



府 食 第 6 5 3 号
平成 1 8 年 8 月 2 1 日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

添加物専門調査会
座長 福島 昭治

ヒドロキシプロピルメチルセルロースに係る食品健康影響評価について

平成 1 7 年 4 月 2 6 日付け厚生労働省発食安第 0 4 2 6 0 0 1 号をもって、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して意見を求められたヒドロキシプロピルメチルセルロースに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

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8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関する審議結果	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	6
4) 慢性毒性 / 発がん性	8
5) 生殖発生毒性	9
6) 遺伝毒性	11
7) 抗原性	12
8) ヒトにおける知見	12
6．摂取量の推定	12
(1) 海外における使用状況と一日推定摂取量	12
(2) 日本における一日推定摂取量	13
7．国際機関等における評価	14
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価	14
(2) EU における評価	14
(3) 日本における評価	14
8．評価結果	15
・ 引用文献	16
・ 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	20
・ (参考) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ; L-HPC	22
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	

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(要請事項説明)
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
平成18年4月13日	第31回添加物専門調査会
平成18年5月18日	第143回食品安全委員会(報告)
平成18年5月18日から6月16日	国民からの意見聴取
平成18年8月11日	第35回添加物専門調査会
平成18年8月21日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年8月24日	第156回食品安全委員会(報告)

食品安全委員会委員

平成18年6月30日まで		
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
平成18年7月1日から		
委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

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関する審議結果

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 2-ヒドロキシプロピ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、保健機能食品のカプセル剤及び錠剤にのみ使用されている。

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^{1), 2)}。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³⁾。

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

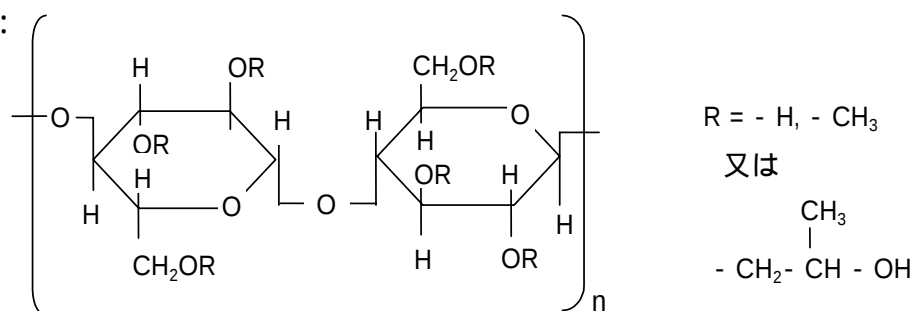
現在、HPMC は使用基準が定められているため、海外で認められている広い範囲の一般食品に使用することが不可能であることから、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品についても使用ができるように使用基準を廃止しようとするものである。

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

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 200,000（n = 約 1,000）⁴⁾

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⁵⁾。

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。体内に移行した ¹⁴C-HPMC あるいは不純物の血漿中の放射活性は、雌雄ともに約 2 時間の単相の半減期を示した。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⁶⁾。

ヒト健常者、特に胃腸に異常がない被験者（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⁷⁾。

また、類縁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。なお、これらの試験については参考データとする。

（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 (^{14}C -L-HPC) (ヒドロキシプロポキシ基を 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。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。尿中放射活性は低く、代謝物の完全な分析を行うには不十分であったが、不純物として存在するプロピレングリコールではなく、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ることが示されている。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⁸⁾。

(HPMCAS)

SD ラットにスクシニル基の 1 位と 4 位の炭素を ^{14}C で標識した 8.0 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ の放射標識 HPMCAS を未標識 HPMCAS で希釈し、1.5% NaHCO_3 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 ^{14}C -HPMCAS 1 g/kg 体重、組織分布試験では雌雄各 20 匹 (各時点 4 匹) に ^{14}C -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 3 時間以降で投与量の 0.2%以下) 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⁹⁾。

(HPMCP)

Wistar 雄性ラット (各群 3 ~ 5 匹) にメトキシ基を ^{14}C 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¹⁰⁾。

Wistar ラット (雌雄各 3 ~ 5 匹) に、 ^{14}C を有する無水フタル酸を HPMCP に結合させた ^{14}C -HPMCP を非標識 HPMCP で希釈し 1.5% NaHCO_3 溶液に溶解したもの (^{14}C -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24時間で0.01%程度と極めて低かった。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¹¹⁾。

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℃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、ほとんど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¹²⁾。

(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¹³⁾。

ddマウス(雌雄各10匹)に高置換体(H-HPMC;メトキシ基(M):33.7/2-ヒドロキシプロポキシ基(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¹⁴⁾。

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¹⁴⁾。以上より、本試験における無毒性量(NOEL)は40 g/kg体重/日以上と考えられる。

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、盲腸及び結腸の重量と内容物湿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¹²⁾。

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¹³⁾。以上より、本試験におけるNOAELは10%(5 g/kg 体重/日)と考えられる。

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%投与群で体重増加抑制が認められた。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¹³⁾。以上より、本試験におけるNOAELは10%(3 g/kg 体重/日)と考えられる。

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¹³⁾。

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。血液検査では、2,100 mg/kg 体重/日投

¹⁾ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定¹⁵⁾

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50
ウサギ	2	60	30
イヌ	10	250	25

与群の雄で白血球数の低下が認められたが、雄のみの変動であり、他のパラメータの異常を伴うものではなく、骨髓組織には変化がみられていないことから、毒性学的な意義は乏しいと考えられる。その他の検査において、投与による影響は認められなかった¹⁶⁾。以上から、NOAEL は 2,100 mg/kg 体重/日以上と考えられる。

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。血液学的検査及び臨床化学的検査において意義のある変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査でも、投与の影響は認められなかった¹⁷⁾。以上より、本試験における NOAEL は 5%(2.5 g/kg 体重/日)以上と考えられる。

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、被毛の粗ぞう、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。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¹⁸⁾。以上より、本試験における NOAEL は 10%(5 g/kg 体重/日)と考えられる。

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 日間混餌投与した。対照群を含む種々の群に死亡が認められたが、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¹⁹⁾。

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；

²⁾ 実験終了時の体重、平均摂餌量より算出

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²⁰⁾。以上より、本試験における NOAEL は 10%(6.5 g/kg 体重/日)以上と考えられる。

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¹⁷⁾。以上より、本試験における NOAEL は 5%(1.25 g/kg 体重/日)以上と考えられる。

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⁾)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²⁰⁾。以上より、本試験における NOAEL は 6%(1.5 g/kg 体重/日)以上と考えられる。

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。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¹³⁾。以上より、本試験における NOAEL は 20%(10 g/kg 体重/日)未満と考えられる。

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、投与に関連すると思われるような腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった¹³⁾。以上より、本試験における NOAEL は 5%(2.5 g/kg 体重/日)と考えられる。発がん性は認められない。

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¹³⁾。以上より、本試験における NOAEL は 3.0 g/kg 体重/日以上と考えられる。

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²¹⁾。

また、類縁の加工セルロースである HPC、MC、CMC-Na、HPMCAS 及び HPMCP に関し、概略以下の報告がある。なお、これらの試験については参考データとする。

(HPC)

Wistar ラット (各群 34 ~ 37 匹) の妊娠 7 ~ 17 日に L-HPC (ヒドロキシプロポキシ基を 5 ~ 16% 含む) (0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日) を 1% アラビアゴム溶液に懸濁して強制経口投与した。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ず、催奇形性も認められなかった²²⁾。

ヒマラヤンウサギ (各群 11 ~ 12 匹) の妊娠 6 ~ 18 日に L-HPC (ヒドロキシプロポキシ基を 5 ~ 16% 含む) (0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日) を 1% アラビアゴム溶液に懸濁して強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。妊娠ウサギでは 5,000 mg/kg 体重/日投与群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ず、催奇形性も認められなかった²³⁾。

(MC)

種々の動物の器官形成期にコーンオイルに懸濁した 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、0、70、153、330、700 mg/kg 体重/日投与) では 700 mg/kg 体重/日投与群で母動物の一般状態に投与の影響はみられなかった。生存胎児数の減少がみられたが、黄体数及び着床数の減少に

基づく結果であり、投与の影響とは考えられなかった。また、マウス（各群 20～22 匹、0、16、74、345、1,600 mg/kg 体重/日投与）では 1,600 mg/kg 体重/日投与群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、0、120、260、550、1,200 mg/kg 体重/日投与）では母動物に投与の影響は認められなかったが、1,200 mg/kg 体重/日投与群の胎児に過剰椎体化骨の頻度の上昇がみられた。またラット（各群 20～25 匹、0、13、51、285、1,320 mg/kg 体重/日投与）では母動物に投与の影響は認められなかったが、1,320 mg/kg 体重/日投与群の胎児に過剰椎体化骨の頻度の上昇がみられた。

ハムスター（各群 22～24 匹、0、10、46、216、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、0、7、32、148、685 mg/kg 体重/日投与）では 685 mg/kg 体重/日投与群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²⁴⁾。

（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（0、16、74、345、1,600 mg/kg 体重/日投与）をコーンオイルに溶解して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、催奇形性も認められなかった²⁴⁾。

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）に CMC-Na（200 mg/kg 体重/日）をコーンオイルに溶解して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²⁴⁾。

（HPMCAS）

SD ラット（各群 27～30 匹）の妊娠 7～17 日に HPMCAS（0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日）を 0.25%CMC に懸濁して強制経口投与した。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 2,500 mg/kg 体重/日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。催奇形性は認められなかった²⁵⁾。

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（0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日）を 0.25%CMC に懸濁して強制経口投与し、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²⁶⁾。

SD ラット（各群 24～26 匹）の妊娠 17 日～分娩後 21 日に HPMCAS（0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日）を 0.25%CMC に懸濁して強制経口投与し、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/日投与群の雄児（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²⁷⁾。

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（0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日）を 0.25%CMC に懸濁して強制経口投与し、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²⁸⁾。

（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²⁹⁾。

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²⁹⁾。

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、陰性であった³⁰⁾。

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³¹⁾。

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³²⁾。

7) 抗原性

HPMCの抗原性に関する試験報告は見当たらない。疎水性及び粘度の上昇した修飾 HPMC (hydrophobically modified HPMC; HM-HPMC)に関し、概略以下の報告がある。

(HM-HPMC)

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-トリブ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³³⁾。

8) ヒトにおける知見

特に胃腸に異常がない健常者 (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⁷⁾。

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、忍容性試験 (健常者 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。副作用は胃腸管に限られ、いずれの試験においても、鼓腸、胃腸管の不快感及び腹部膨満が認められた。その他に、胸やけが の試験における 30 g/日投与群で、急な便意の増加に係る下痢が の試験 (30 g/日) で、それぞれ有意に認められた。これらの副作用は投与量が増加するのに伴いその程度も上昇した³⁴⁾。

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^{35), 36), 37) ~ 45)}。

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⁴⁶⁾。

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^{46), 47)}、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、上記 6 (1) より、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。

参考までに、日本における 2003 年の医薬用の HPMC の消費量は 320 トン/年であり⁴⁸⁾、保健機能食品の HPMC 消費量は極めて少ない (0 トン/年) ことから、医薬用の HPMC の消費量をもとに HPMC 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。

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)

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

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) に対し、0 ~ 30 mg/kg 体重/日のグループ ADI を設定した⁴⁹⁾。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⁵⁰⁾。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、HPC、HPMC、MC、MEC 及び CMC-Na) について ADI を「特定しない (not specified)」と評価している²⁴⁾。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¹⁵⁾。

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⁵¹⁾。

(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、

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)

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⁵²⁾。

8 . 評価結果

HPMC は、体内動態に関する試験の結果から、ほとんど体内に吸収されないと考えられる。また、毒性試験の結果から、本物質は遺伝毒性及び発がん性はなく、類縁の加工セルロースを用いた試験結果を参考にすると生殖発生毒性も示さないと考えられる。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、ヒトに高用量の HPMC を投与した場合でも特段問題となる影響はみられなかった。これらのことから総合的に判断すると、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をもとに推定したわが国における一日推定摂取量と反復投与試験の結果から得られた NOAEL との乖離も大きい。

なお、本物質は、わが国において既に食品添加物として一部の食品に使用され、また医薬品分野でも使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告はない。

JECFA では、HPMC 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、HPMC 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 を特定する必要はないと評価した。

【引用文献】

- 1) Food and Drug Administration, HHS, Part 170-199. Hydroxypropyl methylcellulose. 21 CFR Ch , §172.874.(4-1-04 Edition).
- 2) Committee on food chemicals codex. Food Chemicals Codex Fifth edition (2004): 225-227.
- 3) Office for Official Publications of the EC, European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on Food Additives other than Colours and Sweeteners.
- 4) Compendium of food additive specifications Addendum 12. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA) 63rd Meeting. Geneva, Switzerland, 8-17 June 2004.
- 5) 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.
- 6) Gorzinski SJ, Takahashi IT, Hurst GH. The fate of ultra-low viscosity ¹⁴C-hydroxypropyl methylcellulose in rats following gavage administration. *Drug and Chemical Toxicology*. (1986) 9: 83-100.
- 7) Knight HF, Hodge HC, Samsel EP, Delap RE, McCollister DD. Studies on single oral doses of a high gel point methylcellulose. *Journal of the American pharmaceutical association*. (1952) 41: 427-429.
- 8) 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)
- 9) Rhenius ST, Cooper I, Dhami MI. Absorption, distribution and excretion of HPMCAS in rat. Life Science Research England. (1984)
- 10) Kitagawa H, Satoh T, Yokoshima T, Nanbo T. Absorption, distribution, excretion of hydroxypropyl methylcellulose phthalate in the rat. *Pharmacometrics*. (1971) 5: 1-4. (特載)
- 11) Kitagawa H, Yokoshima T, Nanbo T, Hasegawa M. Absorption, distribution, excretion and metabolism of ¹⁴C-hydroxypropyl methylcellulose phthalate. *Pharmacometrics*. (1974) 8: 1123-1132.
- 12) Wyatt GM, Horn N, Gee JM, Johnason IT. Intestinal microflora and gastrointestinal adaptation in the rat in response to non-digestible dietary polysaccharides. *British Journal of Nutrition*. (1988) 60: 197-207.
- 13) Hodge HC, Maynard EA, Wilt WG.Jr, Blanchet HJ.Jr, Hyatt RE. Chronic oral toxicity of a high gel point methylcellulose (Methocel HG) in rats and dogs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. (1950) 99:112-117.
- 14) 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. (特載)

- 15) 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).
- 16) Obara S, Muto H, Shigeno H, Yoshida A, Nagaya J, Hirata M, Furukawa M, Sunaga M. A three-month repeated oral administration study of a low viscosity grade of hydroxypropyl methylcellulose in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. (1999) 24: 33-43.
- 17) Schwetz BA, Humiston CG, Kociba RJ, Jersey GC. Results of subchronic toxicity studies on HCl-tailored hydroxypropyl methyl cellulose in rats and dogs. *Polym.Repr.Am.Chem.Soc.,Div.Polym.Chem.* (1973) 17: 6-11.
- 18) McCollister DD, Oyen F. Dietary feeding of a new methylcellulose preparation to rats. *Journal of the American pharmaceutical association*. (1954) 43: 664-666.
- 19) McCollister DD, Oyen F, Germinger GK.Jr. Dietary feeding of propylene glycol ethers of methylcellulose to rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (1961) 50: 615-620.
- 20) McCollister SB, Kociba RJ, McCollister DD. Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. *Food and cosmetics toxicology*. (1973) 11: 943-953.
- 21) Lewis RW, Moxon ME, Botham PA. Evaluation of oral dosing vehicles for use in developmental toxicity studies in the rat and rabbit. *Toxicologist*. (1997) 36: 259-260.
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series: 26, (1990): 81-123.
- 25) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. (1985) 10 : 203-226.
- 26) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Studies of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate on fertility in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*. (1985) 10 : 189-201.
- 27) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, 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 : 235-255.
- 28) Hoshi N, Ueno K, Igarashi T, Kitagawa H, Fujita T, Ichikawa N, Kondo Y, Isoda M. Teratological study of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in rabbits. *The Journal of Toxicological Sciences*. (1985) 10 : 227-234.
- 29) Ito R, 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.
- 30) 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 2001 年
- 31) 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 2001 年
- 32) 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 2001 年
- 33) Obara S, Maruyama K, Ichikawa N, Tanaka O, Ohtuka M, Kawnabe M, Niikura Y, Tennichi M, Suzuki A, Hoshino N, Ohwada K. Skin sensitization and photosensitization studies of hydrophobically modified hydroxypropyl methylcellulose in guinea pigs. *The Journal of Toxicological Sciences*. (1998) 23 : 553-560.
- 34) Dressman JB, Adair CH, Barnet JL, Berardi RR, Dunn-Kucharski VA, Jarvenpaa KM, Parr DD, Sowle CA, Swidan SZ, Tobey SW, Reppas C. High-molecular-weight hydroxypropylmethylcellulose. *Archives of internal medicine*. (1993) 153:1345-1353.
- 35) ダウ・ケミカル社ホームページ : METHOCCEL Food Products product line overview. (<http://www.dow.com/methocel/food/prodline.htm>) (2005 年入手)
- 36) ダウ・ケミカル社技術資料 Improving Hot Cling in Gravies, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 37) Andres C. Edible films have potential for significantly improving aesthetic and nutritional content of foods. *Ingredients*. Reprinted from July 1985 Food Processing.
- 38) Watson J, Russo J. Soluble package for food use. Reprinted from April 1967 FOOD Processing & Marketing for POLYMER FILMS INCORPORATED.
- 39) ダウ・ケミカル社技術資料 Syneresis Control in Frozen Mashed Potatoes, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 40) ダウ・ケミカル社技術資料 Texture Modification in Cream Soups, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 41) ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: Batters and Predusts, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 42) ダウ・ケミカル社技術資料 Gums in Alcoholic Beverages, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 43) ダウ・ケミカル社技術資料 Fried Foods: Holding Time, Methocel Food Gums. (2003 年入手)

- 44) ダウ・ケミカル社技術資料 In Baked Goods, Methocel Food Gums. (2003 年入手)
- 45) ダウ・ケミカル社技術資料 Bell DA. Methylcellulose as a Structure Enhancer in Bread Baking. (2003 年入手)
- 46) SRI 社資料 CEH Marketing Research Report CELLULOSE ETHERS. (2004)
- 47) 食品化学新聞社. 食品添加物総覧 2004: 67-68.
- 48) 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)
- 49) Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation : some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. FAO Nutrition Meetings Report Series No.43, WHO Technical Report Series No.373, (1966):17-19, 26, 38.
- 50) Joint FAO/WHO expert committee on food additives. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5 (1974): 12, 301-315.
- 51) Food-science and techniques. Reports of the Science Committee for Food (Thirty-second series). The European Commission (1994).
- 52) 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)

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 匹	HPMC	不明	4 g/kg 体重で影響なし。	13
	マウス	単回	強制経口	雄雌各 10 匹	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)	14
	マウス	2 ヶ月間	経口	雌雄各 10 匹	H-HPMC M-HPMC L-HPMC	0、20、40 g/kg 体重/日	H-HPMC、M-HPMC：軽度な下痢 ・腸、特に結腸において流動性便の充満及び拡張あり。 ・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。 【NOAEL 40 g/kg 体重/日以上】	14
亜急性毒性	ラット	12 日間	混餌	雄 5 匹	HPMC	0、10% (0、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	・盲腸の肥大が認められ、盲腸及び結腸の重量と内容物湿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。	12
	ラット	30 日間	混餌	雌雄各 10 匹	HPMC	0、2、10、25% (0、1、5、12.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	25%投与群：激しい下痢及び成長抑制 雄 3 匹、雌 6 匹死亡 赤血球数のわずかな減少 10%投与群：わずかな体重増加抑制 【NOAEL 5 g/kg 体重/日】	13
	ウサギ	30 日間	混餌	6 匹	HPMC	0、10、25% (0、3、7.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	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 匹	HPMC	25、50 g/日 (2.5、5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	50 g/日投与：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 匹	HPMC	505、1,020、2,100 mg/kg 体重/日	2,100 mg/kg 体重/日投与群：白血球数低下(雄) 【NOAEL 2,100 mg/kg 体重/日以上】	16
亜慢性毒性		90～91 日間	混餌	雌雄各 15 匹	HPMC	0、1、5% (0、0.5、2.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	1%投与群：有意な成長抑制(雌) 【NOAEL 2.5 g/kg 体重/日以上】	17
		121 日間	混餌	雌雄各 10 匹	HPMC	0、1、3、10、30% (0、0.5、1.5、5、15 g/kg 体重/日 ¹⁾)	30%投与群：有意な成長抑制、 被毛の粗ざう、脱毛、軟便 10%投与群：わずかな成長抑制(雄) 【NOAEL 5 g/kg 体重/日】	18
	ラット	90 日間	混餌	雌雄各 10 匹	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 ¹⁾)	20%投与群：成長抑制、摂餌効率の減少 10%投与群：成長抑制(雄)	19
		84 日間	混餌	雌雄各 10 匹	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 ¹⁾)	20%投与群：摂餌効率の低下(雄で顕著)、 有意な成長抑制(雄)、 10%投与群：わずかな成長抑制	
		90 日間	混餌	雌雄各 10 匹	高粘度 (4000cP) 低粘度 (10cP)	0、3、10% (0、1.7、6.5 g/kg 体重/日 ²⁾) 0、1、3、10% (0、0.7、2.1、6.7 g/kg 体重/日 ³⁾)	10%投与群：軟便及びかさばった便、 体重増加抑制(雄)(有意差なし) 3%以上投与群(高粘度)：摂餌量の増加 【NOAEL 6.5 g/kg 体重/日以上】	20
	イヌ	90 日間	混餌	雌雄各 4 匹	HPMC	0、1、5% (0、0.25、1.25 g/kg 体重/日 ¹⁾)	5%投与群：尿素窒素量低値(雄) 【NOAEL 1.25 g/kg 体重/日以上】	17
		90 日間	混餌	雌雄各 2 匹	HPMC	0、2、6% (0、0.5、1.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	投与の影響なし。 【NOAEL 1.5 g/kg 体重/日以上】	20

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
慢性毒性／発がん性	ラット	1年間	混餌	雌雄各 10 匹	HPMC	20、25% (10、12.5 g/kg 体重/日 ¹⁾)	成長抑制 【NOAEL 10 g/kg 体重/日未満】	13
		2年間	混餌	雌雄各 50 匹	HPMC	0、1、5、20% (0、0.5、2.5、10 g/kg 体重/日 ¹⁾)	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)腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。 【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	・尿中に糖又は蛋白が微量検出(投与量との相関なし) ・各個体間の臓器重量のばらつき大 【NOAEL 3.0 g/kg 体重/日以上】	13
生殖発生毒性	ラット	器官形成期	強制経口	不明	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。	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。		
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、陰性。	30
		染色体異常試験 (+/- S9mix)		CHI/TU	HPMC	500、1,000、2,000 μg/mL	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い。	31
	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。	32
ヒトにおける知見	ヒト	不明	経口	男性23名 女性2名	メトセルHG	0.6～8.9 g	緩下作用、便秘が認められた。 痙攣、放屁、肛門のかゆみ、しぶり、尿意切迫感（投与量との相関なし）	7
		忍容性試験 1 週間クロスオーバー二重盲検法		健常者 10 名	HPMC	0、30 g/日	いずれの試験においても、鼓腸、胃腸管の不快感及び腹部膨満が認められた。 胸やけ、急な便意の増加に係る下痢の程度が用量相関的に上昇。	34
		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、30 g/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、30 g/日		

¹ JECFA “ Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food ”^{a)}に基づく事務局換算。

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50
ウサギ	2	60	30
イヌ	10	250	25

² 実験終了時の体重、平均摂餌量より算出。

(参考) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ; L-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	0、70、153、330、700 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	24
				20～22 匹		0、16、74、345、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。	24
				19～24 匹	CMC-Na	0、16、74、345、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。	24
		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 催奇形性は認められない。	29
	ラット	妊娠 7～17 日目	強制経口	34～37 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 催奇形性は認められない。	22
				27～30 匹	HPMCAS	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	(生存胎児) 2,500 mg/kg 体重/日投与群：頸椎体の化骨数の減少 催奇形性は認められない。	25
		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	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	26
		妊娠 17 日～分娩後 21 日	強制経口	24～26 匹	HPMCAS	0、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 催奇形性は認められない。	27
		器官形成期	強制経口	13～18 匹	MC	0、120、260、550、1,200 mg/kg 体重/日	(胎児) 1,200 mg/kg 体重/日投与群：過剰椎体化骨の頻度上昇 催奇形性は認められない。	24
				20～25 匹		0、13、51、285、1,320 mg/kg 体重/日	(胎児) 1,320 mg/kg 体重/日投与群：過剰椎体化骨の頻度上昇 催奇形性は認められない。	
				19～22 匹	CMC-Na	0、16、74、345、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 (または児の離乳)	強制経口	雄：20 匹 雌：40 匹	CMC-Na	200 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	24
		妊娠 9～14 日	強制経口	15 匹	HPMCP	0、20、200、2,400 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	29

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	0、10、46、216、1,000 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	24
	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 催奇形性は認められない。	23
				12～13 匹	HPMCAS	0、625、1,250、2,500 mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない。	28
		器官形成期	強制経口	10～17 匹	MC	0、7、32、148、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。	24
抗原性	モルモット	皮膚感作性試験、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	不明	いずれの試験においても陰性。	33

添加物専門調査会の評価結果の文言について

これまで添加物専門調査会では、評価結果については下図の考え方にもとづいて分類・整理し、それぞれの文言を使用してきた。

このうち、添加物として適切に使用する限りにおいては、安全性に懸念がないと考えられる場合の表現については、海外における文言（not specified）との整合性を考えて、これまでの「ADIを設定する必要はない。」を「ADIを特定する必要はない。」に変更することとする。

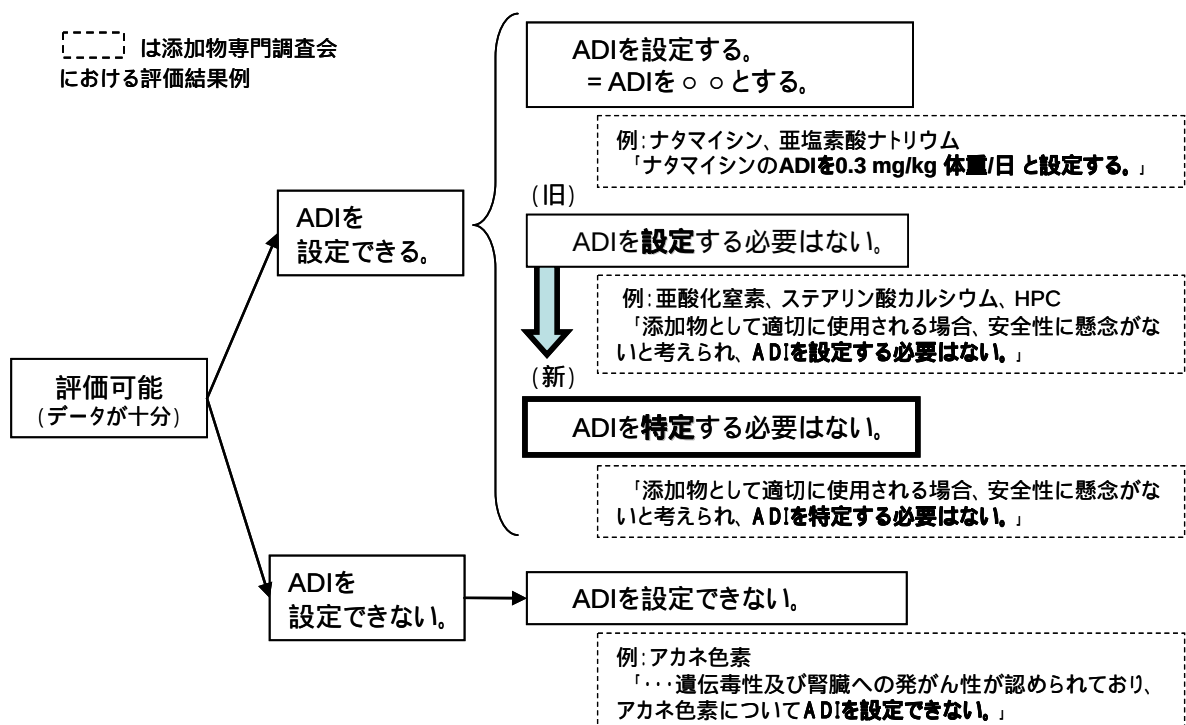
ついで、今回のヒドロキシプロピルメチルセルロースの評価以降、 の場合には、「ADIを特定する必要はない。」を使用することとする。

なお、これまでの評価結果で「ADIを設定する必要はない。」とされていた次に掲げる品目については、「ADIを特定する必要はない。」と同等の意味をなすものである。

（食品安全委員会設立以降、添加物専門調査会において と評価された品目）

亜酸化窒素、ステアリン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸及びその塩類

（図）



添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 143 回 会合資料（変更前）	食品安全委員会第 156 回 会合資料（変更後）
目次（L↑4） P2（L5） P9（L8） P10（L17,18,23） P14（L6,14,↑6） P22（L3,「投与物質」の欄）	CMC・Na	CMC - Na
P2（L3）	ヒドロキシプロポキシル基	2-ヒドロキシプロピル基
P2（L6）	CMC・Ca	CMC - Ca
P3（構造式）	$R = -H, -CH_3$ 又は $\left(\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ CH_2 - CH - O \end{array} \right)_m H$ ただしmは1以上の整数	$R = -H, -CH_3$ 又は $\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2 - CH - OH \end{array}$
P3（分子量：重合体）	～約 208,000	～約 200,000
P3（L↑8） P4（L↑9） P5（L14）	メトキシル基	メトキシ基
P4（L1） P9（L12,↑10）	ヒドロキシプロピル基	ヒドロキシプロポキシ基
P4（L14）	サクシノイル基	スクシニル基
P5（L15）	ヒドロキシプロポキシル基	2-ヒドロキシプロポキシ基
P15（L↑10）	...海外における使用量...	...海外における使用量をもとに推定したわが国における一日推定摂取量...
P15～19(引用文献)	誤字・脱字等を修正。	

P；ページ数、L；行数、L↑；当該ページの下から数えた行数

ヒドロキシプロピルメチルセルロースの食品健康影響評価に関する 審議結果についての御意見・情報の募集結果について

- 1．実施期間 平成18年5月18日～平成18年6月16日
- 2．提出方法 インターネット、ファックス、郵送
- 3．提出状況 3通
- 4．御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	「7．国際機関等における評価」のところで、 『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。』とある。 今回HPMCを使用制限のない食品添加物として認めようとしているのだが、その際に緩下作用があることについてどのように考慮されているのかが不明である。 緩下作用があることを考慮に入れるのであれば、食品添加物としてADIを特定する必要があるのではないだろうか。	HPMC はほとんど体内に吸収されず、HPMC 投与によってみられた軽度な下痢等については、物理的な作用によるものであり、難消化性の食物繊維を大量摂取した場合に生じるものと同等程度のものと考えられることから、当調査会では毒性影響として評価する必要はないと判断しました。
2	ヒドロキシプロピルメチルセルロースは化学的な方法により合成されるとされています。日本薬局方によれば、反応原料として、塩化メチル、酸化プロピレン等が使用されます。塩化メチル、酸化プロピレンとも毒性が強く、食品一般への使用に際しては、残留が無い様に十分管理されなければなりません。これから食品一般への使用が許可されるにあたり、これら成分等の基準値を設定し、品質を高度に管理することが必要と思います。使用量の拡大に際し、粗悪な原料が市場に流通し、健康被害が発生しないように十分な配慮を希望致します。	食品添加物の成分規格を含めた規格基準の検討については、リスク管理機関である厚生労働省が行うことになっています。 頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見であり、担当の厚生労働省にお伝えいたします。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
3	化学構造式、置換基の名称、物質の名称等についてはIUPACによる命名法等に詳しい方の意見を求めている。その他、文書の格調に影響を及ぼすおそれのある疑点を掲げたので、ご検討いただきたい。 (1) ヒドロキシプロピルメチルセルロースの構造式は誤りである。 R = - H , - CH₃ 又は $\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{O} \end{array} \right]_m \text{H}$ ただしmは1以上の整数 ハイフンを追加 (2) 「CMC・Na」及び「CMC・Ca」の「・」はハイフン(-)にすべき。 (3) 「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」は「ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート」とすべき。(HPMCASの名称) (4) 「疎水性及び粘度を上昇させた修飾HPMC」の「修飾」は「加工」とすべきではないか。	御指摘いただいた御意見について、以下の様に考えます。修正箇所については、『添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」の変更点』を御参照ください。 (1) ・JECFA 第 63 回会合結果(Compendium of food additive specifications, FAO Food and Nutrition Paper 52 Addendum 12, 2004.)に基づき、構造式の置換基部分を以下のように訂正します。 R = - H , - CH₃ 又は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{OH} \end{array}$ ・上記訂正に関連して、重合体の分子量「～約 208,000」を「～約 200,000」に訂正します。 (2) 御指摘のとおり、「CMC・Na」を「CMC-Na」に、「CMC・Ca」を「CMC-Ca」に訂正します。 (3) 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は医薬品添加物規格(2003)に収載の品目であり、その名称を採用しています。 (4) 訂正の必要はないと考えます。なお、本物質の新規指定検討の際に作成された報告書(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日付け))でも記載されています。

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
(5) 「ヒドロキシプロポキシシル基」で表される基の形を思い浮かべることができない。このもののIUPACによる名称が不明なため、IUPACによる命名法に詳しい方の意見を求めている。 (6) 「サクシノイル基」は「スクシニル基」にすべき。 (7) 「メトキシシル基」は「メトキシ基」にすべき。 (8) 「3,4,5-トリブロモサリチルアニリド」は「3,4,5-トリブロモサリチルアニリド」にすべき。 (9) 「単相の」は、あまり見かけない言葉である。 (10) メトセル70HG、メトセル90HG、高分子量HPMCの「K8515」は商品名か。組成などが不明。 (11) 引用文献の欄における誤字・脱字等	(5) ・P2(L3)の「ヒドロキシプロポキシシル基」は、第14改正日本薬局方及び第7版食品添加物公定書を参考に記載したものです。その後、今年3月31日に第15改正日本薬局方が公示され、「2-ヒドロキシプロピル基」に修正されていることから、「2-ヒドロキシプロピル基」に訂正します。 ・P5(L15)の「ヒドロキシプロポキシシル基」は、生成させたヨウ化イソプロピルの量をヒドロキシプロポキシ基の量に換算し定量していることから、「2-ヒドロキシプロポキシ基」に訂正します。 ・御指摘いただいた内容に関連して、P4(L1)及びP9(L12, ↑L10)の「ヒドロキシプロピル基」は、原著論文の表記では「hydroxypropyl」となっていますが、修飾基の置換度はヒドロキシプロポキシ基の量として規定していることから、「ヒドロキシプロポキシ基」に訂正します。 (6) 御指摘のとおり、「サクシノイル基」を「スクシニル基」に訂正します。 (7) 御指摘のとおり、「メトキシシル基」を「メトキシ基」に訂正します。 (8) 構造式から考えて、訂正の必要はありません。 (9) 原著論文から考えて、不適切な表現ではありません。 (10) いずれも商品名ですが、その組成等については不明です。 (11) 御指摘の点を踏まえ、誤字・脱字等について訂正しました。

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
4	「参考 添加物専門調査会の評価結果の文言について」の文書に賛成します。 <u>理由 1</u> 1986年、業界団体から発刊された「昭和61年版食品添加物マニュアル」の編集時点では未だ「not specified」の定訳がなく、CACの「Guide to the Safe Use of Food Additives」から類別A(1)及びA(2)の食品添加物リストを作成したとき、氷酢酸、リンゴ酸、・・・等のADIをnot specifiedの原文のまま表現していた。その後、JECFAのchairmanをされていた故小島康平教授及び厚生省食品化学課の文書で「ADIを特定する必要はない（ADIを特定しない）」の文言が使用され、業界もそれになった経緯があった。 <u>理由 2</u> 原文のもつ意味から適切である。	御意見ありがとうございました。