

2023年6月20日版

5

メチルセルロースの使用基準
改正に関する概要書

10

15

信越化学工業株式会社

20

目次

	1.本要請の目的と必要性	3
	2.起源又は発見の経緯および外国における使用状況に関する資料	4
5	(1) 起源又は発見の経緯	
	(2) 外国における使用状況	
	2-1.物理化学的性質及び成分規格に関する資料	8
	(1) 成分規格に関する考察	
10	(2) 製造工程に関する考察	
	(3) 食品添加物の安定性	
	3.有効性に関する資料	10
	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	
15		
	4.安全性に関する資料	17
	(1) 毒性に関する資料 1	
	(2) 毒性に関する資料 2	
	(3) 体内動態に関する資料	
20	(4) ヒトにおける知見に関する資料	
	(5) 食品添加物の一日摂取量に関する資料	
	5.使用基準案に関する資料	38
25	6.参考資料	41

1. 本要請の目的と必要性

メチルセルロース(Methylcellulose, CAS RN[®] 9004-67-5)は、昭和 35 年(1960 年)9 月 10 日に食品添加物に指定されて、現在食品添加物公定書第 9 版に記載されているセルロース誘導体(セルロースエーテル類)であるが、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(以下 CMC-Na)、カルボキシメチルセルロースカルシウム(以下 CMC-Ca)、及びデンプングリコール酸ナトリウムの一種以上と併用する場合にあっては、それぞれの使用量の和が食品の 2.0 %以下でなければならない、という使用基準が設けられている。この使用基準が設けられた背景は明確になっていないが、同様の食品添加物であるカルボキシメチルセルロースナトリウムが昭和 27 年(1952 年)2 月に認可された際に、昭和 27 年 3 月 7 日衛発第 186 号において 2%という使用基準が設けられ、その理由として「繊維素グリコール酸ソーダ(カルボキシメチルセルロースナトリウム)は、栄養上何等価値のないものであって、これを過量に用いることは、食品の品質低下を来すものであって、食品衛生法上厳に警戒しなければならないところであるので、十分注意されたいこと。その使用限度を 2%と定めたのは、アルギン酸ソーダ、寒天等と大体その使用量をそろえたものであること」との記載がある。メチルセルロースの使用基準についても、これに倣い、メチルセルロース自体の安全性が懸念されて設定されたものではないことが推測される。

このメチルセルロースはアメリカやヨーロッパ、オーストリア、インド、アジア各国でも食品添加物として認可されているが、メチルセルロースの食品への使用量については、ほとんどの国において使用基準がなく使用できる。

また FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA)では、1989 年の第 35 回会議において、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(以下 HPC)、CMC-Na、CMC-Ca、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下 HPMC)、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースとともに、毒性は認められないとの結論に基づき、一日摂取許容量(ADI)は特定しない(Not Specified)と結論された。

我が国では、類縁の HPMC が 2003 年 6 月 26 日に食品添加物として指定されたが、使用量については使用基準が定められなかった。*

メチルセルロースは使用基準があるために、海外で使用されている用途、及び国内で必要とされている用途に使用することが不可能であることから、メチルセルロースの使用基準を削除することを要請する。

*現在は、アルギン酸ソーダ(アルギン酸ナトリウム)、寒天に使用基準はありません。

**指定当初は、「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」という、使用用途に関する限定はあったが、2007 年 2 月 27 日に上記使用基準が廃止されております。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料

(1) 起源又は発見の経緯

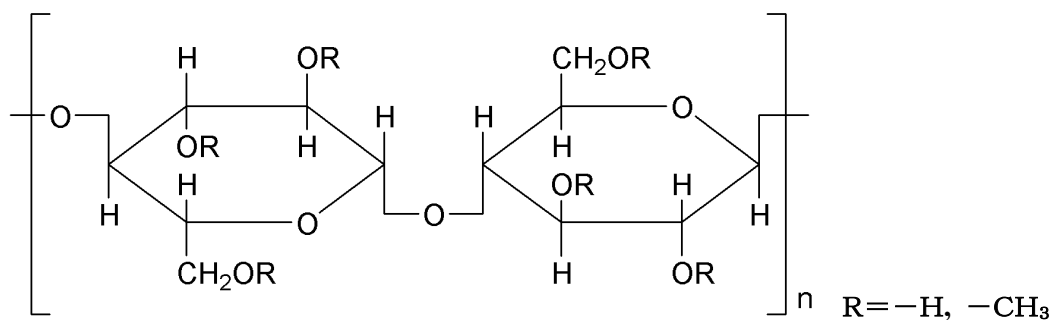
メチルセルロースは、セルロース繊維を、水酸化ナトリウム、塩化メチルと反応させることで、セルロースの水酸基の一部を、メチル基に置換し、その後、精製、粉碎されることにより調製される、セルロースメチルエーテルである。メチル基置度とポリマー鎖長(メチルセルロースの場合は水溶液粘度に影響する)には複数種類がある【1】。

メチルセルロースの出発原料であるセルロースは、植物細胞壁の主要構成成分【2】で植物体の1/3を占めており、地球上で最も多い炭水化物である【3】。セルロースは酸や消化酵素により加水分解されにくく、吸水性を示す。セルロース分解酵素セルラーゼは、カビや細菌、高等植物の種子の発芽時、反芻動物のルーメンの菌叢などに広く分布している。セルラーゼはヒトの消化酵素には含まれていないが、食物中のセルロースは腸内細菌により一部分解される【2】。

メチルセルロースは、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、HPC、HPMC などとともに精製パルプを原料とする加工セルロースに分類され、これらは増粘剤、懸濁剤、フィルム形成剤、安定剤、乳化剤、皮膚軟化剤、結合剤、水分保持剤として、多様な医薬品、食品、化粧品、日用品等に使用されている【1】。

加工セルロースの使用の歴史は古く、1972年には、セルロース及びその誘導体の食品添加物としての安全性に関して、1920年～1972年の公表論文が概説されている他、メチルセルロースはFDAにより§182.1480においてGRAS(Generally recognized as safe)と認められており【4】、日本においても昭和35年9月10日に厚生省令第二七号において食品添加物として指定されている(規則別表第1の添加物)【5】。

以下にメチルセルロースの化学構造式を示す。



メチルセルロースは上記の構造が繰り返された、ポリマーであり、水溶液の粘度はポリマーの重合度に依存している【6】。メチルセルロース2%水溶液の密度はほぼ1である。そのため、動粘度の値はほぼ粘度と等しくなる。食品添加物として一般的に使用されているメチルセルロースは、2%水溶液の濃度の動粘度が4 mm²/s～110000 mm²/sの範囲のものであり、分子量は約1万～約50万程度である。

(2) 外国における使用状況

イ) メチルセルロースの諸外国における認可状況について

表1に、諸外国における、メチルセルロースの食品添加物としての認可状況についてまとめた。メチルセルロースは米国、欧州を始めとする多くの国で食品添加物として認可されている。なお、表1は日本食品添加物協会発行『新世界の食品添加物概説 第2版』(2016)の各国別の一部の情報を一覧にまとめたものである【7】。

また表2に、日本及び主要国(米国・欧州連合、オーストラリア/ニュージーランド、またJECFAにおけるコーデックススタンダード(GSFA))における使用基準についてまとめた。

表1表に記載の国で添加量に関する使用制限があるのは、日本のみである。

表1. 諸外国における、メチルセルロースの認可状況

- : 食品添加物として使用できる
- ×: 食品添加物として使用できない

エリア	認可状況	特記事項
中国	○	CNS 番号:20.043
インド	○	
オーストラリア/ニュージーランド	○	FSANZ コード:461
欧州連合(EU)	○	E 番号:E461
カナダ	○	
米国	○	CFR 番号 182.1480 多目的 GRAS 食品物質【4】
GSFA (JECFA 評価)		ADI 特定しない、食品とみなせる。

表 2. メチルセルロースの主要国(米国、欧州連合、オーストラリア)における使用基準及び GSFA

	(参考)日本【8】	米国【9】	欧州連合【10】	オーストラリア/ニュージーランド【11】	GSFA【12】
認可状況・使用用途		使用制限は特に無い。 GRAS 物質として認められ【4】、GMP(Good Manufacturing Practice)のもと、使用が認められている。	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。	認可されている	賦形剤 乳化剤 安定剤 増粘剤 グレーズ剤
使用量に関する制限	メチルセルロースの使用量は、食品の 2.0 % 以下でなければならない。ただし、メチルセルロースをカルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム又はデンプングリコール酸ナトリウムの1種以上と併用する場合には、それぞれの使用量の和が食品の 2.0 % 以下でなければならない。	製造規範(GMP)に従い、意図する用途に使用したとき、その用途で一般的に安全とみなされる。(最高使用量を規定しない)	“quantum satis”(必要量)加えることができる。(最高使用量を規定しない)	スケジュール II に記載され、最大使用濃度の制限が無く、使用できる。	Codex stan 192-1995 にて Table3 (GMP に従って、制限なく使用できる)に記載されている。

*引用文献【10】の Table 1 参照

食品添加物を含むことが禁止されている食品のリストは下記のとおり(付則II・パートA表1)(原材料に認められる添加物が、最終製品である複合食品まで持ち越されて存在することを認めるキャリーオーバー原則の規定の適用が除外され、添加物を含むことは一切認められない)。

1. 未処理の食品(肉調整品を除く)
2. 蜂蜜

3. 乳化されていない動・植物由来の油脂
4. バター
5. 味付けされていない低温殺菌乳および滅菌乳(超高温殺菌乳を含む)、味付けされていない低温殺菌のプレーンクリーム(低脂肪クリームを除く)
- 5 6. 味付けされていない発酵乳製品(発酵後に加熱処理されていないもの)
7. 味付けされていないバターミルク(滅菌バターミルクを除く)
8. 天然のミネラルウォーター、水源水およびその他すべてのびん詰めないしパック入りの水
9. コーヒー(味付けされたインスタントコーヒーを除く)、コーヒー抽出物
10. 味付けされていない葉茶
- 10 11. 砂糖
12. 乾燥パスタ(グルテンを含まないもの、および／または、低蛋白食向けのものを除く)

ロ)メチルセルロースの具体的な使用食品について

現在国内・海外で主に使用されているメチルセルロースの用途とその目的について、まとめた。

15 ①オニオンリング・加工ポテト・肉代替食品・アレルギー対応食

メチルセルロースの水溶液は加熱時にゲル化して結着性を示すため、オニオンリングのような成型加工食品、ポテトスナックに添加すると、油調時にバインダーとなり、保形性を向上させる。また、ベジタリアンソーセージや、ベジタリアンハンバーガーのパテ部分、その他動物性タンパク質摂取を制限した患者用の肉代替食品に、結合剤として使用され、良好な食感の付与、加熱時の安定性を向上させる。また、アレルギー対応食品においては、
20 常温時の増粘性と加熱時の熱ゲル化性を利用してグルテン代替材として機能する。

②アイスクリーム

メチルセルロースの水溶液は界面活性があり、また起泡安定性に優れるために、アイスクリーム製造時の安定剤として使用されている。同様に冷凍のホイップクリームやカスタードクリームの安定剤としても使用されている。

③フィリング(製パン用フラワーペーストや、クリームコロッケなど)

25 メチルセルロースの水溶液は加熱時にゲル化して増粘するため、フィリングに添加をすると、加熱調理時にフィリングの粘度が低下せず、パンクを防止するため、製造時の歩留まり向上や、調理食品の美観を向上させる。

メチルセルロースの水溶液は、常温時の増粘性と加熱時の熱ゲル化性を利用して、グルテンフリー製品

④バター

30 メチルセルロースの水溶液は、油調時にゲル化するので、バターに添加するとゲルが油や水に対してのバリアーとなり、吸油を抑制し、また食材の水分を維持して良好な食感を付与する効果がある。

⑤耐熱性ソース

メチルセルロースの水溶液は界面活性に優れるため、常温では乳化安定剤として機能する。さらに加熱した際には乳化状態を維持したままゲル化するので、加熱による乳化崩壊を防ぐことができる。

⑥チルド麺

35 メチルセルロースの水溶液は付着性が少ない為に、チルド麺にコーティング剤として使用すると麺のほぐれ性が良くなる。

⑦缶詰

40 メチルセルロースの界面活性により、缶詰のシロップ(みかんの缶詰やたけのこの水煮缶詰)に微量添加することで、シロップ白濁の原因であるヘスペリジン、チロシン結晶の析出が抑えられる為、シロップの白濁を防止することができる。

⑧サプリメント錠剤、顆粒

メチルセルロースの水溶液はフィルム成型性に優れるため、サプリメントのコーティング剤として使用されている。

コーティングをすることで不快な味やにおいのマスキング、着色剤を併用することによる識別性の向上、摩損による粉化防止に役立つ。

また、メチルセルロースの粉体は、圧縮成形性に優れるため、結合剤として使用すると高硬度、低摩損の錠剤、顆粒が得られる。

5 ⑨錠菓

メチルセルロースの粉体は、圧縮成形性に優れるため、結合剤として使用すると高硬度、低摩損の錠剤が得られる。

ハ)メチルセルロースの JECFA における安全性評価・成分規格について

10 ①国際機関等における安全性評価

(1)JECFA における評価結果

メチルセルロースは第 7 回(1964 年)JECFA 会合にて初めて評価された後、第 10 回(1967 年)、第 17 回(1973 年)、第 25 回(1981 年)、第 28 回(1985 年)、第 35 回(1989 年)会議で再評価された。ADI を「特定しない」(not specified)としている。

15 (1)-①第 7 回 JECFA 会合での評価【13】

これまで検討していた CMC-Na に加えて、メチルセルロースもセルロース誘導体のひとつとして評価した。メチルセルロースの ADI(Unconditional acceptance)として 0-30 mg/kg 体重を提唱した。また、メチルセルロースの規格および毒性について評価しており、その中で、人にメチルセルロースを投与した際の実験結果についても紹介しているが、異常は報告されなかった、としている。

20

(1)-②第 10 回 JECFA 会合での評価【14】

全てのセルロース誘導体はその代謝経路や胃腸管から吸収されない点で類似しており、ADIは総セルロースエーテル類として設定出来ると評価した。ADI(Unconditional acceptance)は総セルロース誘導体(メチルセルロース以外に HPMC, CMC-Na, メチルエチルセルロース(MEC))の総量として 0-30 mg/kg 体重/日 と設定した。この値は、食事療法において、またはカロリー制御の目的で使用する場合(Conditional)には、設定したADIを超えても良いとした。

25

(1)-③第 17 回 JECFA 会合での評価【15】

ADI(Unconditional acceptance)がセルロース誘導体(Modified cellulose)(HPC、HPMC、メチルセルロース、MEC、CMC-Na)の総量として、0-25mg/kg 体重/日と設定され、この値は、食事療法において、これらの添加物のカロリーが無いという特徴を活用する事を主な目的として使用する場合には、設定した ADI(Conditional)を超えても良いとした。

30

メチルセルロースについて、ヒトへの投与した数件の試験の結果より、JECFA の結論として、消化管からほとんど吸収されないと結論付けた。

35

(1)-④第 35 回 JECFA 会合での評価【16】

第 26 回会合および第 27 回会合で加工セルロース(エチルセルロース(EC)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース、HPMC、メチルセルロース、MEC、CMC-Na)として評価した。これまでのデータに加えて、メチルセルロースおよび CMC-Na の、ラットにおける盲腸での毒性試験や催奇形性、宿主経由試験、変異原性等が評価された結果、加工セルロースの毒性は低いと認められた。

40

メチルセルロースを始め、その他のセルロース誘導体について長期投与試験及び発がん性試験が行われ、いずれにおいても変異原性や発がん性は認められていない。繁殖毒性、催奇形性試験でも毒性は認められていない。

ヒトに関する新しい報告では 5g/人/日で加工セルロースによる緩下作用を示している。より高用量では、下痢を

訴えた被験者と便秘を訴えた被験者がいると報告されている。ヒトにおける試験では 30g/人/日を超える投与を行っていないが、一般に、一日あたり 30g が食物繊維全体の安全上摂取量として推奨されている。

以上の結果より、JECFA は、これらの加工セルロースについて、ADI は「特定しない」(not specified) と評価している。但し、これらセルロース誘導体を食品添加物として使用する場合には、緩下作用を考慮に入れる必要があるとしている。

それ以降、JECFA によるメチルセルロースの安全性に関して、評価は行われていない。【17】

②EUにおけるメチルセルロースの評価

欧州の食品科学委員会(SCF)は、1994年に5種の加工セルロース(メチルセルロース、HPMC、HPC、CMC-Na、EC)について、第35回JECFAの評価を受けたレビューを行った。欧州食品委員会は、JECFAで加工セルロースのグループADIが「特定しない」(not specified)と決定された事をうけ、また30g/日以上摂取した場合に見られる便秘・下痢などの症状も、難消化性の食物繊維を摂取したときに通常見られる症状の範囲であると判断(臨床上重要な下痢を引き起こすことはない)し、現在一般的に摂取されている量は、このADIの範囲に納まることから、5種の加工セルロースのADIを「特定しない」(not specified)とした。これは、セルロース誘導体の添加量が0.2-3.0%程度である通常の食品についてであり、緩下作用を持つこれらの食物繊維が、栄養評価に与える影響については更に議論が必要であると評価した。【18】

また、2018年にはEFSA(European Food Safety Authority)がメチルセルロースを含む加工セルロース、また結晶セルロースのような未加工セルロースについて再評価を行った。EFSAは、報告されている用途及び摂取量においては食品添加物として使用する際に安全性に懸念が無く、ADIを「特定しない」(not specified)、と再度結論付けた。またセルロース類の総摂取量の目安として、1日あたり、約660-900mg/kg bwを示した【19】。

③アメリカにおけるメチルセルロースの評価

メチルセルロースは、21CFR Part 182 (§ 182.1480)において、GRAS(Generally recognized as safe)物質として位置づけられている。【4】そのため、更なる安全性の評価等は行われていない。

2-1. 物理化学的性質及び成分規格に関する資料

(1)成分規格に関する考察

メチルセルロースは第9版食品添加物公定書【8】に記載され、下表にまとめたようにJECFA規格【17】とその成分、純度などにおいて同等であるため、申請者は成分規格の変更は申請しない。

	第9版食品添加物公定書	JECFA 規格*
名称	メチルセルロース	Methylcellulose
含量	メキシ基 25.0~33.0%	メキシ基 25~33%
性状	白~類白色の粉末又は繊維状の物質で、においが無い。	白色又は淡黄白色又は灰色で、味及びにおいがなく、細粒又は繊維状又は粉末。
確認試験	(1) 溶解性 加熱で白濁・沈殿。冷却で糊状 (2) アントロン 炭水化物の定性	A.溶解性 B.起泡性 C.硫酸銅または硫酸アンモニウムによる沈殿生成
純度試験	(1) 動粘度 100 mm ² /s 以下 表示の 80-120% 100 mm ² /s 以上 表示の 70-140%	鉛:2 mg/kg 以下

	(2) 塩化物 Clとして0.57%以下 (3) 硫酸塩 SO ₄ として0.096%以下 (4) 鉛 Pbとして2μg/g以下 (5) ヒ素 Asとして3μg/g以下	
乾燥減量	8.0%以下	10%以下*
強熱残分	1.5%以下	1.5%以下*
定量法	ヨウ化水素酸によりメチル基をヨウ化メチルに誘導し、臭素により酸化. 過量の臭素をチオ硫酸ナトリウムにより定量する.	GC

*乾燥減量などは純度試験に分類されているが、食品添加物公定書の項目に合わせて比較した。

(2) 製造工程に関する考察

5 メチルセルロースは高純度パルプを出発原料とし、水酸化ナトリウムと処理することでアルカリセルロースとした後、塩化メチルと反応させることで、粗メチルセルロースを得る。その後、副生成物である塩化ナトリウム及びメタノールをメチルセルロースが熱水に溶けない性質を利用して、熱水によりメタノールおよび塩化ナトリウムを除去して精製し、乾燥、粉碎することで粉末状の製品を得る。【1】

10 反応工程は非常に単純な1工程の反応であり、メーカーによる反応プロセスの違いは無い。信越化学工業と同様に食品添加物適合規格のメチルセルロースを製造している他製造会社でも、製造工程・使用試薬は同じである。反応試薬の塩化メチルは毒性ガスに分類されるものの、その沸点は-24.2℃であり、多量の熱水による洗浄工程、その後の乾燥、粉碎工程において殆ど揮発により除去され、製品では検出限界以下で、塩化メチルが検出されることは無い。

15 主要な副生成物の塩化ナトリウムは、食品添加物公定書の純度試験の(2)塩化物の規格値 0.57 % 以下で管理されており、品質上の問題は見られない。もう一つの主要な副生成物のメタノールは、沸点 64.7℃で蒸気圧も高く、そのほとんどは反応工程で排気され製品には含まれない。反応後に僅かに含まれるメタノールに関しても精製工程の熱水 (90℃以上) により除去され、製品中にはほとんど残存しない。

以上のように、メチルセルロースの品質は、熱水による精製工程があるため、メーカー間で差が無く、十分な洗浄が行われているかどうかは、強熱残分の規格値により担保されていると考えられる。

20 (3) 食品添加物の安定性【20】

メチルセルロースは非イオン性の水溶性高分子で化学的に極めて安定である。吸湿性があるためにその包装形態により、品質保証期限が変わるが、通常、製造後1年以上である。メチルセルロースの水溶液はpH 3～11の広い範囲で良好な増粘性を示し、カビの繁殖が無ければその粘性は、中性域では長期間安定である。

3. 有効性に関する資料

(1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

2(2)で挙げられている使用例の中から、各種技術資料・論文・特許より、メチルセルロースの食品添加物としての有効性を検討した。

- 5 なお本申請は、メチルセルロースの使用限定(食品に対して 2.0 %以下)改訂の申請であることに基づき、メチルセルロースが、2.0 %以上の添加が必要になる例についてのみ例示した。

イ) 成型食品へのメチルセルロースの応用

- 10 メチルセルロースを含む食品バインダーミックス(成型用製剤)は、野菜、穀物、ナッツ類、種子、魚、甲殻類、調理/変性肉、および乳製品等を成型する際に非常に好ましい外観、テクスチャーおよび風味を有する。

実験: 成型ポテト

粉体混合により、次のようなバインダーミックスを作った。

バインダーミックスの処方(重量%)

	例1		例2	
乾燥ポテトパウダー	41		59	
メチルセルロース*	20	20%	2	2%
砂糖	26		26	
塩・スパイス	13		13	
計	100		100	

- 15 * メチルセルロースは信越化学工業社製 メトローズ®MCE-15 を用いた。

次に、上記バインダーミックスを、次のような処方で、成型野菜を作成した。

成型ポテトの処方

マッシュポテト	97.5
バインダーミックス(メチルセルロース 20%)	2.5

20

マッシュポテトに、上記バインダーミックスを加え、よく混合した後、冷蔵庫にて一晩冷却した。所定の形に成型して、180°Cの油で揚げた。

結果

- 25 メチルセルロースの添加量が、全系に対して 0.05 %である例 2 は、油で揚げた瞬間にポテトの形が崩れて製品にならなかった。

メチルセルロースの添加量が全系に対して 0.5 %である例1は、油で揚げている間にメチルセルロースが成型性を発揮し、形を保持した。食感も良好であった。

30



例 1



例 2

現在日本で、消費者が実際に食する形態においては、加工された冷凍ポテトであるため、メチルセルロースの添加量は 0.5 %程度である。

35

しかし欧米においては、個人家庭でもこのような加工ポテトや加工オニオンリングを調理できるように、メチルセルロースを含んだ“バインダーミックス”がスーパーマーケットなどで市販されており、この形態においては、メチルセルロースの添加量が 2.0 %を大きく超える。

ロ)グルテンフリー製品用改良剤

メチルセルロースは常温で粘性を発揮し、焼成時にゲル化することから、グルテンフリー製品のグルテン代替剤として使用されている。製品の形態は色々あるが、パンのように既に食される形で売られているもの、製パン用ミックスとして売られているもの、グルテン代替材として売られているものがある。

実験:グルテンフリーパン

粉体混合により、次のような、製パン用プレミックスを作った。

	例 1		例 2	
米粉	300g		300g	
コーンスターチ	200g		200g	
メチルセルロース	21g	3.8%	10g	2.0%
計	521g		510g	

メチルセルロースは信越化学工業社製 メトローズ®MCE-15 を用いた。

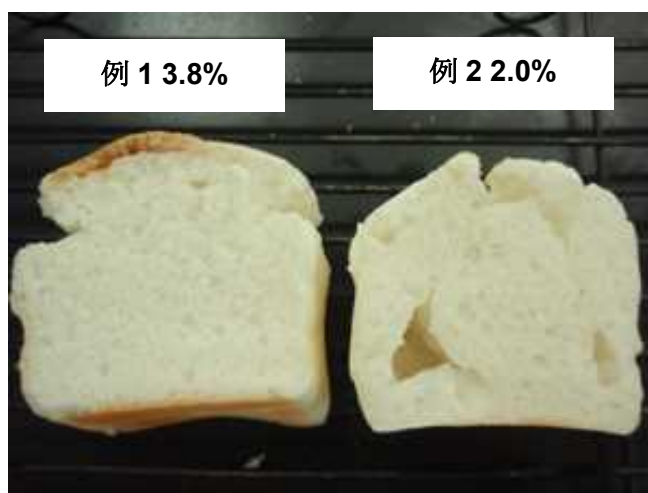
上記ミックスに下記原料を混ぜ、通常の製パン工程と同様に、発酵させて、焼成した。

	重量%
上記製パン用プレミックス	上記
砂糖	40 g
塩	10 g
スキムミルク	20 g
インスタントドライイースト	5 g
オリーブオイル	20 g
水	550 g

結果

メチルセルロースの添加量が、製パンミックス中に 2.0%(全系に対して 0.9%)である例2は、右記写真の様に、メチルセルロースの添加量が少ない為に焼いている間に十分なゲル強度を出すことができず、内部に大きな気泡ができてしまった。

メチルセルロースの添加量が、製パンミックス中に 3.8%(全系に対して 1.8%)である例1は、小麦のパンと同様のボリューム食感になり、内部の気泡も均一であった。



パンとして食するときには、メチルセルロースの添加量が 2.0%を超えることはあまりないが、製パン用ミックス、またはグルテン代替材として販売されるときには、メチルセルロースの添加量が 2.0%を超えることもありえる。

実際に欧米では、メチルセルロースを含んだ製パン用ミックスや、“Gluten-Substitute (グルテン代替)”が、販売されている【21】。



豪州での製品例

ハ) 卵代替剤

メチルセルロースは、加工セルロースでありながら、常温で粘性を発揮し、焼成時にゲル化して、卵を過熱した際の挙動に似ていることから、卵アレルギー患者のための卵代替剤として使用されている。

実験: 卵白代替

メチルセルロースの水溶液を、卵の白身及び卵の黄身の代替品として用いる場合、卵白及び卵黄と同様の粘性、熱ゲル化性を示すのに必要な、メチルセルロース水溶液の濃度を求めた。

室温 (20 °C) での卵の白身、黄身の粘度と同様程度の粘度を 2%水溶液で示すメチルセルロースの粘度グレード品について、加熱 (90 °C) した時の熱ゲル強度を卵の加熱 (90 °C) ゲルの強度と比較検討した。

卵の黄身の場合

メチルセルロース水溶液濃度	卵の黄身	メチルセルロース水溶液*		
		1%	2%	3%
常温での粘度/ mPa·s	451		450	
加熱時の熱ゲル強度/ g/cm ²	1019	53.6	317	898

*メチルセルロースは信越化学工業 メトローズ® MCE-400 を用いた

メチルセルロースの添加量が 2%では卵の黄身を加熱した際のゲル強度に及ばなかったが、添加量を 3%とすることで、卵の黄身を加熱した際のゲル強度と同程度になった。

卵の白身の場合

メチルセルロース水溶液濃度	卵の白身	メチルセルロース水溶液*		
		1%	2%	3%
常温での粘度/ mPa·s	52		100	
加熱時の熱ゲル強度/ g/cm ²	232	22.7	200	645

*メチルセルロースは信越化学工業 メトローズ® MCE-100 を用いた

メチルセルロースの添加量が 2%では卵の白身を加熱した際のゲル強度に及ばなかったが、添加量を 3%とすることで、卵の白身を加熱した際のゲル強度を上回った。

結果

メチルセルロースを卵代替剤として用いる場合、卵の黄身の場合も卵の白身の場合も、メチルセルロースの添

加量が 2 %では加熱時に卵と同程度のゲル強度を発揮せず、2% 以上の添加が必要であることがわかった。

実際に欧米では、メチルセルロースを含んだ“Egg-Substitute (卵代替)”が、販売されている【22】。



5 ニ) 粒コーティングへの応用－1【23】

メチルセルロースの水溶液はフィルム成型性に優れるため、粒状食品(錠剤や顆粒など)のコーティング剤として使用されている。コーティングをすることで不快な味やにおいをマスキングし、識別性を高める、摩損による粉化を防止する等のメリットが得られる。

特にメチルセルロースの水溶液は付着性が低い為に、粒径の小さな粒(顆粒など)のコーティングに適している。

15 実験: 粒コーティング

メチルセルロース(表示粘度 4 mPa・s*)、および HPMC(表示粘度 6 mPa・s**)を、ポリマー濃度が 7.0% になるように溶解してコーティング液を作成し、顆粒(16 メッシュオンが 1.0%)に、ポリマーで 8%となる量をコーティングし、コーティングによる凝集を調べた。

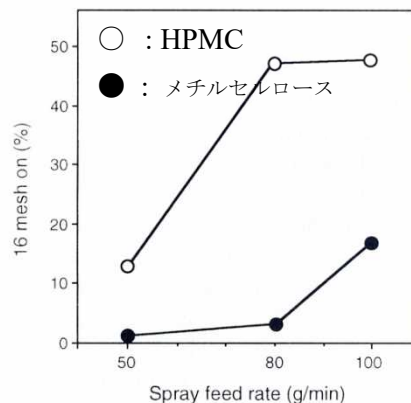
また計算により必要とされるメチルセルロースの量を求めた。

*信越化学工業社製 メトローズ®MCE-4

**信越化学工業社製 メトローズ®SE-06

20 結果

25 右に、スプレー速度と、凝集率(16 メッシュオンした顆粒の割合)の関係を示した。HPMC の場合、溶液の付着性が強いために、凝集率が高くなるが、メチルセルロースの場合、溶液の付着性が低いのに加えて、粒に溶液がスプレーされた際にメチルセルロースの水溶液がゲル化するので、より付着性が低くなり、凝集を抑えることができた。メチルセルロースは他のフィルムコーティング剤に比べて、粒径の小さな粒のコーティングに最適であった。



30 スプレー速度と 16 メッシュオンした粒の割合の関係

35 また、本例の粒は、平均粒子径約 1 mm であり、顆粒とメチルセルロースの比重を約 1 としてコーティング被膜の膜厚を概算すると、メチルセルロース 2%コーティングした際の顆粒表面における膜厚は、以下のように計算できる。

$$\text{粒の表面積: } 4\pi r^2 = 4 \times 3.14 \times (0.5 \text{ mm})^2 = 3.14 \text{ mm}^2$$

$$\text{粒の重量: } \frac{4}{3}\pi r^3 \times 1 \text{ mg/mm}^3 = \frac{4}{3} \times 3.14 \times 1 \text{ mg/mm}^3 \times (0.5 \text{ mm})^3 = 0.52 \text{ mg}$$

$$\text{2\% コーティング: } 0.52 \text{ mg} \times 0.02 \div 1 \text{ mg/mm}^3 \div 3.14 \text{ mm}^2 = 0.0033 \text{ mm (3.3 } \mu\text{m)}$$

$$\text{40 [10\% コーティング: } 0.52 \text{ mg} \times 0.1 \div 1 \text{ mg/mm}^3 \div 3.14 \text{ mm}^2 = 0.0166 \text{ mm (16.6 } \mu\text{m)}]$$

メチルセルロースを粒に対して 2.0%コーティングした場合、保護コーティング被膜の膜厚は、概ね 3.3 μm であり、十分な機械的強度を保つために必要とされる 10～20 μm と比較して不足している。メチルセルロースを粒に対して 10%コーティングすることにより、必要とする膜厚を得られる。このため、2.0%のコーティングでは、コーテ

5 イング皮膜が薄いため、容器に粒を充填するような流通形態において、粒の摩損を防止する性能が不十分である。

粒径の小さい粒の場合、十分な摩損強度を得るためには、メチルセルロースを10%コーティングする必要がある。

へ) 粒コーティングへの応用—2

実験

10 一般的な錠剤のサイズ(直径 8mm)の粒に下記のような条件でメチルセルロースを用いてフィルムコーティングをし、約2%コーティングした粒と、標準的なコーティング量である約3%、約4%コーティングした粒、および約1%、約5%コーティングした錠剤の、臭いのマスキング性、コーティング被膜の不均一性を評価した。

コーティング液処方

液処方*

メチルセルロース	8%	15
グリセリン	2%	
水	90%	

*微量の色素(重量計算外)をもちいて青色に着色した。

20 コーティング条件

装置	ハイコーター HCT-48N	
素錠量	5kg	
使用液量 g	使用液中のメチルセルロース量 g	コーティング錠中のメチルセルロース量 %
625	50	0.99
1250	100	1.95
1875	150	2.89
2500	200	3.81
3125	250	4.71

メチルセルロースは信越化学工業製 メトローズ® MCE-4 を用いた。

結果

25 ①被膜の均一性について

コーティング液に着色をし、1.95%(約2%)コーティングした粒と、2.89%(約3%)コーティングした粒を比較したところ、下のようになった。

5
10



コーティング量が 1.95 % (約 2%) では粒の着色が不均一であり、つまりはコーティング量・膜厚が不均一である。膜厚の不均一性は、粒被膜の強度が十分でないだけでなく、健康食品のような食品においては有効成分の溶出のばらつきにもつながる。

15

②味のマスキング性について

コーティング量を約 0% (素錠)、約 1%、2%、3%、4%、5%とした粒を 官能試験 (口に入れ、苦味を感じるまでの時間を計測する) を行ったところ以下の通りになった。なお、官能試験には臭化プロパンテリン 2% 配合顆粒の打錠品 (直径 8mmDR, 200mg/錠) を用いた。

20

被験者	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	平均
素錠	3	2	3	3	0	4	2	2	3	3	3	3	7	6	2	2	3.0
約 1%	4	8	2	12	23	15	4	5	4	3	5	7	8	4	9	8	7.6
2%	6	13	9	9	9	15	5	10	11	14	15	14	12	11	10	15	11.1
3%	8	22	24	15	27	35	16	18	22	12	22	23	18	20	12	16	19.4
4%	25	28	25	21	26	29	23	24	17	26	25	25	22	28	16	26	24.1
5%	29	59	12	22	39	27	18	40	21	33	36	45	30	28	21	30	30.6

通常テイストマスキングのためには口内に服用してから 20-30 秒、苦味などの不快な味を感じないことが必要であるが、今回の官能試験の結果より、メチルセルロースのコーティング量が約 2% ではテイストマスキングの効果が十分でなく、約 3% 以上、好ましくは 4% 以上必要であることが分かった。

25

ト) 錠剤の結合剤への応用

メチルセルロースの粉末は圧縮成形性に優れる為、錠剤や顆粒を製造する際に結合剤として使用すると、錠剤の硬度が上がり、摩損による粉化を防止し、キャッピングを防止する等のメリットが得られる。

30 実験

メチルセルロース (表示粘度 4 mPa・s)、HPMC (表示粘度 4 mPa・s) を結合剤として用いたグルコサミン錠を、下表のように、結合剤の添加量が 2.0%、3.5%、5.0% (HPMC は 5.0% のみ) となるように混合し、作製した。比較として、結合剤を用いない錠剤も作成した。

処方 %	例1	例2	例3	例4	例5
グルコサミン塩酸塩	60.0	60.0	60.0	60.0	60.0

直打用乳糖*	27.0	25.0	23.5	22.0	22.0
コーンスターチ	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5
結合剤	0.0	メチルセルロース* 2.0	メチルセルロース* 3.5	メチルセルロース* 5.0	HPMC* 5.0
流動化剤*	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
滑沢剤	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

*メチルセルロースには、信越化学工業製 メトローズ MCE-04VF(表示粘度 4 mPa・s)を用いた

*HPMC には、信越化学工業製 メトローズ NE-04VF(表示粘度 4 mPa・s)を用いた

*直打用乳糖にはフロイント産業社製、ダイラクトースSを用いた

*流動化剤には微粒に酸化ケイ素を用いた

この混合粉末を、回転式連続打錠機にて、直径 8 mm、錠剤重量 300 mg の錠剤に、同じ打錠圧力で打錠をし、5 種類の錠剤を作製した。

それぞれの錠剤について、日本薬局方における製剤評価法を引用し、錠剤硬度、崩壊時間を測定した。

5

結果

下表に、錠剤の錠剤硬度、崩壊時間を示した。

	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5
結合剤及び添加量	無	メチルセルロース 2.0%	メチルセルロース 3.5%	メチルセルロース 5.0%	HPMC 5.0%
錠剤硬度 (N)	20.2	32.3	41	63.6	58.8
崩壊時間 (分)	0.8	0.8	0.9	1.8	7.8

メチルセルロースの添加量が 2.0% の際は、流通上必要とされる硬度である 50 N 未満であったが、添加量を 5.0% にすることで、良好な錠剤硬度を有する錠剤を得ることができた。

10

またメチルセルロース 5.0% と HPMC 5.0% を比較すると、錠剤硬度はほぼ同等だが、崩壊時間はメチルセルロースを用いた錠剤の方が短く、優れた特性を示した。

15

4. 安全性に関する資料

安全性に関しては、1989年にJECFA会議でメチルセルロースを含む7種類の加工セルロースのADIが『特定せず』と評価された。

以下『(1)毒性に関する資料1』では、JECFAでの安全性評価の際に用いられた資料【15】、及びアメリカにおけるGRAS申請の際に用いられた資料【4】を中心に、メチルセルロースの安全性について表3にまとめた。

上記以外に新たに報告されたメチルセルロースの毒性に関する知見の有無を調査した【24】ところ、JECFA及びGRAS申請の際に用いられた資料以外の新たな知見が得られたので、以下『(2)毒性に関する資料2』で表4にまとめた。(調査年月:2008年8月)

さらに上記以外に新たに報告されたメチルセルロースの毒性に関する知見の有無を調査した【25】ところ、メチルセルロース自身の毒性に関する新たな知見は得られなかった。(調査年月:2008年9月及び2019年1月)

(1)毒性に関する資料1 (JECFA会議, GRAS申請資料より)

メチルセルロースの毒性に関する試験結果の総括を以下表3に示す。なお試験結果欄の網掛け部は、NOAEL設定の根拠とした情報を示す。

表3 メチルセルロースの毒性に関する試験結果まとめ

試験	動物種	投与期間	投与方法	1群当たり動物数	投与量及び濃度	試験結果	文献番号
急性毒性	マウス	単回投与	腹腔	雄 10 (20-30g)	0.5%水溶液	0.5%水溶液 LD100=316mL/kg, LD50=275mL/kg, ED0=1.0mL/kg	26
	ウサギ	単回投与	静脈注射	記載なし	10mg/kg (1%水溶液) 100 mg/kg	10mg/kg 投与で白血球の減少が見られた。 100mg/kg の 1%水溶液投与では、血圧、呼吸器には急性症状は見られなかった。	27
	イヌ	単回投与	静脈注射	18 (7-12 kg)	0.7-2.8%水溶液 40mL	中程度の貧血、白血球減少、赤血球沈降率の増加	28
	イヌ	単回投与	静脈注射	3	5%水溶液、 10cc、20cc、 30cc	投与後24時間は、赤血球の減少、赤血球形状の変化。4日目には投与前の赤血球数に戻った	29
	ウサギ	単回投与	静脈注射	57	0.5-1.2%水溶液を 25-50ml	大動脈の解剖試験より、アテローム硬化症の症状が見られた。	30
	ウサギ	8週 2回/週	静脈注射	17 (2-4.5kg)	1%水溶液 20mL	多くが死亡。 石灰化、骨化、軟骨形成、脂質沈着により、動脈壁内の沈着物を発生させた。	31
反復投与毒性	ラット	184日	混餌	雄 5 雌 15 (45-50g)	0.17, 6.2g/kg	食量増加・体重増加が見られたが、病理学所見は異常なかった。 <u>(NOAEL: 6.2g/kg/日以上)</u>	32

反復投与毒性	ラット	8ヶ月	混餌、飲料水	80	餌に 0.8%, 飲料水に 1.0%約 (436mg/rat/d)	メチルセルロース投与群に病気の兆候は見られず、餌と水の摂取量及び体重増加は正常ラットと同様であった。外観及び組織の病理学的な変化に重要な所見は見られなかった。	33
	ラット	90日	混餌	雄 10 雌 10	餌に 1, 3, 10%	高粘度品 10%投与群、低粘度品 10%投与群で、軟便。 低粘度品雄 10%群で軽度な体重増加抑制 剖検時いくつかの臓器の平均重量は有意に小さかった。 生存率、体重、血液検査、病理学的検査等に影響なし。 <無毒性飼料中濃度 10%> <u>(NOAEL 5.9 g/kg/日)</u>	34
	ラット	4週間	不明	不明	0.5g/kg/日	動作、食欲、体重増加といった項目では、投与群と非投与群に明確な差は見られなかった。	35
	ラット	95日	混餌	雄 5 雌 5	餌に 10% 11.4g/kg/日	雄は成長率に影響が無かったが、雌は餌摂取量の減少により、14% 成長率が減少した。心臓、肝臓、脾臓、腎臓は重量の有意差がみられたが、投与群の胃重量は非投与群より 15%増加した。病理学上は大きな違いは無かった。	36
	ラット	8ヶ月	混餌	雄 5 雌 5	餌に 0.1%(42日目に 0.5%), 5% 低投与雄 61mg/kg/日, 雌 57mg/kg/日 高投与雄 690mg/kg/日, 雌 775mg/kg/日	試験終了時の平均体重に投与群と対照群に有意な差は見られなかった。投与群で有意に摂餌量が増加した。	37
	ラット ラット	4ヶ月	混餌	雄 5 雌 5	餌に 5%	投与群の f1,f2 についても同様に、平均体重に投与群と対照群に有意な差は見られなかった。 繁殖に影響は見られず、病理学的な所見にも異常は見られなかった。	38
		90日	混餌	雄 3 雌 6	餌に 50%	メチルセルロース 50%投与群では顕著に成長が抑制されたが、これは栄養不足によるものであった。	

反復投与毒性		28日	胃経管注入	雄5雌5	50mg/kg/日	メチルセルロースの水溶液にビタミンA, チアミンを溶解させて投与した。成長阻害は見られず、メチルセルロースはビタミン類の吸収を阻害しなかった。	
	ラット	10日 (1,3,7,10)	腹腔内注射	15,8,15,7	40mg×4回 (2mL, 2%水溶液 or 2% 0.9%NaCl 溶液)	NaCl を含むメチルセルロース投与群では血圧の上昇が見られた。メチルセルロース投与群では尿タンパクの増加が見られた。試験終了後の剖検からは、脾臓、肝臓、糸球体へのメチルセルロースの沈着が見られ、甲状腺、腎臓、卵巣、腎臓、肝臓の肥大が見られ、アルブミン尿症と貧血が見られたが、高血圧は見られなかった。	39
	ラット	7日 (1,4,7)	静脈注射	18	20mg×3回 (3日の投与間隔)	最終投与から21日後に脾臓の肥大が観察されが血液学的所見と腎臓に異常は認められなかった。前記3回の予備投与を行ったものと無投与及び腎臓摘出しものの3群についてメチルセルロース20mgを静脈注射した。無投与群で赤血球の破壊が見られたが、予備投与群及び腎臓摘出群では見られなかった。	40
	ヒヨコ	3週間	混餌	10	餌に2%	脂肪吸収、窒素蓄積、代謝エネルギー代謝等に有意差は見られなかった。	41
	ラット	15週	腹腔投与	10	2.5%水溶液 2mLを週二回	10匹中9匹に巨脾症、貧血、細胞の縮小等が観察された。あらかじめ脾臓を摘出したラットは同様の症状が見られたが、血液以上は見られなかった。これらのことから、メチルセルロースの腹腔内投与は脾機能亢進に影響を与えた。	42
	マウス	4週	腹腔投与		2.5%水溶液 2mLを週二回	臓の赤血球造血機能現象による貧血が観察された。もっとも大きな機能低下は肝臓に見られ、細胞の融合が見られた。	43
慢性毒性	ラット	2年	混餌	雄20雌20	餌に0, 1, 5%	血液検査、血清検査、脾臓重量などに、投与群による差は見られなかった。	34
	ラット	2年	混餌	雄30雌30	餌に0, 1, 5%	毒性は現れなかった。腫瘍発生の増加は見られなかった。死亡率、体重、肝臓、脾臓重量変化に投与群による差は見られなかった。	34

	ウサギ	継続的	静脈注射	3	2%水溶液 25cc 2回/週	肝臓、脾臓、リンパ線、腎臓、血管壁等にメチルセルロースの蓄積が見られた。また血管内での蓄積により、動脈硬化と同様の症状が得られた。メチルセルロースの溶液がフィルム化して血管内に張り付き、栄養分の吸収を阻害するという症状も見られた。	29
	イヌ	継続的	静脈注射	7	2%水溶液 25cc、60cc、 120ccc 2回/週	肝臓、脾臓、リンパ線、腎臓、血管壁等にメチルセルロースの蓄積が見られた。また血管内での蓄積により、動脈硬化と同様の症状が得られた。メチルセルロースの溶液がフィルム化して血管内に張り付き、栄養分の吸収を阻害するという症状も見られた。	29
発がん性	ラット	がん細胞が完全に縮小するまでの期間	腹腔内注射	40,18,18	2 mL 2.5%水溶液/週 3回	リンパ肉腫移植後、17-21 日で 38/40 のラットで完全な肉腫の縮小が見られた。組織検査では、すべてで組織の壊死が認められた。壊死と肉腫の成長または縮小との関連は見られなかった。 完全な肉腫縮小見られたメチルセルロース投与ラットの組織病理学検査では、肝臓と腎臓の肥大、腹部腫脹が見られ、リンパ節の腫脹は見られなかった。 空胞化した糸球体細胞、タンパク性細管の形成(腎)、泡沫状マクロファージ(肝、腎、胸腺、腹部リンパ節)がメチルセルロース投与量とある程度関連が見られた。3体では病的な肺動脈の厚密化が見られた。	44
	ラット	がん細胞が完全に縮小するまでの期間	腹腔内注射	記載なし	2 mL 2.5%水溶液/週 3回	前報と同様にリンパ肉腫の完全な縮小の割合が顕著に増加。血清の電気泳動検査では、高 γ グロブリンと、 β グロブリンと前処置での血清タンパクレベルの上昇が見られた。	45

発ガン性	ラット	がん細胞が完全に縮小するまでの期間	腹腔内注射	106	2 mL 2.5%水溶液、3回/週	完全なリンパ肉腫の縮小は、ラットの生涯に渡る肉腫への耐性を与える。再移植した場合も肉腫は成長しない。 但し、再移植後、9/12のラットでは縮小前に肉腫の成長が認められた。この9ロットへの3回目の移植では肉腫の成長は認められなかった。	46
	ラット	死亡するまで	腹腔内注射	60	2 mL 2.5%水溶液、3回/週	腫瘍サイズと寿命にメチルセルロース投与は、有益な効果は認められなかった。	47
	ラット	2年	腹腔内粉末投与	25	500mg	腫瘍の発現率は対照群と同等であった。	48
催奇形性	ラット	8ヶ月	混餌	10	餌に 0, 0.17, 5% 低投与雄 61mg/kg/日, 雌 57mg/kg/日 高投与雄 690mg/kg/日, 雌 775mg/kg/日	f0 8ヶ月投与後、繁殖。 f1 及び f2 世代では 5%投与。 f1 は健常で病理学的な組織検査でも異常は認められなかった。 別のセルロース粉末を与えた群との比較試験においても、非投与、セルロース粉末投与、メチルセルロース投与群に優位差は見られなかった。	37
	ラット	交配～器官形成期	経口	不明	1%水溶液 10mL/kg (0.1%ポリソルベート存在、非存在下)	軽度の胎児の欠損、奇形が観察された。	49
	マウス	器官形成期	経口	12-17	70-700mg/kg/日 (コーンオイル分散)	着床数、生存胎児数、骨化の低下もしくは遅延が見られた。	17
	マウス	器官形成期	経口	20-22	16-1600mg/kg/日 (コーンオイル分散)	1600mg/kg 群で死亡率の上昇、妊娠率の低下、再吸収部位の増加、生存胎児数の低下、胎児の成長抑制が認められた。その他の評価項目及び1600mg/kgより低用量の投与群では、影響は見られなかった。	17
	ラット	器官形成期	経口	13-18	120-1200mg/kg/日 (コーンオイル分散)	1200mg/kg 群で脊椎の外骨化中枢の増加が見られた。	17
	ラット	器官形成期	経口	20-25	13-1320mg/kg/日 (コーンオイル分散)	1320mg/kg 群で脊椎の外骨化中枢の増加が認められた他は投与の影響は見られなかった。	17
	ハムスター	器官形成期	経口	20-24	10-1000mg/kg/日 (コーンオイル分散)	対照との間に差は見られなかった。	17

催奇形性	ウサギ	器官形成期	経口	10-17	7-685mg/kg/日 (コーンオイル分散)	対照との間に差は見られなかった。	17
局所刺激性	ウサギ	器官形成期 単回投与	経口 点眼	10-17 3	7-685mg/kg/日 (コーンオイル分散) 2% 水溶液 2mL/kg	対照との間に差は見られなかった。 2%水溶液添加では、わずかに刺激が認められたが、病理学的な病変は見られなかった。	50- 52
	ウサギ	単回投与	平滑筋 眼粘膜	不明	1-0.1% 1-2%	平滑筋の緊張に影響しない。 結膜の刺激は認められない。	35
変異原性	サルモネラ菌	—	Ames 試験	6 種濃度	0.033-10 mg/plate	いずれの水準においても陰性であった。サルモネラ菌 (S. typhimurium: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及び大腸菌 (E. coli: WP2)	53
	サルモネラ菌	-	インキュベーション法	6 種濃度	70mg/plate	6 菌株全てにおいて、陰性であった (使用菌種: Salmonella typhimurium TA-92, 94, 98, 100, 1535, 1537)	54
	サルモネラ菌	-	インキュベーション法	9 種濃度	50µg/プレート	5 菌株全てにおいて、S-9 存在下、非存在下、いずれも復帰突然変異性を示さなかった。(使用菌種: Salmonella typhimurium TA-98, 100, 1535, 1537, 1538)	55
	サルモネラ菌、酵母菌	1-5 回	宿主經由試験 (ラット)		4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	サルモネラ菌 (TA1530 及び G46) 及び酵母菌 (D3) について、復帰突然変異及び有糸分裂組み換えについて試験を行い、いずれも陰性であった。	17
	チャイニーズハムスター		染色体異常試験		<4.0 mg/ml	陰性	17
	ヒト胎児肺細胞		染色体異常試験		80,800, 8000µg/mL	陰性	17
	ラット骨髄	1-5 回	染色体異常試験		4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	陰性	17
	ラット		優勢致死試験		4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	陰性	17

1) 単回投与毒性試験

Worthley らはアルビノマウス (Swiss albino, caesarean-derived mice) を用いて腹腔内単回投与試験を行った【26】。0.5% メチルセルロース 4000cP, Dow Chemical) 水溶液を 1 群 10 匹に投与量を変化させて腹腔内注射し、5 日間観察し、死亡又は正常に回復するかを記録した。蒸留水、生理食塩水も同様の試験を行った。0.5% メチルセルロース水溶液の毒性は、同時に試験した蒸留水と生理食塩水の間位置していた。

(推測値として蒸留水:LD50=190mL/kg, 0.5%メチルセルロース水溶液:LD50=275mL/kg, 生理食塩水:LD50>316mL/kg)

Wiedersheim らはウサギを用いて静脈注射による単回投与試験を行った【27】。1%メチルセルロース(重合度 12-500)水溶液(20mg/kg)を静脈注射し、10, 30, 60, 120, 180 分後の白血球数を測定した。初期に白血球の減少が見られ続いてわずかな白血球の増加が見られるものの用量応答性は見られなかった(20mg/kg)。100mg/kg までの投与では、血圧、呼吸器系に急性の異常は認められなかった。遅延した変化では肝臓、脾臓、血管系に変化が見られた。

Hueper らは、イヌに様々な粘度(2%粘度 15, 25, 50, 100, 400, 1500, 4000 cps, Dow Chemical)のメチルセルロース水溶液を単回投与、又は数回投与で静脈注射をし、血液や器官における影響を調べた【28】。実験内容及び結果を下記にまとめた。いずれの投与においても血液数値の変動は一過性のものであった。剖検においては粘度グレードにより貯留等に差が見られ、高粘度品投与においては病変も見られた。

メチルセルロース水溶液静脈注射による試験結果

メチルセルロース粘度・投与量	動物群	試験対象	結果概要
15-4000 cPs, 2.8-0.7%, 40cc (メチルセルロース 0.3-1.1g) 単回投与	イヌ 1-3 匹	血液	低粘度グレードは白血球減少、赤血球上昇、赤血球沈降率の上昇、血漿粘度の微上昇が見られたがいずれも一過性のもので 24 時間以内には正常値に戻った。高粘度品投与では、血漿粘度以外は同様の傾向があり、投与量による有意さは見られなかった。
15-4000 cPs, 2.8-0.7%, 40cc (メチルセルロース 0.3-1.1g) 1 回/日、2 週間反復投与	イヌ 2-7 匹	血液	
15-4000 cPs, 2.8-0.7%, 350-5720cc 反復投与	イヌ 2-7 匹	剖検	<ul style="list-style-type: none"> 低粘度品の投与では肺嚢胞の病変が見られなかったが、高粘度品の投与では見られた。 メチルセルロースは粘度によらず糸球体のろ過膜に貯留がみられた。 400cPS のメチルセルロースにのみ、血液凝固の遅延が見られた。

Hueper らは 3 匹のイヌにメチルセルロース(粘度タイプ不明)の 5% 水溶液を 10cc, 20cc, 30cc と静脈注射し、急性毒性を観察した【29】。30cc が投与された検体について、投与後24時間は、赤血球の減少、赤血球形状の変化が観察されたが、徐々に通常状態に戻り、4 日目には投与前の赤血球数に戻った。

Lautsch らはウサギ(New Zealand white rabbit)にメチルセルロース(1500cps, Dow Chemical、0.5-1.2%水溶液を 25-50ml) 静脈注射をして、高脂血症への影響を調べた【30】。大動脈の解剖試験より、アテローム硬化症の症状が見られた。

Stehbens らはウサギ(体重 2-4.5 kg) 17 匹を用いてメチルセルロース(Methocel, USP 400 cPs, Dow Chemical)の静脈注射による 1%水溶液 20mL の単回投与試験を行った【31】。多くが死亡し、残る検体も 2-3 日の内に剖検し血管の損傷を観察した。メチルセルロースは抹消血管に沈着し、血管壁の硬化、骨化、軟骨形成を促し、脂質の沈着を惹起した。その他、体脂肪の減少、肝臓と腎臓の肥大を伴う体重減少、食欲減退が見られた。

2) 反復投与毒性試験

Bauerらはラット(white rat, 45-50 g)を用いて184日間の反復投与試験を行った【32】。1群5匹のラット3群にメチルセルロースを1.66%(Dow, Harcules)、5%(Harcules)を混餌与し、各群の餌の消費量からメチルセルロース投与量は0.17g/kg, 6.2g/kgであった。試験は184日間継続し、試験終了時点では、投与群に餌の消費量の増加に基づく体重増加が見られた。各群1匹のラットを剖検したが病理学的所見に異常は見られなかった。

Deichmannらは1群80匹(Albino)のラットを用いて、8ヶ月の反復投与を行った【33】。メチルセルロース(1500 cps, Dow Chemical) 80 mg/10 gを含む飼料とメチルセルロース 10 mg/mLを含む水を与えた。対象群80匹と比較をした。メチルセルロースの摂取量はラット1日あたり平均436 mgであった。メチルセルロース投与群に病気の兆候は見られず、餌と水の摂取量及び体重増加は正常ラットと同様であった。外観及び組織の病理学的な変化に重要な所見は見られなかった。

McCollisterらはラット(Sprague-Dawley)を用いて90日間の反復投与試験を行った【34】。1群雌雄各10匹のラットにメチルセルロース低粘度品(10cP)を1, 3, 10%混餌投与し、また別の群にメチルセルロース高粘度品(4000cP)は3, 10%混餌投与した。試験期間中、ラットに異常所見は見られなかった。死亡率はランダムで投与量と関係ない呼吸器系の感染が原因であった。各10%投与群では軟便が見られた。低粘度10%投与群の雄で有意な体重減少が見られ、いくつかの臓器の平均重量は対照群と比較して有意に低かったが、これは剖検時の空腹時平均体重の影響が見られた。他の投与群における最終平均体重は、対照群と有意な差は認められなかった。血液学的検査では投与に関連した作用は見られなかった。尿検査では投与群及び対照群で同様の結果を示した。血清成分(BUN, AP, SGPT)濃度は全て正常値の範囲内であった。他の統計学的に有意な増減が、投与群及び対照群の臓器重量間で散発的に見られるが、いずれも投与に関連していなかった。組織の肉眼的及び病理組織学的検査で、被験物質の摂取に起因する病変は観察されなかった。投与群の細胞内皮系の細胞内に被験物質が蓄積している顕微鏡的証拠はなかった。

(NOAEL 5.9 g/kg/日)

Table 2に4000cPのMC 10%を含む混餌を投与されたラットが、30g/rat/dayの餌を摂取し、そのマウスの体重が509 gであったことから、MCのNOAELとして、30 x 0.1 g/0.509 kg/dayとして計算した。

Khadzhayらはマウス、ラット及びイヌを用いて経口投与による緩下作用を検討した【35】。マウス、ラット及びイヌで投与後2-5時間後に緩下作用が見られた。マウスとラットではメチルセルロース1g/kgの投与で、それぞれ51%と27%に緩下作用が見られた。イヌでは0.2-0.3g/kgの投与で70%に緩下作用が見られた。

ラットに0.5g/kgを4週間毎日投与した場合、動作、食欲、体重増加に差は認められなかった。イヌ2匹に0.1g/kgを1ヶ月間毎日投与した場合、一般的な動物の状態に変化は無かった。他のイヌ2匹に1-3g/kgを単回投与した場合、2.5-4時間後に緩下作用が見られた以外は異常な所見は無かった。

Tainterはラットを用いて95日間の反復投与試験を行った【36】。雌雄各10匹を投与群と対照群に分け、それぞれ半数にメチルセルロース(4000 cps, Dow Chemical) 10%を混餌投与した。雄では成長率に影響が無かったが、雌は摂餌量の減少により、14%成長率が減少した。心臓、肝臓、脾臓、腎臓は重量の有意差がみられたが、投与群の胃重量は非投与群より15%増加した。病理学上は大きな違いは無かった。

Bauerらはアルビノラット(Sprague-Dawley, 35-40日、55-84g)を用いて32週間(8ヶ月)の反復投与試験を行った【37】。雌雄5匹から成る1群10匹3群を用い、メチルセルロース0.17%(42日目に0.5%へ)、もしくは5%を混餌投与し、非投与群と比較した。試験終了時の平均体重は、いずれの投与群もそれぞれの対照群と間に有意な差は見られなかった。投与群では摂餌量が有意に増加した。次に約8ヶ月経過した投与群のラットを交配させ、得られた f_1 に f_0 同様に5%の混餌投与した。平均体重は、投与群と対照群と間に有意な差は見られなかった。メチルセルロース5%の投与は繁殖に影響せず(f_1 , f_2)、組織の病理学的な変化も認められなかった。別に

f1 雄 3 匹と雌 6 匹を 3 群(メチルセルロース 50% 投与群、セルロース粉末投与群、対照群)に分け、対照群にはメチルセルロース 50% 投与群の前日の摂餌量から飼料相当分を与えた。食餌制限をしていない別の対照群と比較すると顕著に成長が抑制されたが、食事制限された前記 3 群間に有意差は見られなかった。この成長抑制はメチルセルロースや粉末セルロースの毒性によるものではなく、栄養摂取量の不足と考えられた。

5

Ellingson らはラットを用いてメチルセルロース(4000 cps, Dow Chemical)の 28 日間の反復投与試験を行った【38】。それぞれ雄雌各 5 匹の、正常ラット及びチアミン欠乏ラットを用いた。対照群、結晶性チアミン+メチルセルロース投与群、結晶性チアミンのみ投与群、複合ビタミン+メチルセルロース投与群、複合ビタミンのみ投与群の 5 群について、それぞれ正常ラット及びチアミン欠乏ラットの合計 10 群を用いた。給餌はチアミンフリーのものを与えた。同様に、ビタミン A についてもビタミン A 欠乏ラットを用いて、チアミン同様の構成群(5 群)でビタミン A を投与した。投与方法は、対照群以外の投与群はメチルセルロース 50mg を含む水溶液 2 mL にチアミン 6 μg もしくはビタミン A 3 単位を溶解又懸濁して胃へ経管投与した。結論として、メチルセルロースの有無はラットの成長に影響せず、ビタミンの吸収を阻害しなかった。

10

15

Hall らはラット(Holtzman Strain, 95-110 g)を用いて間隔を置いた 10 日間(1, 3, 7, 10 日目)の腹腔内反復投与試験を行った【39】。45 匹のラットを 4 つに分け、第 1 グループは 15 匹のラットで、メチルセルロース(400 cps) 2%を含む 0.9% NaCl 水溶液 2mL を腹腔内注射した。第 2 グループは 8 匹のラットに 0.9% NaCl 水溶液 2cc を腹腔内注射し、両群は 1%NaCl 水溶液を飲料として与えた。第 3 グループは 15 匹のラットでメチルセルロース 2%水溶液を、第 4 グループは 7 匹のラットで蒸留水を腹腔内注射し、両群は蒸留水を飲料として与えた。第 1 グループでは投与終了後 4 日から血圧が上昇し、投与終了後 20 日では 10 匹の血圧が上昇し、終了時(53 日)には全てで上昇し、内 2 匹は試験終了前に死亡した。NaCl を含まない第 3 グループでは、5 匹で一過性の血圧上昇が見られたが、試験終了時点では全てのラットで血圧は 133mmHg 以下で正常であった。対照群では血圧上昇は見られなかった。第 1 グループでは血圧の上昇が見られ、メチルセルロース投与群(第 1,3 グループ)では尿タンパクの増加が見られた。試験終了後の剖検からは、脾臓、肝臓、糸球体へのメチルセルロースの沈着が見られ、甲状腺、腎臓、卵巣、腎臓、肝臓の肥大が見られ、アルブミン尿症と貧血が見られたが、高血圧は見られなかった。

20

25

Fitch らはラット(200-300 g)を用いて静脈注射による反復投与試験を行った【40】。36 匹の正常ラットと 36 匹予備投与(20mg のメチルセルロースの静脈注射による投与を三回、その後 21 日間投与なし)を行ったラットについてのメチルセルロース(Methocel, vis 4000, Dow Chemical) 1%水溶液 2mL(20mg 相当)を 3 日間の投与間隔で 3 回の静脈注射をした。3 週間後、脾臓の肥大は見られたが血液学的所見と腎臓に異常は認められなかった。前記 3 回の予備投与を行ったものと無投与及び腎臓摘出しものの 4 群についてメチルセルロース 20mg を静脈注射した。無投与群で赤血球の破壊が見られたが、予備投与群及び腎臓摘出群では見られなかった。これらは予備投与群では破壊された赤血球が速やかに排泄されたためと考えられた。

30

35

Kratzer らはヒヨコを用いてメチルセルロース摂取による脂肪吸収、窒素蓄積、代謝エネルギーについて調べた【41】。混餌 2%にして 3 週間投与したところ、メチルセルロースを与えた群は、非投与群に比べて、脂肪吸収、窒素蓄積、代謝エネルギー等に有意差は見られなかった。

40

Palmer らはアルビノラット(Sprague-Dawley)への反復腹腔内投与試験を行い【42】、アルビノラットへの巨脾症、貧血、白血球減少への影響について調べた。10 匹を対象群(非投与群)とし、2.5%メチルセルロース(vis.400)水溶液 2 ml を週二回、15 週にわたって腹腔内投与した。10 匹中 9 匹に巨脾症、貧血、細胞の縮小等が観察された。あらかじめ脾臓を摘出したラットは同様の症状が見られたが、血液異常は見られなかった。これらのことから、メチルセルロースの腹腔内投与は脾機能亢進に影響を与えると考えられた。

Stang らはマウス(B6D2F1 種、12-27 週齢、にメチルセルロース(Dow Chemical, vis.4000)を投与した際の造血機能への影響を検討した【43】。2.5%水溶液を週 3 回腹腔内注射し、最大 4 週間試験を行った。脾臓の赤血球造血機能現象による貧血が観察された。もっとも大きな機能低下は肝臓に見られ、細胞の融合が見られた。

3) 慢性毒性試験

McCollister らはラットを用いて 2 年間の反復投与試験を行った【34】。1 群雌雄各 20 匹のラット(Sprague-Dawley, Spartan-Strain)にメチルセルロース(15,400,4000cP)を 0%、1%又は 5%混餌投与した。試験期間中、ラットに異常所見は見られなかった。血液学的検査では正常な検査結果を示し、対照群と投与群で被験物質に関連する効果を示唆するような差はなかった。最終平均体重および 12,18,24 ヶ月後に剖検で得たラットの臓器重量は、いくつか無作為な統計的有意差を示したが投与に関連は見られなかった。組織の肉眼的および病理組織学的検査では、被験物質に関連した変化は示さず、投与ラット細網内皮系の細胞内に被験物質が貯留する証拠はなかった。発生した腫瘍の型および数は投与群および対照群で類似していた。

McCollister らはラット(Sprague-Dawley, Spartan-Strain)を用いて 2 年間の反復投与試験を行った【34】。1 群雌雄各 30 匹のラットにメチルセルロース(15,400,4000cP)を 0%、1%又は 5%混餌投与した。死亡率及び試験終了時の平均体重、肝臓および腎臓重量に投与量による影響は見られなかった。被験物質を摂取したラットに腫瘍発生の増加は見られなかった。

Heuper らは 3 匹のウサギに継続的にメチルセルロース(粘度不明)の 2% 水溶液を 25cc 週 2 回 静脈注射し、慢性毒性を観察した【29】。肝臓、脾臓、リンパ線、腎臓、血管壁等にメチルセルロースの蓄積が見られた。また血管内での蓄積により、動脈硬化と同様の症状が得られた。メチルセルロースの溶液がフィルム化して血管内に張り付き、栄養分の吸収を阻害するという症状も見られた。

また Hueper らは 7 匹のイヌに継続的にメチルセルロース(粘度不明)の 2% 水溶液を 25cc,60cc,120cc と週 2 回 静脈注射し、慢性毒性を観察した【29】。肝臓、脾臓、リンパ線、腎臓、血管壁等にメチルセルロースの蓄積が見られた。また血管内での蓄積により、動脈硬化と同様の症状が得られた。メチルセルロースの溶液がフィルム化して血管内に張り付き、栄養分の吸収を阻害するという症状も見られた。

4) 発がん性

Lazar らはラット(Sprague-Dawley) を用いて腹腔内注射により細網内皮系にメチルセルロース水溶液を貯留させ、リンパ肉腫(Murphy- Sturm)の成長を観察した【44】。A 群 40 匹のラットにはリンパ肉腫摂取 10 日前から、B 群 18 匹のラットには接種後 1 日から、C 群 18 匹のラットには摂取後 8 日から週 3 回 2mL の 2.5%メチルセルロース水溶液を腹腔内注射した。リンパ肉腫は実験の 14 日前からラットで培養したものを 2×10^7 cell を右肩甲骨に注射により接種した。接種後 17-21 日で、A 群では 38/40 に B 群では、B 群では 15/18 に、C 群では 12/18 に完全な肉腫の縮小が見られた。対照群では 6/26 に縮小が見られた。メチルセルロース投与ラットの組織検査では、すべてで組織の壊死が認められた。壊死と肉腫成長または縮小との関連は見られなかった。完全な肉腫縮小が見られたメチルセルロース投与ラットの組織病理学検査では、肝臓、腎臓の肥大、腹部腫脹が見られ、リンパ節の腫脹は見られなかった。空胞化した糸球体細胞、タンパク性細管の形成(腎)、泡沫状マクロファージ(肝、腎、胸腺、腹部リンパ節)がメチルセルロース投与量とある程度関連が見られた。3 体では病的な肺動脈の厚密化が見られた。

Hruban らはラット(雌、Sprague-Dawley、262-405g)を用いて腹腔内注射によりリンパ肉腫(Murphy- Sturm)を移植した際のメチルセルロース(Methocel, vis 400, Dow Chemical)の影響について調べた【45】。メチルセルロー

5 ス投与によりリンパ肉腫の完全な縮小の割合が顕著に増加した。メチルセルロース投与による腫瘍の縮小が見られたラットでは、高い γ -グロブリンと、 β -グロブリンが観察された。メチルセルロース予備処理群では血清タンパクレベルの上昇が観察された。メチルセルロース投与予備処理群では、リンパ肉腫の成長初期過程で見られるのと同様な β -グロブリンの増加と γ -グロブリンの減少及び血清タンパクとアルブミンの減少が見られる。特にアルブミン

10 Lazar らは、雄ラット(Sprague-Dawley)計 106 匹にリンパ肉腫(Murphy- Sturm)を、最大で3度再移植し、メチルセルロース投与の関係を調べた【46】。使用したラットは平均体重 300-360gの雄ラットで、グループ A (40 匹)には、メチルセルロース(400cps, Dow Chemical)の 2.5%水溶液を、2cc、3 回/週で腹腔内注射し、メチルセルロース水溶液投与後 10 日にリンパ肉腫を移植した。グループ B(26 匹)は、メチルセルロース水溶液を投与しなかつた。移植後どちらも 11 日後に肉腫サイズが最大になったが、メチルセルロース水溶液投与群は、肉腫サイズが対照群の半分であった。21 日後にはグループ A では完全に腫瘍が縮小したのに対し、グループ B では 28 日後でも縮小が完了していなかった。引き続きグループ A のうち 12 匹とグループ B、及び新規のグループ C(20 匹)にリンパ肉腫を移植した。メチルセルロース投与群は 12 匹中 9 匹に腫瘍の成長が見られたが、12 日後には治癒した。グループBは腫瘍の成長が見られず、グループ C は 20 匹中 17 匹が 13 日目までに死亡した。引き続きグループ A で腫瘍成長しなかった残りの 3 匹、グループ B、D(20 匹)に再度リンパ肉腫を移植したところ、D は 20 匹中 16 匹が死亡した。20 日後全ての検体を剖検したところ、どの組織からも腫瘍は見られなかった。

20 Lazar らは、3 グループ(計 60 匹)の雌ラットにリンパ肉腫(Walker)を移植した際のメチルセルロース投与の関係について調べた【47】。使用したラットは、平均体重 140g の雌ラットで、メチルセルロース(400cps)の 2.5%水溶液を、2cc、3 回/週で腹腔内注射した。グループ A(20 匹)は、メチルセルロース水溶液投与後 10 日にリンパ肉腫を移植し死ぬまでメチルセルロース水溶液を投与し、グループ B(20 匹)は、メチルセルロース水溶液投与後 10 日にリンパ肉腫を移植し、その後メチルセルロース水溶液を2回投与して、投与を止めた。グループ C(20 匹)はメチルセルロース水溶液を投与しなかつた。結果は、腫瘍サイズとメチルセルロース投与は無関係であった。メチルセルロースの投与は Murphy-Sturm リンパ肉腫には腫瘍を縮小させる効果がある、との報告【45】を元に、メチルセルロースは、検体の有している抵抗力を強める働きがあり、Murphy-Sturm リンパ肉腫には有効であるが、Walker リンパ肉腫には十分でないと推測されると結論付けた。

30 Hueper らは、メチルセルロースの発がん性について検討した【48】。25 匹のラット(Beth. Bl.)にメチルセルロース(分子量 140,000)粉末を、500mg を皮下に単回投与した。25 匹中 1 匹のラットに悪性腫瘍の発生が見られた。対照群では、200 匹中 20 匹のラットに腫瘍の発生が見られた。

5) 催奇形性

35 Bauer らはラット(Sprague-Dawley, 35-40 日、55-84 g) を用いて 32 週間(8ヶ月)の反復投与試験を行った【37】。雌雄 5 匹から成る 1 群 10 匹 3 群を用い、メチルセルロース 0, 0.17, 5%を混餌投与した(0.17% では 42 日目から 0.5% に変更)。試験終了時の平均体重は、いずれの投与群もそれぞれの対照群と間に有意な差は見られなかった。投与群では摂餌量が有意に増加した。次に約 8 ヶ月経過した投与群のラットを交配させ、得られた f_1 に f_0 同様の期間、同様な方法で M メチルセルロース 5% を混餌投与した。平均体重は、投与群と対照群と間に有意な差は見られなかった。メチルセルロース 5% の投与はすべての世代で 8-11 匹の活発な子供が見られ繁殖に影響は見られなかった。 f_1 では、組織の病理学的な変化も認められなかった。別に f_1 雄 3 匹と雌 6 匹につき、メチルセルロース 50% を混餌投与した。投与群では顕著に成長が抑制されたが、これは栄養摂取量が不足したことにも基づくと考察している。

Lewis らは、交配した雌ラットにメチルセルロースの 1%水溶液を器官形成期まで投与した【49】。10mL/kg を、

ポリソルベート存在下、非存在下で投与したところ、軽度の胎児の欠損、奇形が観察された。

以下第 35 回 JECFA 会議資料より(原文は非公開レポートのため入手不可)【17】

5 マウス:

Cannon Labs らは 1 群 12-17 匹の妊娠したマウスの妊娠 6-15 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(70, 153, 330, 700mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群にはアセチルサリチル酸(110mg/kg/日)を投与した。妊娠 17 日目で剖検した。母体の成育、死亡率、剖検に投与量による影響は見られなかった。しかしながら、高投与群では顕著な着床数と生存胎児数および黄体の減少が見られた。投与群の胎児に外観、内臓、骨の異常は見られず、体重または死亡率の減少が観察された。

Food and Drug Research Laboratories らは 1 群 20-22 匹の妊娠したマウスの妊娠 6-15 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(0, 16,74, 345, 1600mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群にはアスピリン(150mg/kg/日)を投与した。妊娠 17 日目で剖検した。メチルセルロース 345mg/kg/日の投与では、着床数、妊娠数、生存胎児数に影響は見られなかった。しかしながら、高投与群では顕著な母体の死亡率の増加が見られ、生存母体の妊娠率の低下を伴った。妊娠期終末で顕著な吸収部位の増加と妊娠数の減少、生存胎児数の低下、胎児の成長抑制が認められた。催奇形効果は、高投与群と低投与群共に見られなかった。

ラット:

Cannon Labs らは 1 群 13-18 匹の妊娠したラットの妊娠 6-15 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(120, 260, 550, 1200mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群にはアスピリン(250mg/kg/日)を投与した。妊娠 20 日目で剖検した。母体の成育、死亡率、剖検に投与量による影響は見られなかった。妊娠率、生存胎児数、黄体、死亡胎児数、吸収部位は正常範囲内であった。高投与群の胎児の脊椎に骨化が見られた例を除き、投与群の胎児に外観、内臓、骨の異常は見られなかった。体重および死亡率の減少が観察された。胎児の体重は投与の影響を受けなかった。

Food and Drug Research Laboratories らは 1 群 20-25 匹の妊娠したラットの妊娠 6-15 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(13, 51, 285, 1320mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群にはアスピリン(150mg/kg/日)を投与した。妊娠 20 日目で剖検した。母体の成育、死亡率、剖検に投与量による影響は見られなかった。妊娠率、生存胎児数、死亡胎児数、吸収部位は正常範囲内であった。高投与群の胎児の脊椎に骨化が見られた例を除き、投与群の胎児に外観、内臓、骨の異常は見られず、また、胎児の体重は投与の影響を受けなかった。

ハムスター:

Food and Drug Research Laboratories らは 1 群 22-24 匹の妊娠したハムスターの妊娠 6-10 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(10, 46, 216, 1000mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群にはアスピリン(250mg/kg/日)を投与した。妊娠 24 日目で剖検した。母体の成育、死亡率、剖検に投与量による影響は見られなかった。妊娠率、生存胎児数、死亡胎児数、吸収部位は正常範囲内であった。投与群の胎児に外観、内臓、骨の異常は見られず、また、胎児の体重は投与の影響を受けなかった。

ウサギ:

Food and Drug Research Laboratories らは 1 群 10-17 匹の妊娠したウサギの妊娠 6-18 日にメチルセルロースをコーンオイルに分散して投与した(7, 32, 148, 685mg/kg/日)。対照群にはコーンオイルのみを、陽性対照群には 6-aminonicotinamide (7mg/kg/日)を投与した。妊娠 29 日目で剖検した。最高投与群で母体の死亡率の増加と生存母体の妊娠率の低下が認められた。しかし、母体の成育、剖検に投与量による影響は見られなかった。黄体、妊娠率、生存胎児数、死亡胎児数、吸収部位は正常範囲内であった。投与群の胎児に外観、内臓、骨の異

常は見られず、また、胎児の体重は投与の影響を受けなかった。

6) 局所刺激性

5 Guillot らは、メチルセルロースについて、眼刺激、皮膚感作性について評価した【50,51,52】。3 匹のウサギの両眼に、メチルセルロース 2%水溶液を 2mL 点眼した。メチルセルロースを含む増粘剤には、一時的な刺激が見られることがあったが、いずれも病理学的な病変は見られず、また 6 週間の反復試験後も顕微鏡観察、組織学検査では有意な変化は見られなかった。

10 Khadzhay らはウサギの平滑筋と眼粘膜に対する刺激を調べた【35】。ウサギの腸の平滑筋に 0.1-1% メチルセルロース水溶液を添加しても収縮の振幅は変わらず平滑筋の緊張に影響を与えなかった。1-2% メチルセルロース水溶液をウサギの眼粘膜に適用しても結膜の刺激は認められなかった。

7) 変異原性

15 Blevins らは、メチルセルロースに、サルモネラ菌のヒスチジン栄養要求性変異株を用いて Ames 試験を行った【53】。メチルセルロースの水溶液(50mg/mL)とサルモネラ菌 (*S. typhimurium*, hisTA98, hisTA100, hisTA1535, hisTA1537, hisTA1538)を用いて、Ames らの方法によりスポットテストを実施した。メチルセルロースは S-9mix の有無に関わらず、いずれも陰性であった。

20 Ishidate らは、メチルセルロースに、サルモネラ菌の Ames テスト及び、ハムスターの線維芽細胞を用いた染色体異常試験を行った【54】。Ames テストは 6 種類の(最大濃度 70 mg/plate)メチルセルロースに、サルモネラ菌 (*S. typhimurium*, TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537)の菌液及び S-9 mix を添加し(メチルセルロースの粉に対して菌液を直接添加)37°Cで 20 分間保持した後、寒天培地にて 2 日間培養した。突然変異コロニー数が、対照(菌液を添加されなかったもの)と比較して 2 倍以上になった際に「陽性」と評価したところ、いずれにおいても陰性であった。染色体異常試験はハムスターの肺由来の線維芽細胞株を用い、ここでは代謝活性系は
25 使用せず、検体としては 3 種類のメチルセルロースの生理食塩水溶液(最大濃度 4.0mg/mL)を用いた。細胞播種後 24 時間後、48 時間後に染色体標本作製した。結果の判定は、対照群(溶媒のみ添加のもの)に対し構造異常を持つ細胞の出現頻度が 4.9%以下を陰性、5%以上 9.9%未満を疑陽性、10%以上を陽性とした。メチルセルロースは 48 時間後に 1.0%の異常が見られたが、陰性と判定された。

30 Prival らはメチルセルロースに、サルモネラ菌を用いた Ames 試験、及びトリプトファン要求大腸菌を用いた復帰突然変異原性試験を行った【55】。メチルセルロースをリン酸緩衝液に溶解して 0.033, 0.10, 0.33, 1.0, 3.3, 10 mg/plate 濃度としてサルモネラ菌 (*S. typhimurium*: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)及び大腸菌 (*E. coli*: WP2)で±S9 mix で実施した。メチルセルロースは何れの水準においても陰性であった。

35 Litton Bionetics は下記の遺伝毒性に関する試験を行ったが、いずれも陰性であった。(Litton Bionetics Inc., 1974 原本は非公開)【17】

試験内容	試験対象	投与回数	投与量	概要
宿主経路試験(ラット)	サルモネラ菌、酵母菌	1-5 回	4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	サルモネラ菌 (TA1530 及び G46) 及び酵母菌(D3)について、復帰突然変異及び有糸分裂組み換えについて試験を行い、いずれも陰性であった。

染色体異常試験	チャイニーズハムスター		<4.0 mg/ml	陰性
染色体異常試験	ヒト胎児肺細胞		80,800, 8000µg/mL	陰性
染色体異常試験	ラット骨髄	1-5 回	4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	陰性
優勢致死試験	ラット		4.75, 47.5, 475 mg/kg bw 混餌	陰性

(2) 毒性に関する資料 2 (JECFA 会議, GRAS 申請資料以外)

メチルセルロースの毒性に関する資料で、JECFA 会議及び、GRAS 申請時に使用されていない資料で、今回の検索により新たに得られた知見を表 4 にまとめた。

5

表 4 メチルセルロースの毒性に関する試験まとめ 2

試験	動物種	投与期間	投与方法	1 群当たり動物数	投与量	試験結果	文献番号
反復投与毒性	ラット	4 週間	経口	1 群 4	20-40mg/kg/ 日、5 日/週	20mg/kg/日投与群では、ミトコンドリアのエネルギー生産挙動に異常は見られなかった。	56
	ラット	30 日	腹腔	雌雄各 5	5mL/kg 0.5%水溶液	異常な行動は見られなかった。脳の病変は見られず、脾腫が見られた。脈絡膜叢の間質に泡沫細胞の蓄積が見られた。	57
	ラット	32 日	皮下	雌 10 片側腎摘出	0.4cc, 1%(1-3 週), 0.5%(3-4 週), 0.25%(4 週- 32 日) 0.9%NaCl 溶液に溶解	3 匹が死亡(最終週に 4 匹死亡)。残る 7 匹で糸球体腎炎が観察された。高血圧と動脈系の障害が見られ、低体温が観察された。(最終週に死亡した 4 匹含む) 心臓の顕著な肥大が見られた。	58
局所適用	ネコ, サル	単回投与	眼内	ネコ 31 サル 5	不明 2%水溶液 白内障手術補助剤	術後 90 日までの観察で、重要な炎症、眼内圧の上昇は見られなかった。ネコでは内皮細胞の損傷が抑制された。	59
遺伝毒性	ラット	3 世代	経口	不明	5%混餌	体重の増加は見られたが、遺伝毒性は見られなかった。	60
	ラット	不明	経口	不明	混餌(複合飼料及びその他)	体重の減少が見られた	60

1) 反復投与毒性試験

Bachmann らは、経口投与試験の懸濁剤として使用されるメチルセルロース(Methocel, vis 4000, Dow

Chemical)について、心臓・肝臓中でのミトコンドリアの酸化リン酸化、及び肝臓細胞の酵素の阻害作用について調べた【56】1群あたり4匹のラット(ZUR:SIV-Z)を用い、試料は蒸留水に分散して1日2回、週5回投与し、4週間まで実施した。対照群では水を与えた。少量投与(20mg/kg 体重/日)において、肝臓及び心臓のミトコンドリアの挙動(電子伝達系、酸化リン酸化によるエネルギー生産)に変化は無かった。多量投与(40mg/kg 体重/日)ではATP合成効率が20-30%減少したが、肝臓小胞体の各種オキソゲナーゼ複合機能には副作用は見られなかった。

Rothらはアルビノラット(Strain LEW/TifRA42)を用いて30日間の腹腔内反復投与試験を行った【57】。雌雄各5匹のラットにメチルセルロース(Methocel)0.5%水溶液5mL/kgを腹腔内注射し、30日後に剖検したところ、脾腫が観察された。飼育中の行動に異常は見られなかった。組織病理学的検査では、側脳室と第四脳室の脈絡叢の間質に核の周りが細かく空胞化した細胞質を含む変化に富んだ量の肥満細胞が見られた。著者は腹腔内に投与されたメチルセルロースは、腹腔内のマクロファージに取り込まれ、脈絡叢でろ過されたものと考察した。

Hallらはラット(Holtzman strain)を用い皮下投与による反復投与試験を行った【58】。片側腎摘出した雌ラット10匹にメチルセルロースを0.9% NaCl水溶液に溶かしたものを1日当たり0.4cc皮下注射した。最初の3週間はメチルセルロース1%濃度、3週から4週は0.5%濃度、4週から最後の32日までは0.25%濃度で行った。同様の雌ラット10匹で皮下注射しなかったものを対照群とした。血圧は投与の間で測定した。第1週に腎炎で1匹死亡、残る9匹はいずれも高血圧であった。27日目までに更に2匹死亡。残る7匹は何れも高血圧であった。更に最終週には4匹死亡した。32日後に前記4匹を含めた7匹を剖検した。7匹は糸球体腎炎を発症し、顕著な血圧上昇と心臓の肥大及び低体温が認められた。メチルセルロースの蓄積は糸球体で認められ、腎臓と肝臓では認められなかった。

2) 局所適用

Smithらはネコとサルを用いて白内障手術の補助剤として、ポリエチルメタクリレート眼内レンズの挿入で、内皮細胞の損傷を抑制する目的で用いられる2%メチルセルロース水溶液の有効性を調べた【59】。31匹のネコと5匹のサルの左目にメチルセルロースを使用した手術を実施し、右目は対象としてメチルセルロースを使用しない同様な手術をした。メチルセルロース使用では虹彩の腫れが抑制された。術後、24時間、7日、90日の観察では、臨床上重要な炎症は見られず、有意な眼内圧の上昇も見られなかった。角膜厚の増加がメチルセルロース使用群と対象群で観察され、この厚さは90日後も持続していた。90日後の内皮細胞の損傷は、メチルセルロース使用で顕著に抑制された。7日後のサルでは角膜厚の増加は見られなかった。内皮細胞の損傷はネコよりも大きく、メチルセルロース使用と対象でその差は見られなかった。2%メチルセルロース水溶液は、ネコとサルのモデルで手術を安全に補助し、ネコでは内皮細胞の損傷を抑制できた、と考察した。

3) 遺伝毒性

Bauerは、ラットについて、3世代にわたり、5%のメチルセルロースをえさに混ぜて投与した。非投与の対象群に比較して体重の増加率の上昇は見られたが、遺伝毒性は見られなかった。【60】また、ラットに、ペアフィーディング試験(50%の餌がメチルセルロースを含む複合飼料)に混ぜて投与した際は、体重の減少が見られた。著者は、これは通常の発育に十分なエサを摂取できなかったためであると考察した。

(3) 体内動態に関する資料

メチルセルロースの体内動態に関する試験結果の総括を以下表5に示す。

表5 メチルセルロースの体内動態に関する試験まとめ

試	動物種	投与	投与	1群当た	投与量	試験結果	文献
---	-----	----	----	------	-----	------	----

験		期間	方法	り 動物数			番号
体内動態	ラット	13 週	混餌	3	飼料の 50%	メチルセルロースは大腸内でセルロースとメタノールに分解されず、吸収されない。	37
	ラット	不明	不明	不明	不明	授乳中のラットに投与したところ母乳へメチルセルロースが排出されているのが観察された。授乳ラットの一時的な貧血によるもの。 (原著入手不可)	16
	イヌ	単会投与	混餌	2	2-100	投与による糞量の増加は見られなかった	60
	ラット	単回投与	不明	雄 6 雌 6	500mg/kg	メキシル基に C ₁₄ 標識をした。排泄率は 102.2% であった。呼気から放射能は検出されず、尿中、細胞組織、死骸からの放射能の検出は 0.1%以下であった。5 日の反復投与においても同様に C ₁₄ の蓄積は見られなかった。	61
	ラット	10 日	混餌	5	8%	メチルセルロースの摂取量は食事量、成長率に影響しなかった。メチルセルロースはコレステロールの代謝に影響が無く、メチルセルロースが消化器官の微生物により発酵されない。	62
	マウス	28 日間	混餌	不明	1g	成長率への差は見られなかったが、代謝経路で低分子量品に部分的に分解された。 (ドイツ語論文)	63

Bauerらは、尿中に排出される蟻酸に着目し体内動態を検討した【37】。9匹のアルビノラットを3群に分け飼料に50%メチルセルロースを混合した投与群及び対照群(非投与群及び“Bulk Agent”としてセルロース粉末を50%混合した投与群でメチルセルロース投与群と同量与えられている)で13週間試験した。尿中の蟻酸レベルは変動し、13週間の週平均で評価した。蟻酸の検出は寒い時期に少なく、暖かい時期に多く検出された。メチルセルロース投与群は最も検出が少なく13週の内8週しか検出されなかった。対照群とメチルセルロース投与群の尿中に蟻酸が検出されたことから、著者はメチルセルロース以外の餌中に含まれる成分によると考え、メチルセルロースは体内でセルロースに代謝されないと考えた。

Baldiniは妊娠したラットにメチルセルロースを投与したところ、母乳中に一部排出され、一時的な貧血を引き起こした。【16】(原著入手不可;Baldini, M., Proc. 6th Int. Congr. Int. Soc. Haematol.,New York, GR & STR)

Bauerは、2匹の犬についてメチルセルロース2-100g投与したが、投与したメチルセルロース重量増加分以外に、メチルセルロース投与による糞量の増加は見られなかった【60】

Braunらは、メキシル基にC₁₄標識をしたメチルセルロース(3300cP)をラット(Sprague-Dawley, 192-250gの雄、185-215gの雌)に投与することで、腸内の動態を調べた【61】。500mg/kg/日のメチルセルロースを6匹に単

回投与、及び別の6匹に、500mg/kg/日を5日間投与した。3.5%水溶液を与えた。投与後72時間までに糞便中に102.2%の放射能が検出され、一方、尿中に排泄されたものは投与量に対して0.1%以下であった。投与後24時間までの呼気中からは放射能が検出されなかった。各種臓器、検体、ケージ洗浄物から検出されたものの総量は投与量に対して0.1%以下であった。また反復投与においても、心臓、肝臓、肺等に、放射能の蓄積は見られなかった。これらの臓器で見られた放射能の総量は投与量に対して0.1%以下であった。反復投与において時々見られる尿の放射能は糞便の混入と考えられた。これらの結果から著者はメチルセルロースは体内に吸収されず、糞便として速やかに排出されると考察した。

Toppingらは、1群5匹のラット(Hooded Winstar, 200-230g body weight)に混餌としメチルセルロースを投与し、血糖値、脂肪酸の蓄積による血液成分への影響について調べた【62】。使用したメチルセルロースは低粘度(25cP)と中粘度(400cP)と高粘度(1500cP)で、80g/kgの混餌にし自由に10日間投与した。食事量、体重増加率に、メチルセルロースの粘度による差は見られなかった。

炭水化物の吸収、脂肪酸の蓄積におけるメチルセルロースの影響は粘度に影響され、高粘度品の投与は消化吸収を遅くし、小腸における栄養分の吸収を阻害する。大腸における微生物発酵の挙動には差が無かった。

Letzigらはメチルセルロース(Tylose, vis 400)水溶液が硫酸により分解された低分子加水分解性生成物マウスに毎日1g、4週間混餌投与した【63】。成長したマウスでは対照群同様に体重変化は見られなかった。成長期の若いマウスでも体重増加の傾向は対照群と差は無かった。

(4) ヒトにおける知見に関する資料

メチルセルロースのヒトにおける知見を表6にまとめた。

表6 メチルセルロースのヒトにおける知見に関する試験まとめ

試験	動物種	投与期間	投与方法	1群当たり動物数	投与量	試験結果	文献番号
	ヒト	単回投与	経口	成人2 小児1	5-10g (5%水溶液)	異常な所見は見られなかった。 メチルセルロースは変化することなく代謝経路を通過した。5-10g摂取した時、糞便中から検出されるメキシル基はほぼ同程度であった。摂取によるメタノール生成も見られなかった。	64
	ヒト	23日	不明	5	250mg/kg/日	毒性が無く、アレルギー反応を示さなかった。 (原著非公開のため入手不可)	17
	ヒト	5日	水溶液投与	2	8.1g/日	両名とも摂取後体液貯留による一時的な体重増加が見られたが、摂取終了後72時間で、正常に戻った	65
	ヒト	23日	経口	男5	250mg/kg/日	アレルギー等の異常は見られなかった。 糞便量の増加が見られた。 血液学的指標、尿、血糖値、インシュリンなどは正常範囲にあった。	66

	ヒト	1 週間	経口	50 59	4g 1g, 2g, 4g	便量、回数水分量の増加。 慢性便秘患者の投与の結果、便量、 頻度、水分量の増加。	67
	ヒト	—	経口	6	—	便通改善に効果があったが毒性は現 れなかった。	68
	ヒト	2-11 日 間	経口	3	1.75-10g	便量を 2 倍にし、排便の頻度を増加さ せた。	36
	ヒト	3-240 日	経口	37	1 及び 6g	毒性なく、便秘症状を改善した。	69
	ヒト	不明	経口	1	2.5-5.25g	慢性の便秘が改善した。	60

5 Machle らは成人男子 2 名と小児 1 名に経口投与による単回投与試験を行った【64】。メチルセルロース(メキシ
ン基 30.49%、Dow Chemical)10g を投与後、1 週間から 4 週間、全ての糞便を回収しメチルセルロースの排泄量
を測定した。メチルセルロースの殆どが糞便より未変化体として回収された。メキシンの代謝産物であるメタノール
とギ酸の尿中のレベルは通常と変わりなかった。

10 Eastwood らは、メチルセルロースを人に投与した際の挙動について、毒性が無く、アレルギー性を示さなかつ
た【17】(原著非公開のため入手不可)

15 Milton らは、2 人の女性患者に低粘度メチルセルロース水溶液(Cologel®, Dow Chemical)を投与し、体液貯留
について検討した【65】。1 名には 30mL (9%水溶液)を 1 日 3 回、5 日間与し、もう一名は 2 日間投与を行った。
ちらも摂取後体液貯留による一時的な体重増加が見られたが、摂取終了後 72 時間で、正常に戻った。また、ナ
トリウム過剰摂取による血清中の重量オスモル濃度の増加や尿中のアルドステロンの減少が見られたが、ナトリウ
ム量を制限し、メチルセルロースを摂取することで、体液貯留を抑えることができた。

20 Eastwood らは成人男子 5 名に 23 日間の経口投与による反復投与試験を行った【66】。被験者は健常男子 22,
26, 33, 42 及び 46 才、体重 71 から 85 kg で胃腸の疾患はない。試験は 7 日間のコントロール期間の後、23 日
間、250 mg/kg/日に相当するメチルセルロースを 200 mL の水に分散してものを 3 回に分けて間隔を空けてジュ
ースと共に服用した。メチルセルロース投与によるアレルギー症状は観察されなかった。試験前後の比較では、
25 膨脹性下剤としての作用を示し、糞便量の増加が観察された、腸管通過時間は 3 名で延長、2 名で短縮が観察
され、5 例の平均ではほとんど違いが見られなかった。いくつかの血液、血清脂質、血清の生物化学的指標で小
さな変化が見られたが、何れも臨床的に特筆すべきものは見られなかった。尿分析の値及び呼気中の水素濃度
に変化は見られなかった。糞便中の揮発成分、血糖値、60 分後の血清インシュリンに僅かな減少が見られたが、
何れも正常範囲内であった。この結果、23 日間 250 mg/kg/日のメチルセルロース摂取は、何ら悪影響を示さなかつ
た。

30 Hamilton らは、1 群 50 名の健常者及び、1 群 59 名の慢性便秘患者へ 1 週間、メチルセルロースを投与した
【67】。健常者へ 2g/日のメチルセルロースを投与したところ、プラセボ投与群に比べて、排便の頻度、糞便の重
量、糞便固形分、及び糞便中の水分に有意な差は見られなかったが、4g/日投与においては顕著な副作用無し
に、排便の頻度、糞便中の水分、及び糞便固形分を増加させた。59 名の慢性便秘患者へのメチルセルロース 1,
2, 4g 及び、陽性対照としてオオバコ 3.4g の投与では、いずれの投与においても糞便の頻度、糞便中の水分、及
び糞便固形分の増加が見られた。また、投与量に応じた糞便の増加は認められなかった。

Bargen は、メチルセルロース(Cellothyl®)錠剤を便通改善剤としてクリニックにて投与した 6 症例を紹介した【68】。下表に症例をまとめた。いずれの患者においても、メチルセルロース製剤を一定期間摂取し続けることにより、慢性便秘が解消された。6 例のほかにも、20 名のS字結腸に小孔のある患者、6 名の腸閉塞の患者、4 名の回腸小穴のある患者に投与したが、不快感がある場合もあるが、いずれも便通の改善効果があった。

5 メチルセルロース投与における症状改善例

	投与対象	投与前状態	メチルセルロース錠剤摂取	投与後状態
1	57 歳女性	消化不良、膨満感、ゲップ、慢性便秘	2g×4 回/日	消化不良や不快感の解消、便通改善
2	69 歳女性	慢性便秘	2g×4 回/日	便通改善
3	44 歳男性	糖尿病、消化不良、慢性便秘、胃不快感	2g×6 回/日	便通改善
4	62 歳女性	S状結腸からのがん摘出による便通困難	2g×6 回/日	便通改善
5	19 歳女性	慢性便秘	3g×6 回/日	投与後 3 日：膨満感 投与後 2 週間：便通改善
6	50 歳男性	回腸 S 状結腸吻合による便通困難	2g×6 回/日	投与後 6 日：便通改善

Tainter は、小麦ふすまに酸化マグネシウム、メチルセルロース(Methocel. Vis4000) を加えて摂食した際の糞便量・頻度の変化について調べた【36】。一日に 10g のメチルセルロースを摂取すると便量は下表のように約 2 倍になり、メチルセルロースが 1g 増えるごとに便量が 10g 増加した。これはメチルセルロースにより糞便中の水分が増加することによるものであると考えられる。

10

メチルセルロース摂食における糞便量の変化

メチルセルロース摂食量 g	その他 g	頻度 回/日	平均糞便重量 (含水分)g	平均糞便重量 (徐水分)g
コントロール期間		1.09	127.4	23.9
1.75	小麦フスマ 3.25	1.8	145.2	31.4
3.5	小麦フスマ 6.5	1.5	160.5	30.8
3.5	小麦フスマ 6.15, MgO 0.35	1.5	179.5	34.5
4.5	小麦フスマ 4.5, MgO 1	1.7	177.7	29.8
9.0	MgO 1	1.6	230.9	35.9
10	-	1.6	232.1	40.8

Schweig は、37 人の便秘症状のある患者に 1-6 g のメチルセルロースを 3-240 日投与した【69】。便秘状が改善され、不快な毒性は見られなかった。

15

Bauer は、ヒトに 2.5-5.25g のメチルセルロースを 250cc の水溶液として投与したところ、慢性の便秘が緩和した。【60】

20 (5)食品添加物の一日摂取量に関する資料

海外及び日本における一日推定摂取量について検討した。

メチルセルロースは、HPMC と同様、欧米を中心に一般食品用添加物もしくはダイエタリーサプリメント用のカ

プセル基材、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。

イ) 米国における使用状況と一日推定摂取量【70, 71, 72】

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)に使用されるメチルセルロース及び HPMC を併せた*消費量推移は表 7 の通りである。

*メチルセルロース, HPMC の合算データしかないため。

表 7 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メチルセルロース及び HPMC の消費量推移

年	対象	一般食品用(トン)	医薬品用(トン)	合計(トン)
1997	メチルセルロース、HPMC	1,800	3,300	5,100
2000	メチルセルロース、HPMC	2,000	3,600	5,600
2003	メチルセルロース、HPMC	2,000	4,000	6,000
2006	メチルセルロース、HPMC	2,500	4,500	7,000

2006 年のアメリカにおけるセルロースエーテル類(メチルセルロース、HPMC)の一日摂取量を算出すると、次の計算式より、最大 1.07mg/kg 体重/日と推定される。

$$\begin{aligned} \text{(計算式)} \quad & 7000 \text{ トン} \div 365 \text{ 日} \div 3.0 \text{ 億人} * \div 60 \text{ kg} \\ & = 1.07 \text{ mg/kg 体重/日} \end{aligned}$$

*2006 年 7 月 1 日時点での米国の人口:298,444,215 人(U.S.Census Bureau ホームページ内より)

ロ) 日本における一日推定摂取量【73】

令和 2 年に行われた「香料及び食品添加物の摂取量推計に関する研究」の一部である、生産量統計を基にした食品添加物摂取量推定に関する研究の調査結果より、平成 28 年度中に生産、販売、使用されたメチルセルロースの食品添加物としての流通量は以下の通りであった。

食品向け出荷量 54,480 kg

使用査定量 54,000 kg

摂取量 43,000 kg

一人一日摂取量 0.93 mg/人/日)

尚、同調査における、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの流通量は以下のとおりであった。

食品向け出荷量 62,510 kg

使用査定量 62,500 kg

摂取量 50,000 kg

一人一日摂取量 1.08 mg/人/日)

ハ) イギリスにおける一日推定摂取量

1993 年に報告された、英国における 1984~1986 年の食品添加物の摂取量調査(英国政府農林水産省【74】)では、メチルセルロースを含むセルロース誘導体類のイギリスでの平均摂取量は一人当たり 12.2 mg、ADI は体重 60 kg で 1500 mg/人/日、添加量 1.5% と評価された。5300 の小売食品の内 12 品に使用されていた。

ニ) マーケットバスケット方式による摂取量調査の結果【75】

マーケットバスケット方式により、日本でのメチルセルロースの摂取量調査が行われたが、調査が行われた1985年においては、メチルセルロースはみかんの缶詰の白濁防止に一部使用されているのみであり、みかんの缶詰を含む第7群からも、その他の群からも全く検出されなかったとして、摂取量は 0mg/日と報告されている。

○一日摂取量まとめ

使用制限が廃止された折には、一般食品への使用量増加が考慮されるが、上記ロ)において、平成 28 年度中の HPMC の流通量は 62.5t 一人一日摂取量は 1.08 mg/人/日である事から、平成 28 年度における、日本国内でのメチルセルロース及び HPMC の推定摂取量は、合わせて 2.01 mg/人 /日 となる。日本人の平均体重を
5 55.1kg として計算すると 0.036mg/kg 体重/日となる。2006 年に海外(米国)で消費されているメチルセルロースと HPMC の合計摂取量(1.07 mg/kg 体重/日)を、日本における消費量と比較すると、日本における消費量は圧倒的に少ないことがわかる。

長期的に、日本の食文化が欧米化し、メチルセルロースの使用実態が米国と同様になるとすれば、上記イ)より、日本においても、過量に見積もった場合 1.07 mg/kg 体重/日が消費される可能性があるが、現実的には米国に
10 における摂取量並みに増加することは考えにくい。

メチルセルロースが食品中に 2.0%を超えて使用される懸念がある食品は、一部の健康食品・可食フィルム等の特別な用途を除くと、次項において述べるようにプレミックス製品が多く、使用制限を排除することにより、食品の流通や取り扱いが容易となるが、メチルセルロースが食品中に 2.0%を超えて使用される懸念がある食品がい
15 ずれも頻回・多量に摂取する食品と考えにくいため、食品として食される際の添加量としては、大きく増加しないことが予測される。

5. 使用基準案に関する資料

「メチルセルロース」の使用基準（案）

現行基準	使用量は食品の 2.0%以下でなければならない。ただし、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウムの1種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が食品の 2.0%以下でなくてはならない。
改正案	無し

また、合わせて、「カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム」の使用基準からも「メチルセルロース」を削除する。

例)「カルボキシメチルセルロースナトリウム」の使用基準(案)

現行基準	食品の2.0%以下でなければならない。ただし、カルボキシメチルセルロースナトリウムをカルボキシメチルセルロースカルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム及びメチルセルロースの1種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。
改正案	食品の 2.0%以下でなければならない。ただし、カルボキシメチルセルロースナトリウムをカルボキシメチルセルロースカルシウム及びデンプングリコール酸ナトリウムの1種以上と併用する場合にあつては、それぞれの使用量の和が食品の 2.0%以下でなければならない。

メチルセルロースの使用基準の設定は不要と考えられる。根拠は以下の通り。

1. JECFA では第7回(1963年)、第10回(1966年)、及び第13回(1969年)の会合において、5種類の加工セルロース(modified cellulose)に対し、0~35mg/kg 体重/日のグループADIを設定していたが、1989年の第35回会合において、7種の加工セルロースに「ADIを特定しない」と評価している【16】。

JECFA 第35回会合では、これまでの議論と新たな知見を踏まえ以下のように評価している。慢性毒性及び発がん性が認められず、繁殖試験において胎児に影響を与えないこと。ヒトでの知見ではいくつかの症例で5g/人/日以下の投与で緩下作用を示し、30g/人以上の投与は無いこと。また、30g/日は推奨される食物繊維の摂取量の上限であることから、緩下作用を考慮して「ADIを特定しない」としている【16】。

2. 米国および欧州連合の法律に置いて、メチルセルロースの添加量に関する使用制限は定められていない。

欧州連合では食品に関する専門委員会の報告により5種の加工セルロースに「ADIを特定しない」と評価した。報告書では、1974年までのADI 25mg/kg体重は伝統的な手順で最大無作用量(NEL)を基にした。1990年には、一般的に吸収性に乏しく、実際に動物試験では広範囲に無毒性で、その消化管での作用は親水性で大容積の添加物の物理的作用であることが明確であるものについては、伝統的手法によるADI設定は合理的でないとし、加工セルロースは、その化学構造からの情報、吸収、組織分布、排泄、代謝、ヒトでの適切な臨床知見から、高投与量においても実質無毒であると予測され、数値による規定は必要ないとしている【19】。

3. また、メチルセルロースの類似物質である HPMC において、JECFA の 7 種の加工セルロースに「ADIを特定しない」という評価結果を踏まえ、日本で 2003 年に使用基準付きで食品添加物として認可され、2007 年に使用基準(使用用途限定)が廃止された【76】。

4. JECFA の評価書、及び GRAS の評価書に記載されている各種の毒性試験、及びその他の毒性試験から、メチルセルロースを摂取した際の安全性の懸念は見受けられず、我が国における推定一日摂取量は安全性の知見において毒性が見られなかった用量を大きく下回っている。

5. 表 8 に、海外でメチルセルロースが推奨される用途について、論文や特許、製品、メーカーカタログにおい

てメチルセルロースを 2.0%以上使用する例を列挙した。使用量を 2.0% 以上でも可とすることで、食品の製造や取り扱いを容易にし、食品の外観や食感、安定性が改善される可能性がある。

これらの資料をもとに考えた場合、メチルセルロースの使用基準の設定は不要であると考えられる。

5

表 8. 海外におけるメチルセルロースの添加量が 2%を超える実例

品名	実情	添加量の実情	メチルセルロースが推奨される理由
健康食品 (粒・コーティング)	粒(いわゆる錠剤、顆粒の形状のもの)フィルムコーティングをした場合、2.0%では皮膜が薄すぎて弱い。推奨コーティング量は錠剤の様な径の粒の場合素錠に対して3.0%程度である。	3%以上 粒の径が小さくなるほど添加量が多く必要になる。 顆粒では 10%以上【77】	HPMC や他のコーティング基材に比べてメチルセルロースは溶液の粘着性が低く、粒径の小さい粒にコーティングをする際に団粒を防ぐ事ができる。
健康食品 (粒・結合剤)	メチルセルロースを結合剤として用いた場合、成形性の悪い粉末になるほどバインダーが多く必要になる。	1~5%	十分な硬度が得られ、さらに崩壊時間も短い。
食品 (プレミックス)	メチルセルロースは、吸油抑制やバター安定剤としてバター用プレミックスに添加されている。ドライミックスにして販売される場合、メチルセルロースの添加量が2.0%を超える場合がある。	1.0 ~2.5 % 【78】	メチルセルロースはゲル強度が強く、吸油抑制のバリアーとするために添加されている。
食品 (サラダドレッシング用ドライミックス)	メチルセルロースは乳化安定性に優れるため、サラダドレッシングや各種ソースの増粘剤として使用されている。ドライミックスの形状で販売される場合、メチルセルロースの添加量が 2.0%を超える場合がある。	1.0 ~3.0 % 【78】	メチルセルロースは他の増粘剤に比べ加熱安定性がよい。
食品 (コーティング)	メチルセルロースは食品どうしの付着を防ぐコーティング剤として使われるが、このコーティング液が液状、または溶解する前の粉末ミックスで出荷される際にメチルセルロースの添加量が 2.0%を超える場合がある。	0.8~6.0% (コーティング液の場合) 【23】	メチルセルロースは他の増粘剤に比べると粘着性が低いので食品のコーティング剤として優れており、他の多糖類とくらべてもアレルギー性・臭いがないというメリットがある。
可食フィルム	メチルセルロースはフィルム成形性が良いため、ミント系フレーパーやビタミン等の栄養成分を含有した可食フィルム (Edible Strips) の基材として用いられる。原材料がフィルム基材と香料、可塑剤等で、メチル	50~99.99%【79】	

	セルロースを主基材とした場合、添加量が2.0%を大きく超える場合がある。		
香料	メチルセルロースは香料をマイクロカプセル化する際の皮膜剤・粉末化する際の基材として使用される。	3.0-8.0%【78】	メチルセルロースの水溶液は付着性が低いために、香料のマイクロカプセルや粉末等の粒子径の小さい粒への応用に適している。

参考資料

1. Liebert, M.A. 1986 Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, and cellulose gum. *J. Am. Coll. Toxicol.* 5(3):1-59
2. 改訂新版 食物繊維 印南敏、桐山修八編 社団法人日本栄養士会編 第一出版株式会社版 1995 年 p.21
3. 生化学辞典 第3版 東京化学同人 1998 年 p.788-789
4. INFORMATICS. 1972 GRAS food ingredients. Cellulose and derivatives. For the FDA, National technical Information Service (NTIS) PB - 221 228
5. 衛発第 935 号(昭和 35 年 9 月 28 日)
6. Sakae Obara, Miyuki Fukasawa, *Tablets & Capsules*, July(2007), 14-20
7. 新世界の食品添加物概説 第二版(2016)
8. 食品添加物公定書 第 9 版 P961-962 (2018)
9. Code of federal regulations 21, Part 182, Sec. 182.1, p400 (1990)
10. Regulation(EC)No.1333/2008 of the European Parliament and Council (2008)
11. Australia NewZealand food standards code-Standard 1.3.1-Food additive, F2015C00758(2015)
12. Codex Stan 192-1995, p465 (2018)
13. WHO technical report series No.281 (1964), Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances:7th Report of JECFA, 11, 82-88
14. FAO Nutrition Meeting Report Series 43/WHO Technical Report Series No.373 (1966) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: some emulsifiers and stabilizers and certain other substances:17-19.26.38
15. WHO Food Additives Series:5 1974 Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents:12, 301-315
16. WHO Food Additives Series:26 1990 Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants:81-123(35th meeting report)
17. JECFA におけるメチルセルロースのモノグラフ (ウェブサイトより転用 2019 年 6 月 5 日) http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/jecfa_additives/docs/Monograph1/Additive-277.pdf
18. Food-Science and techniques. Reports of the Science Committee for Food (thirty-second series) The European Commission (1994)
19. Re-evaluation of celluloses as food additives, *EFSA journal* 5047 (2018)
20. 信越化学工業社メトローズカタログ(2021)
21. オーストラリア Organ ブランド製品のウェブページよりグルテン代替剤の製品例
22. オーストラリア Organ ブランド製品のウェブページより卵代替剤の製品例
23. *Chem. Pharm. Bull.* 46(11) 1803-1806 (1998)
24. メチルセルロースの安全性に関する情報検索 2008 年 8 月及び 2009 年 9 月
25. メチルセルロースの安全性に関する情報追加検索(2008 年 9 月及び 2019 年 1 月)
26. Worthley, E.G., and D. Schott, Pharmacotoxic evaluation of nine vehicles administered intraperitoneally to mice, *Lloydia* 20(2),p123-129(1966)
27. Wiedersheim, M., W. Hertlein, E. Husemann , and R. Loetterle, The pharmacology of water solution of polysaccharides and their derivtives, *Naunyn-Schmeideberg's Arch. Exp. Path. Pharmak.* 217(107) p107-129(1953)
28. Hueper W.C.,Reactions of the blood and organs of dogs after intravenous injections of solutions of methylcellulose of graded molecular weights, *Amer. J. Path* 20 p737-771 (1944)

29. Hueper WC: Experimental studies in cardiovascular pathology. IV. Methylcellulose atheromatosis and thesaurosis. Arch Pathol 1942; 33: 1-17
30. Lautsch E et al.: Artherosclerosis in rabbits after intravenous injection of colloidal solutions. Arch Pathol 1958; 65: 40
- 5 31. Stehbens, W.E. & Silver, D., Arterial lesions induced by methylcellulose, Amer. J. Path, 48 p483-501(1966)
32. Bauer, R.O., and A.J. Lehman, and F. F. Yonkman, Chronic toxicity of an alkyl ether of cellulose methylcellulose, Fed. Proc.3(1), p65(1944)
33. Deichman, W., and S. Witherup., Observations on the ingestion of methylcellulose and ethylcellulose by rats, J. Lab. Clin. Med. 28(14) p1725-1727 (1943)
- 10 34. McCollister, S.B., Kociba, R.J. and McCollister, D.D. , Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. Fd. Cosmet. Toxicol. 11: 943-953(1973)
35. Khadzamay, Ya. I., and L. B. Shaposhnikova., On the pharmacology of methylcellulose, Farmakol. I Toksikol. 24 p342-346 (1961)
36. Tainter, M.L., Methylcellulose as colloid laxative, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 54p77-79(1943)
- 15 37. Bauer, R. O., and A. J. Lehman, Chronic toxicity studies on methylcellulose in rats, J. Am. Pharm. Assoc. 40 p257-260 (1951)
38. Ellingson R. C., and O. N. Massengale, Effect of methylcellulose on growth response of rats to low vitamin intakes, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 79 p92094 (1952)
39. Hall, C.E. and Hall, O., Dependency of macromolecular hypertension induced by methylcellulose upon sodium chloride excess, Texas Reports Biol. Med. 20(4) p587-598 (1962)
- 20 40. Fitch, F. W., Rowley, D. A. and Bye, I.J., Anemia Produced in the rat by Methylcellulose, Arch. Path., 74 p397 (1962)
41. Kratzer, F. H., R. W. A. S. B. Rajaguru and P. Vohra, The effect of polysaccharides on energy utilization, nitrogen retention and fat absorption in chickens, Poultry Sci. 46(6) p1489-1493 (1967)
- 25 42. Palmer JG, Eichwald EJ, Cartwright GE and Wintrobe MM: The experimental production of splenomegaly, anemia and leucopenia in albino rats. Blood 1953; 8: 72-80
43. Stang HD and Boggs DR: Effect of methyl cellulose injection on murine hematopoiesis. Am J Physiol 1977; 233: 234-39
44. Lazar, A. and Lazar, D. C., Effect of methylcellulose on the Murphy-Sturm Lymphosarcoma in rats, J. Nat. Cancer Inst., 28, p1255-1267 (1962)
- 30 45. Hruban, Z., A. Lazar, and A. Slesers. Changes in serum proteins during methylcellulose-induced regression of Murphy Sturm Lymphosarcoma, Lab. Invest. 12(1) p25-32 (1963)
46. Lazar, A. W., and D.E.C. Lazar, Successful reintroduction of Murphy-Strum Lymphosarcoma after methylcellulose induced regression of this tumor in rats, Nature 199(4888) p48-50 (1963)
- 35 47. Lazar, A., A. Roth, and D.E. Razar, Failure of methylcellulose to alter the growth of Walker tumour 256 in rats, Nature 209(5028) p1140 (1966)
48. Hueper, W. C., Carcinogenic studies on water-soluble and insoluble macromolecules, Arch. Path. 67p589 (1959)
49. Lewis, R.W., Moxon, M.E. and Botham, P.A., Evaluation of oral dosing vehicles for use in developmental toxicity studies in the rat and rabbit. Toxicologist 36 (1 Pr 2) 259-260 (1997)
- 40 50. Guillot, J. P., Giauffret, J. Y., Martini, M. C., Gonnet, J. F., and Soule, G., Safety evaluation of cosmetic raw materials, Riv. Ital. E. P. P. O. S. 62(6)p282-292(1980)
51. Guillot, J. P., Giauffret, J. Y., Martini, M. C., Gonnet, J. F., and Soule, G., Safety evaluation of cosmetic raw materials, Riv. Ital. E. P. P. O. S. 63(1)p39-45(1981)
52. Guillot, J. P., Giauffret, J. Y., Martini, M. C., Gonnet, J. F., and Soule, G., Safety evaluation of cosmetic raw

- materials, Riv. Ital. E. P. P. O. S. 63(2)p109-118 (1981)
53. Blevins, R. D. and Tylor, D. E., Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the Salmonella/microsome test, J. Environ.Sci. Health, A17 p217-239 (1982)
54. Ishidate Jr., M., Sofuni, T., Jushikawa, K., Hayashi, M., Nohmi, T., et. Al., Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan, Fd. Cosmet. Toxicol. 22 p623-638(1984)
55. Prival MJ, Simmon VF AND Mortelmans KE: Bacterial mutagenicity testing of 49 food ingredients gives very few positive results. Mutat Res 1991; 260(4): 321-9
56. Bachmann E; Weber E; Post M; Zbinden G, Biochemical effects of gum arabic, gum tragacanth, methylcellulose and carboxymethylcellulose-Na in rat heart and liver, Pharmacology, Vol 17, 1, p39-49 (1978)
57. Roth D R; Krinke G J, Occurrence of foam cells in the choroid plexus of rats injected intraperitoneally with methylcellulose, Exp Toxicol Pathol, Vol.45, 7 p 413-414 (1994)
58. Hall C E; Hall O, Glomerulonephritis and hypertension produced by parenteral administration of methylcellulose, Am J Pathol, Vol 40(2), P167-183 (1962)
59. Smith S G; Lindstrom R L; Miller R A; Hazel S; Skelnik D; Williams P; Mindrup E, Safety and efficacy of 2% methylcellulose in cat and monkey cataract-implant surgery, J Am Intraocul Implant Soc, Vol 10, 2, p160-163 (1984)
60. Bauer RO, Methyl cellulose:its laxative action and effects of chronic feeding on growth and reproduction. Federation Proceedings, 4,112.(1945)
61. Braun, W. H., Ramsey, J.C. & Gehring, P. J., The lack of significant absorption of methylcellulose, viscosity 3300cp from the gastrointestinal tract following single and multiple oral doses to the rat, Fd. Cosmet. Toxicol. 12 p373-376 (1974)
62. Topping, D.L., Oakenfull, D., Trimble, F.P. & Illman, R.J., A viscous fiber(methylcellulose)lowers blood glucose and plasma triacylglycerols and increase liver glycogen independently of volatile fatty production in the rat, Brit. J. Nutr. 59 p21-30 (1988)
63. Letzig. E., Dogestibility and innocuousness of water wolvable cellulose derivatives, Z. Untersuch. Labensmitt. 85 p401-413 (1943)
64. Machle, W., Heyroth, F.F., Wintherup, S., The fate of methylcellulose in the human digestive tract, J. Biol Chem 153(2), p551-559 (1944)
65. Crane, M. G., Harris, J.J., Herber, R., Shankel, S. and Specht, N., Excessive fluid retention related to cellulose ingestion-studies on two patients, Metabolism 18 945-960(1969)
66. Eastwood M A; Brydon W G; Anderson D M, The effects of dietary methylcellulose in man, Food Addit Contam, Vol 7, 1, p9-19 (1990)
67. John W. Hamilton, MD, Janne Wagner, Babette B.Burdick, MA, and Paul Bass, PhD, Clinical Evaluation of Methylcellulose as a Bulk Laxative, Digestive Disease and Science, Vol.33, No.8, August 1988, p993-998
68. Bargaen, J. A., Method of improving function of bowel: Use of methylcellulose, Gastroenterology 13 p275-279 (1949)
69. Schweig K, The use of methyl cellulose as a bulk laxative. New York State Journal of Medicine, 48, 1822-1823. (1948)
70. SRI 社資料 CEH Marketing Research Report CELLULOSE ETHERS.2004 年
71. ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) の使用基準改正要請に関する資料概要
- 72: SRI 社資料 CEH Marketing Research Report CELLULOSE ETHERS.2007 年
73. 生産量統計をもとに下食品添加物摂取量推定に関する研究 (第 12 回最終報告書) (令和 2 年 3 月)
74. Dietary intake of food additives in the UK:Initial surveillance, The thirty-seventh report of the Steering Group on Chemical Aspects of Food Surveillance, Food Surveillance Paper (37) p40-47, 1993

75. 豊田正武ら,マーケットバスケット方式による日本人のメチルセルロース、CMC、縮合リン酸塩、及びソルビン酸塩の一日摂取量の推定, 日本栄養・食糧学会誌, 38 (1), p33-38 (1985)
76. 食安発第 0227001 号(平成 19 年 2 月 27 日)
77. 信越化学工業社技術資料 Technical Information No.M-3 Sept.1999 『SM-4の細粒剤へのコーティング』
- 5 78. 米国ダウケミカル社技術資料 Product Selection Guide for METHOCEL Food Gums
79. 佐藤製薬社製特許 特開 2005-232072