

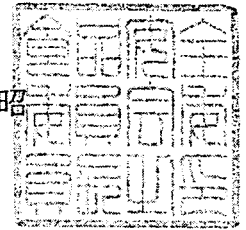
府食第 675 号  
平成 18 年 8 月 24 日

厚生労働大臣

川崎 二郎 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



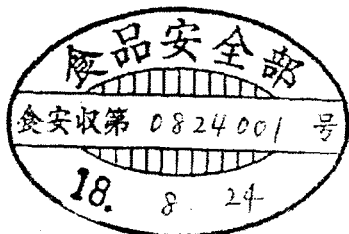
食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 4 月 26 日付け厚生労働省発食安第 0426001 号をもって貴省から当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の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ヒドロキシプロピルメチルセルロース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。



# 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

## 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) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈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記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記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<sup>1), 2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

## 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）

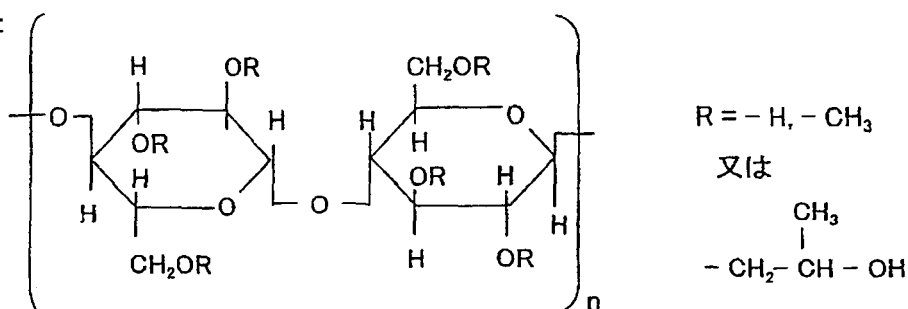
## 3. 使用基準改正の概要

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）<sup>4)</sup>

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<sup>5)</sup>。

## 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 <sup>14</sup>C で標識した <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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 <sup>14</sup>C で標識した <sup>14</sup>C-低置換

度 HPC ( $^{14}\text{C}$ -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<sup>8)</sup>。

#### (HPMCAS)

SD ラットにスクシニル基の 1 位と 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  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% $\text{NaHCO}_3$  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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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<sup>9)</sup>。

#### (HPMCP)

Wistar 雄性ラット (各群 3~5 匹) にメトキシ基を  $^{14}\text{C}$  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<sup>10)</sup>。

Wistar ラット (雌雄各 3~5 匹) に、 $^{14}\text{C}$  を有する無水フタル酸を HPMCP に結合させた  $^{14}\text{C}$ -HPMCP を非標識 HPMCP で希釈し 1.5%  $\text{NaHCO}_3$  溶液に溶解したものを ( $^{14}\text{C}$ -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<sup>14</sup>C-HPMCPは糞中に排泄された<sup>11)</sup>。

## 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<sup>12)</sup>。

## (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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

### 2) 亜急性毒性

#### ① 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<sup>14)</sup>。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。

#### ② 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<sup>※1</sup>) 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<sup>12)</sup>。

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<sup>※1</sup>) 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<sup>13)</sup>。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。

### 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<sup>※1</sup>) 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<sup>13)</sup>。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。

### ④ 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<sup>※1</sup>)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<sup>13)</sup>。

## 3) 亜慢性毒性

### ① ラット強制経口投与

C<sub>7</sub>;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<sup>15)</sup>

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<sup>16)</sup>。以上から、NOAELは2,100 mg/kg 体重/日以上と考えられる。

## ② 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<sup>\*1)</sup>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<sup>17)</sup>。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<sup>\*1)</sup>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、被毛の粗ざう、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<sup>18)</sup>。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<sup>\*1)</sup>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<sup>19)</sup>。

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<sup>\*2)</sup>を、Wistar ラット（雌雄各 10 匹）に低粘度 HPMC（10cP；

<sup>\*2)</sup> 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<sup>\*2)</sup> 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<sup>20)</sup>。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。

### ③ 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<sup>\*1)</sup>）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<sup>17)</sup>。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<sup>\*1)</sup>）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<sup>20)</sup>。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

### ① 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<sup>\*1)</sup>）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<sup>13)</sup>。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<sup>\*1)</sup>）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<sup>13)</sup>。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。

### ② 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<sup>13)</sup>。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<sup>21)</sup>。

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 (F<sub>1</sub>) に対する影響を調べ、さらに F<sub>1</sub> 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 (F<sub>2</sub>) 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 (F<sub>1</sub>) 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 F<sub>1</sub> を交配し、妊娠末期に雌ラットを帝王切開したところ、F<sub>1</sub> ラットの生殖及び胎児 (F<sub>2</sub>) 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<sup>22)</sup>。

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<sup>23)</sup>。

### (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<sup>24)</sup>。

#### (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<sup>24)</sup>。

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<sup>24)</sup>。

#### (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 F<sub>1</sub> 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。F<sub>1</sub>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。F<sub>2</sub>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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。

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（F<sub>0</sub>）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（F<sub>1</sub>）で肝重量増加が認められた。児（F<sub>1</sub>）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<sup>27)</sup>。

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<sup>28)</sup>。

#### (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<sup>29)</sup>。

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<sup>29)</sup>。

### 6) 遺伝毒性

#### ① 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<sup>30)</sup>。

#### ② 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<sup>31)</sup>。

### ③ 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<sup>32)</sup>。

## 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<sup>33)</sup>。

## 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<sup>7)</sup>。

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、①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)、②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)、③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③の試験における30 g/日投与群で、急な便意の増加に関係する下痢が②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<sup>34)</sup>。

## 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<sup>35), 36), 37)~45)</sup>。

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<sup>46)</sup>。

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<sup>46), 47)</sup>、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<sup>48)</sup>、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)