

補足資料提出要求（2005.12.19 付）に対する回答

2006 年 2 月 20 日

平成 15 年の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースの安全性に関する評価の中で、「毒性学的な評価には不適當なものが存在する」、「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」と指摘されていることについて、評価可能なデータを提出すること。

ただし、安全性の面から、ヒドロキシプロピルメチルセルロースへの評価に外挿できるような代替物質に関する評価データがあれば、それを提出することも差し支えないが、その場合、代替物質のデータを用いて評価できるとする理由を付すこと。

1. 「毒性学的な評価には不適當なものが存在する」に対する見解

HPMC 新規指定要請における、厚生労働省の平成 13 年薬事・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は非公開で実施されており、また議事録も作成されていませんので、公文書としての記録はありません。

当時、第 3 回の調査会指摘事項の中で、「GLP 対応の試験がほとんど実施されていない、発がん性試験データが古い、催奇形性／繁殖性試験に関する資料が不足しているなど、ガイドラインで要求する資料を満たしていない」との記載があることから、GLP 対応ではない試験、発がん性試験などデータが古い点が、調査会で指摘されたことがわかります。よって、これらが「毒性学的な評価には不適當なもの」に該当すると考えます。しかし、具体的にどの試験を指しているかについては、不明です。

2. 「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」に対する見解

2-1 JECFA における安全性評価

第 35 回 JECFA（1989 年開催）において、化工セルロースは ADI を特定せず、と結論されていますが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を含む 7 物質のいずれも繁殖試験（Reproduction studies）は「データなし（No data available）」と毒性モノグラフ（参考資料 2-7）には記載されています。催奇形性試験（Special studies on teratogenicity）についてはメチルセルロース（MC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）で実施されています。第 35 回の Technical Report Series（4-21）を確認したところ、以下の記載（一部抜粋）がありました。

以前の評価以降、追加データが入手可能となった。メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ラットの盲腸肥大及び盲腸細菌叢の変化、催奇形性、発生に関する試験、及び *in vitro* の変異原性試験である。＜中略＞

加えて、マウス、ラット、ウサギの繁殖及び催奇形性に関する試験において、HPC、メチルセルロース、CMC ナトリウムは生殖過程（reproductive process）を阻害せず、胎児毒性及び発生への影響を示さなかった。

JECFA の評価においては、「Reproduction study」と言える試験は実施されていないが、生殖発生毒性が見られないと判断されました。

2-2 食品安全委員会における HPC の評価

同じ化工セルロースである HPC は、食品安全委員会において健康影響評価が実施されており、平成 17 年 3 月 10 日付けで以下の通り結論されました。

HPC について、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、本物質及び類縁の加工セルロースを用いた試験結果から総合的に判断すると、遺伝毒性及び発がん性を有しないものと考えられる。また、体内動態に関する試験結果から、本物質はほとんど体内に吸収されないと考えられ、かつ、毒性試験で認められた主な所見は、難消化性の食物繊維を大量摂取した際にみられるものと同様、軟便等の消化管への軽度な影響であり、本物質は極めて毒性の低い物質であると考えられる。さらに、限られたデータではあるが、既に使用が認められている海外における使用量と反復投与試験等の結果から得られた NOAEL との乖離も大きい。

なお、本物質は、わが国において医薬品分野で使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告もない。

JECFA では、HPC を含む 7 種の加工セルロースについて、1989 年に「ADI を特定しない」と評価している。

以上から、HPC が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を設定する必要はないと評価した。

2-3 HPMC のラット 90 日間反復投与毒性試験（資料概要 p.38、参考資料 4-7）

本試験は、GLP 施設において実施された 1999 年の報告で、新規指定時には ADI 設定に用いられた試験です。ラット各群雌雄 5 匹に、505、1020 および 2100 mg/kg 体重/日の HPMC を 3 ヶ月間強制経口投与した本試験では、病理組織学的検査において生殖器系（精巣、精巣上体、精囊、卵巣、子宮、膣）に投与の影響は観察されませんでした（下表）。また前立腺でみられた所見は、偶発的なものであり被験物質の投与による影響ではないと判断されました。

表 3ヶ月間HPMC経口投与を行ったラットの病理組織所見*

器官：所見	評価 ^a	雄		雌	
		対照群	HPMC 2100 mg/kg	対照群	HPMC 2100 mg/kg
脾臓：萎縮、腺房細胞	+	0 ^b	1	0	0
腎臓：硝子滴、近位管上皮	+	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：嚢胞	<+>	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、精囊、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

^a+ = わずかな変化、<+> = 有(有無)

^b 異常が見られた動物数

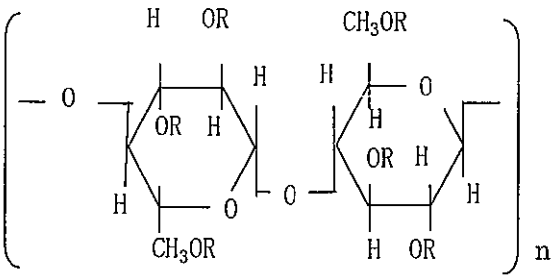
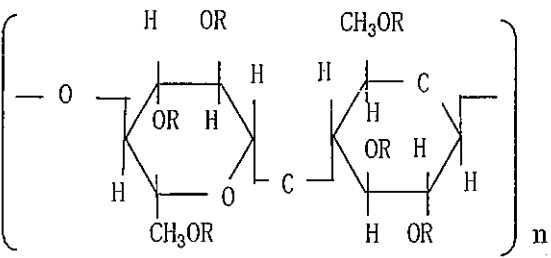
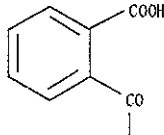
従って、①国際的な安全性評価結果、②食品安全委員会における HPC の評価結果、及び③ HPMC の 90 日試験において生殖器系に病変は認められず、雌雄の生殖器に障害を誘発する可能性は極めて低いと推察されることから、申請者としましては、催奇形性試験については評価資料としては不十分であり、繁殖試験は実施されていませんが、HPMC が生殖発生毒性をもつ可能性は極めて低いと考えます。

3. HPMC の評価に外挿できる代替物質のデータ及び引用理由

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) はセルロースを骨格にし、その OH 残基にメトキシ基とヒドロキシプロポキシ基をエーテル結合させた化工セルロースであり、類似の化工セルロースにはヒドロキシプロピルセルロースやメチルセルロースがある。これら化工セルロースは海外においては古くから食品添加物として使用されています。また、医薬品添加物として、HPMC を核にして末端基にフタル酸基やアセチル基、サクシノイル基を結合させたヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) や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) が使用されています (表 1 参照)。

表1 セルロース誘導体の構造式と公定書収載状況

一般名	構造式	置換基	日 本		欧 米	
			食品 添加物	医薬品 添加物	食品 添加物	医薬品 添加物
セルロース		$R: -H$	○	○	○	○
1. ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)		$R: -H, -CH_3, -CH_2CH(CH_3)OH$	○	○	○	○
2. ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)		$R: -H, -CH_2CH(CH_3)OH$	○	○	○	○
3. メチルセルロース(MC)		$R: -H, -CH_3$	○	○	○	○
4. カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC-Na)		$R: -H, -CH_2COONa$	○	○	○	○

一般名	構造式	置換基	日 本		欧 米	
			食品 添加物	医薬品 添加物	食品 添加物	医薬品 添加物
5. 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)		$R: -H, -CH_3,$ $-CH_2CH(CH_3)OH$ $-COCH_3,$ $-COCH_2CH_2COOH,$ $-CH_2CH(CH_3)OCOCH_3,$ $-CH_2CH(CH_3)OCOCH_2-$ $-CH_2COOH$	×	○	×	○
6. ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)		$R: -H, -CH_3,$ $-CH_2CH(CH_3)OH,$ 	×	○	×	○

HPMC とこれら類似の化工セルロースは、セルロースの OH 残基にエーテル結合で各種の誘導基を持つもので、化学的に非常に安定な化工セルロースであり、消化管内においても分解されずに、未変化体として排泄される (3-1 体内動態試験 にて後述)。

従って、化工セルロースのデータは、①HPMC と同じセルロース誘導体であり、②体内動態試験でいずれも大部分が吸収されずに排泄されることから、HPMC の生殖発生毒性の評価に引用可能であると考えます。

以下、表 2 に示した化工セルロースの体内動態試験と催奇形性、繁殖試験の試験結果について述べます。

表 2 化工セルロースの体内動態試験、生殖発生毒性データ

	物質名	体内動態試験	繁殖試験 (Reproduction study)	催奇形性試験 (Teratogenicity)
1	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	○	×	△ (SOT ^{*2} 要旨)
2	ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) ^{*1}	○	×	○
3	メチルセルロース (MC)	×	×	○
4	カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na)	×	×	○
5	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)	○	○	○
6	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタ レート (HPMCP)	○	×	○

*1 要請者注：低置換度 HPC

*2 SOT ; Society of Toxicology (米国トキシコロジー学会)

3-1 体内動態試験

HPMC の体内動態試験について Gorzinski ⁴⁻²⁰⁾ らの報告によればメトキシル基に ¹⁴C でラベルした ¹⁴C-HPMC をラットに投与したところ、単回投与では投与した放射活性は 48 時間以内に雄で 99.8±4.4%、雌で 104.5±2.0%が糞中に排泄され、尿中への排泄は 1.5%以下であった。単回あるいは 5 日間の連続投与で実質的に全量が吸収されず糞中に排泄されることが示されたと報告している。

類似の化工セルロースの体内動態試験としてヒドロキシプロポキシル基に ¹⁴C をラベルした ¹⁴C-L-HPC の体内動態試験 ⁴⁻²²⁾ やメトキシ基に ¹⁴C をラベルした ¹⁴C-HPMCP およびフタル酸基に ¹⁴C をラベルした ¹⁴C-HPMCP の体内動態試験 ^{4-23, 24)}、さらにサクシノイル基に ¹⁴C をラベルした ¹⁴C-HPMCAS の体内動態試験 ⁴⁻²⁵⁾が報告されている。

これら HPMC に類似する化工セルロースの体内動態試験においても吸収性は極めて低く、投与した放射活性のおよそ 90%以上は糞中に排泄され、尿中への排泄は 2%以下であった。これらの報告は HPMC および類似する化工セルロースの吸収性は極めて低いと結論している。

化工セルロースの吸収、分布、代謝、排泄試験

<JECFA で評価された食品添加物>

物 質 名	要 訳
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	HPMC のメトキシル基を ^{14}C でラベルし、ラベル化合物を合成した。試料は蒸留水に溶解し、2%溶液とした。得られた投与溶液の比放射活性は $7.4 \mu\text{Ci/g}$ であった。この溶液 (3 ml、約 $25 \mu\text{Ci}$) を胃ゾンデを用いて Sprague-Dawley 系雌雄ラットに投与した⁴⁻²⁰⁾。 単回投与 投与した放射活性は 48 時間以内に糞中に排泄され、その量は雄で $99.8 \pm 4.4\%$、雌で $104.5 \pm 2.0\%$ であり、投与した HPMC のほとんどは糞中に排泄された。尿中への排泄は投与量の 1.5% 以下であった。呼気での回収率は 0.07% であり、72 時間後組織に残存した放射活性は雄で 0.1%、雌で 0.2% であった。胆汁への排泄は、投与 12 時間の雄 2 匹で、それぞれ 0.046 及び 0.043% であった。放射活性の全体回収率は雄で $102 \pm 4\%$、雌で $106 \pm 2^1\%$ であった。 反復投与 投与放射活性の回収率は雄で $100 \pm 5\%$、雌で 101 および 109% で単回投与と同様の結果を示した。結論として投与された HPMC は全て糞中に排泄され、胆汁排泄は無視できるといえる。
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC)	ヒドロキシプロポキシル基に $2.74 \mu\text{Ci/mg}$ 相当量の ^{14}C をラベルした HPC を合成し、15% アラビアガム溶液に懸濁し、Wistar 系ラット (体重約 250 g) に胃ゾンデを用いて 1.3 g/kg 投与した⁴⁻²²⁾。 投与後 96 時間の糞中排泄率は雄で $97.3 \pm 1.1\%$、尿中排泄率は $2.63 \pm 0.10\%$ 合計 99.9% であった。雌では糞中排泄率は $96.8 \pm 4.4\%$、尿中排泄率は $1.50 \pm 0.13\%$ で合計 98.3% であった。 投与後 72 時間では、臓器中の放射活性は雌雄共に、肝臓からは痕跡量だった他は検出されなかった。また尿中排泄物を分析した結果、^{14}C プロピレングリコールは検出されなかった。投与後 72 時間では胃内容物で約 0.005%、腸内容物で約 0.04% 残存するのみで消化器管から速やかに消失した。 以上の結果、HPC の吸収性は極めて低く、吸収されたごくわずかな量も速やかに排泄された。

¹ 参考資料 4-20 添付の和訳では、結果に $106 \pm 25\%$ とあるが、 $106 \pm 2\%$ の誤記。

<医薬品添加物>

物質名	要 記
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)	^{14}C を有する無水フタル酸を HPMCP に結合させ、比放射活性 $700\mu\text{Ci/mg}$ の ^{14}C HPMCP を合成した。^{14}C HPMCP を非標識 HPMCP で希釈し 1.5% NaHCO_3 溶液に溶解し、1.3 g/kg 量を Wistar 系雌雄ラット (160~180 g) に胃ゾンデを用いて投与した⁴⁻²³⁾。 72 時間で、糞中排泄率は雄で 95%、雌で 91%、尿中排泄率は雄で 0.7%、雌で 1.2% であった。胆汁排泄率は極めて低く、24 時間で、雄で 0.01% 雌で 0.015% であった。尿中代謝物は遊離フタル酸で未変化 HPMCP は糞中に排泄された。
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP)	メトキシル基に 6.0 mCi/g 相当する量の ^{14}C をラベルした HPMCP を合成し、1.5% NaHCO_3 の溶液に 8 g/100 ml 溶解し、Wistar 系雄性ラット (体重 160~180 g) に $10\mu\text{Ci/rat}$、HPMCP として 1.3 g/kg、3.0 g/kg 量を胃ゾンデを用いて投与した⁴⁻²⁴⁾。 投与後 96 時間の糞中排泄率は 1.3 g/kg 投与群で 92%、3.0 g/kg 投与群で 96% であった。尿中排泄率はいずれの群でも 1 % 以下であった。血中濃度は 24 時間で最高値に達し、96 時間まで徐々に低下した。臓器への分布は低く、投与 96 時間後にはほとんど消失した。
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)	サクシノイル基の 1 位と 4 位の炭素を ^{14}C で標識した、$8.0\mu\text{Ci/mg}$ の放射標識 HPMCAS を未標識 HPMCAS で希釈し、NaHCO_3 水溶液に溶解し、供試液とした⁴⁻²⁵⁾。 吸収排泄試験では 5 匹の雌雄ラットに供試液 2 ml (1 g/kg、$5\mu\text{Ci}$) を投与した。糞尿は 5 日間採取した。 組織分布では 20 匹の雌雄ラットを用い、1.5 g/kg $5\mu\text{Ci}$ を投与した。 吸収排泄試験での回収率 (糞中及びケージ洗浄液中の放射活性) は、雄ラットで 91.4~104.4% (平均 96.5%)、雌ラットで 91.2~101.9% (平均 97.3%)、尿中の回収率は雄ラットで 0.2~3.6% (平均 1.6%) 雌ラットで 0.2~0.5% (平均 0.4%) であった。これらの結果は、HPMCAS は吸収されにくく、優先的に糞中に排泄されることを示している。 組織内分布では 120 時間まで組織内および血中に放射活性が痕跡程度存在した。しかしこれらの量は HPMCAS に含まれる不純物の報告された量 (0.5%) とほぼ等しい、投与量の 0.2% にすぎなかった。 以上の結果、ラットに投与された HPMCAS はほとんど吸収されず 48 時間以内に糞中に排泄される。また 120 時間まで全動物の組織中の HPMCAS あるいは代謝物の存在は、何ら有意な結果ではない。

3-2 催奇形性および繁殖試験

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）に関する催奇形性および繁殖試験データについては、Lewis⁴⁻¹³⁾らの未公表論文を除いて、公表文献は入手できなかった。HPMC 及び数種の化工セルロースについて、生殖毒性試験成績を以下に記載します。

化工セルロースの催奇形性および繁殖試験

<JECFA で評価された食品添加物>

物 質 名	要 訳
ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）	Lewis ら⁴⁻¹³⁾はラットおよびウサギの2種を用いて、その器官形成期にいずれも 0.5% HPMC の 10 ml/kg/day を経口投与し、その催奇形性および繁殖性を試験した。ラットでは胎児に横隔膜ヘルニアの出現を見たが、HPMC は母体および胎児に影響しないと結論している。また、ウサギについては母体、胚・胎児への影響はみられなかった、としている。 以上、ラットとウサギのデータから、問題となるのはラットで認められた横隔膜ヘルニアであるが、その出現頻度が不明であるので正確な判定はできないが、結論の中では特記されていないことと、この変化は通常無処置動物で出現することが稀でないことから、この点について留意する必要はないものと判断した。 ※要請者注：本報告は、1998 年の JECFA における HPMC の評価には含まれていない。
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）	北川^{4-26, 27)}らは、L-HPC の、ラットおよびウサギによる催奇形性試験を実施している。 ラットでは 200、1,000 および 5,000 mg/kg/day を器官形成期の間経口投与し、胎児毒性、催奇形性、骨格発生、F1 児の繁殖能を調べたが、この条件下では影響を見なかった。またウサギでもラットと同様に 200、1,000 および 5,000 mg/kg/day を器官形成期に経口投与し、終末期に母体および胎児の検査を行った。母獣では高用量の 1 例で、流産を生じたほかに変化あるいは毒性徴候は認められなかった。胎児では、少数例に骨格の異常、変異が対照群を含む全群に認められたが、検体投与とは無関係な生理学的変動のものと考えられた。また、対照群の 3 例の児に内部変化（水頭症、水腎症、肺動脈低形成）が認められ、また 1,000 mg/kg/day 群の 1 例の児に胆嚢の分岐（bifurcation）が見られたが、過去の背景データの推計から変動範囲のものと考えられた。以上の成績から、この実験下ではウサギの行動、外見、成長への影響と共に、胎児毒性あるいは奇形作用は生じないと結論している。

物質名	要 訳
メチルセルロース (MC)	MC ではマウスの器官形成期に 70～700 mg/kg の範囲で経口投与し、着床数、生存胎児数、骨化の低下もしくは遅延が見られた。また、16～1,600 mg/kg の範囲で器官形成期に経口投与した結果、1,600 mg/kg 群で死亡率の上昇、妊娠率の低下、再吸収部位の増加、生存胎児数の低下、胎児の成長抑制が認められた。その他の評価項目及び 1600 mg/kg より低用量の投与群では、影響は見られなかった。 ラットでは 120～1,200 mg/kg の範囲で器官形成期に経口投与した結果、1,200 mg/kg 群で脊椎の外骨化中枢 (extra centers of ossification) の増加が認められた。また、13～1,320 mg/kg の範囲で同様に器官形成期に経口投与した結果、1,320 mg/kg 群で脊椎の外骨化中枢 (extra centers of ossification) の増加が認められたほかは、投与の影響は見られなかった。 ハムスターおよびウサギでは、いずれも器官形成期にハムスターでは 10～1,000 mg/kg/day、ウサギでは 7～685 mg/kg/day の範囲で経口投与されたが、対照との間に差は認められない、とされている²⁻⁷⁾。
カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na)	CMC ナトリウムについては、マウスとラットの成績があり、いずれもその器官形成期に経口投与して、その影響が検討されている。マウス、ラット共に 16～1,600 mg/kg/day の範囲で妊娠 6-15 日目に投与されているが、いずれも投与による影響を見なかったとされている²⁻⁷⁾。ラットの試験で CMC ナトリウム 200 mg/kg/day を、雄は交配の少なくとも 60 日前、雌は交配の少なくとも 14 日前から投与し、さらに交配期間の 6 日間投与した。雌の半数は妊娠 14 日目まで投与した後に屠殺し、残り半数は離乳期まで投与した結果、両投与群とも対照群との間に差は見られなかった⁴⁻²⁸⁾。 長期/発がん性試験の評価に用いられた報告では、ラットに 3 世代にわたって CMC ナトリウム 0.1、0.5、1 g/kg/day を投与した成績があり、対照群と投与群に生殖能 (fertility) に差は見られなかった⁴⁻²⁹⁾。

<医薬品添加物>

物質名	要 訳
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)	HPMCAS の催奇形性および繁殖性に関して、ラットおよびウサギによる 4 編の報告^{4-12, 30~32)}が存在する。 SD ラット⁴⁻¹²⁾の器官形成期に 625、1,250 および 2,500 mg/kg/day を経口投与した群の 2/3 を妊娠 21 日に剖検し、その胎児を残りの 1/3 は分娩させ、新生児の発育を検査している。外形検査で内反足が用量に相関して認められた。また内部では腎盂拡張が、さらに骨格検査で胸椎分離、腰肋が用量と関係なく認められたが、対照との間に何れの所見も有意差はなかった。また F2 世代では、内反足の出現は対照群と最高用量群で各 1 例であった。この成績から、著者は HPMCAS はこの実験条件下では胎児毒性および催奇形性はなく、骨の発育および新生児の繁殖能にも影響しないと考えられる、としている。 ウサギ⁴⁻³⁰⁾ではラットと同様に、625、1,250 および 2,500mg/kg/day を器官形成期に経口投与し、全動物を妊娠 29 日に剖検した。同腹児に係わるデータでは対照群で 1 例の死亡を見たほかには、群間に差がなかった。外部および内部異常は全ての群に見られず、第 13 肋骨の変異が全ての群の少数例に見られたに過ぎない。この結果から、HPMCAS は胎児毒性も催奇形性も生じないと結論している。また、星ら⁴⁻³¹⁾は雄ラットには交配前 60 日間、雌ラットには交配前 14 日から妊娠 7 日までの 22 日間、HPMCAS の 625、1,250 および 2,500 mg/kg/day を経口投与し、受胎能試験を行っている。全ての妊娠動物を 21 日に剖検した。交配あるいは受胎能に異常な徴候は認められず、胎児の外表、内部および骨格には投与に起因する異常は見られなかった。著者らは HPMCAS が交配、受胎、着床あるいは発生に有害作用を示さない、と結論している。さらに星⁴⁻³²⁾らは妊娠ラットを用い、妊娠 17 日から分娩後 21 日まで、HPMCAS の 625、1,250 および 2,500 mg/kg/day を経口投与して、周産期および離乳試験を行っている。分娩後 7 日に各同腹児数を 10 匹に調整し、21 日の離乳まで母獣の哺育能を調べ、離乳後母獣は全例殺処分して、着床の異常および数を検査した。出生児は分娩時に体重、外表異常、性別、死産数を、さらに耳介展開、眼瞼開裂などの発達指標を調べ、さらに離乳後、器官重量を測定した。出生児の雌雄各 25 匹を交配能を得るまで飼育し、交配させた。各群 5 匹の妊娠動物を自然分娩に供し、その新生児を離乳期まで観察し、残りの妊娠動物は帝王切開した。母獣 (F0) の着床、分娩および哺育などの繁殖能に用量依存の影響はなかった。出生児 (F1) の雄の肝重量の有意な増加が認められたが、雌のそれは用量相関はあったが有意ではなかった。出生児 (F1) の発育、機能 (水泳、オープンフィールドテスト、反射テスト等) 生殖能には対照との間に差はなかった。胎児の骨格および内臓器官に奇形は観察されなかった。以上の成績から出生児の肝臓重量の増加が唯一の所見であったが、投与による周産期および哺育期の毒性学的反応はなかった、と結論している。

物 質 名	要 訳
ヒドロキシプロピル メチルセルロースフ タレート (HPMCP)	伊藤および樋田⁴⁻³³⁾ は、HPMCP について、マウスおよびラットの器官形成期を通じて、マウスでは 20、200 および 4,000 mg/kg/day を、ラットでは 20、200 および 2,400 mg/kg/day を経口投与して、一部の動物は分娩前に着床数、死亡胎児数、体重、性別、外形、器官重量および骨格の検査を行った。マウスでは、大量投与群で母獣の体重減少が見られたが流産あるいは死亡例は見なかった。また、ラットでは母獣に対照群との間に差を見なかった。胎児の観察では、マウスで生存胎児の平均体重の増加が中用量および大用量群で高かったが、外形に異常は認めなかった。また骨格検査では頸椎弓分岐および胸骨核非対称を 1 例ずつ認めたが、自然発生的なもので、奇形の発生は認めなかった。 ラットでは母獣の体重、平均着床数、死亡胎児数、平均生児数、性比、胎児外形に異常は見なかった。また、胎児については胸骨核および尾椎に化骨遅延傾向を見たが有意差はなく、変異例として胸椎体変形を認めたが、いずれも自然発生的で、奇形の発生は認めなかった。 この成績を総括して、著者は自然発生的な変異を見るが、骨格の奇形はなく、大量連用しても奇形発生の可能性はまずないと結論している。

3-3 参考資料

- 4-21. World Health Organization, 1990, Thirty – fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Technical Report Series 789, p.24-25
- 4-22. Haruo Kitagawa et.al. 1976, Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism of ¹⁴C Hydroxypropylcellulose of Low-substitution. 応用薬理 12 (1) 33-39 (特載)
- 4-23. Haruo Kitagawa et.al. 1974, Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism of ¹⁴C Hydroxypropyl methylcellulose phthalate PHARMACOMETRICS 8. (8) 1123-1132.
- 4-24. Haruo Kitagawa et.al. 1971, Absorption, Distribution, Excretion of Hydroxypropyl methyl- cellulose phthalate in the Rat. PHARMACOMETRICS 5 (1) 1-4 (特載)
- 4-25. S. T. Rhenius et.al. 1984, ラットにおける HPMCAS の吸収、分布、排泄, Life Science Research England
- 4-26. Haruo Kitagawa et.al. 1978, Teratological Study of Hydroxypropylcellulose of Low Substitution (L-HPC) in Rats. 応用薬理 16 (2) 271-298 (特載)
- 4-27. Haruo Kitagawa et.al. 1978, Teratological Study of Hydroxypropylcellulose of Low Substitution (L-HPC) in Rabbits. 応用薬理 16 (2) 259-269 (特載)
- 4-28. FRITZ, H. & BECKER, H. (1981). The suitability of carboxymethyl cellulose as a vehicle in reproductive studies. Arzneim.Forsch./Drug.Res. 31, 813-815.
- 4-29. SHELANSKI, H.A. & CLARK, A.M. 1948, Physiological action of sodium carboxymethylcellulose on laboratory animals and humans. Food Res. 13, 29-35.
- 4-30 . Noboru Hoshi et.al. 1985, TERATOLOGICAL STUDIES OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE ACETATE SUCCINATE IN RABBITS. The Journal of Toxicological Sciences Vol.10 Supplement II, 227~234.
- 4-31. Noboru Hoshi et.al. 1985, STUDIES OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE ACETATE SUCCINATE ON FERTILITY IN RATS. The Journal of Toxicological Sciences Vol.10. Supplement II 187~201.
- 4-32. Noboru Hoshi et.al. 1985, EFFECTS ON OFFSPRING INDUCED BY ORAL ADMINISTRATION OF HYDROXY- PROPYLMETHYLCELLULOSE ACETATE SUCCINATE TO THE FEMALE RATS IN PERI AND POST-NATAL PERIODS. The Journal of Toxicological Sciences Vol.10, Supplement II, 235~255.
- 4-33. Ryuta Ito et.al. 1972, Studies on the Teratogenicity of a New Enteric Coating Material, Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate (HPMCP) in Rats and Mice. 東邦医会誌, 19 (5) 453~461.