

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。

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^{※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。

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^{※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

① ラット強制経口投与

C₁;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。

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^{*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。

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^{*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

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^{*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。

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、類縁の加エセルロースである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

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³⁰⁾。

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³¹⁾。

③ マウスを用いた小核試験

Cj: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、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 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 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)