

厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 戸部 満寿夫

平成 17 年 (2005 年) 3 月

別添 2

目 次

I. 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

戸部満寿夫

II. 分担研究報告書

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 医薬品添加物の安全性データ

別添 3

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・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
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。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。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安全性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添加物の選定と使用頻度をもとに優先順位の制定を行い安全性の調査を行った。調査を行うために昨年度作成した検索マニュアルの周知、データベース化用のフォーマットを完成し、これによる検索と資料の作成を行った。

この結果、本年度は261品目(初版)及び昨年度の見直し6品目(第2版)の計267品目について調査研究した。

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)

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。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な

情報提供が行われたとはいえない。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。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、昨年度構築した、安全性に関する情報の収集法、フォーマット化法に基づいた、データベースの構築を図ることを目的とした。また、データベースの件数として医薬品添加物のうち286品目について情報収集を行い作成する

ことを目的とする。

B. 研究方法

データベースの構築を図るために、まず、添加剤の品目選定とランク付けを行い、情報の検索とデータベースフォーマットへの記載を行ってデータベースを作成した。

1) 品目の選定

- ① 食品添加物との共用成分からの選定
食品添加物との共用品 226 品目から 57 品目を選定した。
- ② 薬添規収載品目からの選定
薬添規収載品 480 品目から 102 品目を選定した。
- ③ その他の品目の選定
食品添加物との共用品 226 品目及び薬添規収載品 480 品目を除いた残り 346 品目を重要度に応じて 127 品目を選定した。
- ④ ①～③の合計の計 286 品目 (57 品目+102 品目+127 品目) について情報検索を実施し、その大部分をデータベース化した。

2) 安全性情報の収集と文献検索方法

昨年度構築した収集法に基づき、公共の情報源にアクセスする方法で行った。

3) 情報検索と資料作成の分担

本研究を進めるに当り、日本製薬団体連合会の協力を得て品目の分担を決めて調査を始めた。また、定期的に会議を持ち進行状況、検索調査結果の情報交換をおこない検索、データ収集の均質化を図った。

4) データベース化

安全性ガイドラインなどを参考に昨年度選定した安全性評価項目を基準フォーマットに取り入れてデータベース化を図った。

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

昨年度において、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。本年度は、これら品目の内容を詳細に調査した。殺虫剤の用途、比較的安全性が高いと推定される高分子、文献に成分名として出てこない混合物を分類し、調査対象から出来るだけ除いた。さらに前年度調査した品目を除いて 286 品目を選定した。品目の選定に当たっては多くの医薬品で使用前例のある成分、医薬品ごとに成分が現れてくる出現頻度によって調査品目のランク付けを行った。

2) 情報検索の方法

昨年度と同様、費用のかからない情報源を用いた。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も情報を収集した。医薬品添加物の安全性情報に関しては 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 に収載されていない品目については MEDLINE & TOX LINE (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 IAR (International Agency for Research on Cancer)による検索方法も検討した。その使用方法についてはすぐ対応できるように検索マニュアルを作成し各分担者に配布し、解説を加えて説明した。また、同類の成分としての文献としては多く出てくるが安全性に関する情報がほとんどないものに関しては、文献上物質の特定が不可能であり、安全性の評価はできないものに分類した。

3) フォーマットの項目

昨年と同様の記載項目とした。また、今年度は資料の作成の容易さ及び作成後の資料の見易さを考慮して資料の作成を Excel から Word へ変更した。

4) データベースの構築

本年度は、日薬連の担当者、その他添加剤協会の会員各社と、実際に検索したときの問題点、疑問点を検討する会議をもち、データ整理の均質化を計った。同一成分であるが収載名称の異なる物質については添加物辞典の名称を中心に記載した。また当初計画した調査品目の大部分の調査を行うことができデータベースの中核部の構築ができた。

本年度は 261 品目 (初版) 及び昨年度の見直し 6 品目 (第 2 版) の計 267 品目についての調査が終了した。

D. 考察

本年度は、データの整理方法及び資料の作成方法を見直して調査の効率化を図ることができ、目的とする調査件

数に近づくことができた。一方調査の過程においては、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もので情報検索で見出すのは非常に難しいことは昨年度と同様な傾向にあった。本年度の作業結果から以下の問題点を抽出した。

1) 検索時における問題点

検索語の単語の区切り方によってヒット件数が異なってくる。資料掲載の考え方や表現方法が日本と海外では異なるため調査時に考慮する必要がある。例えば塩、フリーの形も同列に掲載されている等。

2) 資料の評価

資料の評価は昨年同様に、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。

3) 調査結果

比較的多くの人の協力体制が得られたことから多くの品目の調査ができた。この結果、データベース構築の中核を作ることが出来た。また検討会における討論を通じて、協力体制と調査過程における議論の重要性を認識した。

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。成分表示から使用されている添加物の種類の出現頻度、投与経路の調査により添加剤の使われ方を調べて、調査順位の優先度を決めた。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。

ついで、昨年構築した文献検索の方法、データベース化のためのフォーマットを検証し一部手直しをして調査した。検索については JECFA, MEDLINE/Pub Med, TOXNET の検索手順についてマニュアルを作成し調査担当者に配布し、説明を行った。

これにより検索の均質化には役立つことができた。しかし、引用データの絞込み、名称の問題など多くの問題点の完全な解決には至らなかった。

来年度は、未検索品目の内、必要なものについては更に情報検索を行うと共に、蓄積した個々の安全性情報の評価を行い、完成したものから順次公表していきける形に仕上げていく予定である。これによる効果は規制当局、医薬品業界、添加剤業界、病院や薬局関係者及び一般消費者におよび、それぞれに利益があり、さらに、新医薬品添加物の開発支援等にも波及すると考えている。

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

別添 4

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・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)

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

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。

本年度の医薬品添加物の安全性データベース化の作成は次のような事項について検討した。

- 1) 調査品目の選定の優先度は、成分表示から使用されている添加剤の種類の出現頻度、投与経路の調査により添加剤の使われ方を調べて決めた。
- 2) 食品添加物との共用成分からの選定、薬添規収載品目からの選定を行った。選定基準として殺虫剤成分、ポリマーを除き、要度に応じて3ランクに分け、そのうち重要度の高いもから選定した。
- 3) 安全性情報の収集と文献検索方法：公共の情報源にアクセスして利用する方法によった。
- 4) 検索マニュアルを作成とデータベース化用のフォーマットの作成。
フォーマットは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。
- 5) 結果：ランク分けをして優先順位の高い286品目について情報検索を実施し、本年度は261品目（初版）及び昨年度の見直し6品目（第2版）の計267品目について研究調査した。

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）

研究協力者

塩尻博之（（前）エーザイ(株)）
高橋千代美ほか 34 名（日薬連）
高橋建雄（（財）ヒューマンヘルス振興財団）
宮本公人（旭化成ケミカルズ(株)）
長生多佳子（旭化成ケミカルズ(株)）
飯島護丈（ファイザー(株)）
山下博久（ノバルティスファーマ(株)）
品川一大（富士化学工業(株)）
波多野理香（日本油脂(株)）
西住圭治（ポーラ化成工業(株)）
藤井昭男（（前）ポーラ化成工業(株)）
吉原久美（(株)資生堂）
内山壽紀（三栄源エフ・エフ・アイ(株)）
大沼俊雄（（前）日光ケミカルズ(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、昨年度構築した安全性に関する情報の収集法、フォーマット化法を再検討し、データベースの構築を図ることを目的とした。また、データベースの件数として医薬品添加物のうち 286 品目について情報収集を行い作成することを目的とする。

B. 研究方法

データベースの構築を図るために、まず、添加剤の品目選定とランク付けを行い情報の検索を行った。検索した情報をもとに資料を整理して、データベースフォーマットへの記載をしてデータベースの作成を行った。

1) 品目の選定

- ① 食品添加物との共用成分からの選定
食品添加物との共用品 226 品目から殺虫剤成分、ポリマー及び前年調査品目を除いた 57 品目を選定した。
- ② 薬添規収載品目からの選定
薬添規収載品 480 品目からは殺虫剤成分、ポリマー及び前年調査品目を除いた 270 品目を対象とした。さらに、これらを重要度に応じて 3 ランクに分け、そのうち重要度の高いものから 102 品目を選定した。ランク分けの基準は添加剤の使われ方を調べ、その出現頻度を基準とした。
- ③ その他の品目の選定
食品添加物との共用品 226 品目及び薬添規収載品 480 品目からポリマー、混合物、共沈物、色素、フレーバー、粉末香料、軟膏類、乳化剤、チンキ、変性アルコール等を除いた 346 品目を重要度に応じて 3 ランクに分け、そのうちの 127 品目を選定した。ランク分けは②と同じ基準とした。
- ④ ①～③の合計の計 286 品目（57 品目 + 102 品目 + 127 品目）について情報検索を実施し、その大部分をデータベース化した。

2) 安全性情報の収集と文献検索方法

昨年度構築した収集法に基づき、公共の情報源にアクセスする方法で行った。

3) 情報検索と資料作成の分担

日本製薬団体連合会(日薬連)の協力を得て品目の分担を決めて調査を始めた。また、進行状況、検索調査結果の情報交換をおこない、データ収集の均質化を図った。

4) データベース化

日本添加剤協会安全性委員会が作成した安全性ガイドライン(案)などを参考に昨年度選定した安全性評価項目を基準フォーマットに取り入れてデータベース化を図った。

C. 研究結果

1) 医薬品添加物のリスト化と本年度調査対象品目について

昨年度において、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。本年度は、これら品目の内容を詳細に調査した。殺虫剤の用途、比較的安全性が高いと推定される高分子、文献に成分名として出てこない混合物を分類し、可能な限り調査対象から除いた。さらに前年度調査した品目を除いて286品目を分類した。

2) 情報検索の方法

昨年度と同様、費用のかからない情報源として用いた。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 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 に収載されていない品目についてはMEDLINE & TOX LINE (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IAR(International Agency for Research on Cancer)による検索方法も検討した。

その使用方法についてはすぐ対応できるように検索マニュアルを作成し各分担者に配布し、解説を加えて説明した。

3) フォーマットの項目

昨年と同様、記載項目は以下の内容とした。また今年度は資料の作成の容易さ及び作成後の資料の見易さを考慮して、資料はWordを用いて作成した。

記載項目

- 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、薬添規、局外規、食添、旧粧原基・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 と共に記載した。
- 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) データベースの構築

本年度は、日薬連の担当者、その他添加剤協会の会員各社と、実際に検索した時の問題点、疑問点を検討する会議をもち、検索、データ整理の均質化を図った。また当初計画した調査品目の大部分の調査を行うことができデータベースの中核部の構築ができた。

本年度は 261 (初版) 及び昨年度の見直し 6 品目 (第 2 版) の計 267 品目を調査した。以下に安全性データーの品目名を示す。(資料参照)

初版

- 17 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン
- 18 亜硝酸ナトリウム
- 20 アスコルビン酸
- 21 L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル
- 22 L-アスコルビン酸ナトリウム
- 28 アセチルトリプトファンナトリウム
- 30 アセトン
- 39 アミノ安息香酸エチル
- 40 アミノエチルスルホン酸
- 47 アラントイン
- 48 アラントイン・dl-ピロリドンカルボン酸ナトリウム
- 50 亜硫酸ナトリウム
- 54 アルキルアリルポリエーテルアル

- 57 コール
- 70 アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム液
- 73 アルギン酸ナトリウム
- 74 アルファチオグリセリン
- 76 アルブミン
- 78 安息香酸
- 79 安息香酸ナトリウム
- 80 安息香酸ベンジル
- 85 アンソッコウ
- 87 イソシアヌール酸
- 93 イソステアリルパルミテート
- 96 イソプロパノール
- 98 イノシトール
- 100 イブシロン-アミノカプロン酸
- 105 イリス根末
- 106 ウコン抽出液
- 112 液化石油ガス
- 116 液状ラノリン
- 118 エステルガム
- 124 エタノール
- 127 エチル尿素
- 129 2-エチル-1,3-ヘキサジオール
- 130 エチルマルトール
- 131 エチレンカーボネート
- 137 エチレングリコール
- 147 エチレンジアミン
- 148 エリソルビン酸
- 151 エリソルビン酸ナトリウム
- 155 塩化アルミニウム
- 158 塩化セチルピリジニウム
- 159 塩化ナトリウム
- 165 塩化ベンザルコニウム
- 167 塩酸
- 塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液

168	塩酸グルコサミン	304	グルコン酸マグネシウム
169	塩酸クロルヘキシジン	311	L-グルタミン酸 L-リジン
170	塩酸システイン	313	クレアチニン
171	塩酸トリエタノールアミン	314	クレゾール
186	オキシベンゾン	327	クロロクレゾール
188	オクチルデシルトリグリセリド	331	ケイ酸カルシウム
190	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	351	ゲンチジン酸エタノールアミド
191	オリブ油	364	高度精製卵黄レシチン
201	オレンジエッセンス	385	コレステロール
204	カカオ脂	390	酢酸
207	加水分解ゼラチン末	395	酢酸カルシウム
209	加水ラノリン	398	酢酸ナトリウム
220	カプリル酸ナトリウム	404	サッカリン
221	カプリン酸	409	サラシミツロウ
224	カラギーナン	411	サリチル酸エチレングリコール
244	還元麦芽糖アメ	415	酸化亜鉛
245	還元ラノリン	424	ジイソプロパノールアミン
246	感光素 201 号	425	ジエタノールアミン
254	乾燥水酸化アルミニウムゲル	438	自己乳化型モノステアリン酸グリ セリン
269	キシリトール	442	ジステアリン酸ポリエチレングリコ ール
279	銀箔	443	L-システイン
282	クエン酸	450	脂肪酸エステルポリオキシエチレ ン誘導體
283	クエン酸カルシウム	452	N,N-ジメチルアセトアミド
285	クエン酸ナトリウム	463	重質無水ケイ酸
292	グリチルリチン酸	472	ショウキョウ油
293	グリチルリチン酸三ナトリウム	473	硝酸カリウム
294	グリチルリチン酸二アンモニウム	478	樟腦白油
295	グリチルリチン酸二カリウム	482	食用黄色 5 号
297	グリチルリチン酸モノアンモニウム	483	食用赤色 2 号
298	グリチルレチン酸	484	食用赤色 3 号
299	グルコノ- δ -ラクトン	485	食用赤色 102 号
300	グルコン酸	496	親油型モノオレイン酸グリセリン
301	グルコン酸カルシウム	497	親油型モノステアリン酸グリセリン
302	グルコン酸クロルヘキシジン液		
303	グルコン酸ナトリウム		

499	水酸化アルミニウム	677	トロメタモール
508	水素添加ラノリンアルコール		ナトリウムホルムアルデヒドスルホ
510	スクワラン	680	キシレート
511	スクワレン	686	二酸化ケイ素
519	ステアリン酸カリウム	689	乳酸
523	ステアリン酸ポリオキシシル 45	695	乳糖
524	ステアリン酸ポリオキシシル 55	698	濃塩化ベンザルコニウム液 50
535	精製白糖	701	ノナン酸ワニリルアミド
540	精製ラノリン		ノニルフェノキシポリオキシエチレ
546	セスキオレイン酸ソルビタン	702	ンエタン硫酸エステルアンモニウ
547	セタノール		ム
553	セチルアルコール脂肪酸エステル	708	白色セラック
554	セチル硫酸ナトリウム	711	白糖
559	セトステアリルアルコール	729	パラオキシ安息香酸ブチル
	セトステアリルアルコール・セトス	743	ヒアルロン酸ナトリウム
560	テアリル硫酸ナトリウム混合物	746	ビターエッセンス
	セトステアリルアルコール・ラウリ	762	ヒドロキノン
561	ル硫酸ナトリウム混合物	766	ヒマシ油
575	ソルビン酸	771	ピロ亜硫酸ナトリウム
576	ソルビン酸カリウム	774	フィチン酸
579	ダイズ硬化油	777	フェニルエチルアルコール
593	炭酸プロピレン	781	フェノールレッド
601	チオグリコール酸	782	フェロシアン化カリウム
602	チオグリコール酸ナトリウム	793	1,3-ブチレングリコール
604	チオリンゴ酸ナトリウム	795	ブドウ糖
606	チメロサール	800	フマル酸
616	沈降炭酸カルシウム	801	フマル酸一ナトリウム
627	デソキシコール酸ナトリウム	808	プロピオン酸
630	デヒドロ酢酸	809	プロピオン酸ナトリウム
631	デヒドロ酢酸ナトリウム	815	1,2,6-ヘキサントリオール
634	天然ケイ酸アルミニウム	826	ベンゾトリアゾール
655	トコフェロール	838	没食子酸プロピル
664	トリイソプロパノールアミン		ポリオキシエチレンオクチルフェニ
665	トリエタノールアミン	855	ルエーテル
670	トリカプリリン	856	ポリオキシエチレンオレイルアミン
673	トリステアリン酸ソルビタン		

858	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		シプロピレン(67)グリコール
860	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	887	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
861	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 10	888	ポリオキシエチレン(200)ポリオキシプロピレングリコール(70)
862	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 100	889	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
863	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 20	890	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
864	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 40	891	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
865	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 5	892	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
866	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50	893	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
867	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	894	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
870	ポリオキシエチレンステアリルエーテルリン酸	898	ポリオキシエチレンラノリン
871	ポリオキシエチレンセチルエーテル	899	ポリオキシエチレンラノリンアルコールエーテル(5E.O.)
873	ポリオキシエチレンセチルエーテルリン酸ナトリウム	902	ポリソルベート 20
875	ポリオキシエチレンセトステアリルエーテル	903	ポリソルベート 40
876	ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート	904	ポリソルベート 60
879	ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル	905	ポリソルベート 65
881	ポリオキシエチレンヒマシ油	921	マクロゴール 1000
883	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	922	マクロゴール 1500
884	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	923	マクロゴール 1540
885	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	924	マクロゴール 200
886	ポリオキシエチレン(196)ポリオキシ	925	マクロゴール 20000
		926	マクロゴール 300
		927	マクロゴール 35000
		928	マクロゴール 400
		929	マクロゴール 4000
		930	マクロゴール 600
		931	マクロゴール 6000
		932	マクロゴール軟膏

948 ミリスチン酸イソプロピル
 960 無水ケイ酸水加物
 973 メグルミン
 979 メタケイ酸アルミン酸マグネシウム
 980 メタスルホ安息香酸ナトリウム
 981 メタノール
 984 メタンスルホン酸
 987 メチルイソブチルケトン
 988 メチルエチルケトン
 1001 2-メルカプトベンズイミダゾール
 1009 モノエタノールアミン
 1017 モノステアリン酸グリセリン
 1027 モノラウリン酸ポリエチレングリコ
 ール
 1028 モノラウリン酸ポリオキシエチレン
 ソルビット
 1031 薬用炭
 1032 ヤシ油
 1040 ラウリルジメチルアミノキシド液
 1041 ラウリル硫酸ナトリウム
 1043 ラウリン酸ジエタノールアミド
 1047 ラウロイルサルコシンナトリウム
 1048 ラウロマクロゴール
 1052 ラノリンアルコール
 1053 ラノリン脂肪酸イソプロピル
 1062 リノール酸エチル
 1066 硫酸亜鉛
 1069 硫酸オキシキノリン
 1073 硫酸銅
 1074 硫酸ナトリウム十水塩
 1089 リン酸
 1096 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
 1102 リン酸ポリオキシエチレンオレイル
 エーテル(8MOL)
 1112 ワセリン

1136 吸着精製ラノリン
 4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラ
 1158 ジンエタンスルホン酸
 N-ヤシ油脂肪酸アシル L-アルギ
 1175 ニンエチル・DL-ピロリドンカルボン
 酸塩
 1176 リン酸一水素ナトリウム・七水和物

第2版

466 酒石酸
 D-酒石
 467 酸
 468 酒石酸水素カリウム
 DL-酒石酸ナトリウ
 469 ム
 470 L-酒石酸ナトリウム
 471 酒石酸ナトリウムカリウム

D. 考察

本年度は、データの整理方法を検討し直し、調査の効率化を図ることができ、目的とする調査件数に近づくことができた。

本年度の研究結果から以下のコメントが出された。

- 1) 検索語の単語の区切り方によってヒット件数が異なってくる問題は昨年と同様な問題点として残った。
- 2) 日本と海外とで資料掲載の考え方や表現方法が異なるため、調査時に考慮する必要がある。
- 3) 同成分において別々の名前があるものがある。これについては添加物辞典の名称を中心に記載した。
- 4) 同類の成分としての文献は多く出てくるが安全性に関する情報が

ほとんどないものに関しては、文献上、物質の特定が不可能であり、安全性の評価ができないものがあった。

5) 品目の選択に当たっては多くの医薬品で使用前例のある成分名、医薬品ごとに成分が表れてくる出現頻度によって調査品目のランク付けを考慮してはどうかとの意見が出された。

E. 結論

調査品目の選定の優先度は、成分表示から使用されている添加剤の種類の出現頻度、投与経路の調査により添加剤の使われ方を調べて決めた。

ついで、昨年構築した文献検索の方法、データベース化のためのフォーマットを検証し、一部手直しをして調査した。検索については JECFA, MEDLINE/Pub Med, TOXNET の検索手順についてマニュアルを作成し調査担当者に配布し、説明を行った。

これにより検索の均質化には役立つことができた。しかし、検索法、引用データの絞込み、名称の問題など多くの問題の完全な解決に至らなかった

本年度は 261 (初版) 及び昨年度の見直し 6 品目 (第 2 版) の計 267 品目を調査した。来年度は、未検索品目の内、必要なものについては更に情報検索を行うと共に、蓄積した個々の安全性情報の評価を行い、完成したものから順次公表していける形に仕上げている予定である。これによる効果は規制当局、医薬品業界、添加剤業界、病院

や薬局関係者及び一般消費者におよび、それぞれに利益があり、さらに、新医薬品添加物の開発支援等にも波及していると考えている。

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

医薬品添加物の安全性データ

和名: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミン

英名: Dicyclohexylamine Nitrite

No.: 17

コード: 120033

CAS 登録番号: 3129-91-7

別名: 亜硝酸ジシクロヘキシルアミンモノウム、Dicyclohexylaminonitrite

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

記載なし (殺虫剤)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	強制経口	205±15mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾
ラット	強制経口	240±26mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾
モルモット	強制経口	350±50mg/kg	McOmie & Anderson, 1949 ¹⁾

1.2 急性毒性試験

試験動物: マウス・ラット・モルモット

試験方法: 亜硝酸ジシクロアミンを水溶液またはアカシア・デキストローズ懸濁液として、100-800mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

結果 : 毒性発現の傾向はマウス・ラット・モルモットで同様であり、100mg/kg 以上の投与で、10 分から 15 分後に間代性痙攣が観察された。ラットおよびモルモットでの死亡例の病理検査結果等より、死亡原因は呼吸器障害によるものと推察された。致死量以下で観察された反応は、短時間に完全に消失した。¹⁾(McOmie & Anderson, 1949)

2 反復投与毒性

2.1 34 日間反復投与毒性試験

試験動物: モルモットおよびラット。

試験目的: 強制経口投与による 34 日間反復投与毒性の有無。

試験方法：モルモットに、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを 1%濃度で水に溶解、あるいは 1%デキストロス水溶液に懸濁して 15mg/kg で 34 日間反復強制経口投与した。

ラットには、亜硝酸ジシクロヘキシルアミンの 500ppm 水溶液を 34 日間飲水投与した。投与量は平均 42.3mg/kg 算出された。モルモット、ラットともに投与終了の 5 および 10 日後に、2 例ずつ屠殺、解剖した。

結果：剖検時にはわずかな体重減少が観察されたが、病理解剖学検査で変化は認められなかった。病理組織学的検査において、モルモットで背景病変でもある心筋でのリンパ球浸潤が認められた以外、異常は認められなかった。¹⁾ (McOmie & Anderson, 1949)

2.2 亜急性試験(吸入毒性試験)

試験動物：マウス

試験目的：噴霧暴露による亜急性毒性の有無。

試験方法：亜硝酸ジシクロヘキシルアミンを 10%濃度で 50%メタノール溶液に溶解し 50ml を動物(10 例)に噴霧した。コントロールとして、50%メタノール溶液の 50ml を動物(10 例)に噴霧した。暴露は 15 日間で 10 回行った。一回の噴霧時間は約5分間であった。

結果：10回の曝露終了直後には両群で全ての動物が生存していたが、曝露群において、2例は曝露終了後 24 時間以内に、2例は 48 時間以内に、3例は 5 日後死亡し、曝露終了 2 週間後には 1 例のみが生存していた。コントロール群では、曝露終了 2 週間後までに 1 例のみが死亡した。各群 2 例を最終曝露の 3 日目に病理解剖した結果、両群において、肺にうっ血が観察された。病理組織学的検査では、両群ともに肺胞の広範囲な出血が認められた。肝臓におけるわずかな病理変化が認められたが、腎臓には異常は認められなかった。¹⁾ (McOmie & Anderson, 1949)

3 遺伝毒性

該当文献なし。

4 癌原性

4.1 試験動物：ラット、マウス。

試験方法：マウスに 1%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン 0.1ml、12-13 ヶ月間皮下投与した。ラットに 2%濃度の亜硝酸ジシクロヘキシルアミン 0.5ml を 11-13 カ月間皮下投与した。

結果：5 例のマウスで 13-20.5 カ月後に腫瘍が認められた。腫瘍は、肝細胞癌、肺癌