

(案)

添加物評価書

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

2006年2月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
添加物 ヒドロキシプロピルメチルセルロースの使用基準改正に係る食品健康影響評価について	2
1．はじめに	2
2．背景等	2
3．使用基準改正の概要	2
4．名称等	2
5．安全性	3
(1) 体内動態	3
1) 吸収、分布、代謝、排泄	3
2) 分解	5
(2) 毒性	5
1) 急性毒性	5
2) 亜急性毒性	5
3) 亜慢性毒性	7
4) 慢性毒性 / 発がん性	8
5) 生殖発生毒性	9
6) 遺伝毒性	14
7) 抗原性	14
8) ヒトにおける知見	14
6．摂取量の推定	15
(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量	15
(2) 日本における一日推定摂取量	15
7．国際機関等における評価	16
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価	16
(2) EU における評価	17
(3) 日本における評価	17
8．評価結果	・
・ 引用文献	17
・ ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 安全性試験結果	23
・ (参考) 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	23
・ (参考) 疎水性及び粘度の上昇した修飾 HPMC ; HM-HPMC	25

審議の経緯

平成17年4月26日	厚生労働大臣から添加物の使用基準改正に係る 食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年5月6日	第93回食品安全委員会(要望事項説明)
平成17年12月14日	第27回添加物専門調査会
平成18年2月28日	第30回添加物専門調査会

食品安全委員会委員

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	石塚 真由美
	井上 和秀
	今井田 克己
	江馬 眞
	大野 泰雄
	久保田 紀久枝
	中島 恵美
	西川 秋佳
	林 眞
	三森 国敏
	吉池 信男

添加物 ヒドロキシプロピルメチルセルロースの 使用基準改正に係る食品健康影響評価について

1．はじめに

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）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（MC）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（CMC・Na）やカルボキシメチルセルロースカルシウム（CMC・Ca）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。

HPMCは、わが国では、平成15年（2003年）6月に食品添加物として指定され、現在、「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」との使用基準が定められている。

米国においては、GMP（Good Manufacturing Practice）のもと、直接食品添加物として、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^{2-8), 2-9)}。また、欧州連合（EU）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²⁻¹⁰⁾。

2．背景等

食品安全基本法に基づき、厚生労働省から食品安全委員会に対し、HPMCの使用基準の改正に係る食品健康影響評価が依頼されたものである。（平成17年4月26日、関係書類を接受）

3．使用基準改正の概要

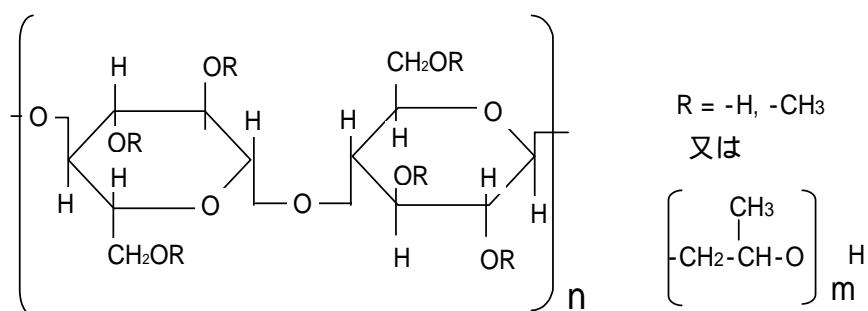
現在、HPMCは使用基準が限定されているため、海外で認められている広い範囲の一般食品に使用することが不可能であることから、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品についても使用ができるように使用基準を廃止しようとするものである。

4．名称等

名 称： ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）

英 名： Hydroxypropyl Methylcellulose、
Cellulose, 2-hydroxypropyl methylether

構造式：



分子量： 非置換構造単位；162.14

置換構造単位；約 180（置換度 1.19）、約 210（置換度 2.37）

重合体；約 13,000（n = 約 70）～約 208,000（n = 約 1,000）^{a)}

性状： 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。無水エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。水を加えるとき、膨張し、澄明又はわずかに混濁した粘稠性のある液となる^{b)}。

5．安全性

(1) 体内動態

1) 吸収、分布、代謝、排泄

SD ラット（雌雄各 3 匹）にヒドロキシプロピル基を ¹⁴C で標識した ¹⁴C-HPMC（2%HPMC 水溶液；500 mg/kg 体重）を単回、又は 5 日間反復強制経口投与したところ、単回投与では、糞中 99%以上、尿中 1%、組織 0.2%、呼気中 0.07%、胆汁 0.05%となり、投与量の大部分が糞中に排泄された。血漿中の放射活性から、雌雄ともに約 2 時間の単相の半減期を持つことが示された。5 日間の反復投与では、糞中への排泄が雄で 97%、雌で 102%、尿中への排泄は約 1%であった。これらの結果から、ラットでは 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⁴⁻²⁰⁾。

ヒト健常人、特に胃腸に異常がない若齢被験者(11 名)に比較的高用量の HPMC（メトセル HG；3.0～8.9g）を経口投与し、投与後 24、48、72、96 時間の糞便におけるメトキシル基の回収率換算で回収率を測定した結果、回収率は 89～110%で、平均 97%が摂取後 96 時間以内に糞中に排泄されることが明らかとなった⁴⁻¹⁸⁾。

【以下、太字は全て追加提出データ】

また、類似の加工セルロースであるヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、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）及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）に関し、概略以下の報告がある。

(HPC)

ラット(雌雄各1匹)にヒドロキシプロピル基を¹⁴Cで標識した¹⁴C-低置換度HPC(¹⁴C-L-HPC)(ヒドロキシプロピル基を10.5%含む)を15%アラビアゴムに懸濁したものを経口投与(1.3 g/kg体重)し、尿、糞、胆汁、組織及び消化管中の放射活性を測定した試験を3回実施した¹⁴⁾。96時間以内にほとんどの放射活性は糞中に排泄され(雄97.3%、雌96.8%)、糞及び尿を合わせると、96時間以内に雄99.9%、雌98.3%の放射活性がそれぞれ排泄された。胆汁及び組織中の放射活性は非常に低く、その中では肝臓に最高値がみられたが、72時間後には痕跡程度であった。消化管内の放射活性は48時間後には投与量の1.5%に減少し、72時間後には0.05%以下であった。尿中代謝物の放射活性は完全な分析を行うには不十分な程度であったが、グリセロールやグルコースより若干分子量が大きいものであった。これらの結果から、ラットではHPCは消化管からほとんど吸収されないと結論されている⁴⁻²²⁾。

(HPMCAS)

SDラットにサクシノイル基の1位と4位の炭素を¹⁴Cで標識した8.0 µCi/mgの放射標識HPMCASを未標識HPMCASで希釈し、1.5%NaHCO₃水溶液に溶解したものを供試液として、吸収排泄試験では雌雄各5匹に¹⁴C-HPMCAS 1 g/kg体重、組織分布試験では雌雄各20匹に¹⁴C-HPMCAS 1.5 g/kg体重を強制経口投与した。吸収排泄試験における糞中の回収率は雄で91.4~104.4%(平均96.5%)、雌で91.2~101.9%(平均97.3%)、尿中の回収率は雄で0.2~3.6%(平均1.6%)雌で0.2~0.5%(平均0.4%)であった。組織内分布試験では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が、測定された最大量はHPMCASに含まれる不純物の量(0.5%)とほぼ等しい量(投与量の0.2%)にすぎなかった。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おり、組織における低いレベルの放射活性は、おそらく合成時の中間代謝物中の放射標識された少量不純物に起因するものと考えられる⁴⁻²⁵⁾。

(HPMCP)

Wistar雄性ラット(各3~5匹)にメトキシ基を¹⁴Cで標識したHPMCP(1.3、3.0 g/kg体重)を強制経口投与した。投与後96時間の糞中排泄率は1.3 g/kg体重投与群で92%、3.0 g/kg体重投与群で96%であり、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⁴⁻²⁴⁾。

Wistarラット(雌雄各3~5匹)に、¹⁴Cを有する無水フタル酸をHPMCPに結合させた¹⁴C-HPMCPを非標識HPMCPで希釈し1.5% NaHCO₃溶液に溶解したもの(¹⁴C-HPMCP; 1.3 g/kg体重)を強制経口投与した。投与後72時間

の糞中排泄率は雄で 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かった。尿中の主代謝物は遊離フタル酸であり、未変化 ¹⁴C-HPMCP は糞中に排泄された⁴⁻²³⁾。

2) 分解

In vitro において、HPMC (2.0 mg/mL) を含む培養液に、食物繊維を含まない食餌を 12 日間与えた雄性 Wistar ラットの盲腸内容物から得られた懸濁液を加え、7 日間 37 °C で培養し、培養開始 0、6、12、24、48 時間及び 7 日後に培養液を採取し、発酵による分解を糖質含量で測定したところ、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、培養開始 6、12、24、48 時間後に測定され、基本培養液を超えて上昇することはなかった⁴⁻⁵⁾。

(2) 毒性

1) 急性毒性

絶食アルビノラット(11 匹)に HPMC 水溶液を強制経口投与したところ、4 g/kg 体重の用量で投与に起因する影響はみられなかった。また、雄性アルビノラット(67 匹、体重 333 ~ 349 g) 及び成熟アルビノマウス(138 匹)に HPMC 水溶液を腹腔内投与したところ、LD₅₀ 値はそれぞれ 5 g/kg、約 5 g/kg であった⁴⁻³⁾。

dd マウス(雌雄各 10 匹)に高置換体(H-HPMC; メトキシル基(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-HPMC; M:28.1/HP:7.5)の HPMC 水溶液(0、0.5、1 g/kg 体重)を強制経口投与した試験、また低置換体(L-HPMC; M:7.2/HP:4.3)の HPMC(0、5、10 g/kg 体重)については 50% 含有固形食を自由摂取させた試験において、10 日間観察した結果、一般症状では死亡例は認められず、投与群に 1~2 日間の軽度の下痢が認められた。雄の高用量投与群で 3 種の HPMC 全てにおいて体重増加抑制がみられたが、これは一過性の下痢によるものと推察されている⁴⁻⁴⁾。

2) 亜急性毒性

マウス混餌投与

dd マウス(雌雄各 10 匹)に 3 種 HPMC(H-HPMC、M-HPMC、L-HPMC)を粉末飼料に添加し、2 ヶ月間混餌投与(0、20、40 g/kg 体重/日)した結果、一般症状では、死亡例はなく、H-HPMC 及び M-HPMC 投与群に軽度な下痢が認められた。剖検の結果、投与群の腸、特に結腸で、流動性便の充満及び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。病理組織学的検査では、肝細胞の壊死及び変性等がわずかに認められた個体がみられた。その他、体重、血液学的検査、尿検査及び臓器重量では、投与の影響は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は 40 g/kg 体重/日とされている

る⁴⁻⁴⁾。

ラット混餌投与

雄性 Wistar ラット(各群 5 匹)に繊維質を含まない食餌と一緒に HPMC(10%; 5 g/kg 体重/日¹⁾)を 12 日間自由摂取させた。対照群には、HPMC をショ糖で置換した食餌を与えた。その結果、HPMC 投与群で肉眼的に盲腸の肥大が認められ、盲腸及び結腸において、内容物湿重量及び臓器重量に非常に高い相関が認められた(盲腸; r=0.93、結腸; r=0.94)。盲腸、結腸内細菌数はわずかではあるが有意に減少した。上記(1)の体内動態の結果とあわせると、HPMC 投与によるラットの盲腸及び結腸の肥大は、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と考えられる。以上より、本試験における NOAEL は 10%(5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻⁵⁾。

離乳ラット(雌雄各 10 匹)に HPMC(0、2、10、25%; 0、1、5、12.5 g/kg 体重/日¹⁾)を 30 日間混餌投与した結果、25%投与群で激しい下痢及び成長抑制が観察され、雄 3 匹、雌 6 匹が死亡した。他の投与群では下痢は認められなかったが、10%投与群においてわずかな体重増加抑制が認められた。血液検査では、25%投与群での赤血球数のわずかな低下が認められた。尿検査、臓器重量及び主要な臓器の病理組織学的検査では、投与の影響は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は 10%(5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻³⁾。

ウサギ混餌投与

ウサギ(各群 6 匹、体重 1.8 kg)に HPMC(0、10、25%; 0、3、7.5 g/kg 体重/日¹⁾)を 30 日間混餌投与した結果、25%投与群以外の 2 群で体重増加抑制が認められた。~~のに対し、25%投与群では認められなかった。~~死亡例はなく、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査で投与の影響はみられなかった。~~以上より、本試験における NOAEL は 10%(3 g/kg 体重/日)とされている~~⁴⁻³⁾。

イヌ混餌投与

イヌ(体重 11、13 kg)に HPMC を 30 日間混餌投与(25、50 g/日; 2.5、5 g/kg 体重/日¹⁾)した結果、50 g/日を投与したイヌで下痢、約 1 kg の体重減少及び赤

¹⁾ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定^{C)}

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (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

血球数のわずかな減少が認められた。25 g/日を投与したイヌでは、HPMC 投与による影響は認められなかった⁴⁻³⁾。

3) 亜慢性毒性

ラット強制経口投与

Crj:CD(SD)IGS ラット(雌雄各 5 匹)に HPMC 溶液(505、1,020 及び 2,100 mg/kg 体重/日)を 3 ヶ月間強制経口投与した。2,100 mg/kg 体重/日投与群では雌雄ともに投与開始 28 日以降の体重は対照群に比べ減少傾向を示したが、有意な差ではなく、体重増加抑制の程度は雄の方が雌よりも高かった。2,100 mg/kg 体重/日投与群の雄では、有意ではないが、摂餌量及び尿量について減少傾向が認められた。この原因として、ポリマーが消化管を通過することにより栄養分の吸収が阻害されること、及び、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ている。血液検査では、2,100 mg/kg 体重/日投与群の雄で白血球数の低下、1,020 mg/kg 体重/日投与群の雌でプロトロンビン時間の延長及び 2,100 mg/kg 体重/日投与群の雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められ、血液生化学的検査では、雄 505 mg/kg 体重/日投与群で塩素イオン濃度の上昇が認められた。臓器重量では、雄 505 mg/kg 体重/日投与群で体重あたりの心臓重量の低下が認められたが、それらの差は小さく、用量相関性は認められなかった。以上から、NOEL は 1,020 mg/kg 体重/日、NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日と考えられる⁴⁻⁷⁾。

ラット混餌投与

SD ラット(雌雄各 15 匹)に HPMC(0、1、5% ; 0、0.5、2.5 g/kg 体重/日¹⁾)を 90~91 日間混餌投与したところ、摂餌量に差はみられなかったが、1%投与群の雌で対照群に比べ有意な成長抑制がみられた。しかし、5%投与群ではみられなかった。血液学的検査では、5%投与群の雄及び 1%投与群の雌で対照群に比べ赤血球数の有意な低下がみられ、臨床化学的検査では、1%投与群の雄で、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) が対照群に対し有意に低い値を示した。肉眼的及び病理組織学的検査では、投与の影響は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は 5%(2.5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻⁸⁾。

ラット(雌雄各 10 匹)に HPMC(0、1、3、10、30% ; 0、0.5、1.5、5、15 g/kg 体重/日¹⁾)を 121 日間混餌投与したところ、10%投与群の雄でわずかに成長抑制が、30%投与群で有意な成長抑制、皮毛の粗ぞう、脱毛及び軟便が観察されたが、成長抑制については、病理組織学的検査において投与の影響は認められなかったことから、HPMC が栄養の利用を阻害する、すなわち腸の蠕動運動を促進する物質となっていることによるものと考えられている。また、投与期間中に 30%投与群で雄 4 匹及び雌 6 匹の死亡が確認されたが、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ている。1 及び 3% 投与群では、投与による影響は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は 10%(5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻⁹⁾。

アルビノラット(雌雄各 10 匹)に 2 種類の HPMC(メトセル 70HG、90HG ; 各 0、0.3、1、3、10、20% ; 0、0.15、0.5、1.5、5、10 g/kg 体重/日¹⁾)を、メトセル 70HG は 90 日間、メトセル 90HG は 84 日間混餌投与し、一般症状の観察並びに体重、摂餌量及びヘマトクリット値の測定を行い、摂餌量と体重増加量から食餌効率(摂餌量/体重増加量)を算出した。70HG10% 投与群の雌(2 匹)雄(1 匹)、70HG20% 投与群の雌雄(各 3 匹)及び 90HG20% 投与群の雄が投与期間中に死亡したが、これらの多くは呼吸器等の感染症によるものであった。また、70HG では、10% 投与群の雄でわずかではあるが有意な成長抑制がみられ、20% 投与群では雌雄ともに明らかな成長抑制がみられた。後者には、摂餌効率の有意な低下も認められた。90HG では、成長抑制が 10% 投与群の雄でわずかに、20% 投与群の雄で有意に認められたが、雌では影響が認められなかった。90HG 投与群では、20% 投与群で雌雄ともに食餌効率の有意な低下がみられたが、その程度は雄で著しかった。その他、2 種類の HPMC ともに、3% 以下の投与群では、投与による明らかな変化は認められず、また、全投与群における病理学的検査の結果及びヘマトクリット値にも投与による影響は認められなかった。以上より、メトセル 70HG 投与試験における NOAEL は 3%(1.5 g/kg 体重/日)、メトセル 90HG 投与試験における NOAEL は 10%(7.9 g/kg 体重/日²⁾)とされている⁴⁻¹⁰⁾。

SD ラット(雌雄各 10 匹)に高粘度 HPMC(4000cP ; 0、3、10% ; 0、1.7、6.5 g/kg 体重/日²⁾)を、Wistar ラット(雌雄各 10 匹)に低粘度 HPMC(10cP ; 0、1、3、10% ; 0、0.7、2.1、6.7 g/kg 体重/日²⁾)を 90 日間混餌投与したところ、高粘度及び低粘度群ともに、10% 投与群で軟便及びかさばった便が認められ、雄では体重が、有意ではないが対照群に対し減少傾向を示した。摂餌量は、高粘度 HPMC3% 以上投与群の雌雄で、対照群に対し有意に増加した。以上より、本試験における NOAEL は 10%(6.5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻¹¹⁾。

イヌ混餌投与

ビーグル犬(雌雄各 4 匹)に HPMC(0、1、5% ; 0、0.25、1.25 g/kg 体重/日¹⁾)を 90 日間混餌投与した結果、血液生化学的検査では、尿素窒素量において 5% 投与群の雄が対照群に対し有意に低い値を示した。その他、投与による影響は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は 5%(1.25 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻⁸⁾。

ビーグル犬(雌雄各 2 匹)に HPMC(0、2、6% ; 0、0.5、1.5 g/kg 体重/日¹⁾)

²⁾ 実験終了時の体重、平均摂餌量より算出

を90日間混餌投与した試験では、投与による影響は認められなかった⁴⁻¹¹⁾。

4) 慢性毒性 / 発がん性

ラット混餌投与

ラット（雌雄各群10匹）にHPMC（20、25%；10、12.5 g/kg 体重/日¹⁾）を1年間混餌投与したところ、両投与群ともに用量に相関して成長抑制がみられた。20%投与群では雄1匹及び雌4匹、25%投与群では雄3匹及び雌2匹が死亡したが死亡率は対照群と同様であった。その他、尿検査、病理組織学的検査等において投与による影響は認められなかった。以上より、本試験におけるNOAELは20%(10 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻³⁾。

ラット（雌雄各群50匹）にHPMC（0、1、5、20%；0、0.5、2.5、10 g/kg 体重/日¹⁾）を2年間混餌投与したところ、20%投与群の雄で約30gの体重増加抑制、20%投与群の雌雄で赤血球数とヘモグロビン値の低下が認められた。病理組織学的検査では、投与による組織障害は認められなかったが、乳腺、精巣、腸間膜リンパ節、胃及び肝臓において、腫瘍が認められた。しかし、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る。以上より、本試験におけるNOAELは5%(2.5 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻³⁾。

イヌ混餌投与

イヌ（2匹）への混餌投与による1年間反復投与試験（0、0.1、0.3、1.0、3.0 g/kg 体重/日）において、尿中に糖又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。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られなかった。血液学的検査及び病理組織学的検査では、投与の影響は認められなかった。以上より、本試験におけるNOAELは3.0 g/kg 体重/日)とされている⁴⁻³⁾。

5) 生殖発生毒性

ラットに1%ポリソルベート80(Tween 80)存在下又は非存在下で、0.5%HPMC（10 mL/kg）を器官形成期を通じて強制経口投与した結果、母体に対する毒性は認められなかったが、胎児においてポリソルベート80存在下及び非存在下の両群で横隔膜ヘルニアが認められた。ウサギに0.1%ポリソルベート80存在下で0.5%HPMC（最大5 mL/kg）を器官形成期を通じて強制経口投与した結果、母体、胚/胎児に対する毒性は認められなかったことから、NOAELは25 mg/kg 体重/日とされている⁴⁻¹³⁾。

また、類似の加工セルロースであるヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メ

チルセルロース (MC)、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メチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS) 及びヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HPMCP) に関し、概略以下の報告がある。

(HPC)

Wistar ラット (各群 36~37 匹) の妊娠 7~17 日に L-HPC (ヒドロキシプロピル基を 5~16%含む) (0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日) を強制経口投与した。各群の約 2/3 妊娠ラットについては妊娠 21 日に帝王切開して胎児への影響を調べ、約 1/3 の妊娠ラットは自然分娩させて出生後の児 (F₁) に対する影響を調べ、さらに F₁ の生後 11~12 週に同群の雌雄を交配させ、妊娠 21 日に帝王切開して胎児 (F₂) への影響を検討した。母動物の一般状態、体重及び摂餌量に投与による影響は認められなかった。母動物を帝王切開した結果、5,000 mg/kg 体重/日投与群において母体当たりの総胎児重量の低下及び着床後胚死亡率の上昇がみられたが、胎児の外表、骨格、内部器官の観察では投与による影響は認められなかった。妊娠ラットを自然分娩させたところ、母体及び児 (F₁) に投与の影響はみられなかった。児の一般行動及び機能検査にも投与による影響は観察されなかった。各群の雌雄の F₁ を交配し、妊娠末期に雌ラットを帝王切開したところ、F₁ ラットの生殖及び胎児 (F₂) の発生に投与による影響は認められなかった。以上から、NOAEL は親動物に対して 5,000 mg/kg 体重/日、胎児に対して 1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかった⁴⁻²⁶⁾。

ヒマラヤンウサギ (各群 11~12 匹) の妊娠 6~18 日に L-HPC (ヒドロキシプロピル基を 5~16%含む) (0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。妊娠ウサギでは 5,000 mg/kg 体重/日で投与期間中の低体重がみられたが、胎児には投与の影響は観察されなかった。以上から、NOAEL は母動物に対して 1,000 mg/kg 体重/日、胎児に対して 5,000 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかった⁴⁻²⁷⁾。

(MC)

種々の動物の器官形成期に MC を強制経口投与して発生毒性を検討した。マウス (各群 12~17 匹、70~700 mg/kg 体重/日投与) では 700 mg/kg 体重/日投与群で生存胎児数の減少がみられた。またマウス (各群 20~22 匹、16~1,600 mg/kg 体重/日投与) では 1,600 mg/kg 体重/日で妊娠マウスの死亡、著しい吸収胚増加、生存胎児数低下、低胎児体重がみられた。ラット (各群 13~18 匹、120~1,200 mg/kg 体重/日投与) では母動物及び胎児に投与の影響は認められなかった。またラット (各群 20~25 匹、13~1,320 mg/kg 体重/日投与) では 1,320 mg/kg 体重/日の胎児に過剰椎体化骨がみられた。ハムスター (各群 22~24 匹、10~1,000 mg/kg 体重/日投与) では母動物及び胎児に投与の影響は

認められなかった。ウサギ（各群 10～17 匹、7～685 mg/kg 体重/日投与）では 685 mg/kg 体重/日で母動物の死亡率が上昇したが、胎児に対する投与の影響は観察されなかった。何れの動物種においても催奇形性は認められなかった²⁻⁷⁾。

(CMC・Na)

マウス(各群 19～24 匹)及びラット(各群 19～22 匹)の器官形成期に CMC・Na (16～1,600 mg/kg 体重/日投与)を強制経口投与したところ、母動物の妊娠状態及び生存、胎児の生存に投与による影響は認められず、催奇形性は認められなかった²⁻⁷⁾。

200 mg/kg 体重/日を雄ラット(20 匹)の交配前少なくとも 60 日間、雌ラット(40 匹)の交配前 14 日、交配期間 6 日及び妊娠 14 日(または児の離乳)まで、強制経口投与したところ、雌雄のラットの体重変化、交尾率、妊娠率等の繁殖指標、胎児及び出生児の発育、分化に投与の影響は認められなかった²⁻⁷⁾。

(HPMCAS)

SD ラット(各 27～30 匹)の妊娠 7～17 日に 625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日の HPMCAS を強制経口投与した。妊娠 21 日に 2/3 の妊娠ラットについて剖検を行った。母体体重には投与の影響はみられなかった。胚/胎児の死亡数、胎児の性比、胎児体重に投与の影響は認められなかった。生存胎児の形態学的検査の結果、奇形の発現頻度には対照群と HPMCAS 投与群との間に差は認められなかった。頸椎体の化骨数の減少が最高投与群で認められたが、その他の化骨進行度の指標に投与の影響はみられなかった。1/3 の妊娠ラットを自然分娩させて得た F₁では、離乳後の摂水量、摂餌量及び体重増加に投与の影響は認められなかった。感覚機能検査結果及び身体発育指標には投与の影響は認められなかった。F₁世代の繁殖を行ったところ、性周期、交尾率、妊娠率、妊娠中の体重増加に投与の影響は認められなかった。F₂胎児の形態学的検査では投与に関連した影響はみられなかった。以上より、HPMCAS は本実験条件下では 2,500 mg/kg 体重/日で F₁胎児に化骨遅延を惹起したが、母体の分娩、授乳、出生後の児の成長及び繁殖能に影響を及ぼさないとしている⁴⁻¹²⁾。

SD ラットの雄(各群 25 匹)に交配 60 日前から交配終了まで、雌(各群 25 匹)に交配前 14 日～妊娠 7 日に HPMCAS (625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。HPMCAS は本実験条件下では、交配、受胎、着床あるいは胚・胎児の発生には影響を及ぼさないとしている⁴⁻³¹⁾。

SD ラット(各群 24～26 匹)の妊娠 17 日～分娩後 21 日に HPMCAS (625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、周産期及び離乳期投与試験を行った。親動物(F₀)分娩及び哺育などに投与の影響は認められなかった。

2,500 mg/kg 体重/日の雄児 (F₁) で肝重量増加が認められた。児 (F₁) の成長、感覚機能、生殖能に投与の影響は認められなかった。以上より、HPMCAS は本実験条件下では、出生児の肝重量増加が唯一の所見であった⁴⁻³²⁾。

ニュージーランド白ウサギ (各群 12~13 匹) の妊娠 6~18 日に HPMCAS (625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、妊娠 29 日に剖検した。母動物及び胎児に投与による影響は認められなかった⁴⁻³⁰⁾。

(HPMCP)

ddN マウス (各群 15~16 匹) の妊娠 7~12 日に HPMCP (0、20、200、4,000 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、妊娠末期の胎児、分娩後の児に対する影響を検討した。4,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重減少がみられたが、流産及び死亡はみられなかった。胚/胎児死亡数、生存胎児数、胎児の奇形発現率、出生後の児の発育、分化に投与による影響は認められなかった⁴⁻³³⁾。

Donryu ラット (各群 15 匹) の妊娠 9~14 日に HPMCP (0、20、200、2,400 mg/kg 体重/日) を強制経口投与し、妊娠末期の胎児、分娩後の児に対する影響を検討した。母動物、胎児及び出生後の児の発育、分化に投与の影響は認められず、催奇形性もみられなかった⁴⁻³³⁾。

6) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537、*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた HPMC (156~5,000 µg/plate) の復帰突然変異試験において、S9mix の有無にかかわらず、遺伝毒性は認められなかった⁴⁻¹⁴⁾。

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

ほ乳類培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた HPMC の染色体異常試験 (500、1,000、2,000 µg/mL) において、S9mix の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常誘発性は認められなかった⁴⁻¹⁵⁾。

マウスを用いた小核試験

Crj:CD-1(ICR)雄マウスに HPMC (100、200、400 mg/kg 体重) を 1 日 1 回、連続 2 日間経口投与後 24 時間を実施した大腿骨の骨髓小核試験では、小核の誘発は認められなかった⁴⁻¹⁶⁾。

7) 抗原性

疎水性及び粘度の上昇した修飾 HPMC (hydrophobically modified HPMC; HM-HPMC) の抗原性について評価するため、雌性 Hartley モルモット (HM-HPLC 塗布群; 20 匹、精製水塗布の対照群; 10 匹、陽性対照群 1-クロロ-2,4-ジニトロベ

ンゼン(DNCB)又は 3,4',5-トリプロモサリチルアニリド(TBS; 10 匹) を用いて皮膚感作性及び光感作性試験を実施した結果、いずれの試験においても陰性であった⁴⁻¹⁷⁾。

8) ヒトにおける知見

特に胃腸に異常がない若年健常人(男性 23 例、女性 2 例)に、1 週間以上の間隔で 3 段階の投与量の HPMC(メトセル HG; 0.6~8.9 g)を経口投与したところ、11 例で緩下作用、16 例で便秘が認められたが、いずれも程度は緩やかであり、激しい下痢や便秘の持続は認められなかった。副作用としては、痙攣、放屁、肛門のかゆみ、しぶり及び尿意切迫感が認められたが、症例は少なく、投与量との相関もないことから、HPMC 投与によるものではないとしている⁴⁻¹⁸⁾。

高分子量 HPMC(K8515)のコレステロール低下剤としての効力等を評価するため、容認性試験(健常人 10 名、HPMC 0、30 g/日、1 週間クロスオーバー二重盲験法)、効力試験(軽度の高脂血症患者 10 名、HPMC 0、30 g/日、2 週間クロスオーバー二重盲験法)、用量・反応試験(軽度の高脂血症患者 12 名、HPMC 0、10、20、30 g/日、各用量 1 週間継続投与、非盲験法)が実施された。これらの試験から、32 例中 30 例において、HPMC(30 g/日)の 1 週間摂取により総コレステロールレベルがプラセボ相に比べ低下し、特に 2 週目の間に著しく低下することが示された。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あり、健常人では平均 1.10 mmol/L、高脂血症患者における 2 試験で 0.95、1.05 mmol/L 低下した。HDL コレステロールも低下傾向がみられ、健常人で有意に低下した。用量依存性試験では、平均して 30 g/日を 1 週間摂取することにより、LDL/HDL 比はプラセボ相よりも 15%低下した。HPMC 服用による胃腸間への副作用は、腹部膨満、鼓腸放屁、腹痛、腹部不快感及び胸やけが認められ、投与量が増加するのに伴いその程度も上昇した。著者らは、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によるものとしている⁴⁻¹⁹⁾。

6 . 摂取量の推定

(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量

HPMC は、MC と同様、欧米を中心に一般食品用添加物若しく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、又は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、例えば可食性フィルムとして使用され、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(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)等に応用されている^{2-11), 3-1) 5-1)~5-9)}。

米国における一般食品用及び医薬品用(ダイエタリーサプリメント用を含む。)に使用される HPMC 及び MC を併せた消費量推移は以下のとおりである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 及び 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	1,800	3,300	5,100
2000	2,000	3,600	5,600
2003	2,000	4,000	6,000

HPMC 単独の消費量に関するデータがないため、上記消費量より全てを HPMC と仮定し一日摂取量を算出すると、次の計算式より、最大 0.945 mg/kg 体重/日と推定される。

$$\begin{aligned} (\text{計算式}) \quad & 6,000 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 2.9 \text{ 億人}^3 \div 60 \text{ kg} \\ & = 0.945 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

(2) 日本における一日推定摂取量

日本において食品添加物として使用されている MC 及びカルボキシメチルセルロース (CMC) の消費量は米国に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 や CMC と同じ加工セルロースに属するため、HPMC の消費量についてもそれら同様の傾向を示すと予想されることから、日本において食品用に使用される HPMC の一日推定摂取量は最大 0.945 mg/kg 体重/日と考えられる。

なお、現在、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、その一日推定摂取量は次の計算式より、0.137 mg/kg 体重/日と推定される。

$$\begin{aligned} (\text{計算式}) \quad & 320 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 1.28 \text{ 億人}^4 \div 50 \text{ kg} \\ & = 0.137 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

7 . 国際機関等における評価

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

JECFA は第 10 回 (1966 年) の会合において、4 種の加工セルロース (modified cellulose) (HPMC、MC、メチルエチルセルロース (MEC) 及び CMC・Na) に対

³ 2003 年 7 月 1 日時点での米国人口 ; 290,788,976 人 (U.S Census Bureau ホームページ内 American Fact Finder より)

⁴ 2003 年 10 月 1 日時点での日本人口 ; 127,619,000 人 (総務省統計局統計データより)

し、0～30 mg/kg 体重/日のグループ ADI を設定した²⁻⁵⁾。その後、1973 年の第 17 回会合では、ラットによる HPMC の 2 年間経口投与実験での無影響量が 2,500 mg/kg 体重/日であることから、グループ ADI を 0～25 mg/kg 体重/日としている²⁻⁶⁾。さらに、1989 年の第 35 回会合において、これまでの試験データの他に新たに提出されたラット盲腸重量等に及ぼす HPMC の影響、MC 及び CMC の遺伝毒性試験データ、催奇形性試験データを加えて、全データを総合評価し、HPMC を含む 7 種の加工セルロース（エチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、HPMC、MC、メチルエチルセルロース及び CMC・Na）について ADI を「特定しない（not specified）」と評価している²⁻⁷⁾。ただし、これら加工セルロースを食品添加物として使用する際には、これらの物質が緩下作用を有することを考慮に入れなければならないとしている。なお、上記の JECFA における評価は、HPMC を含む 7 種の加工セルロースの生体に対する影響に関して、本質的な相違がないという判断を前提としている。

* JECFA における「ADI を特定しない」の定義の概略は以下のとおり⁹⁾。

入手可能な試験データに基づき、非常に毒性の低い物質に対して適用される用語。適正に使用される範囲においては、健康に危害を示さないものであり、数値の形で表現される ADI の設定の必要はないと考えられる。この基準に適合する添加物は、技術的に有効なものでなければならず、かつ、この効果を達成するのに必要最小限の濃度で使用され、食品の劣悪な品質や粗悪品を隠したり、栄養上のアンバランスを生じるようなことがあってはならない。

(2) EU における評価

EU の食品科学委員会（SCF）は、1992 年に 5 種の加工セルロース（MC、HPC、HPMC、エチルメチルセルロース及び CMC・Na）について、第 35 回 JECFA の評価を受けた再評価を行い、これら 5 種の加工セルロースの ADI を「特定しない」としている⁴⁾。

(3) 日本における評価

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会では、平成 14 年 7 月に HPMC の新規指定に向けた審議を行っている。安全性に関する審議結果では、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、ラットの 2 年間混餌投与試験の結果から得られる無毒性量 2,500 mg/kg 体重/日を基に安全係数を 100 として評価することを基本としている。これに、

- ・本品には置換度や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、無毒性量の採用に当たっては多種に及ぶ HPMC の毒性試験結果も考量することが適当と考えられる
- ・本品はほとんど体内には吸収されず試験期間が長くなっても新たな有害反応

の増減・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る

- ・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

を考慮し、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 2,100 mg/kg 体重/日も参考値として考慮することの合理性を導き出し、結論として、無毒性量を 2,100 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 として、ADI を 21 mg/kg 体重/日としている¹⁻¹⁾。

【引用文献】

- 1-1) 食品添加物の指定に関する薬事・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14年7月30日)
- 2-1) Liebert MA. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1986) 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 第一出版株式会社刊 1995年 p.21.
- 2-4) FDA. GRAS (Generally Recognized as Safe) food ingredients cellulose and derivatives. National Technical Information Service (NTIS) PB – 221 228 Des 1972.
- 2-5) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. 10th Report of the JECFA. WHO Technical Report Series No.373, FAO Nutrition Meetings Report Series No.43.(1966):17-19, 26, 38.
- 2-6) Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series: 5 (1974): 12, 301-315.
- 2-7) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series: 26 (1990): 81-123.
- 2-8) Food and Drug Administration, NHS, Part 170-199. Hydroxypropylmethylcellulose. 21 CFR Ch1,§172.874.(4-1-04 Edition).
- 2-9) Committee on food chemicals codex. Food Chemicals Codex Fifth edition 2004:225-227.
- 2-10) EC:着色料及び甘味料以外の食品添加物に関する欧州議会・理事会指令 95/2/EC:修正(1997).
- 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>) (2005年入手)
- 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>) (2005年入手)
- 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) 日本のカプセル市場規模(推定)
- 3-1) ダウ・ケミカル社技術資料 Improving Hot Cling in Gravies, Methocel Food Gums.
(2003年入手)
- 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) Bell DA. etc. Evaluating Structure and Texture Effects of Methylcellulose Gums in Microwave-Baked Cakes. *Cereal Foods World*. (1991) 36:941-944.
- 3-4) Ogura T, Ohsuga K, Tomita K, Furuya Y and Takagishi Y. New cellulose capsules.
Pharm Tech Japan.(1998) 14: 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. Film-coated zinc sulphate tablets and the effect of humidity on tablet properties. *Pharmazie*. (1986) 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.B₂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カプセルにおけるグリチルリチン酸の分析 2000年
- 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3日
- 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 CH, Maynard EA, Wilt WG, Harvey WJ, Blanchet J.Jr and Hyatt RE. Chronic oral toxicity of a high gel point methylcellulose (Methocel HG) in rats and dogs.
J.Pharmacol.Exp.Ther. (1950) 99:112-117.
- 4-4) 関谷淳、山本順之祐、前川寛、酒井清、杉本明子、宮川英一、小林庸次、中島光好、前田清. Hydroxypropyl Methylcellulose の急性および亜急性毒性試験 . Acute and subacute toxicities of hydroxypropyl methylcellulose in mice. *応用薬理* (1974) 8: 547-554.
- 4-5) Wyatt GM, Horn N, Gee JM and Johnson IT. Intestinal microflora and gastrointestinal adaptation in the rat in response to non-digestible dietary polysaccharides. *Brit. J. Nutr.*(1988) 60: 197-207.

- 4-6) Johnson IT, Gee JM. Gastrointestinal adaption in response to soluble non-available polysaccharides in the rat. *Brit. J. Nutrition.* (1986) 55: 497-505.
- 4-7) Obara S, Muto H, Shigeno H, Yoshida A, Nagaya J, Hirata M, Furukawa M and Sunaga M. A three-month repeated oral administration study of low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. *J. Toxicol. Sci.*(1999) 24:33-43.
- 4-8) Schwetz BA, Humiston CG, Kociba RJ and Jersey GC. Results of subchronic toxicity studies on HCl-taikored hydroxypropyl methyl cellulose in rats and dogs. *Polym.Repr.Am.Chem.Soc.,Div.Polym.Chem.*(1973) 17: 6-11.
- 4-9) McCollister DD and Oyen F. Dietary feeding of a new methylcellulose preparation to rats. *J Am Pharm Assoc.* (1954) 43: 664-666.
- 4-10) McCollister DD, Oyen F and Germinger GK. Jr. Dietary feeding of propylene glycol ethers of methylcellulose to rats. *J Pharm. Sci.*(1961) 50: 615-620.
- 4-11) McCollister SB, Kociba RJ and McCollister DD. Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. *Fd. Cosmet. Toxicol.*(1973)11: 943-953.
- 4-12) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa K, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. *The Journal of Toxicological Sciences.* (1985)10(Supplement): 203-226.
- 4-13) Lewis RW, Moxon ME and Botham PA. Evaluation of oral dosing vehicles for use in developmental toxicity studies in the rat and rabbit. *Toxicologist.* (1997)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 2000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 2000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 2000年
- 4-17) Obara S, Maruyama K, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtuka M, Kawnabe M, Niikura Y, Tennichi M, Suzuki A, Hoshino N and Ohwada K. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. *The Journal of Toxicological Sciences.* (1998) 23(Supplement): 553-560.
- 4-18) Knight HF, Hodge HC, Samsel EP, Delap RE and McCollister DD. Studies on single oral doses of high gel point methylcellulose. *J. Am. Pharmaceut. Assoc.* (1952) 41(8): 427-429.
- 4-19) Dressman JB, Constance HA, Barnet JL, Berardi RR, Dunn-Kucharski VA, Jarvenpaa KM, Parr DD, Sowle CA, Swidan SZ, Tobey SW and Reppas C. High-molecular-weight hydroxypropylmethylcellulose. *Arch.Intern.Med.* (1993) 153(11):1345-1353.
- 4-20) Gorzinski SJ, Takahashi IT and Hurst GH. The fate of ultra-low viscosity

- ¹⁴C-hydroxypropyl methylcellulose in rats following gavage administration. *Drug and Chem. Toxicol.*(1986)9(2): 83-100.
- 4-22) Kitagawa H, Saito H, Yokoshima T, Nanbo T, Ushioda K, Ueda T, Oyabu S. Absorption, distribution, excretion and metabolism of ¹⁴C hydroxypropylcellulose of low-substitution. *応用薬理* (1976) 12: 33-39 (特載)
- 4-23) Kitagawa H, Yokoshima T, Nanbo T, Hasegawa M. Absorption, distribution, excretion and metabolism of ¹⁴C hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Pharmacometrics* (1974) 8: 1123-1132.
- 4-24) Kitagawa H, Yokoshima T, Nanbo T, Hasegawa M. Absorption, distribution, excretion of hydroxypropyl methylcellulose phthalate in the rat. *Pharmacometrics* (1971) 5: 1-4. (特載)
- 4-25) Rhenius ST, Cooper I, Dhimi MI. Absorption, distribution and excretion of HPMCAS in rat. *Life Science Research England* (1984)
- 4-26) Kitagawa H, Satoh T, Saito H, Katoh M, Makita T, Hashimoto Y. Teratological study of hydroxypropylcellulose of low substitution (L-HPC) in rats. *応用薬理* (1978) 16: 271-298. (特載)
- 4-27) Kitagawa H, Satoh T, Saito H, Katoh M, Makita T, Hashimoto Y. Teratological study of hydroxypropylcellulose of low substitution (L-HPC) in rabbits. *応用薬理* (1978) 16: 259-269 (特載)
- 4-28) Fritz H, Becker H. The suitability of carboxymethylcellulose as a vehicle in reproductive studies. *Arzneim.Forsch./Drug.Res.* (1981) 31, 813-815.
- 4-29) Shelanski HA, Clark AM. Physiological action of sodium carboxymethylcellulose on laboratory animals and humans. *Food Res.* (1948) 13: 29-35.
- 4-30) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M. Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. *The Journal of Toxicological Sciences.* (1985)10 (Supplement): 227-234.
- 4-31) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M. Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. *The Journal of Toxicological Sciences.* (1985)10 (Supplement): 189-201.
- 4-32) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y and Isoda M. Effects on offspring induced by oral administration of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate to the female rats in peri- and post-natal periods. *The Journal of Toxicological Sciences.*

(1985)10 (Supplement): 235-255.

4-33) Ito R and Toida S. Studies on the teratogenicity of a new enteric coating material, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP) in rats and mice. *東邦医学会雑誌* (1972) 19: 453-461.

5-1) Anderes C. Edible films have potential for significantly improving aesthetic and nutritional content of foods. Reprinted from July 1985 Food Processing.

5-2) Watson J. 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. (2003年入手)

5-4) ダウ・ケミカル社技術資料 Texture Modification in Cream Soups, Methocel Food Gums. (2003年入手)

5-5) ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: Batters and Predusts, Methocel Food Gums. (2003年入手)

5-6) ダウ・ケミカル社技術資料 Gums in Alcoholic Beverages, Methocel Food Gums. (2003年入手)

5-7) ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: holding Time, Methocel Food Gums. (2003年入手)

5-8) ダウ・ケミカル社技術資料 In Baked Goods, Methocel Food Gums. (2003年入手)

5-9) Bell DA etc. Methylcellulose as a Structure Enhancer in Bread Baking. *Cereal Foods World*. (1990) 35(10): 1001-1006. (2003年入手)

5-10) SRI 社資料 CEH Marketing Research Report CELLULOSE ETHERS (2004)

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)

a) Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 40 A, B, C WHO/Food Add./67.29

b) 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) 第 2 添加物.

c) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).

d) Food-science and techniques. Reports of the Science Committee for Food (Thirty-second series). The European Commission (1994).

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) 安全性試験結果

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
急性毒性	ラット	単回	強制経口	11	HPMC	不明	4 g/kg 体重で影響なし	4-3
	ラット	単回	腹腔内	67	HPMC	不明	LD ₅₀ =5 g/kg 体重	
	マウス	単回	腹腔内	138	HPMC	不明	LD ₅₀ =約 5 g/kg 体重	
	マウス	単回	強制経口	雄雌各 10	H-HPMC M-HPMC L-HPMC	0、0.5、1 g/kg 体重 0、5、10 g/kg 体重	死亡例なし。軽度な下痢。 高用量投与群：体重増加抑制(雄)	4-4
亜急性毒性	マウス	2ヶ月間	混餌	雌雄各 10	H-HPMC M-HPMC L-HPMC	0、20、40 g/kg 体重/日	H-HPMC、M-HPMC：軽度な下痢 40 g/kg 体重/日投与群：体重増加抑制(雄) ・腸、結腸において流動性便の充満及び拡張あり。 ・肝グリコーゲンの減少 ・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及び不整形の変性細胞の観察 ・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がみられた。 【NOAEL 40 g/kg 体重/日】	4-4
	ラット	12日間	混餌	雄 5	HPMC	0、10% (0、5 g/kg 体重/日)	・盲腸の肥大が認められ、盲腸及び結腸において内容物湿重量及び臓器重量に非常に高い相関あり。 ・盲腸、結腸内細菌数の有意な減少。 【NOAEL 5 g/kg 体重/日】	4-5
	ラット	30日間	混餌	雌雄各 10	HPMC	0、2、10、25% (0、1、5、12.5 g/kg 体重/日)	<u>25%投与群：激しい下痢及び成長抑制</u> <u>雄 3 匹、雌 6 匹死亡</u> <u>赤血球数のわずかな減少</u> 10%投与群：わずかな体重抑制(有意差なし) 【NOAEL 5 g/kg 体重/日】	4-3
	ウサギ	30日間	混餌	6	HPMC	0、10、25% (0、3、7.5 g/kg 体重/日)	0-10%投与群：体重増加 25%投与群：体重増加抑制 【NOAEL 3 g/kg 体重/日】	
	イヌ	30日間	混餌	1	HPMC	25、50 g/日 (2.5、5 g/kg 体重/日)	50 g/日投与群：下痢、体重減少(1kg) 赤血球のわずかな減少	
	ラット	3ヶ月間	強制経口	雌雄各 5	HPMC	505、1020、2100 mg/kg 体重/日	2,100 mg/kg 体重/日投与群：体重減少、摂餌量、尿量減少(有意差なし)、白血球数低下(雄)、活性化トロンボプラスチン時間の短縮(雌) 1,020mg/kg 体重/日投与群：プロトロンビン時間の延長(雌) 505mg/kg 体重/日投与群：血中塩素イオン濃度の上昇(雄)、体重あたりの心臓重量の低下(雄)(用量相関性なし) 【NOEL：1,020 mg/kg 体重/日 NOAEL：2,100 mg/kg 体重/日】	4-7
亜慢性毒性		90~91日間	混餌	雌雄各 15	HPMC	0、1、5% (0、0.5、2.5 g/kg 体重/日)	5%投与群：赤血球数の低下(雄) 1%投与群：有意な体重増加(雌) 赤血球数の低下(雌) SGPT の低値(雄) 【NOAEL 2.5 g/kg 体重/日】	4-8
		121日間	混餌	雌雄各 10	HPMC	0、1、3、10、30% (0、0.5、1.5、5、15 g/kg 体重/日)	30%投与群：体重増加抑制(雌) <u>雄 4 匹、雌 6 匹死亡(栄養学的理由)</u> 10%投与群：体重増加抑制(雄) 成長障害(HPMC が栄養の利用を阻害するため)、皮毛の粗ぞう、脱毛、軟便 【NOAEL 5 g/kg 体重/日】	4-9

試験結果欄の網掛け下線部()は、NOAEL 設定の根拠とした変化を示す。

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
亜慢性毒性(続き)	ラット	90日間	混餌	雌雄各10	メトセル70HG	0, 0.3, 1, 3, 10, 20% (0, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 10 g/kg 体重/日)	20%投与群: 体重増加抑制、摂餌効率の減少、雌雄各3匹が死亡 10%投与群: 成長抑制(雄)、雄2匹、雌1匹が死亡(原因は自然に発症した肺、耳の感染症) 【NOAEL 1.5 g/kg 体重/日】	4-10
		84日間	混餌	雌雄各10	メトセル90HG	0, 0.3, 1, 3, 10, 20% (0, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 10 g/kg 体重/日)	20%投与群: 死亡例(雄)あり(呼吸器の感染症による)、摂餌効率の低下(雄が著しい) 【NOAEL 7.9 g/kg 体重/日】	
		90日間	混餌	雌雄各10	高粘度 (4000cP) 低粘度 (10cP)	0, 3, 10% (0, 1.7, 6.5 g/kg 体重/日) 0, 1, 3, 10% (0, 0.7, 2.1, 6.7 g/kg 体重/日)	10%投与群: 軟便およびかさばった便 体重減少(雄)(有意差なし) 【NOAEL 6.5 g/kg 体重/日】	
	イヌ	90日間	混餌	雌雄各4	HPMC	0, 1, 5% (0, 0.25, 1.25 g/kg 体重/日)	5%投与群: 尿素窒素量低値(雄) 【NOAEL 1.25 g/kg 体重/日】	4-8
		90日間	混餌	雌雄各2	HPMC	0, 2, 6% (0, 0.5, 1.5 g/kg 体重/日)	投与の影響なし	4-11
慢性毒性/発がん性	ラット	1年間	混餌	雌雄各10	HPMC	20, 25% (10, 12.5 g/kg 体重/日)	成長抑制(用量相関あり) 20%投与群: 雄1匹、雌4匹死亡 25%投与群: 雄3匹、雌2匹死亡 【NOAEL 10 g/kg 体重/日】	4-3
		2年間	混餌	雌雄各50	HPMC	0, 1, 5, 20% (0, 0.5, 2.5, 10 g/kg 体重/日)	20%投与群: 赤血球数低下、ヘモグロビン値低下、体重増加抑制(雄) ・乳腺、精巣、腸間膜リンパ節、胃、肝臓において腫瘍が認められたが、投与が関係している可能性は低い。 【NOAEL 2.5 g/kg 体重/日】	
	イヌ	1年間	混餌	2匹	HPMC	0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 g/kg 体重/日	・尿中に糖又はたん白が微量検出(投与量との相関なし) ・各個体間の臓器重量のばらつきあり 【NOAEL 3.0 g/kg 体重/日】	4-3
生殖発生毒性	ラット	器官形成期	強制経口	/	HPMC	0.5%(10 mL/kg) 1%ポリソルベート 80 存在又は非存在下	母体に対する毒性なし。 胎児において横隔膜ヘルニアが認められた。	4-13
	ウサギ				HPMC	0.5%(最大5 mL/kg) 0.1%ポリソルベート 80 存在下	母体、胚/胎児に対する毒性なし。 【NOAEL 25 mg/kg 体重/日】	
遺伝毒性	In vitro	復帰突然変異試験 (+/ S9mix)	TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 <i>uvrA</i>	HPMC	156 ~ 5,000 µg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、すべて陰性。	4-14	
								染色体異常試験 (+/ S9mix)
	In vivo	マウス小核試験		HPMC	100, 200, 400 mg/kg 体重	小核の誘発は認められない	4-16	

試験結果欄の網掛け下線部 () は、NOAEL 設定の根拠とした変化を示す。

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
ヒトにおける知見	ヒト		経口	男性23名 女性2名	メトセルHG	0.6~8.9g	緩下作用、便秘が認められた 痙攣、放屁、肛門のかゆみ、しびり、尿意切迫感（投与量との相関なし）	4-18
		容認性試験 1週間クロスオーバー 二重盲検法		健常人10名	HPMC	0、30g/日	総コレステロールレベル低下 用量相関的に腹部膨満、鼓腸放屁、腹痛、腹部不快感、胸やけなどの副作用が認められた。	4-19
		効力試験 2週間クロスオーバー 二重盲検法		高脂血症患者12名	HPMC	0、30g/日		
		用量・反応試験 1週間継続投与、非 盲検法		高脂血症患者12名	HPMC	0、10、20、30g/日		

(参考)メチルセルロース;MC
 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メチルセルロースフタレート:HPMCP
 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
 疎水性及び粘度の上昇した修飾 HPMC;HM-HPMC

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
生殖発生毒性	マウス	器官形成期	強制経口	12~17匹	MC	70~700 mg/kg 体重/日	700 mg/kg 体重/日投与群:生存胎児数の減少 催奇形性は認められない。	2-7
				20~22匹		16~1,600 mg/kg 体重/日	1,600 mg/kg 体重/日投与群:妊娠マウスの死亡、著しい吸収胚増加、生存胎児数低下、低胎児体重 催奇形性は認められない。	2-7
				19~24匹	CMC・Na	16~1,600 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。 催奇形性は認められない。	2-7
		妊娠7~12日	強制経口	15~16匹	HPMCP	0、20、200、4,000 mg/kg 体重/日	4,000 mg/kg 体重/日投与群:母動物の体重減少	4-33
	ラット	妊娠7~17日目	強制経口	36~37匹	L-HPC	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	(胎児) 5,000 mg/kg 体重/日投与群:母胎当たりの総胎児重量の低下及び着床後胚死亡率の上昇 【NOAEL 親動物:5,000 mg/kg 体重/日 胎児:1,000 mg/kg 体重/日】 催奇形性は認められない。	4-26
							27~30匹	HPMCAS
		雄:交配60日前から交配終了 雌:交配前14日~妊娠7日	強制経口	雄:25匹 雌:25匹	HPMCAS	625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。	4-31
		妊娠17日~分娩後21日	強制経口	24~26匹	HPMCAS	625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	(F ₁ 世代) 2,500 mg/kg 体重/日投与群:雄に肝重量増加	4-32
		器官形成期	強制経口	13~18匹	MC	120~1,200 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。 催奇形性は認められない。	2-7
				20~25匹		(胎児) 1,320 mg/kg 体重/日投与群:過剰錐体化骨 催奇形性は認められない。		
				19~22匹	CMC・Na	16~1,600 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。 催奇形性は認められない。	
	雄:交配前60日間 雌:交配前14日、交配期間6日~妊娠14日	強制経口	雄:20匹 雌:40匹	CMC・Na	200 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。	2-7	
妊娠9~14日	強制経口	15匹	HPMCP	0、20、200、2,400 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。 催奇形性は認められない。	4-33		

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
生殖発生毒性(続き)	ハムスター	器官形成期	強制経口	22~24匹	MC	10~1,000 mg/kg 体重/日	投与の影響は認められない。 催奇形性は認められない。	2-7
	ウサギ	妊娠6~18日	強制経口	11~12匹	L-HPC	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	(母動物) 5,000 mg/kg 体重/日投与群：投与期間中の低体重 【NOAEL 親動物：1,000 mg/kg 体重/日 胎児：5,000 mg/kg 体重/日】 催奇形性は認められない。	4-27
				12~13匹	HPMCAS	625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	投与による影響は認められない。	4-30
		器官形成期	強制経口	10~17匹	MC	7~685 mg/kg 体重/日	(母動物) 685 mg/kg 体重/日投与群：死亡率の上昇 催奇形性は認められない。	2-7
抗原性	モルモット	皮膚感作性、光感作性試験		塗布群 20匹 対照群 10匹 陽性対照群 10匹	HM-HPMC		陰性	4-17