

(案)

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5月

食品安全委員会 添加物専門調査会

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	8
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	15
・ 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)

〈食品安全委員会委員〉

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

〈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収載されているメチルセルロース（MC）にヒドロキシプロポキシ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収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

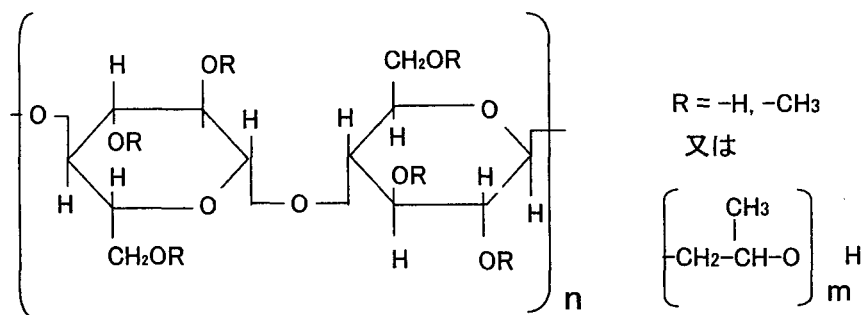
現在、HPMCは使用基準が定められているため、海外で認められている広い範囲の一般食品に使用することが不可能であることから、保健機能食品たるカプセル剤及び錠剤以外の食品についても使用ができるように使用基準を廃止しようとするものである。

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：



ただしmは1以上の整数

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208,000（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ル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) (ヒドロキシプロピル基を 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 ラットにサクシノイル基の 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を (^{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/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のみ見られた。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%;

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

Crj;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。