

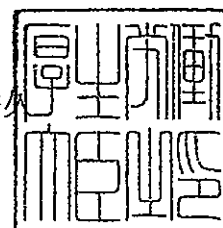
## ヒドロキシプロピルセルロースの新規指定の可否について



厚生労働省発食安第0121001号  
平成 1 7 年 1 月 2 1 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

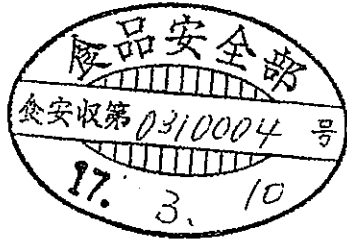
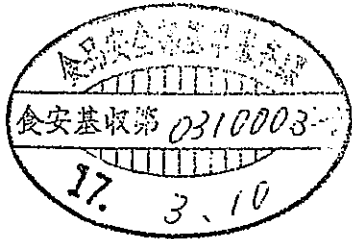


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

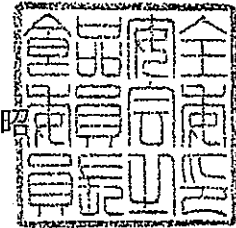
ヒドロキシプロピルセルロース、アミルアルコール、イソアミルアルコール及び2,3,5-トリメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について



府食第 258 号  
平成 17 年 3 月 10 日

厚生労働大臣  
尾辻 秀久 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 16 年 8 月 16 日付け厚生労働省発食安第 0816001 号をもって、貴省より当委員会に対し意見を求められたヒドロキシプロピ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通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、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 を設定する必要はない。

# ヒドロキシプロピルセルロースを添加物として 定めること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セルロース（HPC）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。

わが国では日本薬局方第二部に収載されており<sup>1), 2), 3)</sup>、錠剤・顆粒剤の滑沢剤、コーティング剤、崩壊剤、結合剤、シロップの懸濁・安定化剤、パップ剤の増粘剤、軟膏・ゼリー基剤等として使用されている。

米国において、HPCは食品添加物<sup>4)</sup>、間接食品添加物<sup>5)</sup>及び医薬品の原料等<sup>6), 7), 8)</sup>として使用されており、食品添加物としては乳化剤、フィルム形成剤、保護コロイド、安定剤、分散剤、粘稠化剤及び結合剤として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<sup>9)</sup>及び医薬品添加剤<sup>10), 11)</sup>として使用が認められており、食品添加物として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、また、成分規格が定められている<sup>9)</sup>。

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、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、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<sup>12)</sup>。

## 2 背景等

厚生労働省は、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFAで国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物46品目については、企業等からの指定要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示している。この方針に従い、HPCについて評価資料がまとまったことから、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食品健康影響評価が依頼されたものである。（平成16年8月16日、関係書類を接受）

## 3 添加物指定の概要

米国では特に使用制限が設けられていないこと、また、EUにおける使用制限は特定の食品の品質を規定するための添加物の使用制限であり、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こと等から、使用基準は設定せず、新た

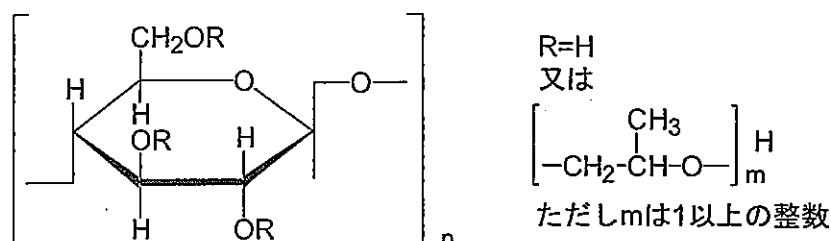
に添加物として指定しようとするものである。

#### 4 名称等

名称： ヒドロキシプロピルセルロース

英名： Hydroxypropylcellulose、Cellulose 2-hydroxypropyl ether

構造式：



分子量：約 30,000 (n=約 100) ~ 約 1,000,000 (n=約 2,500) <sup>13)</sup>

性状等： 白色～帯黄白色の粉末又は粒状で、ほとんど臭いがないセルロース誘導体で、非イオン性である。塩類や酸、アルカリに不安定で、界面活性作用、熱可塑性も有する。

#### 5 安全性

##### 1) 体内動態

ラット（雌雄各 1 匹）にヒドロキシプロピル基を  $^{14}\text{C}$  で標識した  $^{14}\text{C}$ -低置換度 HPC ( $^{14}\text{C}$ -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 <sup>14)</sup>。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。尿中代謝物の放射活性は完全な分析を行うには不十分な程度であったが、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った。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。

ラット（雌雄各 2 匹）に  $^{14}\text{C}$ -HPC を経口投与（250、1,000 mg/kg 体重）して、呼気、尿、血液、肝、腎及び消化管中の放射活性を測定した結果、呼気及び血液からは放射活性は測定できなかった。尿中には 24 時間までに総放射活性の約 3.2%が認められた。糞中には 96 時間までに放射活性の 96~100.5%がみられ、その大部分は 12 時間~48 時間の間に排泄された。肝、腎及び消化管には 0~0.25%が認められた <sup>15)</sup>。

## 2) 毒性

### ①急性毒性

SD ラット (各群 5 匹) に HPC (2.0、3.0、4.6、6.8、10.2 g/kg 体重) を 10% 水溶液として単回経口投与 (10.2 g/kg 体重では投与量が多量となるため、投与を 2 回に分け、初回投与 2 時間後に再度投与) した。14 日間観察した結果、10.2 g/kg 体重投与群では 2 回目の投与後約 30 分経過して脱力感を示したが、24 時間以内には回復していた。その他の群では行動異常、また、全投与群で死亡例は認められず、剖検時の臓器・組織の肉眼的観察においても異常は観察されなかった。LD<sub>50</sub> は 10.2 g/kg 体重以上とされている<sup>16)</sup>。

Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に 1%アラビアゴムに懸濁した低置換度 HPC (L-HPC) (5、10、15 g/kg 体重) をそれぞれ 1 日に 2、4 及び 6 回に分け 30 分～1 時間の間隔で経口投与した。その後 1 週間観察したが、行動異常および死亡例は認められなかった。剖検時、10 g/kg 体重投与群で肺炎や気管支炎を観察したが、その他の臓器には異常はなく、また、その他の群においては各臓器に投与に関連した異常は観察されなかった。LD<sub>50</sub> は 15 g/kg 体重以上とされている<sup>17)</sup>。

雌雄 Wistar ラット及び雄性 dd マウスに置換度の異なる 3 種類の HPC (低粘度、中粘度、高粘度) を経口 (5 g/kg 体重)、また中粘度 HPC を腹腔内 (2.5 g/kg 体重) あるいは静脈内 (ラット : 0.25 g/kg 体重、マウス : 0.5 g/kg 体重) 投与した。7 日間観察した結果、死亡例は認められず、一過性の行動異常 (軽い運動失調 light ataxia、不活発 inactivity) が観察されたのみで、これらは翌日には回復した<sup>18)</sup>。

### ②反復投与毒性

Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に 1%アラビアゴムに懸濁した L-HPC を 30 日間経口投与 (0、1.5、3.0、6.0 g/kg 体重/日) した結果、L-HPC 投与に起因した明らかな影響は認められなかった<sup>17)</sup>。

SD ラット (雌雄各 5 匹) に HPC (0.2、1、5%) あるいは対照群としてセルロース (0.2、1、5%) の混合粉末飼料を 90 日間自由に摂取させる試験が 2 回実施された。実験期間中、一方の試験において対照として 5%セルロースを投与した雄の 1 例が死亡したが、2 回の試験とも HPC 投与に起因した明らかな影響は認められなかった<sup>19)</sup>。

SD ラット (雌雄各 12 匹) に HPC 混合粉末飼料 (0、0.1、1、10%) を 13 週間自由摂取させた。実験期間中、対照群及び投与群ともに死亡は認められず、一般状態観察においても投与に起因した特記すべき症状の発現は認められなかった。10%投与群において投与初期より軟便が認められ、この傾向は雄で顕著であった。また、10%投与群では雄でわずかな体重増加抑制傾向がみられたが、摂餌量では雌雄とも増加が認められた。尿検査では、いずれの検査項目におい

ても投与に起因した影響は認められなかった。血液学的検査では、1%以上の投与群の雄で白血球数の増加、雌では減少がみられたが、その他の検査項目では群間に差は認められなかった。血液生化学的検査では投与に起因した明らかな異常は認められなかった。臓器重量測定においても群間に明らかな差は認められなかった。病理組織学的検査において、対照群を含む各群に散発的に病変が観察されたが、投与によると考えられる病変の誘発は観察されなかった。以上より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<sup>20)</sup>。

Wistar ラット（雌雄各10匹）に1%アラビアゴムに懸濁したL-HPC（0、1.5、3.0、6.0 g/kg 体重/日）を6ヶ月間経口投与（ただし、対照群と6.0 g/kg 群には投与溶液を2回に分けて投与）した。実験期間中、一般状態ではL-HPC 投与による明らかな影響は観察されなかった。摂餌量では対照群と投与群の間に明らかな差は認められなかったが、体重では6.0 g/kg 体重/日投与群で増加抑制が認められ、雌においては統計学的に有意であった。血液学的検査では、雄の3.0 g/kg 体重/日以上投与群でヘモグロビン量が有意に低下したが、用量相関性はみられなかった。また、尿検査では投与による明らかな影響は認められなかった。血液生化学的検査では、雄でL-HPC 投与に関連した変化は認められなかったが、雌においては6.0 g/kg 体重/日投与群で総コレステロール量の減少が認められた。臓器重量では雄の6.0 g/kg 体重/日投与群で精巣比重量の有意な増加、雌の3.0 g/kg 体重/日以上投与群で腎臓重量の有意な減少、また、雌の6.0 g/kg 体重/日投与群で副腎重量の有意な減少が認められた。病理組織学的検査では対照群を含む各群に散発的に変化が観察されたが、投与に関連した明らかな病変は認められなかった<sup>17)</sup>。

臓器重量の変化は、体重増加抑制に伴うものと考えられ、また、雄の6.0 g/kg 体重/日投与群で認められた精巣比重量の増加は絶対重量の変化を伴うものではないことから、本物質投与による毒性影響ではないと考えられる。

以上から、6.0 g/kg 体重/日投与群における体重増加抑制に基づき、無毒性量（NOAEL）は、3.0 g/kg 体重/日と考えられる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関し、概略以下の報告がある。

（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）

ラット（雌雄各50匹）にヒドロキシプロピルメチルセルロース（0、1、5、20%）を2年間混餌投与した。20%投与群の雄では体重増加抑制が観察されたが、その他の群では体重増加に対する投与の影響はみられなかった。対照群と投与群の死亡率は60~84%であり、投与による影響はみられなかった。血液学的検査では、20%投与群で赤血球数とヘモグロビン量の低下がみられたが、その他の投与群では対照群と同様の推移を示した。尿検査では、投与による影響は認められなかった。臓器重量及び体重は、各群間でわずかな違い

がみられたのみであった。病理組織学的検査では、老齢による寄生虫や肺疾患といったまれにある疾患を除けば、投与による組織障害は観察されなかった<sup>15), 21), 22)</sup>。

### ③発がん性

HPCの発がん性に関しては、文献検索による個別報告、米国FDAによるGRAS報告書<sup>21)</sup>、JECFAの報告書<sup>12)</sup>において、長期毒性試験を含め発がん性を検索した成績の報告は認められないとされている。

Wistar ラットに HPC を 6 ヶ月間経口投与した際の病理組織学的検査の結果<sup>17)</sup>があり、特定臓器における異常増殖の所見は全く認めなかったとの記載がある。

類似の加工セルロースであるヒドロキシプロピルメチルセルロース（1、5、20%）の2年間混餌投与試験<sup>15)</sup>（②反復投与毒性の項参照）の成績があるが、この場合でも病理組織学的検査において明らかな変化は認められていない。

### ④生殖発生毒性

Wistar 妊娠ラット（各群 36～37 匹）に 1%アラビアゴムに懸濁した L-HPC（ヒドロキシプロピル基を 5～16%含む）（0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日）を妊娠 7～17 日の間経口投与した。妊娠期間中は母動物の一般状態及び体重に投与による影響は認められなかった。妊娠 21 日に各群 21～24 匹の母動物を帝王切開した結果、5,000 mg/kg 体重/日投与群において着床数及び生存胎児数の減少傾向、吸収胚数の増加傾向並びに着床前及び着床後の胚死亡率の増加が認められたが、胎児の骨格及び内臓検査では対照群と比べて差は認められなかった。自然分娩させた各群 12～15 匹の妊娠ラットから得た児について、出生児数、死産児数及び外形異常において差は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重/日以上 の投与群で、分娩率の減少がみられたが、低下の程度は軽度であった。哺育中の児の一般状態及び出生時と生後 21 日の体重は、対照群と同様の推移を示していた。5,000 mg/kg 体重/日投与群で耳介展開及び発毛時期に僅かであるが遅延が認められた。生後 4 週時における精巣の下降や 5 週時における子宮開口率が低下傾向を示した。児は生後 28 日で離乳し、生後 35 日に一般行動及び神経反射について検査したが、群間に差は認められなかった。離乳児の骨格及び臓器検査では対照群との間に差は認められなかった。35 日齢の児について各群の同腹児から雌雄 1 匹ずつを屠殺し、臓器重量を測定したが、差は認められなかった。自然分娩させた新生児は 10～11 週齢で性周期を確認した後、11～12 週齢で対照群の雌雄各 21 匹、200 mg/kg 体重/日投与群の各 28 匹、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日投与群の各 26 匹をそれぞれ交配した結果、交尾率及び妊娠率には差は認められなかった。妊娠 21 日の母動物の黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児重量について、5,000 mg/kg 体重/日投与群でも差は認められな



った。また、胎児の外表面に異常は認められなかった<sup>23)</sup>。以上から、NOAELは1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。

妊娠ヒマヤンウサギ(各群11~12匹)に1%アラビアゴムに懸濁したL-HPC(ヒドロキシプロピル基を5~16%含む)(0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日)を妊娠6~18日間経口投与した。試験期間中の一般状態に投与に起因した変化は認められなかった。投与期間中、5,000 mg/kg 体重/日投与群では対照群に比べ軽度な体重増加抑制が認められたが、投与終了後は対照群と同様の推移を示した。妊娠29日に全母動物を帝王切開し、胎児を摘出した。着床前胚死亡率が5,000 mg/kg 体重/日投与群において有意に増加した。着床数は投与群で減少傾向を示したが、有意な差は認められなかった。生存胎児の平均体重でも群間に有意な差を認めなかった。全ての生存胎児について骨格及び内臓検査を行ったが、奇形の発生率は対照群を含む各群とも低く、対照群と投与群との間に差は認められなかった<sup>24)</sup>。以上から、NOAELは1,000 mg/kg 体重/日と考えられる。

#### ⑤遺伝毒性

細菌(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、WP2<sub>uvrA</sub>)を用いたHPC(156~20,000 µg/プレート)の復帰突然変異試験において、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった<sup>25)</sup>。

HPCに限らず、加工セルロースに関して変異原性を検索したデータは多くはないが、その他の類似のセルロースの変異原性に関して、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びセルロースガムについて、細菌を用いた復帰突然変異試験では、いずれも変異原性は認められないとの報告がある<sup>1)</sup>。また、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞(CHL/IU細胞)を用いた染色体異常試験及びICR雄マウスを用いた小核試験の結果は、いずれも陰性であったと報告されている<sup>26)</sup>。

HPCを用いた遺伝毒性試験データは限られているものの、同じく加工セルロースに分類されるヒドロキシプロピルメチルセルロースの*in vitro*及び*in vivo*試験では陰性の報告があり、またメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースは小核試験等の*in vivo*試験において投与液に添加され使用されていることなど類縁物質も含め総合的に判断すると、HPCは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を有するものではないと考えられる。

#### ⑥その他の動物試験データ

##### イ) 小腸運動に及ぼす影響

ddマウス(各群8匹)にL-HPC(500、1,000 mg/kg 体重)、アトロピン(5 mg/kg 体重)あるいは蒸留水を経口投与した後20分に50%の硫酸バリウム(0.2 mL)を経口投与した。硫酸バリウム投与20分後に屠殺して、幽門から盲腸

までの小腸を摘出し、幽門から硫酸バリウムの移動した距離と小腸の全長から移動度 (mobility) を比較検討した結果、対照とした蒸留水投与群に比べ、陽性対照としたアトロピン投与群では移動度の有意な低下が観察されたが、L-HPC 投与群では蒸留水対照群と同程度であったと報告されている<sup>27)</sup>。

#### ロ) 胃の潰瘍形成に及ぼす影響

24 時間絶食した雄性 Wistar ラット (各群 8 匹) に L-HPC (500、1,000 mg/kg 体重)、クロルプロマジン (5 mg/kg 体重) あるいは蒸留水を経口投与した後、Bollman ケージに 20 時間立位状態で固定して水温 28°C の水を張った水浴中に入れ、24 時間ストレスを加えた。その後屠殺し、胃の潰瘍数及び潰瘍インデックスとしてびらんの長さを測定した。平均潰瘍数は対照とした蒸留水投与群では 6.63 個であったが、クロルプロマジン投与群では 0.38 個と有意に減少しており、L-HPC 投与群では 500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 4.00 及び 4.50 個と低値を示したが、有意ではなかった。潰瘍インデックスにも同様の傾向がみられ、蒸留水投与群で 4.48 mm/ラット、クロルプロマジン投与群では 0.13 mm/ラット、L-HPC 投与群では 500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 3.00 及び 4.49 mm/ラットであった。以上から、L-HPC 投与による胃潰瘍形成阻害作用は認められないと報告されている<sup>27)</sup>。

#### ハ) 胆汁分泌に及ぼす影響

20 時間絶食した雄性 Wistar ラット (各群 8 匹) に L-HPC (500、1,000 mg/kg 体重)、デヒドロコール酸ナトリウム (300 mg/kg 体重) あるいは蒸留水を経口投与した。処置後 30 分から、カニューレーションにより 3 時間胆汁を採取した結果、デヒドロコール酸ナトリウム投与群で 1.31 mL で、対照とした蒸留水投与群の 1.28 mL に比べ増加傾向を示した。L-HPC 投与群では 500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.29 及び 1.30 mL で、対照群と同程度であったと報告されている<sup>27)</sup>。

#### ニ) 局所麻酔作用

雄性ニューージーランドウサギ (各群 3 匹) の左右角膜に 0.5 及び 1.0% L-HPC 溶液、陽性対照として 0.5% プロカイン溶液、陰性対照として生理食塩水 (0.2 mL) を投与し、その後 5、15、30 及び 120 分にマンドリン線を用いて 1.5~2.0 g の強さで角膜を 10 回刺激し、角膜反射による局所麻酔作用を評価した。陽性対照のプロカイン投与群では刺激時の角膜反射が投与後 30 分まで減少したが、L-HPC 投与群では局所麻酔作用はみられなかったと報告されている<sup>27)</sup>。

#### ホ) 眼粘膜刺激性試験

雄性ニューージーランドウサギ (各群 3 匹) の角膜に 0.5 及び 1.0% の L-HPC