

資料 1

1. 添付資料一覧

No.	文献名	和文添付
1	第十四改正日本薬局方 財団法人日本公定書協会編 2001年 p.951-954	
2	Ogura, T., Ohsuga, K., Tomita, K., Furuya, Y. and Takagishi, Y. 1988 New cellulose capsules <i>Pharm Tech Japan</i> 14(3): 391-400	
3	Liebert, M.A. 1986 Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. <i>J. Am. Coll. Toxicol.</i> 5(3): 1-59	○
4	生化学辞典 第3版 東京化学同人 1998年 p.788-789	
5	改訂新版 食物繊維 印南敏、桐山修八編 社団法人日本栄養士会編 第一出版株式会社版 1995年 p.21	
6	INFORMATICS. 1972 GRAS food ingredients. Cellulose and derivatives. For the FDA, National Technical Information Service (NTIS) PB - 221 28	
7	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, 26	○
8	WHO Food Additives Series: 5 1974 Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents : 301-315	○
9	WHO Food Additives Series: 26 1990 Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants : 81-123	○
10	21 CFR Ch.I (4-1-00 Edition) Food and Drug Administration, HHS. § 184.874	
11	Official Journal of the European Communities 1995 L61 Volume38	○
12	U.S. Pharmacopeia 24 & National formulary 19, U.S. Pharmacopeial convention, Inc. 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, (2000)	
13	European Pharmacopoeia third edition 1997, Council of Europe Strasbourg	
14	British Pharmacopoeia 1993 Volume I p.347-348	
15	三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内報告書 2001年5月 HPMCの服用に関する安全性情報検索	
16	Food Chemicals Codex Fourth edition 1996 p.200-201	
17	Compendium of Food Additive Specifications Volume1 JECFA 1992 p.779-781	
18	信越化学工業株式会社 社内報告書 2000年10月 HPMCの放置安定性試験	
19	信越化学工業株式会社 社内報告書 2000年10月 HPMC 保存安定性試験	
20	谷村頭雄ら監修 食品中の食品添加物分析法解説書 講談社サイエンティフィック	
21	三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内報告書 HPMCの成分規格案による実測値 2001年3月	
22	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	
23	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	
24	Gursoy, A. and Akbuga, J. 1986 Film-coated zinc sulphate tablets and the effect of humidity on tablet properties. <i>Pharmazie</i> 41: 575-578	○
25	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及びV.B ₂ に及ぼす影響 2000年	
26	三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内報告書 HPMCカプセルにおけるグリチルリチン酸の分析 2000年	

27	McGinity, J.W. 1997 Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Marcel Dekker, Inc. ISBN: 0-8247-9773-6 177-198: 187-188	
28	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. <i>J pharmacol. Exp. Ther.</i> 99(1): 112-117	○
29	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. <i>応用薬理</i> 8(5): 547-554	
30	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. <i>Brit. J. Nutr.</i> 60: 197-207	
31	Johnson, I.T., Gee, J.M. 1986 Gastrointestinal adaptation in response to soluble non-available polysaccharides in the rat. <i>Brit. J. Nutr.</i> 55: 497-505	
32	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 low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. <i>J. Toxicol. Sci.</i> 24(1):33-43	○
33	Schwetz, B.A., Humiston, C.G., Kociba, R.J. and Jersey, G.C. 1973 Results of subchronic toxicity studies on HCl-taikored hydroxypropyl methyl cellulose in rats and dogs. <i>Polym. Repr. Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.</i> 17:6-11	
34	McCollister, D.D. and Oyen, F. 1954 Dietary feeding of a new methylcellulose preparation to rats. <i>J Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.</i> 43(11): 664-666	
35	McCollister, D.D., Oyen, F. and Germinger, G.K. Jr. 1961 Dietary feeding of propylene glycol ethers of methylcellulose to rats. <i>J Pharm. Sci.</i> 50(7): 615-620	
36	McCollister, S.B., Kociba, R.J. and McCollister, D.D. 1973 Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. <i>Fd. Cosmet. Toxicol.</i> 11: 943-953	○
37	Hoshi, N., Ueno, K., Igarashi, T., Kitagawa, K., Fujita, T., Ichikawa, N., Kondo, Y. and Isoda, M. 1985 Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. <i>J. Toxicol. Sci.</i> 10 (Suppl 2): 203-226	
38	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. <i>Toxicologist</i> 36(1 Pt 2): 259-260	
39	株式会社新日本化学 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 2000年	
40	株式会社新日本化学 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 2000年	
41	株式会社新日本化学 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 2000年	
42	Obara, S., Maruyama, K., Ichikawa, N., Tanaka, O., Ohtuka, M., Kawabe, 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. <i>J. Toxicol. Sci.</i> 23(Suppl 3): 553-560	○
43	Knight, H.F., Hodge, H.C., Samsel, E.P., Delap, R.E. and McCollister, D.D. 1952 Studies on single doses of high gel point methylcellulose. <i>J. Am. Pharmaceut. Assoc. Sci.</i> , 41(8): 427-29	

44	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 <i>Arch. Intern. Med.</i> , 153(11):1345-1353	○
45	Gorzinski, S.J., Takahashi, I.T. and Hurst, G.H. 1986 The fate of ultra-low viscosity ¹⁴ C-hydroxypropyl methylcellulose in rats following gavage administration. <i>Drug and Chem. Toxicol.</i> 9(2): 83-100	○
46	General Standard for Food Additives (GSFA) 2000 -Draft- Codex alimentarius commission, Oct 2000	
47	三栄源エフ・エフ・アイ株式会社 社内資料 2001年 HPMC、ゼラチン、メチルセルロースの生産量からの1日摂取量の推定	

別紙 2

成分規格 (案)

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、メトキシ基(-OCH₃: 31.03) 19.0~30.0%及びヒドロキシプロポキシ基(-OC₃H₆OH: 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℃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⁻¹、2,902 cm⁻¹、1,375 cm⁻¹及び 1,125 cm⁻¹のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

pH 本品 1.0g に熱湯 100ml を加え、振り混ぜて懸濁し、冷却した液の pH は 5.0~8.0 である。

純度試験

- (1) 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。
- (2) 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)

(3) ヒ素 As_2O_3 として、 $2.0 \mu g/g$ 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 $\pm 1^\circ C$ 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、内標準溶液 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 $150^\circ C$ 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、内標準溶液 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 $15 \mu l$ 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 $45 \mu l$ 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 $2 \mu l$ 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)

内標準溶液 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%のメチルシリコンポリマー

担体；180~250 μ m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 $^{\circ}$ C付近の一定温度

キャリアーガス；ヘリウム

流量；内部標準物質の保持時間が約10分になるように調整する。

カラムの選定；標準溶液2 μ 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 $C_4H_8(COOH)_2$ 「アジピン酸」

***n*-オクタン** C_8H_{18}

比重 d_4^{20} :0.700~0.705

純度試験 本品2 μ 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。

α -キシレン $C_6H_4(CH_3)_2$ 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 $^{\circ}$ 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_3H_7I 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 $^{\circ}$ Cの留分を用いる。

含量 本品は、ヨウ化イソプロピル (C_3H_7I) 98.0%以上を含む。

比重 d_4^{20} :1.700~1.710

純度試験 本品1 μ 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 μ 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_3H_7I

ヨウ化メチル、定量用 CH_3I 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_3I) 98.0% 以上を含む。

比重 d_{25}^{25} : 2.27~2.28

純度試験 本品 1 μ l につき、HPLC 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 1 μ l 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_3I