

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS, September 2009¹¹⁾で示されている。ガイドラインによれば、SPCは医療関係者向けの情報であり、添加剤については以下のように定められている。

・ 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

の 6.1 List of excipient の項に、少量であっても製品中に存在する添加物はすべて 名称を記載すること。製造工程で使用したのものについては記載不要である。

・ 4.3 の禁忌、4.4 の重要な警告、使用上の 注意に添加剤、製造工程の残留物に由来する注意事項を記載すること。注意事項 の記載にあたっては、添加物表示に関するガイドライン (Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (July 2003)¹²⁾) を参照すること。なお、当該ガイドラインは、第 65 条に規定されるものであり、添加物表示についての規定が網羅的に記載され、Annex には、注意の必要な添加物と注意 事項が記載されている (別添 1 の仮訳参 照)。

2) Directive 第 54 条には外箱表示の規定があり、添加物表示に関するガイドラインの Annex に規定する添加剤は外箱に記載することとされている (ただし、注射剤、局所・眼用の医薬品は全ての添加剤)。

さらに Directive 第 59 条の規定により、添付文書 (Package Leaflet) は、SPC に基づき作成すること、全ての添加剤の名称、添加物表示に関するガイドラインに基づき添加剤に関する注意事項を記載すること、第 63 条に基づき患者に理解しやすい用語で読みやすく記載すべきとされている。

なお、DIRECTIVE 2001/83/EC の各条は DIRECTIVE 2004/27/EC (2004 年 3 月 31 日) により一部改正されているが、上記内容に影響する改正ではなかった。

(<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:EN:PDF>)。

また、日本 OTC 医薬品協会を通じて、欧州セルフメディケーション協会に確認頂いたところ、欧

州の OTC についても上記の規定に従うとのことであった。

II 食品における表示

1. 日本

平成 14 年 4 月より食品衛生法に基づき、特定原材料 (アレルギー表示の対象となるアレルギー物質) を含む容器包装された加工食品には、特定原材料を含む旨が表示されている。現時点 (平成 23 年 3 月) で、食品衛生法施行規則第 21 条第 1 項へ及びトに基づき表示が義務づけられている特定原材料は 7 品目 (えび、かに、小麦、そば、卵、乳、落花生) である。また、特定原材料に準ずるものとして通知により表示が推奨されているのは 18 品目 (あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご、ゼラチン) である。

特定原材料等 (特定原材料に準ずるものを含む) は、「厚生労働科学研究事業食物アレルギー研究班」等による食物アレルギーの実態及び誘発物質の解明に関する研究において、過去に一定の頻度で血圧低下、呼吸困難または意識障害等の重篤な健康危害が見られた症例から、その際に食した食品の中で、アレルギーを引き起こすことが明らかにされた原材料が指定されてきた。今後も更に実態調査等を実施し適宜、見直しが行われることになっている。

現在の我が国における食品のアレルギー表示制度については、消費者庁 (平成 21 年 9 月より厚生労働省から業務が移管) のホームページに掲載されており、別添 2 にその一部を紹介する。それぞれの原材料が特定原材料等に指定された理由、表示のルール等が記載されている。

また、従来の食品衛生法に基づく表示ルールと異なる点として、微量に混入する場合の取り扱いがあり、最終加工品における特定原材料等の総タンパク量が数 $\mu\text{g}/\text{ml}$ または数 $\mu\text{g}/\text{g}$ 以上の場合は表示が必要とされている。そのため、従来の食品表示においては表示が求められなかったキャリアオーバーや加工助剤の食品添加物、原材料

のコンタミネーションについても注意が必要である。

2. 諸外国

諸外国におけるアレルギー表示の対象品目は、消費者庁の「アレルギー物質を含む加工食品のハンドブック（平成 22 年 3 月改訂）」³⁾ に別添 3 のようにまとめられている。

なお、米国では「The Food Allergen Labeling and Consumer Protection Act of 2004」で、EU では「DIRECTIVE 2000/13/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 20 March 2000 on the approximation of the Member States relating to the labelling, presentation and advertising of foodstuffs」で、国際規格である CODEX では「GENERAL STANDARD FOR THE LABELLING OF PREPACKAGED FOODS (CODEX STAN 1-1985)」で詳細が規定されている。

D. 考察 E. 結論

医薬品が含有する添加物の添付文書等への記載については、法的な規制によるもの若しくは業界の自主的な取り組みによるもの等の差はあるものの、原則的に含有する全ての添加物を表示するという点で、日米欧間で差は認められなかった。

添加物由来する注意喚起表示については、制度的には①EMA (欧州医薬品庁) からは Directive に基づく包括的なガイドラインが示されている、②米国ではアスパルテム等の一部の添加物に関し規則が存在する、③我が国では必要に応じ個別に使用上の注意記載へ記載がされている、と差が認められた。

また、国内における医薬品毎の添加物に由来する注意喚起表示の状況は、ガイドライン等が存在しないこともあり、例えば水素添加フォスファチジルコリンを添加剤として含有している注射剤で卵アレルギー患者が原則禁忌である品目がある一方で、卵黄レシチンを添加剤として使用している注射剤で注意記載がない事例や、ゼラチンを添加剤として使用している医療用医薬品の坐剤でゼラ

チン過敏症の患者は禁忌とする品目がある一方で、同様の医療用医薬品の坐剤で注意喚起をしていない事例、亜硫酸塩を添加剤としている注射剤で亜硫酸塩に過敏症の患者を禁忌とする品目がある一方で、同様の注射剤で注意喚起をしていない事例等、統一がとられていないケースが認められた。同様に、有効成分として使用した場合や製造工程中で使用された場合でも差が認められた。

ただし、注意表示が必要か否かは、添加剤に起因する過敏症等の副作用症例の有無、アレルゲンとなるタンパクの含有量、投与経路、欧米の状況等を踏まえ検討すべきであり、現時点で全てに注意喚起が必要とは言えないと考える。

また、食品の表示においてはキャリーオーバーした添加物についても対象であり、今後の検討に当たっては、この点も留意する必要がある。

さらに、先発医薬品と後発医薬品での副作用発現の違いに添加物が関与しているか否かについては、さらに副作用症例の状況と含有する添加物の関係についての調査が必要と考える。

引用文献・参考資料

読売新聞 2010 年 9 月 9 日夕刊

- 2) 医薬品等安全性情報, 厚生省, 2000, No.121
- 3) アレルギー物質を含む加工食品のハンドブック, 消費者庁, 2010
- 4) http://www.nitta-gelatin.co.jp/gelatin_lab0/3.html
- 5) 医薬品等安全性情報, 厚生省, 1995, No.132
- 6) 医薬品等安全性情報, 厚生省, 1986, No.79
- 7) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078733.pdf>
- 8) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM150994.pdf>
- 9) <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078792.pdf>
- 10) <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/>

LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:
0128:en:PDF

- 12) http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
- 13) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf

別添1：添加剤と添付文書（Package leaflet）への情報

添加物名	投与経路	閾値	添付文書への情報	注
アプロチニン	局所	ゼロ	過敏症又は重篤なアレルギー反応を起こすことがある。	この場合の局所とは血液の循環に通じる場合（例；傷、体腔）
ピーナッツ油	全て	ゼロ	本品はピーナッツ油を含有する。あなたがピーナッツや大豆にアレルギーなら、本品を使用しないこと。	精製ピーナッツ油はピーナッツ蛋白を含有する場合がある。欧州薬局方モノグラフでは残留蛋白を規定していない。 SPC：禁忌
アスパルテーム (E951)	経口	ゼロ	フェニルアラニンのもととなる物質を含有する。フェニルケトン尿症の人には有害な場合がある。	
アゾ色素 例 E102 タートラジン E110 サンセットイエローCFE E122 アゾルビン カルモイシン E124 ポンソー4Rレッド コチニールレッドA E151 ブリリアントブラックBN ブラックPN	経口	ゼロ	アレルギー反応を起こすことがある。	
ペルーバルサム	局所	ゼロ	皮膚反応を起こすことがある。	
塩化ベンザルコニウム	目	ゼロ	目に刺激を与えることがある。ソフトコンタクトレンズとの接触は避けること。使用前にレンズは外すこと、また、再挿入前に少なくとも15分は待つこと。コンタクトレンズが変色することが知られている。	
	局所		刺激物、皮膚反応を起こすことがある。	
	吸入	10 µg/指示された量	気管支痙攣を起こすことがある。	
安息香酸及びその塩 例 E210 安息香酸 E211 安息香酸ナトリウム E212 安息香酸カリウム	局所	ゼロ	皮膚、目、粘膜に対し少し刺激がある。	
	注射	ゼロ	新生児の黄疸のリスクを増加させることがある。	
ベンジルアルコール	注射	90mg/kg/日以下の暴露	早産児、新生児には投与しないこと。 乳児、3才までの子供には有害	SPC:アレルギーはアナフィラキシー様と表現すべきである

			反応やアレルギー反応を起こすことがある。	ベンジルアルコールの量 (mg/体積)は添付文書とSPCに記載すること
		90mg/kg/日	<p>早産児、新生児には投与しないこと。</p> <p>90mg/kg/日を超えるベンジルアルコールの暴露は致死的な有害反応の危険性があることから、この品目は乳児、3才までの子供には使用すべきでない。</p>	ベンジルアルコールの量 (体積当たり)は添付文書とSPCに記載すること
ベルガモット油 ベルガプテン	局所	ゼロ	紫外線 (自然光、人工光) への感受性が増強することがある。	ベルガプテンが除去されている場合は適用しない
プロノポール	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応 (接触皮膚炎等) を起こすことがある。	
BHA (E320)	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応 (接触皮膚炎等)、目や粘膜への刺激を起こすことがある。	
BHT (E321)	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応 (接触皮膚炎等)、目や粘膜への刺激を起こすことがある。	
ポリオキシルひまし油、ポリオキシ硬化ひまし油	注射	ゼロ	重篤なアレルギー反応を起こすことがある。	
	経口	ゼロ	胃部不快感、下痢を起こすことがある。	
	局所	ゼロ	皮膚反応を起こすことがある。	
セチルアルコールを含むセトステアリルアルコール	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応 (接触皮膚炎等) を起こすことがある。	
クロロクレゾール	局所 注射	ゼロ	アレルギー反応を起こすことがある。	
ジメチルスルホキシド	局所	ゼロ	皮膚に刺激となることがある。	
エタノール	経口 注射	1回量が100mg以下	本品は少量のエタノール、1回量当たり100mg以下を含有している。	この表示は本品が、低アルコールで親及び子供に安心であることを示すものである。
		1回量が100mg-3g	<p>本品はエタノールを○容量%含有する。別の表現：1回量当たり最大○mg、○mlのビールに相当、○mlのワインに相当。</p> <p>アルコール中毒者には有害。</p> <p>妊婦、授乳婦、子供、肝臓病又はてんかん等の高リスクグループの患者は考慮すべき。</p>	<p>添付文書にはビール及びワイン相当量をそれぞれエタノール含有5容量%、12容量%換算で記載すべきである。</p> <p>警告はそれぞれ添付文書の別々の欄に記載することが必要な場合がある。</p>
		1回量が3g	本品はエタノールを○容量%含有する。別の表現：1回量当たり最大○mg、○mlのビールに相当、	

			<p>○mlのワインに相当。 アルコール中毒者には有害。 妊婦、授乳婦、子供、肝臓病又はてんかん等の高リスクグループの患者は考慮すべき。</p> <p>本品中のアルコール量は他の医薬品に影響を与えることがある。</p> <p>本品中のアルコール量はあなたの運転や機械操作能力に影響を与えることがある。</p>	
ホルムアルデヒド	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応（接触皮膚炎等）を起こすことがある。	
	経口	ゼロ	胃部不快感、下痢を起こすことがある。	
果糖	経口注射	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案：希な遺伝的に果糖に不耐症の患者は、本品を使用すべきでない。
		5g	1回量当たりx gの果糖を含有する。 糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すること。	
	経口の液剤、トローチ咀嚼錠	ゼロ	歯に有害なことがある。	この情報は長期投与、例えば2週間以上を意図した医薬品のみである。
ガラクトース	注射	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案：希な遺伝的にガラクトースに不耐症の患者、例えばガラクトース血症の患者は、本品を使用すべきでない。
	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案：希な遺伝的にガラクトースに不耐症の患者、例えばガラクトース血症やグルコースーガラクトース吸収不全症の患者は、本品を使用すべきでない。
	経口注射	5g	1回量当たりx gのガラクトースを含有する。 糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すること。	
グルコース	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案：希なグルコースーガラクトース吸収不全症の患者は、本品を使用すべきでない。
	経口注射	5g	1回量当たりx gのグルコースを含有する。 糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すること。	
	経口の液剤、トローチ、咀嚼錠	ゼロ	歯に有害なことがある。	この情報は長期投与、例えば2週間以上を意図した医薬品のみである。

ヘパリン (添加剤として)	注射	ゼロ	アレルギー反応及び血液凝固系に影響を与える血球数減少を起こすことがある。 過去にヘパリン由来のアレルギー反応の既往のある患者はヘパリン含有医薬品の使用を避けるべきである	
水素添加ブドウ糖果糖液糖 (又は液状マルチトール)	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的に果糖に不耐症の患者は、本品を使用すべきでない。
		10g	軽い下痢となることがある。 水素添加ブドウ糖果糖液糖のカロリー価は2.3kcal/g	
転化糖	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的な果糖不耐症又はグルコース-ガラクトース吸収不全症の患者は、本品を使用すべきでない。
		5g	1回量当たりx gの果糖とブドウ糖の混合物を含有する。糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すること。	
	経口の液剤、トローチ、咀嚼錠	ゼロ	歯に有害なことがある。	この情報は長期投与、例えば2週間以上を意図した医薬品のみである。
ラクチトール, E966	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的に果糖、ガラクトースに不耐症の患者、ガラクトース血症やグルコース-ガラクトース吸収不全症の患者は、本品を使用すべきでない。
		10g	軽い下痢となることがある。 ラクチトールのカロリー価は2.1kcal/g	
乳糖	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的にガラクトースに不耐症の患者、Lappラクターゼ欠乏症やグルコース-ガラクトース吸収不全症の患者は、本品を使用すべきでない。
		5g	1回量当たりx gの乳糖 (x/2gのブドウ糖とx/2gのガラクトース)を含有する。糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すべきである。	
ラノリン (羊毛の脂肪参照)	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応 (接触皮膚炎等)を起こすことがある。	
ラテックス (天然ゴム)	全て	ゼロ	本品の容器にはラテックスゴムを使用している。重篤なアレルギー反応を起こすことがある。	一般的な添加剤ではないが、警告は必要と考える。
マルチトールE965及びイソマルチトールE9	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われている	SPC提案:希ではあるが遺伝的に果糖に不耐症の患者

53、液状マルチトール (水素添加ブドウ糖果糖液糖参照)			のであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	は、本品を使用すべきでない。
		10g	軽い下痢となることがある。マルチトール(又はイソマルチトール)のカロリー価は2.3kcal/g	
マンニトールE421	経口	10g	軽い下痢となることがある。	
有機水銀化合物 例 チメロサル硝酸、酢酸、ホウ酸フェニル水銀	目	ゼロ	アレルギー反応を起こすことがある。	EMAの発表、1999年7月8日、(EMA/20962/99)を参照
	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応(接触皮膚炎等)や脱色を起こすことがある。	
	注射	ゼロ	本品は保存料である(チメロサル)を含有し、あなた/あなたの子供にアレルギー反応を起こすことがある。あなた/あなたの子供にいかなるアレルギーの既往があれば医師に相談すること。	EMAの発表、1999年7月8日、(EMA/20962/99)を参照
			あなた/あなたの子供が以前、ワクチン投与後にいかなる有害な事象を経験していれば医師に相談すること。	ワクチンのための追加の声明
パラヒドロキシ安息香酸とそのエステル類 例 E214 ヒドロキシ安息香酸エチル E216 ヒドロキシ安息香酸プロピル E217 ヒドロキシ安息香酸プロピルナトリウム塩 E218 ヒドロキシ安息香酸メチル E219 ヒドロキシ安息香酸メチルナトリウム塩	経口 目 局所	ゼロ	アレルギー反応(おそらく遅発性)を起こすことがある。	
	注射 吸入	ゼロ	アレルギー反応(おそらく遅発性)、まれに気管支痙攣を起こすことがある。	
フェニルアラニン	全て	ゼロ	本品はフェニルアラニンを含有する。フェニルケトン尿症の患者に有害な場合がある。	
カリウム	注射	1回量当たり 1mmol以下	本品は、1回量当たり1mmol(39mg)以下のカリウムを含有する、すなわち実質的に無カリウムである。	情報は医薬品中の合計のカリウム量に基づく閾値に関連する。 小児用量のある医薬品において、処方者に情報や低カリウムに関心のある親に安心を提供する。
	注射 経口	1回量当たり 1mmol	本品は1回量当たりx mmol(又はy mg)のカリウムを含有する。腎機能の低下している患者やカリウム制限食の患者では考慮すべきである。	
	注射-静注	30mmol/1	注射部位に痛みを生ずることがある。	

プロピレングリコール及びそのエステル類	局所	ゼロ	皮膚への刺激を起こすことがある。	
	経口注射	大人 400mg/kg 子供 200mg/kg	アルコール様の症状を起こすことがある。	
ゴマ油	全て	ゼロ	希に重篤なアレルギー反応を起こすことがある。	
ナトリウム	注射	1回量当たり 1mmol以下	本品は、1回量当たり1mmol (23mg) 以下のナトリウムを含有する、すなわち実質的に無ナトリウムである。	情報は医薬品中の合計のナトリウム量に基づく閾値に関連する。 小児用量のある医薬品において、処方者に情報や低ナトリウムに関心のある親に安心を提供する。
	経口注射	1回量当たり 1mmol	本品は1回量当たりx mmol (又はy mg) のナトリウムを含有する。ナトリウム制限食の患者では考慮すべきである。	
ソルビン酸及びその塩類	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応(接触皮膚炎等)や脱色を起こすことがある。	
ソルビトール E420	経口注射	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的に果糖に不耐症の患者は、本品を使用すべきでない。
	経口	10g	軽い下痢となることがある。 ソルビトールのカロリー価は2.6kcal/g	
大豆油(及び水素添加大豆油)	全て	ゼロ	(本品は)大豆油を含有する。あなたがラッカセイもしくは大豆にアレルギーであるなら、本品を使用しないこと。	ラッカセイ油参照 SPC:禁忌
ステアリルアルコール	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応(接触皮膚炎等)を起こすことがある。	
蔗糖	経口	ゼロ	あなたが医師からある種の糖に不耐症であると言われているのであれば、本品を使用する前には医師に相談すること。	SPC提案:希な遺伝的な果糖不耐症又はグルコース-ガラクトース吸収不全症、スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者は、本品を使用すべきでない。
		5g	1回量当たりx gの蔗糖を含有する。 糖尿病の患者の使用に当たっては考慮すること。	
	経口の液剤、トローチ、咀嚼錠	ゼロ	歯に有害なことがある。	この情報は長期投与、例えば2週間以上を意図した医薬品のみである。
メタ重亜硫酸塩を含む亜硫酸塩	経口注射 吸入	ゼロ	希に重篤な過敏症状及び気管支痙攣を起こすことがある。	

例 E220 二酸化硫黄 E221 亜硫酸ナトリウム E222 重亜硫酸ナトリウム E223 メタ重亜硫酸ナトリウム E224 メタ重亜硫酸カリウム E228 重亜硫酸カリウム				
小麦デンプン	経口	ゼロ	セリアック病の患者に適している。 小麦にアレルギーの患者(セリアック病とは異なる)は本品を摂るべきではない。	小麦デンプンはグルテンを含有することがあるが、微量であり、セリアック病の患者には安全と考えられている(欧州薬局方モノグラフで、小麦デンプン中のグルテンは総タンパク量の試験で制限されている)
羊毛の脂肪(ラノリン)	局所	ゼロ	局所的な皮膚反応(接触皮膚炎等)や脱色を起こすことがある。	
キシリトール	経口	10mg	軽い下痢となることがある。 ソルビトールのカロリー価は2.4kcal/g	

医薬品添加剤の安全確保に関する研究

研究分担者 阿曾 幸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 室長

研究要旨

アレルギーを引き起こすことが知られている食品を原料とする医薬品添加剤のなかで、無水乳糖、乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油について日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方の規格試験法等を精査することによりアレルゲンの規制に関する海外の取り組みを比較し、医薬品添加剤等の安全性確保に向けた調査を行った。

協力研究者

宮崎 玉樹 (国立医薬品食品衛生研究所
薬品部)

A. 研究目的

医薬品添加剤は有効成分を患者に適切に投与するために加えられるものであり、医薬品の機能を発揮するためには不可欠なものである。例えば、有効成分の投与量は数ミリグラムの場合が多いが、そのような微量の有効成分を再現よく患者に投与するためには、錠剤などの製剤の形にする必要があり、様々な添加剤が製剤化にあたって使用される。また、胃内の酸性条件において分解する有効成分を製剤化する際には、胃の中では溶けず、十二指腸において溶解するような腸溶性の高分子添加剤によって錠剤をコーティングし、胃内での錠剤の崩壊を抑え、有効成分を安定化する工夫がなされる。

医薬品添加剤の起原は様々であり、動植物由来のものや天然物から抽出精製されるもの、化学的に合成されるものなど多岐にわたる。食物由来の添加剤も多数使用されている。医薬品添加剤は、薬理効果を有せず、あるいは緩やかな薬理効果のみを有し、安全性上の問題は少ないと考えられているが、特定の食品にアレルギーを持つ患者が特定の食品を原料とする添加剤を用いた医薬品を服用した場合、アレルギー症状等の副作用を起こす可能性が指摘されている。

本研究においては、アレルギーを引き起こすことが知られている食品を原料とする医薬品添加剤のなかで、無水乳糖、乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油について日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方の規格試験法等を精査することによりアレルゲンの規制に関する海外の取り組みを比較し、医薬品添加剤等の安全性確保に向けた調査を行った。

B. 研究方法

医薬品添加剤の公定規格集である第16改正日本薬局方、医薬品添加物規格2003、同追補等に収載されるアレルギーを引き起こす食品を原料とする医薬品添加剤をリストアップした。表示が義務付けられている乳、小麦、落花生を原料とする無水乳糖および乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油の規格試験法を精査し、欧州薬局方、米国薬局方との比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は公定書に収載される医薬品添加剤の規格試験法の調査や、Webページ等に公開された情報に関する調査を行うため、倫理上の問題はないと考える。

C. 研究結果

表1に示すように、食品衛生法により加工食品に

において7つの食品の表示が義務付けられ、18の食品の表示が推奨されている。これらの食品を原料とする医薬品添加剤のうち、第16改正日本薬局方および医薬品添加物規格2003、同追補に記載されている医薬品添加剤を表2に示す。表2の括弧内の数字は(独)医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の添付文書情報を検索した結果、これらの添加剤を使用している医療用医薬品のヒット数を示す。

乳糖水和物、無水乳糖は合計3,000以上の医薬品に使用されている。主に経口剤の賦形剤として使用される。コムギデンプンも同様に経口剤の賦形剤として使用されるが、使用されている医薬品は17製品であり、トウモロコシデンプンの2379製品、バレイショデンプンの312製品に比べ、日本での使用頻度は非常に低い。ラッカセイ油は水に溶けにくい有効成分を可溶化するために用いられるものであり、使用頻度は低い。本年度はこれら4種類の添加剤の規格試験法について、精査を行うとともに、欧州薬局方、米国薬局方との比較を行った。

無水乳糖、乳糖水和物は牛乳を原料とするものであり、カゼインなどの牛乳中のタンパク質の混在は乳に対してアレルギーをもつ患者にとって問題になる可能性が考えられる。第16改正日本薬局方の乳糖水和物、無水乳糖の各条において、アレルギーを規制する規格試験法と考えられる試験が設定されている。資料1に示すように、純度試験として

「たん白質及び光吸収物質」の試験が設定されている。

表1 食品衛生法により表示が義務付けられている食品

義務	卵、乳、小麦、えび、かに、そば、落花生
推奨	あわび、いか、いくら、オレンジ、キウイフルーツ、牛肉、くるみ、さけ、さば、ゼラチン、大豆、鶏肉、バナナ、豚肉、まつたけ、もも、やまいも、りんご

る。この試験では1%水溶液について波長210～220nmおよび270～300nmにおける吸光度を測定し、それぞれの値が0.25以下および0.07以下であることが定められている。欧州薬局方、米国薬局方においても同じ規格試験法が採用されている。また、欧州薬局方や米国薬局方においては、経口用の乳糖の他に吸入剤用の乳糖を新たに薬局方に記載することをめざし、規格試験法の検討が行われているとの情報もある。

コムギデンプンを添加剤として使用する製品は17製品であり日本に使用頻度は少ないが、グルテンに対するアレルギーが知られている。欧州薬局方(資料2)や米国薬局方においては、総タンパク質量の規格試験法が設定されている。本試験はケルダール法により試料中の窒素量を測定し、その値をもとにタンパク量に換算を行うものである。規格値は窒素0.05%以下(=タンパク質として0.3%以下)となっている。小麦粉からコムギデンプンを抽出する段階でタンパク質含量は0.3%以下になること、および、Codex Alimentarius Standard 118-1981 (Gluten-Free Foods)によると0.3%以下であれば、

表2 アレルギーを引き起こすことが知られている食物を原料とする医薬品添加剤

	第16改正日本薬局方	医薬品添加物規格2003、同追補
牛乳	乳糖水和物、無水乳糖(3254)	カゼイン、カゼインナトリウム(29)
卵	なし	精製卵黄レシチン(29)
小麦	コムギデンプン(17)	小麦粉(5)、小麦胚芽油(10)
落花生	ラッカセイ油(2)	なし
オレンジ	オレンジ油(11)	なし
牛肉	牛脂(1)	なし
ゼラチン	精製ゼラチン、ゼラチン(989)	加水分解ゼラチン(1)
大豆	ダイズ油(64)	大豆レシチン(34)
豚肉	豚脂(7)	なし

小麦アレルギーの患者に有害反応が起きないと考えられる、ということが規格値の根拠とされている (Jakel D., Keck M.: Purity of Excipients. Ed. by Weiner M.L., Kotkoskie L.A., Excipient Toxicity and Safety, pp. 42, Informa, London (2007))。日本薬局方のコムギデンプンにおいて、総タンパク質の規格試験法は設定されていないが(資料3)、現在、設定に向けて準備が進められている。

ラッカセイ油は2つの医薬品において使用されているのみである。第16改正日本薬局方のラッカセイ油の各条において設定されている規格試験法は、一般的に油脂に対して設定されているものがほとんどであり、落花生のアレルゲンに対する規格試験法は設定されていない。欧州薬局方や米国薬局方のラッカセイ油においても日本薬局方と同様の規格試験法が設定されている。

D. 考察

食品衛生法により表示が義務付けられている食品を原料とする医薬品添加剤のうち、無水乳糖、乳糖水和物、コムギデンプン、ラッカセイ油の規格試験法について、海外の薬局方と比較検討した結果、無水乳糖と乳糖水和物の各条は日本、欧州、米国の3局で国際調和された結果、乳糖中のアレルゲンに関する規制は海外と同一であること、また、コムギデンプンに関しては、アレルゲンに関する規格試験法の追加に向けて作業が行われていることが分かった。一方、ラッカセイ油についてはアレルゲンを考慮した規格試験法は日本薬局方、欧州薬局方、米国薬局方のいずれにおいても設定されていなかった。

薬局方の規格は minimum requirement であり、実際に流通している日本薬局方無水乳糖や乳糖水和物は純度が高いものと考えられる。今後、実体調査等を行い、アレルゲン量の確認を行う必要があると

考えられる。また、本年度の研究で規格試験法が未調査の添加物についての調査を行う必要があると考える。さらに、どのような注意喚起を行うべきかを検討するためカゼイン、小麦粉等を添加剤として使用する医薬品の添付文書について調査を行う必要があると考える。

E. 結論

海外の薬局方と比較検討した結果、日本薬局方の無水乳糖および乳糖水和物中のアレルゲンに関する規制は海外と同一であること、また、コムギデンプンに関しては、アレルゲンに関する規格試験法の追加に向けて作業が行われていることが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

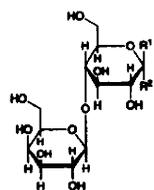
定量法 本品のL-乳酸ナトリウム(CaHaNaO₂)約0.25gに対応する量を精密に量り、105℃で4時間乾燥した後、酢酸(100)50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(指示薬: クリスタルバイオレット試液2滴)。ただし、滴定の終点は液の紫色を経て黄緑色に変わるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L過塩素酸1mL=11.21mg CaHaNaO₂

貯法 容器 気密容器。

無水乳糖

Anhydrous Lactose



α-乳糖: R¹=H, R²=OH
β-乳糖: R¹=OH, R²=H

C₁₂H₂₂O₁₁: 342.30

β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose

(β-lactose)

β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose

(α-lactose)

[63-42-3, 無水乳糖]

本医薬品各条は、三薬局方での調剤含量に基づき制定した医薬品各条である。

なお、三薬局方で調剤されていない部分は「°」で囲むことにより示す。

本品はβ-乳糖又はβ-乳糖とα-乳糖の混合物である。

°本品は異性体比をα、β-乳糖含有率で表示する。

°性状 本品は白色の結晶又は粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

°確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は無水乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

旋光度(2.46) $[\alpha]_D^{20}$: +54.4~+55.9° 本品の換算した脱水物約10gに相当する量を精密に量り、50℃に加温した水80mLに溶かした後、放冷する。冷却後、アンモニア試液0.2mLを加え30分間放置する。次に水で正確に100mLとし、この液につき、層長100mmで測定する。

°純度試験

(1) 溶状 本品1.0gを熱湯10mLに溶かすとき、液は無色

又はほとんど無色透明である。この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長400nmにおける吸光度は0.04以下である。

(2) 酸又はアルカリ 本品6gを新たに煮沸して冷却した水25mLに加温して溶かし、冷却後、フェノールフタレイン試液0.3mLを加えるとき、液は無色である。この液に液の色が無色から淡赤色又は赤色に変化するまで0.1mol/L水酸化ナトリウム液を加えるとき、その量は0.4mL以下である。

°(3) 重金属(1.07) 本品4.0gをとり、第2法により操作し、試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(5ppm以下)。

(4) たん白質及び光吸収物質 本品1.0gをとり、水に溶かし100mLとし、試験溶液とする。試験溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長210~220nmにおける吸光度は0.25以下、270~300nmにおける吸光度は0.07以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下(1g, 80℃, 2時間)。

水分(2.46) 1.0%以下(1g, 直接測定、ただし、水分測定用メタノールの代わりに水分測定用メタノール/水分測定用ホルムアミド混液(2:1)を用いる)。

菌数(2.44) 0.1%以下(1g)。

°微生物限度(4.05) 本品1g当たり、絶対気性微生物数の許容基準は10²CFU、絶対菌数の許容基準は5×10²CFUである。また、サルモネラ及び大腸菌は認めない。

°異性体比 本品1mgを5mLのガスクロマトグラフィー用スクリーキャップ付きバイアルにとり、ジメチルスルホキシド0.45mLを加え、栓をしてよく振り混ぜる。ピリジン/トリメチルシリルイミダゾール混液(18:7)1.8mLを加え、栓をして穏やかに振り混ぜた後、20分間放置し、試験溶液とする。試験溶液2μLにつき、次の条件でガスクロマトグラフィー(2.02)により試験を行う。液のα-乳糖のピーク面積A_α及びβ-乳糖のピーク面積A_βを測定し、本品中のα-乳糖の含有率(%)及びβ-乳糖の含有率(%)を次式により計算する。

α-乳糖の含有率(%)=A_α/(A_α+A_β)×100

β-乳糖の含有率(%)=A_β/(A_α+A_β)×100

°試験条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

注入口温度: 275℃付近の一定温度

検出器温度: 275℃付近の一定温度

カラム: 内径4mm、長さ90cmのガラス管にガスクロマトグラフィー用25%フェニル-25%シアノプロピル-メチルシリコンポリマーをガスクロマトグラフィー用ケイソウ土に3%の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度: 215℃付近の一定温度

キャリアーガス: ヘリウム

流量: 毎分約40mLの一定流量

°システム適合性

°システムの性能: α-乳糖・β-乳糖混合物(1:1)1mgにつき、試験溶液と同様に操作し、その2μLにつき、上記の条件で操作するとき、β-乳糖のピークに対するα-乳糖のピークの相対保持時間は約0.7で、その

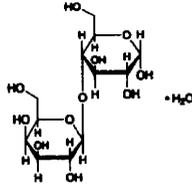
1014 乳糖水和物

分離度は3.0以上である。

貯法 容器 密閉容器。

乳糖水和物

Lactose Hydrate
乳糖



C₁₂H₂₂O₁₁ · H₂O : 360.31

β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose
monohydrate

[64044-51-5, α-及びβ-乳糖一水和物の混合物]

本品商品各条は、三原島方での調和含量に基づき規定した既製品各条である。

なお、三原島方で調和されていない部分は「⁺」で囲むことにより示す。

本品はβ-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranoseの一水和物である。

本品は乳から得られる天然の二糖類で、1個のグルコース単位と1個のガラクトース単位からなる。

本品のうち造粒した粉末はその旨表示する。

性状 本品は白色の結晶、粉末又は造粒した粉末である。

本品は水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

確認試験 本品を乾燥し、赤外吸収スペクトル測定法(2.25)の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又は、乳糖標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

旋光度(2.6) [α]_D²⁰: +54.4~+55.9° 本品の換算した脱水物約10gに相当する量を精密に量り、50℃に加温した水80mLに溶かした後、放冷する。冷後、アンモニア試液0.2mLを加え30分間放置する。次に水で正確に100mLとし、この液につき、層長100mmで測定する。

純度試験

(1) 溶状 本品1.0gを熱湯10mLに溶かすとき、液は無色又はほとんど無色透明である。この液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長400nmにおける吸光度は0.04以下である。

(2) 酸又はアルカリ 本品0gを新たに煮沸して冷却した水25mLに加温して溶かし、冷後、フェノールフタレイン試液0.3mLを加えるとき、液は無色である。この液に液の色が無色から淡赤色又は赤色に変化するまで0.1mol/L水酸化ナ

トリウム液を加えるとき、その量は0.4mL以下である。

(3) 重金属(1.07) 本品4.0gを煮沸20mLに溶かし、これに0.1mol/L塩酸試液1mLを加え、水を加えて50mLとし、以下第1法により操作し、試験を行う。比較液には0.1mol/L塩酸試液1mL及び鉛標準液2.0mLを加える(5ppm以下)。

(4) たん白質及び光吸収物質 本品1.0gをとり、水に溶かし100mLとし、試料溶液とする。試料溶液につき、水を対照とし、紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき、波長210~220nmにおける吸光度は0.25以下、270~300nmにおける吸光度は0.07以下である。

乾燥減量(2.41) 0.5%以下。ただし、造粒した粉末は1.0%以下とする(1g, 80℃, 2時間)。

水分(2.48) 4.5~5.5%。ただし、造粒した粉末は4.0~5.5%とする。(1g, 直接測定、ただし、水分測定用メタノールの代わりに水分測定用メタノール/水分測定用ホルムアミド混液(2:1)を用いる)。

遊離糖分(2.44) 0.1%以下(1g)。

微生物限度(4.03) 本品1g当たり、好気性微生物数の許容基準は10³CFU、総菌数の許容基準は5×10⁴CFUである。

また、サルモネラ及び大腸菌は認めない。

貯法 容器 密閉容器。

尿素

Urea



CH₄N₂O : 60.06

Urea

[57-13-6]

本品は定量するとき、尿素(CH₄N₂O)99.0%以上を含む。

性状 本品は無色~白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、冷涼な塩味がある。

本品は水に極めて溶けやすく、沸騰エタノール(95)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

本品の水溶液(1→100)は中性である。

確認試験

(1) 本品0.5gを加熱するとき、液化してアンモニアのにおいを感じる。更に液が蒸発するまで加熱を続けた後、冷却し、生じた塊を水10mL及び水酸化ナトリウム試液2mLの混液に溶かし、これに硫酸銅(II)試液1滴を加えるとき、液は希希紫色を呈する。

(2) 本品0.1gを水1mLに溶かし、硝酸1mLを加えるとき、白色の結晶性の沈殿を生じる。

融点(2.60) 132.5~134.5℃

純度試験

(1) 塩化物(1.03) 本品2.0gをとり、試験を行う。比較液には0.01mol/L塩酸0.40mLを加える(0.007%以下)。

(2) 硫酸塩(1.14) 本品2.0gをとり、試験を行う。比較

Calcium and magnesium. To 100 ml add 2 ml of *ammonium chloride buffer solution pH 10.0 R*, 50 mg of *mordant black II triturate R* and 0.5 ml of 0.01 M *sodium edetate*. A pure blue colour is produced.

Residue on evaporation: maximum 0.001 per cent.

Evaporate 100 ml on a water-bath and dry in an oven at 100-105 °C. The residue weighs a maximum of 1 mg.

Microbial contamination. Total viable aerobic count (2.6.12) not more than 10² micro-organisms per millilitre, determined by membrane filtration, using agar medium B.

LABELLING

The label states, where applicable, that the substance is suitable for use in the manufacture of dialysis solutions.

01/2008:0359
corrected 6.0

WHEAT STARCH

Tritici amyllum

DEFINITION

Wheat starch is obtained from the caryopsis of *Triticum aestivum* L. (*T. vulgare* Vill.).

CHARACTERS

Appearance: very fine, white or almost white powder which creaks when pressed between the fingers.

Solubility: practically insoluble in cold water and in alcohol.

Wheat starch does not contain starch grains of any other origin. It may contain a minute quantity, if any, of tissue fragments of the original plant.

IDENTIFICATION

A. Examined under a microscope using equal volumes of *glycerol R* and *water R*, it presents large and small granules, and, very rarely, intermediate sizes. The large granules, 10 µm to 60 µm in diameter, are discoid or, more rarely, reniform when seen face-on. The central hilum and striations are invisible or barely visible and the granules sometimes show cracks on the edges. Seen in profile, the granules are elliptical and fusiform and the hilum appears as a slit along the main axis. The small granules, rounded or polyhedral, are 2 µm to 10 µm in diameter. Between crossed nicol prisms, the granules show a distinct black cross intersecting at the hilum.

B. Suspend 1 g in 50 ml of *water R*, boil for 1 min and cool. A thin, cloudy mucilage is formed.

C. To 1 ml of the mucilage obtained in identification test B, add 0.05 ml of *iodine solution RI*. A dark blue colour is produced which disappears on heating.

TESTS

pH (2.2.3): 4.5 to 7.0.

Shake 5.0 g with 25.0 ml of *carbon dioxide-free water R* for 60 s. Allow to stand for 15 min.

Foreign matter. Examined under a microscope using a mixture of equal volumes of *glycerol R* and *water R*, not more than traces of matter other than starch granules are present. No starch grains of any other origin are present.

Total protein: maximum 0.3 per cent of total protein (corresponding to 0.048 per cent N₂, conversion factor: 6.25), determined on 6.0 g by sulphuric acid digestion (2.5.9) modified as follows: wash any adhering particles from the

neck into the flask with 25 ml of *sulphuric acid R*; continue the heating until a clear solution is obtained; add 45 ml of *strong sodium hydroxide solution R*.

Oxidising substances (2.5.30): maximum 20 ppm, calculated as H₂O₂.

Sulphur dioxide (2.5.29): maximum 50 ppm.

Iron (2.4.9): maximum 10 ppm.

Shake 1.5 g with 15 ml of *dilute hydrochloric acid R*. Filter. The filtrate complies with the limit test for iron.

Loss on drying (2.2.32): maximum 15.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 130 °C for 90 min.

Sulphated ash (2.4.14): maximum 0.6 per cent, determined on 1.0 g.

Microbial contamination. Total viable aerobic count (2.6.12) not more than 10² bacteria and not more than 10² fungi per gram, determined by plate count. It complies with the test for *Escherichia coli* (2.6.13).

01/2008:1379

WHEAT-GERM OIL, REFINED

Tritici aestivi oleum raffinatum

DEFINITION

Fatty oil obtained from the germ of the grain of *Triticum aestivum* L. by cold expression or by other suitable mechanical means and/or by extraction. It is then refined. A suitable antioxidant may be added.

CHARACTERS

Appearance: clear, light yellow liquid.

Solubility: practically insoluble in water and in alcohol, miscible with light petroleum (40 °C to 60 °C).

Relative density: about 0.925.

Refractive index: about 1.475.

IDENTIFICATION

A. Identification of fatty oils by thin-layer chromatography (2.3.2). The chromatogram obtained is similar to the type chromatogram for wheat-germ oil.

B. It complies with the test for composition of fatty acids (see Tests).

TESTS

Acid value (2.5.1): maximum 0.9. If intended for use in the manufacture of parenteral dosage forms: maximum 0.3.

Peroxide value (2.5.5): maximum 10.0. If intended for use in the manufacture of parenteral dosage forms: maximum 5.0.

Unsaponifiable matter (2.5.7): maximum 5.0 per cent, determined on 5.0 g.

Alkaline impurities (2.4.19). It complies with the test for alkaline impurities in fatty oils.

Composition of fatty acids. Gas chromatography (2.4.22, Method C). Use the mixture of calibrating substances in Table 2.4.22.3.

Composition of the fatty-acid fraction of the oil:

- *palmitic acid*: 14.0 per cent to 19.0 per cent,
- *stearic acid*: maximum 2.0 per cent,
- *oleic acid*: 12.0 per cent to 23.0 per cent,
- *linoleic acid*: 52.0 per cent to 59.0 per cent,
- *linolenic acid*: 3.0 per cent to 10.0 per cent,
- *eicosenoic acid*: maximum 2.0 per cent.

カラム：内径3mm，長さ1mのガラス管にガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコール6000を180～250 μ mのガスクロマトグラフィー用テレフタル酸に10%の割合で被覆したものを充てんする。

カラム温度：120℃付近の一定温度

キャリアーガス：窒素

流量：酢酸の保持時間が約5分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：酢酸(100)及びプロピオン酸0.05gずつをリン酸溶液(59→1000)100mLに加えて温和する。この液2 μ Lにつき，上記の条件で操作するとき，酢酸，プロピオン酸の順に流出し，その分離度は2.0以上である。

システムの再現性：標準溶液2 μ Lにつき，上記の条件で試験を6回繰り返すとき，酢酸のピーク面積の相対標準偏差は3.0%以下である。

(4) 3,5-ジヒドロキシ- ω -tert-ブチルアミノアセトフェノン硫酸塩 本品0.50gをとり，0.01mol/L塩酸試液に溶かし，正確に25mLとした液につき，紫外可視吸光度測定法(2.24)により試験を行うとき，波長330nmにおける吸光度は0.47以下である。

(5) 重金属 (1.07) 本品2.0gをとり，第2法により操作し，試験を行う。比較液には鉛標準液2.0mLを加える(10ppm以下)。

(6) ヒ素 (1.11) 本品1.0gをとり，第3法により検査を調製し，試験を行う(2ppm以下)。

水分 (2.40) 0.5%以下(1g，容量測定法，直接測定)。

乾燥失分 (2.44) 0.2%以下(1g)。

定量法 本品約0.5gを精密に量り，アセトニトリル/酢酸(100)混液(1:1)50mLを加え，かき混ぜながら加熱して溶かし，冷却，0.1mol/L過塩素酸で滴定(2.50)する(電位差滴定法)。ただし，内部液は塩化カリウムの飽和メタノール溶液に代える。

0.1mol/L過塩素酸1mL=54.87mg (C₁₂H₁₃NO₃)₂ · H₂SO₄

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

テレピン油

Turpentine Oil

OLEUM TEREBINTHINAE

本品は

*pinus*属樹木植物(*Pinaceae*)の材又はバルサムを水蒸気蒸留して得た精油である。

性状 本品は無色～微黄色澄明の液で，特異なおいがあり，味は苦く刺激性である。

本品1mLはエタノール(95)5mLに混和し，その液は中性である。

屈折率 (2.45) n_D^{20} : 1.465～1.478

比重 (1.13) d_4^{20} : 0.860～0.875

純度試験

(1) 異物 本品は悪臭がない。また，本品5mLに水酸化カリウム溶液(1→6)5mLを加えて振り混ぜるとき，水層は黄褐色～暗褐色を呈しない。

(2) 塩酸呈色物 本品5mLに塩酸5mLを加えて振り混ぜ，5分間放置するとき，塩酸層は淡黄色を呈し，褐色を呈しない。

(3) 鉱油 本品5.0mLをカシアフラスコにとり，15℃以下に冷却し，振り混ぜながら発煙硫酸25mLを徐々に加え，更に60～65℃で10分間加熱した後，目盛りまで硫酸を加えるとき，0.1mL以上の油分を析出しない。

蒸留試験 (2.57) 150～170℃，90vol%以上。

貯法

保存条件 遮光して保存する。

容器 気密容器。

コムギデンプン

Wheat Starch

AMYLUM TRITICI

小麦澱粉

本医薬品各条は，三薬局方での調和含量に基づき規定した医薬品各条である。

なお，三薬局方で調和されていない部分は「¹⁾」で囲むことにする。

本品はコムギ *Triticum aestivum* Linné (*Gramineae*)のえい果から得たでんぷんである。

性状 本品は白色の塊又は粉末である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

確認試験

(1) 本品は，水/グリセリン混液(1:1)を加え，光学顕微鏡を用いて鏡検(5.01)するとき，大小の粒，非常にまれに中程度の大きさの粒を認める。通例，直径10～60 μ mの大きな粒の上面は円盤状，極めてまれに腎臓形であり，中心性のへそ及び層紋は明らかでないかほとんど明らかでなく，時々粒のへりに裂け目を認める。側面は長円形又は紡錘形であり，へそは長軸方向に沿った裂け目として観察される。直径2～10 μ mの小さな粒は円形又は多面形である。直角に交叉した偏光板又は偏光プリズム間では，本品はへそで交叉する明瞭な黒い十字を示す。

(2) 本品1gに水50mLを加えて1分間煮沸し，放冷するとき，薄く白濁したのり状の液となる。

(3) (2)ののり状の液1mLに薄めたヨウ素試液(1→10)0.05mLを加えるとき，暗青色を呈し，加熱するとき，消える。

pH (2.54) 本品5.0gを非金属製の容器にとり，新たに煮沸して冷却した水25.0mLを加え，穏やかに1分間かき混ぜて懸濁し，15分間放置した液のpHは4.5～7.0である。

純度試験

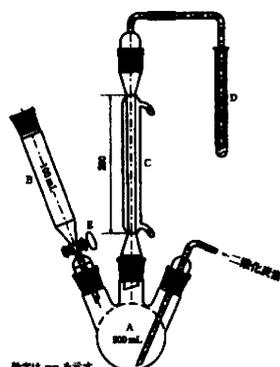
(1) 鉄 本品1.5gに2mol/L塩酸試液15mLを加え，振り混ぜた後，ろ過し，検液とする。鉄標準液2.0mLをとり，水を

加えて20mLとし、比較液とする。検液及び比較液10mLを試験管にとり、クエン酸溶液(1→5)2mL及びメルカプト酢酸0.1mLを加え、混和する。これらの液にリトマス紙が明らかにアルカリを呈するまでアンモニア水(28)を加えた後、水を加えて20mLとし、混和する。これらの液10mLを試験管にとり、5分間放置した後、白色の背景を用いて液の色を比較するとき、検液の呈する色は、比較液の呈する色より濃くない(10ppm以下)。

(2) 酸化性物質 本品4.0gに水50.0mLを加え、5分間振り混ぜた後、遠心分離する。上澄液30.0mLに酢酸(100)1mL及びヨウ化カリウム0.5~1.0gを加え、振り混ぜた後、暗所に25~30分間放置する。デンプン試液1mLを加え、0.002mol/Lチオ硫酸ナトリウム液で液が無色になるまで滴定(2.30)する。同様の方法で空試験を行い、補正する。0.002mol/Lチオ硫酸ナトリウム液の消費量は、1.4mL以下である(過酸化水素に換算すると、20ppm以下)。

(3) 二酸化イオウ

(i) 装置 図に示すものを用いる。



数字はmmを示す

- A: 沸騰フラスコ(500mL)
- B: 分液漏斗(100mL)
- C: 冷却器
- D: 試験管
- E: コック

(ii) 操作法 水150mLを沸騰フラスコにとり、分液漏斗のコックを閉め、二酸化炭素を毎分100±5mLの流速で装置に流す。冷却器の冷却液を流し、過酸化水素・水酸化ナトリウム試液10mLを受け側の試験管に加える。15分後、二酸化炭素の流れを中断することなく、分液漏斗を沸騰フラスコから取り外し、本品約25gを精密に量り、水100mLを用いて沸騰フラスコに移す。分液漏斗の連結部外面にコック用グリースを塗布し、分液漏斗を沸騰フラスコの元の場所に装着する。分液漏斗のコックを閉め、2mol/L塩酸試液80mLを分液漏斗に加えた後、コックを開けて沸騰フラスコに流し込み、二酸化イオウが分液漏斗に逃げないように最後の数mLが流れ出る前にコックを閉める。装置を水浴中に入れ、混合液を1時間加熱する。受け側の試験管を取り外し、その内容物を広口三角フラスコに移す。受け側の試験管を少量の水で洗い、洗液は三角フラスコに加える。水浴中で15分間加熱した後、冷却する。プロモフェノールブルー試液0.1mLを加え、黄色

から紫青色への色の変化が少なくとも20秒間持続するまで0.1mol/L水酸化ナトリウム液で滴定(2.30)する。同様の方法で空試験を行い、補正する。次式により二酸化イオウの量を求めるとき、50ppm以下である。

$$\text{二酸化イオウの量(ppm)} = V/M \times 1000 \times 3.203$$

M : 本品の秤取量(g)

V : 0.1mol/L水酸化ナトリウム液の消費量(mL)

*(4) 異物 本品を鏡検(5.01)するとき、他のでんぷん粒を認めない。また、原植物の組織の破片を含むことがあっても、極めてわずかである。

乾燥減量(2.41) 15.0%以下(1g, 130°C, 90分間)。

遊離糖分(2.44) 0.6%以下(1g)。

*貯法 容器 密閉容器。

コメデンプン

Rice Starch

AMYLUM ORYZAE

米澱粉

本医薬品各条は、三農局方での調剤合意に基づき規定した医薬品各条である。

なお、三農局方で調剤されていない部分は「¹⁾」で囲むことにより示す。

本品はイネ *Oryza sativa* Linné (*Gramineae*) のえい果から得たでんぷんである。

*性状 本品は白色の塊又は粉末である。

本品は水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

確認試験

(1) 本品は、水/グリセリン混液(1:1)を加え、光学顕微鏡を用いて鏡検(5.01)するとき、通常、大きさ1~10µm、主に4~6µmの多面体の分粒を認める。これらの分粒は、しばしば直径50~100µmのだ円形の複粒に凝集している。粒の中心性のへそはほとんど認められず、層紋を認めない。直角に交叉した偏光板又は偏光プリズム間では、本品はへそで交叉する明瞭な黒い十字を示す。

(2) 本品1gに水50mLを加えて1分間煮沸し、放冷するとき、薄く白濁したのり状の液となる。

(3) (2)ののり状の液1mLに薄めたヨウ素試液(1→10)0.05mLを加えるとき、だいたい赤色から暗青紫色を呈し、加熱するとき、消える。

pH(2.34) 本品5.0gに新たに煮沸して冷却した水25mLを加え、穏やかに1分間かき混ぜて懸濁し、15分間放置した液のpHは5.0~8.0である。

純度試験

(1) 鉄 本品1.5gに2mol/L塩酸試液15mLを加え、振り混ぜた後、ろ過し、ろ液を検液とする。鉄標準液2.0mLをとり、水を加えて20mLとし、比較液とする。検液及び比較液10mLずつをとり、それぞれクエン酸溶液(1→5)2mL及びメルカプト酢酸0.1mLを加え、混和する。これらの液に紫色リトマス紙を背景させるまでアンモニア水(28)を加えた後、水

トリウム十二水和物3.22g及び臭化テトラオプチルアンモニウム1.60gを水に溶かし、正確に1000mLとする。この液750mLにメタノール250mLを加える。
流量：ラタモキセフの保持時間が約7分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ラタモキセフ、内標準物質の順に溶出し、その分離度は5以上である。

システムの再現性：標準溶液5 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク面積に対するラタモキセフのピーク面積の比の相対標準偏差は1.0%以下である。

貯法

保存条件 5℃以下で保存する。
容器 気密容器。

ラッカセイ油

Peanut Oil
OLEUM ARACHIDIS
落花生油

本品はラッカセイ *Arachis hypogaea* Linné (*Leguminosae*)の種子から得た脂肪油である。

性状 本品は淡黄色透明の油で、においはないか、又はわずかににおいがあり、味は緩和である。

本品はジエチルエーテル又は石油エーテルと混和する。

本品はエタノール(95)に溶けにくい。

比重 d_{4}^{20} : 0.909~0.916

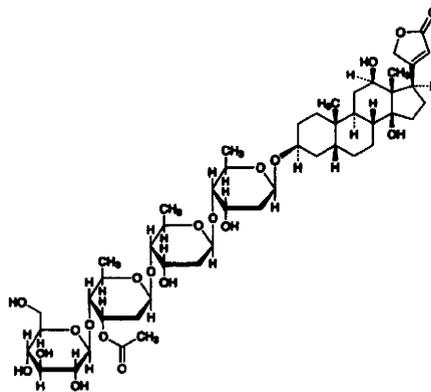
脂肪酸の凝固点: 22~33℃

微量試験 本品5gに水酸化ナトリウム溶液(9→10)2.5mL及びエタノール(95)12.5mLを加え、煮沸してけん化した後、蒸発してエタノールを除き、残留物を濃湯50mLに溶かし、これに過量の希塩酸を加え、脂肪酸を遊離させる。この液を冷却して分離した脂肪酸をとり、ジエチルエーテル75mLに溶かし、酢酸鉛(II)三水和物1gをエタノール(95)40mLに溶かした液を加え、18時間放置した後、液をろ過器に傾斜してろ過し、沈殿はジエチルエーテルを用いてこのろ過器に洗い込み吸引ろ過する。沈殿をピーカーに移し、希塩酸40mL及び水20mLを加えて加熱し、油層が全く透明となったとき、これを冷却して水層を傾斜して除く。脂肪酸に薄めた塩酸(1→100)50mLを加え、煮沸した後、冷却して水層を除く。薄めた塩酸(1→100)50mLを用い、更に1回この操作を繰り返した後、脂肪酸0.1gをとり、エタノール(95)10mLに溶かし、これに酸化ナトリウム試液2滴を加えても褐色を呈しなくなったとき、脂肪酸を凝固させる。これをろ紙の間で圧して水分を除き、薄めたエタノール(9→10)25mLを加え、わずかに加熱して溶かし、15℃に冷却して脂肪酸を析出させた後、ろ取り、薄めたエタノール(9→10)20mLで洗浄する。薄めたエタノール(9→10)25mL及び20mLを用い、更に1回この操作を繰り返した後、デシケーター(酸化リン(V)、減圧)で4時間乾燥するとき、その融点 (I.13) は73~76℃である。

酸価 (I.13) 0.2以下。
けん化価 (I.13) 188~196
不けん化物 (I.13) 1.5%以下。
ヨウ素価 (I.13) 84~103
貯法 容器 気密容器。

ラナトシドC

Lanatoside C



$C_{60}H_{76}O_{20}$: 985.12

3 β -[β -D-Glucopyranosyl-(1→4)-3-O-acetyl-2,6-dideoxy- β -D-ribohexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy- β -D-ribohexopyranosyl-(1→4)-2,6-dideoxy- β -D-ribohexopyranosyloxy]-12 β ,14-dihydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolide
[17575-22-3]

本品を乾燥したものは定量するとき、ラナトシドC ($C_{60}H_{76}O_{20}$)90.0~102.0%を含む。

性状 本品は無色~白色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、においはない。

本品はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品は吸湿性である。

微量試験 本品1mgを内径約10mmの小試験管にとり、塩化鉄(III)六水和物の酢酸(100)溶液(1→10000)1mLを加えて溶かし、硫酸1mLを穏やかに加えて2層とするとき、境界面に褐色の輪帯を生じ、その界面に近い上層部は紫色を呈して徐々に青色となり、次に全酢酸層は濃青色を呈して青緑色となる。

純度試験 類縁物質 本品10mgをとり、メタノール5mLを正確に加えて溶かし、試料溶液とする。別にラナトシドC標準品1.0mgをとり、メタノール5mLを正確に加えて溶かし、標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィー(2.03)により試験を行う。試料溶液及び標準溶液20 μ Lずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にジクロロメタン/メタノール/水

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
穂山浩, 安達玲子, 手島玲子	アレルギー解析と検知法	ぶんせき	No. 8	397-404	2010
安達玲子	アレルギー物質を含む食品の検査法 (平成22年1月シンポジウム (「食物アレルギーを巡る最近の動向」))	日本食品衛生学会誌	51(5)	J359-J361	2010
緒方美香, 宿谷明紀, 杉崎千鶴子, 池松かおり, 今井孝成, 田知本寛, 海老澤元宏	乳児アトピー性皮膚炎における Bifurcated needleを用いた皮膚プリックテストの食物アレルギーの診断における有用性 (第2報) -牛乳アレルギー-	アレルギー	59 (7)	839-846	2010
Fukutomi, Y., Itagaki, Y., Taniguchi, M., Saito, A., Yasueda, H., Nakazawa, T., Hasegawa, M., Nakamura, H., and Akiyama, K	Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.	J. Allergy Clin. Immunol.	127(2)	531-533, e1-3	2010
Sato S, Tachimoto H, Shukuya A, Kurosaka N, Yanagida N, Utsunomiya T, Iguchi M, Komata T, Imai T, Tomikawa M, Ebisawa M	Basophil Activation Marker CD203c Is Useful in the Diagnosis of Hen's Egg and Cow's Milk Allergies in Children.	International Archives of Allergy and Immunology.	152(1)	54-61	2010
Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S, Inakuma T, Totsuka M, Sugita-Konishi Y, Ebisawa M, Teshima R.	Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy.	J Agric Food Chem.	58(12)	7180-7186	2010
Fiocchi A, Schönemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, Martelli A, Terracciano L, Bahna SL, Rancé F, Ebisawa M, Heine RG, Assa'ad A, Sampson H, Verduci E, Bouygue GR, Baena-Cagnani C, Canonica W, Lockey RE.	Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report.	J Allergy Clin Immunol.	126(6)	1119-1128, e12.	2010
手島玲子, 中村亮介	食品中のアレルギーの予測	日本食品衛生学会誌	52	1-9	2011