

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の指定に向けた  
検討のための報告書

## 1. ヒドロキシプロピルセルロース指定の必要性

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は1966年FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)第10回会合において、加工セルロース(modified celluloses)のグループとして安全性が評価されている。その後、1973年の第17回JECFA会議で再評価され、ADIを0~25mg/kg体重/日とし(4)、さらに1989年の第35回会議においてADIは「特定しない(not specified)」と結論付けている(5)。

食品への使用については、広範囲な食品群の規定の中に増量剤、乳化剤、安定剤などとしてGMP(good manufacturing practice)のもとで使用を認めることがFAO/WHO合同食品添加物・汚染物質部会から報告されている(11)。

米国においてもヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は食品添加物(21CFR § 172.870)(6)、間接食品添加物(21CFR § 177.1200)(8)及び医薬品の原料等(15)(23)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などにGMPのもとで使用が認められている。

また、欧州連合においても食品添加物としての成分規格(E 463)(10)を定めており、一般食品に適正量使用することが出来る。

一方、わが国においてヒドロキシプロピルセルロースは、日本薬局方第二部(第14改正)(12)(13)に記載されているが、食品への使用は禁止されている。これに伴って海外からのヒドロキシプロピルセルロースを使用した加工食品等の輸入も禁止されている。

このような状況から厚生労働省は、平成14年7月、薬事・食品衛生審議会において、国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの指定要請を待つことなく、国が主体となって安全性評価等を行い、指定する方向で検討していく方針を示している。

ヒドロキシプロピルセルロースは、前述のように既に国際的に安全性が評価されており、食品添加物として広く使用されているものである。平成14年12月19日に開催された薬事・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、上記方針に従い、ヒドロキシプロピルセルロースを指定の検討対象となるグループ1の品目に位置づけている。

そこで、ここに現時点における内外の資料をもとに安全性の評価等を行い、食品添加物として指定の可否を検討するための資料を作成した。

## 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

ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)は天然に広く存在するセルロース(パルプ)を原料とし、これをカセイソーダで処理した後、プロピレンオキサイド等のエーテル化剤と反応して得られる非イオン性の水溶性セルロースエーテルである。

我が国においては日本薬局方第二部に収載(第14改正(平成13年4月告示))されており(12)(13)(14)、錠剤・顆粒剤の滑沢剤、コーティング剤、崩壊剤、結合剤、シロップの懸濁・安定化剤、パップ剤の増粘剤、軟膏、ゼリー基剤等として使用されている。

### 2) 外国に於ける使用状況等

#### (1) JECFA における評価

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回会議においてはじめて評価され、ADIは総加工セルロース(modified celluloses)のグループADIとして、0-30mg/kg体重/日と設定された(3)。その後、1973年の第17回会議ではADIは0-25mg/kg体重/日と再評価され(4)、さらに1989年の第35回会議においてADIは「特定しない(not specified)」と結論されている(5)。

#### (2) 米国における使用

米国においてHPCは食品添加物(6:21CFR § 172.870)間接食品添加物(8:21CFR § 177.1200)、医薬品の原料(15)(23)、外用薬の着色料(検定免除)希釈剤(7:21CFR § 73.1001)および化粧品などに使用されている。食品添加物としては、下記に示すように、エーテル化度の高いものは乳化剤、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、エーテル化度の低いものは錠剤等における結合剤として、GMP(good manufacturing practice)の下で適性量の使用が認められている。規格は上記食品添加物規則で規定されているほか、Food Chemicals Codex規格もある(9)。

### 21CFR § 172.870 ヒドロキシプロピルセルロース(和訳)

食品添加物であるヒドロキシプロピルセルロースは、下記の規定条件に従って、食品に安全に使用することができる。但し、かかる使用を規定していない規格食品は除外する。

(a) この添加物は、下記のうちの1つから成る。

- (1) エーテル結合により結合しているプロピレングリコール基を含むセルロースエーテルで、無水物換算で、無水グルコース1単位当たり4.6以下のヒドロキシプロピル基を含む。この食品添加物の最低粘度は、重量比10%の25℃水溶液の場合、145センチポアズである。
- (2) エーテル結合により結合したプロピレングリコール基を含むセルロースエーテルで、無水物換算で重量で5~16%(w/w)のヒドロキシプロピル基(OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH)、即ち無水グルコース1単位当たり0.1~0.4のヒドロキシプロピル基を含有する。この

形態の食品添加物の常用名は低置換ヒドロキシプロピルセルロースである。

(b) この食品添加物は、下記の通りに使用されるか使用が意図される。

(1) 本セクションのパラグラフ(a)(1)で同定された食品添加物は、GMP に従って、乳化剤、膜形成剤、保護コロイド、安定剤、懸濁剤もしくは粘ちょう化剤として使用されるか、使用予定である。

(2) 本セクションのパラグラフ(a)(2)で同定された食品添加物は、ビタミン及び/もしくはミネラルの食餌強化物質を含む錠剤やウエハーの形で結合剤もしくは崩壊剤として使用されるか使用が意図される。この食品添加物は GMP に従って、使用される。

使用実態報告として以下がある。

NAS/NRC 調査報告 (1989) (49)

ヒドロキシプロピルセルロースの食品向け使用量の合計は(企業報告に基づく)は、1976年 4,510 ポンド(2,050kg) 1982年 10,100 ポンド(4,590kg)と報告されている。

### (3) 欧州連合における使用

食品添加物(10: E 463)及び医薬品添加剤(16)(17)として使用が認められており、食品添加物としては一般食品に GMP のもとで適正量使用することが出来、成分規格が定められている(10)。しかし、特定の添加物のみ使用が認められている下記(表2-1)に挙げた食品には、使用が認められていない。

表2-1 欧州連合においてヒドロキシプロピルセルロースの使用が認められない食品

- |  |                           |
|--|---------------------------|
| ・ココアとチョコレート製品                          | ・即席飯                      |
| ・果実ジュースとネクター                           | ・バージンオイル,オリーブオイルを除く       |
| ・パイナップルジュース                            | 動植物由来の未乳化油脂類              |
| ・ネクター                                  | ・オリーブポメスオイルを含む精製オリーブ      |
| ・グレープジュース                              | オイル                       |
| ・果実ジュース                                | ・熟成チーズ                    |
| ・特製ジャム,特製ゼリー                           | ・モツアレラ及びホエーチーズ            |
| ・ジャム,ゼリー,マーマレード及び低カロリー製品を含む他の類似果実スプレッド | ・缶及びビン詰め果実及び野菜            |
| ・半乾燥及び乾燥乳                              | ・Gehakt                   |
| ・プレーン殺菌クリーム                            | ・包装済み生刻み肉調整食品             |
| ・冷凍及び深温冷凍の未調理果実及び野菜                    | ・小麦粉,水,イースト,酵母及び塩のみの調整パン  |
| ・砂糖漬け果実                                | ・Pain courant francais    |
|  | ・生パスタ                     |
|  | ・ワイン,スパークリングワイン及び部分発酵ブドウ液 |

- ・ 冷凍及び深温冷凍の未調理の魚,  
甲殻類,軟体動物
- ・ パイナップル・パッションフルーツ  
ジュース、ネクター
- ・ 塩漬けクリームチーズ
- ・ ビール
- ・ フォアグラ
- ・ スライス、おろし熟成チーズ

英国における食品添加物の摂取量調査において（英国政府農林水産食糧省、1984-1986年調査）、ヒドロキシプロピルセルロース単独のデータはないが、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルメチルセルロースの合計量で、1人一日当たり、12.2 mg(成人体重60kgとして、0.20 mg/kg体重/日)と報告されている(50)。

また、欧州連合が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、本添加物のADIは許容量が特定されない添加物であるところから、実摂取量を調査する優先性は少ないとされている(51)。

### 3. 物理化学的性質及び成分規格（案）

#### 1) 物理化学的性質

##### (1) 名称

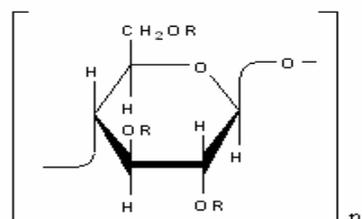
ヒドロキシプロピルセルロース

Hydroxypropylcellulose

Cellulose 2-hydroxypropyl ether

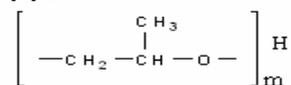
##### (2) 構造又は示性式

セルロースの水酸基の一部をヒドロキシプロピルエーテル化したものである。



R=H

又は



ただしmは1以上の整数

##### (3) 製造方法

パルプを高濃度の水酸化ナトリウム溶液に浸漬してアルカリセルロースとし、これにプロピレンオキドを作用させて粗製のヒドロキシプロピルセルロースを得る、これを熱湯で洗浄して未反応の原料や副生物を除き、乾燥した後粉碎する。(12)

##### (4) 物理化学的性質

構造中に親水基と親油基を持つので、水溶性と有機溶媒に溶ける性質を併せ持つセルロース誘導体で、非イオン性である。塩類や酸、アルカリに不安定であり、界面活性作用、熱可塑性も持つ。

##### (5) 成分規格案・他の規格との対比及び成分規格案の設定根拠

#### ヒドロキシプロピルセルロース

Hydroxypropyl Cellulose

CAS[9004-64-2]

定義 本品はセルロースのヒドロキシプロピルエーテルである。

含量 本品を乾燥したものはヒドロキシプロポキシル基(-OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH:75.09) 80.5%以下を含む。

性状 本品は白色～帯黄白色の粉末又は粒で、ほとんどにおいがない。

#### 確認試験

- (1) 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。
- (2) 本品の 0.1% 溶液を振とうするとき、泡立つ。
- (3) 本品の 0.5% 溶液 5 ml に 5.0% 硫酸銅溶液を加えるとき、沈殿を生じない。

#### 純度試験

- (1) 液性 pH5.0~8.0 (1.0 g, 水 100 ml)
- (2) プロピレンクロルヒドリン 0.1 mg/kg 以下  
本品約 1 g を精密に量り、エーテル 5ml を正確に量って加え、2 時間振とうする。遠心分離して上澄液 2 μl を検液としてガスクロマトグラフを行い、標準液より得た検量線より検液中のプロピレンクロルヒドリン量を定量する。  
別に、空試験を行い、ピークが出ないことを確認する。

#### 操作条件

- 検出器 水素炎イオン化検出器  
液相 担体に対して 10% の Carbowax 20M  
担体 80~200 メッシュの Gaschrom 2  
カラム管 内径 3~4 mm, 長さ 3 m のガラス管又はステンレス管  
カラム温度 110 付近の一定温度  
キャリアーガス及び流量 ヘリウム又は窒素を用いる。約 25 ml / 分の一定量
- (3) 鉛 2.0 μg/g 以下(5.0g、第 1 法)
  - (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 5.0% 以下 (105、4 時間)

強熱残分 0.5% 以下

定量法 「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」のヒドロキシプロポキシル基定量法を準用する。

他の規格との比較

	本規格	JECFA規格	FCC規格	EU規格	局方(参考)
用途	乳化剤、糊料、安定剤、等	乳化剤、糊料、安定剤、等	乳化剤、糊料、安定剤、等		結合剤、コーティング剤
含量	80.5%以下	80.5%以下	80.5%以下	80.5%以下	53.4~77.5%
性状	白色~帯黄白色の粉末又は粒。ほとんどにおいがない	同左	左にほぼ同じ, 固結防止剤を含むことがある。	左にほぼ同じ	左にほぼ同じ, 臭いに関する規定はない
確認試験	(1) 水を加えると膨潤し、粘ちゅう性のある液となる。 (2) 0.1%溶液を振とうするとき、泡立つ。 (3) 溶液に 5.0%硫酸銅溶液を加えるとき、沈殿を生じない。	同左 同左 同左	この規定はない。 同左 同左	水を加えると膨潤し、粘ちゅう性のある液となる。 GCによる同定	アントロン試液で界面が着色 溶液を加熱すると沈殿又は白濁 1g にエタノール 100mL を加えてかき混ぜると粘ちゅう性のある液。
純度試験					
(1)液性	pH 5.0~8.0	同左	同左	同左	pH 5.0~7.5
(2)プロピレンクロヒドリン 重金属(Pbとして)	0.1 mg/kg 以下 規格無し	同左 規格無し	規定無し 10 µg/g 以下	0.1 mg/kg 以下 20 µg/g 以下 Hg, Cd 1mg/kg	規定無し 20 µg/g 以下
(3)鉛	2.0 µg/g 以下	2 µg/g 以下	3 µg/g 以下	5 µg/g 以下	規格無し
(4)ヒ素 As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として	2.0 µg/g 以下	4.0 µg/g 以下	規格無し	4.0 µg/g 以下	2.0 µg/g 以下
乾燥減量	5.0%以下	10%以下	5.0%以下	10%以下	5.0%以下
強熱残分	0.5%以下	Sulfated ash 0.5% 以下	0.5%以下	Sulfated ash 0.5%以下	0.5%以下
粘度	規格無し	規格無し	145 mPa·s 以上	規格無し	規格無し
塩化物	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	0.142%以下
硫酸塩	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	0.048%以下

## 規格案の設定に当たって

本品は、同じ名称のものが薬局方第二部にも収載されている。これは、錠剤等の結合剤として用いられる。それに対し、食品添加物では乳化剤、糊料、安定剤、などにも用いられる。

含量：JECFA,FCC と同じヒドロキシプロポキシル基が 80.5%以下(9)(52)。局方では 53.4~77.5%であるが、これは、使用目的が異なるためと思われる。

但し、定量法は、特殊なガラス器具を使用しないヒドロキシプロピルメチル基の定量法を採用した。この方法で、現在の市販品が規格に合致しているか否かの検討が必要と考える。

性状：JECFA と同じ FCC は固結防止剤を含むことがある。局方：臭いの記述無し

確認試験：JECFA と同じ。FCC には、(1)の(水を加えるとき、膨潤し……)は無い。局方は異なる。

純度試験：

(1)液性 pH JECFA,FCC と同じ。5.0~8.0

局方は 5.0~7.5

(2)プロピレンクロルヒドリン 0.1 mg/kg 以下 はJECFA にはあるが FCC にはない。現在の製法によっては、不要である可能性がある。定量のガスクロマトグラフ条件は、加工デンブン中のプロピレンクロルヒドリンのガスクロマトグラフィー条件と一致させた。

(3)鉛 JECFA の新たに改訂された規格に準じて Pb として 2.0  $\mu$ g/g 以下とした(52)。JECFA 規格は 2  $\mu$ g/g 以下となっている。

重金属は、JECFA 同様、規格を設定しなかった(52)。鉛 10  $\mu$ g/g 以下 FCC は重金属 10  $\mu$ g/g 以下、鉛 3  $\mu$ g/g 以下、局方は重金属 20  $\mu$ g/g 以下。

(4)ヒ素  $As_2O_3$  として、2.0  $\mu$ g/g 以下。局方と同じ。JECFA は 4.0  $\mu$ g/g 以下。FCC には無い。

乾燥減量 5.0%以下 FCC, 局方と同じ。JECFA 10%以下

強熱残分 0.5%以下 FCC, 局方と同じ。JECFA は sulfated ash

他に、FCC では 粘度 145 mPa·s 以上 がある。

局方には塩化物、硫酸塩の規格がある。

## 参考

JECFA, FCC でのヒドロキシプロポキシル基定量法

### 装置

- A：油浴
- B：水蒸気発生管
- C：連結管
- D：蒸留フラスコ
- E：ビグロ管
- F：冷却器
- G：ピーカー(150 ml)

操作法 あらかじめ 105 °C で 2 時間乾燥した試料約 100 mg を精密に量り, 蒸留フラスコに入れ, 三酸化クロム溶液 (60g を水 140ml に溶かしたもの) 10 ml を加える。水蒸気発生管と蒸留フラスコを三酸化クロム溶液の上端まで室温の油浴に浸し, 冷却器に水を流し, 蒸留フラスコに窒素を 1 秒に泡が一つ出る速度で流す。油浴の温度を 30 分以上かけて 155 °C まで上げ, 定量の終了まで 155 °C に保つ。留液 50 ml が留出するまで蒸留する。蒸留終了後, 冷却器をビグロ管からはずし, 水で洗い, 洗液は H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 留出液に合わせる。この液を 0.02 mol/l 水酸化ナトリウム溶液で滴定する(指示薬 フェノールフタレイン試液 3 滴)。0.02 mol/l 水酸化ナトリウム溶液の消費量を V<sub>a</sub> とする。

炭酸水素ナトリウム 500 mg と硫酸試液 10 ml を加え, 二酸化炭素の発泡が収まった後ヨウ化カリウム 1g を加え, 直ちに密栓し, 時々振り混ぜながら暗所に 5 分間放置し, 遊離したヨウ素を 0.02mol/l チオ硫酸ナトリウム溶液で液の黄色が消えるまで滴定し, 終点はデンプン試液数滴を加えて確認する。0.02mol/l チオ硫酸ナトリウム溶液の消費量を Y<sub>a</sub> とする。

三酸化クロム溶液のみを使って, 空試験を行う。0.02 mol/l 水酸化ナトリウム溶液の消費量を V<sub>b</sub>, 0.02mol/l チオ硫酸ナトリウム溶液の消費量を Y<sub>b</sub> とする。

試料の代わりに「メチルセルロース」100 mg を用い, 0.02 mol/l 水酸化ナトリウム溶液の消費量を V<sub>m</sub>, 0.02mol/l チオ硫酸ナトリウム溶液の消費量を Y<sub>m</sub> とする。

次式によってヒドロキシプロポキシル基(-OC<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH : 75.09)の含量を計算する。

$$\text{ヒドロキシプロポキシル基の含量} = \frac{75.0 \times \{ N_1(V_a - V_m) - kN_2(Y_a - Y_m) \}}{W} \times 100(\%)$$

ただし

N<sub>1</sub> : 0.02 mol/l 水酸化ナトリウム溶液の正確な濃度

N<sub>2</sub> : 0.02mol/l チオ硫酸ナトリウム溶液の正確な濃度

$$k = V_b N_1 / Y_b N_2$$

硫酸試液：濃度既知の硫酸を水で希釈し, 硫酸 (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 94.5 ~ 95.5% とする。

## HPMC

確認 (1) 本品 1g に水 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)塩化物 Cl として、0.28%以下 (HPMCの注を見ること)

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。

## 4 有効性及び必要性

### 1) 食品添加物としての有効性及び他の同種添加物との効果の比較

#### (1) 基礎的知見

ヒドロキシプロピルセルロースは界面活性能がある高分子物質で可食性フィルム形成剤、コーティング剤、保護コロイド剤、泡安定剤、乳化安定剤(水中油型)、分散剤、錠剤成分の結合剤、増粘剤などとして優れた機能を有する(18)(19)(20)(21)(40)(41)。水溶液を加熱すると粘度が上がりゲル化するが、冷却すると元の溶液状態に戻る。非イオン性であり、一定の範囲内であれば共存する塩類や溶液の酸性度の影響を受けにくい。

#### (2) 食品への使用試験、知見

本品の熱ゲル化性を利用し食品の加熱調理時フィルム形成により煮くずれ防止、水分の消失や過剰な吸油を抑えることができる。(21)(33) 香料などの成分を配合した本品のフィルムを食品の表面に使用することによって当該成分を食品に均一に速やかに分布させ、また食品個体間のばらつきを抑えることができる(34)。香料や甘味料を配合した本品の製剤をチューインガムに使用することによって咀嚼時のこれら成分の放出の強さ、時間を調節すること(35)(36)、香料を配合した本品の製剤を加温飲料ミックスに使用することにより当該香料成分の放出を調節することができる(37)。また、直打法、顆粒法など各種の錠剤成型用の結合剤として用いることができる(22)(23)。

#### 1. フライ食品への利用(21)

揚げ練り粉製品における可食性多糖フィルムの水分及び油分移行性を調べた。可食性多糖フィルムとしてジェランガム、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースを用いた。3種全てのフィルムは食品への油分吸収を50-91%減少させ、メチルセルロースが油分の吸収を最も減少させた。ジェランガムは水分の損失を約100%増加させ、ヒドロキシプロピルセルロース及びメチルセルロースは水分損失を約30%減少させた。

表1 揚げ練り粉製品に用いた3種の衣の水分損失と油分増加

皮膜剤	水分損失(g)	皮膜なし品との比較における水分減少若しくは増加(%)	油分増加(g)	皮膜なし品との比較における油分減少若しくは増加(%)
なし	3.78(0.38) <sup>b</sup>	0	1.01(0.27) <sup>a</sup>	0
ジェランガム	7.45(1.51) <sup>a</sup>	+97.09	0.41(0.18) <sup>b</sup>	-59.41
ヒドロキシプロピルセルロース	3.06(0.53) <sup>bc</sup>	-19.05	0.50(0.15) <sup>b</sup>	-50.5
メチルセルロース	2.54(0.62) <sup>c</sup>	-32.8	0.09(0.09) <sup>c</sup>	-91.09

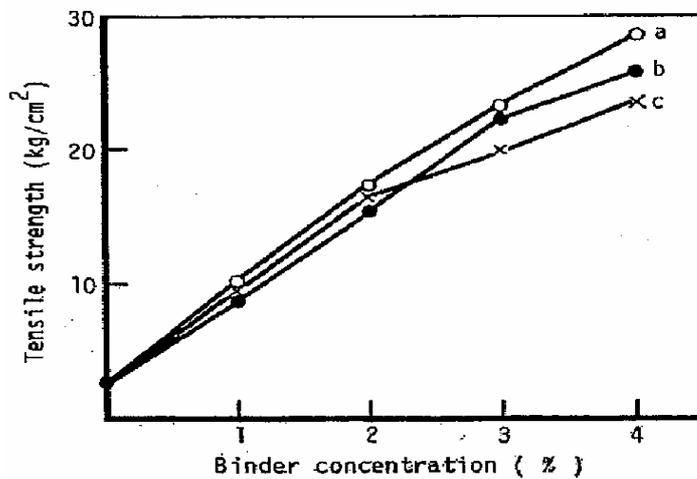
a, b, c 上付き記号がついた平均値は95%信頼度で有意に異なる。括弧内は標準偏差

## 2. 錠剤成型への利用

結合剤としてのヒドロキシプロピルセルロースの有効性を評価する目的で、直打法および顆粒法による錠剤の評価をヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）と比較した。

### イ. 直打法による錠剤成型（22）

ビタミン C を主成分とする錠剤を成型する際に、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびでん粉を 1, 2, 3 および 4% 添加し、錠剤の引張り強度（tensile strength）を測定した。その結果、1～4% のいずれの濃度においてもヒドロキシプロピルセルロースはヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびでん粉よりも引張り強度の高い錠剤が得られた（図 4-1）。



a : HPC, b : HPMC, c : でん粉

図 4-1 錠剤の引張り強度に対する結合剤の影響

### ロ. 顆粒法による錠剤成型（23）

ヒドロクロチアジドを主成分とし、賦形剤として乳糖および硫酸カルシウム、崩壊剤としてクロスカルメロースナトリウム、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤に、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース（Klucel EF）を 3%、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを 3% 又は 5% 添加し、成型時の圧縮圧を変化させて成型後の錠剤硬度を測定した。その結果、圧縮圧 錠剤硬度曲線から 3% ヒドロキシプロピルセルロースは 3%、5% いずれの濃度のヒドロキシプロピルメチルセルロースよりも高い硬度の錠剤が得られることが示された（図 4-2）。

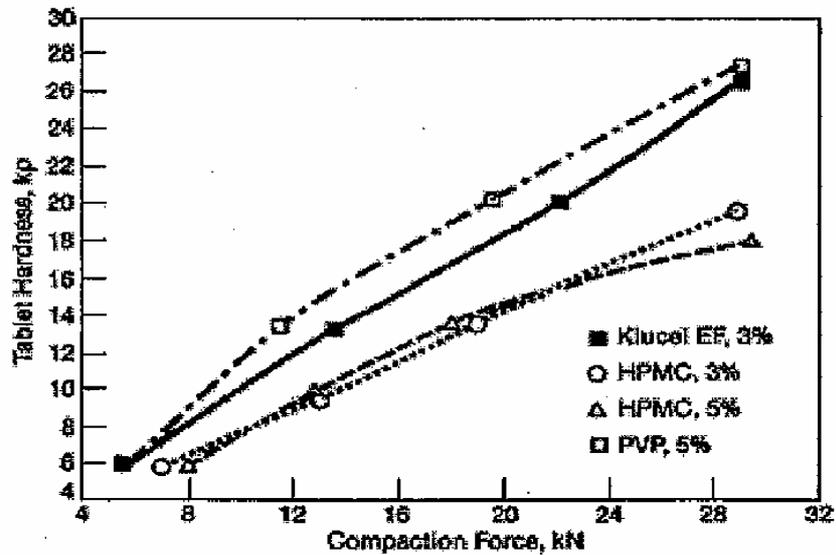


図 4 - 2 錠剤硬度に対する結合剤の影響

## 2) 食品中での安定性及び食品中の栄養成分に及ぼす影響

前出のようにヒドロキシプロピルセルロースはセルロースとヒドロキシプロピル基とのエーテル化合物であり化学的に安定な物質である。従って、水溶性、油性いずれの食品でも食品中の他の成分に与える影響はほとんどないと考えられる。なお、本物質にメチルエーテル基が付加されたヒドロキシプロピルメチルセルロースのカプセルを用いたアスコルビン酸及びリボフラビン充填カプセル製剤及び甘草抽出物充填カプセルの保存安定性試験、また、アスピリン及びアスコルビン酸のヒドロキシプロピルメチルセルロースのコーティング錠の保存安定性試験において特段の影響は認められないことが確かめられている(ヒドロキシプロピルメチルセルロース新規指定に係る薬事・食品衛生審議会報告書)。

## 5 . 体内動態（吸収・分布・代謝・排泄・分解）

### （ 1 ）まとめ

ヒドロキシプロピルセルロースはラットに経口投与した場合、消化管からはほとんど吸収されず、その96%前後は糞中に、約3%が尿中にそれぞれ96時間以内に排泄され、呼気中に放射活性は見られていない。血液中に放射活性は認められず、組織への分布は非常に低く、その中では肝に放射活性が認められている。尿中代謝物を同定しうる程度の放射活性は測定されない。

### （ 2 ）個別データ

ヒドロキシプロピル基を<sup>14</sup>Cで標識した<sup>14</sup>C-ヒドロキシプロピルセルロース（<sup>14</sup>C-HPC）を15%アラビアゴム溶液に懸濁して、雌雄ラットに1.3 g/kgの割合で経口投与し、尿、糞、胆汁、組織、及び消化管中の放射活性を測定した試験（1）（24）では、96時間以内にほとんどの放射活性は糞中に排泄された（雄97.3%、雌96.8%）。糞、尿を併せると、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かった。その中では肝臓に最高値が見られたが、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。これらの結果から、ラットではヒドロキシプロピルセルロースは消化管からほとんど吸収されないと結論されている。

他に行われた代謝試験（1）では、雌雄それぞれ2匹のラットに<sup>14</sup>C-HPCを250 mg/kg及び1,000 mg/kgの割合で経口投与して、呼気、尿、血液、肝、腎及び消化管中の放射活性を測定した結果、呼気及び血液からは放射活性は測定できなかった。また、尿中には総放射活性の約3.2%が24時間までに認められた。一方、糞中には96時間までに放射活性の96-100.5%が見られ、その大部分は12時間から48時間の間に排泄された。肝、腎および消化管には0-0.25%が認められた（1）。

## 6 . 安全性

### 1)急性毒性試験

#### (1)まとめ

SD 系ラットに置換度は明らかではないがヒドロキシプロピルセルロース(HPC)を最高用量として 10.2 g/kg、あるいは Wistar 系ラットに低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(L-HPC)を 15g 経口投与した試験が実施され、投与に起因する中毒症状の発現は何ら認められなかったとされ、50%致死量(LD<sub>50</sub>値)は 10.2 あるいは 15g/kg 以上と報告されている(1)(3)(5)(25)(26)。また、ラットおよびマウスに L-HPC、中置換度 HPC (M-HPC)あるいは高置換度 HPC (H-HPC)5 g/kg を経口投与した試験が実施されており、いずれの置換度の HPC においても明らかな急性毒性は観察されなかったとして、LD<sub>50</sub> 値はラットおよびマウスとも 5 g/kg 以上と報告されている(1)(27)。その他、現状のガイドラインで定められている投与経路とは異なるが、M-HPC をラットやマウスの腹腔内あるいは静脈内に単回投与した試験が実施されており、明らかな急性毒性は観察されなかったとして、LD<sub>50</sub> 値は腹腔内投与ではラットおよびマウスとも 2.5 g/kg 以上、また、静脈内投与ではラットで 0.25 g/kg 以上、マウスでは 0.5 g/kg 以上と報告されている(27)。

#### (2)個別データ

##### SD 系ラットによる急性毒性試験

各群 5 匹の SD 系ラットに 2.0、3.0、4.6、6.8、10.2 g/kg の HPC を 10%水溶液として単回経口投与した。但し、10.2 g/kg の用量では投与容量が多量となるため、投与を 2 回に分け、初回投与 2 時間後に再度投与した。14 日間観察した結果、10.2 g/kg 群では 2 回目の投与後約 30 分経過して脱力感を示したが、24 時間以内には回復していた。その他の群では行動異常、また、全群とも死亡例は認められず、剖検時の臓器・組織の肉眼的観察においても異常は観察されていないことから、LD<sub>50</sub> 値は 10.2 g/kg 以上であった(1)(3)(25)。

##### Wistar 系ラットによる急性毒性試験

雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに L-HPC を 1%アラビアガム水溶液に懸濁し、5、10 および 15 g/kg の用量で、それぞれ 1 日に 2、4 および 6 回に分け 30 分～1 時間の間隔で経口投与した。その後 1 週間観察したが、行動異常および死亡例は認められなかった。剖検時、10g/kg 群で肺炎や気管支炎を観察したが、その他の臓器には異常はなく、また、その他の群においては各臓器(心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、膵臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣、胃腸、大脳および小脳、骨髄)に L-HPC 投与に関連した異常は観察されなかったことから、LD<sub>50</sub> 値は 15 g/kg 以上と述べている(1)(5)(26)。

##### ラットおよびマウスによる急性毒性試験

雌雄の Wistar 系ラットや雄性 dd 系マウスに置換度の異なる 3 種類の HPC(低置換度(L-HPC)、中置換度(M-HPC)、高置換度(H-HPC))を経口、また、M-HPC を腹腔内あるいは静脈内に投与した。7 日間観察した結果を表 6-1 に示すが、死亡例は認められず、一過性の行動異常(光反射失調 light ataxia、不活発 inactivity)が観察されたのみで、これらは翌日には回復した(1)(27)。

表 6 - 1

## ラットおよびマウスにおける低・中・高置換度 HPC の LD50 値

被験物質	投与方法	種	性	LD50 値
低置換度 HPC	経口	ラット	雄	5 g/kg 以上
			雌	5 g/kg 以上
		マウス	雄	5 g/kg 以上
中置換度 HPC	経口	ラット	雄	5 g/kg 以上
			雌	5 g/kg 以上
		マウス	雄	5 g/kg 以上
	腹腔	ラット	雄	2.5 g/kg 以上
			雌	2.5 g/kg 以上
		マウス	雄	2.5 g/kg 以上
静脈	ラット	雄	0.25 g/kg 以上	
		雌	0.25 g/kg 以上	
	マウス	雄	0.5 g/kg 以上	
高置換度 HPC	経口	ラット	雄	5 g/kg 以上
			雌	5 g/kg 以上
		マウス	雄	5 g/kg 以上

## 2) 反復投与毒性試験

## (1) まとめ

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) の反復投与毒性試験に関しては Wistar 系ラットに低置換度 HPC (L-HPC) を 1.5、3.0 あるいは 6.0 g/kg 体重/日 の用量で 30 日間経口投与した試験が実施されており、L-HPC 投与に起因した明らかな変化は認められなかったと報告されている (1) (5) (26)。一方、同様の用量を 6 ヶ月間経口投与した試験では 6.0 g/kg 群において体重の増加抑制が認められ、特に雌で有意であったが、その他の検査項目において L-HPC 投与に起因した明らかな変化は認められなかったとの報告もある (1) (5) (26)。また、HPC の置換度は明らかではないが、SD 系ラットに 0.2、1 および 5% 濃度での 90 日間混餌投与による 2 つの試験が同一の方法で実施されており、両試験とも HPC 投与に起因した異常は認められなかったと報告されている (1) (3) (28)。さらに、上記試験同様置換度は明らかではないが、SD 系ラットに 0.1、1 および 10% の濃度で 13 週間混餌投与した試験が実施されており、10% 群において軟便が観察された他は HPC 投与に起因した明らかな異常は認められなかったとも報告されている (44)。なお、HPC の安全性に関しては 6 ヶ月以上の長期試験成績は得られていないが、類似の加工セルロースであるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) では 1、5 および 20% の濃度で 2 年間混餌投与した試験が実施されており、20% 群では体重増加抑制や赤血球数とヘモグロビン量の減少が認められたとされているが、臓器重量や組織学的検査において HPMC 投与に起因した明らかな変化は認められず、5% 群においては全ての検査項目において明らかな変化は認められなかったと報告されて

いる(1)(5)。

以上、HPCの反復投与毒性試験において、5%を最高用量として90日間混餌投与した試験や、3g/kg体重/日を6ヶ月間経口投与した試験においてはHPC投与に起因した明らかな変化は認められていない(1)(3)(5)(26)(28)。また、類似の加工セルロースであるHPMCを2年間混餌投与した試験においても、現状のガイドラインで定められている最高用量の上限(飼料中濃度5%)以内の投与条件においては、明らかな変化は認められていない(1)(5)。なお、HPCは国内では医薬品添加物(14)として長年使用されているが、安全性に関する問題は報告されておらず、HPCの毒性は極めて低いと推察される。

## (2)個別データ

### ラットによる30日間反復投与毒性試験

雌雄各群10匹のWistar系ラットに1%アラビアガムに懸濁したL-HPCを0、1.5、3.0あるいは6.0 g/kg体重/日の用量で30日間経口投与した。投与期間中毎日一般状態を観察すると共に体重を測定し、週に2回摂餌量を測定した。また、投与開始30日後に剖検し、血液(赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血液および血漿比重)および血液生化学的検査(総たん白、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ)、尿検査(尿たん白、尿糖、pH)、臓器重量測定(脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣あるいは卵巣)および重量測定をした臓器に加え胃腸や骨髄を10%性ホルマリンで固定した後、病理組織学的検査を実施した。その結果、各検査項目ともL-HPC投与に起因した明らかな影響は6.0 g/kg群においても認められなかった(1)(5)(26)。

### クルーセル・アルピノラットによる90日間経口毒性試験

雌雄各群5匹のSD系ラットにHPCあるいは対照群としてセルロースを0.2、1および5%の濃度で混合した粉末飼料を90日間自由に摂取させる同一な試験方法による試験が1週間の期間において2回実施された。両試験とも投与期間中毎日一般状態を観察するとともに、週に1回体重を測定し、また、週単位で摂餌量を測定した。HPCおよびセルロースの5%群については投与開始30日ならびに90日に血液検査が実施され、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量および白血球百分比が測定された。また、90日には尿中の還元性物質、たん白や沈査が検査された。投与開始90日後にはHPCおよびセルロース投与群の全生存動物が剖検され、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣あるいは卵巣重量が測定された。さらに、HPCおよびセルロースの5%群では脳、脊髄、心臓、気管・肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、顎下腺、食道、胃、小腸、大腸、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣・前立腺あるいは卵巣・子宮、膀胱、腸間膜リンパ節、骨髄、筋肉について病理組織学的検査が実施された。実験期間中、一方の試験において対照として5%セルロースを投与した雄の1例が肺疾患により死亡した以外は、2回の試験とも各検査項目においてHPC投与に起因した明らかな影響は認められなかった(1)(3)(28)。

### ラットによる13週間反復投与毒性試験

雌雄各群12匹のSD系ラットにHPCを0(対照群)、0.1、1および10%の濃度で混合した粉末飼料を13週間自由に摂取させた。試験期間中毎日一般状態を観察する

とともに、試験開始 2 週間は毎日、以後は週に 2 回体重を測定し、試験期間を通して週に 2 回の割合で摂餌量、また、週に 1 回の割合で摂水量を測定した。試験終了時、尿検査や血液および血液生化学的検査が実施された。さらに、試験終了時には全生存動物が剖検され、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣あるいは卵巣重量が測定された。なお、重量測定臓器に加え、気管、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、皮膚、動脈、前立腺あるいは子宮、骨髄、大腿筋、顎下腺、坐骨神経および精巣上体について病理組織学的検査が実施された。実験期間中、対照群および投与群ともに死亡発生は認められず、一般状態観察においても投与に起因した特記すべき症状の発現は認められなかった。しかし、10%群において投与初期より軟便が認められ、この傾向は雄で顕著であった。また、10%群では雄で若干の体重増加抑制傾向がみられたが、摂餌量では雌雄とも増加が認められた。投与終了時に実施した尿検査では、尿量、色調、比重、Na、K、潜血、糖、ケトン体、蛋白、ウロビリノーゲンおよびビリルビンとも、何れの検査項目においても投与に起因した影響は認められなかった。血液学的検査では、1 および 10%群の雄で白血球数の増加、一方、雌では減少がみられた。その他の検査項目の赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値や血小板数では群間に差は認められなかった。血液生化学的検査では血糖、総コレステロール、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、カルシウム、アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、乳酸脱水素酵素、GOT および GPT について検査したが、投与に起因した明らかな異常は認められなかった。また、剖検時に実施した臓器重量測定においても群間に明らかな差は認められなかった。さらに、病理組織学的検査においても対照群を含む各群に散発的に病変が観察されており、投与によると考えられる病変の誘発は観察されなかった。以上の成績より 10%群において観察された軟便を除き、投与に起因した明らかな影響は認められなかった(44)。

#### ラットによる 6 ヶ月間反復投与毒性試験

雌雄各群 10 匹の Wistar 系ラットに 1%アラビアガムに懸濁した L-HPC を (対照群)、1.5、3.0 あるいは 6.0 g/kg 体重/日 の用量で 6 ヶ月間経口投与した。但し、対照群と 6.0 g/kg 群には投与溶液を 2 回に分けて投与した。投与期間中毎日一般状態を観察すると共に体重を測定し、週に 2 回摂餌量を測定した。投与開始 3 ヶ月目に尾静脈より採取した血液により赤血球数、白血球数・白血球百分率およびヘモグロビン量を測定した。また、投与開始 6 ヶ月後に剖検し、血液(赤血球数、白血球数・白血球百分率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血液および血漿比重)および血液生化学的検査(総たん白、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ)、尿検査(尿たん白、尿糖、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲン)、臓器重量測定(脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、下垂体、副腎、精巣あるいは卵巣)および重量を測定した臓器に加え胃腸や骨髄を 10%中性ホルマリン液で固定した後、病理組織学的検査を実施した。実験期間中、一般状態では L-HPC 投与による明らかな影響は観察されなかったが、数匹の動物が肺炎により死亡した。摂餌量では対照群と投与群の間に明らかな差は認められなかったが、体重では 6.0 g/kg 群で増加抑制が認められ、雌においては統計学的に有意であった。血液および尿検査では L-HPC 投与による明らかな影響は認められなかった。血液生化学的検査では、雄で L-HPC 投与に関連した変化は認めら

れなかったが、雌においては6.0 g/kg群で総コレステロール量の減少が認められた。臓器重量では雄の6.0 g/kg群で脳の実重量、また、精巢の比重量が有意に増加した。雌では、腎臓実重量の有意な減少が3.0ならびに6.0 g/kg群で、また、副腎実重量の有意な減少が6.0 g/kg群で認められた。組織学的検査では対照群を含む各群に散発的に変化が観察されたが、L-HPC投与に関連した明らかな病変は認められなかった(1)(5)(26)。

#### ラットによる2年間反復投与毒性試験(HPMC)

雌雄各群50匹のラットにHPMCを0(対照群)、1、5および20%の濃度で2年間混餌投与した。20%群の雄では体重増加抑制が観察されたが、その他の群では体重増加に対する投与の影響はみられなかった。対照群とHPMC投与群の死亡率は60-84%であり、HPMC投与による影響は見られなかった。試験開始時、試験期間中は8回、試験終了時に採血して実施した血液学的検査では、20%群で赤血球数とヘモグロビン量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推移を示した。また、尿中たん白と糖を検査したが、HPMC投与による影響は認められなかった。臓器重量では試験終了時の体重と同様、各群間でわずかな違いがみられたのみであった。病理組織学的検査が胃、小腸、大腸、肝臓、腎臓、肺、心臓、脳、膀胱、脾臓、精巢、骨髄について実施され、老齢による寄生虫や肺疾患といったまれにある疾患を除けば、投与による組織障害は観察されなかった(1)(2)(4)。

### 3) 変異原性

#### (1) まとめ

ヒドロキシプロピルセルロースの変異原性に関して広く内外の文献検索を行っても、必要とする資料は得られなかったが、唯一、社内資料として三栄源エフ・エフ・アイ株式会社品質保証部が行った変異原試験報告書“ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の微生物を用いる復帰突然変異試験”(32)がある。この試験報告書によると、塩基対置換型突然変異検出系及びフレームシフト型検出系の菌株を使用して直接試験ならびに代謝活性化試験がそれぞれ行われており、その結果、HPC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かったと結論されている。なお、HPCに関してその他の変異原性試験は行われていない。

なお、ヒドロキシプロピルセルロースに限らず、一般にmodified cellulosesに関して変異原性を検索したデータは多くはないが存在するので、参考までにそれらの成績を要約すると、以下のようである。J. American College of Toxicology: (1)によると、Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, 及び Cellulose gum は Ames test による突然変異原性試験の結果では、いずれも変異原性は認められないと記載されており、modified cellulose は変異原性を示さないとみなされている。

#### (2) 個別データ

HPCの変異原性に関する報告は、三栄源エフ・エフ・アイ(株)の社内資料としての試験報告書(32)が認められた唯一のデータである。この試験では、試験菌株として塩基対置換型突然変異検出系として *Salmonella typhimurium* TA100, TA1535 及び *Escherichia coli* WP2 uvrA を、フレームシフト型突然変異検出系として *Salmonella*

typhimuriumTA98, TA1537, TA1538 の計 6 菌株を使用して、S-9Mix の存在下ならびに非存在下で復帰変異コロニー数が陰性対照の 2 倍以上の増加を認められた場合ならびに用量の増加とともに復帰変異コロニー数の増加が認められた場合以外を陰性とする判定基準により検索した成績では、直接試験及び代謝活性化試験の両者において、使用菌株 6 株のすべてにおいて変異集落の増加が認められず、この試験条件下では HPC には遺伝子突然変異誘発性は認められないと結論している。

#### 4) 発がん性

##### (1) まとめ

ヒドロキシプロピルセルロースの発がん性についての報告は、文献検索による個別の報告においても、JECFA(5)、FDA の GRAS 報告書(2)あるいは Cellulose Polymers についての J Americ Coll Toxicol の報告書(1)においても全く記載は認められず、直接の発がん性のデータは得られなかった。

参考データとして、modified cellulose/cellulose polymers として関連セルロースの発がん性試験の成績がある。米国 FDA による GRAS(Generally Recognized as Safe) Food Ingredients-cellulose and Derivatives (2)によると、powdered methyl cellulose 500mg をラットに皮下注射し 2 年後に組織学的に検索した結果では、腫瘍の発生は対照群と同レベルであったという(38)。同じく ethyl cellulose 500mg を皮下投与されたラットの 2 年後の検索では対照群 9%に対し投与群では 12%に発生を認めた(38)という。Carboxymethyl cellulose(CMC)の 2%溶液 1 ml を 73 週間皮下注射されたラットでは 43%に注射局所に中等度異型を示す線維肉腫の発生を認めた(39)という。注射局所には CMC の貯留が認められている。

このように、実験はすべて皮下投与時のもので食品添加物の発がん性を検索する上で最も重要な経口投与発がん試験のデータは認められず、データ不足は否定しようもないが、長期毒性試験として cellulose 72 週間経口投与ラット試験, methyl cellulose

2 年間経口投与試験では顕著な組織学的所見を認めていないこと、また、methyl cellulose の 2 年間経口投与ラットにおいて、全身の組織学的検索によっても腫瘍発生率は正常であったと記載しており、発がん試験ではないが長期経口毒性試験における組織学的観察において発がん性は認められていない。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの 2 年間混餌投与(1、5&20%)試験(1)の組織学的検査でも HPMC 投与に起因する増殖性病変は認められていない。

上記成績と Cellulose 類の変異原性の陰性結果を総合して判断するならば、ヒドロキシプロピルセルロースの食品添加物としての発がん性に関しては、問題なしと判断して差し支えないであろう。

##### (2) 個別データ

ヒドロキシプロピルセルロースの発がん性に関しては、文献検索による個別報告においても、また FDA による GRAS 報告書(2)、JECFA の報告書(5)においても、長期毒性試験を含め発がん性を検索した成績の報告は認められない。

なお、Kitagawa, H. らによる Wistar ラットに HPC を 6 ヶ月間経口投与した際の病理組織学的検索成績の結果(26)があり、特定臓器における異常増殖の所見はまっ

たく認めなかったとの記載がある。また、類似の加工セルロースであるヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の 2 年間混餌 ( 1 , 5 & 2 0 % ) 投与試験 ( 1 ) ( 前出、反復投与毒性試験の項参照) の成績があるが、この場合でも組織学的検査において明らかな変化は認められていない。

## 5 ) 生殖発生毒性

### (1) まとめ

生殖発生毒性に関しては妊娠中の母動物が被験物質に暴露された場合の胎児に対する危険性の有無を評価する催奇形性試験が実施されており、妊娠ラットやウサギの器官形成期に低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC) が投与されているが、高用量の 5000mg/kg 群においても母動物および胎児ともに異常は認められていないことが報告されている ( 1 ) ( 5 ) ( 29 ) ( 30 )。

また、ラットにおいては胎児の器官形成期に L-HPC を母動物に投与し、その後、自然分娩させ、新生児の発育を観察しているが、対照群との間に差は認められていないと報告されている ( 1 ) ( 5 ) ( 29 )。さらに、自然分娩された動物が性成熟に達した後、繁殖能に対する影響を検討しているが、性腺機能、発情周期、交尾行動、受胎、胎児の発育等、雄と雌の生殖能や胎児に対する異常は認められなかったとも報告されている ( 1 ) ( 5 ) ( 29 )。

一方、先に示しました HPC の安全性試験において、ラットに 5% 添加飼料を 90 日間混餌投与した試験や現状のガイドラインで定められている上限 ( 1000mg/kg ) をはるかに超えた 6g/kg 体重/日を 6 ヶ月間経口投与した試験が実施されているが、生殖器系に病変が認められたとの記載は認められず ( 1 ) ( 5 ) ( 26 ) ( 28 )、HPC が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。

以上のデータを総合すると、現行のガイドラインに準拠した繁殖試験は実施されていないが、HPC が親動物の生殖能や胎児の発生分化に対し影響を与える可能性は極めて低いと推察される。

### (2) 個別データ

#### ラットによる催奇形性試験

各群 36-37 匹の妊娠した Wistar 系ラットに妊娠 7 日から 17 日までの間、L-HPC を 1 % アラビアガムに懸濁し、0 ( 対照群 )、200、1000 あるいは 5000 mg/kg 体重/日 の用量で連日経口投与した。妊娠期間中は母動物の一般状態を観察するとともに体重を記録したが L-HPC 投与による影響は認められなかった。妊娠 21 日目に、各群 21-24 匹の母動物を帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数を計数し、また、着床位置を観察した。5000mg/kg 群において着床数や生存胎児数の減少傾向、また、吸収胚数の増加傾向や着床後胚損失率の増加が認められたが、アリザリン染色による骨格検査や Wilson 法による内臓検査では対照群と比べ明らかな差は認められなかった ( 1 ) ( 5 ) ( 29 )。

妊娠 21 日目に帝王切開を行わずに自然分娩させた各群 12 ~ 15 匹の妊娠ラットからの新生児について、出生児数や死産児数、また、外形異常を計数した結果、群間に明

らかな差は認められなかったが、出産率としては 1000 および 5000mg/kg 群で減少がみられた。一方、生後 21 日における離乳率は 1000 および 5000mg/kg 群ともに増加していた。哺育中の新生児の一般状態を観察し、個々の体重を出生時と 21 日目に測定した結果、対照群と同様の推移を示していた。耳介展開時期、体毛の発毛時期、下顎切歯の萌出時期と眼瞼開口時期を観察した結果、5000mg/kg 群で耳介展開および体毛の発毛時期に僅かであるが遅延が認められた。生後 4 週時における精巣の下降や 5 週時における子宮開口率も減少傾向を示したが、統計学的に有意ではなかった。新生児は出生後 28 日で離乳し、そして 35 日目に一般行動と神経反射について検査されたが、群間に差は認められなかった。また、軟 X 線による骨格検査や臓器の奇形につき観察を行ったが、共に対照群との間に差は認められなかった。さらに、35 日齢の新生児につき各群の同腹児から雌雄 1 匹ずつを屠殺し、脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、下垂体、甲状腺の重量を測定したが、群間に明らかな差は認められなかった (1) (5) (29)。

自然分娩させた新生児は 10～11 週齢で性周期を確認した後、11～12 週齢で対照群雌雄各 21 匹、200mg/kg 群各 28 匹、1000 および 5000mg/kg 群各 26 匹をそれぞれ交配した結果、交配率および妊娠率では群間に明らかな差は認められなかった。妊娠 21 日目に母動物を帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数を計数すると共に胎児重量を測定した結果、5000mg/kg 群でも明らかな差は認められなかった。また、胎児の外見を観察したが異常は認められなかった (1) (5) (29)。

#### ウサギによる催奇形性試験

各群 11-12 匹の妊娠したヒマラヤンウサギに妊娠 6 から 18 日までの間、L-HPC を 1% アラビアガムに懸濁し、0、200、1000 または 5000 mg/kg 体重/日 の用量で、連日経口投与した。試験期間中一般状態を観察するとともに体重を測定した結果、一般状態では投与に起因した明らかな変化は認められなかった。しかし、被験物質投与期間中、5000 mg/kg 群では対照群に比べ軽度な体重増加抑制が認められたが、投与終了後は対照群と同様の推移を示した。妊娠 29 日目に全母動物につき帝王切開を実施し、胎児を摘出した。着床前胚損失率が 5000 mg/kg 群、また、着床後胚損失率が 1000 mg/kg 群において有意に増加した。しかし、着床数は対照群で 7.4、200 mg/kg 群で 6.0、1000 mg/kg で 6.6 および 5000 mg/kg では 6.2 であり、対照群に比し L-HPC 投与群で減少傾向を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった。生存胎児の平均体重でも群間に有意な差を認めなかった。全ての生存胎児について軟 X 線により骨格異常および Wilson 法により臓器異常を検査したが、奇形の発生率は対照群を含む各群とも低く、試験群間に差は認められなかった (1) (5) (30)。

## 6) その他の試験

### (1)まとめ

その他の試験として小腸運動に及ぼす影響、胃の潰瘍形成に及ぼす影響、胆汁分泌に及ぼす影響、角膜による局所麻酔作用、眼粘膜刺激性試験やパッチテストが実施されているが、いずれの試験においても HPC 投与による明らかな影響が認められていな

い(47)(25)(31)。また、前節で記載した急性毒性試験においてもラットに HPC を 10.2 あるいは 15g/kg と多量に投与しているが、呼吸循環器系への影響や行動異常などの神経系への影響を示唆する知見は記載されていない(1)(3)(5)(25)(26)

## (2)個別データ

### 小腸運動に及ぼす影響

各群 8 匹よりなる 4 群の dd 系マウスに 500 および 1000 mg/kg の L-HPC、5 mg/kg のアトロピンあるいは 0.1 ml/100 g の蒸留水を経口投与した後 20 分に 50%の硫酸バリウムを 0.2 ml 経口投与した。さらに、硫酸バリウム投与 20 分後に屠殺して、幽門から盲腸までの小腸を摘出し、幽門から硫酸バリウムの移動した距離と小腸の全長から流動性(mobility)が比較検討されている。その結果、対照とした蒸留水投与群に比べ陽性対照としたアトロピン投与群では流動性の有意な低下が観察されたが、L-HPC 投与群では蒸留水対照群と同程度であったと報告されている(47)。

### 胃の潰瘍形成に及ぼす影響

24時間絶食した各群 8 匹よりなる Wistar 系ラットに 500 および 1000 mg/kg の L-HPC、5 mg/kg のクロロプロマジンあるいは 0.1 ml/100 g の蒸留水を経口投与した後、水温 28 度の水を張った Bollman ケージに 20 時間立位状態で固定してストレスを加えた。その後屠殺し、胃の潰瘍数と糜爛の長さを測定して潰瘍インデックスとした。平均潰瘍数は対照とした蒸留水投与群では 6.63 個であったが、クロロプロマジン投与群では 0.38 個と有意に減少していた。しかし、L-HPC 投与群では 500 および 1000 mg/kg でそれぞれ 4.00 および 4.50 個と低値を示したが、統計学的に有意ではなかった。また、潰瘍インデックスにも同様の傾向がみられ、蒸留水投与群で 4.48mm/ラット、また、クロロプロマジン投与群では 0.13mm/ラット、一方、L-HPC 投与群では 500 および 1000 mg/kg でそれぞれ 3.00 mm/ラットおよび 4.49 mm/ラットであった。以上から、L-HPC 投与による胃潰瘍形成阻害作用は認められなかった(47)。

### 胆汁分泌に及ぼす影響

20 時間絶食した各群 8 匹の Wistar 系ラットに 500 および 1000 mg/kg の L-HPC、300 mg/kg のデヒドロコール酸ナトリウムあるいは 0.1 ml/100 g の蒸留水を経口投与した。処置後 30 分から、カニキュレーションにより 3 時間胆汁を採取した結果、デヒドロコール酸ナトリウム投与群で 1.305ml と対照とした蒸留水投与群の 1.279ml に比べ増加傾向を示した。しかし、L-HPC 投与群では 500 および 1000 mg/kg でそれぞれ 1.285 および 1.299 で対照群と同程度であったと報告されている(47)。

### 局所麻酔作用

各群 3 羽のウサギの左右角膜に 0.5 および 1.0%の L-HPC 溶液、陽性対照として 0.5% プロカイン溶液あるいは対照として生理食塩水を 0.2 ml 投与し、その後 5、15、30、120 分にマンドリン線を用いて 1.5~2.0g の強さで角膜を 10 回刺激し、角膜反射によ

る局所麻酔作用を評価した。陽性対照のプロカイン投与群では刺激時の角膜反射が投与後 30 分まで減少したが、L-HPC 投与群および生理食塩水投与群では局所麻酔作用はみられなかったと報告されている(47)。

#### 眼粘膜刺激性試験

各群 3 羽のウサギの角膜に 0.5 および 1.0%の L-HPC 溶液、陽性対照として 40%イソプロピルアルコール溶液あるいは対照として生理食塩水を 0.1 ml 投与した。試験は Draize 法に準拠し、虹彩の混濁化、充血および腫脹、また、結膜の発赤、浮腫および分泌物をスコア化し評価した。L-HPC 投与後、瞬きが数分間観察されたが、角膜、虹彩および結膜に変化は認められず、L-HPC による刺激性は観察されなかったと報告されている(47)。

また、2 匹のニュージールランドホワイト種ウサギを用い、Draize 法により眼刺激性を評価した試験では、50mg の HPC 原体を 2 匹のウサギの左右の結膜のうへ投与し、1 分後に左目のみを流水で 2 分間洗浄した。HPC 投与後、1、24、48、72、96 時間および 7 日に角膜、虹彩および結膜を個々に検査し、刺激もしくは損傷の頻度、範囲、持続性を標準評価法(刺激なし、顕著な刺激なし、最小限の刺激、わずかな刺激、中程度の刺激、重篤な刺激、極めてひどい刺激および最大限の刺激)により評価した結果、HPC をウサギの眼に投与後 1 時間の観察で、1 分後の洗滌の有無に係わらず結膜に最小限の刺激が確認されたが、24 時間では刺激は認められなかったと報告されている(25)。

#### パッチテスト

37 人の男性および 13 人の女性に HPC を塗布し皮膚刺激性と感作性を評価したパッチテストでは、HPC を 10%水溶性ペーストとしてガーゼに塗布し、皮膚に貼付けた。24 時間後にガーゼを取り除き処置部皮膚の刺激性を観察した。また、24 時間無処置で放置した後、再度、24 時間同じ部位に HPC を貼付けた。一連の操作を 10 回繰り返した後、2 週間無処置で放置し、さらに、皮膚感作性を評価するために challenge パッチとして HPC を隣接した皮膚に塗布した。その結果、一連の HPC 処置において皮膚刺激性、また、challenge パッチによる感作性も誘発されなかったと報告されている(31)。

#### 7) ヒトについての試験

ヒドロキシプロピルセルロースについてはヒトを対象とした試験の報告はない。ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースについて 1 日用量 30 g/人までの用量での経口投与試験が報告されているが、何れにおいても下痢等の消化管への影響以外には投与による影響は認められていない(4)(5)。

なお、一般的に 1 日あたり 30 g/人の摂取は食物繊維の安全な上限摂取量とされている(5)。また食物繊維の高度摂取によるミネラルの吸収と生物学的利用能を妨げるという実証はほとんどないとされている(53)。

## 7. 国際委員会などにおける安全性評価

### 1) JECFA における評価

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議は第 7 回 (1963 年)、第 10 回 (1966 年) 及び第 13 回 (1969 年) の会合において、5 種の加工セルロース (modified cellulose) (メチルセルロース, メチルエチルセルロース, ヒドロキシプロピルセルロース, ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびナトリウムカルボキシメチルセルロース) に対し 0-30mg/kg/体重/日のグループ ADI を設定した (3, 54, 55, 56)。その後、1973 年の第 17 回会合では、ラットによるヒドロキシプロピルメチルセルロースの 2 年間経口投与実験での無影響量が 2500mg/kg/day であることから、グループ ADI を 0-25mg/kg/day としている (4)。引き続き、第 26 回および 27 回の会合においてエチルセルロースとヒドロキシエチルセルロースが評価され、これまでの 5 物質にこれら 2 物質を加えた 7 物質について 0-25mg/kg/day のグループ ADI が設定された。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メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースについての変異原性試験データ、催奇形性試験データ、盲腸の拡張に関する知見を加えて、全データを総合評価し、ヒドロキシプロピルセルロースを含む上記 7 種の加工セルロースに“ADI を特定しない (ADI not specified)” の評価を与えている (5)。なお上記の JECFA における評価はヒドロキシプロピルセルロースを含む 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。

### 2) 米国 F D A における評価

ヒドロキシプロピルセルロースについては、F D A の連邦規則集タイトル 21(21 C F R) の中に、食品添加物としての使用を認める次の内容の条文が記載されている (6): 食品添加物としてのヒドロキシプロピルセルロースは前節 2. 2) (2) に示した条件に合致すれば食品 (このような物質の使用を必要としない標準食を除く) への安全な使用が可能である。

### 3) 欧州連合における評価

欧州連合においては 1996 年 12 月 2 日刊行の欧州理事会指令 (Commission Directive 96/77/EC) (10) の中でヒドロキシプロピルセルロースの食品添加物としての使用が認められている。

## 8. 検討委員会における安全性評価と ADI の試算

### 1) 安全性評価の科学的背景

#### (1) 一般的事項

今回の評価対象物質、ヒドロキシプロピルセルロースについて入手しえた安全性に関する資料は単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，催奇形性を主体とした生殖発生毒性試験および体内動態試験に限られ、発がん性試験および遺伝毒性試験の資料が欠けていた。したがって、これらのデータのみでは新規食品添加物の安全性評価について通常必要とされる情報としては不足している。JECFA では 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，ヒドロキシプロピルメチルセルロース，メチルセルロース，メチルエチルセルロース，カルボキシメチルセルロースナトリウム）の安全性評価に際し、これら物質についての全データを総合的に検討し（5）、最終的にそれぞれの物質に対して、“ADI を特定しない（not specified）” の評価を与えている。そこで、JECFA での評価に使用された全データ（4）（5）（43）を物質別および試験的に表示（表 8-1）した所、ヒドロキシプロピルセルロースについては発がん性試験と遺伝毒性試験は欠けているが、最も近縁の 2 物質，ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびメチルセルロースについては両試験が実施され、いずれも陰性結果の報告がみられた。以上の観点に立って、検討委員会は類縁物質についての知見も考慮に入れて、ヒドロキシプロピルセルロースの安全性評価を実施した。

#### (2) 特定事項

##### 一般毒性

プロピルセルロースの一般毒性は極めて低く、単回経口投与による LD<sub>50</sub> はマウス，ラット共に 5g/kg 以上の値を示し、ラットによる 90 日間の混餌投与試験においても 5% の濃度で有意な影響がみられていない（4）（5）（43）。類縁加工セルロースについても同様の結果がえられている。

##### 遺伝毒性と発がん性

ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びメチルセルロースについて遺伝毒性および発がん性が陰性であることから、構造的に関連の深いヒドロキシプロピルセルロースについても両作用は陰性と判断される\*。7 種の加工セルロースを対照とした JECFA での評価においても、ヒドロキシプロピルメチルセルロース，メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムについて長期投与動物試験において発がん性がみられず、遺伝毒性も陰性であったことが述べられている。

\*ヒドロキシプロピルセルロースについては Ames 試験のみ実施されている。

##### 生殖発生毒性

ヒドロキシプロピルセルロースはラットおよびウサギの経口投与試験において 5000mg/kg の用量で催奇性を示さず、ラットによる 90 日間の混餌投与試験や 6 ヶ月間の経口投与試験において雌雄の生殖器に障害がみられていない。以上のデータを総合すると、ヒドロキシプロピルセルロースは親動物の生殖能および胎児

の発生分化に対して影響を与える可能性は極めて低いと推定される。JECFA においても 7 種の加工セルローズについて同様の評価がなされている。

体内動態

<sup>14</sup>C-ヒドロキシプロピルセルローズを経口投与したラットの実験から、この物質は消化管からほとんど吸収されないと報告されている。

表 8 - 1

加工セルローズを対象とする毒性試験の実施状況

	単回投与 毒性試験	反復投与 毒性試験	発がん 性試験	遺伝毒性 試験	生殖発生 毒性試験	体内動態 試験	ヒトを対象と した試験
エチルセルローズ							
エチルヒドロキシ エチルセルローズ							
ヒドロキシプロピル セルローズ				**	*		
ヒドロキシプロピル メチルセルローズ							
メチルセルローズ						*	
メチルエチル セルローズ							
カルボキシメチル セルローズナトリウム						*	

\* 催奇形性試験を主体としている。

\*\* Ames 試験のみ実施されている。

## 2) ADIの設定

検討委員会はヒドロキシプロピルセルロースの安全性についての公表データならびに類縁加工セルロース，特にヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびメチルセルロースについての知見に基づいて、ヒドロキシプロピルセルロースの毒性は極めて低く、一般毒性，発がん性，遺伝毒性，および生殖発生毒性のいずれの側面からみても食品添加物としての使用条件で有害性を示す可能性は著しく低いと判断した。その他、検討委員会はヒドロキシプロピルセルロースが米国および欧州連合において食品添加物として様々な目的に使用されているという情報(6)(10)を再確認した。

以上の観点から、検討委員会はヒドロキシプロピルセルロースの許容一日摂取量(ADI)として、JECFAと同様に“ADIを特定しない(ADI not specified)\*”を設定することが適切と判断した。

付\*： JECFA は対象とする物質の毒性が極めて低く、食品添加物としての必要量とその物質が通常の食事から摂取される量のすべてを加えてもヒトの健康に影響を及ぼさないと判断される場合、その物質については数値で表現されるADIを設定する必要性がないとみなし、「ADIを特定しない、ADI not specified」の評価を与えている。なお、この評価はその物質について無制限な大量の使用を認めているものではなく、食品添加物としての有効性を達成するために必要な最少限の濃度で使用すべきであることを条件としている。

## 9 . 使用基準案

欧州連合における使用制限（ E C 指令（ 2001 ）（ 42 ））は特定の食品の品質を規定するための添加物の使用制限であり（ 45 ）（ 46 ） 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こと、米国では特に使用制限は設けられていないこと、許容一日摂取量（ A D I ）は特定しないことが適当と考えられることから、使用基準は設定しないこととする。

以上

## 参考文献

NO,	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	Liebert, M.A.	Final Report on the Safety Assessment of Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropyl Methylcellulose, and Cellulose Gum.	J. Am. Coll. Toxicol. 5(3): 1-59, 1986
2	FDA	G R A S (Generally Recognized as Safe) Food Ingredients Cellulose and Derivatives	National Technical Information Service(NTIS) PB-221 228 Dec 1972
3	JECFA Which Met in Rome, 27 May-4 June 1969	Toxicological Evaluation of Some Food Colours, Emulsifiers, Stabilizers, Anti-Caking Agents and Certain Other Substances	FAO Nutrition Meetings Report Series No.46A WHO/Food ADD/70.36
4	JECFA Which Met in Geneva, 25 June - 4 July 1973	Toxicological Evaluation of Some Food Additives Including Anticaking Agents, Antimicrobials, Antioxidants, Emulsifiers and Thickening Agents	WHO Food Additives Series, 1974, No.5 pp.301-315
5	The 35th Meeting of the JECFA	Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Food Additives Series, No.26 pp.81-123 Geneva 1990
6		§ 172.870 Hydroxypropyl cellulose	CFR 21 Part 170 to 199, April 1, 2002
7		§ 73.1001 Diluents in Color Additive Mixtures for Drug Use Exempt from Certification.	CFR 21 Part 1 to 99, April 1, 2002
8		§ 177.1200 Cellophane	CFR 21 Part 170 to 199, April 1, 2002
9	Committee on Food Chemicals Codex	Hydroxypropyl Cellulose	Food Chemicals Codex, Fourth Edition, 1996
10	Commission Directive 96/77/EC of Dec. 1996	Laying Down Specific Purity Criteria on Food Additives Other than Colours and Sweeteners	OJ L 339, 30.12.1996, pp.1 (Text with EEA Relevance)
11	Codex Alimentarius Commission 24th Session Geneva, Switzerland, 2-7 July 2001	Hydroxypropyl Cellulose	Alinorm 01/12A
12	日本薬局方解説書編集委員会 編	ヒドロキシプロピルセルロース	第十四改正 日本薬局方解説書 D-945-950 2001
13	日本薬局方解説書編集委員会 編	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	第十四改正 日本薬局方解説書 D-951-954 2001
14	日本医薬品添加剤協会 編集	ヒドロキシプロピルセルロース	医薬品添加物辞典 2000 薬事日報社
15	United States Pharmacopeial Convention, Inc., Meeting at Washington, D.C., April 12-16, 2000. Prepared by the Council of Experts and Published by the Board of Trustees	Hydroxypropyl Cellulose	The United States Pharmacopeia, The National Formulary. pp.2774-2776 2003
16	Council of Europe	Hydroxypropyl Cellulose	European Pharmacopoeia 4th Edition pp.1347-1348 2002
17		Hydroxypropyl Cellulose	British Pharmacopoeia Vol.1 pp.913-914 2002
18	Prendergast, K., (Technical Manager, Food Division, Hercules Powder Co. Ltd.)	Some Aspects of Gum Technology and Legislation	International Flavours and Food Additives 6(1), 1975
19	Signorino, C.A.	Non-candy Coatings Enhance Products in Many Ways	Candy industry and Confectioners' Journal 1969, 133(9)5&24
20	Ganz, A.J., (Hercules Inc.)	Some Effects of Gums Derived from Cellulose on the Texture of Food	Cereal Science Today, Vol.18, No.12, Dec. 1973
21	Williams, R., Mittal, G.S.	Water and Fat Transfer Properties of Polysaccharide Films on Fried Pastry Mix.	Lebensmittel-Wissenschaft und-Technologie 32, pp.440-445 1999 Academic Press
22	Kitamori, N., Makino, T., Hemmi, K., Mima, H., Pharmaceutical Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Osaka, Japan	Direct Compression and High Vitamin C Content	Manufacturing Chemist. & Aerosol. News Vol.50 pp.54-59 May 1979
23	Hercules	Effect of KLUCEL EF and EXF Hydroxypropylcellulose as Granulating Agents in a Low-Dose Hydrochlorothiazide Tablet Formulation	Technical Information Bulletin VC-572A

## 参考文献

NO,	著者等	タイトル	出典・研究施設等
24	Kitagawa, H., Saito,H., Yokoshima,T., Nanbo,T., Ushioda,K., Ueda,T., Oyabu,S.	Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism of <sup>14</sup> C-Hydroxypropylcellulose of Low-Substitution	応用薬理 12(1) pp.33-39 (特載) 1976
25		Toxicity Studies on Hydroxypropyl Cellulose	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Report to Hercules Powder Company, Inc.
26	Kitagawa,H., Yano,H., Saito,H., Fukuda,Y.	Acute, Subacute and Chronic Toxicities of Hydroxypropylcellulose of Low-Substitution in Rats	応用薬理 12(1) pp.41-66 (特載) 1976
27	Kitagawa,H., Tokunaga,T., Ebihara,S., Kawana,H., Satoh,T.	Acute Toxicities of Hydroxypropyl Cellulose in Mice and Rats	Pharmacometrics 4(6) pp.1013-1015 (特載) 1970
28		90-Day Subacute Oral Toxicity of Klucel-Albino Rats	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Report to Hercules Powder Company, Inc.
29	Kitagawa,H., Satoh,T., Katoh,M., Makita,T., Hashimoto,Y.	Teratological Study of Hydroxypropylcellulose of Low Substitution (L-HPC) in Rats	応用薬理 16(2) pp.271-298 (特載) 1978
30	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 16(2) pp.259-269 (特載) 1978
31		Human Repeated Insult Patch Test on Hydroxypropyl Cellulose	Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Dr. John P. Frawley, Hercules Powder Company, Inc.
32		ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)の微生物を用いる復帰突然変異試験	三栄源エフ・エフ・アイ(株) 品質保証部 (社内資料)
33	Ramos,V., Chinnan,M.S., Erickson,M.C., Balasubramaniam,V.M.	Lipid Oxidation in Roasted Peanuts Coated with Edible Films	USA, Institute of Food Technologists(1996 Annual Meeting) (Abstract)
34	Zerbe,H.G., Al-Khalil,F.	Rapidly Disintegrating Flavored Film for Precooked Foods	US Patent Application Publication US 2003/0044511 A1 : Mar.6, 2003
35	Song,J.H., Record,D.W., BroderickK.B., Sundstrom,C.E.	Method of Controlling Release of Sucralose in Chewing Gum Using Cellulose Derivatives and Gum Produced Thereby	US Patent 5227182 : Jul.13, 1993
36	Johnson,S.S., Yotka,R.J., Greenberg,M.J.	Process of Increasing Flavor Release from Chewing Gum Using Product Thereof	US Patent 6479082 B1 : Nov.12, 2002
37	Marmo,D., Rocco,F.L.	Process for Producing a Flavored Heated Beverage	US Patent 4311720 : Jan.19, 1982
38	Hueper,W.C.	Carcinogenic Studies on Water-Soluble and Insoluble Macromolecules	Arch. Path. Vol. 67, June, 1959 pp.589-617
39	Lusky,L.M., Nelson,A.A.	Fibrosarcomas Induced by Multiple Subcutaneous Injections of Carboxymethylcellulose (CMC), Polyvinylpyrrolidone (PVP), and Polyoxyethylene Sorbitan Monostearate (Tween 60).	Fed. Proc. Vol.16, 1957 pp.318
40	Chinnan,M.S., Park,H.J.	Effect of Plasticizer Level and Temperature on Water Vapor Transmission of Cellulose-based Edible Films	Journal of Food Process Engineering, 18, pp.417-429, 1995
41	Park,H.J., Chinnan,M.S.	Gas and Water Vapor Barrier Properties of Edible Films from Protein and Cellulosic Materials	Journal of Food Engineering, 25, pp.497-507, 1995
42	Office for Official Publications of the European Communities	European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives Other than Colours and Sweeteners	Consolidated TEXT Produced by the CONSLEG System of EC CONSLEG:1995L0002-24/02/2001
43	26th Report of the JECFA	Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants	WHO Technical Report Series 683, 1982
44	日本曹達(株)	日曹 Hydroxy Propyl Cellulose のラットを用いた亜急性毒性試験	日曹HPCの亜急性毒性試験 (株)生物医学研究所
45	Ishii Kenji, Heinimaa Sirkku(EC)	Inquiry on the Use of Food Additives in EU	2004/07/06
46	Ishii Kenji, Heijnen Dionne(Secretary General, ELC)	Inquiry on Food Additive Regulation in EU	2004/06/11

## 参考文献

NO,	著者等	タイトル	出典・研究施設等
47	Kitagawa,H., Saito,H.	General Pharmacology of Hydroxypropylcellulose of Low Substitution (L-HPC)	応用薬理 16(2) pp.299-302 (特載) 1978
48	JECFA Combined Specifications from 1st through the 37th Meetings 1956-1990	Hydroxypropyl Cellulose	Compendium of Food Additive Specifications Vol.1 FAO of the United Nations Rome, pp.773-778 1992
49	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	National Research Council, Washington, DC	NTIS Technical Report, Dec, 89 (PB91-127266)
50	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK : Initial Surveillance	The Thirty-seventh Report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, LONDON : HMSO
51	EU Commission	Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the European Union	<a href="http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf">http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf</a>
52	63th JECFA	Hydroxypropyl Cellulose (Revised Specification) [Confidential]	FNP52 Add 12, 2004
53	National Research Council, Committee on Diet and Health	Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk. : Dietary Fiber	National Academy Press pp.291-309, 1989
54	7th Report of the JECFA	Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents	WHO Technical Report Series 281, 1964
55	10th Report of the JECFA	Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances	WHO Technical Report Series 373, FAO Nutrition Meetings Report Series 43, 1967
56	13th Report of the JECFA	Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: some food colours, emulsifiers stabilizers, anticaking agents, and certain other substances	WHO Technical Report Series 445, FAO Nutrition Meetings Report Series 46, 1970