

平成14年7月30日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 寺田 雅昭 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
毒性部会長 黒川 雄二  
添加物部会長 山崎 幹夫

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会毒性・添加物合同部会報告について

平成13年5月14日付厚生労働省発食第119号をもって厚生労働大臣から諮問されたヒドロキシプロピルメチルセルロースの指定の可否について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において、審議を行った結果を別添のとおりまとめましたのでこれを報告する。

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会

1. 食品添加物の指定等に係る薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会

(1) 合同部会開催年月日

平成14年7月30日

(2) 委員名簿

毒性部会

No	氏名	所属
1	井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
2	江崎 孝三郎	前大阪府立大学農学部教授
3	香山 不二雄	自治医科大学教授
4	黒川 雄二	(財)佐々木研究所理事長(毒性部会長)
5	鈴木 勝士	日本獣医畜産大学生理学教授
6	津金 昌一郎	国立がんセンター研究所支所臨床疫学研究部長
7	長尾 美奈子	東京農業大学応用生物科学部栄養学科客員教授
8	成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
9	林 眞	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長
10	廣瀬 雅雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
11	福島 昭治	大阪市立大学医学部長
12	三森 国敏	東京農工大学農学部獣医学科家畜病理学講座教授

添加物部会

No	氏名	所属
1	井村 伸正	北里学園名誉教授
2	小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
3	鈴木 久乃	女子栄養大学栄養学部教授
4	高仲 正	(財)日本公定書協会理事、医薬品機構顧問
5	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
6	長尾 美奈子	東京農業大学応用生物科学部栄養学科客員教授
7	中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
8	成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
9	西島 基弘	実践女子大学生活科学部食品衛生学研究室教授
10	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
11	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
12	山崎 幹夫	千葉大学名誉教授 (添加物部会長)
13	山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
14	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 研究企画・評価主幹
15	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会食品添加物調査会

1. 開催年月日

平成13年 8月 7日

平成13年10月12日

平成13年12月 7日

2. 委員名簿

氏名	所属
石綿 肇	国立医薬品食品衛生研究所大阪支所生物試験部長
鈴木 勝士	日本獣医畜産大学生理学教授
関田 清司	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性第二室長
出川 雅邦	静岡県立大学薬学部衛生化学教室教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
林 真	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長
廣瀬 明彦	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター総合評価研究室 主任研究官
廣瀬 雅雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長(座長)
福島 昭治	大阪市立大学医学部長
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・評価主幹

## ヒドロキシプロピルメチルセルロースの指定について(案)

1. 品目名:ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
(Hydroxypropylmethylcellulose)

2. 分子式及び分子量

分子式:  $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_3)_y(OCH_2CHOHCH_3)_z]_n$   
 $y=1.12\sim 2.03$ 、 $z=0.07\sim 0.34$ 、 $x=3-(y+z)$   
 ( $y+z$ =置換度)

分子量: 被置換構造部の分子量; 162.14  
 置換度 1.19 では分子量約 180、置換度 2.37 では約 210  
 $n$  が約 70 では分子量約 13,000、 $n$  が約 1000 では約 200,000

3. 用途:カプセル基剤、錠剤コーティング剤等

4. 起源又は発見の経緯及び使用状況等

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)は、セルロースのメチル及びヒドロキシプロピルの混合エーテルであり、セルロース繊維をカセイソーダ、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製される。

我が国においては、日本薬局方第二部に収載(第10改正(昭和56年4月告示)より収載)されており、錠剤・顆粒剤のコーティング剤、結合剤、シロップの懸濁・安定化剤、パップ剤の増粘剤、保水剤、及び軟膏、ゼリー基剤等として使用されている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)における安全性評価では、1966年の第10回会合において初めて評価が行われ、ADIは加工セルロース(modified celluloses)のグループADIとして、0-30mg/kg 体重/日と設定された。その後、1973年の第17回会合ではADIは0-25mg/kg 体重/日と再評価され、さらに1989年の第35回会合においてADIは「特定しない(not specified)」と結論されている。

米国においては、HPMCは医薬品原料、食品添加物及び化粧品として使用されており、食品添加物としては、乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤及び粘稠化剤としての使用が認められている。

欧州においては、食品添加物及び医薬品添加物として認可されており、食品添加物としては加工食品以外の食品等一部の例外を除き食品に一般的に使用可能な添加物とされている。

5. 有効性

(1)食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(ア)ゼラチンカプセルとの比較

①カプセルの溶出性

小腸上部から吸収される薬物であるセファレキシンを含有する HPMC カプセル及びゼラチンカプセルを調製し、pH1.2、4.0 及び 6.8 の各種緩衝液を用いて日

局パドル法による溶出試験を実施した結果、両カプセルの溶出性に pH による差異は認められなかった。日局第2液 (pH6.8) を用いた場合では、HPMC カプセルでは約 5 分のラグタイムが認められたが、カリウムイオンを含まない pH6.8 の各種溶出液を用いた試験では、溶出の遅延は認められなかったことから、第2液中のカリウムイオンによって HPMC 剤皮中に含有されるカラギナンのゲル化が保持され、溶出の遅延が生じる可能性が示唆された。

また、牛乳中での溶出試験においても、カラギナンのゲル化に起因すると考えられる HPMC カプセルの溶出性の低下が観察されたが、セファレキシン 75mg を含有する HPMC カプセル及びゼラチンカプセルを牛乳 50ml とともにビーグル犬 (6 匹) に経口投与し、セファレキシンの血中濃度推移を比較した試験においては、両群の血中濃度推移に差はみられず、生体内においてはカラギナンのゲル化による吸収への影響は認められないものと考えられた。

## ②カプセル充填物との相互作用

ゼラチンカプセルでは、内容物がアルデヒド基を有する場合あるいは分解によりアルデヒドを生じる場合などでは、ゼラチンタンパクと架橋構造を形成し、カプセルを不溶化させることがある。HPMC カプセル及びゼラチンカプセルにマクロライド系抗生物質であるスピラマイシンを充填し、60℃、75%RH の苛酷条件下で 10 日間保存したところ、ゼラチンカプセルは不溶化し崩壊しなくなったが、HPMC カプセルでは崩壊性の変化は観察されなかった。

ゼラチンカプセルではカルボニル基を有する内容物を充填して高温・高湿下で保存すると、カプセル剤皮が褐色に変化する場合がある。HPMC カプセル及びゼラチンカプセルにアスコルビン酸を含む粉末を充填し、ポリエチレン瓶中で 40℃、75%RH の条件下で 2 ヶ月間保存したところ、ゼラチンカプセルではカプセル剤皮が褐色に変化したが、HPMC カプセルでは着色反応は観察されなかった。

HPMC カプセル及びゼラチンカプセルにアスピリンを充填し、60℃の苛酷条件下で2週間保存したところ、ゼラチンカプセルではカプセル中の水分 (含水率 13 ~15%) によりアスピリンが加水分解され、カプセル表面にサリチル酸の結晶が出現し、アスピリン含量が 85%以下に低下した。一方、HPMC カプセル (含水率 2 ~5%) ではサリチル酸の結晶は認められたが、含量低下は約 5%とゼラチンカプセルに比べ軽度であった。

## (イ)メチルセルロースコーティング錠との比較

HPMC でコーティングしたリボフラビン錠の溶出挙動を核錠及びメチルセルロース錠と比較したところ、メチルセルロースコーティング錠では溶出開始まで約 20 分のラグタイムがみられ、コーティング皮膜にキャッピング様の剥離が認められた。一方、HPMC コーティング錠は核錠と同様の溶出挙動を示し、溶出ラグタイム及びコーティング皮膜の剥離は認められなかった。

## (2)食品中の栄養成分に及ぼす影響

#### (ア)カプセル製剤における影響

アスコルビン酸及びリボフラビンを充填した HPMC カプセル製剤について、温度/湿度;25℃/20%、40℃/75%及び 40℃/85%の保存条件下で、0、0.5 及び 1 ヶ月間保存した後のアスコルビン酸又はリボフラビンの含有量変化を測定したところ、いずれの保存条件及び保存期間においても各含有量に変化は認められなかった。

また、甘草抽出物製剤及びこれを充填した HPMC カプセル製剤を用いて、各製剤中のグリチルリチン酸含量を測定した試験においても、両製剤中のグリチルリチン酸含量に差は認められなかった。

#### (イ)コーティング剤における影響

アスピリン及びアスコルビン酸を含有する HPMC コーティング錠及び非コーティング錠について、温度 37℃、湿度 75%及び温度 37℃、密封瓶の各保存条件下で、90 日間の安定性試験を実施し、サリチル酸生成量、アスコルビン酸量及び含水量を測定した結果、湿度 75%の保存条件下では含水量及びサリチル酸量のわずかな増加およびアスコルビン酸量のわずかな減少、また密封瓶保存下ではサリチル酸量のわずかな増加が認められたが、いずれの変化についても HPMC コーティング錠と非コーティング錠間で差は認められなかった。

上記を含め別紙1に示した試験成績が提出されている。

以上により、調査会においては、HPMC カプセルは、含水率が低く、ゼラチンのような反応基を持たないため、ゼラチンカプセルと比べ充填物との相互作用を起こしにくい等の利点を有すると判断した。また、HPMC コーティング錠の溶出性に特段の問題はなく、カプセル、錠剤中の食品に対しても影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。

## 6. 体内動態

### (1)吸収・分布・代謝・排泄

SD 系ラット雌雄各 3 匹に、<sup>14</sup>C 標識 HPMC500mg/kg 体重を単回強制経口投与した試験においては、投与 72 時間後までに全放射活性の 99%以上が糞中より、約 1%が尿中より回収され、そのほとんどが 24 時間以内に回収された。その他、投与 72 時間までの組織(大部分は胃腸管に分布)、呼気及び 12 時間までの胆汁における回収率は、各々、約 0.2%、0.07%及び 0.05%であり、これらの結果は HPMC が体内にほとんど吸収されず糞中に排泄されることを示唆した。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唆された。5 日間の反復投与においても、雄では 97%、雌では 102%が糞中に、尿中には雌雄とも約 1%が排泄され、反復投与による体内への蓄積性は認められなかった。

## (2) 分解

HPMCを2.0mg/mlの濃度で添加した培養液に、ラット盲腸内容物から得られた懸濁液を微生物源として加え、7日間37℃でインキュベーションした結果、HPMCはほとんど盲腸内微生物による分解を受けず、7日後でも5%が分解されたのみであった。

## 7. 安全性

安全性に関しては、メキシル基とヒドロキシプロポキシル基の置換度が異なる高置換体、中置換体及び低置換体、また、粘度の違いにおいては、高粘度体及び低粘度体等の各種HPMCを用いた各種毒性試験が実施されており、置換度及び粘度の相違による毒性の差はないことが確認されている。従って、以下の報告書では、被験物質間の毒性を比較する試験系を除き、被験物質の種類の詳細については省略した。

### (1) 単回投与毒性試験

ラット 11 匹に対する強制経口投与試験では、4g/kg 体重の用量において投与に起因する影響は観察されなかった。また、ラット 67 匹及びマウス 138 匹に対する腹腔内投与試験においては、LD<sub>50</sub> 値はともに 5g/kg 体重であった。

dd 系雌雄マウスを用いて、高置換体 (メキシル基(M):33.7/ヒドロキシプロポキシル基(HP):10.6) 及び中置換体 (M:28.1/HP:7.5) の HPMC 水溶液を 0.5 及び 1g/kg 体重の用量で強制経口投与した試験、また低置換体 (M:7.2/HP:4.3) HPMC については 50%含有固形食を 5 及び 10g/kg 体重の用量で自由摂取させた試験においては、各群とも投与後 1~2 日間軽度の下痢が認められ、雄の高用量群で 3 種全てに体重増加抑制が認められた。その他の一般症状については投与に起因する変化は認められなかった。

### (2) 反復投与毒性試験

#### (ア) 亜急性毒性試験

Wistar 系雄性ラット各群 5 匹に、0 及び 10%HPMC を 12 日間混餌投与した試験においては、盲腸の拡張及び盲腸、結腸内細菌数の有意な減少が認められた。

ラット雌雄各群 10 匹に、0、2、10 及び 25%HPMC を 30 日間混餌投与した試験においては、25%投与群で激しい下痢及び体重増加抑制が観察され、雄 3 匹、雌 6 匹が死亡した。10%投与群においても、軽度の体重増加抑制が観察されたが有意差は認められなかった。血液学的検査においては、25%投与群で赤血球数のわずかな低下が認められた。その他、臓器重量、病理組織学的検査等においては HPMC 投与に起因する変化は観察されなかった。本試験における無毒性量は 10%(5g/kg 体重/日) であると考えられた。

dd 系マウス雌雄各群 10 匹に、高置換体 (M:33.7/HP:10.6)、中置換体 (M:28.1/HP:7.5) 又は低置換体 (M:7.2/HP:4.3) の 3 種の HPMC を、0、20 又は 40g/kg 体重/日の用量で 2 ヶ月間混餌投与した試験においては、高置換体及び中置換体投与群において軽度な下痢が観察された。剖検の結果、投与群の腸管、特に結腸において流動性便の充満、拡張が観察されたが、本剤の浸透圧性

緩下作用により惹起されたものと考えられ、また、その他体重、腸における病理組織学的検査等において明らかな影響は認められていないことから、HPMC 投与に起因する毒性とはみなさなかつた。病理組織学的検査においては、肝細胞の壊死及び変性等の軽度の増加が観察されたが有意差はみられなかつた。その他、血液学的検査、尿検査及び臓器重量等においては投与に起因する変化は観察されなかつた。本試験における無毒性量は 40g/kg 体重/日であると考えられた。

体重 11kg 及び 13kg のイヌ 2 匹に対して、HPMC を各々 25g/日、50g/日の用量で 52 日間混餌投与した試験においては、50g/日を投与したイヌでは下痢、約 1kg (約 7.7%) の体重減少及び赤血球数のわずかな減少がみられた。25g/日を投与されたイヌでは、HPMC 投与による影響は認められなかつた。

約 6 ヶ月齢のウサギ雌雄各群 6 匹に、0、10 及び 25%HPMC を 30 日間混餌投与した試験においては、25%投与群で体重増加抑制傾向がみられたが、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においては投与に起因する影響は認められなかつた。25%投与群において観察された対照群と比べ約 22 % の体重増加抑制に関しては、統計学的考察が行われておらず、本試験における無毒性量は評価できない。

#### (イ) 亜慢性毒性試験

Crj:CD(SD)IGS 系ラット雌雄各群 5 匹に、5、10 及び 20%HPMC 溶液を、505、1020 及び 2100mg/kg 体重/日の用量で 90 日間強制経口投与した試験においては、2100mg/kg 投与群では雌雄ともに投与開始 28 日以降で対照群と比べ体重の増加抑制がみられたが有意差はなく、下痢等の症状も認められなかつた。血液学的検査では有意な変化として、雌 2100mg/kg 投与群でヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の増加及び活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雄 2100mg/kg 投与群で白血球数の減少、雌 1020mg/kg 投与群でプロトロンビン時間の延長がみられたが、いずれも軽度な変化であり、他の試験では一貫して認められていないため、毒性所見とはみなさなかつた。本試験における無毒性量は 2100mg/kg 体重/日と考えられた。

SD 系ラット雌雄各群 15 匹に、0、1 及び 5%HPMC を 90~91 日間混餌投与した試験においては、摂餌量に差はみられなかつたが、雌の 1%投与群で対照群に比べ有意な体重増加がみられた。血液学検査では、雄 5%及び雌 1%投与群で赤血球数の有意な低下がみられたが、変化は軽度であり、用量相関性も認められなかつたことから、毒性所見とはみなさなかつた。その他、尿検査、病理組織学的検査等については投与に起因する影響は認められなかつた(無毒性量 5%(2.5g/kg 体重/日)以上)。

ラット雌雄各群 10 匹に、0、1、3、10 及び 30%HPMC を 121 日間混餌投与した試験においては、30%投与群の雌雄で体重の有意な増加抑制、粘性便及び脱毛等がみられ、雄 4 匹、雌 6 匹が死亡した。病理組織学的検査では明らかな異常は観察されず、これらの死亡原因は栄養状態の悪化によるものとされている。10%投



与群では雄にのみ軽度の体重増加抑制が認められたが、死亡例はみられず、一般症状、血液学的検査及び組織学的検査等においては投与に起因する影響は認められなかった。1及び3%投与群においてはHPMC投与による影響は観察されなかった。本試験における無毒性量は10%(5g/kg体重/日)と考えられた。

ラット雌雄各群10匹に、HPMCを各々0、0.3、1、3、10及び20%の用量で、90日間混餌投与した試験においては、20%投与群で雌雄ともに明らかな体重増加抑制及び食餌効率(摂餌量/体重増加)の有意な低下が観察された。また、雌雄各3匹が投与期間中に死亡したが、この死亡原因は不明とされている。10%投与群では雄において有意な体重増加抑制が観察された。本群においても雄2匹、雌1匹が死亡し、死亡原因はいずれも感染症によるものとされたが、雄の死亡例では腹部膨張と粘性便も観察されている。3%以下の用量では一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査等においてHPMC投与による明らかな影響は認められなかった。本試験における無毒性量は3%(2.1g/kg体重/日)と考えられた。

ラット雌雄各群10匹に、HPMCを各々0、0.3、1、3、10及び20%の用量で、84日間混餌投与した試験においては、20%投与群では雌雄ともに食餌効率の有意な減少及び雄において有意な体重増加抑制が観察された。また、本投与群では雄において死亡例が認められたが、死亡原因は感染症によるものとされている。10%投与群では雄において軽度の体重増加抑制が認められた。3%以下の用量では一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査等においてHPMC投与による明らかな影響は認められなかった。本試験における無毒性量は10%(7.9g/kg体重/日)と考えられた。

SD系ラット雌雄各群10匹に高粘度HPMC(4000mPa・S)を、0、1、3及び10%の用量で、また雌雄Wistar系ラット各群10匹に低粘度HPMC(10mPa・S)を、0、3及び10%の用量で90日間混餌投与した試験においては、高粘度群及び低粘度群ともに10%投与群で軽度の軟便及び多量の便がみられ、雄では有意ではないが軽度の体重増加抑制がみられたが、軟便及び多量の便については、本剤の浸透圧性緩下作用により惹起されたものと考えられ、また、その他体重、腸における病理組織学的検査等において明らかな影響は認められていないことから、HPMC投与に起因する毒性とはみなさなかった。その他、生存率、体重、血液学的検査及び組織学的検査等については、各群とも投与に起因する影響は観察されなかった。本試験における無毒性量は10%(8.8g/kg体重/日)以上と考えられた。

ビーグル犬雌雄各群4匹に、0、1及び5%HPMCを90日間混餌投与した試験においては、摂餌量、体重、血液学的検査、臓器重量及び組織学的検査等においてはHPMC投与による明らかな影響はみられなかった(無毒性量5%(0.8g/kg体重/日)以上)。

ビーグル犬雌雄各群2匹に、0、2及び6%HPMCを90日間混餌投与した試験においては、いずれの群においても、生存率、体重、摂餌量、血液学的検査及

び組織学的検査等に投与に起因する影響は認められなかった(無毒性量 6% (0.96g/kg 体重/日)以上)。

#### (ウ)慢性毒性/発がん性併合試験

ラット雌雄各群 10 匹に、20 及び 25%HPMC を 1 年間混餌投与した試験では、用量に相関した体重増加抑制が認められ、25%投与群では雄 3 匹、雌 2 匹、20%投与群では雄 1 匹、雌 4 匹が死亡した。その他、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査等においては、HPMC 投与に起因した明らかな影響は認められなかった(無毒性量 20%(10g/kg 体重/日)未満)。

ラット雌雄各群 50 匹に、0、1、5 及び 20%HPMC を 2 年間混餌投与した試験においては、20%投与群で雌雄ともに赤血球数とヘモグロビン値のわずかな低下、また、雄で約 30g(約 10%)の体重増加抑制が観察された。発がん性は認められなかった。本試験における無毒性量は 5%(2.5g/kg 体重/日)であると考えられた。

イヌ各群 2 匹に、HPMC を 0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0g/kg 体重/日の用量で 1 年間混餌投与した試験においては、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査等において、HPMC 投与による明らかな影響はみられなかった(無毒性量 3.0g/kg 体重/日以上)。

#### (3)変異原性試験

微生物 (*Salmonella typhimurium*TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli*WP2 *uvrA* 等)を用いた復帰突然変異試験においては、HPMC は 5、15、50、150、500、1500 及び 5000  $\mu$ g/プレートの用量及び 156、313、625、1250、2500 及び 5000  $\mu$ g/プレートの用量において、代謝活性系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

ほ乳類培養細胞 (CHL/IU 細胞)を用いた染色体異常試験においては、HPMC は 500、1000 及び 2000  $\mu$ g/ml の用量において、代謝活性の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。

Crl:CD-1(ICR)系雄性マウスに、HPMC を 100、200 及び 400mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回、連続 2 日間強制経口投与した骨髄小核試験においては、マウス赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。

#### (4)抗原性試験

HPMC の水酸基 1.1%に炭素数 16 または 18 の炭化水素基を付加させ、疎水性及び粘度を上昇させた修飾 HPMC (hydrophobically modified HPMC ; HM-HPMC)について、0.3%の用量でアジュバントとともに Hartley 系雄性モルモットに皮内投与し、6 日後に 48 時間閉塞塗布による二次感作を行い、二次感作から 2 週間後に HM-HPMC を 24 時間閉塞塗布した皮膚感作性試験においては、HM-HPMC による皮膚反応は認められなかった。

Hartley 系雄性モルモットに、精製水とアジュバントを皮内投与後、角質層を剥離した投与部位に 3%HM-HPMC を塗布し、10J/cm<sup>2</sup>の UV を照射する光感作を 1

日1回、5日間続け、感作開始20日間後に3%HM-HPMCを塗布し、UV照射を行った光感作性試験においては、HM-HPMC投与群に皮膚症状は観察されなかった。

#### (5)その他の試験

その他の試験としては、催奇形性試験の結果概要、HPMCの酢酸及びモノコハク酸の混合エステルであ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ート(HPMCAS)を用いて実施された繁殖試験／催奇形性試験成績等が示されている。

催奇形性試験—ラットにおいて、交配直後から器官形成期まで、0.5%HPMCを1%ポリソルベート80存在下または非存在下で強制経口投与した試験においては、母体に対する毒性は認められなかったが、胎児においてはポリソルベート80の存在下及び非存在下の両群において横隔膜ヘルニアが観察された。ウサギを用いて、0.5%HPMCを0.1%ポリソルベート80の存在下で強制経口投与した試験においては、母体、胚及び胎児に対する毒性は認められなかった。

繁殖試験／催奇形性試験—SD系ラットに、HPMCASを625、1250及び2500mg/kg体重の用量で経口投与し、母体への影響及びF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>世代への影響等を検討した試験においては、生存胎児の骨格形成状態、F<sub>1</sub>世代の離乳期の臓器重量等に有意な変化がみられるものもあったが、用量相関性はみられず、HPMCAS投与による明らかな影響は認められなかった。

上記を含め別紙1に示した試験成績が提出されている。

調査会においては、提出された試験成績の中には毒性学的な評価には不適當なものも存在すること、また、催奇形性試験及び繁殖性試験に関してはデータが不足していること等、一般食品に対する添加物として評価するためにはさらなる試験成績が必要であることを指摘した。しかし、評価可能であった試験成績については「保健機能食品であって、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改正に関する指針について」(平成13年3月、食発第115号厚生労働省医薬局食品保健部長通知)で添付を要求する試験成績を満たしていること、且つ、HPMCは医薬品としての使用経験があり、これまでに安全性に関する特段の問題は生じていないこと、さらに本品は体内にはほとんど吸収されないと考えられることから、保健機能食品に係るカプセル剤及び錠剤用途に使用を限定する場合にあっては、これらをもって評価可能であると判断した。

各試験において、高用量群で下痢、体重増加抑制及び赤血球数の減少等が散見されたが、下痢についてはHPMCが非吸収性の高浸透圧性高分子であることから、本品が腸にとどまることにより浸透圧性下痢を惹起したものと推定され、体重増加抑制は下痢に伴う変化と考えられた。このため、これらの変化は本品の物理学的性質に起因するものと評価し、軽度な下痢及び軽度な体重増加抑制については毒性とみなさなかった。赤血球数減少等の血球系への影響に関しては、いずれも軽度な変化であり、明確な用量依存性も認められないことから、毒性学的意義は乏しいものと判断し

た。

## 8. 1日摂取許容量(ADI)の設定

HPMCのADIは次のように評価する。

(1)本品の安全性を評価する上で、各種毒性試験データが揃った上でのADI評価であることから、長期毒性試験の結果を基に安全係数を100として評価することが基本となる。この場合、

動物種;ラット

投与量;0、1、5、20%混餌投与

投与期間;2年間

無毒性量;5%(2500mg/kg 体重/日に相当)

安全係数;100

HPMCとして、ADIは25mg/kg 体重/日と計算される。

(2)ここで、

- ① 本品には、メキシル基とヒドロキシプロポキシル基の置換度が異なるものあるいは粘度の異なるもの等の多くの種類が存在し、これらの種類による毒性差はないと推察されるものの、本品の無毒性量の採用に当たっては多種に及ぶ HPMC による毒性試験結果も考慮することが適当と考えられること、
- ② 本品はほとんど体内には吸収されないこと及び反復投与試験結果において試験期間が長くなっても新たな有害反応の発現・増強がみられないことから蓄積毒性は示さないと考えられ、さらに一連の毒性試験において認められる変化は本品の物理化学的性質に起因すると思われる下痢、体重増加抑制等であり、経時的に増悪する性質の変化ではないこと

から、90日間反復投与毒性試験のデータをもって、古い試験である慢性毒性/発がん性併合試験での無毒性量の評価・設定をサポートすることができ、また本品の特質からこの毒性試験における無毒性量2100mg/kg 体重/日も参考値として考慮することの合理性が導き出された。

従って、本品のADI評価にあたっては、無毒性量として2100mg/kg 体重/日を取り、安全係数を100として評価し、ADIは21mg/kg 体重/日することが適当であるとされた。

(3)なお、JECFAにおいては加工セルロースによる下痢や体重増加抑制は必ずしも毒性とはみなしておらず、加工セルロースのグループADIを「特定しない」と評価した上で、これらを食品添加物として使用する場合には緩下作用を考慮すべきであることを提言している。

## 9. 一日摂取量の推定

現在、我が国で保健機能食品用カプセル製造に用いられているゼラチンの年間生

産量は約 140t とされており、これを基に、ゼラチンカプセルがすべて HPMC カプセルに置き換わったと仮定して計算すると、HPMC の一日摂取量は 0.064mg/kg 体重/日と推定され(人口;1.2 億人、平均体重;50kg として計算)、対 ADI 比は 0.26% となる。また、医薬品用途の HPMC の年間生産量は約 360t であり、上記同様に医薬品由来の一日摂取量を計算すると 0.164mg/kg 体重/日と推定され、上記との合算による対 ADI 比は 0.92% となる。なお、HPMC と同種の錠剤コーティング剤としてはメチルセルロースがあげられるが、メチルセルロースの生産量は極めて少ないことから、錠剤コーティング剤に関する摂取量推定は困難であった。

また、我が国において医薬品用又は食品用として頻用されている錠剤(径 8mm)中の HPMC 含量は 6mg 程度であり、これを基に体重 50kg の成人が HPMC の ADI に到達するまでこれを摂取すると仮定した場合、1 日当たり 208 錠となる。カプセル剤については、頻用されている 1~3 号(入れ目:0.12~0.3g)ハードカプセル中の HPMC 含量は 46.53~68.62mg 程度と考えられ、上記同様に計算した場合は 18.2~26.9 カプセルとなる。一方、海外製品などではさらに容量の大きなカプセル剤も存在することから、仮に 00 号ハードカプセル(入れ目:0.5g、HPMC 含量:114.68mg)が用いられるとして計算した場合は 10.9 カプセルとなる。

カプセル剤については、通常摂取されると考えられる量と、HPMC の ADI に到達するまでの量との差が必ずしも大きくないことから、HPMC カプセルを使用した保健機能食品を製造、販売等しようとする事業者に対しては、カプセルの大きさや摂取量等の選定に際し、緩下作用の発現に留意する必要があることを予め注意喚起するとともに、必要な場合には消費者に対しても注意喚起させることが適切と考える。

使用基準により用途を保健機能食品に限定し、さらに上記のような注意喚起対策をとることにより、過剰な摂取は避けられると考えられ、保健衛生上の危害が発生するおそれは少ないと思われる。

## 10. 使用基準

使用基準については、下記のとおり設定することが適切であると考えられる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、保健機能食品に係るカプセル基剤及び錠剤コーティング剤以外の用途に使用してはならない。

## 11. 成分規格

成分規格は、「第 14 局改正 日本薬局方第二部」に記載された規格を参考に、別紙2のとおり設定することが適切である。

## 成分規格 (案)

ヒドロキシプロピルメチルセルロース  
Hydroxypropyl Methylcellulose

Cellulose, 2-hydroxypropyl methylether [9004-65-3]

**定 義** 本品はセルロースのメチル及びヒドロキシプロピルの混合エーテルである。

**含 量** 本品を乾燥したものは定量するとき、メトキシル基(-OCH<sub>3</sub>: 31.03) 19.0~30.0%及びヒドロキシプロポキシル基(-OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH: 75.09) 3.0~12.0%を含む。

**性 状** 本品は白色~帯黄白色の粉末又は粒で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。本品は無水エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

本品に水を加えるとき、膨潤し、澄明又はわずかに混濁した粘稠性のある液となる。

**確認試験** (1) 本品 1g に熱湯 100 ml を加え、かき混ぜながら室温に冷却した液を試料溶液とする。試料溶液 5ml にアントロン試液を穏やかに加えるとき、境界面は青色~青緑色を呈する。

(2) (1)で得た試料溶液 0.1ml に薄めた硫酸 (9 → 10) 9ml を加えて振り混ぜ、水浴中で正確に3分間加熱した後、直ちに氷水浴中で冷却し、ニンヒドリン溶液 (1 → 50) 0.6ml を注意して加え、振り混ぜて 25°C で放置するとき、液は初め紅色を呈し、更に 100 分間以内に紫色に変わる。

(3) 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、3,465cm<sup>-1</sup>、2,900 cm<sup>-1</sup>、1,375 cm<sup>-1</sup> 及び 1,125 cm<sup>-1</sup> のそれぞれの付近に吸収を認める。

**純度試験** (1) 液性 pH 5.0~8.0 (1.0g、熱湯 100ml)

(2) 塩化物 Cl として、0.28%以下

本品 1.0g に熱湯 30ml を加えてよくかき混ぜ、水浴上で 10 分間加熱した後、熱時、傾斜してろ過し、残留物を熱湯でよく洗い、洗液をろ液に合わせ、冷後、水を加えて 100ml とする。この液 5ml に希硝酸 6ml 及び水を加えて 50ml とする。

これを検液とし、試験を行う。比較液には 0.01mol/l 塩酸 0.40ml を加える。

(3) 重金属 Pb として、10 μg/g 以下 (2.0g、第 2 法、比較液 鉛標準液 2.0ml)

(4) ヒ素 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として、2.0 μg/g 以下 (1.0g、第 3 法、装置 B)

**乾燥減量** 8.0%以下 (105°C、1 時間)

**強熱残分** 1.5%以下 (乾燥物換算)

定量法 (i) 装置 分解瓶：5ml のガラス製耐圧ねじ口瓶で、底部の内側が円すい状となっており、外径 20mm、首部までの高さが 50mm、高さ約 30mm までの容積が 2ml で、栓は耐熱性樹脂製、内栓又はシールはフッ素樹脂製のもの。

加熱器：厚さ 60~80mm の角型金属アルミニウム製ブロックに直径 20.6mm、深さ 32mm の穴をあけたもので、ブロック内部の温度を±1℃の範囲で調節できる構造を有するもの。

(ii) 操作法 本品を乾燥し、その約 0.065g を精密に量り、分解瓶に入れ、アジピン酸 0.065g、内標準物質液 2.0ml 及びヨウ化水素酸 2.0ml を加え、密栓し、その重量を精密に量る。分解瓶を 30 秒間振り混ぜた後、加熱器を用い 150℃で 5 分ごとに振り混ぜながら、30 分間加熱し、更に 30 分間加熱を続ける。冷後、その重量を精密に量り、減量が 10mg 以下のものの上層を試料溶液とする。別にアジピン酸 0.065g、内標準物質液 2.0ml 及びヨウ化水素酸 2.0ml を分解瓶にとり、密栓し、その重量を精密に量り、定量用ヨウ化イソプロピル 15μl を加え、その重量を精密に量り、同様にして定量用ヨウ化メチル 45μl を加え、その重量を精密に量る。分解瓶を 30 秒間振り混ぜた後、上層を標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 2μl につき、次の条件でガスクロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液の内標準物質のピーク面積に対するヨウ化メチル及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比  $Q_{Ta}$  及び  $Q_{Tb}$  並びに標準溶液の内標準物質のピーク面積に対するヨウ化メチル及びヨウ化イソプロピルのピーク面積の比  $Q_{Sa}$  及び  $Q_{Sb}$  を求める。

$$\text{メトキシ基(CH}_3\text{O)の量(\%)} = \frac{Q_{Ta}}{Q_{Sa}} \times \frac{W_{Sa}}{\text{試料の量(mg)}} \times 21.864$$

$$\text{ヒドロキシプロポキシ基(C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{)の量(\%)} = \frac{Q_{Tb}}{Q_{Sb}} \times \frac{W_{Sb}}{\text{試料の量(mg)}} \times 44.17$$

$W_{Sa}$ ：標準溶液中のヨウ化メチルの量(mg)

$W_{Sb}$ ：標準溶液中のヨウ化イソプロピルの量(mg)

内標準物質液  $n$ -オクタンの  $o$ -キシレン溶液(1→25)

操作条件

検出器： 水素炎イオン化検出器

カラム充填剤：

液相；担体に対して 20% のメチルシリコーンポリマー

担体；180~250μm のガスクロマトグラフィー用ケイソウ土

カラム管：内径約 3mm、長さ約 3m のガラス管

カラム温度：100℃付近の一定温度

キャリアーガス及び流量：ヘリウムを用いる。内標準物質液のピークが約 10 分後

に現れるように流量を調整する。

カラムの選定： 標準溶液 2 $\mu$ lにつき、上記の条件で操作するとき、ヨウ化メチル、ヨウ化イソプロピル、内標準物質の順に流出し、それぞれのピークが完全に分離するものを用いる。

#### 試薬・試液

**アジピン酸** C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>(COOH)<sub>2</sub> 「アジピン酸」

**n-オクタン** C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>

比重  $d_4^{20}$ : 0.700~0.705

純度試験 本品 2 $\mu$ lにつき、HPMCの定量法に規定する操作条件に従い、ガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりn-オクタンの量を求めるとき、99.0%以上である。

**o-キシレン** C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 無色澄明の液体である。

屈折率  $n_D^{20}$ : 1.501~1.506

比重  $d_4^{20}$ : 0.875~0.885

蒸留試験 143~146°C、95vol%以上。

**定量用ヨウ化イソプロピル** ヨウ化イソプロピル、定量用を参照。

**定量用ヨウ化メチル** ヨウ化メチル、定量用を参照。

**ヨウ化イソプロピル、定量用** C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I 無色澄明の液で、光によりヨウ素を遊離して褐色となる。エタノール、エーテル又は石油ベンジンと混和し、水と混和しない。蒸留して89.0~89.5°Cの留分を用いる。

含量 本品は、ヨウ化イソプロピル (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I) 98.0%以上を含む。

比重  $d_4^{20}$ : 1.700~1.710

純度試験 本品 1 $\mu$ lにつき、HPMCの定量法に規定する操作条件に従い、ガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりヨウ化イソプロピルの量を求めるとき、99.8%以上である。ただし、検出感度は本品 1 $\mu$ lから得たヨウ化イソプロピルのピーク高さがフルスケールの約80になるように調整する。

定量法 褐色メスフラスコにエタノール 10ml を入れ、その重量を精密に量り、これに本品 1ml を加え再び精密に量る。次にエタノールを加えて正確に 100ml とし、その 20ml を褐色メスフラスコに正確に量り、0.1mol/l 硝酸銀溶液 50ml を正確に加え、更に硝酸 2ml を加えて栓をし、2時間暗所で時々振り混ぜた後、



暗所で一夜放置する。次に2時間時々振り混ぜた後、水を加えて正確に100mlとし、乾燥ろ紙を用いてろ過する。初めのろ液20mlを除き、次のろ液50mlを正確に量り、過量の硝酸銀を0.1mol/lチオシアン酸アンモニウム溶液で滴定する（指示薬 硫酸第二鉄アンモニウム試液2ml）。同様の方法で空試験を行う。

0.1mol/l 硝酸銀溶液 1ml=16.999mg C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>I

**ヨウ化メチル、定量用** CH<sub>3</sub>I 無色澄明の液で、光によりヨウ素を遊離して褐色となる。エタノール又はエーテルと混和し、水にやや溶けにくい。蒸留して42.2~42.6°Cの留分を用いる。

含量 本品は、ヨウ化メチル (CH<sub>3</sub>I) 98.0%以上を含む。

比重  $d_{25}^{26}$ :2.27~2.28

純度試験 本品1μlにつき、HPMCの定量法に規定する操作条件に従い、ガスクロマトグラフィーを行う。各々のピーク面積を自動積分法により測定し、面積百分率法によりヨウ化メチルの量を求めるとき、99.8%以上である。ただし、検出感度は本品1μlから得たヨウ化メチルのピーク高さがフルスケールの約80%になるように調整する。

定量法 定量用ヨウ化イソプロピルの定量法と同様に操作し、試験を行う。

0.1mol/l 硝酸銀溶液 1ml=14.194mg CH<sub>3</sub>I