

20050(134A)

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 戸部満寿夫

平成18年(2006年)3月

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

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、原薬よりも量的に多く使用される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月から自主基準であるが原則全面的に表示されることになった。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昨年に引き続き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190品目（初版）及び昨年度の見直し10品目（第2版）の計200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）

情報提供が行われたとはいえないと考えられる。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。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200品目について情報収集

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

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 213 品目から 8 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 479 品目から 80 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 213 品目及び薬添規収載品 479 品目を除いた残り 580 品目を重要度に応じて 102 品目を選定した。
- ④ ①～③の合計の計 190 品目 (8 品目+ 80 品目+102 品目) について情報検索を実施し、前年度までに調査した 10 品目について見直しを行い計 200 品目について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 1183 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 271 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。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。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昨年同様 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昨年同様 Word で行った。

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190品目（初版）及び昨年度の見直し10品目（第2版）の計200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ほぼ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一昨年、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

昨年同様、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原則対象外としたが、調査者によっては成書からの引用もある。

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、一昨年、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。

本年度は、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
上げていくという計画に沿って実行した。
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

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・医療機器等レギュラ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となった。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。

このことにより、規制当局、医薬品添加剤製造メーカー、医療機関、終局的には国民向けに情報を提供する有効な手段となりえると考えられる。

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) 前年度と同様、調査品目の選定にあたって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、重要度の高いものを選定し、同時にそれらの周辺化合物をも含めた。
- 2) 文献検索方法と安全性情報の収集は、前年度までに構築した検索マニュアルに従い、主として公共の情報源にアクセスして利用する方法によった。
- 3) 収集した安全性情報は、前年度に確立したデータベース用のフォーマットに従って纏めた。
- 4) 結果：本年度は190品目（初版）について情報検索を実施した。また、前年度までに調査した10品目の見直しを行い（第2版）、計200品目についてデータベース化した。

分担研究者

木嶋敬二（日本医薬品添加剤協会）
手嶋邦和（昭和大学保健医療学部）

研究協力者

高橋千代美ほか 28 名（日薬連）
高橋建雄（(財) ヒューマンサイエンス振興財団）
宮本公人（旭化成ケミカルズ(株)）
長尾多佳子（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)）
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）
塩尻博之（(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。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。医薬品添加物の統一された項目による安全性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、一昨年、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 200 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 213 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 8 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 479 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 259 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 80 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 213 品目及び薬添規収載品 479 品目を除いた 580 品目から更にポリマー、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、変性アルコール等及び前年度までの調査品を除いた品目を重要度に応じて 3 ランクに分け、そのうちの 102 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 190 品目（8 品目+80 品目+102 品目）について情報検索を実施するとともに、前年度までに調査した 10 品目について見直しを行い、計 20

0品目について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

前年度までに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(日薬連)の協力を得て品目の分担を決めて調査を始めた。進行状況、検索調査結果等についてはメールによる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

安全性ガイドラインなどを参考に初年度に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1183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 271品目、JPE 479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。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、でない混合物を分類し調査対象から除いた。さらに前年度までに調査した品目を除いて190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LAR (International Agency for Research on Cancer) RTECSによる検索方法も随時用いた。

3) フォーマットの作成

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ワードを用いて作成した。

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	174	塩酸リドカイン
1) 単回投与毒性	189	オクチルドデカノール
2) 反復投与毒性	192	オレイルアルコール
3) 遺伝毒性	193	オレイン酸
4) 癌原性	194	オレイン酸エチル
5) 生殖発生毒性	195	オレイン酸オレイル
6) 局所刺激性	196	オレイン酸デシル
7) その他の毒性	199	オレンジ
8) ヒトにおける知見	200	オレンジエキス
⑨ 引用文献の順に原則として記載した。	201	オレンジエッセンス
4) データベースの構築	202	オレンジ油
本年度調査した190品目(初版)及び見直しの10品目(第2版)についての品目名は以下の通りである。	213	カゼイン製ペプトン
なお、内容については「資料」としてまとめた。	231	カルバコール
	242	カロペプタイド
	248	含水無晶形酸化ケイ素
	249	カンゾウ
	251	カンゾウエキス
	252	乾燥クロレラ
	253	乾燥酵母
	255	カンゾウ粗エキス
	265	d-カンフル
	266	dl-カンフル
	267	希塩酸
	268	キサンタンガム
	280	グアーガム
	307	L-グルタミン酸 L-アルギニン
	315	m-クレゾール
	316	クレゾール酸
	324	クロルヒドロキシアルミニウム
	330	ケイ酸アルミン酸マグネシウム
	332	ケイ酸マグネシウム
	333	ケイ酸マグネシウムアルミニウム
	334	軽質酸化アルミニウム
	358	合成ケイ酸アルミニウム
初版		
25	L-アスパラギン酸マグネシウム	
29	アセトアニリド	
33	アプロチニン液	
83	イオウ	
86	イソステアリルアルコール	
88	イソステアリン酸	
89	イソステアリン酸ヘキサデシル	
126	2-エチルヘキサン酸セチル	
142	エーテル	
146	エリスリトール	
149	塩化亜鉛	
150	塩化亜鉛溶液	
154	塩化カルシウム	
157	塩化第二鉄	
166	塩酸アルギニン	
172	塩酸メプリルカイン	
173	塩酸リジン	

360	合成ケイ酸マグネシウムアルミニウム	558	セッコウ
371	コハク化ゼラチン	562	セトマクロゴール
376	コポリビドン	563	セバシン酸ジイソプロピル
377	ゴマ油	564	セバシン酸ジエチル
386	コロイド性含水ケイ酸アルミニウム	566	ゼラチン加水分解物
391	酢酸亜鉛	567	セラック
394	酢酸カリウム	568	セレシン
397	酢酸トコフェロール	569	センブリ
406	サフラワー油	570	疎水性無水ケイ酸
407	サフラワー油脂肪酸	578	第三リン酸カルシウム
417	酸化カルシウム	580	ダイズ油
430	ジオクチルソジウムスルホサクシネート	582	大豆レシチン
446	ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	583-1	タウマチン
449	ジプロピレングリコール	590	炭酸水素カリウム
454	ジメチルエーテル	598	タンニン酸
460	臭化カリウム	603	チオシアン酸カリウム
461	臭化カルシウム	603-1	チオ硫酸ナトリウム
462	臭化ナトリウム	607	チモール
491	ジンコウ末	609	中鎖脂肪酸トリグリセリド
498	水酸化アルミナマグネシウム	629	テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット
500	水酸化アルミニウムゲル	644	糖酸カルシウム
506	水酸化マグネシウム	647	トウヒ油
507	水素添加ダイズリン脂質	659	トラガント
509	水素添加ロジングリセリンエステル	660	トラガント末
517	ステアリン酸亜鉛	661	トリアセチン
518	ステアリン酸アルミニウム	662	トリイソオクタン酸グリセリン
521	ステアリン酸ナトリウム	663	トリイソステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル
527	精製カンゾウエキス末	667	トリエチレングリコール
533	精製大豆レシチン	669	トリオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)
545	石油ベンジン	672	トリクロロエタン
555	石灰水	674	トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
		675-1	トリプシン

678	豚脂	937-1	マルチトール液
679	ナタネ油	938	マルトース
681	2-ナフトール	941	マレイン酸
685	ニコチン酸ベンジルエステル	942	マロン酸
690	乳酸アルミニウム	946	ミリスチルアルコール
691	乳酸エチル	947	ミリスチン酸
693	乳酸セチル	949	ミリスチン酸オクチルドデシル
697	尿素	950	ミリスチン酸セチル
732	パラフィン	951	ミリスチン酸ミリスチル
733	パラホルムアルデヒド	965	無水フタル酸
735	パルミチン酸	993	N-メチル-2-ピロリドン
737	パルミチン酸イソプロピル	1003	綿実油
738	パルミチン酸セチル	1015	モノステアリン酸アルミニウム
747	ビタチョコレート	1015	モノステアリン酸プロピレング
768	ヒマワリ油	1020	リコール
772	dl-ピロリドンカルボン酸ナトリ ウム液	1021	モノステアリン酸ポリエチレン グリコール
775	フィトステロール	1021	ヤシ油脂肪酸ジエタノールア ミド
780	フェノール	1034	ヨウ化カリウム
783	フェンプロバメート	1036	ヨウ化ナトリウム
786	2-ブタノール	1037	ラウリルアルコール
787	フタル酸ジエチル	1038	ラウリン酸ヘキシル
789	フタル酸ジブチル	1045	N-ラウロイル-L-グルタミン
792	ブチルフタリルブチルグリコレ ート	1046	酸ナトリウム
802	フマル酸ステアリルナトリウム	1050	酪酸リボフラビン
814-1	粉末ビタミン A	1056	卵黄リン脂質
819	ベヘニルアルコール	1057	卵白アルブミン
820	ベヘン酸	1059	リドカイン
822	ペルーバルサム	1061	リノール酸イソプロピル
831	ホウ酸	1067	硫酸アルミニウム
832	ホウ酸アンモニウム	1071	硫酸カリウム
833	ホウ砂	1075	硫酸プロタミン
913	ポリプロピレングリコール 2000	1092	リン酸ジセチル
918	ホルマリン	1103	リン酸マンガンアンモニウム
937	マルチトール	1104	リン酸リボフラビンナトリウム

1106	ロジン
1116	アセチルトリプトファン
1120	ウルソデオキシコール酸
1121	L-塩酸ヒスチジン
1132	カアトレジン
1135	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム
1160	フルオレセインナトリウム
1163	ヘスペリジン
1164	ペパーミントエッセンス
1165	ペパーミントパウダー

第2版

6	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
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
28	アセチルトリプトファンナトリウム
38	アミノアルキルメタクリレートコポリマーRS
284	クエン酸トリエチル
415	酸化亜鉛

D. 考察

昨年度の添加剤の安全性データの検索に基づいて検索システムを構築し、マニュアルを作成した。またデータの整理フォーマットを作成することなど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。本年度の研究結果から以下のコメントがだされた。

- 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やはり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が異なるため調べるとき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) 物質が特定できないものの扱い同類の成分としての文献としてはたくさん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ことに分類した。
- 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、医薬品ごとに成分名が表れてくる頻度によって調査品目のランク付けを行った。
- 6) 検索エンジンを原則3種のエンジンに限定したことにより、検索の迅速性と相互の補完ができた。
- 7) この場合の情報源においては、遡れる年代は1980年位であり、古い文献についての検索が困難な

場合があった。

8) 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。

また、討論過程において調査データの議論ができた。

9) 目的とした中核部の作成はできたので来年度は更に周辺を整備することでデータベースを完成させる。

10) 新添加物として使用前例の超える申請が見られるが、これらの資料をこの資料に加えることができると、より充実したデータベースとなると考える。

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場所が大きい。医薬品添加物は平成 16 年度から原則全成分表示のための自主基準が設定された。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となった。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した。

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査し決定した。

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はできなかった。

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、文献情報も含めて完成したものから順次公表してい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

資料

医薬品添加物の安全性データ

和名:L-アスパラギン酸マグネシウム

英名:Magnesium L-Aspartate

No.:25

コード:003026

CAS 登録番号:2068-80-6

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規
USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 10mg

該当文献なし。

- 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

改訂履歴

版No.	作成日	内 容
01	2005年12月09日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs&Evaluation : Magnesium L-Aspartate, Medline/PubMed : Magnesium L-Aspartate , T o x n e t - Toxicology & Environmental Health-Toxnet : Magnesium L-Aspartate)

和名:アセトアニリド

英名:Acetanilide

No.:29

コード:520052

CAS 登録番号:103-84-4

別名:アセタニリド、Acetylaniline

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 0.004g/mL、耳鼻科用剤 0.3mg/mL、その他の外用 0.3mg/mL

下記、1-8について文献を絞りきれず、該当文献の有無不明。動物実験ではヘモグロビン酸化によるメトヘモグロビンの形成、小核試験での変異原性陽性、ヒトでは貧血、チアノーゼ等がいくつかの総説、成書に記載されている。

- 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

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年10月03日	新規作成(検索式; MEDLINE/PubMed、Toxnet : acetanilide/to, acetanilide/ae)

和名:アプロチニン液

英名:Aprotinin Solution

No.:33

コード:111978

CAS 登録番号:

別名:Potassium Sulphate

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

その他の外用 120U

以下、1-7については該当文献なし。

- 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

8.1 止血用組織接着剤が臨床導入されて以来、その安全性に関心が持たれている。最もよく利用されているものは蛋白分解阻害剤であるアプロチニンであり、このものはフィブリン塊を安定化させる。アプロチニンには抗原性がある。一般的なアレルギー反応を呈する患者で外科手術後の瘻管を閉じるために注射したフィブリンシーラント(アプロチニン含有)に対し、再度曝露したアプロチニンによって発症した。血清学的検査でアプロチニンに対するIgE及びIgG抗体が認められた。1990年から1998年の間に用いられたフィブリンシーラント100万件のうち5件のアレルギー反応が報告されている。結論として、アプロチニンによる過敏反応の頻度は10万件に対し0.5件、重篤なものは10万件に対し0.3件と極めて稀ではあるが、数週間以内に繰り返しフィブリンシーラントを使用する場合には注意を要する。¹⁾
(Beierlein et al., 2000)

8.2 アプロチニンのアナフィラキシー危険性について1963年から2003年の約40年間の調査を行い、その危険性は再使用患者で約2.8%であった。アプロチニンによるアナフィラキシーは124例について61の文献に報告されており、この内11名が死亡した。再投与が3ヶ