

医薬品に使用される油脂・界面活性剤の安全性データに関する Q&A

目次

1. 品目について	2
1.1. 医薬品に使用される物質とは	2
1.2. 医薬品添加物における油脂とは	2
1.3. 医薬品添加物における界面活性剤とは	2
1.4. 医薬品添加物の選択について	2
1.5. 添加物名の表記について	2
2. 非臨床安全性（毒性）試験種について	3
2.1. 非臨床毒性試験種の選択について	3
2.2. 非臨床毒性試験成績の選択について	3
2.3. 非臨床毒性試験成績の検索方法について	4
2.4. 試験成績の順序について	4
2.5. 試験又は成績の省略形について	5
3. 成績について	5
3.1. 単回投与毒性（LD ₅₀ ）について	5
3.2. 反復投与毒性について	6
3.3. 遺伝毒性について	6
3.4. 刺激性について	6
4. 文献について	6
4.1. 文献引用について	6
4.2. 文献名の記載について	7

1. 品目について

1.1. 医薬品に使用される物質とは

医薬品の製剤に含まれる有効成分以外の物質を医薬品添加物と言われている。品質の安定化や有用性を高めるためにすべての医薬品に添加されている。添加物は用途により基剤、安定化剤、コーティング剤、乳化剤、矯味剤、溶解補助剤、界面活性剤等があり、安定性、安全性及び均一性の保持など、その有用性を高める物質を言う。此处での油脂、界面活性剤は添加物に該当する。

医薬品添加物は厚労省より、新たな成分や投薬量、投与経路、用途の改訂が通知される。即ち、医薬品添加物は成分、投薬量、用途等は厚労省により承認された物質となる。この医薬品添加物（品目）は以下の成書に基づいて選択した。

「医薬品添加物事典 2007」 日本医薬品添加剤協会編 薬事日報社 2009 年

1.2. 医薬品添加物における油脂とは

医薬品添加物には油脂に該当する用途は存在しない。そのため、関連するものとして溶剤、賦形剤、乳化剤から選んだ。また、油脂成分は以下の成書も参考にして選択した。

「化粧品用油脂の科学」 廣田博著 フレグランスジャーナル社 1997 年

1.3. 医薬品添加物における界面活性剤とは

医薬品添加物における用途の界面活性剤を収載した。紙面の都合で全てを選択することはできなかったが、汎用されているものを選んだ。なお、界面活性剤の選択にあたっては以下の資料も併せて参考にした。

「化粧品ハンドブック」日光ケミカルズ（株）、日本サーファクタント（株）、東色ピグメント（株）編 1996 年

1.4. 医薬品添加物の選択について

医薬品添加物全てを網羅することを優先したが、古くからの添加剤のため動物での実績よりヒトでの豊富な経験で使われているもの、天然物からの抽出で品質に変動が予想されるもの（例：牛脂）は優先度が低いと考え採用をしなかった。また、広範囲な分子構造となるよう留意した。

1.5. 添加物名の表記について

英名と CAS 番号を併記した。添加物名は化学物質名でもあり、英名に接する機会と ABC 順に違和感のないことから選択した。なお、英名は医薬品添加物事典を引用した。即ち、JAN 表記を優先した。また、Cacao butter（カカオ脂）は Cocoa butter とも言

われるが、医薬品添加物事典にあわせて Cacao butter とした。カラギーナンでが医薬品添加物事典では原料による区別のないが、試験で区別されているものはκ、ι、λとわけて記載した。その他、Liquid Paraffin は米国薬局方（USP）では Mineral oil とされており、呼称に隔たりが多いため、併記とした。

2. 非臨床安全性（毒性）試験種について

2.1. 非臨床毒性試験種を選択について

毒性評価として標準的に評価が定まっている毒性試験種を選択した。即ち、毒性試験として厚労省の医療用医薬品の承認申請の際に添付すべき資料に準じて以下の毒性項目を選択した。

1. 単回投与毒性
2. 反復投与毒性
3. 遺伝毒性
4. がん原性
5. 生殖発生毒性
6. 局所刺激性
7. その他の毒性（抗原性試験、免疫毒性試験、依存性試験等）

<http://www.nibio.go.jp/guide/page7.html>

これらの毒性を実施するための試験方法として以下の厚労省への承認申請のためのガイドラインに準ず試験を優先した。

ICH（日米 EU 医薬品調和国際会議）ガイドライン

<http://www.pmda.go.jp/ich/safety.htm>

OECD ガイドライン

<http://lysander.sourceoecd.org/vl=7925555/cl=13/nw=1/rpsv/cw/vhosts/oecdjournal/s/1607310x/v1n4/contp1-1.htm>

2.2. 非臨床毒性試験成績の選択について

毒性試験は試験データの信頼性を担保するために、GLP（品質、信頼性を確保するための基準：Good Laboratory Practice）が 1984 年に日本で定められたが、それ以前の試験が多く、信頼のおける試験成績の目安として試験方法（動物種/試験型、有効成分を含まない投与量、投与期間）が明確に記載されているものを採用した。GLP 試験では、上記の内容が不足しても採用した。

なお、このような基準に該当する試験のない場合には、選択範囲を拡大した。

例えば、皮膚刺激性では投与量(一般的には 0.5 mL)より濃度及び眼粘膜刺激性では、一般に 1 滴 (0.1mL) と決まっているため記載がなくても、試験条件が把握できる。

また、遺伝毒性試験も規制当局の資料であれば、処置濃度が明確でなくても、結果を記載した。

ただ、例え規制当局（厚労省の新薬申請書、Federal Register）から発表された資料であっても動物種や投与経路の明確でないものは加えなかった。Propylene Carbonateの生殖発生毒性試験（Federal Register）では、投与経路が不明なため採用しなかった。

2.3. 非臨床毒性試験成績の検索方法について

以下の検索サイトを利用した。ここでヒットした成績並びに文献を収集した。

- ・ RTECS

<http://ccinfoweb.ccohs.ca/rtecs/search.html>

- ・ TOXNET

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

- ・ INCHEM

<http://www.inchem.org/>

- ・ SIDS

<http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/oecdsids/sidspub.html>

- ・ NTP

<http://ntp.niehs.nih.gov/?objectid=7DA86165-BDB5-82F8-F7E4FB36737253D5>

- ・ 化学物質総合情報提供システム

http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/Disclaimer_jp.faces

- ・ 医療用医薬品の承認審査情報

<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>

以上に加えて厚労省の添加物評価資料を検索した。

食品衛生分科会添加物部会

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/yakuji.html#tenkabutu>

平成 8 年度調査

<http://www.ffcr.or.jp/Zaidan/mhwinfo.nsf/98a5d7b766af9bfb492565a10020c601/9c1a85a276a3290749256a4600080a21>

平成 11 年度調査

<http://www.ffcr.or.jp/Zaidan/mhwinfo.nsf/98a5d7b766af9bfb492565a10020c601/74627452a51356a249256a1b000a1fb3?OpenDocument>

2.4. 試験成績の順序について

ICH ガイドラインに準じて記載する。

同種の毒性試験では、*in vitro* 試験成績、*in vivo* 試験成績の順に記載する。

遺伝毒性試験：

非哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

哺乳動物細胞系での *in vitro* 試験

哺乳動物系での *in vivo* 試験

その他の試験系

動物種：おおむね体軀の小さなものから記載する。以下に ICH の記載順序を記す。

マウス、ラット、ハムスター、その他のげっ歯類

ウサギ、イヌ、ヒト以外の霊長類

その他の非げっ歯類ほ乳類動物、非哺乳動物

投与経路：ICH では臨床予定投与経路が最初であるが、準じて以下の順とする。

経口（混餌）、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、吸入、局所、その他

2.5. 試験又は成績の省略形について

試験方法並びに成績は以下のような順に記載する。

動物種/試験系；投与期間/試験系、被験物質濃度、投与経路：成績

例（反復投与毒性）：ラット；56D、5%、VF：軽度な下痢

CAS：CAS 番号

USP：米国薬局方

LD₅₀：単回投与毒性の概略致死量を LD₅₀ とする。

Ames：細菌を用いる復帰突然変異試験（ネズミチフス菌、大腸菌）

Rec Assay：DNA 修復試験（枯草菌、組み替え修復機構欠損株）

投与経路は以下とする。

PO：強制経口投与、VF：混餌投与、WI：飲水投与、IV：静脈内投与、IM：筋肉内投与

IP：腹腔内投与、SC：皮下投与、IH：吸入投与、PC：経皮投与、IC：皮内投与
投与期間は以下とする。

1D：1日、2D：2日間・・・・・・・・

1W：1週間、2W：2週間・・・・・・・・

1M：1ヵ月間、2M：2ヵ月間・・・

1Y：1年間、2Y：2年間

G1d：妊娠1日、G2d：妊娠2日

その他

↑：増加、↓：減少

3. 成績について

3.1. 単回投与毒性（LD₅₀）について

単回投与毒性の成績は LD₅₀（50%致死量、又は概略の致死量）で示す。

なお、用語「概略の致死量」は平成5年薬新薬第88号「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正についてより引用した。

http://www.pmda.go.jp/ich/s/s4_93_8_10.pdf

動物種；投与経路はICHに準じて経口から始める。LD₅₀値の単位は出来るだけ大きな単位、例えばg/kgを用いる。

同じ投与経路で複数の試験からなる成績のある場合には最低値から最高値の範囲で示すことを考慮するが、2試験の成績であれば、個別の値を記載する。必要に応じて雌雄別に記載する。

3.2. 反復投与毒性について

動物種；投与期間、被験物質濃度又は投与量、投与経路：成績の順に記載する。ただ、投与経路が経皮の場合、投与量による全身の反応より局所の反応を優先する場合もあるため、投与量が明確でなくても資料として収載する。

3.3. 遺伝毒性について

試験種；被験物質濃度又は投与量、*in vivo*では投与経路：成績（陰性又は陽性）の順に記載する。陽性の成績では、できるだけ認められた用量を記載する。試験種、被験物質濃度の記載されているものを信頼の置ける成績とするが、信頼の置ける公表論文であれば、成績だけでも収載する。

3.4 刺激性について

刺激性指数と評点；皮膚一時刺激性と眼粘膜刺激性の程度を評価するために評点（Score）が用いられ、Draize法が最も汎用されている。また、Draize変法や評点から求めた刺激性指数（Index）もよく使われる。その後、指数や評点から刺激性を軽微、軽度、中等度、高度（重度）な刺激物と判定されるのが一般的である。しかし、文献では、これらの過程を経ずに刺激性を判定するもの、あるいは、評点や指数だけの結果が記載されていることも多い。さらに、評点と指数の違いが文献上見分けられないことが多い（明らかに評点を思われるものが指数と書かれていたり）ので評点は指数として統一記載する。最大指数ないし評点が記載されている場合には、その数値を母数として記載する。刺激性の判定と指数が書かれている者は括弧内に指数を記載する。

4. 文献について

4.1. 文献引用について

RTECS、MSDS等のデータベースからの引用は原則として行わない。

Review論文からの引用の場合には試験系、投与方法、用量、期間、成績等が明確な場合とする。

上記以外に内容の不明確な場合には元文献にまで遡り、元文献を引用する。

しかし、元文献の **Abstract** で上記の試験系から投与方法等詳細が明確な場合には **Abstract** のみとする。また、**CCRIS** データベースは方法と結果が明確に記載されているので、元文献の名称は引用するが、文献は請求しない。

4.2. 文献名の記載について

“「オレオサイエンス」および「*J. Oleo Sci.*」で用いる用語について” で用いられている文献記載方法に準じた。

即ち、成書からの引用では、署名のみで表題は記載しない。

【例1】 日本油化学会 編, “第四版 油化学便覧”, p.20, 丸善(2001).

【例2】 G.Cevc, “Phospholipids Handbook”, pp.745-775, Marcel Dekker(1993).

英文文献でも表題は省略する。

【例】 阿部正彦, オレオサイエンス, **3**(12), 643(2003).

A. K. M. Shah, M. Kinoshita, H. Kurihara, M. Ohnishi, K. Takahashi, *J. Oleo Sci.*, **57**(9), 477 (2008).