

平成 14 年 7 月 30 日薬事・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〔抜粋〕
 (資料中の下線部は、報告書作成者における評価結果と思われる部分である。)

7. 安全性

安全性に関しては、メトキシ基とヒドロキシプロポキシ基の置換度が異なる高置換体、中置換体及び低置換体、また、粘度の違いにおいては、高粘度体及び低粘度体等の各種 HPMC を用いた各種毒性試験が実施されており、置換度及び粘度の相違による毒性の差はないことが確認されている。従って、以下の報告書では、被験物質間の毒性を比較する試験系を除き、被験物質の種類の詳細については省略した。

(1) 単回投与毒性試験

ラット 11 匹に対する強制経口投与試験では、4g/kg 体重の用量において投与に起因する影響は観察されなかった。また、ラット 67 匹及びマウス 138 匹に対する腹腔内投与試験においては、LD₅₀ 値はともに 5g/kg 体重であった。

dd 系雌雄マウスを用いて、高置換体 (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:28.1/HP:7.5) の HPMC 水溶液を 0.5 及び 1g/kg 体重の用量で強制経口投与した試験、また低置換体 (M:7.2/HP:4.3) HPMC については 50%含有固形食を 5 及び 10g/kg 体重の用量で自由摂取させた試験においては、各群とも投与後 1～2 日間軽度の下痢が認められ、雄の高用量群で 3 種全てに体重増加抑制が認められた。その他の一般症状については投与に起因する変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

(ア) 亜急性毒性試験

Wistar 系雄性ラット各群 5 匹に、0 及び 10%HPMC を 12 日間混餌投与した試験においては、盲腸の拡張及び盲腸、結腸内細菌数の有意な減少が認められた。

ラット雌雄各群 10 匹に、0、2、10 及び 25%HPMC を 30 日間混餌投与した試験においては、25%投与群で激しい下痢及び体重増加抑制が観察され、雄 3 匹、雌 6 匹が死亡した。10%投与群においても、軽度の体重増加抑制が観察されたが有意差は認められなかった。血液学的検査においては、25%投与群で赤血球数のわずかな低下が認められた。その他、臓器重量、病理組織学的検査等においては HPMC 投与に起因する変化は観察されなかった。本試験における無毒用量は 10%(5g/kg 体重/日) であると考えられた。

dd 系マウス雌雄各群 10 匹に、高置換体 (M:33.7/HP:10.6)、中置換体 (M:28.1/HP:7.5) 又は低置換体 (M:7.2/HP:4.3) の 3 種の HPMC を、0、20 又は 40g/kg 体重/日の用量で 2 ヶ月間混餌投与した試験においては、高置換体及び中置換体投与群において軽度な下痢が観察された。剖検の結果、投与群の腸管、特に結腸において流動性便の充満、拡張が観察されたが、本剤の浸透圧性緩下作用により惹起されたものと考えられ、また、その他体重、腸における病理組織学的検査等において明らかな影響は認められていないことから、HPMC 投与に起因する毒性とはみなさなかった。病理組織学的検査においては、肝細胞の壊死及び変性等の軽度の増加が観察されたが有意差はみられなかった。その

他、血液学的検査、尿検査及び臓器重量等においては投与に起因する変化は観察されなかった。本試験における無毒性量は 40g/kg 体重/日であると考えられた。

体重 11kg 及び 13kg のイヌ 2 匹に対して、HPMC を各々 25g/日、50g/日の用量で 52 日間混餌投与した試験においては、50g/日を投与したイヌでは下痢、約 1kg(約 7.7%)の体重減少及び赤血球数のわずかな減少がみられた。25g/日を投与されたイヌでは、HPMC 投与による影響は認められなかった。

約 6 ヶ月齢のウサギ雌雄各群 6 匹に、0、10 及び 25%HPMC を 30 日間混餌投与した試験においては、25%投与群で体重増加抑制傾向がみられたが、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査においては投与に起因する影響は認められなかった。25%投与群において観察された対照群と比べ約 22%の体重増加抑制に関しては、統計学的考察が行われておらず、本試験における無毒性量は評価できない。

(イ) 亜慢性毒性試験

Crj:CD(SD)IGS 系ラット雌雄各群 5 匹に、5、10 及び 20%HPMC 溶液を、505、1020 及び 2100mg/kg 体重/日の用量で 90 日間強制経口投与した試験においては、2100mg/kg 投与群では雌雄ともに投与開始 28 日以降で対照群と比べ体重の増加抑制がみられたが有意差はなく、下痢等の症状も認められなかった。血液学的検査では有意な変化として、雌 2100mg/kg 投与群でヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の増加及び活性化トロンボプラスチン時間の短縮、雄 2100mg/kg 投与群で白血球数の減少、雌 1020mg/kg 投与群でプロトロンビン時間の延長がみられたが、いずれも軽度な変化であり、他の試験では一貫して認められていないため、毒性所見とはみなさなかった。本試験における無毒性量は 2100mg/kg 体重/日と考えられた。

SD 系ラット雌雄各群 15 匹に、0、1 及び 5%HPMC を 90～91 日間混餌投与した試験においては、摂餌量に差はみられなかったが、雌の 1%投与群で対照群に比べ有意な体重増加がみられた。血液学検査では、雄 5%及び雌 1%投与群で赤血球数の有意な低下がみられたが、変化は軽度であり、用量相関性も認められなかったことから、毒性所見とはみなさなかった。その他、尿検査、病理組織学的検査等については投与に起因する影響は認められなかった(無毒性量 5%(2.5g/kg 体重/日)以上)。

ラット雌雄各群 10 匹に、0、1、3、10 及び 30%HPMC を 121 日間混餌投与した試験においては、30%投与群の雌雄で体重の有意な増加抑制、粘性便及び脱毛等がみられ、雄 4 匹、雌 6 匹が死亡した。病理組織学的検査では明らかな異常は観察されず、これらの死亡原因は栄養状態の悪化によるものとされている。10%投与群では雄にのみ軽度の体重増加抑制が認められたが、死亡例はみられず、一般症状、血液学的検査及び組織学的検査等においては投与に起因する影響は認められなかった。1 及び 3%投与群においては HPMC 投与による影響は観察さ

れなかった。本試験における無毒性量は 10%(5g/kg 体重/日)であると考えられた。

ラット雌雄各群 10 匹に、HPMC を各々 0、0.3、1、3、10 及び 20%の用量で、90 日間混餌投与した試験においては、20%投与群で雌雄ともに明らかな体重増加抑制及び食餌効率(摂餌量/体重増加)の有意な低下が観察された。また、雌雄各 3 匹が投与期間中に死亡したが、この死亡原因は不明とされている。10%投与群では雄において有意な体重増加抑制が観察された。本群においても雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、死亡原因はいずれも感染症によるものとされたが、雄の死亡例では腹部膨張と粘性便も観察されている。3%以下の用量では一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査等において HPMC 投与による明らかな影響は認められなかった。本試験における無毒性量は 3%(2.1g/kg 体重/日)と考えられた。

ラット雌雄各群 10 匹に、HPMC を各々 0、0.3、1、3、10 及び 20%の用量で、84 日間混餌投与した試験においては、20%投与群では雌雄ともに食餌効率の有意な減少及び雄において有意な体重増加抑制が観察された。また、本投与群では雄において死亡例が認められたが、死亡原因は感染症によるものとされている。10%投与群では雄において軽度の体重増加抑制が認められた。3%以下の用量では一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査等において HPMC 投与による明らかな影響は認められなかった。本試験における無毒性量は 10%(7.9g/kg 体重/日)であると考えられた。

SD 系ラット雌雄各群 10 匹に高粘度 HPMC(4000mPa・S)を、0、1、3 及び 10%の用量で、また雌雄 Wistar 系ラット各群 10 匹に低粘度 HPMC(10mPa・S)を、0、3 及び 10%の用量で 90 日間混餌投与した試験においては、高粘度群及び低粘度群ともに 10%投与群で軽度の軟便及び多量の便がみられ、雄では有意ではないが軽度の体重増加抑制がみられたが、軟便及び多量の便については、本剤の浸透圧性緩下作用により惹起されたものと考えられ、また、その他体重、腸における病理組織学的検査等において明らかな影響は認められていないことから、HPMC 投与に起因する毒性とはみなさなかった。その他、生存率、体重、血液学的検査及び組織学的検査等については、各群とも投与に起因する影響は観察されなかった。本試験における無毒性量は 10%(8.8g/kg 体重/日)以上と考えられた。

ビーグル犬雌雄各群 4 匹に、0、1 及び 5%HPMC を 90 日間混餌投与した試験においては、摂餌量、体重、血液学的検査、臓器重量及び組織学的検査等においては HPMC 投与による明らかな影響はみられなかった。(無毒性量 5%(0.8g/kg 体重/日)以上)。

ビーグル犬雌雄各群 2 匹に、0、2 及び 6%HPMC を 90 日間混餌投与した試験においては、いずれの群においても、生存率、体重、摂餌量、血液学的検査及び組織学的検査等に投与に起因する影響は認められなかった。(無毒性量 6%(0.96g/kg 体重/日)以上)。

(ウ)慢性毒性 / 発がん性併合試験

ラット雌雄各群 10 匹に、20 及び 25%HPMC を1年間混餌投与した試験では、用量に相関した体重増加抑制が認められ、25%投与群では雄 3 匹、雌 2 匹、20%投与群では雄 1 匹、雌 4 匹が死亡した。その他、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査等においては、HPMC 投与に起因した明らかな影響は認められなかった(無毒性量 20%(10g/kg 体重/日)未満)。

ラット雌雄各群 50 匹に、0、1、5 及び 20%HPMC を2年間混餌投与した試験においては、20%投与群で雌雄ともに赤血球数とヘモグロビン値のわずかな低下、また、雄で約 30g(約 10%)の体重増加抑制が観察された。発がん性は認められなかった。本試験における無毒性量は 5%(2.5g/kg 体重/日)であると考えられた。

イヌ各群 2 匹に、HPMC を 0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0g/kg 体重/日の用量で1年間混餌投与した試験においては、尿検査、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査等において、HPMC 投与による明らかな影響はみられなかった(無毒性量 3.0g/kg 体重/日以上)。

(3)変異原性試験

微生物 (*Salmonella typhimurium*TA98、TA100、TA1535、TA1537、*Escherichia coli* WP2 *uvrA* 等)を用いた復帰突然変異試験においては、HPMC は 5、15、50、150、500、1500 及び 5000 μ g/プレート の用量及び 156、313、625、1250、2500 及び 5000 μ g/プレート の用量において、代謝活性系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

ほ乳類培養細胞 (CHL/IU 細胞)を用いた染色体異常試験においては、HPMC は 500、1000 及び 2000 μ g/ml の用量において、代謝活性の有無及び処理時間の長短にかかわらず、染色体異常を誘発しなかった。

Crj:CD-1(ICR)系雄性マウスに、HPMC を 100、200 及び 400mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回、連続 2 日間強制経口投与した骨髓小核試験においては、マウス赤芽球に対する小核の誘発は認められなかった。

(4)抗原性試験

HPMC の水酸基 1.1%に炭素数 16 または 18 の炭化水素基を付加させ、疎水性及び粘度を上昇させた修飾 HPMC (hydrophobically modified HPMC ; HM-HPMC)について、0.3%の用量でアジュバントとともに Hartley 系雄性モルモットに皮内投与し、6 日後に 48 時間閉塞塗布による二次感作を行い、二次感作から 2 週間後に HM-HPMC を 24 時間閉塞塗布した皮膚感作性試験においては、HM-HPMC による皮膚反応は認められなかった。

Hartley 系雄性モルモットに、精製水とアジュバントを皮内投与後、角質層を剥離した投与部位に 3%HM-HPMC を塗布し、10J/cm² の UV を照射する光感作を 1 日 1 回、5 日間続け、感作開始 20 日間後に 3%HM-HPMC を塗布し、UV 照射を行った光感作性試験においては、HM-HPMC 投与群に皮膚症状は観察されな

かった。

(5) その他の試験

その他の試験としては、催奇形性試験の結果概要、HPMC の酢酸及びモノコハク酸の混合エステルである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)を用いて実施された繁殖試験 / 催奇形性試験成績等が示されている。

催奇形性試験 - ラットにおいて、交配直後から器官形成期まで、0.5%HPMC を 1%ポリソルベート 80 存在下または非存在下で強制経口投与した試験においては、母体に対する毒性は認められなかったが、胎児においてはポリソルベート 80 の存在下及び非存在下の両群において横隔膜ヘルニアが観察された。ウサギを用いて、0.5%HPMC を 0.1%ポリソルベート 80 の存在下で強制経口投与した試験においては、母体、胚及び胎児に対する毒性は認められなかった。

繁殖試験 / 催奇形性試験 - SD 系ラットに、HPMCAS を 625、1250 及び 2500mg/kg 体重の用量で経口投与し、母体への影響及び F₁、F₂ 世代への影響等を検討した試験においては、生存胎児の骨格形成状態、F₁ 世代の離乳期の臓器重量等に有意な変化がみられるものもあったが、用量相関性はみられず、HPMCAS 投与による明らかな影響は認められなかった。

上記を含め別紙 1 に示した試験成績が提出されている。

調査会においては、提出された試験成績の中には毒性学的な評価には不適當なものも存在すること、また、催奇形性試験及び繁殖性試験に関してはデータが不足していること等、一般食品に対する添加物として評価するためにはさらなる試験成績が必要であることを指摘した。しかし、評価可能であった試験成績については「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ついて」(平成 13 年 3 月、食発第 115 号厚生労働省医薬局食品保健部長通知)で添付を要求する試験成績を満たしていること、且つ、HPMC は医薬品としての使用経験があり、これまでに安全性に関する特段の問題は生じていないこと、さらに本品は体内にはほとんど吸収されないと考えられることから、保健機能食品に係るカプセル剤及び錠剤用途に使用を限定する場合にあっては、これらをもって評価可能であると判断した。

各試験において、高用量群で下痢、体重増加抑制及び赤血球数の減少等が散見されたが、下痢については HPMC が非吸収性の高浸透圧性高分子であることから、本品が腸にとどまることにより浸透圧性下痢を惹起したものと推定され、体重増加抑制は下痢に伴う変化と考えられた。このため、これらの変化は本品の物理学的性質に起因するものと評価し、軽度な下痢及び軽度な体重増加抑制については毒性とみなさなかった。赤血球数減少等の血球系への影響に関しては、いずれも軽度な変化であり、明確な用量依存性も認められないことから、毒性学的意義は乏しいものと判断した。