酸	19. 塩酸 (削除)
7. ポリエチレングリコール	20. ベンジルアルコール
8. アルコール	21. 塩化ナトリウム
9. タルク	22. 水酸化ナトリウム (削除)
10. カルボキシメチルスターチナトリウム	23. エデト酸カルシウム二ナトリウム
11. ポリソルベート 80	24. 軽質無水ケイ酸
12. 黄色ワセリン	25. パラオキシ安息香酸メチル
13. クエン酸	26. 酸化チタン

現在の添加物調和品目 *調和品目

*E-01 Alcohol	*E-26 Methylcellulose
*E-02 Alcohol Dehydrated	*E-27 Methyl parahydroxybenzoate
*E-03 Benzyl Alcohol	E-28 Petrolatum
E-04 Calcium Disodium Edetate	E-29 Petrolatum, White
E-05 Calcium Phosphate Dibasic	E-30 Polyethylene Glycol
E-06 Calcium Phosphate Dibasic, Anhydrous	E-31 Polysorbate 80
*E-07 Carboxymethylcellulose Calcium	E-32 Povidone
E-08 Carboxymethylcellulose Sodium	*E-33 Saccharin
*E-09 Croscarmellose Sodium	*E-34 Saccharin, Sodium
*E-10 Microcrystalline Cellulose	*E-35 Saccharin, Calcium
*E-11 Cellulose Powdered	E-36 Silicon Dioxide
*E-12 Cellulose Acetate	E-37 Silicon Dioxide, Colloidal
*E-13 Cellulose Acetate Phthalate	*E-38 Sodium Chloride
*E-14 Citric Acid, Anhydrous	*E-39 Sodium Starch Glycolate
*E-15 Citric Acid, monohydrate	*E-40 Starch, Corn
E-16 Crospovidone	*E-41 Starch, Potato
*E-17 Ethyl Cellulose	E-42 Starch, Rice
E-18 Hydroxyethylcellulose	*E-43 Starch, Wheat
E-19 Hydroxypropylcellulose	E-44 Stearic Acid
E-20 Hydroxypropylcellulose, Low Substituted	E-45 Sucrose
*E-21 Hydroxypropylmethylcellulose	*E-46 Talc
E-22 Hydroxypropylmethylcellulose Phthalates	E-47 Titanium Dioxide
*E-23 Lactose, Anhydrous	*E-48 Ethyl Paraben
*E-24 Lactose, Monohydrate	*E-49 Propyl Paraben
E-25 Magnesium Stearate	*E-50 Butyl paraben
	E-51 Glycerin

2003年2月新たに追加された調和品目

E-52 Carmellose	E-57 Glyceryl monostearate
E-53 Calcium carbonate	E-58 Mannitol
E-54 Copovidone	E-59 Propylene glycol
E-55 Gelatin	E-60 Sodium laurylsulfate
E-56 Glucose monohydrate	E-61 Starch pregelatinised
	E-62 Propylene Glycol

2004年2月現在、調和29品目/全62品目。未調和39品目(内11品目は追加分)である。

3. 調和作業

(1) 国際調和のルール

国際調和の目指すものは「調和(Harmonization)」であり、必ずしも「一致(Unison)」ではない。添加剤の場合、Monographの完全調和のものは無い。

項目毎に

- ・調和 (harmonized)
- ・非調和 (non-harmonized)
- ・各薬局方独自不規定 (not stipulate)
- ・各薬局方独自の規定 (local requirements)

を検討し、調和項目(harmonized attributes)のみを調和文書に記載して Sign-off する。

但し、Monographの基本となる項目、例えば定義(含量規格)(Definition)、それに係る定量法(Assay)等について調和に至らなかった場合は Sign-off していない。

PDGによる調和のステップを示す。

Stage1 : Identification	調和対象品目選定/主幹事決定
Stage2 : Investigation	主幹事国の内案作成
Stage3 : Proposal for expert committee Review	原案の提案

Stage4 : Official Inquiry	各局方コメントを基に暫定案作成
Stage5A: Provisional Consensus	各局方スタイルで原案作成
Stage5B: Sign-off	サインオフ
Stage6A: Regional Adoption	調和結果を各局方改正へ反映
Stage6B: Regional Implementation	各局方における履行
Stage7 : Inter-Regional Implementation	各局方間の履行

(2) 調和のやり直し

調和活動の結果以下の9品目は13局へ取り込まれた。

ステアリン酸マグネシウム、乳糖、無水乳糖、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、精製白糖、結晶セルロース、粉末セルロース、ポビドン。

しかし、調和は終了していないと主張する局が現れ調和を継続することになった。

同意を確認するルールが必要となり、作成された。

(3) 結晶セルロース国際調和の記録

具体例として、結晶セルロース国際調和の記録をまとめた。

1991年8月7日 EP、BP、JPへ(Proposal stage)案提示 (PDGルール未定)。

1993年6月 (Official Inquiry Stage)案提示。

1994年6月 (Consensus Stage)案提示。7-8月PFへ収載 (USP収載前提)。

1994年7月8日 EPは1993年案をStage3と認知。PDG調和ルールではOfficial Inquiry Stage案に各局のコメントを加えてConsensus Stage案を作成する。この手順を踏んでいなかった。

1995年 ラベリング案提示。

1996年 JPF5.3に日局改正案掲載。

1997年 Stage 5A案提示。

1998年 Stage 5B案提示。

2000年 Stage 5A/4案検討。

2001年 Stage 5A/3案検討。

2002年 Stage 4案からやり直し。

2004年 Sign Off。

(4) 調和作業の難しさの問題点

A)各国の局方は歴史があり、規格の根幹をなすため微細な変更でも影響が大きい。

B)各国の制度の違い

1) 日本薬局方は

①最終製品の品質を規定しているがUSPなどではGMP品質管理の道具としても使う

②「法律」(強制)であるため、非強制項目は馴染まない。

2) USPは民間組織である。

各局で調和しても、行政の同意が無ければ無効である。

C)各国ポリシーの違い (ファミリー条項、参照スペクトラムなど)。

D)コミュニケーションギャップの存在。

E)情報提供会社の負担。

情報提供会社が無い場合は負担の担い手が無い。

4. 調和を阻害する要因の打開策

調和を阻害する要因を打開するために行った日本医薬品添加剤協会の活動を紹介する。

(1) Round Robin Test の実施

各局方では試薬、試験法が微妙に異なり、これらの統一も困難なことから「試験法の違いが分析結果にどう影響するか」を各局の持ち回りテストにて検討した。

- ・ PDGの要請を受けて Tri-PEC が実施した。主幹事役は J P E C が引き受けた。
- ・ 対象品目 :
 - ①塩化ナトリウムのヒ素試験、
 - ②リン酸水素カルシウムの定量試験
- ・ 検討の結果

試験法は異なっても結果は同一であることが証明された。

その内容を示す。

1. 対象品目と試験

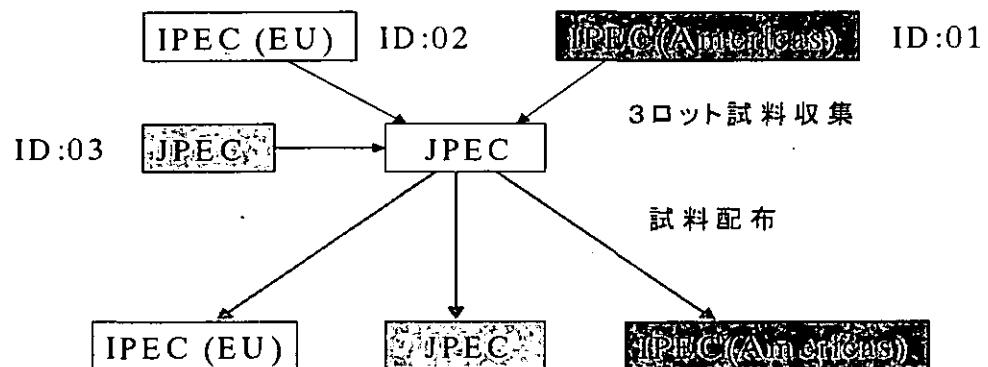
「リン酸水素カルシウムの純度試験」を対象に選んだ

2. 試料の収集と配布

試料の取り違えを防止するため各極から試料を1ロット毎、日本に集めこれにロットナンバーを付し再度各極へ配布することを行った。

ラウンドロビンテストの方法

試料の配布手順



100g x 2 各 Bottles (1 本は予備)

3. 試験方法

各極の試験方法は①試料を事前に乾燥する、しない、②直接滴定、逆滴定、③滴定試薬の違いの3点で大きく異なる。これらを勘案し、更に確認のための追加試験を入れ各極分担して配布された3ロットの試料を分析した。

試験方法概要一覧

	滴定法	滴定試薬	試料処理	備考
USP	直接滴定	Na ₂ -EDTA	無乾燥	
	逆滴定	硫酸亜鉛	無乾燥	追加試験
EP	逆滴定	硫酸亜鉛	無乾燥	
	逆滴定	硫酸亜鉛	乾燥	追加試験
JP	逆滴定	酢酸亜鉛	乾燥	

4. 分析結果一覧

リン酸水素カルシウムのラウンドロビンテスト（全体集約表）

テスト方法	Lot No.	乾燥減量 (%) ^a	純度 (%)		
			乾燥前 (換算)	乾燥後 (換算)	
1) USP**	直接滴定 無乾燥	1	0.93	99.06	(99.99)
		2	0.15	99.67	(99.82)
		3	0.04	99.69	(99.73)
2) EP	ZnSO ₄ 逆滴定 無乾燥	1	0.94	97.81	(98.74)
		2	0.22	99.91	(100.13)
		3	0.13	100.54	(100.67)
3) JP	Zn(CH ₃ COO) ₂ 逆滴定 乾燥	1	0.79	(97.43)**	98.20
		2	0.34	(99.93)**	100.27
		3	0.08	(100.17)**	100.28
4) JP-様 USP 試験	ZnSO ₄ 逆滴定 無乾燥	1	0.93	98.01	(98.93)
		2	0.15	98.92	(99.07)
		3	0.04	99.01	(99.05)
5) JP-様 EU 試験	ZnSO ₄ 逆滴定 乾燥	1	0.94	(98.72)**	99.66
		2	0.22	(100.44)**	100.72
		3	0.13	(100.34)**	100.47

結果一覧を見る限り、3極の試験法及び追加した2試験共に同様の分析結果となった。

5. 二元配置を模した解析

この試験結果は二元配置型のデータとなっているので二元配置を模して解析を試みた。

6. 結論

- 1) 3つのテスト法は同じ結果を出した
- 2) 硫酸亜鉛と酢酸亜鉛の間で純度値差は見られなかった
- 3) 試料を乾燥してもしなくても純度値差は無かった
- 4) 直接滴定法と逆滴定法の間には差は見られなかった
- 5) 3つの分析法は試料ロット間の微妙な差を検出できた

二元配置を模した表

条件		NO.1	乾燥減量	NO.1'	NO.2	乾燥減量	NO.2'	NO.3	乾燥減量	NO.3'
ZnSO ₄ /BT	無乾燥	97.07	0.94	97.99	99.93	0.22	100.15	100.81	0.13	100.94
		98.26	0.94	99.19	99.77	0.22	99.99	100.29	0.13	100.42
		98.11	0.94	99.04	100.04	0.22	100.26	100.51	0.13	100.64
	EP法	平均	97.81		296.22	99.91		300.40	100.54	
Zn(CH ₃ COO) ₂ /BT	乾燥	98.03		98.03	100.43		100.43	100.27		100.27
		98.40		98.40	100.11		100.11	100.30		100.30
		98.17		98.17	100.27		100.27	100.27		100.27
	JP法	平均	98.20	0.79	294.60	100.27	0.34	300.81	100.28	0.08
Sodium Edetate/DT	無乾燥	99.11	0.93	100.04	99.48	0.15	99.63	99.60	0.04	99.64
		99.02	0.93	99.95	99.53	0.15	99.68	99.60	0.04	99.64
		99.04	0.93	99.97	99.99	0.15	100.14	99.67	0.04	99.91
	USP法	平均	99.06		299.96	99.67		299.45	99.69	

分散分析

要因 A : 分析方法
 要因 B : 試料ロット

分散分析表

C _T	修正項	268695
S _T	全平方和	16.43
S _A	平方和(要因 B)	0.41
S _B	平方和(要因 A)	8.37
S _{AB}	平方和(要因 AB)	15.06
S _{A,B}	平方和(交互作用)	6.28
S _e	誤差平方和	1.37

平方和	φ	不偏分散	F ₀	
S _A	0.41	2	0.206	2.73
S _B	8.37	2	4.186	55.37**
S _{AB}	6.28	4	1.570	20.76**
S _e	1.36	18	0.076	
S _T	16.42			

$CT = \sum X^2 / abn$
 $ST = \sum (X^2)_{ijk} - CT$
 $SA = \sum (X^2)_{i..} / bn - CT$
 $SB = \sum (X^2)_{.j.} / cn - CT$
 $SAB = \sum (X^2)_{ij.} / n - CT$
 $S_{A,B} = SAB - SA - SB$
 $Se = ST - SAB$

期待度
 $F(2, 18, 0.05) = 3.52$
 $F(2, 18, 0.01) = 6.01$

- | |
|--|
| 1) 要因 B : 高度に有意 (1% 棄却)
2) 要因 AxB : 高度に有意 (1% 棄却) |
|--|

5. 新たな動き

ICHの関与による行政との調整

休眠状態に有ったQ4WGを立ち上げ、行政との調整機能を持たせる案が浮上した。

FRC (Functionality Related Characteristics) [添加剤の機能に基づく特性] の考え
 方登場した。

6. まとめ

国際調和の経過を調査した結果、国際調和にとって肝要なことをまとめた。

国際調和は誰の為にするのか。

国内総意の汲み上げが大切である。

総意の力を背景に明確な意図(意志)を持つべきである。

国際社会の中で主張する。

「調和」作業である(出来るだけ歩み寄る)。

コミュニケーションには手を抜かない。

ボランティア精神の上に成り立つ。

FRC（機能に基づく特性）の内容とアンケート調査

FRC(Functionality Related Characteristics:機能に基づく特性)を非強制項目として医薬品添加物各条に追加し、個々の添加物特性の違いを把握しようとする国際的な動きがある。

1. EPの新ポリシーと見解

EPの提案した内容は次のことである。

- (1) モノグラフの中でFRCsがカバーする添加剤はかなりの数に上るであろう（約100）；
- (2) FRCのためにモノグラフの中に新たなセクションを作るであろう
- (3) このFRCのセクションはモノグラフの中の非必須項目とする
- (4) Mg-Stの場合の典型的なFRCを以下に例示する

<添加剤の機能に基づく特性>

以下に示す特性は非必須項目ではあるが、医薬品の生産、品質、有効性を一定に保つ上で重要であることが知られており、生産者はこの特性を検証し、分析方法に関する情報を使用者に提供することが望まれる。以下に示す方法は適正であることが実証されたが他の方法を使用することも可能である。

以下に示す特性は固形製剤（錠剤、散剤）の滑沢剤として用いるMg-Stに適用される。

比表面積（2.9.26 第I法）

PP2 レンジ 0.05~0.15、サンプル アウトガス導入：2時間、40℃の条件で比表面積を求める。

- (5) FRCsセクションのテストに対する受け入れ規格はラベル表示され、この場合、供給者はクリームに対するオブリゲーションを負う事になる。
- (6) 現在必須項目に含まれている多くの特性がPharmeuropaでパブリックコメントを求めた後FRCsセクションに移される。

セルロースとその誘導体には以下の分類が適用されるだろう。

特性	必須要求事項	FRC
置換度	NO	YES
粘度	YES（但し粉末セルロースと結晶セルロースの確認試験において）	YES（確認試験以外の目的に対して）

粘度がFRCに含まれる場合、相対的測定法（例えばBrookfield粘度計）を規定することができる。

粉体特性やポリマー特性（例えば分子量分布）等も多くのモノグラフの中で言及されるであろう。

このモノグラフの変更はPDG調和を妨げるものではない。なぜならFRCsはEPの中の非必須項目であり試験方法の重複も無いからである。EPが関与してFRCとされた特性がサインオフ文書に含まれる場合、調和した方法並びに限界値がFRCセクションに記載されるであろう。例えこのセクションが非必須であってもこの特性が調和特性として用いられる場合は必須特性となり、それであるならばPDGpharmacopoeiasの一つとみなされる。

2. FRC（機能に基づく特性）導入に対する業界意見把握

FRC導入検討に際し、業界意見を把握すべくアンケート調査を実施した。

調査対象は医薬品添加剤協会会員各社110社を選んだ。同協会は医薬品添加剤供給企業と製薬企業が約半々の数より成り立ち供給者、使用者双方の立場を含んだ業界意見を反映できると考えた。

アンケートの内容は以下の通りである。

- | | |
|--|-----------|
| 1) FRCの内容を略理解できた
(YESの場合3番以降お答えください。NOの場合2番にお答えください) | (YES, NO) |
| 2) FRC理解の為フォーラム開催を望む | (YES, NO) |
| 3) 日本薬局方の規定は法定事項なのでFRCを非必須とする考え方になじまない。FRCを検討すること自体無理がある。
(YES, NO) | |
| 4) 日本薬局方の規定はあるが国際化の時代なので工夫して盛り込むべきである | (YES, NO) |

- 5) 工場間差が明確になり品質向上に役立つのでFRCは推進すべきである。(YES、NO)
- 6) 添加剤の用途は多岐にわたっており要求機能も多岐にわたっている。個々の機能に対し規格を設定することは不可能なのでFRCの考え方は無理があると思う (YES、NO)
- 7) 要求機能は多岐にわたるが少しでも前向きに進めることが大切なのでFRCは検討すべきである (YES、NO)
- 8) 規格採用は任意であっても日本薬局方等に記載された場合、顧客は全ての規格項目を供給者に要求することになり、不要な分析/労力を掛けることになると思う。 (YES、NO)
(YESの場合対策案があれば:)
- 9) EP案は例えばセルロース誘導体の置換度をFRCに移す考えがあるが、非必須項目とした場合、対象用途外へ使用する時に品質に影響する可能性があるため移すべきでない。 (YES、NO)
- 10) 置換度等を非必須項目に規定する場合でも一定範囲を必須部分に残すべきである (YES、NO)
- 11) FRCの名の基に多くの規格が設定され、顧客は適正な選択ができず戸惑う可能性がある (YES、NO) (その他意見:)
- 12) FRCの規格特性が必ずしも実用上要求される特性と一致しない可能性がある。もし一致しない場合FRCは不必要な規格を規定することになるのでこの項目に適用すべきではない (YES、NO)
- 13) 現在、公定書の規格以外に個別の顧客と特別に結んだ規格がありますか? (YES、NO)
YESの場合14番以降にお答えください。
- 14) FRCにより個別顧客毎に結んでいたオプション規格を無くすことが期待できるので推進して欲しい。(YES、NO、その他:)
- 15) 個別顧客の要求により締結してきたオプション規格に伴う分析法が統一され無用な労力が省けるので推進して欲しい。(YES、NO、その他:)

その他 自由意見

<アンケート調査結果の集約>

アンケート発送企業110社に対し48社から回答を得た。48社の内訳は添加剤供給企業12社、添加剤商社7社、製薬企業18社、添加剤の供給と製薬又は商社機能を併せ持つ会社10社であった。

<結果の要約>

FRC導入に対し製薬企業は全面賛成。国際化に対応して非強制項目を局方に導入するなどの問題はあるが、これらを克服し積極的に取り組んで欲しいと言う意見であった。また品質向上等多くの効果を期待していることが明確になった。

一方、添加剤メーカーは導入には慎重であるものの、FRC検討に対しては一定の理解を示した。添加剤メーカー側から出された懸念される点は「非強制項目として導入しても運用上実質強制項目と同じ扱いになり余分な労力を強いられる」という点である。これはしばしば地方行政の指導などで経験され、またメーカーと顧客との力関係などもあり、メーカー側は最も警戒する点である。

FRCs導入時の適用方法については製薬企業、添加剤企業双方とも慎重な対応を求めている。

<結論>

以上はFRCの実体がまだ明確になっていない時点の調査であるが、FRCの検討については一定の理解が得られたものと理解している。しかし実際の適用に際しては周囲の意見を聞きつつ慎重な対処をすることが必要である。

なお個々の集約結果は以下の通りである

1) 添加剤企業・添加剤商社の集約結果:

添加剤企業の集約ではFRC導入に慎重だが容認する旨の結果となった。

但し、非強制項目が実質強制化になる可能性に対し強い懸念が示された。

添加剤商社になると更に慎重な意見が趨勢を占めた。

2) 製薬企業・双方にまたがる企業の集約:

一方製薬企業は全面的にFRC導入に賛成で、品質向上効果も含め強い期待感が示された。

添加剤製造と医薬品製造を兼ねた企業では双方の中間的な意見、つまりFRC導入にある程度理解を示しつつも非強制項目が実質強制項目の扱いになる懸念が示された。

各薬局方における基原及び抗酸化剤等の扱い

1. 各薬局方における基原の扱い

医薬品添加剤では、化学的に同一物質であっても、粉体としての性質などの違いにより機能には大きな違いが現れることがある。製造方法が同一であって、そのような違いが現れる場合には、各条はファミリーモノグラフ扱いにすればよいが、製造方法が本質的に異なる場合には、異なる各条を設けることが適切と考えられる。当然ながら、製造方法が異なれば、不純物のプロファイルなども異なってくることもある。化学的には同一でも、異なる製造方法が存在し、それらの間で性質が異なる場合には、基原で製造方法を規定すれば、無用の混乱を避けることが出来る。このような混乱の実例が最近の国際調和活動の中から見出されているが、その実例について調査した。またそれに基づいた対案を考察した。

1. 化学的に同一物質で製造法により性質が異なる例

1) 日局「軽質無水ケイ酸」

本各条には製造方法の記載がない。無水ケイ酸の場合、製造法には基本的に気相法及び液相法とがあり、その違いにより性質や純度にも違いがある。しかし、そのどちらによるものも、設定された試験の範囲では、規格に適合するものが存在し、現実はこの名称のもとにその両者が流通している。

USP/NF及びEPいずれも両者は別の品目で収載されている。特にUSP/NFの場合、基原には製法も記載されており、また性状の項目では、粒子の大きさが気相法によるものが約15nmに対して、液相法が2～10μmとの記載があり、両者ははっきり区別されている。

具体的には以下の通りである：

Silicon Dioxide (液相法無水ケイ酸)

ケイ酸ナトリウム溶液中の溶解しているシリカSiO₂を不溶化することにより得られる。ケイ酸ナトリウムを無機酸に加えて得られる場合は、シリカゲルと呼ばれ、またケイ酸ナトリウム溶液の不安定化に基づいて微細粒子を生成するような方法によるものは沈降シリカと呼ばれる。

Colloidal Silicon Dioxide (気相法無水ケイ酸)

ケイ素化合物の気相加水分解により得られる超顕微鏡的な熱分解法シリカである。このような違いに基づいて、国際調和における日局「軽質無水ケイ酸」は2品目に分ける形で進められている。

2) 薬添規「カルボキシメチルスターチナトリウム」

本各条の基原には、「デンプンのカルボキシメチルエーテルのナトリウム塩」との記載があるのみで、製造方法には言及していない。しかし本品目には実質的に異なる次の2種類が存在する。

イ. 食品添加物規格に「デンプングリコール酸ナトリウム」があり、これは架橋反応を行っていないものである。このものも薬添規の規格に適合すると考えられるものである。

ロ. 一方実際に本品目の名称で流通しているものは、架橋反応を行っているものである(種々の印刷物の情報による)。メーカーは架橋の内容を明らかにしていないが、架橋反応を行うことで不純物プロファイルは異なると考えられる。

(注：本品目は現在JPE, NF及びEPに収載されており、国際調和の対象になっているものである。しかし、基原における記載はJPEとNFは架橋反応には言

及していないのに対して、EPは架橋したものであると定義している。国際調和の結果は基原で、架橋したものとそうでないものが含まれることになった) 以上の2例は、同一の名称に基づくものであるにもかかわらず、性質や不純物組成にも違いがある製品が流通したり、あるいは、本来想定したものと異なるものが流通する要素を含んでおり、不合理であると考えられる。いずれの場合も、収載される際に基原に製法を的確に記載しておけば、発生が避けられたと思われものである。

2. 日局の医薬品添加剤各条の基原における製法記載の状況について

日局第二部の中から化学的合成品あるいは半合成品などで、複数の製法があり得るものをピックアップし、製法の記載の有無を調査した。この結果を別表に示す。40品目について調査したが、その内製法の記載があった品目は14品目で、半数以下であった。また内容的には簡単なものが多く、たとえば不純物プロフィールに違いをもたらすことがないようにするには、不十分と思われた。

3. 基原における製法記載のあり方に関する考察

第十五改正日本薬局方医薬品各条原案作成要領の実務ガイドによれば、基原に関しては、原薬の場合、「通例、化学合成で製造されたもの以外は、その基原を記載する」とあるだけで、内容までは言及されていない。しかし、添加剤の場合、前述のように基原である程度の縛りを入れないと、不純物プロフィールや機能に無視出来ない程度の違いを生ずることが起こり得る。そこで、医薬品添加剤製品の各条の基原では、特に次のようなことが想定される場合には、主要原料及び製造方法は記載すべきであると考えられる：

規格を満足するものが、想定した以外の原料を用いて、あるいは想定した以外の製造方法により得られることがあり、あるいは将来製造技術の進歩により得られる可能性があり、それにより不純物組成や機能性に違いが現れることが考えられる場合。

例えば、薬添規「メタクリル酸コポリマー」の場合、モノマーを乳化重合することにより得られるが、その重合では重合開始剤(重合触媒)、乳化剤、分子量調節剤など様々の添加剤が用いられる。それらは通常企業秘密であり、メーカーが異なれば同一とは限らず、また揮発性以外のものは、特別な精製法を採らない限りそのまま製品に残留する性格がある。高分子物質ではこのように合成で各種の添加剤が用いられているが、それらの大部分は純度試験にも組み込まれておらず、それらに関する縛りも存在しない状況にある。したがって、高分子物質については、製造法に関して可能な限り基原に盛り込むことが安全性の観点からも望まれるものである。

2. 各薬局方における抗酸化剤等の扱い

日本薬局方では、抗酸化剤等の添加に関する規定はなく、添加してはならないとされているが、USP/NF、EPでは認めている。3局の調査を行った。

品目名称	JP又はJPE	USP/NF	EP
Almond Oil (アルモンド油、扁桃油) (JPE,NF)	JPE: (アルモンド油) 規定なし	NF: 規定なし	Refined Almond Oil と Virgin Almond Oil とがある。 Refined Almond Oil のみ基原で suitable antioxidant の添加を許容。ラベルで名称と量を表示。
Lanolin (ラノリン) USPには Lanolin と Modified Lanolin とがある。 Wool Fat (EP)	JP: (Purified Lanolin, 精製ラノリン) 規定なし。	USP: 両品目とも基原で 0.02%以下の suitable antioxidant の含有を許容。試験法、ラベル表示の規定なし。	基原で 200ppm 以下の BHT の含有を許容。試験法を規定。ラベルで添加量を表示。

Hydrous Lanolin (加水ラノリン) (JPE) Hydrous Wool Fat (EP)	JP: (加水ラノリン) 規定なし。	品目なし。	基原で 150ppm 以下の BHT の含有を許容。試験法を規定。ラベルで添加量を表示。
Lanolin Alcohol (ラノリンアルコール) (JPE) Lanolin Alcohols (NF) Wool Alcohols (EP)	JPE: (ラノリンアルコール) 規定なし。	NF: 基原で 0.1% 以下の suitable antioxidant の含有を許容。試験法、ラベル表示の規定なし。	基原で 200ppm 以下の BHT の含有を許容。試験法を規定。ラベルで添加量を表示。
Yellow Petrolatum (黄色ワセリン) (JPE) Petrolatum (USP) Yellow Soft Paraffin (EP)	JP: (黄色ワセリン) 規定なし。	USP: 基原で suitable stabilizer の含有を許容。試験法規定なし。ラベルで添加した安定剤の名称と量を表示。	基原で suitable antioxidant の含有を許容。試験法規定なし。ラベルで酸化防止剤の名称と添加量を表示。
White Petrolatum (白色ワセリン) (JPE) White Petrolatum (USP)	JP: (白色ワセリン) 規定なし。	USP: 基原で suitable stabilizer の含有を許容。試験法規定なし。ラベルで添加した安定剤の名称と量を表示。	品目なし。
Polyoxyethylene(x) Polyoxypropylene(y) Glycol (JPE) Poloxamer (NF, EP)	JPE: x,y = 3,17; 20,20; 42,67; 54,39; 105,5; 120,40; 160,30; 196,67 の個別収載: 規定なし。	NF: x,y = 12,20; 80,27; 64,37; 141,44; 101,54 に該当のファミリーモノグラフ: 基原で suitable antioxidant の含有を許容。試験法規定なし。ラベルで酸化防止剤の名称と量を表示。	収載内容は NF と同じ。基原で BHT のような酸化防止剤含有を許容。試験法規定なし。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と濃度を表示。
Macrogol 400, 1500, 4000, 6000, 20000 (JP) Polyethylene Glycol (NF) Macrogols (EP)	JP: (マクロゴール) 個別収載: 規定なし。	NF: Polyethylene Glycol (ファミリーモノグラフ): 基原で suitable antioxidant 含有を許容。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と量を表示 (NF22 で規定が出現、それまでなし)。	Macrogols (ファミリーモノグラフ): 基原で suitable stabilizer の添加を許容。ラベルで添加した安定剤の名称と濃度を表示。
Polyethylene Oxide	品目なし。	NF: Polyethylene Oxide 基原で suitable antioxidant の含有を許容。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と量を表示。	品目なし。
Lauromacrogol (ラウロマクロゴール) (JP) Polyoxyl 10 Oleyl Ether Polyoxyl 20 Cetostearyl Ether (NF) Macrogol Cetostearyl Ether Macrogol Lauryl Ether Macrogol Oleyl Ether Macrogol Stearyl Ether (EP)	規定なし。 Polyoxyethylene Stearylether Polyoxyethylene Cetyl Ether が JPE に収載。いずれも規定なし。	NF: Polyoxyl 10 Oleyl Ether: 基原で suitable stabilizer の含有を許容。ラベルで添加した安定剤の名称と量を表示。 NF: Polyoxyl 20 Cetostearyl Ether: 規定なし。	4 品目規定なし。
Polyoxyl 40 Stearate (ステアリン酸ポリオキシル 40) (JP) Polyoxyl 40 Stearate (NF) Macrogol Oleate (EP)	規定なし。 Polyoxyl 45 Stearate Polyoxyl 55 Stearate が JPE に収載。いずれも規定なし。	NF: 規定なし。	Macrogol Oleate Macrogol Stearate Macrogol Oleate のみ基原で suitable antioxidant の添加を許容。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と濃

Macrogol Stearate (EP)			度を表示。
Light Liquid Paraffin (軽質流動パラフィン) Liquid Paraffin (流動パラフィン)(いずれもJP) Light Mineral Oil (NF) Mineral Oil (USP) Liquid Paraffin (EP)	軽質流動パラフィン及び流動パラフィン：安定剤として適当な型のトコフェロール 0.001%以下を加えることができる記載あり。但し試験法、表示の規定はなし。	Light Mineral Oil (NF), Mineral Oil (USP)：いずれも suitable stabilizer の含有を許容。ラベルで添加した安定剤の名称を表示 (量は規定なし)。	規定なし
Sunflower Oil (ヒマワリ油) (JPE) Refined Sunflower Oil (EP)	規定なし。	品目なし。	基原で suitable antioxidant の添加を許容。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と量を表示。
Oleic Acid (JPE, NF, EP) (オレイン酸)	規定なし。	規定なし。	基原で suitable antioxidant の添加を許容。ラベルで添加した酸化防止剤の名称と量を表示。
Carrageenan (JPE, NF) (カラギーナン)	規定なし。	基原で、ドラムローラーを用いて乾燥することにより回収されるカラギーナンは、ロールからの剥離剤に用いられるにモノ・及びジグリセリド又は5%以下のポリソルベート80の含有を許容している。表示の規定なし。	品目なし。
Glyceryl Monooleate (JPE), Glycerol Mono-oleates (EP) (モノオレイン酸グリセリン)	規定なし。	品目なし。	基原で suitable antioxidant の添加を許容。添加した酸化防止剤の名称と濃度を表示。
Glyceryl Monostearate (JP, NF), Glycerol Monostearates 40-55 (EP) (モノステアリン酸グリセリン)	規定なし。	基原で suitable antioxidant の含有を許容。表示の規定なし。	規定なし。
Paraffin (JP, NF) Hard Paraffin (EP) (パラフィン)	規定なし。	規定なし。	基原で suitable antioxidant の含有を許容。添加した酸化防止剤の名称と濃度を表示。
Hydroxypropylcellulose (JP, EP), Hydroxypropyl Cellulose (NF), (ヒドロキシプロピルセルロース)	規定なし。但しJPEに軽質無水ケイ酸含有ヒドロキシプロピルセルロースの各条あり。	基原で0.60%以下のシリカ又は suitable anticaking agent の含有を許容。表示の規定なし。	基原で0.6%以下のシリカの含有を許容。ラベルで含有する場合はそれを表示。

注：

- 1) NF, EPには上記以外にも油脂関係の各条には酸化防止剤の添加を許容したものが多く。
- 2) JP, JPEでは carry over の許容は皆無ではなく、軽質流動パラフィン及び流動パラフィンで例はある。これ以外には見当たらない。
- 3) Carry over は BHT で試験法を規定した例(EP)はあるが、他は見当たらない。一般には carry over の名称と添加量を表示するだけの対応になっている。
- 4) 安定剤と酸化防止剤がほとんどであるが、ヒドロキシプロピルセルロースのように、ケーキング防止剤の例もある。

3. 局方収載医薬品添加剤の製造に関する日米欧の比較

日本薬局方に収載されている医薬品添加剤は、薬事法第一章総則第二条(1)により医薬品として定義されており(別添)、その製造所は厚生労働大臣の製造業許可が必要である。また、その製造所の構造設備が、厚生労働省令で定める基準に適合しなければならない。

一方、米国及び欧州では日本のような製造所に関する法規制はなく、各製造所で製造した添加剤が各局方の規格に適合すれば局方適合品とすることができる。

また、同一製造所或いは同一製造ラインにおいて化成品及び医薬品添加剤を製造することもできる。しかしながら、医薬品添加剤の使用者である製薬会社はその添加剤が医薬品原料として適正かどうかを査察等により確認しなければならない(Supplier Audit)。即ち、使用者責任である。

GMPに関しては、IPECの添加剤GMPは自主ガイドラインであり、その法的強制力はないが局方収載品だけでなく非収載品にも適用することができる。

最近のEPのGeneral Monographに“SUBSTANCES FOR PHARMACEUTICAL USE”が追加され、以下のように規定された。

“Substances for pharmaceutical use are manufactured by procedures that are designed to ensure a consistent quality and comply with the requirements of the individual monograph or an approved specification”

これはEPに収載されている医薬品成分(医薬品添加剤を含む)は、一定レベルのGMPに従い、かつEP規格に適合するものであると解せられるが、GMPという用語は使われていない。

以上のように、局方に収載されている医薬品添加剤の製造に関する規制は、日本と欧米とで大きく異なることがわかる。

医薬品添加剤の日本薬局方収載に関するアンケート調査

1.調査の目的

日本薬局方では医薬品添加物規格（薬添規）のうち、汎用性の高いもの（使用頻度の高いもの）は第十五改正日本薬局方に収載していくことが検討している。そこで、日本医薬品添加剤協会会員各社にアンケート調査を実施した。

2.調査の内容

質問1 貴社の製造品（又は輸入品）、若しくは購入品で、医薬品添加物（剤）のうち、汎用性の高い上位10品目を回答記入表に記入ください。10品目に満たない場合は10品目未満で結構です。

質問2 公定書に収載されている品目は次の略称でご記入ください。

薬添規：日本医薬品添加物規格

食 添：食品添加物公定書

外原規：医薬部外品原料規格

質問3 日本薬局方への収載を希望する品目は○を、希望しない品目には×をご記入ください。

質問1～3の回答記入表

	質問1 品目名	質問2 公定書名	質問3 収載希望
例	〇〇〇セルロース	薬添規	○
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

質問4 上記の品目で局方収載を希望する理由をお教えてください。

質問5 上記の品目で局方収載を希望しない理由をお教えてください。

質問6 貴社の医薬品添加物(剤)との関わりをお差し支えない範囲でお教えてください。以下の該当するものすべてに

○印をご記入下さい。

- イ、医薬品(製剤)を製造しており、医薬品添加物(剤)を製剤原料として購入している。
- ロ、医薬品添加物(剤)を医薬品(製剤)の原料以外の目的で購入している。(例えば、プレミックス製品の原料など)
- ハ、医薬品添加物(剤)を製造している(直接販売はしていない)。(例えば、受託製造など)
- ニ、医薬品添加物(剤)の製造は行っていない。
- ホ、医薬品添加物(剤)を製造・販売している。
- ヘ、医薬品添加物(剤)を他社に製造を委託し、販売している。
- ト、医薬品添加物(剤)を輸入・販売している。
- チ、医薬品添加物(剤)を取次ぎ販売している。

3.調査結果

収載希望品目(全合計)は次のようであった。希望の多い順で示す。

13	クロスカルメロースナトリウム	薬添規
12	アルファー化デンプン/部分アルファー化デンプン	薬添規
9	エチルセルロース/エチルセルロース水分散液	薬添規
8	カルボキシメチルエチルセルロース	薬添規
8	ポリビニルアルコール/部分けん化物	薬添規
7	ショ糖脂肪酸エステル	薬添規
7	メタクリル酸コポリマーL/LD/S	薬添規
6	クロスポビドン	薬添規
6	リン酸二水素ナトリウム/結晶/無水	食添
5	黄色三二酸化鉄	薬添規
5	クエン酸トリエテル	薬添規
5	トリアセチン	薬添規
4	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE/RS	薬添規
4	含水二酸化ケイ素	薬添規
3	三二酸化鉄	薬添規
3	アスパルテーム	薬添規
3	エリスリトール	薬添規
3	還元麦芽糖水アメ/粉末還元麦芽糖水アメ	薬添規
3	グリセリン脂肪酸エステル	食添
3	結晶セルロース・カルメロースナトリウム	薬添規
3	シリコーン樹脂	薬添規
3	中鎖脂肪酸トリグリセリド	薬添規
3	ヒドロキシプロピルスターチ	薬添規
3	プルラン	薬添規
3	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油/10/40/60	一
3	ポリソルベート20/40/60	薬添規
3	リン酸	薬添規
2	β-リンゴ酸	食添

2	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	薬添規
2	アメ粉 (マルトース)	薬添規
2	加水分解ゼラチン末	薬添規
2	果糖ブドウ糖液糖	薬添規
2	カラギーナン	薬添規
2	カルボキシビニルポリマー	薬添規
2	キサンタンガム	薬添規
2	コハク化ゼラチン	薬添規
2	精製白糖球状顆粒	薬添規
2	トレハロース	別紙
2	白糖・デンプン球状顆粒	薬添規
2	ポリアクリル酸部分中和物	薬添規
2	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	薬添規
2	ポロクサマー188/407	薬添規
2	メタクリル酸メチルコポリマーLD	薬添規
2	リン酸一水素ナトリウム (無水)	薬添規
2	リン酸水素カルシウム造粒物	薬添規
1	D-マンニトール	食添
1	DL-メチオニン	食添
1	DL-アラニン	食添
1	L-システイン塩酸塩	食添
1	L-アスパラギン酸	局外規
1	L-アルギニン	食添
1	L-グルタミン酸ナトリウム	食添
1	L-酒石酸水素カリウム	食添
1	L-リジンL-グルタミン酸塩	食添
1	N,N-ジメチルアセトアミド	薬添規
1	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	薬添規
1	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	薬添規
1	液糖	薬添規
1	エリソルビン酸ナトリウム	薬添規
1	オレイン酸エチル	薬添規
1	カゼイン	食添
1	感光素201号	薬添規
1	クエン酸二水素ナトリウム	薬添規
1	クエン酸二ナトリウム	薬添規
1	クエン酸第一鉄ナトリウム	食添
1	クエン酸鉄アンモニウム	食添
1	グリコノーδ-ラクトン	薬添規
1	ケイ酸カルシウム	薬添規
1	結晶セルロース	薬添規
1	ゲル化炭化水素	薬添規

1	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	薬添規
1	合成スクワラン	薬添規
1	コハク酸	薬添規食添
1	コポリビドン	薬添規
1	ジイソプロパノール	薬添規
1	ジイソプロパノールアミン	薬添規
1	ジメチルシロキサン	薬添規
1	ジメチルポリシロキサン・二酸化ケイ素混合物	薬添規
1	精製卵黄レシチン	薬添規
1	大豆レヒチン	薬添規
1	トウモロコシデンブシ造粒物	薬添規
1	ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート	薬添規
1	ハードファット	薬添規
1	ヒアルロン酸ナトリウム	外原規
1	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	薬添規
1	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	薬添規
1	フマル酸ステアリルナトリウム	薬添規
1	ヘキサン	食添
1	ポビドンk12	—
1	ポビドンk7	薬添規
1	ポリアクリル酸水溶液(20%)	薬添規
1	ポリアクリル酸ナトリウム	薬添規
1	ポリオキシル35ヒマシ油	—
1	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	薬添規
1	綿実油	薬添規
1	モノオレイン酸ソルビタン	薬添規
1	モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	粧原基
1	硫酸	薬添規
1	リン酸三ナトリウム	食添

製造会社での希望は次のようであった。多い順煮に示す。

4	アルファー化デンブシ/部分アルファー化デンブシ	薬添規
4	メタクリル酸コポリマーL/LD/S	薬添規
2	三二酸化鉄	薬添規
2	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE/RS	薬添規
2	エチルセルロース/エチルセルロース水分散液	薬添規
2	黄色三二酸化鉄	薬添規
2	コハク化ゼラチン	薬添規
2	中鎖脂肪酸トリグリセリド	薬添規
2	トリアセチン	薬添規
1	DL-アラニン	食添
1	DL-リンゴ酸	食添