

溶液、陽性対照として 40%イソプロピルアルコール溶液、対照として生理食塩水 (0.1 mL) を投与し、Draize 法に準拠して、虹彩の混濁化、充血および腫脹、結膜の発赤、浮腫及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、虹彩及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²⁷⁾。

ニュージーランドウサギ (2 匹) を用い、眼刺激性を評価した試験では、50 mg の HPC 原体を左右の結膜嚢に投与し、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 時間及び 7 日に角膜、虹彩及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 分後の洗浄の有無にかかわらず結膜に極めて弱い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¹⁶⁾。

⑦ヒトにおける観察

HPC についてはヒトへの経口投与試験の報告はないが、わが国では医薬品添加物として長年使用されており、安全性に関する問題は報告されていない。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースについて 1 日あたり 30 g/ヒトまでの用量での経口投与試験が報告されているが、いず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^{12), 22)}。なお、一般的に 1 日あたり 30 g/ヒトの摂取は、食物繊維の安全な上限摂取量とされている¹²⁾。また、食物繊維の高度摂取がミネラル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²⁸⁾。

37 名の男性及び 13 名の女性について、皮膚刺激性と感作性を評価するパッチテストを行った。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、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、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、challenge パッチとして HPC を隣接した皮膚に塗布した結果、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²⁹⁾。

6 海外における使用量

米国における HPC の食品向け使用量は、1982 年に 4,590 kg との報告があり、これは、人口を 2 億 3 千万人として平均 0.05 mg/ヒト/日 (体重 60 kg として 0.0009 mg/kg 体重/日) に相当する³⁰⁾。

英国における食品添加物の 1984~1986 年摂取量調査において、 α -セルロース、メチルセルロース、HPC、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 12.2 mg/ヒト/日 (体重 60 kg として 0.20 mg/kg 体重/日)

との報告がある³¹⁾。

7 国際機関等における評価

1) JECFA における評価

JECFA は第 7 回 (1963 年)³²⁾、第 10 回 (1966 年)³³⁾及び第 13 回 (1969 年)³⁴⁾、³⁵⁾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、HPC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースナトリウム) に対し、0~30 mg/kg 体重/日のグループ ADI を設定した³⁴⁾。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 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²²⁾。さらに、第 26 回³⁶⁾においてエチルセルロース、第 27 回会合においてエチル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 0~25 mg/kg 体重/日のグループ ADI が設定されている。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及びカルボキシメチルセルロースについての遺伝毒性試験データ、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、HPC 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)」と評価している¹²⁾。また、加工セルロースを食品添加物として使用する際は、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指摘している。なお、上記の JECFA における評価は、HPC 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³⁷⁾。

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 (メチルセルロース、HPC、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及びカルボキシメチルセルロースナトリウム) 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³⁸⁾。

8 評価結果

HPCについて、提出された毒性試験成績等は必ずしも網羅的なものではないが、本物質及び類縁の加工セルロースを用いた試験結果から総合的に判断すると、遺伝毒性及び発がん性を有しないものと考えられる。また、体内動態に関する試験結果から、本物質はほとんど体内に吸収されないと考えられ、かつ、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、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と反復投与試験等の結果から得られたNOAELとの乖離も大きい。

なお、本物質は、わが国において医薬品分野で使用経験があり、これまでに安全性に関して特段問題となる報告もない。

JECFAでは、HPC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、HPC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を設定する必要はないと評価した。

【引用文献】

- 1) 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).
- 2) 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).
- 3) 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
- 4) §172.870 Hydroxypropyl cellulose. CFR 21 Part 170 to 199, April 1, 2002.
- 5) §177.1200 Cellophane. CFR 21 Part 170 to 199, April 1, 2002.
- 6) §73.1001 Diluents in Color Additive Mixtures for Drug Use Exempt from Certification. CFR 21 Part 1 to 99, April 1, 2002.
- 7) 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. (2003) 2774-2776.
- 8) Hercules. Effect of KLUCEL EF and EXF Hydroxypropylcellulose as granulating agents in a low-dose hydrochlorothiazide tablet formulation. Technical Information Bulletin VC-572A.
- 9) Laying down specific purity criteria on food additives other than colours and sweeteners. commission directive 96/77/EC of Dec. 1996. OJ L 339, 30.12.1996, pp.1

(Text with EEA Relevance)

- 10) Council of Europe. Hydroxypropyl Cellulose. European Pharmacopoeia 4th Edition (2002) 1347-1348.
- 11) Hydroxypropyl Cellulose. *British Pharmacopoeia* (2002) 1: 913-914.
- 12) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No.26 pp.81-123 Geneva 1990. The 35th Meeting of the JECFA.
- 13) 63th JECFA. Hydroxypropyl Cellulose (Revised Specification). FNP52 Add 12, 2004.
- 14) 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)
- 15) Liebert MA. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. *J. Am. Coll. Toxicol.* (1986) 5: 1-59.
- 16) Toxicity studies on hydroxypropyl cellulose. Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Report to Hercules Powder Company, Inc.
- 17) Kitagawa H, Yano H, Saito H, Fukuda Y. Acute, subacute and chronic toxicities of hydroxypropylcellulose of low-substitution in rats. *応用薬理* (1976) 12: 41-66. (特載)
- 18) Kitagawa H, Tokunaga T, Ebihara S, Kawana H, Satoh T. Acute toxicities of hydroxypropyl cellulose in mice and rats. *Pharmacometrics* (1970) 4: 1013-1015. (特載)
- 19) 90-Day subacute oral toxicity of Klucel-Albino rats. Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Report to Hercules Powder Company, Inc. (1963)
- 20) 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
- 21) FDA. GRAS (Generally Recognized as Safe) Food ingredients cellulose and derivatives. National Technical Information Service (NTIS) PB-221 228 Dec 1972.
- 22) Toxicological evaluation of some food additives including anti-caking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series, 1974, No.5 pp.301-315. JECFA which met in Geneva, 25 June - 4 July 1973.
- 23) 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* (1978) 16: 271-298. (特載)
- 24) 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)
- 25) 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 (2003) (社内資料)
- 26) 食品添加物の指定等に関する薬事・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（ヒドロキシプロピルメチルセルロースの指定について）（平成14年7月30日）

- 27) Kitagawa H, Saito H. General pharmacology of hydroxypropylcellulose of low substitution (L-HPC). *応用薬理* (1978) 16: 299-302. (特載)
- 28) Diet and Health. Implications for Reducing Chronic Disease Risk: Dietary Fiber. National Research Council, Committee on Diet and Health. National Academy Press pp.291-309 (1989).
- 29) Human repeated insult patch test on hydroxypropyl cellulose. Industrial Bio-Test Laboratories, Inc. Dr. John P. Frawley, Hercules Powder Company, Inc. (1962)
- 30) National Research Council, Washington DC. 1987 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE OF SUBSTANCES ADDED TO FOOD. NTIS Technical Report, Dec, 89 (PB91-127266).
- 31) 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.
- 32) Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents. 7th Report of the JECFA. WHO Technical Report Series No.281 (1964).
- 33) Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances. 10th Report of the JECFA. WHO Technical Report Series No.373, FAO Nutrition Meetings Report Series No.43 (1967).
- 34) 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. JECFA which met in Rome, 27 May-4 June 1969.
- 35) Specifications for the identity and purity of Food Additives and their toxicological evaluation: some food colours, emulsifiers stabilizers, anticaking agents, and certain other substances. 13th Report of the JECFA. WHO Technical Report Series No.445, FAO Nutrition Meetings Report Series No.46 (1970).
- 36) Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 683, 1982. 26th Report of the JECFA
- 37) 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).
- 38) Food-science and techniques. Reports of the Science Committee for Food (Thirty-second series). The European Commission (1994).

ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 安全性試験結果

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・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	単回	経口	ラット 5匹	HPC	2.0、3.0、4.6、6.8、 10.2 g/kg 体重	LD ₅₀ >10.2 g/kg 体重	16
	1日間(2、4及び6回に分割)	経口	ラット 雌雄各10匹	L-HPC	5、10、15 g/kg 体重	LD ₅₀ >15 g/kg 体重	17
	単回	経口	ラット	低粘度 HPC		LD ₅₀ >5 g/kg 体重	18
			雄マウス			LD ₅₀ >5 g/kg 体重	
		経口	ラット	中粘度 HPC		LD ₅₀ >5 g/kg 体重	
			雄マウス			LD ₅₀ >5 g/kg 体重	
		腹腔内	ラット	LD ₅₀ >2.5 g/kg 体重			
			雄マウス	LD ₅₀ >2.5 g/kg 体重			
静注	ラット	LD ₅₀ >0.25 g/kg 体重					
	雄マウス	LD ₅₀ >0.5 g/kg 体重					
経口	ラット	高粘度 HPC	LD ₅₀ >5 g/kg 体重				
	雄マウス		LD ₅₀ >5 g/kg 体重				
反復投与毒性	30日間	経口	ラット 雌雄各10匹	L-HPC	0、1.5、3.0、6.0 g/kg 体重/日	全ての投与群で投与による明らかな影響は認められなかった。	17
	90日間	混餌	ラット 雌雄各5匹	HPC	0、0.2、1、5% (0、100、500、2,500 mg/kg 体重/日) *	全ての投与群で投与による明らかな影響は認められなかった。	19
	13週間	混餌	ラット 雌雄各12匹	HPC	0、0.1、1、10% (0、50、500、5,000 mg/kg 体重/日) *	10%投与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。	20
	6ヶ月間	経口	ラット 雌雄各10匹	L-HPC	0、1.5、3.0、6.0 g/kg 体重/日	6 g/kg 体重/日投与群の雌において、体重増加抑制、総コレステロールの減少、腎重量、副腎重量の減少、雄で精巣比重量の増加が認められた。	17
生殖発生毒性	妊娠 7-17日	経口	ラット 36-37匹	L-HPC	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	5,000 mg/kg 体重/日投与群において着床前及び着床後の胚死亡率の増加が認められた。	23
	妊娠 6-18日	経口	ウサギ 11-12匹	L-HPC	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	5,000 mg/kg 体重/日投与群において着床前胚死亡率の増加が認められた。	24
遺伝毒性	復帰突然変異試験		TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 WP2 <i>uvrA</i>	HPC	156~20,000 µg/プレート	S9mix の有無にかかわらず、すべて陰性であった。	25

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
その他	小腸運動に及ぼす影響	経口	マウス 8匹	L-HPC	0、500、1,000 mg/kg 体重	小腸流動性は対照群と同程度であった。	27
	胃の潰瘍形成に及ぼす影響	経口	雄ラット 8匹(24時間 絶食後)	L-HPC	0、500、1,000 mg/kg 体重	平均潰瘍数は対照群に比べ低値を示したが有意ではなかった。潰瘍インデックスは対照群と同程度であった。	27
	胆汁分泌への影響	経口	雄ラット 8匹	L-HPC	0、500、1,000 mg/kg 体重	胆汁分泌は対照群と同程度であった。	27
	局所麻酔作用	角膜 投与	雄ウサギ 3匹	L-HPC	0.5、1.0%	局所麻酔作用はみられなかった。	27
	眼粘膜刺激性	角膜 投与	雄ウサギ 3匹	L-HPC	0.5、1.0%	刺激性はみられなかった。	27
			結膜 のう 投与	ウサギ 2匹	HPC	50 mg	投与後1時間の観察で、結膜に極めて弱い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。
パッチテスト	皮膚 塗布	37名男性 13名女性	HPC	10%水溶性ペースト	皮膚刺激性、感作性は認められなかった。	29	

(参考：ヒドロキシプロピルメチルセルロース)

試験種類	投与期間	投与方法	動物種・動物数群	投与物質	投与量又は濃度	試験結果	文献No
反復投与	2年間	混餌	ラット 雌雄各50匹	ヒドロキシ プロピルメ チルセルロ ース	0、1、5、20% (0、500、2,500、 10,000 mg/kg 体重/ 日)*	20%投与群の雄において、体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン量の低下が認められた。	15、 21、 22

* JECFA “Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food”²⁷⁾に基づく事務局換算。

平成 17 年 3 月 14 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 17 年 1 月 21 日厚生労働省発食安第 0121001 号をもって厚生労働大臣から諮問されたヒドロキシプロピルセルロースの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ヒドロキシプロピルセルロースの食品添加物の 指定に関する添加物部会報告書

1. 品目名：ヒドロキシプロピルセルロース

Hydroxypropylcellulose

2. 用途

滑沢剤、コーティング剤、乳化剤等

3. 概要及び諸外国での使用状況

ヒドロキシプロピルセルロース（以下、「HPC」と言う。）は、天然に広く存在するセルロース（パルプ）を原料とし、これを水酸化ナトリウムで処理した後、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セルロースエーテルである。

我が国では、医薬品添加剤として、日本薬局方第二部に収載されており、錠剤・顆粒剤の滑沢剤、コーティング剤、崩壊剤、結合剤等として使用されている。

米国では、食品添加物及び医薬品の原料等として使用されており、食品添加物としては、滑沢剤、コーティング剤、乳化剤等として、GMP (Good Manufacturing Practice) のもとで使用が認められている。

また、欧州連合 (EU) では、食品添加物及び医薬品添加剤として使用が認められている。食品添加物としては、チョコレート等の品質確保の観点から定められた使用制限はあるが、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。それ以外の食品には GMP のもとで使用することができ、また、成分規格が定められている。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1989 年の第 35 回会議において、7 種の加工セルロース (メチルセルロース (以下、「MC」と言う。)、メチルエチルセルロース、HPC、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下、「HPMC」と言う。)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びエチルヒドロキシエチルセルロース) について、「ADI は特定しない (not specified)」と結論されている。

なお、我が国で食品添加物として指定されている加工セルロースは次のとおり。

名 称	使 用 基 準
カルボキシメチルセルロースカルシウム (昭和 38 年 7 月指定)	使用量は、食品の 2% 以下でなければならない。 ただし、カルボキシメチルセルロースカルシウム、 カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプ ングリコール酸ナトリウム、デンプンリン酸エス テルナトリウム及びメチルセルロースの 1 種以上 と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の 和が食品の 2% 以下でなくてはならない。 ^{注1)}
カルボキシメチルセルロースナトリウム (昭和 27 年 2 月指定)	
メチルセルロース (昭和 35 年 9 月指定)	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (平成 15 年 6 月指定)	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。 ^{注2)}

使用基準の設定根拠

注1) 「繊維素グリコール酸ソーダ（カルボキシメチルセルロースナトリウム）は、栄養上何ら価値のないものであって、これを過量に用いることは、食品の品質低下を来すものであって、食品衛生法上厳に警戒しなければならないところであるので、十分注意されたいこと。その使用限度を2%と定めたのは、アルギン酸ソーダ、寒天等と大体その使用量をそろえたものであること。」（昭和27年3月7日衛発第186号）

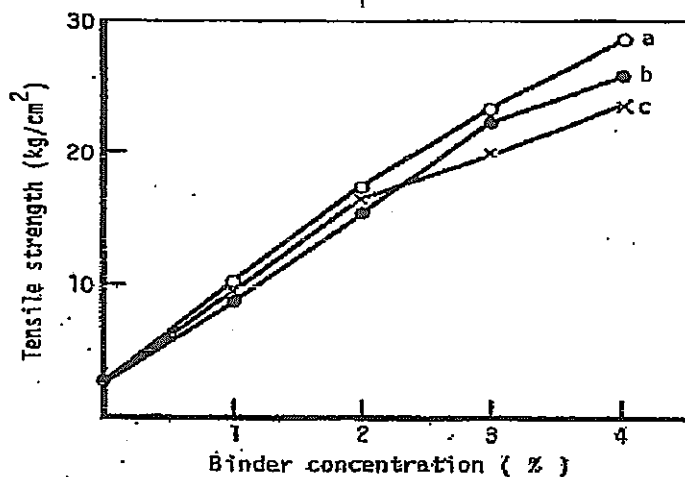
注2) 平成13年3月27日付け食発第115号厚生労働省食品保健部長通知「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針」に基づいた要請がなされ、指定されたため。（参考：平成15年6月26食基発第0616001号）

4. 食品添加物としての有効性

(1) 錠剤成型への利用

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HPC、HPMC及びでん粉を1, 2, 3及び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HPCはHPMC及びでん粉と同等以上の成績であった。（下図）。

注) 引張り強度：引っ張り荷重試験で、破壊最大荷重を試験目的とする。



a : HPC, b : HPMC, c : でんぷん

図 錠剤の引張り強度に対する結合剤の影響

(2) 油で揚げた菓子への影響

円盤状の菓子生地（直径4.5cm、厚さ0.75cm）を調製し、これらを2%ジェランガム溶液もしくは2%ヒドロキシプロピルセルロース溶液若しくは2%メチルセルロース溶液に浸して被膜処理したもの及び被膜処理しないものを試料として、4分間の油揚げ調理前後の水分損失量及び油分増加量を測定し、比較した結果を表にまとめた。

試料中の水分の損失量は、ジェランガム被膜により処理したものは約100%増加したのに対し、ヒドロキシプロピルセルロース又はメチルセルロースによる被膜処理したものは19～33%減少した。被膜処理無し試料に比べて、可食性多糖成分による被膜処理を行った試料は油揚げ調理による油分の増加量が50%～90%減少した。