

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

## 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<sup>49)</sup>。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<sup>50)</sup>。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<sup>24)</sup>。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<sup>15)</sup>。

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<sup>51)</sup>。

### (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、

<sup>\*4</sup> 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<sup>52)</sup>。

## 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 I, §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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-hydroxypropylcellulose of low-substitution. *応用薬理* (1976) 12: 33-39. (特載)
- 9) Rhenius ST, Cooper I, Dharni 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 <sup>14</sup>C-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, Kawabe 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 : METHOCEL 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 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
亜急性毒性	マウス	2ヶ月間	混餌	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
	ラット	12日間	混餌	雄5匹	HPMC	0、10% (0、5 g/kg 体重/日 <sup>*)</sup> )	・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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> )	50 g/日投与：下痢、体重減少(1kg) 赤血球のわずかな減少	
亜慢性毒性	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
		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 <sup>*)</sup> )	1%投与群：有意な成長抑制(雄) 【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 <sup>*)</sup> )	30%投与群：有意な成長抑制、 被毛の粗さ、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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> ) 0、1、3、10% (0、0.7、2.1、6.7 g/kg 体重/日 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>*)</sup> )	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 <sup>※1</sup> )	成長抑制 【NOAEL 10 g/kg 体重/日未満】	13
		2年間 <sup>※</sup>	混餌	雌雄各50匹	HPMC	0、1、5、20% (0、0.5、2.5、10 g/kg 体重/日 <sup>※1</sup> )	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	<i>In vitro</i>	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
	<i>In vivo</i>	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 一重盲検法		健康者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、急な便意の増加に關係す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 一重盲検法		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”<sup>\*)</sup>に基づく事務局換算。

種	最終体重 (kg)	換餌量 (g/動物/日)	換餌量 (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、平均換餌量より算出。



(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 <sub>1</sub> 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

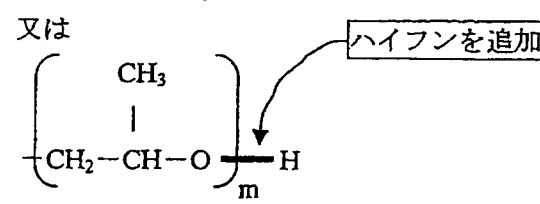
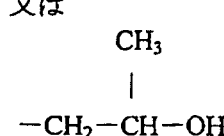
修正箇所	食品安全委員会第 143 回 会合資料 (変更前)	食品安全委員会第 156 回 会合資料 (変更後)
目次 (L↑4) P2 (L5) P9 (L8) P10 (L17,18,23) P14 (L6,14,↑6) P22 (L3, 「投与 物質」の欄)	CMC・Na	CMC-Na
P2 (L3)	ヒドロキシプロポキシル基	2-ヒドロキシプロピル基
P2 (L6)	CMC・Ca	CMC-Ca
P3 (構造式)	R = -H, -CH <sub>3</sub> 又は $\left[ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CH}_2\text{---CH---O} \end{array} \right]_m \text{H}$ ただしmは1以上の整数	R = -H, -CH <sub>3</sub> 又は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---CH}_2\text{---CH---OH} \end{array}$
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	<p>「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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p>
2	<p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
3	<p>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ます。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。</p> <p>(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。</p> <p>R = -H, -CH<sub>3</sub>  又は    ただしmは1以上の整数</p> <p>(2) 「CMC・Na」及び「CMC・Ca」の「・」はハイフン (-) にすべき。</p> <p>(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)</p> <p>(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。</p>	<p>御指摘いただいた御意見について、以下のように考えます。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。</p> <p>(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。</p> <p>R = -H, -CH<sub>3</sub>  又は    -CH<sub>2</sub>-CH-OH</p> <p>・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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>(5) 「ヒドロキシプロポキシル基」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ただきたい。</p>	<p>(5) ・P2(L3)の「ヒドロキシプロポキシル基」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。</p> <p>・P5(L15)の「ヒドロキシプロポキシル基」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。</p> <p>・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。</p>
<p>(6) 「サクシノイル基」は「スクシニル基」にすべき。</p>	<p>(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。</p>
<p>(7) 「メトキシル基」は「メトキシ基」にすべき。</p>	<p>(7) 御指摘のとおり、「メトキシル基」を「メトキシ基」に訂正します。</p>
<p>(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。</p>	<p>(8) 構造式から考えて、訂正の必要はありません。</p>
<p>(9) 「単相の」は、あまり見かけない言葉である。</p>	<p>(9) 原著論文から考えて、不適切な表現ではありません。</p>
<p>(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。</p>	<p>(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。</p>
<p>(11) 引用文献の欄における誤字・脱字等</p>	<p>(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。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
4	<p>「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。</p> <p><u>理由 1</u></p> <p>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、業界もそれにならった経緯があった。</p> <p><u>理由 2</u></p> <p>原文のもつ意味から適切である。</p>	<p>御意見ありがとうございました。</p>