

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）の  
使用基準改正要請に関する資料概要

三栄源エフ・エフ・アイ株式会社  
シオノギクオリカプス株式会社  
信越化学工業株式会社

## 目 次

### 略号

1. 本要請の目的と必要性	3
2. 起源または発見の経緯及び外国における使用状況	4
(1) 起源または発見の経緯	
(2) 海外における規制	
1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) における評価	
2) 米国	
3) 歐州	
(3) 海外における HPMC の使用状況	
1) 一般食品	
2) ダイエタリーサプリメント	
3) 主たる HPMC の用途としての硬カプセルの消費量	
3. 有効性	11
(1) 一般食品分野における有効性	
(2) ダイエタリーサプリメント分野における有効性	
1) カプセル基材への使用	
2) コーティング剤への使用	
(3) 食品中での安定性	
1) 空カプセルの安定性	
2) コーティング製剤の安定性	
(4) 食品中の栄養成分におよぼす影響	
1) カプセル製剤における影響	
2) コーティング製剤における影響	
4. 安全性試験	31
(1) 総括	
(2) 毒性に関する資料	
1) 単回投与毒性試験	
2) 28日間反復投与毒性試験	
3) 90日間反復投与毒性試験	
4) 長期反復投与毒性/発がん性併合試験	
5) 繁殖試験/催奇形性試験 (HPMCAS)	
6) 催奇形性試験	
7) 変異原性試験	
8) 抗原性試験	
9) 一般薬理試験	
(3) 体内動態に関する資料	
1) 吸収・分布・代謝・排泄	
2) 分解性	
5. 1日摂取量に関する資料	61
(1) 海外における HPMC 使用状況と 1 日推定摂取量	
(2) 日本における 1 日推定摂取量	
6. 使用基準案	63
7. 参考資料	64

## 略号

### 物質

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	:	HPMC
カルボキシメチルセルロースカルシウム	:	CMC-Ca
カルボキシメチルセルロースナトリウム	:	CMC-Na
ヒドロキシプロピルセルロース	:	HPC
メチルエチルセルロース	:	MEC
メチルセルロース	:	MC

### 参照法規と用語

食品添加物公定書第7版

食品衛生法 添加物の規格基準 (F 使用基準)

食品衛生法 添加物の規格基準 (I 成分規格、保存基準各条)

Acceptable Daily Intake (1日摂取許容量) : ADI

Code of Federal Regulation (連邦規則) : CFR

Direct Food Additive (直接食品添加物) : DFA

Estimate Daily Intake (推定1日摂取量) : EDI

Food Chemicals Codex (米国食品添加物公定書) : FCC

Good Manufacturing Practice (適正な製造規範) : GMP

Indirect Food Additive (間接食品添加物) : IFA

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会) : JECFA

Substances Generally Recognized As Safe (一般に安全とみなされた物質) : GRAS 物質

## 1. 本要請の目的と必要性

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下 HPMC と略する）は、食品添加物公定書に収載されているメチルセルロース（以下 MC と略する）にヒドロキシプロポキシル基を導入したセルロースエーテルであり、同じく食品添加物公定書に収載されているカルボキシメチルセルロースナトリウム（以下 CMC・Na と略する）やカルボキシメチルセルロースカルシウム（以下 CMC・Ca と略する）と同じ範疇にあるセルロースの誘導体（セルロースエーテル類）である。

この HPMC は米国では、GMP に従い使用される場合、直接食品添加物（direct food additive）として使用が認められており、その用途は、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤または粘稠化剤と広範囲である。ヨーロッパでは、一部の食品を除き一般食品に GMP のもとで使用することができる食品添加物とされ、広い範囲の食品に使用することが認められている。

HPMC は、Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) では、1989 年の第 35 回会議において、他の化工セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（以下 HPC と略する）、CMC・Na、MC、メチルエチルセルロース、エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースとともに、毒性は認められないとの結論に基づき、1 日摂取許容量（ADI）は特定しない（Not Specified）と結論された。

我が国においては、HPMC は 2003 年 6 月 26 日、食品衛生法第 10 条（新規指定要請時は第 6 条）の規定に基づき添加物として指定されたが、2001 年 3 月 27 日食発第 115 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知により通知された「保健機能食品であって、且つ、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準の改正に関する指針」に基づいて要請がなされたため、法第 11 条第 1 項（新規指定時は第 7 条第 1 項）の規定に基づき、“保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない”との使用基準が設定され、ADI は 21 mg/kg 体重/日とされた（1-1）。

HPMC は使用基準が限定されているため、海外で認められている広い範囲の一般食品に使用することが不可能であることから、使用基準を「保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない」との規定を削除し、一般食品への使用を許可頂くよう要請する。

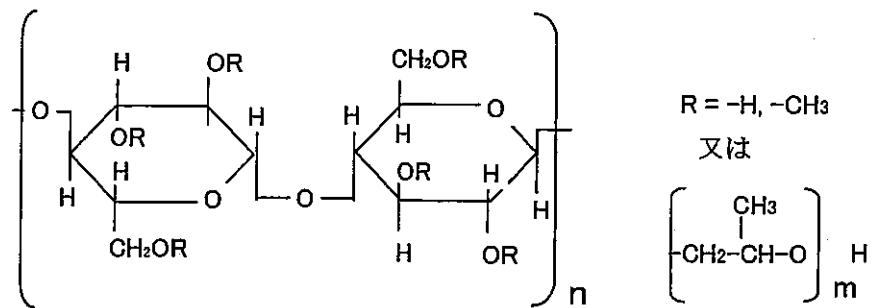
## 2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

### (1) 起源又は発見の経緯

HPMC は、セルロース繊維を、水酸化ナトリウム、塩化メチル、プロピレンオキシドと反応させることにより調整される。その後、精製、粉碎される。アルキル化とポリマー鎖長の程度は使用用途により異なる（2-1）。

HPMC の出発原料であるセルロースは植物細胞壁の主要構成成分で植物体の 1/3 を占めており、地球上で最も多量の炭水化物である。セルロースは酸や消化酵素により加水分解されにくく、吸水性を示す。セルロース分解酵素セルラーゼは、カビや細菌、高等植物の種子の発芽時、反芻動物のルーメンの菌叢などに広く分布している。セルラーゼはヒトの消化酵素には含まれていないが、食物中のセルロースは腸内細菌により一部分解される（2-2、2-3）。

HPMC はヒドロキシエチルセルロース、HPC、MC、セルロースガムなどとともに精製パルプを原料とする化工セルロースに分類され、これらは増粘剤、懸濁剤、フィルム形成剤、安定剤、乳化剤、皮膚軟化剤、結合剤、水分保持剤として、多様な医薬品、食品、化粧品、日用品等に使用されている（2-1）。以下に HPMC の化学構造式を示す。



化工セルロースの歴史は古く、1972 年には、セルロース及びその誘導体の食品添加物としての安全性に関して、1920 年～1972 年の公表論文が概説されている他（2-4）、MC は FDA により GRAS (Generally Recognized As Safe) と認められており、日本においても MC は昭和 35 年 9 月 10 日、食品添加物として指定されている（規則別表 1 の食品添加物）。

HPMC は 2003 年 6 月に新規添加物と承認されたが、現行の使用基準は前述したように「保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない」とされている。

### (2) 海外における規制

#### 1) JECFA における評価

HPMC は第 10 回（1966 年）JECFA 会議にて初めて評価された後、第 17 回（1973 年）、第 25 回（1981 年）、第 28 回（1984 年）、第 29 回（1985 年）、第 35 回（1989 年）会議で再評価された。ADI は「特定しない」（not specified）とされている。

#### ① 第 10 回 JECFA 会議での評価<sup>(2-5)</sup>

全ての化工セルロースはその代謝経路や胃腸管から吸収されない点で類似しており、ADI は総セルロースエーテル類として設定出来ると評価された。第 9 回 JECFA で

は、HPMC は、その様々な置換基・粘度によるタイプ間での規格の相互関係が確かでなかったため、評価は延期されたが、この問題が解決され、第 10 回会議の評価によってモノグラフが作成された。ADI は総化工セルロース（HPMC 以外に、CMC-Na、MC、メチルエチルセルロース）の Group ADI として、0-30 mg/kg 体重/日と設定された。この値は、食事療法において、またはカロリー制御の目的で使用する場合には、設定した ADI を超えても良いとされている。

### ② 第 17 回 JECFA 会議での評価<sup>(2-6)</sup>

ADI が総化工セルロースの Group ADI として 0-25 mg/kg 体重/日と設定され、この値は、食事療法において、これらの添加物のカロリーがないという特徴を活用することを主要な目的として使用する場合には、設定した ADI を超えても良いとされている。

ヒトでは消化管からほとんど吸収されず、使用タイプは異なるが、短期及び長期投与安全性試験において毒性は認められていない。

### ③ 第 35 回 JECFA 会議での評価<sup>(2-7)</sup>

これまでの報告に追加されたデータは、ラット盲腸重量等に及ぼす HPMC の影響(4-5)、MC、CMC の催奇形性試験、変異原性試験に関する報告であるが、これらの結果は、化工セルロースは低毒性であるというこれまでの委員会の結論に反しないものである。

HPMC を始め、その他の化工セルロースについて、長期投与試験及び発がん性試験が行われ、いずれにおいても変異原性や発がん性は認められていない。繁殖毒性、催奇形性試験では、HPC、MC、CMC-Na について報告されており、これらにおいても毒性は認められていない。

ヒトに関する新しい報告では、5 g/人/日で化工セルロースによる緩下作用を示している。より高用量では、下痢を訴えた被験者と便秘を訴えた被験者がいると報告されている。ヒトにおける試験では 30 g/人/日を超える投与を行っていないが、一般に、1 日あたり 30 g が食物繊維全体の安全上限摂取量として推奨されている。

以上より、ADI は「特定しない」(not specified) と結論されている。但し、これら化工セルロースを食品添加物として使用する場合には、緩下作用を考慮に入れる必要があるとされている。

## 2) 米国

21 Code of Federal Regulations (米国連邦規則集、CFR、2004 年) の §172.874 (2-8) に収載されており、食品原料として GMP に従い使用される場合、HPMC は直接食品添加物 (direct food additive; DFA) として承認されており、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、懸濁剤または増粘剤として多種の食品に使用されている。また Food Chemicals Codex (米国食品添加物公定書) (2-9) にも規格が収載されている。間接食品添加物 (indirect food additive; IFA) としては、食品の製造、加工、包装、輸送または保存において、粘着成分やポリマー被覆剤として使用されている。

<21 CFR §172.874> HPMC<sup>(2-8)</sup>

食品添加物である HPMC (CAS Reg. No. 9004-65-3) は、下記の場合であれば、食品安全に使用することができる。但し、これらの条件を満足していない食品は除外する。

- (a) 食品添加物が、公定書に規定した定義と規格に適合していること。
- (b) この食品添加物は GMP に従って、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤または粘稠化剤として使用されること。
- (c) この食品添加物を安全に使用するために、本法の一般条項に規定した表示要件に加えて、食品添加物の容器に十分な使用説明を含む表示を明記することにより、本セクションのパラグラフ (b) に規定してある制限条項に適合する最終製品を提供するものとする。

[42 FR 14491, Mar. 15, 1977, 47 FR 38273, Aug. 31, 1982 で改正]

3) 欧州

ヨーロッパにおいて、HPMC は食品添加物及び医薬品添加物として認可されており、E464 としてその使用基準が Official Journal に規定されている (2-10)。食品添加物では、使用用途が広い分類に入っている (付属書 I 及び V)。

付属書 Iにおいては、HPMC は一部の食品を除き一般食品に GMP のもとで使用することができる食品添加物とされている。一部の食品への使用制限は、品質確保の観点から定められたものであり、衛生規制としての安全性に基づく使用制限ではないと考えられる。

付属書 Vにおいては、“carriers”（担体）としての使用について記載されており、HPMC は使用用途の制限はされていない。これは、担体または担体溶媒で、食品添加物の取扱い、応用または使用を容易にするために、その技術的機能を変えずに、溶解、希釈、分散またはそれ以外の形で物理的性状を改質するために使用される事に由来する。

(3) 海外における HPMC の使用状況

1) 一般食品

欧米では HPMC や MC の特性を利用して多くの食品に添加物として使用されているが、HPMC の持つユニークなゲル特性は特に食品の改質に役立つとされている。以下に HPMC、MC 等、セルロース誘導体の利用される特性を示した (2-11)。

i) 可逆的な熱ゲル化性

50~90°Cでゲルをつくり、低温ではゲル現象は無くなり、粘性を示す特性を持っている。この現象は可逆的である。

ii) 結合性

ベジタリアンバーガー、オニオンリング、成形ポテト等カッティングした野菜の結合剤として優れた結合性を示す。

iii) 空気連行性

ホイップされたトッピングやムース等のようなきめ細かい泡をつくる空気連行性

に優れている。マイクロゲルを形成することで細かい泡の保持を可能にする。

iv) 粘性

低粘度グレードから高粘度グレードまで幅広い粘性を持っており、食品の増粘剤として利用される。

v) 水和の遅延性

フォーミュレーションの温度を調節することを可能にし、缶詰のスープ、ソース、肉汁等の処理時間を短縮する特性を利用して工程の短縮を可能にする。

vi) 凍結、解凍の安定性

HPMC の水分移動が少ないことを利用して、食品の凍結・解凍の安定性を向上する。

vii) 表面張力

HPMC 等の水の表面張力を下げる特性はホイップ乳化等に利用され、シャーベット、サラダドレッシングのような乳化を必要とする食品に利用される。

viii) 乳化の安定性

HPMC 等の表面張力、造膜性は乳化された油等の表面に弾力性のある膜をつくり、油の小滴が合体することを防ぐ。この特性がサラダドレッシング等に利用される。

次に、利用されている食品について記す（2-12）。

i) ベーカリー製品

成分の均質化、油と水の乳化性等を利用し、ベーカリー製品の強さや柔軟性を改善し、保管による変質を防ぐ。また油で揚げたケーキやペストリーでは、油の吸収に対するバリヤー効果を発揮して製品中の油を減少し、油の摂取量を減少させる効果がある。

ii) 飲料

スムージーのような氷晶のコントロールとして、またカプチーノの安定した泡の提供や、非イオン性、酸に対する安定性を利用して栄養飲料にも利用される。

iii) 菓子

表面のつや、アイシング、コーティングに利用され、クリーミーな生地、伸張性の改善、弾性の改良等幅広く利用されている。

iv) デザート食品

プリン、カスタード、アイスクリーム、シャーベット、ムース等にクリーム状の特性を与えること、泡の安定性、空気の連通性等を利用して製品の改質に利用される。

v) サラダドレッシング、マリネ食品

HPMC 等の乳化性を利用して低カロリーあるいはカロリーを減少しているドレッシングに使用することで、口当たりの良いクリーム状のドレッシングがつくられる。また酢、トマトペースト、レモン果汁のような酸性成分を含む食品にも酸に対する安定性が利用されている。

vii) スープ、ソース、肉汁等

HPMC 水溶液の高温ゲル化性は熱い液体中でも増粘剤、安定剤として利用される。

viii) その他の食品

バッター食品、押し出し成形される食品等に油の分離防止、水分の保持、成形食品の形保持の目的で利用される。

以上のようにセルロース誘導体、特に HPMC はその特性を利用し、多くの食品に使用されている。

2) ダイエタリーサプリメント

欧米ではダイエタリーサプリメントの市場は大きく、その中でもカプセルを用いた剤型が多く見られる。ニューヨーク(米国)とハンブルグ(ドイツ)で入手したこれらの商品で HPMC カプセルを用いたカプセル剤型の商品の例を表 1、表 2 に記した。HPMC カプセルは元来ベジタリアンを対象として使用されてきたが、BSE 発生後さらに拡大している(シオノギクオリカプス社聞き取り調査結果)。また、カプセルに充填される成分としてはビタミン類、ミネラル類、植物抽出物、ハーブ類等が多く、その組成は多岐にわたっている。

表 1. 米国で HPMC カプセルを使用しているダイエタリーサプリメントの例

No	商品名	会社名	主成分	1 日摂取 カプセル量	カプセル 号数
1	Flora Zyme	The Ukimate Life	FOS(オリゴ糖)	4~7	1
2	Vital Life Vitamin B <sub>6</sub>	Klaire Laboratories. Inc.	Vitamin B <sub>6</sub> (塩酸ピリドキシン)	1	1
3	MULCH CHELATD BORON 3mg	Solgar Vitamin and Herb	ホウ素	1	1
4	SUPER B-50	Natural Organics Laboratories. Inc.	ビタミン B <sub>1</sub> 、B <sub>2</sub> 、B <sub>6</sub> 、B <sub>12</sub>	1	1
5	Wild Yam	NATURE'S ANSWER. Inc.	野生ヤマノイモ (ジオスゲニン)	1	1
6	CHOLINE VEGICAPS	Solgar Vitamin and Herb	コリン (重酒石酸コリン)	1~3	1
7	VERRY ·GINKGO EYEBRIGHT COMPLEX	Solgar Vitamin and Herb	ビタミンA	2	2
8	FOUMULA VM-75	Solgar Vitamin and Herb	ビタミン A、C、D、E、B、B <sub>12</sub>	2	2
9	KYOLIC	Wakunage of America Co.,Ltd	ニンニク抽出粉末	4	2
10	GREEN STUFF	Gary Null's and Associates	クロロフィル、マグネシウム、カリウム、etc	6	3

表2. ヨーロッパで HPMC カプセルを使用しているダイエタリーサプリメントの例

No	商品名	会社名	主成分	1日摂取 カプセル量	カプセル 号数
1	ANTI ACNE	Rio Health Direct (UK)	チョウセンニンジン	1	0
2	ANTH OGENOL	INC Agency by Loosdrect, Holland	抗酸化物質 (Oligomere Pro-Cyanidine)	2	1
3	ANAN AS	Herba Vitalis (Germany)	ビタミンE	2	0
4	NOPA L+C	Herba Vitalis (Germany)	ビタミンC	2~4	0

さらに錠剤の 1) 硬度の向上、2) 摩損度の低下、3) 着色 等の目的で HPMC でフィルムコーティングを施した錠剤も多く見られる。フィルムコーティングには専ら HPMC が使用されているが、その特徴は

- 1) 水溶液でコーティングすることが可能なこと
- 2) 少量でフィルムコーティング錠ができること
- 3) 分子量の低い HPMC を使用することで短時間のコーティングが可能なこと

等が挙げられる。HPMC 等、セルロース系のフィルムコーティングは基本的には錠剤に対し 3%程度のコーティングを施すこと

- 1) 錠剤の粉立ち、摩損の防止
- 2) 錠剤の硬度の向上
- 3) 錠剤成分の安定性の向上
- 4) 錠剤の滑性の向上

等の目的を達成することができる (2-13)。

### 3) 主たる HPMC の用途としての硬カプセルの消費量

HPMC カプセルは主としてベジタリアンを対象に市場が形成された経緯があり、その最大の使用国である米国での HPMC カプセルの使用量は約 40 億カプセルと推定している（公式な統計は無いがメーカー、ユーザーの聞き取り調査からの推計 2003 年度）。この使用量は米国における食品用カプセル、240 億カプセルの約 17%に相当する。また、欧州での食品用力カプセル消費量は約 100 億カプセルと推定され（同上、聞き取り調査）、HPMC カプセルは食品用硬カプセルの約 23%、23 億カプセルと推定している。これらは主にベジタリアンを対象に使用されているが、BSE 問題の発生以降、欧州では HPMC カプセルの使用量は徐々に拡大していると推定している。

一方、我が国における硬カプセルの市場は年間 140 億カプセルと推定され（2-14：2003 年度シオノギクオリカプス社社内資料、医薬品統計資料およびユーザーの聞き取り調査）、このうち医薬用硬カプセルは 100 億カプセル、食品用は 40 億カプセルである。HPMC は 2003 年 6 月に食品添加物として指定されたが、その使用が保健機能食品に限定されているため、2003 年および 2004 年度に出荷された食品用力カプセル数は各々約 90 万カプセル弱、1600 万カプセル強と少量である。HPMC カプセルの用途が一般食品用に拡大され、欧州並みに用いられる場合を想定すると、食品用 HPMC カプセルの市場は約 9 億カプセルとなる（2003 年度食

品用カプセル市場規模：40 億カプセル、欧州において食品用 HPMC カプセルが食品用硬カプセル全体に占める割合：23%）。

C

C

### 3. 有効性に関する資料

HPMC を新規食品添加物として要請した際に提出した“HPMC に関する資料概要”と同じ内容を下記に記載する。但し、(1) 一般食品分野における有効性 (p.11) と (2) 1) ① プランカプセルとの比較 (p.15) は新規に追加する。

#### (1) 一般食品分野における有効性

##### 1) 肉汁ソース (Gravy) への利用<sup>3-1)</sup>

HPMC の水溶液は加熱時にゲル化して増粘するため、肉汁ソースに HPMC を添加すると電子レンジ調理等の加熱調理時に肉汁スープの粘度が低下せず、素材に載せられた肉汁スープが素材からこぼれ落ちず、調理食品の美観を向上させる。

### 実験

增粘剤として、とうもろこしデンプン（対照品：Control）、とうもろこしデンプン+0.4%CMC、とうもろこしデンプン+0.2%キサンタンガム（Xanthan）、とうもろこしデンプン+0.35%HPMC 中粘度品（K4MFG）、とうもろこしデンプン+0.15%HPMC 高粘度品（K100MFG）を使用したチキン肉汁ソースをつくり、これらの肉汁を逆さまにしたプラスチック製皿に載せ、900W の電子レンジで加熱したときに加熱開始から肉汁が皿からこぼれ出すまでの時間（Microwaving time before runoff, sec）を測定した。

### 結果

結果を図 1 に示す。対照品、CMC やキサンタンガムを添加した肉汁ソースが 30 秒以内に皿からこぼれ出すのに対して、HPMC を添加した 2 つの肉汁スープは 90 秒経過しても皿からこぼれ出すことはなかった。

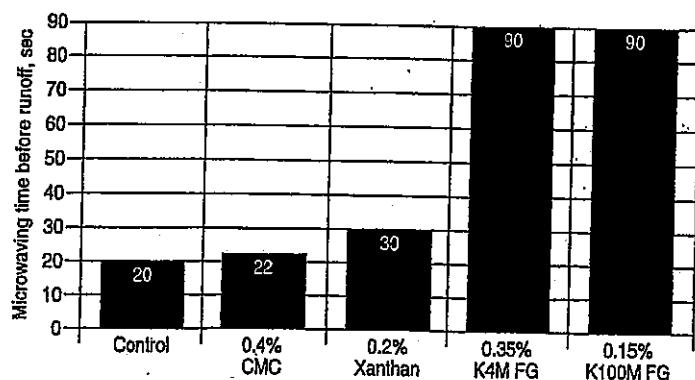


図 1. HPMC、CMC 及びキサンタンガムを添加したチキン肉汁ソースのこぼれ出し（電子レンジ加熱）

## 2) ベーカリー食品の砂糖被覆物 (icings) への利用<sup>3-2)</sup>

HPMC は高濃度の砂糖水溶液との相溶性が良いことから、ベーカリー食品の砂糖被覆物の安定化剤として使用され、砂糖被覆物の柔軟性 (pliability) を向上させ、食感 (mouthfeel) 、被覆時の伸展性 (spreadability) 、美観 (appearance) 及び耐乾燥性を改良する。

### 実験

表 1 の配合組成の砂糖被覆物をつくり、これをチョコレートケーキに被覆させたものを室温で一昼夜放置し、これらを 6 人の評価者に試食させ、クリーミー性 (creaminess) 、柔軟性 (smoothness) について、+5 (ふわふわ感 [fluffy]、メレンゲ風) 、0 (クリー ミー [Creamy]、なめらか [smooth]、柔軟 [pliable]) 、-5 (歯ごたえがある [chewy]、 粘りがある [tough]、硬い [firm] ) の指標でテクスチャーを評価した。安定化剤には MC 及び HPMC の数種類のタイプを使用し、安定化剤を入れないものを対照品として比較検討した。

表 1. 砂糖被覆物の配合組成

組成物	重量%
粉末砂糖	82.0
水	10.0
フルクトースコーンシロップ	8.0
安定化剤	0.1
合 計	100.0

### 結果

結果を図 2 に示す。HPMC 超高粘度品 (K100M) を除き、いずれの安定化剤も対照品に比べて、テクスチャーは改善されているが、その中でも HPMC 低粘度品 (E15LV) が最も良好であり、同程度の粘度タイプである MC (A15LV) に比べてもテクスチャー評価は優っていた。

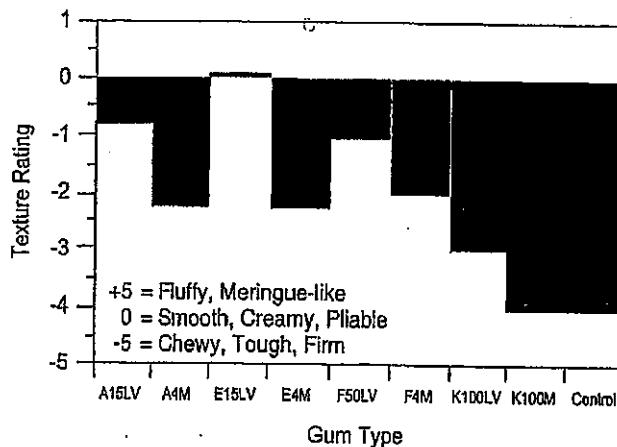


図 2. 砂糖被覆物の評価結果

### 3) ケーキ類への利用<sup>3-3)</sup>

ケーキ原料に HPMC を添加することにより、ケーキのボリューム感をアップするとともに保水性を向上させることができる。

### 実験

表 2 にあるチョコレートケーキの配合表をもとにさらに HPMC(小麦粉重量に対して 0~4%) 及び添加水[Added Moisture] (小麦粉重量に対して 0~30%) を加えて、バッターを調整し、電子レンジによりケーキを焼き、ケーキの高さ及び圧縮力(自動圧縮装置を用い、ケーキを 2 mm/秒の速度で 10 mm 圧縮した際の圧縮力)を測定した。

表 2. チョコレートケーキの配合表

組成物	重量%
水	40.04
砂糖	21.95
小麦粉	19.50
可塑性油脂	8.09
ココア	3.66
ドライミルク	2.44
乾燥卵	2.44
ベーキングパウダー	0.78
塩	0.44
バニラ	0.44
ベーキングソーダ	0.22
合 計	100.00

### 結果

図 3 はチョコレートケーキについて HPMC 添加量及び添加水とケーキの高さの関係をプロットしたものである。この結果から HPMC はケーキのボリュームアップに有効であり、HPMC2% 添加でケーキ高さが最大となることがわかる。

図 4 はチョコレートケーキについて HPMC 添加量とケーキ圧縮力の関係をプロットしたものである。この結果から HPMC 添加量を 2.5% 以上にすることにより、圧縮力が減少し、HPMC がケーキの柔らかさの向上に寄与することがわかる。

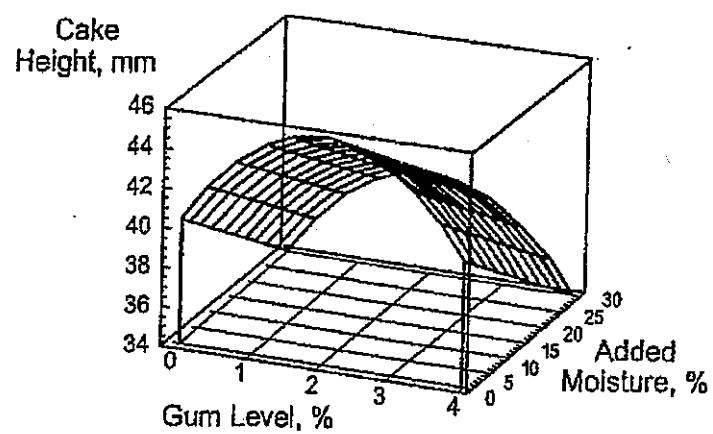


図 3. HPMC 添加量 (Gum Level)、添加水とケーキ高さとの関係

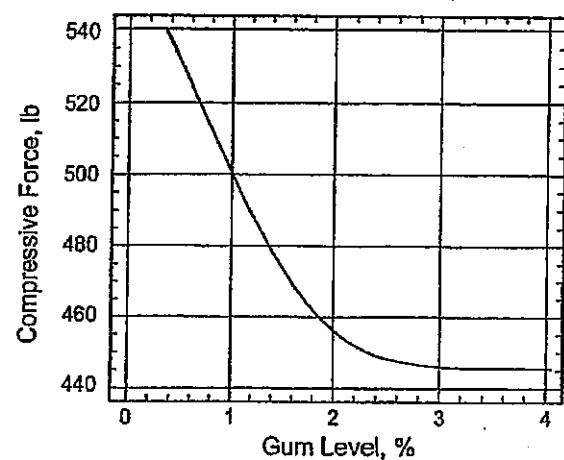


図 4. HPMC 添加量とケーキ圧縮力との関係

## (2) ダイエタリーサプリメント分野における有効性

### 1) カプセル基剤への使用

#### ① プルランカプセルとの比較

HPMC およびプルランとも多糖類に属する物質であり、非たんぱく質である点では同じであり、いずれも水に溶け化学的に安定な化合物である。プルランカプセルは、10~15% 程度の水分を有しており、その水は可塑剤様な働きをしているため、カプセル剤皮中の水分が 10%以下に低下すると、割れやすい性質を有している。そのため、水で分解しやすい物質（ビタミン C など）の製品化や、水を吸収しやすい物質（多くのハーブ成分にそのような性質がある）の製品化には適していない。一方、HPMC カプセルでは剤皮中の水分は 7%以下と低く、さらに水は可塑剤様の作用を有していないため、例え 1%まで水分値が低下しても、強度が落ちない性質を有している（下図）。そのため、水に不安定な物質の製品化が可能になるだけでなく、充填する物質の水に対する吸収能の情報や製品の保管時の湿度制御など、従来製品化にあたって必要とされた情報や技術が不要となる。そのため、高品質な製品をより迅速かつ簡便に提供可能になる。

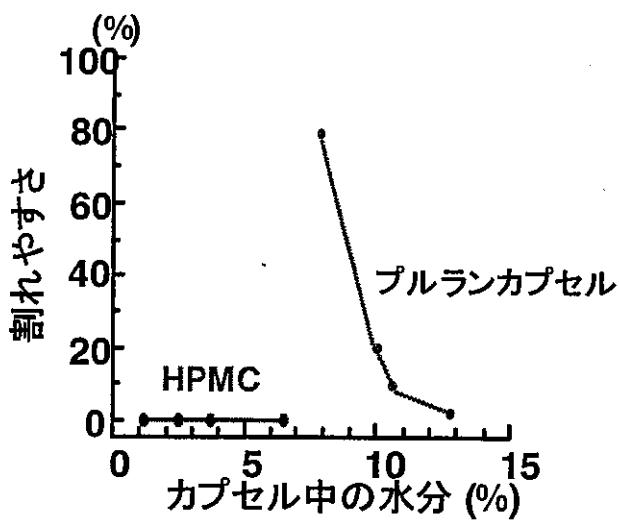


図. カプセル中水分含量と割れやすさ

#### ② ゼラチンカプセルとの比較

日本国内では医薬品添加物として HPMC の使用が認可されており、Ogura らが、カプセル製剤への使用について、ゼラチンとの比較について報告している（3-4）。

硬カプセルは、薬物の服用単位量を収容し、かつ薬物の不快な味や臭いをマスクして飲みやすくすることを目的として開発され、現在錠剤に次ぐ主要な経口投与製剤である。ゼラチンを基剤とする従来品では、通常含水率 13~15 %であるため、加水分解されやすい薬物には使用が困難である。また、ゼラチンのアミノ基と反応して着色するものや、蛋白に架橋構造を形成してカプセルを不溶化させるものがある。宗教上の理由から、豚や牛のゼラチンを拒否する人も存在する。これらの問題点の解決に、HPMC を始めとするセルロース誘導体、デンプン、ポリビニルアルコール/酢酸ビニルなど、様々な高分子を用いた

カプセルの開発が進んできた。

HPMC カプセルは、ゼラチンのような反応基を持たないため、充填する薬物との相互作用の可能性が低く、カプセル自身が低含水率（4~6 %）であるだけでなく（表 1）、製剤の水分含量を下げても機械的強度が低下しないため（図 1）、水に不安定な薬物に適している。成分は、基剤である HPMC と、剤皮中のごく少量のカラギナン（ゲル化剤）、塩化カリウム（ゲル化助剤）及び着色剤などからなる。

ゼラチンカプセルが低温水に難溶であるのに対し、HPMC カプセルは 10°C 程度の低温でも速やかに溶解する。

表1 HPMCカプセルとゼラチンカプセルの錠皮の特性比較

項目	HPMCカプセル	ゼラチンカプセル
含有水分	4~6 %	13~15 %
透湿性	小さい	小さい
透気性	大きい	小さい
プロテアーゼの影響	なし	あり
メイラー反応	なし	あり
熱変形	約80°C以上	約60°C以上
光変性	なし	あり
水への溶解性	室温で溶解	室温で不溶
帯電柱（静電気）	小さい	大きい

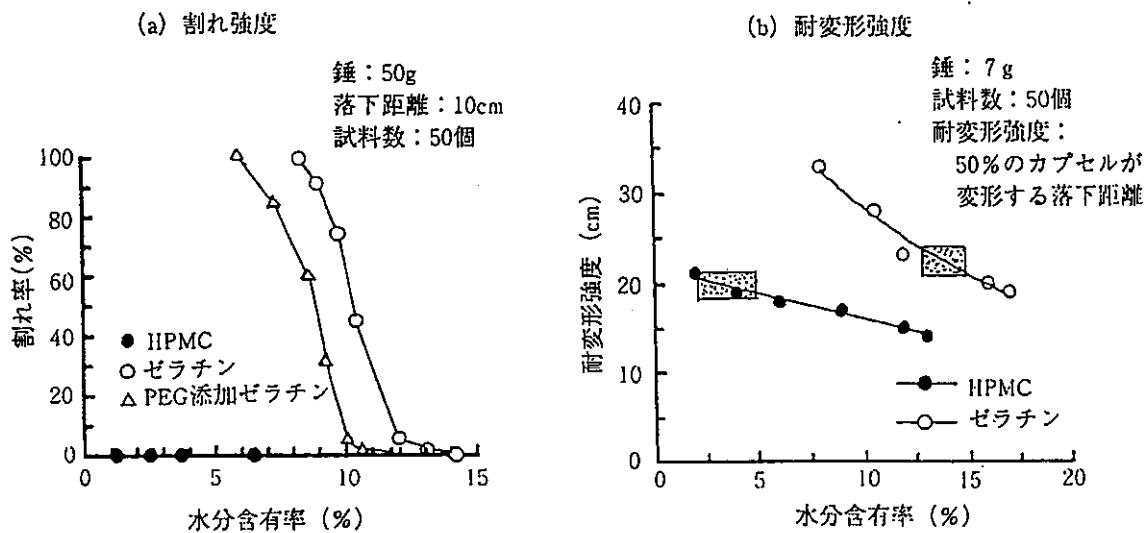


図1 カプセル水分含有率と強度の関係

さらに Ogura らは、主に小腸上部から吸収されるセファレキシン(CEX)を選び、HPMCカプセルとゼラチンカプセルの製剤を調整し、生物薬剤学的特性として溶出性及び吸収性を比較した。

#### ア) カプセルの溶出性

両カプセル剤の溶出特性を詳しく調べるため、各種 pH で日局パドル法による溶出試験を行った。

pH 1.2(日局第1液)とpH 4.0では両カプセルの溶出性に本質的な差はみられなかった。また、pH 6.8(日局第2液)の場合、両カプセルとも 20 分でほぼ 100 % 溶出するが、HPMCカプセルでは、約 5 分程度の溶出のラグタイムが観察された(図2)。そこで、カリウムイオンを含まない pH 6.8 の種々の緩衝液と水を試験液に用いて溶出試験を行ったところ、いずれの場合も溶出の遅延はまったく認められなかった。

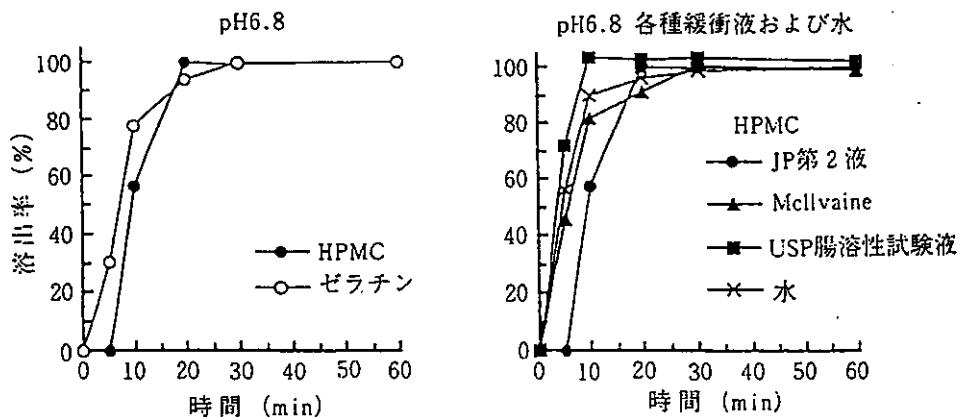


図2 CEX 250 mg を含有する HPMC カプセルとゼラチンカプセルの溶出性

この結果から、日局第2液の場合は、カリウムイオンによって剤皮中にわずかに添加

されたカラギナンのゲル化が保持され、溶出の遅れが生じたと推察された。このゲルの膜は、触れるだけで壊れるようなきわめて脆弱な膜であることや消化管内のカリウムイオンは少ないと考慮すると、溶出試験液としては後発医薬品の生物学的同等性試験に採用されている希釈 McIlvaine 緩衝液 (pH3.0～7.5 : 0.05 mol/l リン酸一水素ナトリウムと 0.025 mol/l クエン酸を用いて pH を調整する) や USP の腸溶性製剤の試験液 (pH6.8 : 0.2 mol/l リン酸三ナトリウムと 0.1 mol/l 塩酸=1:3) など、カリウムイオンを含まない試験液を用いる方が実際的と考える。

#### イ) CEX の吸収に及ぼす牛乳の影響

牛乳中の HPMC カプセルの溶出性が低下したことから、ビーグル犬を用いて CEX の吸収に及ぼす影響を検討した。

CEX 75 mg を含有する HPMC カプセルとゼラチンカプセルを調整し、6 頭のビーグル犬に牛乳 50 ml とともに経口投与し、血中濃度推移を比較した。その結果、平均血中濃度推移から両カプセルの吸収性に全く差はみられなかった（図 3）。この結果から、牛乳中ではカラギナンのゲル化が保持され、HPMC カプセルの *in vitro* の溶出性は低下するが（図 4）、消化管内ではこの膜が存在しても胃の運動などの機械的刺激によって崩壊するため、CEX のように吸収部位が小腸上部である薬物の場合でも吸収性に全く影響がないことが確認された。

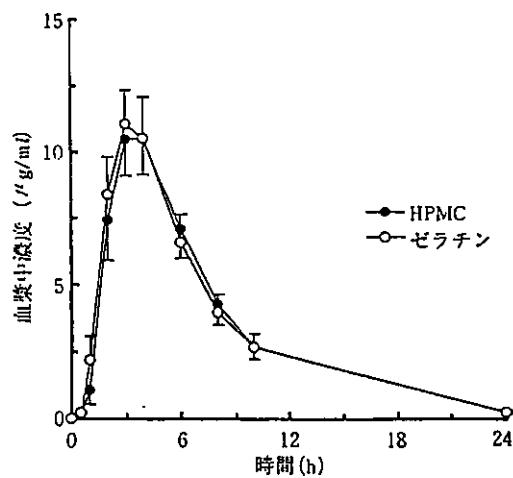


図 3 HPMC カプセルで調整した CEX カプセルの吸収に及ぼす牛乳の影響

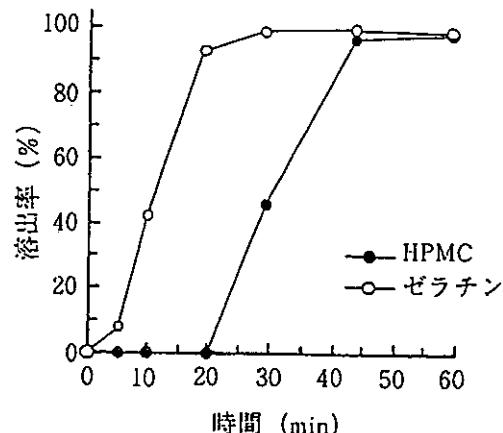


図 4 CEX 75 mg を含有する HPMC カプセルとゼラチンカプセルの牛乳中の溶出性（日局パドル法）

## ウ) 製剤への応用

薬物の中には、保存中にゼラチンと反応してカプセルの不溶化や着色を起こす、あるいはカプセルの水分によって分解するものがあり、カプセル剤への製剤化を困難にすることがある。HPMCは化学的に不活性で薬物との反応を起こしにくく、低水分化が可能であることから、このような薬物の製剤化に適している。以下に、このような薬物をモデルに用いた製剤研究例を示す。

### A. ゼラチンを不溶化させる薬物

アルデヒド基を有するもの、分解しアルデヒドを発生させる薬物や添加物が、ゼラチンカプセルと反応してゼラチンタンパクに架橋構造を形成し、カプセルを不溶化させることがある。このようにしてできた不溶化膜は、消化管内の機械的な刺激や消化酵素などによって壊れるため、薬物の吸収性を低下させることはほとんどなかつた。その結果、米国ではFDAやUSPを含む官・学・産のワーキンググループが検討を行い、このような不溶化が生じた場合でも、消化酵素を添加して追加試験を行う二段階溶出試験(Two-Tiered Dissolution Test)を実施して、消化酵素を添加した試験液で溶出すれば吸収性に影響がなく同等であるとしている。

通常の製剤化研究では、このような不溶化が認められた場合、これを回避するため、不溶化機構の解明や安定化剤の検討が必要となるが、不溶化しないカプセルがその最善策であるといえる。松浦らは、HPMCカプセルの応用例として、マクロライド系抗生物質のスピラマイシンを充填したカプセルを60°C 75% RHという苛酷条件下に10日間無包装で保存したとき、ゼラチンカプセルでは崩壊しなくなつたが、HPMCカプセルでは崩壊性の変化が全く認められなかつた。これは、HPMCカプセルが不溶化回避のための有力な手段となる可能性を示唆した。

### B. ゼラチンと反応して着色する薬物

アスコルビン酸のようにカルボニル基を有する薬物をゼラチンカプセルに充填して高温・高湿下に保存すると、カプセル剤皮が褐色に変化する(写真1)。これはタンパク質であるゼラチンのアミノ基とアスコルビン酸が反応して起こるとされ、アスコルビン酸と $\alpha$ -アミノ酸との着色反応と同様の機構によると考えられる。このような薬物をゼラチンのカプセル剤として製品化する場合には、ゼラチンの低水分化や防湿包装などの製剤的工夫が行われる。しかし、このような反応基を持たないHPMCカプセルを用いると、外観的変化を著しく改善できる。たとえば、アスコルビン酸を含む粉末を充填したHPMCカプセルとゼラチンカプセルをポリエチレンの瓶に入れ(乾燥剤なし)、40°C 75% RHで2ヶ月間保存したところ、ゼラチンカプセルで観察された変化は、HPMCカプセルではまったくみられなかつた。なお、いずれの場合も、充填物の色の変化はほとんどなく、着色反応はゼラチンカプセルの剤皮中で起こることがわかる。

### C. 分解を受けやすい薬物

アスピリン(ASP)を単独でゼラチンカプセルに充填し、60°Cの苛酷条件下で2週間保存すると、カプセル表面にウィスカー状のサリチル酸(分解物)の結晶がみられ、

含量は85%以下に低下する。しかし、含有水分が少ないHPMCカプセルでは含量の低下は約5%程度でかなり安定化できる。さらに、部分 $\alpha$ 化デンプン(PCS)をアスピリンと1:1で添加すると、分解は2%程度まで抑制され、外観の変化もまったく認められなくなる(写真2)。ゼラチンカプセルは添加物に含有水分の多いトウモロコシデンプン(CS)や結晶セルロース(MCC)などを用いると、保存条件によっては水分が離脱して薬物の分解を促進させことがある。

HPMCカプセルは低分子ではあるがその水分はセルロースに吸着した水であるため、比較的離脱しやすい。したがって、水に不安定な薬物を安定化させるためには、カプセルから離脱した水分を吸着しやすい添加物を加えるか、乾燥剤とともに包装することが有効であるが、HPMCカプセルは割れにくいため、このような場合に適している。



写真1 HPMCカプセルによるアスコルビン酸製剤の着色変化の解消

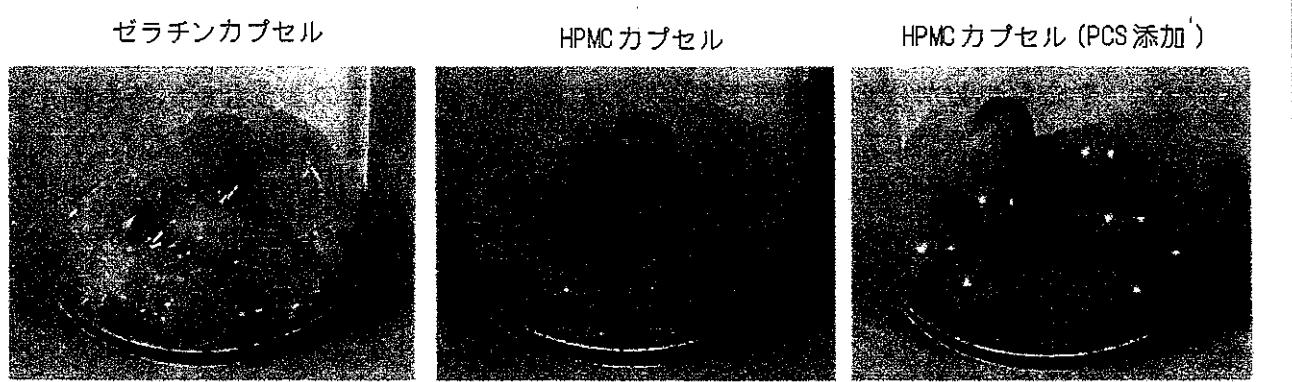


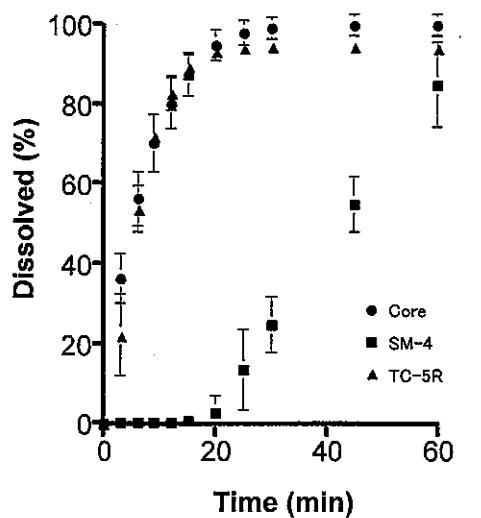
写真2 アスピリンカプセルを苛酷条件下で保存したときの外観変化

## 2) コーティング剤への使用

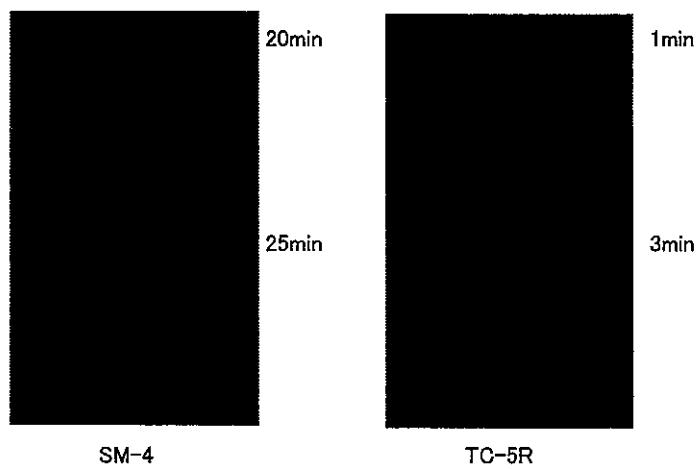
TC-5R (HPMC) でコーティングしたリボフラビン錠の溶出特性を核錠およびSM-4(メチルセルロース；MC) コーティング錠と比較した(3-5)。

SM-4(MC) コーティング錠は溶出開始まで約20分のラグタイムが見られた(下図)。コーティング皮膜がキャッピング様に剥離する挙動を示した(写真)。

TC-5R (HPMC) コーティング錠は核錠の溶出とほぼ同様の溶出挙動であり、ラグタイムは見られなかった(下図)。また、SM-4 (MC) でみられたコーティング皮膜がキャッピング様に剥離する挙動は、TC-5R (HPMC) コーティング錠では見られなかった(写真)。本試験から、溶出のラグタイムをもつSM-4 (MC) コーティング錠と比較して、TC-5 (HPMC) コーティング錠は溶出挙動が核錠とほぼ同様であることから、速やかな薬効をもたらす製剤であると考えられる。



Dissolution Profiles of MC and  
HPMC Coated Tablets



Dissolution Process of MC and HPMC Coated Tablets

(3) 食品中での安定性

1) 空カプセルの安定性

HPMC の空カプセルについて、保存期間 24 ヶ月まで、吸湿性、割れ、酸溶解性を評価した結果を以下に示す (3-6)。なお酸溶解性の「終点」は全てのカプセルが崩壊する時間を表す。

重量、水分量、割れ、酸溶解性試験とともに、全ての Lot について保存期間中の変化はみられず、HPMC 空カプセルの安定性が極めて高い事が確認された。

HPMC空カプセルの安定性データ

Lot No.	保存期間(月)	重量(g)	水分量(%)	割れ(%)	酸溶解性試験	
					開口時間	終点
					(min)	(min)
A183B5	0	9.35	3.9	0	3.0	<8.3
	6	9.33	3.9	0	3.0	<11.4
	12	9.35	4.0	0	3.2	<8.4
	18	9.34	4.3	0	3.2	<11.9
	24	9.41	4.7	0	3.2	<13.1
A183C2	0	8.88	3.6	0	3.0	<8.0
	6	8.91	3.5	0	3.0	<9.0
	12	8.93	3.7	0	3.0	<6.8
	18	8.96	3.9	0	2.9	<7.5
	24	8.98	4.1	0	3.0	<9.3
LL0024	0	6.11	4.1	0	3.6	<8.6
	6	6.12	4.3	0	4.0	<7.6
	12	6.11	4.4	0	3.8	<8.8
	18	6.09	4.6	0	3.6	<8.6
	24	6.15	4.8	0	3.5	<9.6
SS0190	0	2.69	4.4	0	6.0	<14.6
	6	2.68	4.4	0	6.7	<11.5
	12	2.68	4.7	0	6.1	<10.3
	18	2.68	4.8	0	6.0	<13.6
	24	2.71	5.1	0	6.6	<13.7
A193B1	0	9.57	4.6	0	3.5	<10.2
	6	9.72	4.7	0	3.8	<12.0
	12	9.70	4.9	0	3.5	<17.2
	18	9.71	5.1	0	3.5	<17.4
	24	9.72	5.5	0	3.7	<14.8

保管条件：20-25°C、RH48-60% (ただし、アルミニウムラミネートのポリエチレン袋、ヒートシール

重量：カプセル100個の総重量

水分値：約1グラムのカプセルを105°C、2時間乾燥時の重量減少

割れ：カプセル100個を重ならないように並べ、60PSIで元の外径の55%の厚さで15秒間加圧した。

割れ率 (=100個中、割れた個数)

酸溶解性試験：0.5%塩酸(37°C)中での平均開口時間と終点 (n=20)

終点は最大崩壊時間を表し、全てのカプセルが崩壊する時間。

## 2) コーティング製剤の安定性

HPMC のフィルムコーティング硫酸亜鉛錠剤について、保存期間 3ヶ月まで、重量、硬度、崩壊速度を評価した結果を以下に示す（3-7）。

重量、硬度、崩壊時間とともに、ペトリ皿中湿度 30、55%での保存期間中の変化はみられず、HPMC フィルムコーティング剤による錠剤の安定性が極めて高い事が確認された。

HPMC フィルムコーティング硫酸亜鉛錠剤の安定性

保存条件（湿度）	保存期間 (週)	保存容器	重量 [g] (変動係数)	硬度 [kg]	崩壊時間 [min]
30 %	0	ピン	0.2960(1.90)	7.80	6.4
		ペトリ皿	0.2960(1.90)	7.80	6.4
	3	ピン	0.2892(1.90)	n.d.	5.4
		ペトリ皿	0.2546(2.16)	n.d.	6
	6	ピン	0.2778(2.15)	n.d.	4
		ペトリ皿	0.2477(2.80)	n.d.	6.1
	12	ピン	0.2407(2.50)	3.20	3
		ペトリ皿	0.2380(3.50)	0.25	6.2
55 %	0	ピン	0.2960(1.90)	7.80	6.4
		ペトリ皿	0.2960(1.90)	7.80	6.4
	3	ピン	0.2960(1.00)	n.d.	6
		ペトリ皿	0.2862(2.03)	n.d.	6.2
	6	ピン	0.2859(2.71)	n.d.	7
		ペトリ皿	0.2741(3.66)	n.d.	6.5
	12	ピン	0.2963(2.05)	4.21	6
		ペトリ皿	0.2800(3.90)	2.10	5.2

・n. d. : 測定せず

・硫酸亜鉛錠の処方：硫酸亜鉛7水和物を220.00 mg、無水乳糖を27.50 mg、Avicel PH101 27.50 mg、ステアリン酸マグネシウム-タルク (1:9) 1.00 mg/錠剤より成る。錠剤は8.1 mmの通常凹型パンチのシングルパンチ打錠機を用いて打錠した。

・硫酸亜鉛錠剤のコーティング：HPMC 2.673 g、エタノール（無水）60.75 ml、プロピレン glycol 0.668 g、トリクロロメタン60.75 ml、二酸化チタン3.645 g、タルク1.215 g、タートラジンFD C イエローNo 5 0.365 g。核錠1に対してコーティング溶液1を適用した。

・スプレーパンコーティング過程：パンを毎分50回転で回転させて行われた。錠剤を置き、コーティング懸濁液をパン中で回転する核錠にスプレーした。エアレス・スプレー系は圧力30 psiを適用した。この過程において、コーティングパンは空気によって35°Cに温められた。

・フィルムコーティング硫酸亜鉛錠剤の評価：重量変動はU.S.P. XXに従って測定され、変動係数 (c.v.) を算出した。コーティング錠剤の崩壊時間は、U.S.P. XXに従って測定された。機械的強度は、モンサント硬度計を用いて測定した。

#### (4) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

##### 1) カプセル製剤における影響

アスコルビン酸（以下 V.C と略す）及びリボフラビン（以下 V.B<sub>2</sub> と略す）、甘草抽出物を HPMC カプセルに充填し、HPMC が食品中の主成分に及ぼす影響について検討を行った（3-8）。

###### ① アスコルビン酸及びリボフラビン

HPMC カプセルに、V.C 及び V.B<sub>2</sub> を充填したカプセル製剤の安定性を、主成分含有量変化、外観、カプセル溶解性について試験を行った。

3 保存条件（温度/湿度；25°C/20 %、40°C/75 %、40°C/85 %）下で、一定期間（0、0.5、1 ヶ月）保存した後の、V.C または V.B<sub>2</sub> の含有量の変化を 3 ロットについて試験をした。V.C は日局第 13 改正のアスコルビン酸定量法のヨウ素滴定法により測定した。すなわち、本品の乾燥品を精密に量り、メタリン酸溶液(1→50)50 mL に溶かし、0.05 mol/L ヨウ素液で滴定した（指示薬：デンプン試薬 1 mL）。<0.05 mol/L ヨウ素液 1 mL = 8.806 mg C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>>

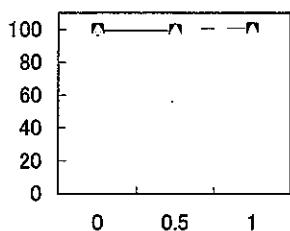
V.B<sub>2</sub> は蛍光による液体クロマトグラフ法により測定し、測定結果を主成分表示量の割合(%)として表した。

結果、3 保存条件下で 1 ヶ月まで、含量の変化は認められなかった。試験開始時及び保存 1 ヶ月後の主成分の平均値は、それぞれ V.C : 100.0 % → 99.7 %、V.B<sub>2</sub> : 98.5 → 98.8 % であり、有意な差はみられなかった。また、両者の標準偏差は、それぞれ V.C : 0.46 → 0.80、V.B<sub>2</sub> : 1.05 → 1.60 であり、HPMC カプセルは主成分の V.C 及び V.B<sub>2</sub> 含量に何ら影響を与えたかった。以上より、食品中の主要な栄養成分とは反応せず、その有用性が認められる添加物といえる。

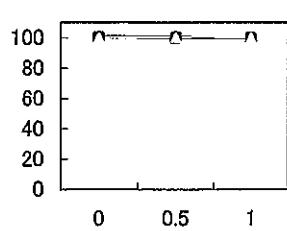
Cinal-Aカプセル(アスコルビン酸)安定性試験結果 規格値:93%以上107%以下

25°C-20%

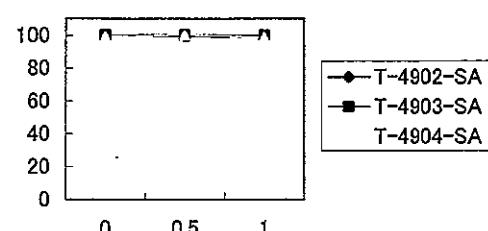
ポリエチレンボトル(シリカ入り)



ポリエチレンボトル

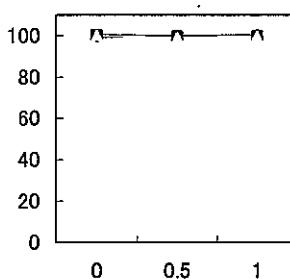


アルミニウム製袋

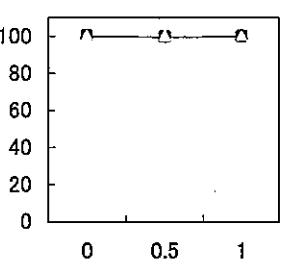


40°C-75%

ポリエチレンボトル(シリカ入り)



ポリエチレンボトル

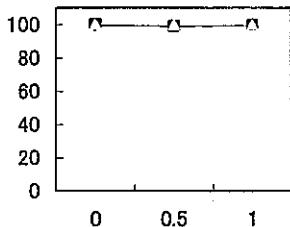


アルミニウム製袋

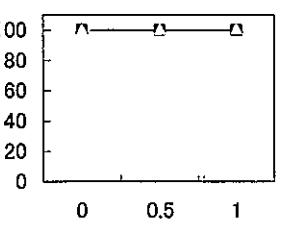


40°C-80%

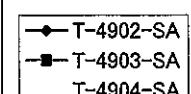
ポリエチレンボトル(シリカ入り)



ポリエチレンボトル



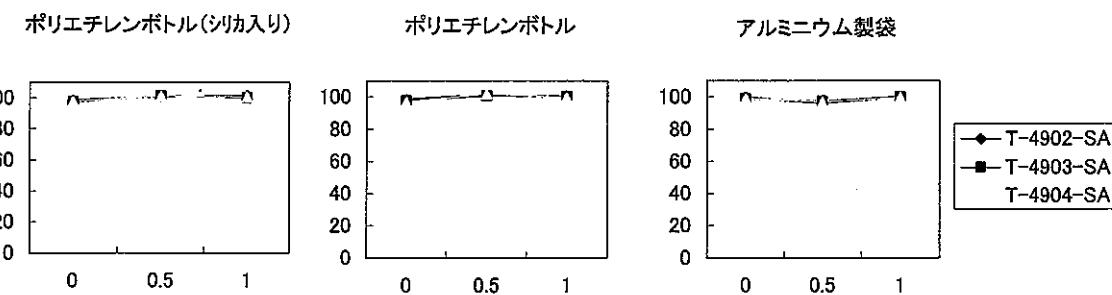
アルミニウム製袋



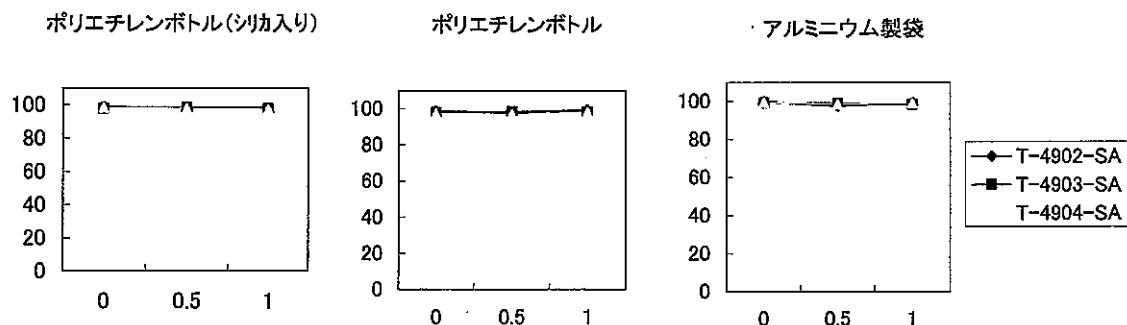
保存期間(月)

Cinal-Aカプセル(リボフラビン)安定性試験結果 規格値:90以上110%以下

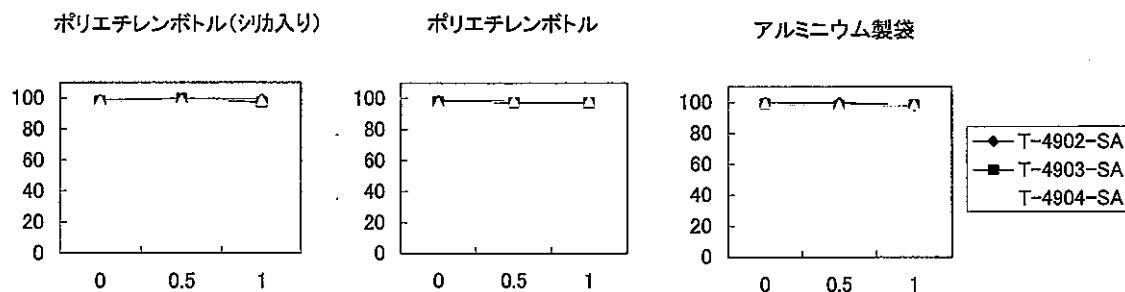
25°C-20%



40°C-75%



40°C-85%



保存期間(月)

Chinal-Aカプセル(アスコルビン酸)安定性試験結果 規格値:93%以上107%以下

保存条件 (温度-湿度)	包装	Lot No.	試験開始時						0.5ヶ月						1ヶ月					
			1回目	2回目	3回目	平均	標準偏差	変動係数	1回目	2回目	3回目	平均	標準偏差	変動係数	1回目	2回目	3回目	平均	標準偏差	変動係数
25°C-20%	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B5	99.4	99.6	99.5	99.5	0.12	0.12	99.9	100.0	99.9	99.9	0.06	0.06	100.2	99.9	100.1	100.1	0.15	0.15
	ポリエチレンボトル	T-4308-B5	100.4	100.2	100.2	100.2	0.15	0.15	99.7	99.9	99.8	99.8	0.10	0.10	100.6	100.5	100.6	100.6	0.06	0.06
	ポリエチレンボトル	T-4309-B5	100.1	100.1	100.0	100.1	0.06	0.06	99.8	100.1	99.9	99.9	0.15	0.15	100.3	100.1	100.3	100.2	0.12	0.12
	アルミニウム製袋	T-4307-BP	100.5	100.7	100.8	100.7	0.15	0.15	100.5	100.8	100.7	100.7	0.15	0.15	99.8	99.6	99.6	99.7	0.10	0.10
	アルミニウム製袋	T-4308-BP	100.2	100.3	100.4	100.3	0.10	0.10	100.0	100.0	99.9	100.0	0.06	0.06	99.8	99.8	99.9	99.8	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4309-BP	100.5	100.5	100.4	100.5	0.06	0.06	100.4	100.5	100.4	100.4	0.06	0.06	100.1	100.2	100.0	100.0	0.10	0.10
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	100.2	100.0	99.7	100.0	0.25	0.25	99.5	99.5	99.6	99.5	0.06	0.06	98.9	99.0	98.9	98.9	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	100.2	99.9	99.9	100.0	0.17	0.17	99.7	99.8	100.1	99.9	0.21	0.21	99.8	99.9	99.7	99.7	0.21	0.21
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.4	99.0	99.0	99.1	0.23	0.23	100.3	100.1	99.8	100.1	0.25	0.25	98.8	98.7	98.7	98.8	0.10	0.10
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B5	99.4	99.6	99.5	99.5	0.12	0.12	100.0	100.0	100.0	100.0	0.00	0.00	100.0	99.9	100.0	100.0	0.06	0.06
40°C-75%	ポリエチレンボトル	T-4308-B5	100.4	100.2	100.1	100.2	0.15	0.15	99.7	99.6	99.6	99.6	0.06	0.06	99.9	99.9	99.9	99.9	0.00	0.00
	ポリエチレンボトル	T-4309-B5	100.1	100.1	100.0	100.1	0.06	0.06	99.2	99.2	99.1	99.2	0.06	0.06	99.8	99.8	99.7	99.8	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4307-BP	100.5	100.7	100.8	100.7	0.15	0.15	99.6	99.7	99.6	99.6	0.06	0.06	100.0	99.9	100.0	100.0	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4308-BP	100.2	100.3	100.4	100.3	0.10	0.10	99.8	99.8	99.8	99.8	0.00	0.00	100.1	100.1	100.2	100.1	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4309-BP	100.5	100.4	100.5	100.5	0.06	0.06	100.4	100.3	100.4	100.4	0.06	0.06	100.3	100.3	100.4	100.3	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	100.2	100.0	99.7	100.0	0.25	0.25	98.4	98.7	98.7	98.6	0.17	0.18	99.8	100.0	99.7	99.7	0.15	0.15
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	100.2	99.9	99.9	100.0	0.17	0.17	100.4	100.5	100.2	100.4	0.15	0.15	98.7	98.9	98.9	98.8	0.12	0.12
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.4	99.0	99.0	99.1	0.23	0.23	100.0	100.0	99.9	100.0	0.06	0.06	100.0	100.1	100.1	100.1	0.06	0.06
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B5	99.4	99.6	99.6	99.5	0.12	0.12	99.9	100.2	99.9	100.0	0.17	0.17	99.6	99.7	99.6	99.6	0.06	0.06
	ポリエチレンボトル	T-4308-B5	100.4	100.2	100.1	100.2	0.15	0.15	99.3	99.2	99.2	99.2	0.06	0.06	99.9	99.9	99.7	99.8	0.12	0.12
40°C-80%	ポリエチレンボトル	T-4309-B5	100.1	100.1	100.0	100.1	0.06	0.06	100.0	100.0	100.0	100.0	0.00	0.00	99.9	100.0	100.0	100.0	0.06	0.06
	ポリエチレンボトル	T-4307-BP	100.5	100.7	100.8	100.7	0.15	0.15	99.9	100.0	100.1	100.0	0.10	0.10	100.3	100.1	100.2	100.2	0.10	0.10
	ポリエチレンボトル	T-4308-BP	100.2	100.3	100.4	100.3	0.10	0.10	100.1	99.9	100.0	100.0	0.10	0.10	99.9	100.1	100.1	100.0	0.12	0.12
	ポリエチレンボトル	T-4309-BP	100.5	100.5	100.4	100.5	0.06	0.06	100.8	100.7	100.8	100.8	0.06	0.06	101.0	100.9	101.0	101.0	0.06	0.06
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	100.2	100.0	99.7	100.0	0.25	0.25	99.1	99.9	99.8	99.6	0.44	0.44	98.4	97.3	97.5	97.7	0.59	0.60
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	100.2	99.9	99.9	100.0	0.17	0.17	99.1	98.4	98.4	98.0	1.40	1.43	99.4	96.4	98.1	98.1	1.55	1.58
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.4	99.0	99.0	99.1	0.23	0.23	98.4	98.4	97.8	98.2	0.35	0.35	98.7	98.8	97.4	98.3	0.78	0.79

Chinal-Aカプセル(1)ボラビン)安定性試験結果 規格値:90%以上110%以下

保存条件 (温度-湿度)	包装	Lot No.	試験開始時			0.5ヶ月			1ヶ月											
			1回目	2回目	3回目	平均	標準偏差	変動係数	1回目	2回目	3回目	平均								
25°C-20 %	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B3	98.8	97.2	99.6	98.5	1.22	1.24	101.6	102.0	99.8	101.1	1.17	1.16	100.2	101.5	102.1	101.3	0.97	0.96
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4308-B3	98.5	97.7	97.3	97.8	0.61	0.62	101.0	103.2	100.9	101.7	1.30	1.28	99.5	99.2	102.4	100.4	1.77	1.76
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4309-B3	98.2	97.4	98.7	98.1	0.66	0.67	101.8	102.9	99.6	101.4	1.68	1.66	101.8	101.0	100.0	100.9	0.90	0.89
	アルミニウム製袋	T-4307-BP	98.8	100.1	97.4	98.8	1.35	1.37	101.6	102.1	101.2	101.6	0.45	0.44	98.3	100.7	101.3	100.1	1.59	1.59
	アルミニウム製袋	T-4308-BP	97.2	98.4	98.3	98.0	0.67	0.68	102.2	100.5	100.6	101.1	0.95	0.94	99.7	101.0	101.0	100.6	0.75	0.75
	アルミニウム製袋	T-4309-BP	98.0	96.5	96.8	97.1	0.79	0.82	103.8	101.2	101.6	102.2	1.40	1.37	99.4	99.3	101.1	99.9	1.01	1.01
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	99.8	99.8	99.6	99.7	0.12	0.12	96.9	96.0	96.3	96.4	0.46	0.48	100.4	100.3	99.2	100.0	0.67	0.67
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	98.7	99.5	99.1	99.1	0.40	0.40	98.4	96.9	96.8	97.4	0.90	0.92	102.8	96.5	100.9	100.1	3.23	3.23
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.6	100.2	98.2	99.3	1.03	1.03	96.8	97.2	96.4	96.8	0.40	0.41	101.1	98.9	99.1	99.7	1.22	1.22
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B3	98.8	97.2	99.6	98.5	1.22	1.24	97.4	97.9	98.3	98.0	0.71	0.72	98.8	98.2	97.0	98.0	0.92	0.94
40°C-75 %	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4308-B3	98.5	97.7	97.3	97.8	0.61	0.62	99.0	96.9	98.5	98.1	1.10	1.12	98.4	97.1	96.8	97.4	0.85	0.87
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4309-B3	98.2	97.4	98.7	98.1	0.66	0.67	96.3	97.1	99.3	97.6	1.55	1.59	97.4	97.5	96.1	97.0	0.78	0.81
	アルミニウム製袋	T-4307-BP	98.8	100.1	97.4	98.8	1.35	1.37	97.5	97.8	97.9	97.7	0.21	0.21	98.5	98.5	100.9	99.3	1.39	1.40
	アルミニウム製袋	T-4308-BP	97.2	98.4	98.3	98.0	0.67	0.68	100.8	96.8	97.7	98.4	2.10	2.13	98.6	98.2	98.1	98.3	0.26	0.27
	アルミニウム製袋	T-4309-BP	98.0	96.5	96.8	97.1	0.79	0.82	96.1	97.8	96.6	96.8	0.87	0.90	99.7	97.2	96.8	97.9	1.57	1.61
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	99.8	99.8	99.6	99.7	0.12	0.12	97.6	97.6	97.3	97.5	0.17	0.18	99.1	98.3	99.6	99.0	0.66	0.66
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	98.7	99.5	99.1	99.1	0.40	0.40	96.5	101.2	99.5	99.1	2.38	2.40	99.0	97.9	98.0	98.3	0.61	0.62
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.6	100.2	98.2	99.3	1.03	1.03	96.1	100.6	98.4	98.4	2.25	2.29	99.3	99.1	98.5	99.0	0.42	0.42
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4307-B3	98.8	97.2	99.6	98.5	1.22	1.24	97.1	101.0	100.4	99.5	2.10	2.11	98.0	97.8	101.0	98.9	1.79	1.81
	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4308-B3	98.5	97.7	97.3	97.8	0.61	0.62	98.2	101.0	100.0	99.7	1.42	1.42	98.6	97.1	96.4	97.4	1.12	1.15
40°C-85 %	ポリエチレンボトル (シリカ入り)	T-4309-B3	98.2	97.4	98.7	98.1	0.66	0.67	96.9	97.8	101.3	98.7	2.32	2.36	98.1	97.2	100.7	98.7	1.82	1.84
	アルミニウム製袋	T-4307-BP	98.8	100.1	97.4	98.8	1.35	1.37	97.3	96.4	100.2	98.0	1.99	2.03	97.2	96.4	97.4	97.0	0.53	0.55
	アルミニウム製袋	T-4308-BP	97.2	98.4	98.3	98.0	0.67	0.68	98.4	96.0	98.4	97.6	1.39	1.42	97.8	97.1	96.8	97.2	0.51	0.53
	アルミニウム製袋	T-4309-BP	98.0	96.5	96.8	97.1	0.79	0.82	98.3	96.7	100.0	98.3	1.65	1.68	99.4	97.2	97.8	98.1	1.14	1.16
	アルミニウム製袋	T-4902-SA	99.8	99.8	99.6	99.7	0.12	0.12	99.1	99.9	99.8	99.6	0.44	0.44	98.4	97.3	97.5	97.7	0.59	0.60
	アルミニウム製袋	T-4903-SA	98.7	99.5	99.1	99.1	0.40	0.40	99.1	98.4	96.4	98.0	1.40	1.43	99.4	98.6	96.4	98.1	1.55	1.58
	アルミニウム製袋	T-4904-SA	99.6	100.2	98.2	99.3	1.03	1.03	98.4	98.4	97.8	98.2	0.35	0.35	98.7	98.8	97.4	98.3	0.78	0.79

## ② 甘草抽出物

甘草抽出物製剤を HPMC カプセルに充填したカプセルを用いて、この HPMC カプセル剤における主剤のグリチルリチン酸含量を測定した（3-9）。

### A. 甘草抽出物製剤の組成

試薬名	配合比
甘草抽出物	18%
クエン酸ナトリウム	35%
食品素材	47%

### B. カプセル剤中のグリチルリチン酸の分析

カプセル剤内の検体に希エタノールを加えて溶解し、これを検液とし、グリチルリチン酸標準液と検液を液体クロマトグラフ法により測定し、作成した検量線から試料中の含量を算出した。

### C. 測定結果

甘草抽出物製剤におけるグリチルリチン酸含量は、6回の繰返し測定の結果、9.79 ± 0.06 %となった。カプセル剤中のグリチルリチン酸含量は、10回の繰返し測定の結果、9.71 ± 0.08 %となった。

以上より、甘草抽出物製剤と、これを充填した HPMC カプセルにおいてグリチルリチン酸の分析を行った結果、その含量に大きな変化は認められなかった。

## ③ 総論

HPMC カプセルに充填した食品中の主成分（V.C、V.B<sub>2</sub>、甘草抽出物）の含量を、充填時または経時変化を追って測定した。その結果、HPMC は主成分含量に影響を及ぼさなかった。よって、HPMC が他の栄養成分と反応する可能性が低いことが示された。

## 2) コーティング剤における影響

水溶性コーティングが製薬業界に初めて登場した時は、水に反応する薬物への使用が可能であるのかどうか、またコーティング過程での製品の吸湿して薬物の活性を低下させるのではないかという疑問が生じた。そこで、有効成分の分解に対する湿度の影響を検討するため、水存在下で分解するアスピリンおよびアスコルビン酸含有の水溶性フィルムコーティング錠剤の、長期安定性について試験が実施された（2-13）。

サリチル酸は、USP のアスピリン錠に、アスコルビン酸は日本薬局方（JP）アスコルビン酸散に、含水量は日本薬局方（JP）水分測定法に準じて測定した。

コーティング直後の含水量は、コーティング前（コーティングなし）よりわずかに低下した。これは、錠剤中の水分がコーティング過程の乾燥時に一部蒸発することによる。また、相対湿度 75 %において、コーティング錠剤の含水量の増加がみられるが、コーティングして

いない錠剤と同程度であった。

安定性試験の間に、有効成分含量のわずかな減少が観察されたが、コーティング錠剤及びコーティングしていない錠剤間に差は見られなかった。以上のように HPMC コーティングは有効成分の安定性に影響を及ぼさないことが示された。

含水系におけるHPMCコーティングのアスピリン/アスコルビン酸錠剤安定性<sup>a</sup>

保存条件	分析項目 (%) <sup>b</sup>	試験錠剤 HPMCコーティング	コーティング時		30日後	90日後
			—	+		
37°C, 相対湿度75%	サリチル酸	—	0.07	0.23	0.56	
		+	0.09	0.24	0.53	
	アスコルビン酸	—	8.55	8.27	8.25	
		+	8.46	8.39	8.28	
37°C, 密封ビン	含水量	—	0.49	0.92	0.90	
		+	0.18	1.16	1.21	
	サリチル酸	—	0.07	0.11	0.27	
		+	0.09	0.13	0.22	
	アスコルビン酸	—	8.55	8.56	8.54	
		+	8.46	8.46	8.56	
	含水量	—	0.49	0.45	0.41	
		+	0.18	0.20	0.21	

<sup>a</sup> 錠剤はPharmacoat 603でコーティングした。

<sup>b</sup> アスピリン分解産物のサリチル酸、およびアスコルビン酸、含水量を錠剤重量当たりの重量%で示した。

錠剤処方:	アセチルサリチル酸	250 mg/錠
	アスコルビン酸	27.5
	微結晶性セルロース	15.0
錠剤重量	333 mg/錠	
錠剤サイズ	直径9.5 mm	
モンサント硬度	7 - 8 kg	
崩壊時間	1分	
コーティング量	3 %	
器具	Hi-Coater HCF 100	

#### 4. 安全性

安全性に関しては、平成 14 年 7 月 30 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において最終評価がなされ、ADI は 21 mg/kg 体重/日と設定された。

その後に報告された HPMC の毒性等に関する知見の有無を調査したが、該当する知見は得られなかつた（4-1）。

次頁に HPMC を新規食品添加物として要請した際に提出した“HPMC に関する資料概要”（4-2）と同じ内容を記載する。

HPMC の安全性に関する試験結果の総括を以下に示す。なお試験結果欄の下線は、NOAEL 設定の根拠とした変化を示す。

**HPMCの安全性に関する試験結果 <総括>**

試験	投与期間	動物種等	投与方法	1群当たり動物数	HPMC 種類 <sup>1</sup>	投与量及び濃度	試験結果	資料番号
急性毒性	単回投与	マウス	腹腔	138	M:29-30/HP:2-4 (推定)	(記載無し)	LD <sub>50</sub> =5 g/kg体重	4-3
	単回投与	ラット	腹腔	67		(記載無し)	LD <sub>50</sub> =5 g/kg体重	
	単回投与	ラット	経口	11		(記載無し)	4 g/kg体重で影響無し	
	10日間観察	マウス	経口	雌雄各10	M:28.1/HP:7.5 、 M:33.7/HP:10.6の2種	0.5、1 g/kg体重	死亡例なし 投与群で1-2日間軽度の下痢が観察された 雄の高用量群で有意な体重増加抑制が見られた。 これは、一過性の下痢によるものと推測された	4-4
					M:7.2/HP:4.3	5、10 g/kg体重		
反復投与毒性(亜急性)	30日間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	M:29-30/HP:2-4 (推定)	0、2、10、25 % (0、1、5、12.5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	25%群：成長阻害、激しい下痢、雄3匹・雌6匹が死亡、血球数減少 10%群：軽度な体重増加抑制(有意差無し) 両投与群で尿検査、病理組織学的評価に影響無し <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL: 5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	4-3
	30日間	ウサギ	混餌	6		0、10、25 % (0、3、7.5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	25%群：体重増加抑制 血液検査、尿検査、病理組織学的検査では影響無し <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL: 3 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	
	12日間	ラット	混餌	雄5	不明	0、10 % (0、5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	10%群：内容物の増加による盲腸、大腸の肥大、腸内細菌数の軽度な減少(盲腸・大腸の肥大は増加した多糖含量による物理的なもので、それらの栄養作用によるものではないと推察) <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL: 5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	4-5
	30日間 (52日間の記載あり)	イヌ	混餌	1	M:29-30/HP:2-4 (推定)	25、50 g/日 (2.5、5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	50g/day群：下痢、体重減少(1kg)、赤血球数減少 両投与群で、尿検査、病理組織学的検査で投与に関連した影響なし <NOAEL: 25 g/イヌ/日> (NOAEL: 2.5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	4-3
	2ヶ月	マウス	混餌	雌雄各10(計20)	M:7.2/HP:4.3、 M:28.1/HP:7.5 、 M:33.7/HP:10.6の3種	20、40 g/kg体重/日	雄40 g/kg/day群：体重増加抑制 40 g/kg/day群および20 g/kg/day群：軽度の下痢、結腸は拡張し流動性便が充満する例あり、肝細胞の軽度な変性と壊死がわずかに増加(有意差無し)したが、広範な変性・壊死巣は無し、血液検査、尿検査、腎臓、脾臓、脾臓の病理組織学的検査に影響なし <NOAEL: 40 g/kg/day> <sup>3</sup>	4-4
反復投与毒性(亜慢性)	3ヶ月間	ラット	経口	雌雄各5(計10)	2.38 mPa·s M:29.1/HP:8.9 (2910) <sup>4</sup> (Lowest viscosity)	505、1020、 2100 mg/kg体重/日	2100 mg/kg/day群：投与28日後に体重増加抑制(有意差無し)、摂餌量および尿量減少傾向、ヘマトクリット一部の血液パラメータで有意差あり、その他の一般症状・眼科学、肉眼的および病理組織学的検査で影響無し <NOAEL: 2100 mg/kg体重/日>	4-7 GLP
	90-91日間	ラット	混餌	雌雄各15(計30)	4.22 mPa·s (2910) <sup>4</sup> (低粘度)	0、1、5 % (0、0.5、2.5 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	5%群：生存率、体重増加、摂餌量、血液検査、病理学的検査等に投与に関連した影響無し <無毒性飼料中濃度:5 %以上> (NOAEL: 2.5 g/kg体重/日以上) <sup>2</sup>	
	90-91日間	イヌ	混餌	雌雄各4頭	10 mPa·s (2910) <sup>4</sup> (低粘度)	0、1、5 % (0、0.25、1.25 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	5%群：雄でBUNの低下、その他 生存率、体重増加、摂餌量、病理学的検査等に影響無し <無毒性飼料中濃度:5 %以上> (NOAEL: 1.25 g/kg体重/日以上) <sup>2</sup>	4-8
	121日間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	M:29-30 HP:6-7 融点:140-160°C	0、1、3、10、 30 % (0、0.5、1.5、5、15 g/kg体重/日) <sup>2</sup>	30%群：軟便、著しい体重増加抑制、雄4匹・雌6匹死亡(栄養学的理由) 雄10%群：軽度な体重増加抑制 病理組織学的検査では影響無し <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL: 5 g/kg体重/日) <sup>2+3</sup>	4-9

試験	投与期間	動物種等	投与方法	1群当たり動物数	HPMC 種類 <sup>*1</sup>	投与量及び 濃度	試験結果	資料 番号
慢性投与毒性	90日間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	粘度 4000 mPa·s M:24-27/HP:3.5 (2208-2906) <sup>*3</sup>	0、0.3、1、3、10、20 % (0、0.15、0.5、1.5、5、10 g/kg体重/日)	20%群：有意な体重増加抑制、食餌効率低下、雌雄各3匹死亡 10%群：雄で有意な体重増加抑制、雄2匹・雌1匹死亡 病理学的検査では影響無し <無毒性飼料中濃度:3 %> (NOAEL:1.5 g/kg体重/日) <sup>*2</sup>	4-10
	84日間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	粘度 4000 mPa·s M:19-24/HP:4-12 (2208) <sup>*4</sup>	0、0.3、1、3、10、20 % (0、0.15、0.5、1.5、5、10 g/kg体重/日)	20%群：雄で有意な体重増加抑制、食餌効率低下 10%群：雄で軽度な体重増加抑制 病理学的検査では影響無し <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL:7.9 g/kg/day) <sup>*3*5</sup>	
	90日間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	高粘度:4000 mPa·s (M:28.2/HP:6.2) 低粘度:10 mPa·s (M:29.0/HP:8.2)の2種	0、1(低粘度のみ)、3、10 % (雄高粘度:0、0.7、2.1、6.7 g/kg体重/日、雄低粘度:1.7、6.5 g/kg体重/日)	10%群:高粘度(4000 cP)および低粘度(10 cP)投与群で軟便、高粘度(4000 cP)投与群で摂餌量の有意な増加 雄 10%群：低粘度(10 cP)投与群で軽度な体重増加抑制(有意差無し) 3%群:高粘度(4000 cP)投与群で摂餌量の有意な増加 生存率、体重、血液検査、病理学的検査等には影響無し <無毒性飼料中濃度:10 %> (NOAEL:6.5 g/kg体重/日) <sup>*3 *5 *6</sup>	4-11
	90日間	イヌ	混餌	雌雄各2頭	低粘度10 mPa·s M:29.0 /HP: 8.2	0、2、6 % (0、0.5、1.5 g/kg体重/日) <sup>*2</sup>	雌 6%群：摂餌量の増加傾向 雄 2%群：摂餌量の増加傾向 生存率、体重、摂餌量、血液検査、病理学的検査等に影響無し <無毒性飼料中濃度:6 %以上> (NOAEL:1.5 g/kg体重/日以上) <sup>*2</sup>	
慢性投与毒性	1年間	ラット	混餌	雌雄各10(計20)	M:29-30/HP:2-4 (推定)	20、25 % (10、12.5 g/kg体重/日) <sup>*2</sup>	25%群：体重増加抑制、雄3匹、雌2匹死亡 20%群：体重増加抑制、雄1匹、雌4匹死亡 尿検査、血液検査、臓器重量、病理組織学的検査に影響無し <無毒性飼料中濃度:20 %以下> (NOAEL:10 g/kg/day以下) <sup>*2</sup>	4-3
慢性発性がん	2年間	ラット	混餌	雌雄各7-15匹		0、1、5、20 % (0、0.5、2.5、10 g/kg体重/日) <sup>*2</sup>	20%群：体重増加抑制(雄)、赤血球数減少、ヘモグロビン値低下 投与群:臓器重量のわずかな減少 腫瘍発生数を含む病理組織学的検査で投与の影響無し <無毒性飼料中濃度:5 %> (NOAEL:2.5 g/kg/day) <sup>*2</sup>	
慢性投与毒性	1年間	イヌ	混餌	2		0、0.1、0.3、1、3 g/kg体重/日	3g/kg群：生存率、尿検査、血液検査、病理組織学的検査において投与による影響無し <NOAEL:3 g/kg体重/日以上>	
繁殖奇形性	妊娠7～17日目	ラット	経口	雌雄各27-30匹	HPMCアセテトサクシネート	0、0.625、1.25、2.5 g/kg体重/日	胎児への毒性および奇形性、F1世代への骨格形成、繁殖能への影響なし <NOAEL:2.5 g/kg体重/日以上>	4-12
催奇形性	交配直後～器官形成期	ラット	経口	不明	不明	0.5 % HPMC 10ml/kg (1.0 % ポリソルベート存在下)	母体に対する影響無し 胎児に横隔膜ヘルニアが観察された (自然発生でもみられる所見であるため、毒性とみなさなかった) <NOAEL:50 mg/kg体重/日以上>	4-13
		ワサギ	経口	不明	不明	0.5 % HPMC 5ml/kg (0.1 % ポリソルベート存在下)	母体、胚、胎児に対する影響無し <NOAEL:25 mg/kg体重/日以上>	

試験	投与期間	動物種等	投与方法	1群当たり動物数	HPMC 種類 <sup>*1</sup>	投与量及び濃度	試験結果	資料番号
変異原性試験	プレインキュベーション20分、インキュベーション2時間	サルモネラ菌、大腸菌	インキュベーション法	対照:1 HPMC: 7濃度 (2910) <sup>*4</sup>	M: 28.0 /HP: 8.8 (2910) <sup>*4</sup>	156~5,000 µg/プレート	6菌株全てにおいて、S-9存在下、非存在下復帰突然変異性(Ames)を示さなかった (使用菌種; <i>Salmonella typhimurium</i> TA-98,100,1535,1537,1538、 <i>E.Coli</i> WP-2)	4-14 GLP
	短時間処理、24、48時間連続処理	CHL/IU細胞		対照:2 HPMC: 3濃度 (2910) <sup>*4</sup>	M: 28.0 /HP: 8.8 (2910) <sup>*4</sup>	500, 1000, 2000 µg/ml	代謝活性化の有無、及び処理時間の長短にかかわらずCHL/IU細胞に対して染色体異常誘発性を示さなかった	4-15 GLP
	連続2日間、最終投与後24時間	マウス	経口	対照:2 HPMC: 3濃度 (2910) <sup>*4</sup>	M: 28.0 /HP: 8.8 (2910) <sup>*4</sup>	100, 200, 400 mg/kg 体重	マウス赤芽球に対して小核誘発性を示さなかった	4-16 GLP
抗原性	免疫2週間	モルモット	皮内	対照:5 HPMC: 10	M: 23.6/HP: 6.6(2208) <sup>*2</sup> 疎水性修飾 HPMC	3(w/v)%	疎水性修飾HPMCを用いた試験では、皮膚感作、光感作による抗原性無し	4-17

\*1 M(メトキシル基)、HP(ヒドロキシプロポキシル基):重量%、粘度単位はmPa・sで統一した

mPa・sは、粘性率の国際単位であり、cPはmPa・sと同値

mm<sup>2</sup>/sは動粘性率で、2 %HPMC水溶液の時比重=1のためmPa・sと同値

\*2 混餌濃度の記載のみの報告については、JECFAで用いられている換算値を用いて、摂取量を推定した。

PRINCIPLES FOR THE SAFETY ASSESSMENT OF FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS IN FOODより  
(<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm>)

種類	最終体重(kg)	平均摂餌量(g/animal/day)	g/kg 体重/日
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
ウサギ	2	60	30
イヌ	10	250	25

\*3 HPMC投与により生じた下痢症状は物理的性質に起因する膨張性緩下作用によるものと考えられることから、

軽度な下痢や軟便あるいはこれに伴う軽度な体重増加抑制は毒性とみなさなかった

\*4 日本薬局方(第十四改正)中においてHPMCは、下表のようにメトキシル基、ヒドロキシプロポキシル基含量が定められている

日本薬局方(第十四改正)

HPMC 種類	メトキシル基 (%)	ヒドロキシプロポキシル基 (%)
2208	19.0-24.0	4.0-12.0
2906	27.0-30.0	4.0-7.5
2910	28.0-30.0	7.0-12.0

\*5 実験終了時体重、平均摂餌量より算出した

\*6 高粘度10%投与群でみられた摂餌量の増加は毒性とはみなさなかった

## (1) 毒性に関する資料

### 1) 単回投与毒性試験

Hodge らは、マウス、ラットを用いて単回投与試験を行った(4-3)。経口投与では、HPMC水溶液を絶食させたアルビノラット11匹に強制経口投与したところ、4 g/kg 体重でなんら影響はみられなかった。腹腔内投与では、9ヶ月齢で体重333~349 g の雄性アルビノラット67匹に対して、HPMC溶液を投与したところ、LD<sub>50</sub>値は5 g/kg 体重であった。138匹の成熟アルビノマウスの腹腔内に投与した場合にも、LD<sub>50</sub>値は約5 g/kg 体重であった。

Sekiya らは、マウスを用いて単回投与試験を行った(4-4)。用いたHPMCはセルロースのグルコースに対するメチル基の置換度によって、高置換体(high

substitution-HPMC; H-HPMC)、中置換体 (middle substitution-HPMC; M-HPMC) および低置換体 (low substitution-HPMC; L-HPMC) の 3 種に分けられ、溶解性の違いがあり、用途も異なる。H-HPMC および M-HPMC の 2~4 % 水溶液を調整し、体重平均 16 g の dd 系マウスの雌雄各 10 匹に、0.5 g/kg 体重および 1 g/kg 体重の HPMC を強制経口投与し、以後 10 日間観察した。なお、HPMC を投与しないマウスを対照群とした。L-HPMC は水溶液または懸濁液にすることが困難だったため、小麦粉を賦形剤として調整した 50 % L-HPMC 固形食を、5 g/kg 体重および 10 g/kg 体重の投与量で与え、完全に食べたことを確認した。なお 24 時間絶食させたマウスで L-HPMC を投与しないものを対照群とした。

一般症状では、死亡例は無く、投与群に 1~2 日間の軽度の下痢が認められた。その他の毛並、尾、活動性等について対照群との間に明らかな差はみられなかった。体重においては、雄の高用量群で、3 種全てに増加抑制がみられた。これは一過性の下痢によるものと推察された。

## 2) 28 日間反復投与毒性試験

Hodge らは、ラット、ウサギ、イヌを用いて、反復混餌投与試験を行った (4-3)。

### ①ラット

4 週齢 (離乳後) ラットに、30 日間、各群雌雄 10 匹に 0、2、10 および 25 % HPMC を混餌投与した。

25 % 投与群で激しい下痢が観察されるとともに、成長抑制がみられ、雄 3 匹、雌 6 匹が死亡した。他の投与群では下痢は観察されなかつたが、10 % 投与群においても、わずかな体重抑制がみられた。尿検査および血液検査では、25 % 投与群での赤血球数のわずかな低下以外には、投与の影響はみられなかつた。臓器重量、主要な臓器の病理組織学的検査では投与の影響はみられなかつた (表 2)。

### ②ウサギ

約 6 カ月齢、体重 1.8 kg のウサギに、30 日間、各群 6 匹に 0、10 および 25 % HPMC を混餌投与した。

25 % 投与群以外の 2 群では、約 0.5 kg の体重増加がみられたのに対して、25 % 投与群では、体重増加がみられなかつた。死亡例はなく、尿検査、血液検査、臓器重量、病理組織学的検査においても、全群で投与の影響はみられなかつた (表 2)。

### ③イヌ

体重、11 あるいは 13 kg のイヌ 2 匹に対して、30 日間 (要請者注: 本文表には、52 日間との記載あり)、それぞれ HPMC を 25 g/日または 50 g/日で混餌投与した。

高用量を投与した動物で、下痢が観察され、約 1 kg の体重減少がみられた。血液検査では、赤血球数のわずかな減少がみられた。低用量では、体重に変化は無く、血液検査および臓器重量では影響はみられなかつた。尿検査は両投与群とも影響はみられなかつた。病理組織学的検査では、投与に関連した明らかな変化は観察されなかつた (表 2)。

以上、25 % 混餌投与では、ラットにおいて成長抑制、重篤な下痢、死亡例 (20 匹中 9

匹)がみられたが、ウサギにおいてこのような毒性はみられなかった。10 %混餌投与では、ラットおよびウサギとともに明らかな毒性は観察されなかった。イヌでは高用量で下痢がみられた。

表2 ラット、ウサギ、イヌの短期投与試験及び慢性投与予備的試験

種・動物数	投与期間	投与量	体重変化	死亡数	尿検査	血液学	組織重量	病理学
ラット 雌雄10匹/群	30日	% 飼 0	増加	0	陰性	正常	正常	全ての主要組織に投与の影響はみられなかった
		2	わずかに増加	0	陰性	正常	正常	
		10	わずかに減少	0	陰性	正常	正常	
		25	著しく減少	雄-3/10 雌-6/10*	陰性	赤血球数 わずかに減少	正常	
ウサギ 6羽/群	30日	% 飼 0	わずかに増加	0	陰性	正常	正常	全ての主要組織に投与の影響はみられなかった
		10	わずかに増加	0	陰性	正常	正常	
		25	変化無し	0	陰性	正常	正常	
イヌ 1匹/群	52日	g/日 25	変化無し	0	陰性	正常	正常	全ての主要組織に投与の影響はみられなかった
		50	わずかに減少	0	陰性	軽度な 赤血球数減少	正常	
ラット 雌雄10匹/群	1年	% 飼 20	軽度な 成長遅延	雄-1/10 雌-4/10	陰性	正常	正常	全ての主要組織に投与の影響はみられなかった
		25	成長遅延	雄-3/10 雌-2/10	陰性	正常	正常	

\* 1匹行方不明

Wyatt らは、各群 5 匹の雄性 Wistar 系ラットに、HPMC 100 g/kg 飼料で、纖維質を含まない食餌を 12 日間自由摂取させた (4-5)。対照群には、HPMC をショ糖で置換した食餌を与えた。HPMC 以外に、カルボキシメチルセルロース (carboxymethyl cellulose; CMC)、カルボキシメチルグア (carboxymethyl guar; CMG) および硫酸マグネシウムを与えた。

対照群以外の全群で肉眼的に盲腸の肥大が観察された。これは、過去の報告 (4-6) 同様に、CMC 投与群で最も顕著であり、盲腸内容物重量は対照群の約 8 倍で、組織重量も 2 倍であった (表 3)。また、多糖類投与群は全て、盲腸内容物の乾燥重量も有意に上昇していた。全群で、盲腸および結腸において、内容物湿重量と臓器重量に非常に高い相関がみられた (盲腸 ;  $r=0.93$ 、結腸 ;  $r=0.94$ )。しかし、臓器重量、細菌密度、臓器重量あたりの細菌総数、含水量および短鎖脂肪酸含量間では、有意な相関はみられなかった。CMC、硫酸マグネシウム投与群では、投与開始 2 日目から下痢を生じ、排便量も有意に増加し、硫酸マグネシウム投与群で最も著しかった。

盲腸、結腸内細菌数は、HPMC および CMC 以外の投与群では、対照群に対し有意に上昇したが、HPMC 投与群ではわずかではあるが有意に減少した。

表3 ラット盲腸重量及び盲腸内容物重量に及ぼす非消化性多糖の影響\*

食餌群	盲腸重量(g)		盲腸内容物重量		乾燥重量(g)	
	平均	標準誤差	平均	標準誤差	平均	標準誤差
FF(対照)	0.6 <sup>a</sup>	0.04	1.41 <sup>a</sup>	0.21	0.32 <sup>ab</sup>	0.04
硫酸マグネシウム	1.13 <sup>bcd</sup>	0.05	4.03 <sup>b</sup>	0.26	0.25 <sup>a</sup>	0.02
HPMC	0.96 <sup>b</sup>	0.06	3.50 <sup>b</sup>	0.38	0.49 <sup>b</sup>	0.07
CMC	1.44 <sup>c</sup>	0.10	11.24 <sup>c</sup>	1.38	1.85 <sup>c</sup>	0.25
CMG	1.24 <sup>cd</sup>	0.05	6.86 <sup>d</sup>	0.93	1.42 <sup>c</sup>	0.26

FF: 無繊維(fibre free)、CMC: カルボキシメチルセルロース、CMG: カルボキシメチルグア

\*各群4匹

a,b,c,d 同じ測定項目の平均値で、異なる上付き文字を持つものは有意差有り  
(Studentのt検定) p<0.05

Sekiya らは、dd 系マウス雌雄各群 10 匹に、高置換体 (H-HPMC)、中置換体 (M-HPMC) あるいは低置換体 (L-HPMC) の 3 種 HPMC を粉末飼料に添加し、2 ヶ月間 20、40 g/kg 体重/日で混餌投与した (4-4)。投与期間中一般症状と体重変化を観察、投与 60 日目に屠殺し、その際採血、採尿、主要臓器の秤量および採取を行った。その結果、一般症状では、試験期間中に死亡例は無く、H-HPMC および M-HPMC 投与群に軽度な下痢が観察された。毛並、尾、活動性等には HPMC の影響は観察されなかった。体重では、雄の高用量投与群で対照群に比べ低値を示したが、その他の群では明らかな差はみられなかった。血液検査では、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量はほぼ正常範囲内で、対照群との間に有意な差はみられなかった。尿検査の結果は、pH、糖、ケトン体含量、潜血、ウロビリノーゲンおよびビリルビンとも全て正常範囲内であった。尿蛋白が陽性であったが、これはマウスの正常範囲内とされた。血液の生化学的検査では、グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) および血中尿素窒素において、対照群、投与群ともに正常であった。剖検の結果、投与群の腸、特に結腸で、流動性便の充满、拡張を示す症例が観察されたが、その他肉眼的異常所見は認められなかった。臓器重量は、体重比で、対照群との間に有意な差はみられなかった。病理組織学的検査において、対照群、投与群ともに、腎臓、脾臓、肺臓に異常所見は無く、腸においても炎症等の所見は観察されなかった。肝臓について、肝細胞内のグリコーゲン量を PAS 染色および Best 氏カルミン染色により検討した結果、投与群で 58 %、対照群で 29 % にその減少が認められた。これは、飼料摂取後の時間の経過による影響も受けることから、HPMC の直接的影響とは断定できないとした。また、肝臓の変化として、胞体が好酸性に富んで球形化し、一部の細胞は濃縮した核を有する、好酸性を示す壊死細胞および不整形の変性細胞が、わずかながら観察された個体が、投与群で 52 %、対照群で 33 % 認められ、投与群で高い頻度を示した。また、ごく少数ではあるが肝細胞の巣状変性、壊死、脱落とその部分への単核細胞を主とする細胞浸潤を認める例も、投与群で 34 %、対照群で 17 % に認められた。

表4 2ヶ月間HPMCを経口投与したマウスの平均体重及び血液検査値

試験物質 (g/kg/日)	性別	体重	総赤血球数 (×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	総白血球数 (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	ヘモグロビン <sup>*</sup> (%)
対照	雄	33.8±3.0	10.1	9.0	84.4
	雌	27.2±1.9	10.5	7.3	84.8
H-HPMC (40)	雄	35.4±2.4	11.1	11.0	84.2
	雌	27.4±1.1	10.7	9.0	85.0
M-HPMC (40)	雄	30.8±2.7	10.6	8.3	81.2
	雌	25.3±1.2	10.6	8.5	85.8
L-HPMC (40)	雄	34.2±1.7	10.7	9.5	86.3
	雌	27.0±2.0	11.2	8.4	81.6

\*Sahli法により定量

### 3) 90日反復投与毒性試験

#### ①ラット経口投与

Obara らは、Crj:CD(SD)IGS系ラット各群雌雄5匹に、5、10および20w/w%のHPMC溶液(表5)を10ml/kg/日強制経口投与し、投与量505、1020および2100mg/kg体重/日とした(4-7)。対照群には精製水を強制経口投与した。行動、外観等の一般症状の観察、体重および摂餌量の測定、投与終了週に尿検査、試験終了時に血液検査、眼科検査、剖検、臓器重量および病理組織学的検査を行った。病理組織学的検査は、表7に示した臓器について行った。

表5 被験物質(HPMC)の分析データ

試験項目	結果
見かけ粘度	2.83 mPa·s
乾燥減量	1.6%
強熱残分	0.70%
ヒ素	3 ppm以下
重金属	0.001 %以下
メトキシル含量	29.1 %
ヒドロキシプロピル含量	8.9 %

試験法は、USP23に準じた。

投与量2100mg/kg体重/日のラット雌雄ともに28日投与後の体重は対照群に比べ減少傾向を示したが、有意な差ではなかった。また、体重増加抑制の程度は雄の方が雌よりも高かった。この傾向は過去に報告してきたHPMCの他の毒性試験に関する試験結果と同様であった。投与量2100mg/kg/日群の雄では、有意ではないが、摂餌量および尿量において減少傾向がみられた。一般症状、血液学、血液生化学、眼科学、臓器重量(体重比)、肉眼的および病理組織学的に検査した結果、対照群に対しあるいは多くの項目で有意な差がみられた(図5、表6、7)。血液検査では、雌2100mg/kg投与群で、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の増加、雄2100mg/kg投与群で白血球数の低下、雌1020mg/kg投与群でプロトロンビン時間の延長、雌2100mg/kg投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられ、血液

生化学的検査では、雄 505 mg/kg 投与群で、塩素イオン濃度の上昇がみられた。臓器重量では、雄 505 mg/kg 投与群で、体重あたりの心臓重量の低下がみられた。しかしそれらの差は小さく、用量相関性はみられなかった。

結論として、本実験系において低粘度 HPMC は、既知の高粘度 HPMC と同様、毒性は極めて低かった。体重減少はこれまでも同様に報告されており、それらの原因の一つとして下痢や粘性便を挙げてきたのに対して、今回の試験では下痢等の症状はみられなかった。これについて著者等は、体重増加抑制の原因には、ポリマーが消化管を通過する事により栄養分吸収の阻害がされる、また、単なる摂餌量の減少によるものとの 2 つの可能性が挙げられた。

本報告より、NOEL (無影響量) は 1020 mg/kg 体重/日、NOAEL (無毒性量) は 2100 mg/kg 体重/日と推定された。

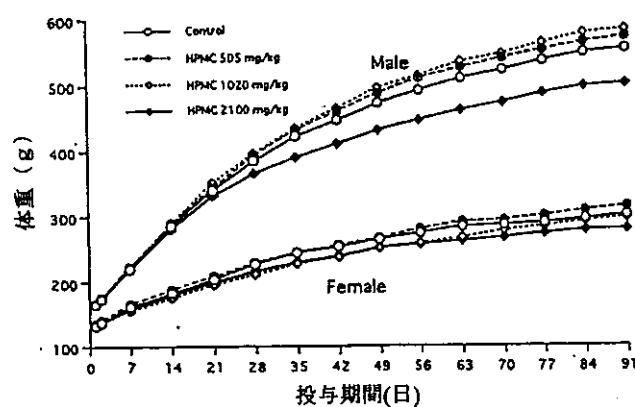


図 5 3ヶ月間 HPMC を混餌投与したラットにおける体重変化

表6 3ヶ月間 HPMC を混餌投与したラットにおける血液検査所見

群	動物数	赤血球数 10 <sup>6</sup> /μl	ヘマトクリット %	ヘモグロビン g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	白血球数 10 <sup>3</sup> /μl	血小板数 10 <sup>3</sup> /μl
(雄)									
対照群	5	9.324 <sup>a</sup> 0.499	50.78 2.71	16.18 0.59	54.46 1.36	17.36 0.39	31.90 0.71	13.36 2.86	1048.4 132.0
HPMC 505 mg/kg	5	9.072 0.400	49.78 2.06	16.16 0.59	54.90 1.14	17.82 0.57	32.48 0.64	10.04 1.35	1056.8 120.7
HPMC 1020 mg/kg	5	9.110 0.329	49.88 2.15	16.30 0.35	54.78 0.97	17.90 0.43	32.68 0.76	10.72 0.90	980.0 81.8
HPMC 2100 mg/kg	5	9.142 0.219	49.64 1.41	16.14 0.38	54.32 0.86	17.66 0.21	32.52 0.52	9.36 * 2.92	984.2 54.3
(雌)									
対照群	5	8.302 0.340	47.32 1.03	15.62 0.42	57.08 1.71	18.84 0.65	32.98 0.44	7.30 1.91	1004.0 102.5
HPMC 505 mg/kg	5	8.200 0.217	46.76 1.86	15.62 0.55	57.00 1.44	19.06 0.50	33.40 0.23	9.18 2.88	935.4 92.5
HPMC 1020 mg/kg	5	8.896 0.614	50.32 3.29	16.46 0.88	56.60 1.07	18.54 0.44	32.72 0.56	8.78 1.22	1033.4 64.0
HPMC 2100 mg/kg	5	8.778 0.235	49.66 ** 0.79	16.34 ** 0.11	56.56 0.74	18.62 0.50	32.92 0.54	7.44 1.34	978.8 88.8

<sup>a</sup> 平均(上段)、標準偏差(下段)

\* 対照群に対し、p≤0.05、\*\* 対照群に対し、p≤0.01 で有意とした。

MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度

表6(続き) 3ヶ月間HPMCを混餌投与したラットにおける血液検査所見

群	動物数	Ret %	PT sec	APTT sec	白血球ヘモグラム						
					好中球			好酸球 %	好塩基球 %	単球 %	リンパ球 %
					桿状核 %	分葉核 %					
(雄)											
対照群	5	18.8 <sup>a</sup> 8.5	14.78 1.12	19.96 1.06	0.4 0.5	11.8 3.4	1.4 1.1	0.0 0.0	0.0 0.0	86.4 2.9	0.0 0.0
HPMC 505 mg/kg	5	18.4 6.8	14.82 1.95	19.02 1.99	0.8 0.4	20.6 6.2	0.6 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	78.0 5.6	0.0 0.0
HPMC 1020 mg/kg	5	15.8 4.0	13.56 0.31	18.82 0.65	0.4 0.5	14.4 4.8	1.8 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	83.4 5.2	0.0 0.0
HPMC 2100 mg/kg	5	20.6 5.9	14.20 1.08	18.96 1.43	0.4 0.5	15.8 6.7	1.6 1.1	0.0 0.0	0.0 0.0	82.2 7.0	0.0 0.0
(雌)											
対照群	5	17.0 3.3	12.50 0.63	15.52 0.62	1.2 0.4	13.6 3.4	0.8 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	84.4 2.7	0.0 0.0
HPMC 505 mg/kg	5	13.0 2.3	12.58 0.16	14.62 0.66	0.6 0.5	12.4 2.9	1.0 0.7	0.0 0.0	0.0 0.0	86.0 3.6	0.0 0.0
HPMC 1020 mg/kg	5	13.0 1.7	13.48 <sup>*</sup> 0.62	15.40 0.71	0.4 0.5	19.2 6.0	0.6 0.9	0.0 0.0	0.0 0.0	79.8 6.9	0.0 0.0
HPMC 2100 mg/kg	5	14.4 3.1	12.86 0.52	14.44 <sup>*</sup> 0.63	0.8 0.8	15.0 5.8	1.2 1.6	0.0 0.0	0.0 0.0	83.0 6.0	0.0 0.0

<sup>a</sup> 平均(上段)、標準偏差(下段)<sup>b</sup> ( )内は、試験動物数

\* 対照群に対し、p≤0.05、\*\* 対照群に対し、p≤0.01で有意とした。

Ret：網赤血球数、Pt：プロトロビン時間、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

表7 3ヶ月間HPMC混餌投与を行ったラットの病理組織所見\*

器官：所見	評価 <sup>a</sup>	雄		雌	
		対照群	HPMC	対照群	HPMC
			2100 mg/kg		2100 mg/kg
脾臓：萎縮、腺房細胞	+	0 <sup>b</sup>	1	0	0
腎臓：硝子滴、近位尿細管上皮	+	2	2	0	0
好酸性小体、近位尿細管上皮	+	1	2	0	0
細胞浸潤、(好中球)、腎盂粘膜	+	0	0	0	1
前立腺：細胞浸潤、リンパ球、間質	+	1	2	—	—
下垂体：囊胞	<+>	0	1	0	0
ハーダー腺：細胞浸潤、リンパ球	+	0	1	0	0

以下の器官で異常はなかった。(肺、気管支、気管、喉頭、舌、顎下腺、舌下腺、食道、噴門洞、胃腺、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、心臓、大動脈、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、卵巣、子宮、膣、大脳、脊髄、脾臓、胸腺、骨髓(大腿骨、胸骨)、顎下リンパ腺、腸間膜リンパ節、甲状腺、副甲状腺、副腎、眼球、骨格筋、大腿骨、胸骨、皮膚、乳房)

\* 各群5匹

<sup>a</sup> + = わずかな変化、<+> = 有(有無)<sup>b</sup> 異常が見られた動物数

## ②ラット混餌投与

Schwetz らの報告では(4-8)、SD系ラット、3投与量群、各群雌雄15匹に、0、1および5% HPMCを90~91日間混餌投与した。

摂餌量に差はみられなかつたが、体重では雌の 1 %投与群で、対照群に比べ有意に高い値を示した（図 6）。しかし 5 %投与群ではみられなかつた。また、雄のラットでは、投与開始 1 週において有意な減少が見られたのみで、以後投与による影響はみられなかつた。血液検査では、赤血球数において、雄 5 %あるいは雌 1 %投与群で、対照群に対し有意に低い値を示した（表 8）。尿検査で、尿量、比重および pH に影響はみられなかつた。臨床化学検査では、雄の 1%投与群で、血清グルタミン酸-ピルビン酸-トランスアミナーゼ (serum glutamic-pyruvic transaminase; SGPT) において、有意に低い値を示した（表 9）。尿素窒素等の他の項目については、HPMC の影響はみられなかつた。肉眼的および病理組織学的検査では、肺、気管、甲状腺、副甲状腺、食道、胃、小腸、大腸、脾臓、肝臓、リンパ節、脾臓、副腎、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、乳房組織、子宮、卵巣、皮膚、骨格筋、末梢神経、脊髄、中枢神経、大脳皮質、脳幹、小脳、下垂体、心臓、胸腺、大動脈において、投与の影響は観察されなかつた。

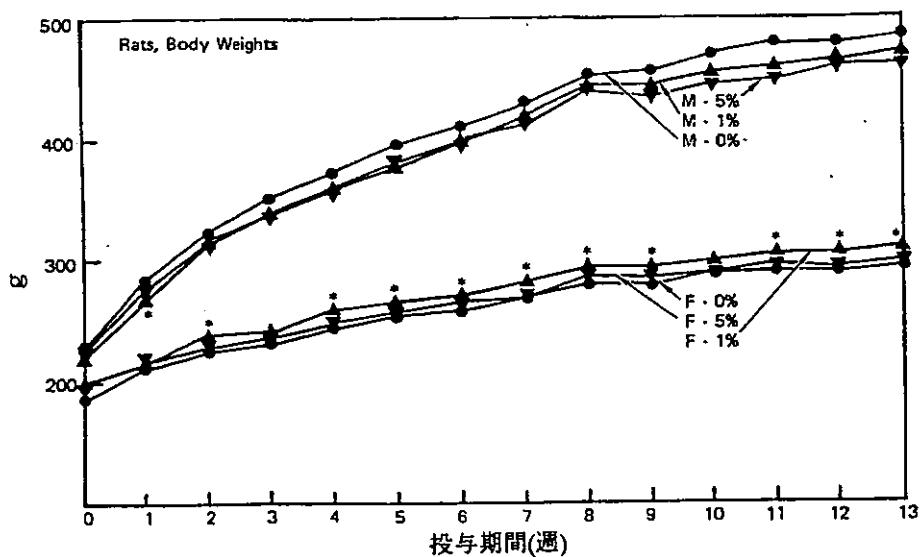


図 6 0、1、5 % HPMC 混餌投与のラット平均体重（値は 15 匹の平均を示した）

\* Dunnett の検定により、 $p < 0.05$  を有意差ありとした

表8 HPMC混餌投与ラットの血液検査結果<sup>a</sup>

混餌量 %	赤血球沈降溶積 %		赤血球数 ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		ヘモグロビン (g/100 ml)		総白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
<b>雄ラット</b>								
	投与期間 (日)	87	88	87	88	87	88	87
0		53±3	52±2	8.54±0.27	8.54±0.27	17.9±0.5	17.8±0.6	12.9±2.4
1		ND	52±1	ND	8.35±0.31	ND	17.7±0.4	ND
5		54±2	52±1	8.07±0.39*	8.54±0.28	18.0±0.6	17.7±0.6	12.3±1.7
<b>雌ラット</b>								
0		ND	50±4	ND	8.09±0.66	ND	16.8±1.3	ND
1		ND	48±2	ND	7.50±0.45*	ND	16.7±0.6	ND
5		ND	49±1	ND	7.76±0.26	ND	16.9±0.5	ND

<sup>a</sup> 平均±標準偏差

(ラット8~15匹の、投与87又は88日目)

ND:測定せず

\* Dunnettの検定により、対照群に対し  $p < 0.05$  を有意とした。表9 HPMC混餌投与ラットの臨床検査結果<sup>a</sup>

混餌量 %	投与期間 (日)	BUN (mg/100 ml)	AP (mU/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)
<b>雄ラット</b>					
	90				
0		16 ± 2	113 ± 17	ND	47 ± 8
1		16 ± 2	106 ± 15	ND	40 ± 6*
5		18 ± 3	114 ± 23	ND	42 ± 7
<b>雌ラット</b>					
	91				
0		16 ± 1	80 ± 20	ND	36 ± 3
1		16 ± 2	75 ± 14	ND	33 ± 3
5		16 ± 1	71 ± 21	ND	35 ± 5

<sup>a</sup> BUN: 血中尿素窒素、AP: 血清アルカリファスター活性

SGOT: 血清グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ活性

SGPT: 血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ活性

値は各群5匹のラットの投与終了時について、平均値±標準偏差で示した。

\* Dunnettの検定により、対照群に対し  $p < 0.05$  を有意とした。

McCollister らは、2~3ヶ月齢のラット雌雄各10匹に、HPMCを0、1、3、10および30%混餌した飼料を121日間投与した(4-9)。一般症状の観察、摂餌量測定、体重測定、病理組織学的検査を全ての生存動物について行った。組織検査は、肝臓、腎臓、脾臓、肺、心臓、脾臓、精巣および副腎について行った。血液検査については、投与終了時に対照群および10%投与群の雌雄各5匹について行った。その結果、30%投与群の雌雄で、成長抑制がみられ、外観上も皮毛の粗ぞうな個体が観察された。脱毛および軟便も観察された。また投与期間中に、30%投与群にのみ、雄4匹および雌6匹の死亡が確認された。これらの死亡原因は、ほぼ餓死に近い、栄養状態の悪化と考えられた。病理組織学的検査では明らかに栄養状態の悪化した個体においても、明らかな異常は観察されなかった。10%投与群では、雄のみに成長抑制がみられた。一般症状および行動の観察、摂餌量、死亡率、組織学的検査においては、雌雄ともに投与による明らかな影響はみられなかった。血液検査においても、対照群とほぼ

同様の結果を示した。1および3%投与群においては、全ての検査項目で、対照群と同様の結果であった。30%投与群での成長阻害は、病理組織学的検査では投与の影響はみられなかつたことから、HPMCが栄養の利用を阻害する、腸のぜん動運動を促進する物質(bulk)となつていていることによると考えられた。

McCollisterらは、45日齢または60日齢のアルビノラット雌雄各10匹に、2種のHPMC(メトセル70HG、メトセル90HG)を、0、0.3、1、3、10および20%の混餌投与を行った(4-10)。メトセル70HGは90日間、メトセル90HGは84日間投与した。実験期間中、一般症状を観察、体重、摂餌量を測定し、実験終了時に、ヘマトクリット値の測定を行つた。摂餌量と体重増加量から、その割合を食餌効率[Food efficiency; 摂餌量(g)/体重増加(g)]として算出した。2種のHPMCとともに、3%以下の投与では、投与による影響は全項目について明らかな変化としてはみられなかつた。しかし、10%投与群では、70HG投与群の雄において、わずかではあるが有意な成長抑制がみられ、雄2匹あるいは雌1匹が、投与期間中に死亡した。原因是、自然に発症した肺および耳の感染症によるものとされたが、雄の個体では腹部の膨張と粘性便が観察された。20%70HG投与群では、雌雄各3匹が投与期間中に死亡した。これらの死亡原因は不明であったが、20%投与群では、雌雄ともに明らかな成長抑制が観察され、これには食餌効率の有意な低下も認められた。20%90HG投与群の雄で、85日目～終了時までの間に、死亡動物がみられたが、これは投与の影響によるものではなく、呼吸器の感染症によるものであった。また、有意な体重増加抑制がみられ、10%投与群の雄でも、わずかな抑制がみられた。しかし、雄の他の投与群および雌の投与群全てにおいて、体重増加抑制はみられなかつた。食餌効率では、雌雄ともに20%投与群で、有意な減少がみられたが、この程度は雄で著しかつた。さらに雄では、100g体重あたりの臓器重量で、肝臓、腎臓、精巣において増加した。しかし、臓器重量では明らかな差がみられない事から、栄養不足による体重減少によるものとした。

病理学的検査は、肺、心臓、肝臓、腎臓、精巣、脾臓、副腎、胰臓について行ったが、全投与群とも、投与に起因する影響は観察されず、またヘマトクリット値においても影響はみられなかつた。

McCollisterらは、約7週齢のSD系ラット(4000cP)またはWistar系ラット(10cP)、各群雌雄10匹に、0、1、3および10%HPMC(10cP、4000cP)を90日間混餌投与した(4-11)。1週間毎に体重、摂餌量を測定し、血液検査は、投与開始12週で、10%投与群(2種とも)および対照群の雌雄各5匹について行った。尿検査は、投与開始12週で、10%投与群(4000cPのみ)および対照群の雌雄各5匹について行った。血中尿素窒素(BUN)、血清アルカリリフオスファターゼ(AP)、血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ(SGPT)については、試験終了時に測定した。病理学的検査は、試験終了時に絶食させた後に行った。脳、心臓、肝臓、腎臓、精巣については、全てのラットについて重量を測定、肉眼的観察を行つた。組織学的検査は、ヘマトキシリソ-エオジン染色を施し、対照群および10%投与群の次の臓器・組織について行った。甲状腺、下垂体、気管、肺、大動脈、心臓、肝臓、腎臓、副腎、

脾臓、胰臓、胃、小腸、大腸、生殖器、膀胱、脳、脊髄、末梢神経、骨格筋、骨髄、腸間膜リンパ節、縦膜リンパ節、その他病理学的変化の可能性のある部位について検査を行った。試験の結果、投与期間中、全てについて異常は観察されなかったが、高用量投与群で、軟便、かさばった便がみられた。体重では、雄の高用量投与群で、有意ではないが、対照群に対し減少傾向を示した（表 10）。摂餌量は、雌雄ともに 4000 cP 投与群で、対照群に対し有意に増加した。血液検査および尿検査では、投与に関係した明らかな変化はみられなかった。また、BUN、血清 AP および SGPT も正常値の範囲内であった。

表10 90日間HPMCを混餌投与したラットの死亡率、体重及び摂餌量

呼称粘度 (cP)	餌中の濃度 (%)	死亡数	体重(g)		摂餌量 (g/ラット/日)
			試験開始時	死亡前	
雄					
10	0	0	240	344	23
	1	0	239	330	22
	3	0	237	317	22
	10	1	238	314	21
雌					
4000	0	2	165	201	18
	1	2	165	199	18
	3	2	164	199	17
	10	1	164	206	17
雄					
4000	0	0	243	501	25
	3	0	245	516	29 *
	10	0	246	492	32 *
雌					
4000	0	0	204	301	19
	3	0	204	302	21 *
	10	0	204	296	23 *

全群試験開始時、各群10匹。

体重及び摂餌量は生存個体の平均値。

\* p<0.001; Studentのt検定により、対照群に対し有意。

### ③イヌ混餌投与

Schwetz らは、ビーグル犬に 0, 1, 5 % HPMC を、各群雌雄 4 匹ずつに混餌投与した（4-8）。

摂餌量、体重および血液検査では投与による影響はみられなかった（表 11）。血液生化学的検査では、尿素窒素量において雄の 5 % 投与群が対照群に対し有意に低い値を示した（表 12）。臓器重量、肉眼的検査および病理組織学的検査では、投与による明らかな影響はみられなかった。

表11 HPMC混餌投与イヌの血液検査結果<sup>a</sup>

混餌量 %	赤血球沈降溶積 %		赤血球数 ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		ヘモグロビン (g/100 ml)		総白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	
<b>雄イヌ</b>								
	投与期間 (日)	-7	83	-7	83	-7	83	-7
0		53±5	51±3	6.73±0.60	7.14±0.62	18.1±1.5	17.9±1.4	11.9±2.7
1		50±3	48±3	6.60±0.36	6.75±0.41	17.5±1.0	16.8±1.0	13.4±2.4
5		52±7	50±5	6.73±0.90	7.00±0.59	18.2±2.9	17.6±1.6	12.4±1.8
<b>雌イヌ</b>								
0		52±1	53±2	6.70±0.13	7.51±0.47	18.4±0.7	18.6±0.9	11.4±2.6
1		57±3	47±5	7.03±0.36	6.67±0.58	19.6±0.8	16.9±1.4	12.2±2.1
5		52±6	49±6	6.67±0.62	6.83±0.65	18.1±2.0	17.6±2.0	11.3±2.1
<sup>a</sup> 平均±標準偏差 (イヌ4匹の、投与7日前、及び83日後)								

\* Dunnettの検定により、対照群に対し  $p < 0.05$  を有意とした。

表12 HPMC混餌投与イヌの臨床検査結果<sup>a</sup>

混餌量 %	投与期間 (日)	BUN (mg/100 ml)	AP (mU/ml)	SGOT (mU/ml)	SGPT (mU/ml)
<b>雄イヌ</b>					
	82				
0		16 ± 1	40 ± 12	30 ± 7	38 ± 4
1		15 ± 2	37 ± 8	28 ± 7	46 ± 10
5		13 ± 2 *	50 ± 9	25 ± 5	48 ± 10
<b>雌イヌ</b>					
	82				
0		18 ± 3	49 ± 15	28 ± 4	39 ± 5
1		13 ± 2	46 ± 14	22 ± 10	33 ± 4
5		17 ± 3	42 ± 12	31 ± 10	39 ± 6

<sup>a</sup> BUN: 血中尿素窒素、AP: 血清アルカリファスター活性

SGOT: 血清グルタミン酸-オキサロ酢酸トランスアミナーゼ活性

SGPT: 血清グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ活性

値は投与82日目のイヌ各群4匹について、平均値±標準偏差で示した。

\* Dunnettの検定により、対照群に対し  $p < 0.05$  を有意とした。

McCollister らは、約7ヶ月齢のビーグル犬、雌雄各2匹に、HPMC0、2および6%添加飼料を、90日間混餌投与した(4-11)。同グループの先に示したラットを用いた90日間試験同様、体重、摂餌量を毎週測定し、その他、血液検査、尿検査および各組織の病理学的検査を行った。その結果、試験期間中全ての個体に外観、行動の異常は観察されなかった。体重は全ての群で、106~117%増加した。摂餌量は、0、2、6%投与群が、雄で312、340、324 g/dog/日、雌で235、306、343 g/dog/日となった。血液検査、尿検査および血液生化学的検査において、試験前あるいは終了前ともに对照群と投与群で同様な結果が得られた。試験終了時の臓器重量では実および相対重量とも投与の影響を示唆する差はなかった。組織の肉眼的および病理組織学的検査では、投与群と对照群とも同様の所見であり、また細網内皮系細胞へのHPMCの沈着を示す所見は観察されなかった。

#### 4) 長期反復投与毒性/発がん性併合試験

Hodge らは、ラットに1年および2年間の反復投与、イヌに1年間の反復投与を行った(4-3)。

##### ①ラット

ラット2年間反復投与試験の予備試験として行った、1年間反復投与試験では、各群雌雄10匹に、20および25% HPMCを混餌投与した。

両群ともに用量に相関して成長抑制が観察された。死亡動物は、20%投与群では、雄1匹、雌4匹で、25%投与群では雄3匹、雌2匹であった。その他、尿検査、血液検査、臓器重量および病理組織学的検査では、投与に起因した明らかな影響はみられなかった。

ラット2年間反復投与試験は、各群雌雄7~15匹に0、1、5および20% HPMCを混餌投与した。20%投与群の雄で約30gの体重増加抑制が観察されたが、その他の群では明らかな影響はみられなかった。試験開始時、試験期間中8回および試験終了時に採血して行った血液検査では、20%投与群で赤血球数とヘモグロビン値の低下がみられたが、その他の投与群では対照群と同様の結果となった。臓器重量は試験終了時の体重と同様、投与群でわずかな減少がみられた。胃、小腸、大腸、肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、膀胱、脾臓、精巣および骨髄の病理組織学的検査では、長期飼育に伴った寄生虫や肺疾患を除けば、投与による組織障害は観察されなかった。なお、乳腺、精巣、腸間膜リンパ節、胃あるいは肝臓において、腫瘍が確認された。試験に用いたラットの系統が、自然発生の腫瘍を生じやすい系統であり、対照群でも同様に認められていることから、腫瘍の原因としてHPMCの投与が関係している可能性は極めて低いと考えられた。

##### ②イヌ

イヌの1年間反復投与試験として、HPMCを0、0.1、0.3、1.0および3.0g/kg体重/日で混餌投与した。2ヶ月ごとの尿検査の結果、尿中に糖または蛋白が微量検出されることがあったが、これらは投与量とは相関しなかった。血液検査は試験開始時、試験期間中4回あるいは試験終了時に行ったが、全ての試験時において、正常値の範囲内であった。臓器重量では各個体間のばらつきが大きかったが、毒性を示唆する変化は認めなかった。病理組織学的検査は、心臓、肺、脾臓、胃、小腸、大腸、膀胱、肝臓、胆嚢、副腎、腎臓、膀胱、精巣または卵巣、甲状腺、骨髄および脳について行ったが、これらについて、HPMC投与による明らかな影響はみられなかった。

#### 5) 繁殖試験／催奇形性試験(HPMCAS)

Hoshi らは、HPMCの酢酸およびモノコハク酸の混合エステルであり、医薬品添加物として認可されている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ット(HPMCAS)について、繁殖性試験／催奇形性試験を報告している(4-12)。

SD系ラットに、625、1,250および2,500mg/kg体重で行った。この用量は予備的実験から妊娠ラットに対して毒性がみられなかった量として、最大投与量と設定した。HPMCAS

は、0.25 % カルボキシメチルセルロース (CMC) 溶液に懸濁し、3.125、6.25 および 12.5 % 溶液に調製して強制経口投与した。対照群には 0.25 % CMC 溶液を同様に投与した。投与は妊娠 7 日目～17 日目までの 11 日間、各群 27～30 匹について行った。

妊娠 21 日目に、2/3 の妊娠ラットについて剖検を行い、黄体数、着床数、胎児の生存および死亡数、胚の吸収数について測定し、着床の位置を確認した。これらについては投与の影響はみられなかったが、子宮重量では、625 および 2,500 mg/kg 投与群で、対照群に対して有意な減少がみられた ( $p<0.05$ )。また、摂餌量では、2,500 mg/kg 投与群で妊娠 20-21 日に有意な減少がみられた ( $p<0.01$ )。

生存胎児の観察では、骨格形成状態を観察し、頸椎形成速度および数、尾椎数、胸骨分節の欠如、中手骨数、前肢および後肢の近位の骨幹数等について行った。奇形を各群、外観を 347～386 匹、体内を 123～138 匹、骨格を 223～248 匹について観察した。その結果、外観の奇形として尖足と内皮が併存して足部が底屈し、内がえりし内転する内反足が、対照群で 3 匹、投与群で 8～16 匹観察された。これには、用量依存性がみられたが有意ではなかった（表 13）。その他の骨格変異では、各群 5～11 匹で何らかの異常が観察された。それらのなかで、有意な差がみられたのが、骨格形成状態の項目のひとつで、頸椎中心骨の数である。最高投与量群で、有意に低い数を示した ( $p<0.05$ )。

表13 催奇形性試験における、HPMCAS投与ラットのF<sub>1</sub>世代の奇形所見

奇形	対照群	投与群(mg/kg/日)		
		625	1,250	2,500
外部異常(%)	3/377(0.80) <sup>a</sup>	8/376(2.13) <sup>a</sup>	11/347(3.17)	16/386(4.15)
内反足	3	8	9	16
尾の短縮	0	0	2	0
内部異常(%)	2/136(1.47)	1/134(0.75)	1/123(0.81)	3/138(2.17)
腎盂拡張	2	1	1	3
骨格異常(%)	1/225(0.44)	2/223(0.90)	1/224(0.45)	0.248(0.00)
胸部椎骨中心の核分裂	0	1	0	0
胸骨分節の骨結合	0	1	0	0
肋骨の短縮	1	0	1	0

<sup>a</sup> 作製中の標本消失(対照群16、625 mg/kg/日 投与群19匹)

繁殖能への影響の検討では、妊娠期間において、625 mg/kg 投与群で有意な延長がみられたが、これは正常値の範囲内であるとみなされた。その他の項目、出生率、仔の性比・外観の奇形等には投与の影響はみられなかった。

F<sub>1</sub> 世代の離乳期（3 週齢～10 週齢）の成長等に対しては、摂水量、摂餌量、体重増加に投与の影響はみられなかった。しかし、臓器重量では実および相対重量で、いくつかの臓器で有意差がみられた。

3 週齢時において、心臓重量が 2,500 mg/kg 投与群で有意に低い値を示し ( $p<0.05$ )、雌卵巣重量が 1,250 mg/kg 投与群で有意に高い値を示した ( $p<0.05$ )。相対臓器重量では、雄の心臓および精巣が 625 mg/kg 投与群で有意に減少 ( $p<0.05$ )、心臓が 2,500 mg/kg 投与群で有意に減少し ( $p<0.05$ )、雌では心臓、肺および肝臓が 625 mg/kg 投与群で有意に

減少し ( $p<0.05$ ) 、卵巣が 1,250 mg/kg 投与群で有意に増加した ( $p<0.05$ ) 。しかし、これらの変化には用量相関性が見られないことから投与によるものではないと考えた。

さらに、反射、聴覚、痛覚、水泳能力、運動能、移動能、学習能等の能力試験を行ったが、投与による明らかな影響はみられなかった。

$F_1$  世代の繁殖能に対して、各群 23~28 匹について性周期を検討した結果、投与の影響はみられなかった(表 14)。また、各群について雌雄各 20 匹を交配させ繁殖能を検討した結果、交尾の成功率および妊娠率、体重増加に投与の影響はみられなかった。摂水量および摂餌量は投与群で有意に低い値を示したが、これらに用量相関性はみられなかった。また黄体数においても、2,500 mg/kg 投与群で有意に増加したが、同様に用量相関性はみられなかった。

表14 雌 $F_1$ ラットの繁殖能

	動物数	投与群 (mg/kg/日)		
		対照群	625	1,250
平均性周期	日数	28	23	28
	標準誤差	4.07	4.17	4.09
		0.03	0.07	0.04
雄と交配させた雌ラット		20	20	20
交尾した雌ラット	1回目	16	20	15
	2回目	4	0	5
	合計	20	20	20
交尾率 (%)		100.0	100.0	100.0
妊娠雌ラット数		19	18	20
妊娠率 (%)		95.0	90.0	100.0
				85.0

$F_2$  世代の器官形成期において、骨格形成過程での 625 mg/kg 投与群で頸椎骨中心の形成速度が初期に有意に遅くなった ( $p<0.05$ ) が、他の骨格形成に投与の影響はみられなかった(表 15)。

表15 催奇形性試験における、 $F_1$ ラット仔、 $F_2$ 世代ラットの奇形所見

奇形	対照群	投与群 (mg/kg/日)		
		625	1,250	2,500
外部異常 (%)	1/195(0.51)	0/200(0.00)	0/201(0.00)	1/211(0.47)
内反足	1	0	0	1
内部異常 (%)	0/71(0.00)	2/71(2.82)	0/73(0.00)	0/74(0.00)
腎孟拡張	0	2	0	0
骨格異常 (%)	0/122(0.00)	1/128(0.78)	0/127(0.00)	1/136(0.74)
胸部椎骨中心のFission分裂	0	1	0	1

以上より、HPMCAS が本実験条件下では胎児に対する毒性および催奇形性を示さず、 $F_1$  世代への骨格形成、繁殖能に対する影響もないと推察された。

## 6) 催奇形性試験

Lewis らは、予備的実験ではあるが、ラットおよびウサギに対する、HPMC を始めとする賦形剤の母体への毒性、胚毒性および胎児発生毒性について報告している（4-13）。

ラットにおいて、交配直後から器官形成期まで、以下の化学物質を強制経口投与した。1 % ポリソルベート 80 (Tween 80) 存在下または非存在下で、0.5 % HPMC、1 % カルボキシメチルセルロース (CMC)、1 % メチルセルロースまたは 0.5 % ポリソルベート 80 存在下の 0.5 % キサンタンガムのいずれかを 10 ml/kg 投与した。出産直前に帝王切開し、子宮内容および母体について検索した。その結果、全ての群において母体に対する毒性はみられなかった。1 % メチルセルロース投与群で軽度の異常がわずかな胎児に観察され、0.5 % HPMC 投与群では、ポリソルベート 80 を含む群および含まない群の両群で横隔膜ヘルニアが観察された。これら 2 種については、さらなる検討が必要であるとされた。

ウサギについては、0.1 % ポリソルベート 80 存在下の 0.5 % HPMC、0.5 % キサンタンガム、または非存在下の 1 % メチルセルロース、1 % CMC を最大 5 ml/kg 投与した時、母体および胚、胎児に対する毒性はみられなかった。

## 7) 変異原性試験

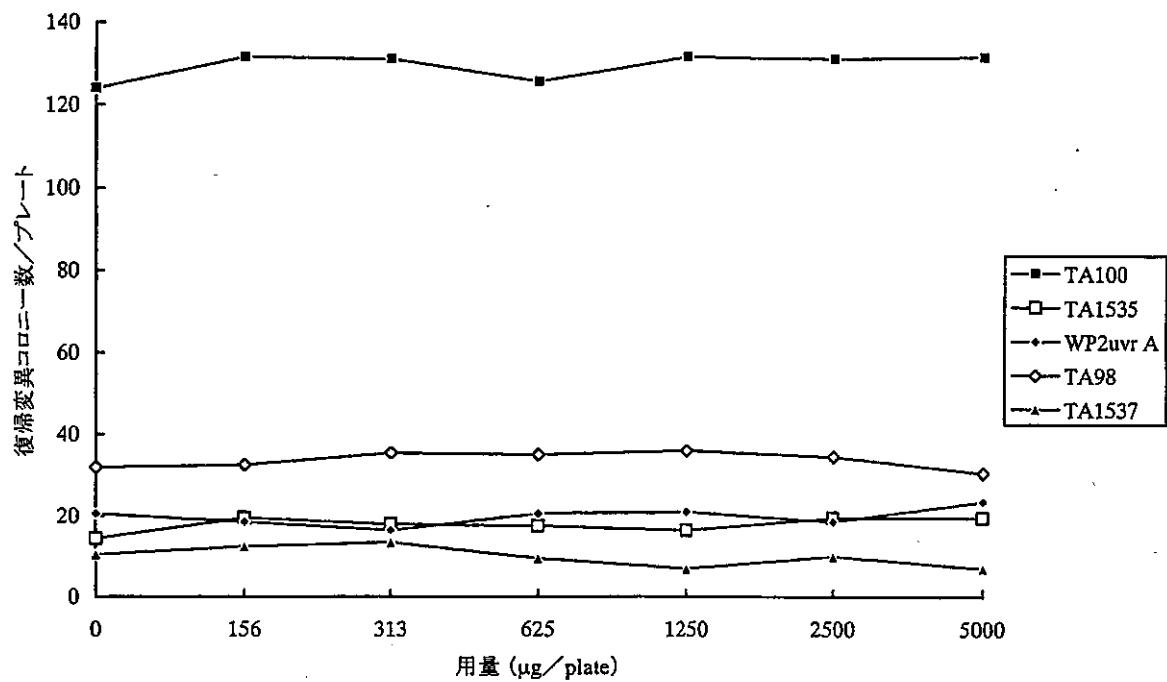
### ① サルモネラ菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験

HPMC の遺伝子突然変異誘発性を評価するため、細菌を用いる復帰突然変異試験を *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 および *Escherichia coli* WP2uvr A の 5 菌株を用いてプレインキュベーション法により実施した（4-14）。

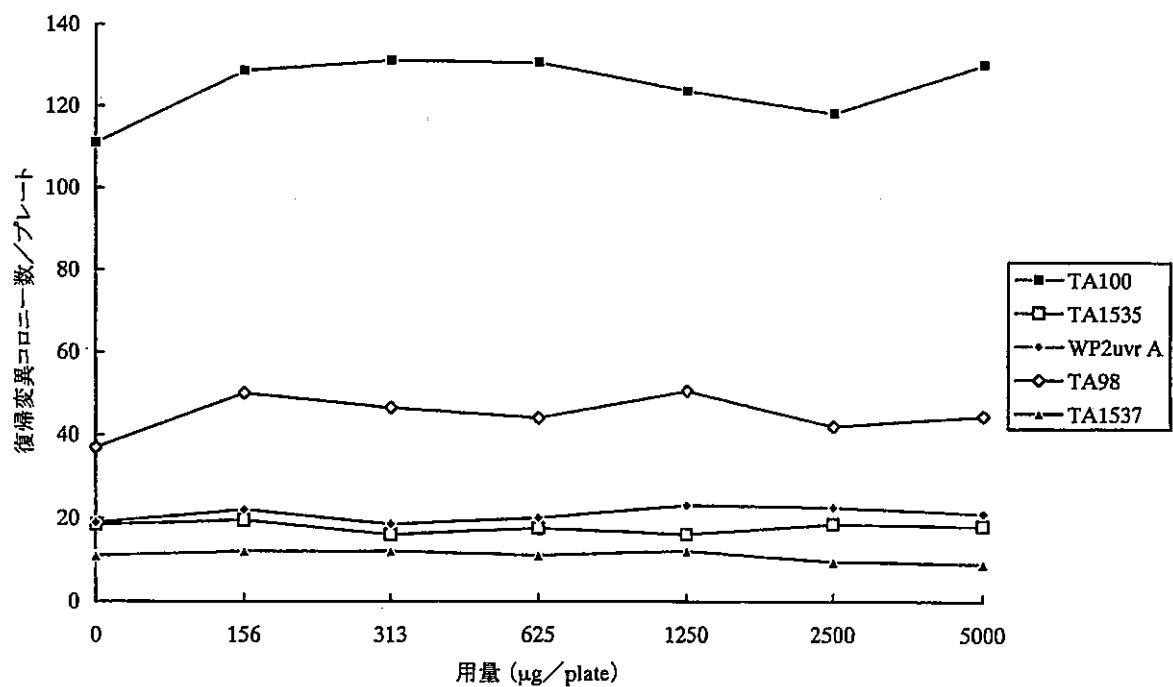
被験物質の用量は、非代謝活性化法および代謝活性化法とともに、用量設定試験では公比約 3 で 5000、1500、500、150、50、15 および 5  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の 7 段階とし、本試験では公比 2 で 5000、2500、1250、625、313 および 156  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の 6 段階とした。

その結果、HPMC は、用量設定試験および本試験とともに、使用した 5 菌株に対し、代謝活性化系の有無にかかわらず、陰性対照と比較して 2 倍以上の復帰変異コロニー数を増加させなかった。試験菌株に対する生育阻害および被験物質の析出は、5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  までみられなかった（次頁参照）。

以上の結果から、本試験条件下では、HPMC は代謝活性化系の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発性を示さないと結論した。



本試験結果（非代謝活性化法）



本試験結果（代謝活性化法）

## ② ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

HPMC の染色体異常誘発性の有無を検討するため、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を CHL/IU 細胞を用いて実施した（4-15）。

被験物質の用量は、短時間処理法の代謝活性化法によらない場合および代謝活性化法による場合、連続処理法の 24 および 48 時間処理試験のいずれも 500、1000 および 2000  $\mu\text{g/mL}$  の各 3 用量とし、染色体の構造異常および数的異常を調べた結果を以下に示す。

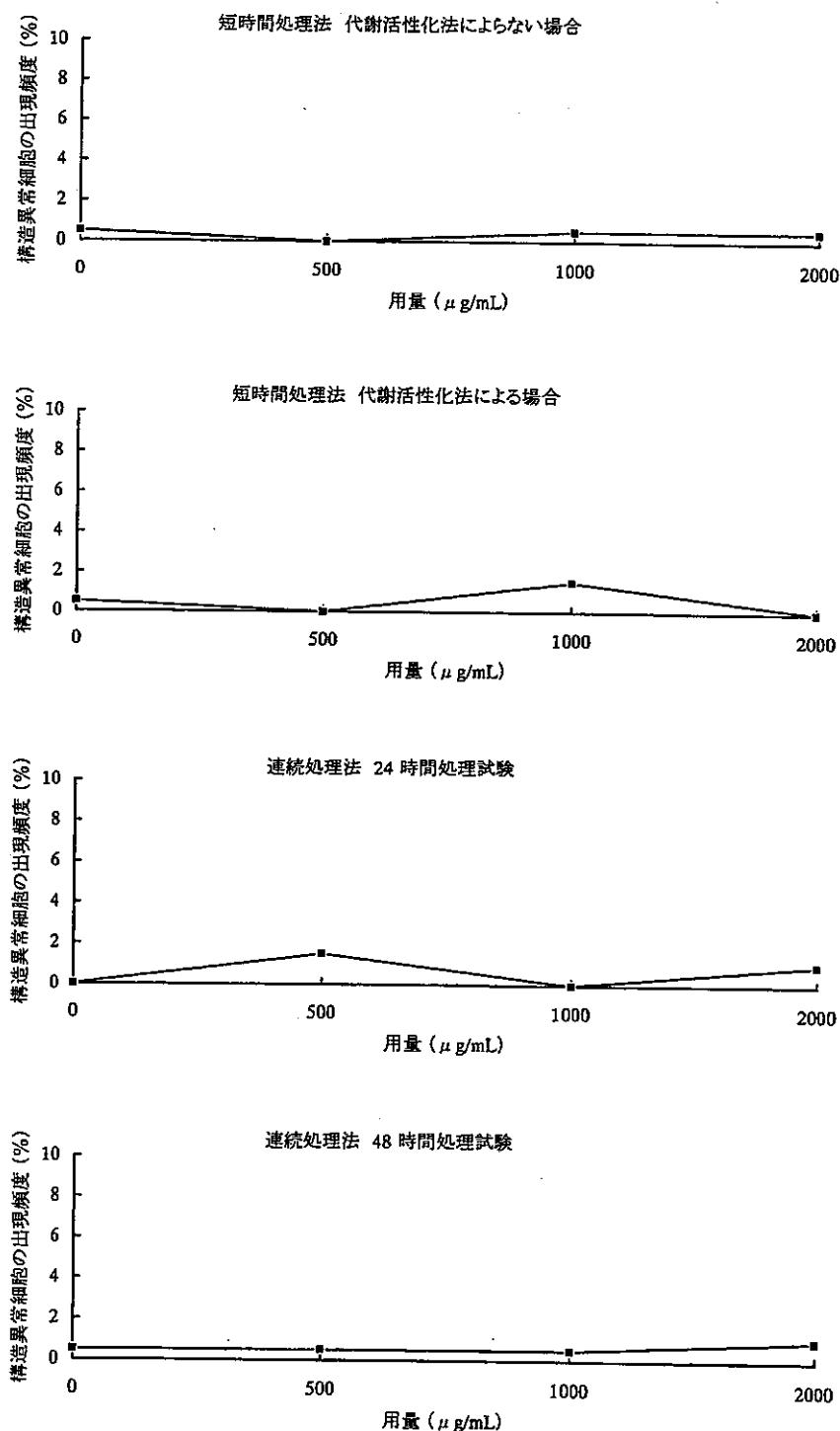


図 用量一反応曲線（構造異常細胞）

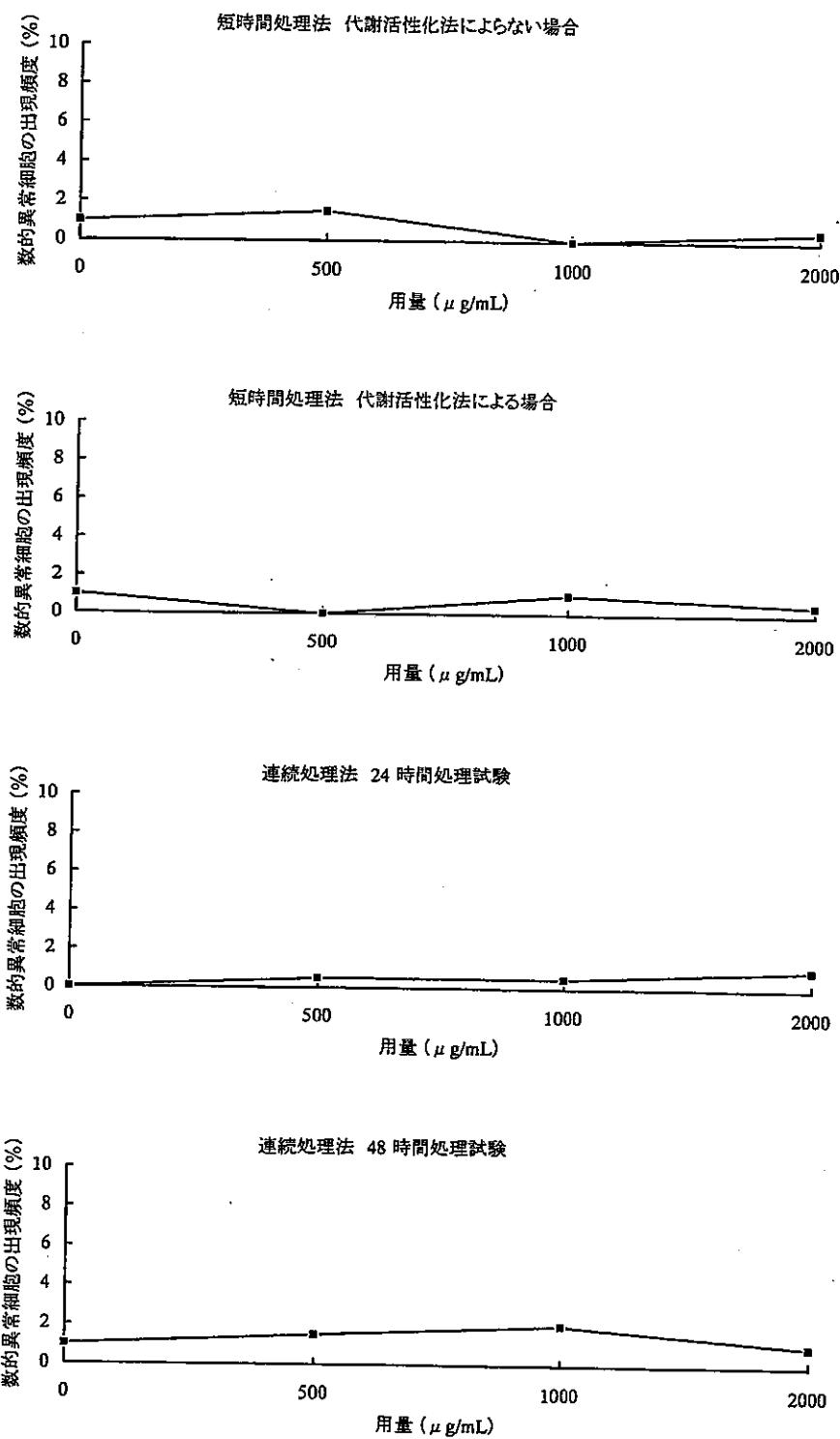


図 用量-反応曲線（数的異常細胞）

染色体異常試験の結果、いずれの被験物質処理群においても、代謝活性化系の有無および処理時間の長短にかかわらず陰性対照と比較して、染色体の構造異常および数的異常を有する細胞の有意な増加はみられなかった。

以上の結果から、本試験条件下では、HPMC は代謝活性化系の有無および処理時間の長短

にかかわらず CHL/TU 細胞に対して染色体異常誘発性を示さないと結論した。

### ③ マウスを用いた小核試験

マウスの赤芽球に対する HPMC の染色体異常誘発性の有無を調べる目的で、HPMC の 100、200 および 400mg/kg 体重を Crj:CD-1 (ICR) 系雄マウスに 1 日 1 回、連続 2 日間経口投与し、最終投与後 24 時間の大腿骨骨髄の小核を有する多染性赤血球について調べた (4-16)。なお、陰性対照として注射用水を、陽性対照としてマイトマイシン C 2 mg/kg 体重を投与する群を設けた。

1. HPMC の各投与群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、陰性対照群と比較して有意な増加はみられなかった。全赤血球に対する多染性赤血球の割合は、すべての被験物質投与群で陰性対照群と比較して有意な低下はみられなかった。
2. 陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度および全赤血球に対する多染性赤血球の割合ともに陰性対照群に対して有意な差がみられた。

結果を下表に示した。

被験物質	投与回数	投与経路	試験動物数	PCE (%)		MNPCE (%)	
				Means ± SD	総数 <sup>§</sup>	Means ± SD	Means ± SD
蒸留水	—	2 経口	6	51.0 ± 1.3	8	0.06 ± 0.05	
HPMC	100 mg/kg	2 経口	6	51.8 ± 2.0	10	0.08 ± 0.04	
HPMC	200 mg/kg	2 経口	6	50.2 ± 2.5	6	0.05 ± 0.04	
HPMC	400 mg/kg	2 経口	6	49.1 ± 2.2	11	0.09 ± 0.04	
マイトマイシンC 2.0 mg/kg	1 腹腔内	6	37.6 ± 2.7*	420	3.50 ± 0.41#		

PCE %:多染性赤血球数の出現頻度

MNPCE %:小核を有する多染性赤血球数の出現頻度

\* :陰性対照群に対して有意差( $p < 0.05$ , t-test)

# :陰性対照群に対して有意差( $p < 0.05$ , KastenbaumとBowmanの方法による)

§ :群あたりの総MNPCE(小核を有する多染性赤血球)数

以上の結果から、本試験条件下では、HPMC はマウス赤芽球に対して染色体異常誘発性を示さないと結論した。

### 8) 抗原性試験

疎水性修飾の HPMC (hydrophobically modified HPMC; HM-HPMC) について、Obara らによつて、Maximization Test 法による感作性および光感作性試験が報告されている (4-17)。HPMC の水酸基 1.1 % (重量%、0.006 %/glucose unit) に炭素数 16 または 18 の炭化水素基を付加させ、疎水性・粘度の上昇した修飾 HPMC の抗原性を、モルモットを用いた感作性、光感作性試験によって評価した。雌性 Hartley 系モルモットを用い、精製水塗布の対照群を 10 匹、HM-HPMC 塗布群を 20 匹、陽性対照群の 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン (1-chloro-2,4-dinitrobenzene; DNBC) または 3,4',5-トリブロモサリチルアニリド (3,4',5-tribromosalicylanilide; TBS) を 10 匹とした。

皮膚感作性試験では、精製水、3 % HM-HPMC、または 0.1 % DNBC を等量のアジュバントと混合した後、0.05 ml を各群のモルモット 2 箇所ずつ背部の毛を刈った後へ皮内投与し、一

次感作を行った。6日後、10% ラウリル硫酸ナトリウム軟膏を投与部位に塗布し、その24時間後に0.2mlの各群被験物質を48時間閉塞塗布し、二次感作を行った。二次感作から2週間後、0.1mlの感作物質を24時間閉塞塗布し、惹起した。試験開始24日目に陽性対照群の1匹が死亡した。剖検の結果、粘膜出血とびらんを伴う穿孔性潰瘍が胃腺部に認められ、続いて生じる腹水貯留を伴った広汎な腹膜炎が死因とされた。皮膚反応は、惹起後24、48および72時間後に観察した結果、対照群およびHM-HPMC投与群は各時点において、全て陰性を示した。一方、陽性対照群では、各時点において全てが陽性を示した。

光感作性試験は、除毛後の背部4箇所に、0.1mlの精製水とアジュバントの混合液を皮内投与し、セロファンテープを用いて除毛した投与部位の角質層を剥ぎ取った。これに、各群被験物質を0.1ml塗布し、30分間放置した後に過剰の水分を除き、4.7~4.8W/cm<sup>2</sup>のUVを10J/cm<sup>2</sup>となるよう、35~36分間照射した。これを1日1回、5日間続け、光感作を行った。感作開始から20日間後、背部を同様に除毛した翌日、モルモットを固定台にうつ伏せに固定し、背部を正中線対称に2箇所、各群被験物質0.02ml(精製水、3%HM-HPMC、2%TBS)を塗布し、30分後に塗布部位の左側のみに光感作時と同じ強度のUV照射を行った。照射時には、波長320nm以下の、紅斑を生じる光はガラス板を通し遮断した。惹起から24および48時間後に、照射部位および非照射部位を肉眼的検査により評価し、一般症状を観察した。その結果、一般症状は全ての個体について異常は無く、UV照射のストレスによると思われる体重のわずかな減少が観察された個体もあったが、これは被験物質の影響では無いとした。皮膚症状は、対照群およびHM-HPMC投与群の全個体で24および48時間後ともに陰性であった。陽性対照群では、24および48時間後ともに、全ての個体で紅斑が、1個体で浮腫が観察され、UV非照射部位では、全て陰性であった。以上より、3%HM-HPMC分散液は本試験条件下では、皮膚感作および皮膚光感作活性を有さないと考えられた。

## 9) 一般薬理試験に関する資料

HPMC 投与時的一般薬理作用に関する資料を以下に示した。

HPMC の臨床試験に関する試験結果<総括>

試験	投与期間	動物種等	投与方法	1群当たり動物数	HPMC タイプ*	投与量及び濃度	試験結果	資料番号
臨床試験	投与後 24、72、 96時間 後の便を 分析	ヒト	経口	健常人: 25	高ゲル化点メ チルセルロース	0.6~8.9 g	25人の76投与量中、11例で緩下作用、16例で 便秘が観察された 痙攣、放屁、肛門もかゆみ、しづり、尿意切迫を 感じた症例あったが、わずかで用量相関もみら れず	4-18
	1、2週間	ヒト	経口	健常人: 10 軽度の 高脂血 症患者: 12	高分子量 HPMC	30 g/日 (用量依存 性試験:10、 20、30 g/ 日)	投与1週間後、健常人で血清総コレステロール の低下し、軽度高脂血症患者の2試験でも同様 これに伴いLDLが低下 HDLの低下は健常人でのみ	4-19

### ①健常人への投与

Knight らは、25人の特に胃腸に異常が無い若年健常人、男性23例と女性2例に、1週間以上の間隔で、0.6~8.9 g の3段階の投与量の HPMC (メトセル HG) を投与した (4-18)。実験期間中はセルロース含有の食物、緩下作用のある食物の摂取、多量の水分摂取を避けた。摂取による効果を排便回数および副作用で、また各人の摂取による効果の印象を、それぞれ記録した。また各投与量毎に投与後約24時間、72時間、96時間の便を採取し、一部の被験者では投与前の便も採取した。便については、正味の重量、軟度および水分含量、便中の被験物質含量を測定し、1日の排便回数の変化、被験者の各自の便に対する大きさおよび軟度の所感、被験者の被験物質の効果に対する感想を記録した。

25例の76投与量中49投与量で全く効果はみられなかった。11例で緩下作用が、16例で便秘がみられた。これらはいずれも穏やかな程度であり、激しい下痢や持続する便秘は観察されなかった。副作用では、いくつかの例で、被験者が痙攣、放屁、肛門のかゆみ、しづり、尿意切迫を感じたが、症例は少なく投与量との相関も無いことから、著者らは HPMC 投与によるものではないとした。

②軽度高脂血症患者への投与 Dressman らは、ミシガン大学病院の臨床検査センターにおいて、二重盲試験を1週間、無作為クロスオーバー試験を2週間実施した (4-19)。健常人10名と軽度高脂血症患者12例に HPMC 10 g を毎食時に摂取させ (=30 g/日)、血清中の脂質・コレステロール含量、膨満感などの副作用を検討した。用量依存性試験では、軽度高脂血症患者に 10、20、30 g/日の HPMC を摂取させた。

健常人の1週間の摂取で、血清中総コレステロール量が対照群では 0.25 mmol/L 上昇したのに対して、投与群では 1.1 mmol/L の低下がみられ、投与による有意な低下が認められた (表 16)。高脂血症患者においても同様であり、血清中総コレステロール量が、1試験では 30g/日の投与で、投与8日目、15日目で有意な低下が認められ (表 17)、用量依存性試験では 20 及び 30 g/日 投与群で、8日目にプラセボ群に対して有意な低下を認めた (表 18)。これら総コレステロールの低下は、LDL コレステロールの低下によるもので、健常人、軽度高脂血症患者の2試験でもプラセボ群、又はプラセボ投与時の値に対して、総コレステロールと

同様に有意な低下を示した。HDL も低下傾向があり、健常人で有意な低下であった。また、これらのコレステロール低下は、血清中の中性脂質であるトリアルギリセロール量の上昇を伴わなかった。用量依存性試験では、軽度高脂血症患者に HPMC 10、20、30 g/日を 1 週間投与した。20 g/日、30 g/日投与群の総コレステロール及び LDL コレステロールにおいて、プラセボ群に対し有意な低下を認めた（表 18）。

また、HPMC 服用による胃腸管への副作用は、投与量が増加するに伴いその程度も上昇した（表 19）。著書らは、HPMC のコレステロール低下作用は、胃腸管からのコレステロール吸収の低下作用によるものと推論した。

表16 1週間HPMC忍容性試験における健常人10名の脂質レベル\*

	プラセボ群		投与群		p 8日目-投与群 vs 8日目-プラセボ群
	1日目	8日目	1日目	8日目	
総コレステロール mmol/l (mg/dl)	4.30±1.10 (165±42)	4.55±1.05 (176±40)	4.20±0.95 (162±36)	3.10±0.85 (120±32)	0.0001
LDLコレステロール mmol/l (mg/dl)	2.65±0.95 (102±36)	2.80±0.85 (109±32)	2.60±0.90 (101±35)	1.80±0.75 (68±29)	0.0001
HDLコレステロール mmol/l (mg/dl)	1.10±0.20 (42±8)	1.10±0.25 (42±9)	1.05±0.25 (40±9)	0.95±0.20 (37±7)	0.01
LDL/HDL 比	-	2.79	-	1.94	-
トリグリセリド mmol/l	1.45±0.80	1.40±0.80	1.50±0.80	1.10±0.55	0.022

\* 平均 ± 標準偏差、NS：有意差無し

LDL：低密度リポタンパク質、HDL：高密度リポタンパク質

表17 2週間HPMC臨床試験における軽度高コレステロール症被験者10名の脂質レベル\*

	プラセボ群			投与群			p 15日目-投与群 vs 15日目-プラセボ群
	1日目	8日目	15日目	1日目	8日目	15日目	
総コレステロール mmol/l (mg/dl)	5.80±0.50 (224±19)	5.70±0.70 (221±28)	5.40±0.55 (209±21)	5.80±0.60 (225±23)	4.70±0.75† (182±29)	4.20±0.50†† (162±18)	0.001
LDLコレステロール mmol/l (mg/dl)	3.95±0.45 (152±17)	4.15±0.65 (160±25)	3.80±0.60 (146±24)	4.05±0.70 (156±28)	3.20±0.60† (123±22)	2.65±0.55†† (102±21)	0.0001
HDLコレステロール mmol/l (mg/dl)	1.20±0.35 (46±13)	1.15±0.30 (44±12)	1.10±0.25 (43±10)	1.20±0.30 (45±12)	1.10±0.25† (41±10)	1.10±0.25 (41±9)	NS
LDL/HDL 比	-	-	3.61	-	-	2.60	-
トリグリセリド mmol/l	1.85±0.70	1.15±0.30†	1.40±0.10	1.70±0.50	1.25±0.40	1.30±0.60†	NS

\* 平均 ± 標準偏差、NS：有意差無し

LDL：低密度リポタンパク質、HDL：高密度リポタンパク質

†p<0.05 (同じ群の1日目に対して)

††p<0.05 (同じ群の8日目に対して)

表18 軽度高コレステロール症患者12名の、HPMC用量依存性試験における8日目脂質レベル

p 1日目の 4群間比較	プラセボ	10 g	20 g	30 g
総コレステロール mmol/l (mg/dl) 0.8827	5.80 ± 0.75 (224 ± 29)	5.30 ± 0.40 (205 ± 16)	5.10 ± 0.70† (198 ± 27)	4.65 ± 0.65‡ (179 ± 25)
LDLコレステロール mmol/l (mg/dl) 0.9119	4.20 ± 0.70 (161 ± 26)	3.70 ± 0.45 (143 ± 17)	3.50 ± 0.70† (136 ± 26)	3.15 ± 0.60† (121 ± 23)
HDLコレステロール mmol/l (mg/dl) 0.8417	1.20 ± 0.40 (46 ± 14)	1.10 ± 0.30 (43 ± 12)	1.10 ± 0.30 (43 ± 12)	1.05 ± 0.30 (40 ± 11)
LDL/HDL 比	NA	3.81	3.55	3.375
トリグリセリド mmol/l	0.7999	1.20 ± 0.50	1.20 ± 0.60	1.25 ± 0.50

\* 平均 ± 標準偏差、NA：適応せず

LDL:低密度リポタンパク質、HDL:高密度リポタンパク質

†p &lt; 0.05 (プラセボ群に対して)

‡p &lt; 0.05 (10 g投与群に対して)

表19 用量依存性試験における、投与による有意な副作用

効果	評点(投与量別)			p 「プラセボ」群vs. 投与群全体
	プラセボ	10 g	20 g	
腹部膨満	0.8 ± 1.8	1.5 ± 1.8	3.0 ± 2.0 *	4.0 ± 1.8 *† 0.0004
鼓腸放屁	0.5 ± 0.7	2.1 ± 1.8	2.8 ± 2.0 *	3.4 ± 1.8 *† 0.0005
胃腸管痛	0.4 ± 0.9	0.6 ± 1.7	1.4 ± 1.5	2.4 ± 2.1 * 0.015
胃腸管不快感	0.6 ± 1.0	0.6 ± 0.8	1.9 ± 2.0	3.2 ± 2.1 *† 0.0004
胸やけ	0	0.6 ± 1.2	0.8 ± 1.4	1.6 ± 1.8 * 0.03

\* プラセボに対し有意

† 10 g投与群に対し有意

## (2) 体内動態に関する資料

## HPMC の体内動態に関する試験結果&lt;総括&gt;

試験	投与期間	動物種等	投与方法	1群当たり動物数	HPMC タイプ*	投与量及び濃度	試験結果	資料番号
体内動態	単回投与:0~24時間後 5回投与後24時間後	ラット	経口	単回:雄 雄3 5回:雄 3、雌2	2.25 cP (超 低粘度)	500 mg/kg 体重、500 mg/kg体重/ 日 × 5	単回投与:99 %以上が糞便中に排泄され、尿中に1 %程度、組織や呼気、胆汁中にはそれ以下で、血漿中の半減期は2時間 連続投与:雄97 %、雌102 %で、単回同様ほとんどが吸収されず糞便中に排泄される	4-20
	7日間	ラット盲腸 内細菌	in vitro		不明	2.0 mg/ml、 基質	盲腸内細菌とHPMCなどの多糖をインキュベートすると、HPMCは5 %しか発酵されず、培地中の細菌数も増加しなかった	4-5
	投与後 24、72、 96時間 後の便を 分析	ヒト	経口	健常人: 25	高ゲル化点メ チルセルロース	3.0~8.9 g	糞便中に排泄された量は、メキシル基換算の回収率としてで平均97 % (89~110%)	4-18

\*1 M(メチル基):グルコース環単位当たりの置換数、HP(ヒドロキシプロピル基):グルコース環単位当たりに付加した平均モル数

\*2 M(メキシル基)、HP(ヒドロキシプロポキシル基):重量%

## 1) 吸収・分布・代謝・排泄

Gorzinski らは、<sup>14</sup>C 標識 HPMC 500 mg/kg 体重 (2 %HPMC 水溶液) を雌雄 3 匹の SD 系ラットに強制経口投与した (4-20)。

単回投与の結果、投与量の大部分は糞中に排泄された。糞中に 99 % 以上、尿中 1 %、組織 0.2 %、呼気中 0.07 %（表 20）、胆汁には 0.05 % 排泄された。血漿中の放射活性から、雌雄とともに、約 2 時間の単相の半減期を持つことが示された（図 7）。また、組織中放射活性の大部分は胃腸管に分布した。尿中に排泄された放射活性は、薄層クロマトグラフィー（TLC）による分析から、グルコースのメチルエーテルと HPMC オリゴマーに相当することが示された。

5 日間の反復投与では、糞中への排泄は放射活性で雄 97 %、雌 102 % となり、組織への蓄積は認められず、約 1 % が尿中に排泄された（表 21）。

以上より、超低粘度の HPMC を単回投与、または 5 日間の反復投与をした時、HPMC はほとんど吸収されず、未変化体として糞中に排泄されることが示された。

表20  $^{14}\text{C}$ -HPMC (2.25cps, 500mg/kg) 単日経口投与後のラット、放射活性の回収率<sup>a</sup>

性別	$^{14}\text{C}$ としての平均回収率			総計	
	0~24時間	24~48時間	48~72時間		
糞	雄	73.17	26.20	0.40	99.77 ± 4.44
	雌	101.35	3.13	0.05	104.53 ± 1.96
尿	雄	0.918	0.385	0.185	1.488 ± 0.70
	雌	0.892	0.047	0.009	0.948 ± 0.29
呼気	雄	0.069	0.002	0.000	0.071 ± 0.03
	雌	0.068	0.001	0.001	0.070 ± 0.02
胴体、皮膚、組織	雄				0.197 ± 0.174
	雌				0.100 ± 0.083
ケージ洗浄廃液	雄				0.817 ± 0.389
	雌				0.255 ± 0.318
総回収率	雄				102 ± 4
	雌				106 ± 2

<sup>a</sup> 値は、投与後72時間の雌雄各3匹の平均を示した。

総計は、他のインターバルの平均、及びその標準偏差を示した。

表21  $^{14}\text{C}$ -HPMC (2.25cps, 500mg/kg/日) 経口投与5日後  
24時間のラット、放射活性の平均回収率<sup>a</sup>

	雄	雌
糞	97±7	104
		100
尿	1.21±0.52	0.87
		0.85
胴体、皮膚、組織	0.312±0.128	3.33
		0.31
ケージ洗浄廃液	1.61±1.42	0.87
		0.21
総回収率	100±5	109
		101

<sup>a</sup> 雄:平均土標準偏差(n=3)、雌:2個体各々のデータ

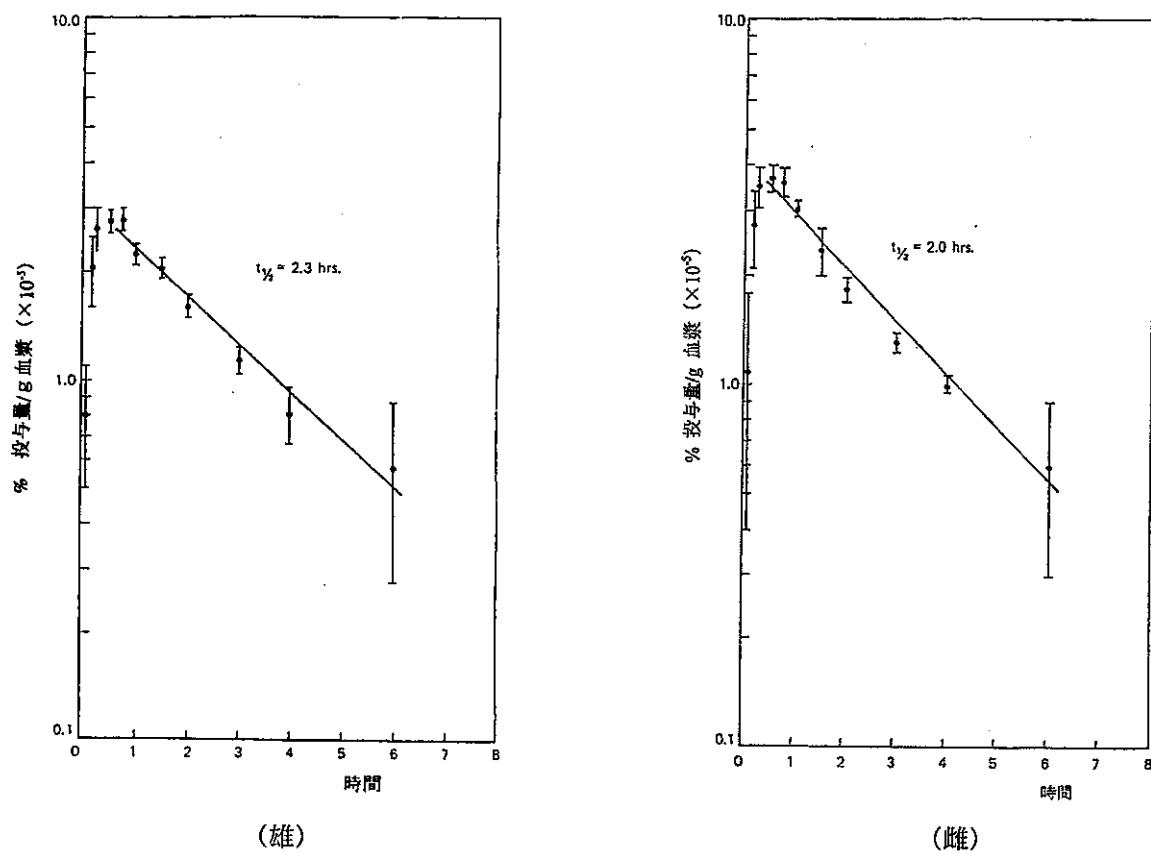


図 7 <sup>14</sup>C-HPMC 500 mg/kg 単回投与雄性（左）および雌性（右）ラットの、放射活性クリアランス

## 2) 分解

Wyatt らは、*in vitro* での HPMC を含む多糖の発酵について報告している（4-5）。被験物質としてセルロース、カルボキシメチルセルロース（CMC）、グーガム、カルボキシメチルグーガム（CMG）、および HPMC を用い、これらを培養液に 2.0 mg/ml となるよう加えた。食物纖維を含まない食餌を 12 日間与えたラットの盲腸内容物から得られた懸濁液を微生物源として被験物質を含む培地に加え、7 日間 37°Cでインキュベートした。この培養液を培養開始後、0、6、12、24、48 時間、および 7 日目に採取し、発酵による分解を糖質含量で測定した。グーガムの分解は速やかに起こり、インキュベーション開始 24 時間後には 95 % の多糖が分解されていた。CMG は緩やかに分解され、48 時間後で 28 % が未分解であった。CMC はわずかに分解された。しかし、HPMC はほぼ完全に分解されることなく、7 日後でも、5 % が分解されたのみであった。総微生物数はインキュベーション開始、6、12、24、48 時間後に測定した。その結果、グーガム、CMG でインキュベーション 24 時間後に生菌数が最も多く、CMC では、24 時間後で基本培養液の生菌数よりもわずかに上昇していた。HPMC では、基本培養液を超えて上昇することはなかった。

以上の結果と p.36 に示したラットの 12 日間試験の結果とあわせ、以下の通り結論された。HPMC 投与によるラットの盲腸および結腸の肥大は、非消化性の多糖類を与えた時にみ

られる短鎖脂肪酸やその他の細菌代謝物が刺激して引き起こす栄養性の反応ではなく、単に内容物（バルク）の貯留による組織肥大によることが示された。

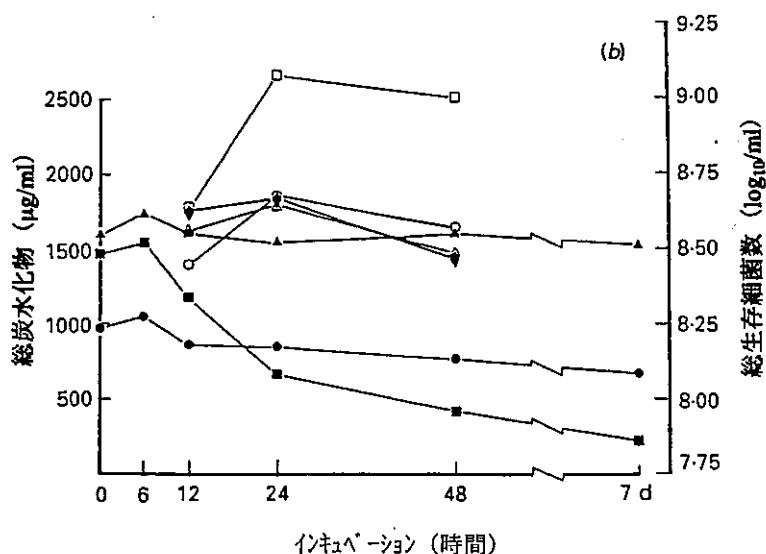


図 8 *in vitro* における炭水化物利用（塗りつぶし記号）および細菌数増加（空白記号）  
BSM 培養液のみ（◆）、培養液と（2.0 mg/ml）CMG（■）、CMC（●）、HPMC（▲）  
値は、2つの培養液の平均値で、総炭水化物値は、培養液の基礎値は補正してある

### 3) 排泄

#### 健常人への投与

Knight らは、25人の特に胃腸に異常が無い若年健常人、男性23例と女性2例に、1週間以上の間隔で、0.6~8.9 g の3段階の投与量の HPMC（メトセル HG）を投与した（4-18）。糞便中に排泄された HPMC 量をメトキシル基として測定した時、投与量に対する総回収率は補正後の平均で 97 %、89~110% の範囲内であった（表 22）

表22 多量単回投与被験者の糞便からのメトセルHGの回収

被験者	メトセルHG (g)	胃腸管への影響	回収量(g)				回収率(%)	
			24時間後	48時間後	72時間後	96時間後	総量	未補正值
R.H.	3.0	なし	0.4	1.4	0.7	0	2.5	83
R.W.	3.5	なし	1.9	1.0	0	0	2.9	83
H.U.	4.1	軽度の下痢	0.6	1.7	1.4	0.5	4.2	102
R.Z.	5.0	軽度の便秘	0.2	2.3	1.7	0.2	4.4	88
H.K.	5.0	なし	0.2	2.2	2.3	0	4.7	94
H.G.	6.1	軽度の便秘	0	1.5	3.6	0	5.1	84
M.H.	7.2	なし	1.5	2.7	2.5	0	6.7	93
M.W.	7.2	軽度の下痢	0.3	3.7	2.7	0.1	6.8	94
R.S.	8.0	なし	2.6	4.8	0.1	0	7.5	94
R.S.	8.9	なし	2.4	5.6	0.1	0	8.1	91
R.K.	8.9	軽度の便秘	0	1.6	2.0	4.1	7.7	86

<sup>a</sup> 既知量のメトセルHGを糞便に添加して得られた平均回収率から補正した値。

## 5. 1日摂取量に関する資料

### (1) 海外における HPMC 使用状況と EDI

2.(3)に記載したように HPMC は MC と同様、欧米を中心に一般食品用添加物あるいはダイエタリーサプリメント用のカプセル基剤、錠剤の結合剤、コーティング剤として広く使用されている。一般食品用については、例えば HPMC は可食性フィルム（5-1、5-2）として使用され、冷凍ピザ（トッピングから生地への水分の移行防止、トッピングの形状保持）、ナッツ製品（可食性フィルムによる酸化防止効果）、肉製品（保水性、退色の防止）、フライドポテト（吸油の防止）、パン用添加剤や各種調味料・色素の包装用（そのまま食品の製造工程に投入可能）に応用されている。その他、冷凍マッシュドポテト（シネリシス制御）（5-3）、クリームスープ（食感改良）（5-4）、フライ食品のバッター（吸油の抑制）（5-1、5-5）、アルコール飲料（食感の改良）（5-6）、フライドチキン用プレダスト（吸油の抑制と保水性）（5-7）、グレイビー（加熱時のだれ防止）（3-1）、ドーナツやケーキ（保水性、ボリュームアップ）（5-8）などにも使用されている。また米粉パンや小麦パン（ボリュームアップと食感改良）（5-9）にも使用されている。

米国における一般食品用および医薬品用（ダイエタリーサプリメント用を含む）に使用される HPMC と MC を合わせた消費量推移は以下の通りである（5-10）。

米国市場における一般食品用及び医薬品用に使用される HPMC と MC の消費量推移

年	一般食品用（トン）	医薬品用（トン）	合計（トン）
1997 年	1,800	3,300	5,100
2000 年	2,000	3,600	5,600
2003 年	2,000	4,000	6,000

HPMC 単独の消費量についてのデータがないため、上記消費量より全てを HPMC と仮定し 1 日摂取量を算出すると、以下の通り 0.945 mg/kg 体重/日と推定される。

$$(\text{計算式}) \quad 6,000 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 2.9 \text{ 億人}^* \div 60 \text{ kg} = 0.945 \text{ mg/kg 体重/日}$$

この 1 日推定摂取量には、一般食品用および医薬品用に使用されている MC が含まれているため、実際に一般食品用および医薬品用に使用される HPMC の一日摂取量は 0.945 mg/kg 体重/day 以下になると考えられる。

\* 2003 年 7 月 1 日時点での米国人口は 290,788,976 (U.S. Census Bureau ホームページ内 American FactFinder より)

## (2) 日本における 1 日推定摂取量

日本で食品添加物として使用されている MC、CMC の消費量は米国と比べかなり少ないが（5-10、5-11）、このような消費量の違いは両国の食文化の差異等によるものと考えられる。HPMC も MC、CMC と同じ化工セルロースに属すので、同様の傾向を示すと予想され、日本の食品向け HPMC の消費量は米国に比較して少なくなると推測される。日本において食品用に使用される HPMC の 1 日推定摂取量は最大 0.945 mg/kg 体重/日と考えられる。

なお、現状の日本における食品向け HPMC 消費量が極めて少なく（≒0 トン/年）、2003 年における医薬用の HPMC の消費量が 320 トン/年である（5-12）ことから、その 1 日推定摂取量は以下の計算式より、0.137 mg/kg 体重/day と推定される。

$$(\text{計算式}) \quad 320 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 1.28 \text{ 億人 (2003 年)} \div 50 \text{ kg} = 0.137 \text{ mg/kg 体重/day}$$

## 6. 使用基準案

「保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品に使用してはならない」との規定を削除し、使用基準は設定しないこととする。

C

C

## 7. 参考資料

### 第1章

1-1. 食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について 2002年7月30日

### 第2章

- 2-1. Liebert, M.A. 1986 Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. J. Am. Coll. Toxicol. 5(3): 1-59
- 2-2. 生化学辞典 第3版 東京化学同人 1998年 p.788-789
- 2-3. 改訂新版 食物纖維 印南敏、桐山修八編 社団法人日本栄養士会編 第一出版株式会社刊 1995年 p.21
- 2-4. INFORMATICS. 1972 GRAS food ingredients. Cellulose and derivatives. For the FDA, National Technical Information Service (NTIS) PB - 221 228
- 2-5. FAO Nutrition Meetings Report Series 43/ WHO Technical Report Series 373 1966 Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances : 17-19, 26, 38
- 2-6. WHO Food Additives Series: 5 1974 Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents : 12, 301-315.
- 2-7. WHO Food Additives Series: 26 1990 Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants : 81-123
- 2-8. 21CFR Ch.I (4-1-04 Edition) Food and Drug Administration, HHS. § 172.876 2004 p.105.
- 2-9. Food Chemicals Codex Fifth edition 2004 p.225-227
- 2-10. Official Journal of the European Communities 1995 L61 Volume 38
- 2-11. ダウ・ケミカル社ホームページ : METHOCEL Food Products product line overview (<http://www.dow.com/methocel/food/prodline.htm>)
- 2-12. ダウ・ケミカル社ホームページ : METHOCEL Food Products (<http://www.dow.com/methocel/food/index.htm>)
- 2-13. McGinity, J.W. 1997 Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Marcel Dekker, Inc. ISBN: 0-8247-9773-6 177-198: 187-188
- 2-14. シオノギクオリカプス社社内資料 2003年 日本のカプセル市場規模（推定）

### 第3章

- 3-1. ダウ・ケミカル社技術資料 Improving Hot Cling in Gravies, Methocel Food Gums.
- 3-2. ダウ・ケミカル社技術資料 Effects of Methylcellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose on Rheological Properties of Bakery Icings. July 1996
- 3-3. David A. Bell etc. Evaluating Structure and Texture Effects of Methylcellulose Gums in Microwave-Baked Cakes, Cereal Foods World, November 1991, Vol. 36, No. 11., p941-944

- 3-4. Ogura, T., Ohsuga, K., Tomita, K., Furuya, Y. and Takagishi, Y. 1988 New cellulose capsules Pharm Tech Japan 14(3): 391-400
- 3-5. 信越化学工業株式会社 社内報告書 TC-5R (ヒドロキシプロピルメチルセルロース) コーティング錠剤の溶出特性 1998年11月19日
- 3-6. シオノギクオリカプス株式会社 社内報告書 HPMC カプセルの安定性; 空カプセル 2000年
- 3-7. Gursoy, A. and Akbuga, J. 1986 Film-coated zinc sulphate tablets and the effect of humidity on tablet properties. Pharmazie 41: 575-578
- 3-8. シオノギクオリカプス株式会社 社内報告書 HPMC カプセルの V.C および V.B<sub>2</sub> に及ぼす影響 2000年
- 3-9. 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内報告書 HPMC カプセル剤におけるグリチルリチン酸の分析 2000年

#### 第4章

- 4-1. 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内資料 ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する安全性情報検索 2004年6月
- 4-2. ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) に関する資料概要 2001年1月30日
- 4-3. Hodge, H.C., Maynard, E.A., Wilt, W.G., Harvey, W.J., Blanchet, J.Jr. and Hyatt, R.E. 1950 Chronic oral toxicity of a high gel point methylcellulose (Methocel HG) in rats and dogs. J pharmacol. Exp. Ther. 99(1): 112-117
- 4-4. Sekiya, A., Yamamoto, J., Maekawa, H., Sakai, K., Sugimoto, A., Miyagawa, H., Kobayashi, Y., Nakashima, M. and Maeda, K. 1974 Acute and subacute toxicities of hydroxypropyl methylcellulose in mice. 麻用薬理 8(5): 547-554
- 4-5. Wyatt, G.M., Horn, N., Gee, J.M. and Johnason, I.T. 1988 Intestinal microflora and gastrointestinal adaptation in the rat in response to non-digestible dietary polysaccharides. Brit. J. Nutr. 60: 197-207
- 4-6. Johnson, I.T., Gee, J.M. 1986 Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polysaccharides in the rat. Brit. J. Nutrition 55(3): 497-505
- 4-7. Obara, S., Muto, H., Shigeno, H., Yoshida, A., Nagaya, J., Hirata, M., Furukawa, M. and Sunaga, M. 1999 A three-month repeated oral administration study of a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. J. Toxicol. Sci. 24(1):33-43
- 4-8. Schwetz, B.A., Humiston, C.G., Kociba, R.J. and Jersey, G.C. 1973 Results of subchronic toxicity studies on HCl-tailored hydroxypropyl methyl cellulose in rats and dogs. Polym. Repr. Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem. 17:6-11
- 4-9. McCollister, D.D. and Oyen, F. 1954 Dietary feeding of a new methylcellulose preparation to rats. J Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 43(11): 664-666
- 4-10. McCollister, D.D., Oyen, F. and Germinger, G.K. Jr. 1961 Dietary feeding of propylene glycol ethers of methylcellulose to rats. J Pharm. Sci. 50(7): 615-620

- 4-11. McCollister, S.B., Kociba, R.J. and McCollister, D.D. 1973 Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 11: 943-953
- 4-12. Hoshi, N., Ueno, K., Igarashi, T., Kitagawa, H., Fujita, T., Ichikawa, N., Kondo, Y. and Isoda, M. 1985 Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. *J. Toxicol. Sci.* 10 (Suppl 2): 203-226
- 4-13. Lewis, R.W., Moxon, M.E. and Botham, P.A. 1997 Evaluation of oral dosing vehicles for use in developmental toxicity studies in the rat and rabbit. *Toxicologist* 36(1 Pt 2): 259-260
- 4-14. 株式会社新日本科学 ヒドロキシプロピルメチルセルロースの細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 SBL 71-00）最終報告書 2001 年
- 4-15. 株式会社新日本科学 ヒドロキシプロピルメチルセルロースのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（試験番号 SBL 71-01）最終報告書 20010 年
- 4-16. 株式会社新日本科学 ヒドロキシプロピルメチルセルロースのマウスを用いる小核試験（試験番号 SBL 71-02）最終報告書 2001 年
- 4-17. Obara, S., Maruyama, K., Ichikawa, N., Tanaka, O., Ohtuka, M., Kawanabe, M., Niikura, Y., Tennichi, M., Suzuki, A., Hoshino, N. and Ohwada, K. 1998 Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. *J. Toxicol. Sci.* 23 (Suppl 3): 553-560
- 4-18. Knight, H.F., Hodge, H.C., Samsel, E.P., Delap, R.E. and McCollister, D.D. 1952 Studies on single oral doses of a high gel point methylcellulose. *J. Am. Pharmaceut. Assoc. Sci.*, 41(8): 427-294-19.
- 4-19. Dressman, J.B., Constance, H.A., Barnet, J.L., Berardi, R.R., Dunn-Kucharski, V.A., Jarvenpaa, K.M., Parr, D.D., Sowle, C.A., Swidan, S.Z., Tobey, S.W. and Reppas, C. 1993 High-molecular-weight hydroxypropylmethylcellulose Arch. Intern. Med., 153(11):1345-13534-20.
- 4-20. Gorzinski, S.J., Takahashi, I.T. and Hurst, G.H. 1986 The fate of ultra-low viscosity <sup>14</sup>C-hydrroxypropyl methylcellulose in rats following gavage administration. *Drug and Chem. Toxicol.* 9(2): 83-100

## 第5章

- 5-1. Cal Anderes, Editorial Director Edible films have potential for significantly improving aesthetic and nutritional content of foods, reprinted from July 1985 Food Processing.
- 5-2. John Watson etc. Soluble package for food use, reprinted from April 1967 FOOD Processing & Marketing for PORIMER FILMS INCORPORATED.
- 5-3. ダウ・ケミカル社技術資料 Syneresis Control in Frozen Mashed Potatoes, Methocel Food Gums.
- 5-4. ダウ・ケミカル社技術資料 Texture Modification in Cream Soups, Methocel Food Gums.
- 5-5. ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: Batters and Predusts, Methocel Food Gums.

- 5-6. ダウ・ケミカル社技術資料 Gums in Alcoholic Beverages, Methocel Food Gums.
- 5-7. ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: holding Time, Methocel Food Gums.
- 5-8. ダウ・ケミカル社技術資料 In Baked Goods, Methocel Food Gums.
- 5-9. David A. Bell etc. Methylcellulose as a Structure Enhancer in Bread Baking, Cereal Foods World, October 1990, Vol. 35, No. 10, 1001-1006
- 5-10. SRI 社資料 CEH Marketing Research Report CELLULOSE ETHERS. 2004 年
- 5-11. 食品添加物総覧 2004 食品化学新聞社 p.67-68
- 5-12. 信越化学工業株式会社 社内資料 HPMC の医薬品および食品添加物分野における 2003 年度総出荷量 2005 年 3 月 22 日