



資料 2 - 1

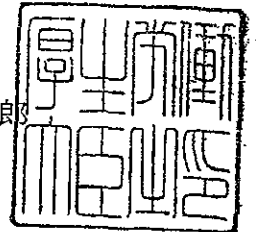
厚生労働省発食安第0608005号

平成 1 8 年 6 月 8 日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

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ついて

平成 18 年 8 月 24 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

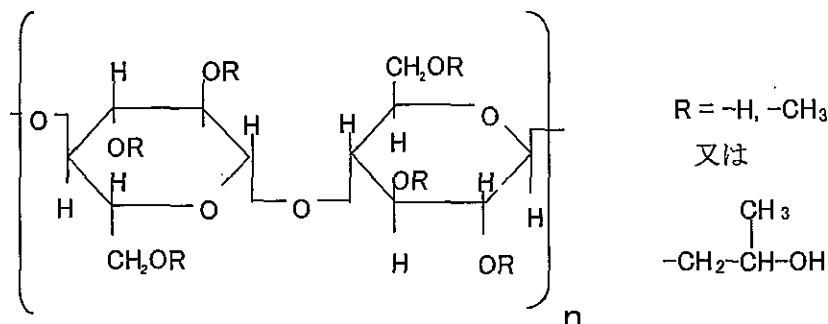
食品添加物の使用基準に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 18 年 6 月 8 日厚生労働省発食安第 0608005 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メチルセルロースの使用基準改正の可否について、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メチルセルロースの使用基準改正に関する添加物部会 報告書

品目名 ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)
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 1000)

1. はじめに

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) は、メチルセルロースに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、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。

2. 使用基準改正の概要

今回、現在の使用基準で規定されている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できるように使用基準を改正しようとするものである。

3. 諸外国における使用状況

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。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。

4. 有効性

(1) 一般食品分野における有効性

1) 肉汁ソース (Gravy) への利用¹

HPMCの水溶液は加熱時にゲル化して増粘するため、肉汁ソースにHPMCを添加すると電子レンジ調理等の加熱調理時に肉汁スープの粘度が低下せず、素材に載せられた肉汁スープが素材からこぼれ落ちず、調理食品の美観を向上させる。

実験

増粘剤として、とうもろこしデンプン (対照品: Control)、とうもろこしデンプン+0.4% CMC、とうもろこしデンプン+0.2%キサンタンガム (Xanthan)、とうもろこしデンプン+0.35% HPMC中粘度品 (K4MFG)、とうもろこしデンプン+0.15% HPMC高粘度品 (K100MFG) を使用したチキン肉汁ソースをつくり、これらの肉汁を逆さまにしたプラスチック製皿に載せ、900Wの電子レンジで加熱したときに加熱開始から肉汁が皿からこぼれ出すまでの時間 (Microwaving time before runoff, sec) を測定した。

結果

結果を図1に示す。対照品、CMCやキサンタンガムを添加した肉汁ソースが30秒以内に皿からこぼれ出すのに対して、HPMCを添加した2つの肉汁スープは90秒経過しても皿からこぼれ出すことはなかった。

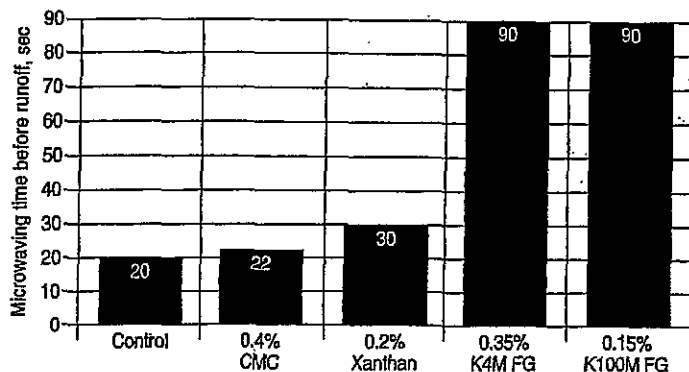


図1. HPMC、CMC及びキサンタンガムを添加したチキン肉汁ソースのこぼれ出し (電子レンジ加熱)

2) ベーカリー食品の砂糖被覆物 (Icings) への利用²

HPMCは高濃度の砂糖水溶液との相溶性が良いことから、ベーカリー食品の砂糖被覆物の安定化剤として使用され、砂糖被覆物の柔軟性 (pliability) を向上させ、食感 (mouthfeel)、被覆時の伸展性 (spreadability)、美観 (appearance) 及び耐乾燥性を改良する。

¹ ダウ・ケミカル社技術資料 Improving Hot Cling in Gravies, Methocel Food Gums.

² ダウ・ケミカル社技術資料 Effects of Methylcellulose and Hydroxypropyl Methylcellulose on Rheological Properties of Bakery Icings

実験

表1の配合組成の砂糖被覆物をつくり、これをチョコレートケーキに被覆させたものを室温で一昼夜放置し、これらを6人の評価者に試食させ、クリーミー性(creamness)、柔軟性(smoothness)について、+5(ふわふわ感[fluffy]、メレンゲ様[meringue-like])、0(クリーミー[creamy]、なめらか[smooth]、柔軟[pliable])、-5(歯ごたえがある[chewy]、粘りがある[tough]、硬い[firm])の指標でテクスチャー(食感)を評価した。安定化剤にはMC及びHPMCの数種類のタイプを使用し、安定化剤を入れないものを対照品として比較検討した。

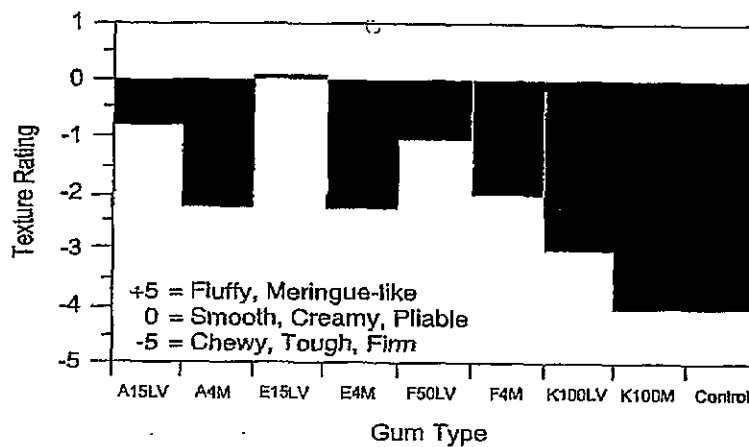
表1. 砂糖被覆物の配合組成

組成物	重量%
粉末砂糖	82.0
水	10.0
フルクトースコーンシロップ	8.0
安定化剤	0.1
合計	100.0

結果

結果を図2に示す。HPMC超高粘度品(K100M)を除き、いずれの安定化剤も対照品に比べて、テクスチャーは改善されているが、その中でもHPMC低粘度品(E15LV)が最も良好であり、同程度の粘度タイプであるMC(A15LV)に比べてもテクスチャー評価は優れていた。

図2. 砂糖被覆物の評価結果



MC : A15LV(低粘度品), A4M(中粘度品)

HPMC : E15LV(低粘度品), E4M(中粘度品), F50LV(低粘度品), F4M(中粘度品), K100LV(低粘度品), K100M(超高粘度品)

3) ケーキ類への利用³⁾

³⁾ David A. Bell etc. Evaluating Structure and Texture Effects of Methylcellulose Gums in Microwave-Baked Cakes, Cereal Foods World, November 1991, Vol. 36, No. 11., p941-944

ケーキ原料にHPMCを添加することにより、ケーキのボリューム感をアップするとともに保水性を向上させることができる。

実験

表 2 にあるチョコレートケーキの配合表をもとにさらにHPMC（小麦粉重量に対して 0～4%）及び添加水[Added Moisture]（小麦粉重量に対して 0～30%）を加えて、バターを調整し、電子レンジによりケーキを焼き、ケーキの高さ及び圧縮力（自動圧縮装置を用い、ケーキを 2 mm/秒の速度で 10 mm 圧縮した際の圧縮力）を測定した。

表 2. チョコレートケーキの配合表

組成物	重量%
水	40.04
砂糖	21.95
小麦粉	19.50
可塑性油脂	8.09
ココア	3.66
ドライミルク	2.44
乾燥卵	2.44
ベーキングパウダー	0.78
塩	0.44
バニラ	0.44
ベーキングソーダ	0.22
合 計	100.00

結果

図 3 はチョコレートケーキについてHPMC添加量及び添加水とケーキの高さの関係をプロットしたものである。この結果からHPMCはケーキのボリュームアップに有効であり、HPMC 2%添加でケーキの高さが最大となることがわかる。

図 4 はチョコレートケーキについてHPMC添加量とケーキ圧縮力の関係をプロットしたものである。この結果からHPMC添加量を 2.5%以上にすることにより、圧縮力が減少し、HPMC がケーキの柔らかさの向上に寄与することがわかる。

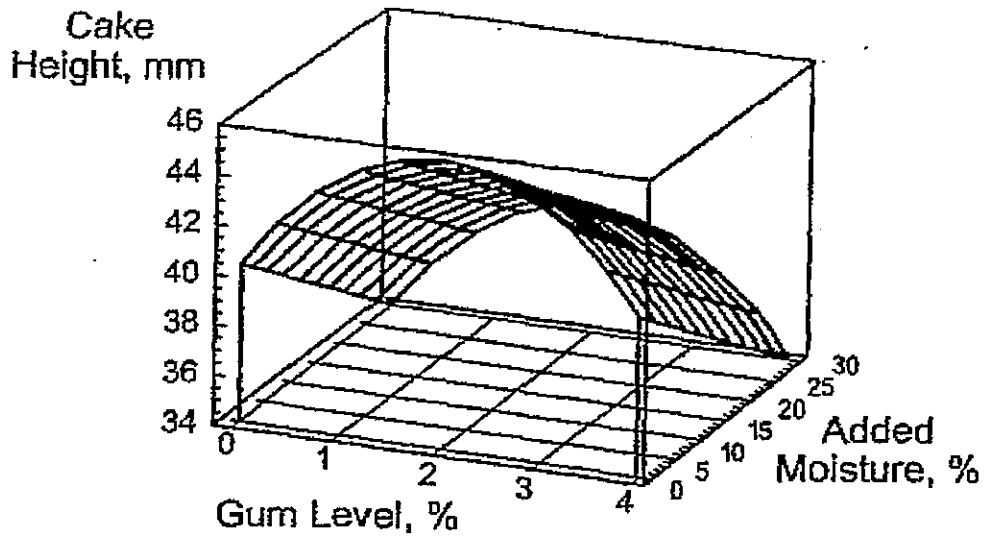


図3. HPMC添加量 (Gum Level)、添加水とケーキ高さとの関係

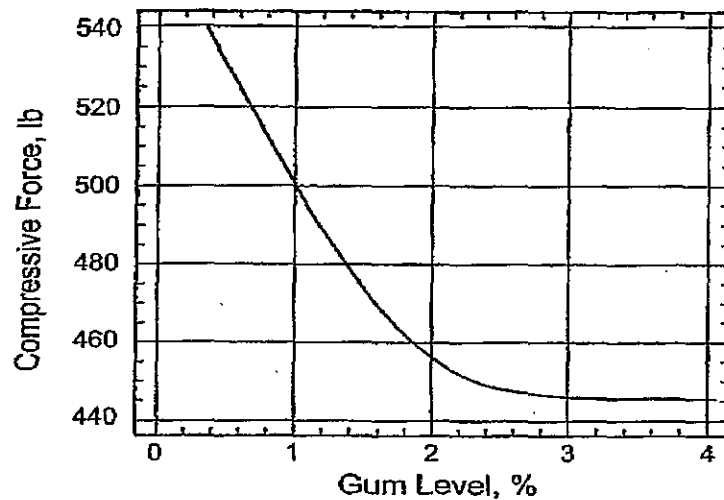


図4. HPMC添加量とケーキ圧縮力との関係

(2) カプセル剤分野における有効性

現在、非ゼラチンカプセルとして、HPMCカプセルの他にはプルランカプセルが市販されている。

HPMCおよびプルランとも多糖類に属する物質であり、非たんぱく質である点では同じであり、いずれも水に溶解し化学的に安定な化合物である。プルランカプセルは、10~15%程度の水分を有しており、その水は可塑剤様の働きをしているため、カプセル剤皮中の水分が10%以下に低下すると、割れやすくなる性質を有している。そのため、ゼラチンカプセル同様、水で分解しやすい物質（ビタミンCなど）の製品化や、水を吸収しやすい物質（多くのハーブ成分にそのような性質がある）の製品化には適していない。一方、HPMCカプセルでは剤皮中の水分は7%以下と低く、さらに水は可塑剤様の作用を有していないため、例えば1%まで水分量が低下しても、強度が落ちない性質を有している（図5）。そのため、水に不安定な物質の製品化が可能になるだけでなく、充填する物質の水に対

する吸収能の情報や製品の保管時の湿度制御など、従来製品化にあたって必要とされた情報や技術が不要となる。そのため、高品質な製品をより迅速かつ簡便に提供することが可能になる。

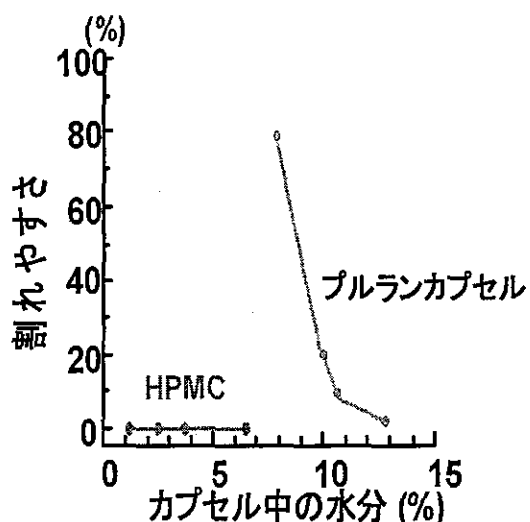


図5. カプセル中水分含量と割れやすさ

5. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年4月26日厚生労働省発食安第0426001号により食品安全委員会あて意見を求め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は、平成17年12月14日、平成18年2月28日及び4月13日に開催された添加物専門調査会の議論され、以下の評価結果が平成18年8月24日付けで通知されている。

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。

なお、その詳細は下記の通りである。

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。

6. 摂取量の推計

(1) 海外における使用量

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

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。

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。

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。

$$\begin{aligned} \text{(計算式)} \quad & 6,000 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 2.9 \text{ 億人} \div 60 \text{ kg} \\ & = 0.945 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

(2) わが国における摂取量調査

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

国内で食品添加物として使用されているMC及びCMCの消費量は米国に比べかなり少ないが、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、国内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、国内における2003年の医薬用のHPMCの消費量は320トン/年であり、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。

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

7. 使用基準案

食品安全委員会における評価の結果、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を特定する必要がない、とされたことから、現行の使用基準の「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」を廃止し、使用基準を設定しないこととする。

ただし、その添加は食品中で目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとすることが前提であり、その旨を関係業界等に周知すること。

(参考)

これまでの経緯

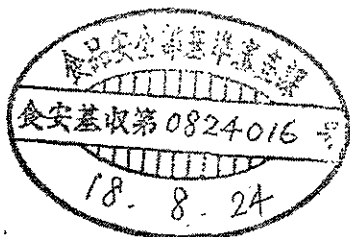
平成 17 年 4 月 26 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに使用基準改正に係る食品健康影響評価について依頼
平成 17 年 5 月 6 日	第 93 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 17 年 12 月 14 日	第 27 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 18 年 2 月 28 日	第 30 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 18 年 4 月 13 日	第 31 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 18 年 5 月 18 日	第 143 回食品安全委員会（報告）
平成 18 年 5 月 18 日 ～平成 18 年 6 月 16 日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成 18 年 6 月 8 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 18 年 6 月 22 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

石田 裕美	女子栄養大学教授
小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○ 長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
西島 基弘	実践女子大学生活科学部食品衛生学研究室教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)



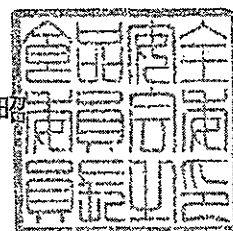
府 食 第 6 7 5 号
平成 1 8 年 8 月 2 4 日

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



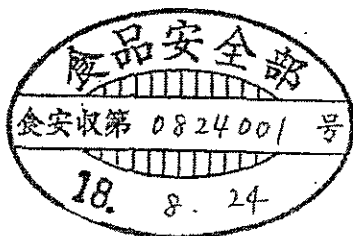
食品健康影響評価の結果の通知について

平成 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 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 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^{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

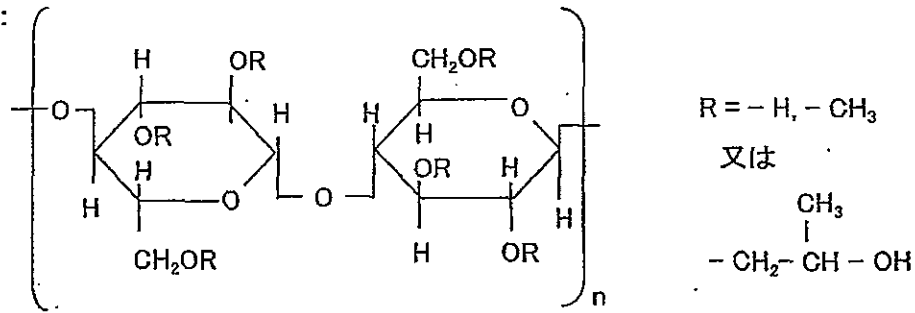
現在、HPMCは使用基準が定められているため、海外で認められている広い範囲の一般食品に使用することが不可能であることから、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品についても使用ができるように使用基準を廃止しようとするものである。

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°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

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。

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%;