

(案)

添加物評価書

メチルセルロース

事務局より：

本品目の評価方針について、JECFA（1966、1973、1989）【14、15、16】及び EFSA（1992、2008）【18、19】において、メチルセルロース（MC）は、MC、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（HPMC）等を含む加工セルロース類としてグループ評価がなされているものの、2005年に食品安全委員会において評価した HPC【追 13】及び 2006年に評価した HPMC【追 8】は、いずれもグループ評価ではなく、単独で評価している（添加物評価書「HPC」、添加物評価書「HPMC」をそれぞれ作成している）ことを踏まえ、MCも同様に添加物評価書案「MC」を作成しました。

令和 5 年（2023 年）6 月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯..... 2
4	○食品安全委員会委員名簿..... 2
5	○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... 2
6	要 約..... 3
7	I. 評価対象品目の概要..... 4
8	1. 用途..... 4
9	2. 名称等..... 4
10	3. 化学式..... 4
11	4. 分子量..... 5
12	5. 性状等..... 5
13	6. 製造方法..... 5
14	7. 安定性..... 6
15	8. 起源又は発見の経緯..... 6
16	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 6
17	10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 7
18	II. 安全性に係る知見の概要..... 9
19	1. 体内動態..... 13
20	2. 毒性..... 33
21	3. ヒトにおける知見..... 61
22	III. 一日摂取量の推計等..... 73
23	1. 現在の摂取量..... 74
24	2. 規格基準改正後の摂取量..... 80
25	IV. 我が国及び国際機関等における評価..... 83
26	1. 我が国における評価..... 83
27	2. 国際機関等における評価..... 83
28	V. 食品健康影響評価..... 86
29	<別紙：略称>..... 87
30	<参照>..... 88
31	

1 ○審議の経緯

- 2023年5月30日 厚生労働大臣から添加物の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（令和5年5月30日厚生労働省発生食0530第1号）、関係書類の接受
- 2023年6月6日 第901回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年6月20日 関係書類（訂正）の接受
- 2023年6月26日 第192回添加物専門調査会

2

3 ○食品安全委員会委員名簿

4 （2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

5

6 ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿

7 （2022年4月1日から）

- 梅村 隆志（座長）
石塚 真由美（座長代理 第一順位）
高須 伸二（座長代理 第二順位）
朝倉 敬子
伊藤 清美
伊藤 裕才
澤田 典絵
多田 敦子
田中 徹也
戸塚 ゆ加里
中江 大
西 信雄
北條 仁
前川 京子
増村 健一
松井 徹
横平 政直

8

9 <第192回添加物専門調査会専門参考人名簿>

- 頭金 正博（名古屋市立大学大学院 薬学研究科医薬品安全性評価学分野 教授）

10

要 約

製造用剤（結合剤等）として使用される添加物「メチルセルロース」について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

「V. 食品健康影響評価」の審議後に作成します。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 製造用剤（結合剤等）（参照1、2）【委員会資料、概要書】

4

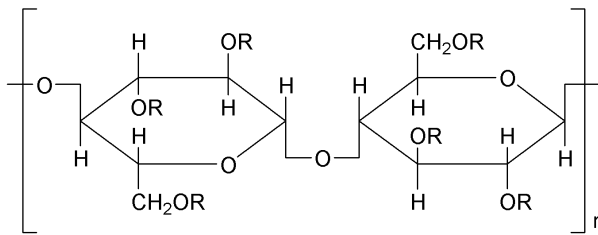
5 2. 名称等

6 和名：メチルセルロース¹

7 英名：Methyl Cellulose（参照 1、2、3）【委員会資料、概要書、8】

8

9 3. 化学式



R = -CH₃ 又は -H²、-CH₃（参照

10

11 2、4）【概要書、追1】

12

伊藤裕才専門委員：

構造式ですが、「R=-CH₃、または-H」が適切かと思います。第9版食品添加物公定書解説書【追1】を読みますと、メトキシ化率25~33%では、グルコースの置換度は1.47~2.03だそうです。つまりメトキシ化されている水酸基は、グルコース分子あたり2つ程度であり、OHよりもOCH₃のほうが多いこととなります。ですので、CH₃を前に出し、「または」を挟んで、-Hを書いたほうが本質に近いかと考えました。この置換度のことは脚注に記してもいいかもしれません。

多田専門委員：

伊藤裕才専門委員のご意見に同意します。

事務局より：

ご意見を踏まえ、「R=-H、-CH₃」を「R=-CH₃又は-H」に修正し、本項目の参照文献として第9版食品添加物公定書解説書【追1】を追加しました。

また、MCの置換度の情報を脚注2に追記しました。ご確認をお願いします。

13

¹ CAS登録番号：9004-67-5

² 第9版食品添加物公定書解説書において、「セルロースを構成するグルコースの水酸基3個が全部メチル化されれば、置換度は3となり、メトキシ基の含量は45.57%となるが、規格は25~33%となっており、これは置換度で表すと1.47~2.03となる」と記載されている。（参照4）【追1】

1 4. 分子量

2 我が国において現在使用が認められている「メチルセルロース」³の成分規格に
3 おいて、分子量は規定されていない。(参照 3)【8】

4 なお、今般、厚生労働省に「メチルセルロース」の規格基準の改正を要請した
5 者(以下「規格基準改正要請者」という。)は、食品添加物として一般的に使用さ
6 れているメチルセルロース(以下「MC」ともいう。)⁴は、2%水溶液の濃度の動
7 粘度⁵が 4 mm²/s~110,000 mm²/s の範囲のものであり、分子量は約 1 万~約 50 万
8 程度である説明している。~~メチルセルロース(以下「MC」ともいう。)~~⁶の重量平
9 均分子量を近似式⁷から計算している(参照 2、~~5~~)【~~概要書、6~~】。近似式を用いて
10 算出すると、約 24,000~770,000 である。

11 事務局より：

概要書の訂正を踏まえ、修正しました。ご確認をお願いします。

12

13 5. 性状等

14 「メチルセルロース」の成分規格では、含量は「本品を乾燥したものは、メト
15 キシ基(-OCH₃=31.03) 25.0~33.0%を含む。」、性状は「本品は、白~類白色
16 の粉末又は繊維状の物質であり、においが無い。」とされている(参照 3)【8】。規
17 格基準改正要請者は、「成分規格の変更は申請しない」としている。(参照 2)【概
18 要書】

19

20 6. 製造方法

21 規格基準改正要請者は、「メチルセルロース」の製造方法について、次のように
22 説明している。

23 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
24 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。
25 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 MC が熱水に溶けない
26 性質を利用して、熱水によりメタノール及び塩化ナトリウムを除去して精製し、
27 乾燥、粉砕する。(参照 2、6)【概要書、1】

28

³ 本評価書では、添加物としての MC を表す際には、「メチルセルロース」と表記した。

⁴ 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁵ 規格基準改正要請者は、メチルセルロース 2%水溶液の密度はほぼ 1 であることから、動粘度の値はほぼ粘度と等しくなると説明している。(参照 2)【概要書】

⁶ 本評価書において、本文中で用いられた略称については、別紙に名称等を示す。

⁷ ~~$M_w = 40,000 \cdot \log \eta + 880 \cdot (\log \eta)^4$ (M_w=重量平均分子量、η=粘度)~~

規格基準改正要請者は、MC は、~~3、~~の構造式が繰り返された、重合度を持つポリマーであり、ポリマーの重合度は水溶液の粘度に依存しているとし、また、MC の 2%水溶液の密度は約 1 kg/m³であることから、食品添加物として一般的に使用されている MC の 2%水溶液の濃度の動粘度 (4 mm²/s~110,000 mm²/s) を粘度とみなし算出している。(参照 2、~~5~~)【概要書、~~6~~】

事務局より：

反応試薬の塩化メチル並びに副生成物の塩化ナトリウム及びメタノールについて、評価の必要があるかご検討ください。

多田専門委員：

いずれも、要請者製品や他の流通品における実際の残存量がどの程度であるのかということにもよるかと思えます。

塩化ナトリウムに関しては、塩化物の規格値 0.57 % 以下からある程度の量の目安は推測可能だと思います。

メタノールに関しては、塩化物規格値からおよその最大量は推測できますが、記載の製造工程によりさらにずっと低レベルになっていると考えられます。

概要書では、大半が除去されるとしているものの、この表現では実際の残留量のレベルが分かりません。

これらの情報について、量的なレベルの情報がございましたら、お示しいただきたいです。

伊藤裕才専門委員：

多田専門委員の意見に同意いたします。原料の塩化メチルは毒性がある劇物です。気体なので残留はないかと思いますが、なにかしらエビデンスが必要かと思えます。塩化ナトリウムもメタノールについても残留量のエビデンスがあればと思います。

1

2 7. 安定性

3 規格基準改正要請者は、「MC は非イオン性の水溶性高分子で化学的に極めて安
4 定である。」と説明している。(参照 2、7)【概要書、20】

5

6 8. 起源又は発見の経緯

7 第 9 版食品添加物公定書解説書の MC の項において、「1905 年、Suida がアル
8 カリセルロースにジメチル硫酸を作用させて、セルロースメチルエーテルを作ろ
9 うとしたのが初めとされている」との記載がある。(参照 4)【追 1】

10

11 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

12 (1) 我が国における使用状況

13 我が国において、MC は添加物として指定されている。(参照 3)【8】

14 第 9 版食品添加物公定書解説書によれば、「MC は乳化安定剤、保水剤、増粘
15 剤、バインダー等として利用される」、「食品のほか、医薬品、化粧品、塗料、
16 セラミックス、土木・建築分野などでも用いられる」との記載がある。(参照 4)

1 【追 1】

2
3 (2) 諸外国等における使用状況

4 ① コーデックス委員会

5 MC は、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) に記載され、
6 増量剤、乳化剤、光沢剤、安定剤及び増粘剤として、適正製造規範 (GMP)
7 に従って使用できる物質とされている。(参照8) 【追 2】

8
9 ② 米国における使用状況

10 MC は、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質であり、GMP の下での使
11 用が認められている。(参照9) 【追 3】

12
13 ③ 欧州連合 (EU) における使用状況

14 MC は、一部の食品⁸を除き、一般食品に GMP の下での使用することがで
15 き、広い範囲の食品に必要量⁹の使用が認められている。(参照10) 【10】

16
17 ④ オーストラリア及びニュージーランドにおける使用状況

18 MC は、GMP に従って使用できる物質とされている。(参照11、12) 【追 4、
19 追 6】

20
21 10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

22 今般、「メチルセルロース」について、厚生労働省に規格基準改正の要請がなさ
23 れ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48
24 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影
25 響評価の依頼がなされたものである。

26 厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、
27 「メチルセルロース」の使用基準について、表 1 のとおり改正することを検討す
28 るとしている。(参照 1) 【委員会資料】

29

⁸ EU 域内で使用が認められている食品添加物が規定された欧州議会・閣僚理事会規則 1333/2008 の付属書 II パ
ート A 表 1 において規定されている食品 (未加工食品 (肉調整品は除く)、蜂蜜、動物又は植物由来の非乳化
油脂類、バター、無着香かつ風味付けされていない低温殺菌乳及び滅菌乳 (超高温殺菌乳を含む)、無着香か
つ風味付けされていない低温殺菌乳のプレーンクリーム (低脂肪クリームを除く)、無着香かつ風味付けされ
ていない発酵乳製品 (発酵後に熱処理されていないもの)、無着香かつ風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)、天然ミネラルウォーター、スプリングウォーター及びその他の全てのボトル又
はパック入りの水、コーヒー (着香又は風味付けされたインスタントコーヒーを除く) 及びコーヒー抽出物、
無着香かつ風味付けされていない葉茶、砂糖、乾燥パスタ (グルテンを含まないもの又は低たんぱく食用の
ものを除く)、乳幼児向けの食品 (乳幼児向けの特別医療目的用食品を含む))

⁹ 消費者に誤解を与えないことを条件に、GMP に従い意図した目的を達成するために必要な量を超えることの
ないよう使用しなければならないことを意味すると定義されている。

1 表1 「メチルセルロース」の使用基準改正案

2

(傍線部分は改正部分)

改正案	現行
(削除) (使用基準を設定しない)	<p>メチルセルロースの使用量は、食品の <u>2.0%以下</u> 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 <u>2.0%以下</u> でなければならない。</p>

3

1 II. 安全性に係る知見の概要

2

松井専門委員：

原著未確認の知見について、原則的には原著未確認の知見（他機関の評価書等中の引用内容を含む）は、記載しない方が良いと思います。しかし、非公開の内部情報や国際学会会議録（*proceedings*）の場合は入手困難でしょう。これらには評価において必須となる知見もあると思いますので、この場合は原著未確認もやむを得ないと思います。

ただし、他機関の評価書の引用内容でも正確であるとは限りません。

「他機関の評価書の引用内容」は当然ながらすべての試験結果を示してはおらず、選択にバイアスがかかっている可能性があることに留意すべきです。

II. の冒頭の2つ目の四角囲みにもコメントしていますが、JECFA（1990）【16】は、Machle ら（1944）【64】の要約として「メチルセルロースは消化管内で実質的に変化せず、」としていますが、著者らの重要な結果の一つに「食物繊維の摂取が多いとメチルセルロースは低分子化する」があると読みました。

原著未確認の知見の評価書への記載が必須で適切か否かは1つずつ判断する必要があります。

なお、他機関の評価書で記載されていた引用内容を記載する場合は、これが間接的な情報であることを明瞭すべきで、また原著の情報も示した方が良いかもしれません。

これらの表記方法をご審議いただく必要があります。

事務局より：

II. 1. ～ 3. において、原著未確認の知見は以下のとおりです。事前のご意見及び原著の公開状況を踏まえると、現時点で本評価書案に原著未確認の知見を記載することとなりうるものは、2.（1）の表3中の Litton Bionetics（1974）の知見（P.34～）です。この知見の表記方法についてご検討をお願いします。

〔原著未確認の知見〕

1. 体内動態

（4）排泄（ラット）（レビュー）（Baldini（1958）） ←本評価書案への記載は不要との事前のご意見あり。

（5）排泄、吸収（ヒト）（Knight（1952）） ←原著（web で購入可能）を求めたほうが良いとの事前のご意見あり。

2. 毒性

（1）遺伝毒性

表3中の Litton Bionetics（1974）の宿主経由試験、染色体異常試験（*in*

vitro 及び *in vivo*) 及び優性致死試験 ←JECFA (1990) 【16】では非公開資料であり、米国 FDA から WHO に提出されたものとされている。

(5) 生殖発生毒性

②、④、⑥及び⑦ (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973))

③及び⑤ (Cannon Labs, Inc. (1977)) ←②～⑦は本評価書案への記載不要との事前のご意見あり。

中江専門委員：

松井専門委員のご意見はたいへん重要な御意見だと思います。松井専門委員のご意見の第1段落及び第2段落について、同様のことは、私も以前から度々申し上げてきました。本件に特異的なことではありませんが、一度きちんと議論するのがいいと考えます。

事務局より：

原著論文未確認の知見を評価書に記載した先例（添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（第3版）」【追 14】）での記載方法は以下のとおりです。

〔遺伝毒性の表中の参照欄の記載例〕

II. 安全性に係る知見の概要

2. 毒性

(1) 過酢酸、過オクタン酸

① 遺伝毒性

過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績は、表 10 のとおりである。

表 10 過酢酸に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	被験物質	用量等	試験結果概要	参照
DNA 損傷	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i> 、非 GLP)	ヒト肺線維芽細胞 (WI-38 CCL75)	過酢酸混合物 (過酢酸 42%、過酸化水素 5.5%)	最高用量 32 µg/mL	陰性 (代謝活性化系非存在下)	ECETOC (2001)、OECD (2008) の引用 (Coppinger ら (1983)) (参照 37、38)

〔体内動態、一般毒性、生殖発生毒性の記載例〕

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(2) HEDP

① ヒト経口投与試験 (JECFA (2005) の引用 (Caniggia&Gennari (1977) 原著論文未確認))

ヒト (10 例) に HEDP・2Na (20 mg/kg 体重) 及び³²P]HEDP・2Na (40 μCi) を経口摂取させる試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の糞中排泄率は 70~90%であったとされている。

同報告において、ヒト (7 例) に HEDP・2Na (100 mg) の経口摂取及び³²P]HEDP・2Na (20 μCi) の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の³²P]HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35~50%、糞中排泄率は無視できるレベル、血中残存率は 0.03%未満であったとされている。

JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中にはほとんど移行しないとしている。(参照 5)

2. 毒性

(1) 過酢酸、過オクタン酸

③ 反復投与毒性

e. ラット 13 週間強制経口投与試験 (OECD (2008) で引用 (Gaou ら (2003) 原著論文未確認、GLP))

SD ラットに過酢酸混合物 (過酢酸 5%、過酸化水素 15.3%、酢酸 16.6%) を表 14-1 のような投与群を設定して、13 週間強制経口投与する試験が実施されている。なお、被験物質については、試験開始 1、4、8 及び 13 週に pH 測定により過酢酸の濃度確認を行ったとされている。

(略)

増村専門委員：

2. (1) 表 3 中の知見のうち、原著未確認の Litton Bionetics (1974) の知見について、今回の場合、Litton Bionetics (1974) を採用しない場合は *in vivo* 試験がなくなりますので、記載すべきと考えます。

また、評価書へ記載する場合、参照欄の記載方法は前例に倣った記載で結構と思います。

戸塚専門委員：

原著論文未確認の *in vivo* 染色体異常試験に関してですが、MC に関しては、*in vivo* 染色体異常試験の結果は唯一の *in vivo* 試験なので掲載した方が良いとは思

ますが、必須ではないと思います。既に複数の Ames 試験で陰性の結果となっているので、この結果のみで遺伝毒性の評価をしてもよいのではないかと考えます。毒性や代謝などの他のパートで原著未確認のものは掲載しないという方針ならば、今回の MC に関してはそれに倣っても良いと思います。また、評価書に残す場合の記載方法は前例に倣った記載で良いと思います。

In vitro Ames 試験の結果が複数ありますので、宿主経由試験は削除しても良いと考えます。

1

事務局より：

Informatics (1972) 【4】及び JECFA (1990) 【16】の報告を踏まえ、MC は腸管内で加水分解されにくいと考え、MC の安全性に関する評価を行うことによりどうかご確認ください。

松井専門委員：

加水分解にはセルロースとメタノールへの分解と糖鎖の切断の可能性があると
思います。

評価書案のように JECFA (1990) 【16】は「MC は通常、微生物による分解を受けにくいこと及びラットでは、腸管内でセルロースとメタノールとに加水分解されない」と記載しています。また、JECFA (1990) 【16】は Machle ら (1944) 【64】も引用しており、「MC は消化管内で実質的に変化せず、MC 摂取後にメタノール産生増加はなかった」としています。

一方、JECFA (1990) 【16】は Letzig (1943) 【63】を引用し、「(消化管内) 微生物による MC の低分子化 (糖鎖の切断)」を示しています。

また、JECFA (1990) 【16】の記載内容と異なり、Machle ら (1944) 【64】の趣旨は、食物繊維の摂取が多いと MC は低分子化 (糖鎖の切断) が生じるというものだと思います。

これらの知見をどう扱うか審議する必要があると思います。

「体内動態のまとめ」でもコメントしています。

伊藤清美専門委員：

問題ないと思います。

事務局より：

Letzig (1943) 【63】(← 1. の冒頭の四角囲み) 及び Machle ら (1944) 【64】(← 1. (3)) の試験結果及び考察を踏まえ、JECFA (1990) において記載されている MC の低分子化に係る情報の取扱いについてご検討をお願いします。

中江専門委員：

松井専門委員が指摘されている一連の「低分子化」に関する情報を考えた時に、毒性の観点からは、(乳汁への移行可能性を含めて) 吸収がほとんどされないという結論に疑義が生じないか注目しています。専門の先生方の御意見をお待ちします。この点に関して、Baldini (1958) の知見はたいへん重要 (松井専門委員が想定されているように、乳汁中に移行したとしてもわずかであればいいのですが、そうでないおそれもありますので) ですが、学会発表要旨であり、詳細も不明ということになると、このままでは評価書に記載できないし、評価に用いられないので困りますね。

1
2 Informatics (1972) は、Letzig (1943) (参照13) 【63】を引用し、唾液、ペ
3 プシン及びパンクレアチンによる MC の酵素的変化を調べる *in vitro* 試験の結果、
4 MC の酵素的変化は認められなかったと報告している (参照14) 【4】。また、
5 FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) (1990) は、Bargen (1949) (参照
6 15) 【68】並びに Bauer 及び Lehman (1951) (参照16) 【37】を引用し、MC は
7 通常、微生物による分解を受けにくいこと及びラットでは、腸管内でセルロース
8 とメタノールとに加水分解されないことを報告している。(参照17) 【16】

9 よって、本専門調査会は、MC は唾液及び消化液中の酵素によって加水分解され
10 にくいと考え、MC の安全性に関する評価を行うこととした。

11
12 1. 体内動態

13

松井専門委員：

安全性に係る知見の概要の初めに記載されている Informatics (1972) 【4】や JECFA (1990) 【16】での引用論文 (これらは重要論文と考えられます) の中で、Bauer 及び Lehman (1951) 【37】は評価書で「解説」されていますが、Letzig (1943) 【63】と Bargen (1949) 【68】の「解説」はありません。どうしてですか。

事務局より：

Letzig (1943) 【63】は、安全性に係る知見の概要の冒頭に記載するのみで記載を留めておりましたので、ご意見を踏まえ、以下のとおり Letzig (1943) 【63】の記載案を作成しました。ご確認をお願いします。

また、Bargen (1949) 【68】は、JECFA (1990) が引用している部分は、「METHYLCELLULOSE」の項の 2 段落中の「It has been found to pass

through the digestive tract unchanged.」と推察し、また、この記載は Machle ら (1944) 【64】を引用したものでしたので、1. 体内動態では個別知見として記載はしていませんでした。なお、Bargen (1949) 【68】中のヒトにおける知見については、3. (4) で記載案を示しておりました。

〔Letzig (1943) 【63】の記載案〕

(●) 代謝 (*in vitro*) ~~及びマウス 4 週間経口投与試験 (Letzig (1943) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)~~

① ~~塩酸含有水又はソーダ含有水による MC 分解の確認試験 (予備試験)~~

~~0.5% MC¹⁶ (粘度 : 400) 水溶液をトルエンで飽和した塩酸含有水、ソーダ含有水又は蒸留水で 1 : 1 の比率に希釈し (以下、希釈液をそれぞれ溶液 A、溶液 B 及び溶液 C とする)、各 0.25% MC 溶液の相対粘度を 20°C で測定する試験を行った。なお、測定は、希釈直後及び希釈液をインキュベータ温度で 24 時間作用させた後に行った。~~

~~その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表●のとおりであり、希釈直後の溶液 A 及び溶液 B の相対粘度は、溶液 C と実質的に同じ粘度であり、インキュベータ温度で 24 時間作用させた後の相対粘度はいずれの溶液も希釈直後の相対粘度に比べてわずかに減少した。~~

表● ~~各 0.25% MC 溶液の相対粘度 (予備試験)~~

0.25% MC 溶液		20°Cでの相対粘度	
		希釈直後	24 時間後
溶液 A	0.5%MC 水溶液 + トルエンで飽和した塩酸含有水^{注)}	2.04	1.96
溶液 B	0.5%MC 水溶液 + ソーダ含有水^{注)}	2.02	1.94
溶液 C	0.5%MC 水溶液 + トルエンで飽和した蒸留水^{注)}	2.05	2.02

~~注) 0.5% MC を希釈するために用いた各溶液の相対粘度は 1.01 であった。~~

~~Letzig (1943) は、溶液 3 種の希釈直後の相対粘度が実質的に同じであったのは、0.5% MC を希釈するために用いた塩酸含有水及びソーダ含有水が、トルエンで飽和した蒸留水と同じ粘度 (1.01) を有するためであるとし、また、溶液 3 種のインキュベータ温度で 24 時間作用させた後の相対粘度がわずかに減少したのは、MC がわずかに加水分解されたためであるだろうと説明している。~~

①② ペプシン又はパンクレアチンによる MC 分解の確認試験（試験 I）

0.5% MC¹⁰—(粘度：400)—水溶液をペプシン—塩酸溶液又はパンクレアチン—炭酸ナトリウムソーダ溶液で 1：1 の比率に希釈し（以下、希釈液をそれぞれ溶液 AD 及び溶液 BE とする）、~~予備試験と同様に、~~各 0.25% MC 溶液の相対粘度¹¹を 20℃で測定する試験を行った。なお、測定は、希釈直後及び希釈液をインキュベータ温度で 24 時間作用させた後に行った。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表●のとおりであり、インキュベータ温度で 24 時間作用させた後の溶液 AD 及び溶液 BE の相対粘度は、酵素を添加していない予備試験 (0.5% MC 水溶液を塩酸含有水又は炭酸ナトリウムで希釈した 0.25% MC 溶液の相対粘度は、それぞれ 1.96 及び 1.94) に比べて著しい粘度低下は認められなかった。

表● 各 0.25% MC 溶液の相対粘度（試験 I）

0.25% MC 溶液		20℃での相対粘度	
		希釈直後	24 時間後
溶 液 <u>AD</u>	0.5%MC 水溶液＋ペプシン—塩酸溶液 ^{注1)}	2.04	1.93
溶 液 <u>BE</u>	0.5%MC 水溶液＋パンクレアチン— <u>炭酸ナトリウムソーダ</u> 溶液 ^{注2)}	2.02	1.95

注1) 0.5% MC を希釈するために用いた塩酸含有溶液は、1 L につき 1 g のペプシンを含み、相対粘度は 1.01 であった。

注2) 0.5% MC を希釈するために用いた炭酸ナトリウムソーダ溶液含有溶液は、1 L につき 1.0 g のパンクレアチンを含み、~~相対粘度は 1.01 であった。~~

Letzig (1943) は、本試験において、ペプシン及びパンクレアチンを用いた人工的な消化による MC の酵素分解は立証できなかったとしている。

②③ 唾液による MC 分解の確認試験（試験 II）

0.5% MC¹⁰—(粘度：400)—水溶液をヒトの唾液溶液で 1：1 の比率に希釈し（以下、希釈液を溶液 CF とする）、~~予備試験と同様に、~~各 0.25% MC 溶液の相対粘度¹¹を 20℃で測定する試験を行った。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表●のとおりであり、希釈直後の溶液 CF の相対粘度は、予備試験におけるの~~0.5% MC 水溶液を蒸留水で希釈した 0.25% MC 溶液~~ C の相対粘度 (2.05) と比べて、わずかに高かった。

表● 各 0.25% MC 溶液の相対粘度（試験 II）

0.25% MC 溶液		20℃での相対粘度	
		希釈直後	24 時間後
溶 液 <u>CF</u>	0.5%MC 水溶液+唾液溶液 ^{注)}	2.10	2.09

注) 0.5% MC を希釈するために用いた唾液溶液は、ヒトの唾液を水で1 : 1 の比率で希釈し、ろ過して、トルエンで飽和したものであり、デンプンに対してまだ強い分解作用を有していた。この唾液溶液の相対粘度は1.07であった。

Letzig (1943) は、本試験の結果から、ヒトの唾液は、MC への分解作用をもたないと説明している。

③④ 酵素調剤 Filtragol¹²による MC 分解の確認試験 (試験Ⅲ)

0.5% MC¹⁰ (~~粘度 : 400~~) 水溶液を 2.2% Filtragol 抽出水又はトルエンで飽和した蒸留水で 1 : 1 の比率に希釈し (以下、希釈液を溶液 DG 及び溶液 EH とする)、~~予備試験と同様に、~~各 0.25% MC 溶液の相対粘度¹¹ を 20℃ で測定する試験を行った。なお、インキュベータ温度での作用時間を 6 日後まで延長した。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表●のとおりであり、0.5% MC 水溶液に 2.2% Filtragol 抽出水を添加すると、室温ですぐに粘度が低下し始めた。また、インキュベータ温度で 2.2% Filtragol 抽出水を 0.5% MC 水溶液に 24 時間作用させた後、著しい粘度低下が認められ、さらに、長い時間作用させると、粘度はさらに低下したが、水当量には達しなかった。

表● 各 0.25% MC 溶液の相対粘度 (試験Ⅲ)

0.25% MC 溶液		20℃での相対粘度		
		希釈直後	24 時間後	6 日後
溶 液 <u>DG</u>	0.5%MC 水 溶 液 + 2.2% Filtragol 抽出水 ^{注)}	すぐに沈殿	1.11	1.06
溶 液 <u>EH</u>	0.5%MC 水溶液+トルエンで 飽和した蒸留水	2.05	2.02	1.99

注) 0.5% MC を希釈するために用いた 2.2% Filtragol 抽出水は、2 g の Filtragol を 100 mL の水とともに 1 時間放置し、それをろ過することによって得られもの。この抽出水の相対粘度は 1.01 であった。

¹⁰ 原著において、粘度レベル 400 のチロース種 SL の MC を試験物質として使用したと記載されている。なお、粘度レベルの単位及びメトキシ基の含有量は記載されていない。

¹¹ 相対粘度は、オストワルド粘度計を用いて 34.5 sec の水当量で測定した。

¹² 酵素調剤 Filtragol は、特定の糸状菌から得られたものであり、最も強いペクチン分解作用を有し、主たるペクチン分解酵素以外にたんぱく質分解酵素及び炭水化物分解酵素も含むとされている。

Letzig (1943) は、溶液 DG の希釈直後において認められた沈殿について、0.5% MC 溶液が 2.2% Filtragol 抽出水によって酵素分解されたことを示すとしている。なお、MC の酵素分解は、加水分解最終生成物であるメチルグルコースまでではなく、比較的高分子の分解生成物にしかならなかったとしている。また、本試験の結果から、酵素作用の際に形成された加水分解生成物は、水溶液への粘度上昇作用をわずかに有すると説明している。さらに、0.5% MC 水溶液で認められた変化は、Filtragol 中に存在していると思われるセルラーゼの作用によるものであるとみなされていると説明している。

Letzig (1943) は、~~予備試験及び~~試験 I ~ III の結果から、唾液、ペプシン及びパンクレアチンが MC では酵素的な変化を引き起こさない一方で、酵素調剤 Filtragol を使用した場合は、MC の酵素分解が確認されたとしている。

④⑤ 糞便抽出水による MC 分解の確認試験（試験IV）

0.5% MC¹⁰ ~~(粘度：400)~~ 水溶液を糞便抽出水又はトルエンで飽和した蒸留水で1：1の比率に希釈し（以下、希釈液を溶液 FI 及び溶液 GJ とする）、~~予備試験と同様に、~~各 0.25% MC 溶液の相対粘度¹¹を20℃で測定する試験を行った。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表●のとおりであり、0.5% MC 水溶液に糞便抽出水を添加すると、試験IIIの溶液 DG と同様に、素早く粘性を失った。

表● 各 0.25% MC 溶液の相対粘度（試験IV）

0.25% MC 溶液		20℃での相対粘度		
		希釈直後	1 時間後	24 時間後
溶 液 <u>FI</u>	0.5%MC 水溶液+糞便抽出水 ^{注)}	すぐに沈殿	1.42	1.12
溶 液 <u>GJ</u>	0.5%MC 水溶液+トルエンで飽和した蒸留水	2.03	2.02	1.99

注) 糞便抽出水の相対粘度は 1.01 であった。

Letzig (1943) は、希釈直後の溶液Iについて、フェーリング溶液に対する還元力の発生は認められなかったため、希釈直後では加水分解生成物が比較的高分子であることが推定されるとしている。また、栄養が与えられた MC は、まったく変化せずに腸を通過することはなく、その水溶液は少なくとも腸内でその粘稠性を失うことがこの実験結果から推論できるとし

ている。その場合に、動物有機体による分解生成物の部分的吸収も考慮に入れらるかどうか不明であるとしている。

~~⑥ マウス4週間経口投与試験（試験V）~~

~~マウス（各群2匹）に、ミルクとMC（粘度：400）の低分子加水分解生成物¹³ 1gを含有するシロップを混合した飼料（試験群）又はミルク（対象群）を4週間摂取させ、体重を測定する試験が実施されている。~~

~~その結果、試験群のマウスの体重は、対照群と変わらなかった。~~

~~Letzig（1943）は、本試験におけるマウスの健康状態への影響は、MCの低分子加水分解生成物を飼料で十分に与えたにも関わらず確認できなかったとしている。~~

~~⑦ デンプン分解酵素調剤ジアスターゼ¹⁴によるMC分解の確認試験（試験VI）~~

~~0.5%MC（粘度：400）水溶液を0.2%ジアスターゼ溶液で1：1の比率に希釈し（以下、希釈液を溶液Kとする）、予備試験と同様に、各0.25%MC溶液の相対粘度を20℃で測定する試験を行った。~~

~~その結果、各0.25%MC溶液の相対粘度は表●のとおりであり、0.5%MC水溶液に0.2%ジアスターゼ溶液を添加すると、試験Ⅲの溶液Gと同様に、著しく粘度の低下が認められた。~~

~~表● 各0.25%MC溶液の相対粘度（試験VI）~~

0.25%MC溶液		20℃での相対粘度		
		希釈直後	1時間後	24日後
溶液K	0.5%MC水溶液+0.2%ジアスターゼ溶液^{注1}	すぐに沈殿	1.19	1.11

~~注) 0.2%ジアスターゼ溶液の相対粘度は1.01であった。~~

~~Letzig（1943）は、希釈直後の溶液Kで認められた粘度の低下について、酵素の周知の特性を踏まえると、デンプン分解酵素の作用によるものとはできないとし、また、唾液での実験（実験Ⅱ）及びパンクレアチンでの実験（実験Ⅰ）では、唾液及びパンクレアチンがデンプン分解酵素を含んでいるが、MCの変化は認められなかったと説明している。また、酵素調剤ジアスターゼ中に存在するセルラーゼの作用が重要であるとしている。~~

¹⁴ 酵素調剤 Filtragol は、特定の糸状菌から得られたものであり最も強いペクチン分解作用を有し、ペクチン分解酵素以外にたんぱく質分解酵素及び炭水化物分解酵素も含むとされている。

Letzig (1943) は、MC は全ての酵素の作用に耐性があるのではなく、セルラーゼによって分解されることが明らかになったとし、この酵素は、酵素調剤 Filtragol、~~ジアスターゼ~~及び糞便中に存在すると説明している。また、MC 水溶液が変化せずに腸を通過することはなく、腸内細菌のセルラーゼの作用により、少なくともその粘稠性を失うことが推論されるとし、その場合、~~動物有機体~~によって分解生成物が一部吸収されるかどうかは不明であるとしている。~~さらに、酸加水分解によって得られた MC の低分子分解生成物の飼料を十分に与えた場合には、マウスの体重への影響は認められなかったとしている。~~ (参照 13) 【63】

中江専門委員：

⑥マウス 4 週間経口投与試験 (試験 V) は、体内動態というより、毒性に関連する情報じゃないでしょうか。

実験条件から考えて参考資料にしかないでしょうし、4 週間の亜急性試験ですが、低分子でも健康影響が出なかったというのは、毒性の点から注目すべき情報だと思います。

松井専門委員：

⑥マウス 4 週間経口投与試験 (試験 V) は毒性に関する知見ですので、動態で示すことはおかしいと思います。毒性で再掲として掲載するかは、毒性のご担当の先生のご判断次第です。

他の記述も、もう少し簡略化した方が良くもかもしれません。通常ジアスターゼは基本的にアミラーゼだと思いますが、アミラーゼの作用は唾液処理で示されており、ジアスターゼの効果は混入するセルラーゼの作用であるとの考察です。

①予備試験、⑥マウス 4 週間経口投与試験、⑦デンプン分解酵素調剤ジアスターゼによる MC 分解の確認試験 (試験 VI) を除いた案を作成しました。ご検討ください。

事務局より：

⑥マウス 4 週間経口投与試験 (試験 V) については、ご意見のとおり毒性に関する知見でございますので、2. (3) 反復投与毒性試験の項に移動し、本試験の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) 等についてご確認いただけます。

また、ご意見を踏まえ、Letzig (1943) 【63】 の記載案を修正しました。

松井専門委員：

修正案を確認しました。

前川専門委員：

1) 試験に用いた MC の粘度の記載方法について

「0.5% MC (粘度：400)」の記載だと、「0.5% MC の粘度が 400 である」というように読めます。一方で原著の日本語訳を読むと「粘度レベル 400 のチロース種 SL のメチルセルロースを試験物質として使用した。」とあります。

「粘度レベル 400 の MC を用いて調整した 0.5%MC 水溶液を・・・」としてはどうでしょうか？

ちなみに信越化学工業株式会社の HP から表示粘度は、「20℃における 2%水溶液粘度 (日本薬局方)」とあります。

<https://www.metolose.jp/pharmaceutical/metolose.html>

<https://www.metolose.jp/en/industrial/personalcare.html>

ただ、チロース種 SL の粘度レベル (表示粘度) は、2%水溶液粘度かどうかはわかりません。

また、単位は、cP (センチポアズ cps)、mPa・s (ミリパスカル秒) だと思われれます。

2) 相対粘度の測定方法について

脚注に「相対粘度は、オストワルド粘度計を用いて 34.5 sec の水当量で測定した。」と記載しておいてもよいかと思えます。

事務局より：

前川専門委員のご意見を踏まえ、以下のとおり修正しました。ご確認をお願いします。

1) 粘度レベル (表示粘度) 及びその単位が不明確であることから、試験に用いた MC の情報は脚注 10 に記載するよう修正しました。2. (3) に移動したマウス 4 週間経口投与試験 (P.39) についても同様に修正しました。

2) 相対粘度の測定方法について脚注 11 に追記しました。

1

事務局より：

下記の (1) ~ (4) の知見は、試験に用いた MC の分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量が全部又は一部不明でございますが、評価することは可能でしょうか。

松井専門委員：

MCの形態が全く不明なのは(1)だけだと思います。体内動態なら(1)を削除または「参考」とすることも考えられますが、特に「遺伝毒性」で用いられているMCを考慮すると、(1)も採用で良いと思います。

伊藤清美専門委員：

MCがほとんど吸収されないという結論は問題ないように思います。

前川専門委員：

評価は可能ではないかと思います。不明な情報は、脚注に記載しておくのでよいと思います。

概要書には、「MC分子量は数万～数十万程度になる。」とあり、メトキシ基の含量%は「25～33%」とあります。

Informatics (1972)【4】のMC規格のところでは、分子量40,000～180,000で、メトキシ基の含量%は「27.5～31.5%」とあります。成分規格などが論文公表時(1951年～)から現在まで変化していないのであれば、規格にあったMCを用いた試験では体内動態が大きく変化することはないように思います。ただ、きちんと調べたわけではありませんので、他の先生のご意見をうかがいたいです。

1
2
3
4

(1) 吸収、代謝、排泄(ラット)(Bauer 及び Lehman (1951); JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

松井専門委員：

SDラットの体重は55～116gとなっていますので、加えた方が良いでしょう。

この試験は3群の試験で、全部で9匹(雄3匹、雌6匹)でしょう。性を考慮して群分けしているとされていますので各群雄1匹、雌2匹なのではないでしょうか。確認をお願いします。

ペアフィーディングは飼料摂取量を合わせる方法なので、誤解を生じる可能性があります。この試験では、MC以外の飼料摂取量を合わせるため、MC群の「基礎飼料」の摂取量に相当する量を対照群に与えた試験だと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、以下の3点を追記・修正いたしました。ご確認をお願いします。

- ・SDラットの体重に係る情報を脚注15に追記
- ・本試験群の記載方法の修正
- ・脚注17の修正

松井専門委員：
確認しました。

SD ラット¹⁵ (~~雌雄~~、各群雄 1 匹、雌 2 匹) に、基礎飼料と MC¹⁶ を等量混合した飼料 (50% MC 飼料群) 又は基礎飼料 (対照群) を 90 日 (13 週) 間摂取させ、毎週 7 日分の尿をプールし、ギ酸の定量を行う試験が実施されている¹⁷。

その結果、50% MC 飼料群では、対照群に比べてギ酸の生成に一貫性がなく、ギ酸は 13 週の試験期間のうち 8 週でしか尿中に検出されず、50% MC 飼料群の雌 (1.84±1.24 mg)¹⁸ では、対照群の雌 (3.71±2.80 mg)¹⁸ の約半分の量のギ酸が検出され、有意差が認められたが、50% MC 飼料群の雄では対照群の雄と有意差は認められなかった。

Bauer 及び Jehman (1951) は、両群の尿中でギ酸が検出されていることから、検出されたギ酸は MC 以外の物質に由来すると考えられ¹⁹、また、50% MC 飼料群の雌において、尿中のギ酸が対照群と比べ有意に減少したのは、コロイド状の MC によって、消化管でのメタノール (ギ酸の前駆物質) の吸収が阻害されることが考え得るとしており、さらに、腸管内で MC がセルロース及びメタノールに加水分解される徴候は認められなかったとしている。(参照 16) 【37】

(2) 吸収、分布、排泄 (ラット) (Braun ら (1974) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

松井専門委員：

SD ラットの体重は、雄 192-250 g、雌 185-215 g となっていますので、加えた方が良いでしょう。

また、「また、試験Ⅱの結果、」から始まる段落中の

- ・「各組織中の」について、The total amount found in these tissues ですから、全組織の合計放射活性だと思います。
- ・「雌では糞便の混入があり、放射活性が検出された (可能性がある)」は、may have resulted from ですから、著者の考察です。そのため、「雌では糞便の混入があり、そのため放射活性が検出された可能性が示唆されている。」と

¹⁵ 本試験に用いた SD ラットの体重は、55~116 g であった。

¹⁶ 原著等において、各試験に用いた MC の分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量は記載されていない。

¹⁷ 本試験は、MC 以外の飼料摂取量を合わせるため、50% MC 飼料群の基礎飼料の摂取量に相当する量の飼料を対照群に与えたペアフィーディング法を用いて実施されている。

¹⁸ 13 週間の平均値±標準偏差

¹⁹ 著者らは、多くの食品に含まれるペクチンを摂取することでペクチン中のメチルエステルが加水分解され、尿中にメタノール及びギ酸が検出されることが報告されており、本試験に用いた基礎飼料中にも少量のペクチンが含有されていると説明している。

修正したほうが良いでしょう。

さらに、「Braun ら (1974) は、」から始まる段落中の「消化管内で合成」について、合成は消化管内ではなく、トレーサー製造時のことだと思います。

伊藤清美専門委員：

試験 (I) は単回投与なので「/日」は削除して良いのではないのでしょうか。

また、試験 (II) は、毎日、投与前に 6 時間絶食していたのではないのでしょうか。

さらに、「試験 I の結果、」から始まる段落中、「回収率」は、投与量に対する比率であることを明記した方がよいのではないのでしょうか。

前川専門委員：

「試験 I の結果、」から始まる段落中、「と体」は、これまでの評価書では、カーカスと記載していたと思います。

事務局より：

1) ご意見を踏まえ、以下の 3 点を修正しました。ご確認をお願いします。

- ・ SD ラットの体重に係る情報を脚注 20 に追記
- ・ 試験 (I) 及び試験 (II) の各試験方法及び結果の記載の修正
- ・ Braun ら (1974) の考察の記載の修正

2) 従前の評価書では、「carcasse」の日本語訳として、「と体」と「カーカス」の両方があり、統一されていない状況です。記載方法についてご検討ください。

松井専門委員：

1) 確認しました。

2) 脚注がありますのでどちらでも良いですが、どちらかといえば日本語である「と体」が良いと思います。今後は統一した方が良いでしょう。脚注の「組織・臓器を取り除いた」の「組織」は不明瞭でした。修正した方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、脚注 22 の「組織・」を削りました。

1 SD ラット²⁰（雌雄、各群 3 匹）に、メトキシ基を ¹⁴C で標識した MC²¹（粘
2 度：3,300 mPa・s、平均分子量：約 77,000）の 3.5%水溶液を、絶食 6 時間後
3 に単回経口投与（約 500 mg/kg 体重/日）する試験（I）及び絶食 6 時間後から
4 ~~24 時間ごとに~~5 日間反復経口投与（約 500 mg/kg 体重/日）する試験（II）を
5 実施されている。なお、試験（II）は、毎日、投与前に 6 時間絶食した。

6 試験 I では、投与後 24 時間は 6 時間間隔、その後は 12 時間間隔で尿及び糞
7 便を採取し、投与から 96 時間後に屠殺し、試験 II では投与後 24 時間間隔で尿
8 及び糞便を採取し、最終投与から 24 時間後に屠殺し、両試験において、各組織、
9 尿及び糞便中の放射活性を測定した。さらに、試験 I では投与後 24 時間まで 6
10 時間間隔で呼気を捕集し、呼気中の二酸化炭素の放射活性を測定した。

11 試験 I の結果、心臓、腎臓、消化管、肝臓、肺、と体²²、皮膚及び体毛中の放
12 射活性の投与量に対する回収率は、いずれも 0.1%未満であった。糞便中の放射
13 活性の回収率は、雌雄ともに投与後 12 時間に最高値となり、投与後 72 時間の
14 糞便中への放射活性の回収率の合計は、雌雄で 102.2±2.7%²³であった。投与後
15 72 時間の尿中への放射活性の回収率の合計は 0.1%未満であった。呼気中の二酸
16 化炭素では、放射活性は検出されなかった。

17 また、試験 II の結果、心臓、腎臓、肝臓、肺、と体及び皮膚中の放射活性は
18 増加せず、各全組織中の合計放射活性の回収率はいずれも 0.1%未満であった。
19 投与後 120 時間の尿中への放射活性の回収率の合計は、雄で 0%であったが、雌
20 では糞便の混入があり、そのため放射活性が検出された可能性が示唆されてい
21 る。

22 Braun ら（1974）は、本試験の結果から、粘度 3,300 mPa・s の [¹⁴C]MC を
23 摂取してもほとんど吸収されないと結論付けている。また、と体及び尿中で放
24 射活性が微量（0.1%未満）に検出されたことについて、トレーサー製造時に合
25 成された及び消化管内で合成又は分解される過程で形成された低分子量の ¹⁴C 標
26 識断片が吸収されたことに起因する可能性があるとしている。（参照18）【61】

27 欧州食品安全機関（EFSA）（2018）は、投与した MC は、消化管でそのまま
28 吸収あるいは発酵されることはなく、全て糞便中に排泄されるとしている。（参
29 照19）【19】

30
31 **（3）吸収、排泄（ヒト）（Machle ら（1944）；JECFA（1990）及びEFSA（2018）にて**
32 **引用）**
33

²⁰ 本試験に用いた SD ラットの体重は、雄 192～250 g、雌 185～215 g であった。

²¹ 原著等において、各試験に用いた MC のメトキシ基の含有量は記載されていない。

²² 個体から組織・臓器を取り除いた残りの部分のこと。

²³ 平均±標準偏差

伊藤清美専門委員：

排泄のデータから吸収を評価していると思います。ヒトですので、動物より前に配置してはいかがでしょうか。

事務局より：

- 1) ご意見を踏まえ、項目名に「吸収」を追記しました。
- 2) ヒトの体内動態に係る知見の記載場所についてご検討をお願いします。
なお、ヒト及びその他の動物の体内動態に係る知見を記載した最近の評価書（例：「フィチン酸カルシウム」、「硫酸銅」及び「フェロシアン化カリウム」）では、ヒト以外の動物の知見を記載した後にヒトの知見を記載しておりました。

1
2 成人男性 2 名（被験者 A 及び B）及び 10 歳の女兒 1 名（被験者 C）に、MC
3（分子量：30,000～150,000、メトキシ基含量：30.49%）5%水溶液又はゲルを
4 表 2 のとおり単回摂取させ、糞便中のメトキシ基量から、糞便中の MC 量を調
5 べる試験が実施されている。また、尿中のギ酸及びメタノールの量が測定され
6 ている。

7
8 表 2 試験方法

試験番号	被験者	MC 摂取量	食事	糞便の処理方法 ^注
1	A	10 g	通常食	冷水
2	A	10 g	牛乳（MC 摂取 3 日前に開始）	冷水
3	A	10 g	通常食＋ブラン 10 g/日	冷水
4	A	10 g	通常食＋ブラン 50 g/日	冷水
5	A	10 g	ブラン 50 g/日を 1 か月継続後、通常食＋ブラン 50 g/日	冷水 温水＋冷水
6	A	10 g	牛乳（MC 摂取 4 日前に開始）	冷水 温水＋冷水
7	B	10 g	通常食	冷水 温水＋冷水
8	B	10 g	牛乳	冷水 温水＋冷水
9	C	5 g（就寝時）	低ペクチン食	冷水 温水＋冷水
10	C	9.8 g	低ペクチン食	冷水 温水＋冷水

1 注) 試験番号 5~10 においては、MC が冷水には溶解し、熱水には凝固する性質を利用し、乾燥させた糞便を沸
2 騰水で処理し、MC を凝固させ、可溶性の干渉物質を除去し、ろ過後、冷水で処理し、残留物から MC を抽出
3 した。

4
5 その結果、試験番号 1~4 において、MC 投与後の糞便中の未変化体の MC の
6 回収について、MC 摂取後 2~3 日以内に大部分の MC が排泄され、4 日目以降
7 は全く認められなかった。乾燥させた糞便を冷水処理した場合、被験者 A につ
8 いては、食事が牛乳のみの場合（試験番号 2）では摂取した MC の 90.4%を排泄
9 したが、通常食の場合（試験番号 1）では 76.6%しか排泄されず、また、食事が
10 通常食及びブラン 10 g/日の場合（試験番号 3）では 75.8%であったところ、ブ
11 ランの量を 50 g/日に増加した場合（試験番号 4）では 65.6%に減少し、ブラン
12 50 g/日を 1 か月摂取した後、食事を通常食及びブラン 50 g/日にした場合（試験
13 番号 5）では 56.6%であり、さらに、再び食事を牛乳に切り替えた場合（試験番
14 号 6）では 90.8%であった。また、被験者 B について、通常食の場合（試験番
15 号 7）では 76.8%、食事を牛乳にした場合（試験番号 8）では 87.7%であった。
16 被験者 C について、MC 5 g の場合（試験番号 9）では約 97%²⁴であり、MC 9.8
17 g の場合（試験番号 10）約 86%²⁴であった。なお、試験番号 5~10 では、糞便
18 を温水処理及び冷水処理をした場合、ろ液及びその残渣からも未変化体の MC
19 が回収された。

20 また、ギ酸の排泄については、被験者 A は、午後 10 時に MC 10 g を摂取し
21 た翌朝の最初の検体からは 2.00 mg/L、MC 摂取 3 時間後及び 17 時間後の検体
22 からはそれぞれ 2.25 mg/L 及び 8.00 mg/L が検出された。さらに翌朝の検体で
23 は 2.00 mg/L であり、この日の尿とそれ以前の尿中のギ酸総量尿の総量はわず
24 か 4.47 mg であったことから、Machle ら（1944）は、MC 摂取 17 時間後に認
25 められたわずかな上昇はほとんど意味がないとし、また、これは、MC のメトキ
26 シ基が全て遊離、吸収及び酸化されたと仮定して予想されるギ酸の量（4.52 g）
27 の 0.1%以下であったとしている。被験者 C は、MC 5 g を就寝時に投与した翌
28 朝の尿には、ギ酸は全く認められなかった。正午の尿には 8 mg/L が含まれてい
29 たが、翌朝の尿には全く見られなかった。MC 摂取後 16 時間までの間に排泄さ
30 れたギ酸は 3.75 mg 以下であった。MC 9.8 g を摂取した後では、さらに少ない
31 1.85 mg が回収された。

32 さらに、メタノールの排泄については、被験者 C は、ギ酸の尿中濃度が散発
33 的に増加した日はメタノールの尿中濃度も増加したが、尿中のギ酸が増加しな
34 い日にもメタノールの増加が認められ、また、MC の投与後、尿中メタノール濃
35 度が対照期間中の尿中メタノール濃度を上回ることはなかった。

36 Machle ら（1944）は、食物繊維が少ない食事とともに MC を摂取するとその

²⁴ 本専門調査会において、Machle ら（1944）の Fig 1 から読み取った値。

1 多くが未変化のまま消化管を通過するが、食物繊維が多い食事とともに摂取す
2 ると溶解性や熱凝固性が変化した MC 消化物が増加するとしている。また、撰
3 取した MC のメトキシ基は、食事に関係なく、実質的に全て糞便中に回収され、
4 また、MCを大量に摂取した場合でも、メタノールとして吸収され、そのまま又
5 はギ酸に酸化されて排泄される量は、通常より少ないとしている排泄されるメ
6 タノールの量は、万一 MC の吸収があったとしても、未変化体として排泄又は
7 ギ酸に酸化されて排泄されるが、いずれにしても、通常より少ないと考えられ
8 るとしている。(参照20)【64】
9

松井専門委員：

「その結果、」から始まる段落中、「ろ液及びその残渣からも未変化体の MC が回収された」について、このろ液は煮沸処理後のろ液なのではないですか。すなわち煮沸で凝集しないメトキシ基含有物質なのでは。すなわち、未変化体ではない気がします。伊藤専門委員、ご確認をお願いします。

また、「また、ギ酸の排泄については、」から始まる段落中、「尿の総量」について、尿の総量では尿量と混同される可能性があります。尿中ギ酸総量が良いと思います。

伊藤清美専門委員：

「さらに、メタノールの排泄については、」から始まる段落は、被験者 C についての記述ですよね。明記が必要ではないでしょうか。

また、「Machle ら (1944) は、」から始まる段落中、「また、MC を大量に摂取した場合、排泄されるメタノールの量は、万一 MC の吸収があったとしても、未変化体として排泄又はギ酸に酸化されて排泄されるが、いずれにしても、通常より少ないと考えられるとしている。」について、吸収されるとしてもメタノールの話だと思いますので、例えば以下のようにしてはいかがでしょうか。

【記載案】

また、MC を大量に摂取した場合でも、メタノールとして吸収され、そのまま又はギ酸に酸化されて排泄される量は、通常より少ないとしている。

事務局より：

1) ご意見を踏まえ、以下の点を修正しました。

- ・「また、ギ酸の排泄については、」から始まる段落中、「尿の総量」を「尿中のギ酸総量」に修正
- ・「さらに、メタノールの排泄については、」から始まる段落については、被験者 C の情報である旨を追記

2) 「その結果、」から始まる段落中、「ろ液及びその残渣からも未変化体の MC が回収された」について記載内容のご確認をお願いいたします。

3) 伊藤清美専門委員より、Machle ら (1944) の考察について記載案をいただきましたので、ご確認をお願いします。

松井専門委員：

1) 確認しました。

3) 「万一 MC の吸収があったとしても、未変化体として排泄又はギ酸に酸化」の「未変化体」は「メタノール」でしょう。伊藤清美専門委員のご提案で良いと思います。

事務局より：

Machle ら (1944) の考察について、ご意見のとおり修正しました。

1

松井専門委員：

原著中の分析法の記載が不明瞭だと思います。

この報告の重要な点として、食物繊維が少ない（通常の）食事とともに MC を摂取するとその多くが未変化（未消化）のまま消化管を通過するが、食物繊維が多い食事とともに摂取すると溶解性や熱凝固性が変化した MC 消化物が増加することがあると思います。食物繊維が多いと、消化管内細菌の作用によって MC が変化すると示唆されています。ご確認ください。すなわち Letzig (1943) 【63】が示しているように、消化管内では糖鎖の断片化が生じていることを示唆しています。Braun ら (1974) 【61】も低分子量のメトキシ基由来の ^{14}C の標識断片が吸収される可能性を否定していません。

「MC の断片化が生じる」ことを評価書に記載するかどうかを審議する必要があります。

事務局より：

1) ご意見を踏まえ、Machle ら (1944) の考察を追記いたしました。

2) 「MC の断片化が生じる」ことを評価書に記載するかどうかご確認をお願いします。

松井専門委員：

1) 確認しました。

2) 溶解性や熱凝固性の変化は MC の断片化（低分子化）を示していると考えます。

2

1 (4) 排泄 (ラット) (レビュー) (Baldini (1958) ; JECFA (1990) にて引用)

2

事務局より：

Baldini (1958) の知見は、JECFA (1990) 【16】において引用されておりますが、概要書では原著入手不可とされており、詳細が不明です。本評価書への記載の要否についてご検討をお願いいたします。

松井専門委員：

Baldini (1958) の知見は毒性評価で重要となる可能性があります。その場合には乳中 MC 排泄量が重要となります。

仮に、記載する場合、本文は JECFA (1990) の内容ですが、項目名は「Baldini (1958) ; JECFA (1990) にて引用」で良いでしょうか。Baldini (1958) の書誌情報が示されていません。

一方、Braun ら (1974) 【61】のトレーサー試験では MC はほとんど吸収されないことが示されています。もし母乳中に移行したとしてもおそらくごくわずかな量だと思います。評価書に入れるためには信頼性が担保されなければならない、原著で分析法やミルク採取法等の妥当性を確認することが必要だと思います。しかし、この知見は proceedings だと思いますので、入手はかなり困難であり、確認できないと思いますので、削除が良いと思います。

伊藤清美専門委員：

ラットへの投与経路が不明ですので、記載は不要ではないでしょうか。

前川専門委員：

原著は、国際学会のようです。記載は必要ないのではないかと思います。

Baldini, M., Proc. 6th Int. Congr. Int. Soc. Haematol., New York, GR & STR

3

中江専門委員 (再掲)：

松井専門委員が指摘されている一連の「低分子化」に関する情報を考えた時に、毒性の観点からは、(乳汁への移行可能性を含めて) 吸収がほとんどされないという結論に疑義が生じないか注目しています。専門の先生方の御意見をお待ちします。この点に関して、Baldini (1958) の知見はたいへん重要 (松井専門委員が想定されているように、乳汁中に移行したとしてもわずかであればいいのですが、そうでないおそれもありますので) ですが、学会発表要旨であり、詳細も不明ということになると、このままでは評価書に記載できないし、評価に用いられないので困りますね。

4

1
2
3
4
5
6
7

JECFA (1990) は、Baldini (1958) の知見を引用し、妊娠ラットにおいて、
母乳中に MC¹⁶ が分泌されたという証拠がいくつか報告されているとしている。
(参照 17) 【16】

(5) 吸収、排泄 (ヒト) (Knight (1952) ; NTIS (1972) にて引用)

伊藤清美専門委員：

排泄のデータから吸収を評価していると思います。ヒトですので、掲載する場合は動物より前に配置してはいかがでしょうか。

事務局より：

- 1) ご意見を踏まえ、項目名に「吸収」を追記しました。
- 2) (再掲) ヒトの知見の記載場所についてご検討をお願いします。

なお、ヒト及びその他の動物の体内動態に係る知見を記載した最近の評価書 (例：「フィチン酸カルシウム」、「硫酸銅」及び「フェロシアン化カリウム」) では、ヒト以外の動物の知見を記載した後にヒトの知見を記載しておりました。

8

事務局より：

Knight (1952) の知見は、MC (Methocel® 65HG) を経口投与した試験であり、NTIS (1972) 【4】において引用されておりますが、原著は提出されておられません。本評価書への記載及び原著の提出の可否についてご検討をお願いいたします。

松井専門委員：

Knight (1952) は、おそらく web で購入可能でしょう。

伊藤清美専門委員：

他の論文と同様の結論のようですが、ヒトのデータは貴重だと思いますので、可能でしたら原著論文の提出を依頼してはいかがでしょうか。

前川専門委員：

原著の提出を求めてもよいと思います。

9

松井専門委員：

よく読まないで NTIS (1972) の内容であることが不明です。(最後の【4】を<参照>で確認することによってはじめて分かります。)

「Knight (1952) ; NTIS (1972) にて引用」で良いでしょうか。

Knight (1952) の書誌情報が示されていません。

また、【追 6】となっていることは問題ではないでしょうか。Methocel®の商品説明なら脚注で示すべきです。

伊藤清美専門委員：

スキャンが不鮮明ですが、投与量は「0.5～」ではなく、「0.6～」ではないでしょうか。

前川専門委員：

投与量は「0.5～」ではなく、「0.6～」ではないでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ、以下の3点を修正しました。ご確認をお願いします。

- Knight (1952) の文献情報を<参照>の項に追記
- Methocel® 65HG の商品カタログに基づく MC の粘度及びメトキシ基に係る情報は(本文ではなく)脚注に記載するように修正
- 投与量の修正

松井専門委員：

確認しました。

繰り返しになりますが、原著未確認の表記法は検討する必要があると思います。

(Knight (1952) ; NTIS (1972) にて引用) で良いですか。

Baldini (1958) のように、文章の初めに「NTIS (1972) は、Knight (1952) の知見を引用し、***としている。」とするのか。

事務局より (一部再掲)：

原著論文未確認の知見を評価書に記載した先例(添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質(第3版)」【追 14】)での記載方法は以下のとおりです。

〔体内動態の記載例〕

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(2) HEDP

① ヒト経口投与試験 (JECFA (2005) の引用 (Caniggia&Gennari (1977) 原著論文未確認))

ヒト (10 例) に HEDP・2Na (20 mg/kg 体重) 及び³²P]HEDP・2Na (40 μCi) を経口摂取させる試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の糞中排泄率は 70~90%であったとされている。

同報告において、ヒト (7 例) に HEDP・2Na (100 mg) の経口摂取及び³²P]HEDP・2Na (20 μCi) の静脈内投与を行う試験が実施されている。その結果、投与 6 日後の³²P]HEDP 未変化体の尿中排泄率は 35~50%、糞中排泄率は無視できるレベル、血中残存率は 0.03%未満であったとされている。

JECFA は、ヒトにおける経口摂取後の HEDP の吸収率は低く、血中にはほとんど移行しないとしている。(参照 5)

1
2
3
4
5
6
7
8
9

健康な成人 25 名 (男性 23 名、女性 2 名) に MC (Methocel® 65HG²⁵、~~粘度 3,000~5,600 mPa・s、メトキシ基含量: 27~29%~~) を 1 週間隔で 0.65~8.9 g の 3 段階用量で摂取させた。各投与後 24~96 時間までの糞便を採取し、MC の量を測定した。その結果、摂取した量のほぼ全て (97%) が 96 時間以内に糞便中に排泄された。(参照 14、~~2223~~) 【4、~~原著未確認追6~~】

(6) 体内動態のまとめ

事務局より：

(1) ~ (3) を踏まえ作成しました。ご確認ください。

松井専門委員：

案には間違いはありません。

MC の「加水分解」(消化) で想定可能なのは、セルロースとメタノールへの変化と MC の断片化 (糖鎖の切断) があると思います。前にも書きましたが、MC の断片化をどう扱うかを検討する必要があります。

事務局より (再掲)：

Letzig (1943) 【63】 (← 1. の冒頭の四角囲み) 及び Machle ら (1944) 【64】

²⁵ Methocel® 65HG の商品カタログにおいて、粘度 3,000~5,600 mPa・s、メトキシ基含量: 27~29%と記載されている。(参照 21) 【追6】

(← 1. (3)) の試験結果及び考察を踏まえ、JECFA (1990) において記載されている MC の低分子化に係る情報の取扱いについてご検討をお願いします。

中江専門委員 (再掲) :

松井専門委員が指摘されている一連の「低分子化」に関する情報を考えた時に、毒性の観点からは、(乳汁への移行可能性を含めて) 吸収がほとんどされないという結論に疑義が生じないか注目しています。専門の先生方の御意見をお待ちします。この点に関して、Baldini (1958) の知見はたいへん重要 (松井専門委員が想定されているように、乳汁中に移行したとしてもわずかであればいいのですが、そうでないおそれもありますので) ですが、学会発表要旨であり、詳細も不明ということになると、このままでは評価書に記載できないし、評価に用いられないので困りますね。

1
2
3
4
5
6
7
8

本専門調査会は、MC は、腸管内でセルロースとメタノールとに加水分解されることなく、また、ほとんど吸収されず糞便中に排泄されると考えた。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

MC を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 3 のとおりである¹⁶。

事務局より :

1) 小核試験が提出されておりませんが、評価可能でしょうか。ご確認ください。

増村専門委員 :

In vivo 染色体異常試験 (骨髄) がありますので、評価可能と考えます。

事務局より :

2) 表 3 の知見は、各試験で用いた MC の分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量が不明ですが、評価することは可能でしょうか。

増村専門委員 :

評価可能と考えます。

MC は *in vitro*、*in vivo* 遺伝毒性試験で水に不溶の検体を懸濁調製するための溶媒として一般的に用いられています。通常、分子量や粘度やメトキシ基含有量は明示されていませんが特に問題にはなりません。

9

1 表3 MCに関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異 (<i>in vitro</i>)	復帰突然変異試験	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538)	50 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Blevins 及び Taylor (1982); JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 24、17、19) 【53、16、19】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	最高用量 70 mg/plate	陰性 ^{注1} (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984); JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照25、17、19) 【54、16、19】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival ら (1991) (参照26) 【55】
	宿主経路試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46) (宿主:ラット)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日 単回強制経口投与 5,000 mg/kg 体重/ 日 5日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	Litton Bionetics (1974); JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 17、19) 【16、19】
酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日	陰性 ^{注2}			

		(宿主：ラット)	単回強制経口投与		
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与		
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	染色体異常試験	ヒト胎児肺細胞 (WI-38 細胞)	最高用量 8,000 µg/mL 代謝活性化系非存在下	陰性 ^{注2}	Litton Bionetics (1974) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) に て引用 (参照 17、 19) 【16、19】
		チャイニーズハム スター繊維芽細胞 (CHL 細胞)	最高用量 4.0 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性 ^{注1}	Ishidate ら (1984) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) に て引用 (参照 25、 17、19) 【54、 16、19】
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	染色体異常試験	ラット (骨髄)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日 単回強制経口投与	陰性 ^{注2}	Litton Bionetics (1974) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) に て引用 (参照 17、 19) 【16、19】
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	
	優性致死試験	ラット (雄)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日 単回強制経口投与	陰性 ^{注2}	Litton Bionetics (1974) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) に て引用 (参照 17、 19) 【16、19】
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	

1 注1) EFSA (2018) は、Ishidate ら (1984) について、試験結果が定性的に示されているのみであり、試験結

1 果の詳細が示されていないと指摘している。(参照 19)【19】
2 注 2) EFSA (2018) は、Litton Bionetics (1974) について、試験が実施された時点では許容範囲内であるが、
3 評価時点 (2018 年) では、限定的かつ時代遅れの試験プロトコル／系に基づいた試験であると指摘している。
4 (参照 19)【19】

6 遺伝毒性のまとめ

7 MC の遺伝子突然変異及び染色体異常に関する試験成績では、いずれも陰性
8 の結果が得られている。

9 また、EFSA (2018) は、MC の遺伝毒性に関する試験結果は限定的かつ簡
10 単な報告によるものであり、直接評価できるものではないが、*in vitro* 及び *in*
11 *vivo* の遺伝毒性試験において、MC は非水溶性物質の溶媒として長年使用さ
12 れていることを踏まえ、MC は遺伝毒性に関する懸念は生じないと結論付けて
13 いる (参照 19)【追 19】。

14 以上から、本専門調査会は、MC には遺伝毒性はないと判断した。

増村専門委員：

遺伝毒性のまとめについて、同意します。

中江専門委員：

遺伝毒性のまとめの第 2 段落について、これでは、EFSA の評価を追認した
だけの印象を与えかねませんが、それでよろしいですか。

増村専門委員：

「MC の遺伝子突然変異及び染色体異常に関する試験成績では、いずれも陰性の
結果が得られている。」のすぐ後に「以上から、本専門調査会は、MC には遺伝毒
性はないと判断した。」として、その後に EFSA (2018)【追 19】の内容が続くよ
うにしてはどうでしょうか。

戸塚専門委員：

遺伝毒性のまとめの部分に関する中江専門委員のコメントを受けての増村専門
委員の対応 (2 段目と 3 段目を入れ替える) に賛成いたします。

16 (2) 急性毒性

事務局より：

規格基準改正要請者からは、急性毒性については、以下のとおり経口投与以外
のみ知見が提出されております。これらの知見の取扱い (参考資料として評価書

に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

また、⑥ Stehbens 及び Silver (1966) 【31】は、JECFA (1990) 【16】において Acute toxicity に分類されていますが、原著を踏まえると、投与期間が 8 週間 (各週に 2 回ずつ投与) ではないかと推察されます。仮に、本知見を評価書案に記載するとされた場合、記載場所についてもご検討をお願いします。

① Worthley 及び Schott (1965) 【26】 : マウス、腹腔内投与

〔記載案〕

Worthley 及び Schott (1965) によれば、Swiss アルビノマウス (雄、10 匹) に MC (4,000 mPa・s) 0.5% 水溶液を腹腔内投与したところ、LD₅₀ は 275.0 mL/kg であった。

② Hueper (1942) 【29】 : イヌ、静脈内投与

〔記載案〕

Hueper (1942) によれば、イヌ (各群 3 匹) に MC 0.5% 水溶液 (10、20 及び 30 mL) を単回静脈内投与した結果、30 mL 投与群において、投与後 24 時間後に、赤血球数の減少及び赤血球形状の変化が認められたが、投与後 4 日後には赤血球数は投与前の数値に戻った。

③ Hueper (1944) 【28】 : イヌ、静脈内投与 (JECFA (1991) 【16】にて引用)

〔記載案〕

Hueper (1944) によれば、イヌ (18 匹) に MC 0.7~2.8% 水溶液 40mL を単回静脈内投与した結果、24 時間以内に中等度の貧血及び白血球減少並びに赤血球の沈降速度の増加が認められた。

④ Wiedersheim ら (1953) 【27】 : ウサギ、耳静脈内投与 (JECFA (1991) 【16】にて引用)

〔記載案〕

Wiedersheim ら (1953) によれば、ウサギに MC 1% 水溶液 (10~100 mg/kg 体重) を単回静脈内投与した結果、血圧及び呼吸に影響は認められなかった。

⑤ Lautsch ら (1957) 【30】 : ウサギ、静脈内投与

※投与 8 日後の血漿中コレステロール等を測定しており、通常の急性毒性試験とは異なると思われます。

〔記載案〕

Lautsch ら (1957) によれば、ニュージーランドホワイトウサギ (雌雄、57 匹) に MC (1,500 mPa・s) 0.5~1.2%水溶液を 25~50 mL 単回静脈内投与した結果、大動脈の解剖試験より、アテローム硬化症の症状が認められた。

⑥ Stehbens 及び Silver (1966) 【31】 : ウサギ、静脈内投与 (JECFA (1991) 【16】 にて引用)

〔知見の概要 (JECFA (1991) の記載を基に作成) 〕

ウサギ (17 匹) に MC (400 mPa・s) 1%溶液を 20 mL 静脈内投与した結果、動脈壁に MC の内膜下沈着を誘導し、その後、広範な石灰化、骨化、軟骨の形成及び脂質の沈着が認められた。

高須専門委員 :

MC は体内にほとんど吸収されないことをふまえると、非経口投与の試験はあまり参考にならないように思いますので、何れも記載しないでよいと思います。

中江専門委員 :

急性毒性の経口投与以外の知見の取扱い (参考資料として記載するか否か) について、どちらでもよいと思います。

また、⑥Stehbens 及び Silver (1966) 【31】 は、記載しなくてよいと思います。

横平専門委員 :

記載不要と考えます。以下は理由です。

1. いずれも経口投与でないため、参考にならないと思います。
2. MC は分子量が大きく、そのままでは容易に血管内外の往来が難しいと推測します。経口投与のかわりに腹腔内投与で評価を行うなら、腹腔内投与した場合や腹腔内投与した場合の血中濃度のデータが必要で、それと比較して検討する必要があると思いますが、そのようなデータはなく、これから解析する意義も低いと思います。
3. 後に反復投与毒性の文献が記載されており、これで急性毒性の知見を補うことができると考えます。

また、Stehbens 及び Silver(1966) 【31】 は、「亜急性毒性試験」に分類されると思いますが、この文献も経口投与ではないため、記載なしで良いと考えます。

1
2
3

(3) 反復投与毒性

事務局より：

下記の①～⑥は、試験に用いた MC の分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量全部又は一部不明の知見がございます。評価することは可能でしょうか。

高須専門委員：

評価可能であると考えます。

横平専門委員：

基本的には評価可能であると思います。

1

事務局より：

1) II. 安全性に係る知見の概要の冒頭において簡単に記載しておりました Letzig (1943) 【63】について、松井専門委員のご意見 (← 1. 冒頭の四角囲みに記載 (P.9)) を踏まえ、以下のとおり当該知見の評価書への記載案を作成しておりますところ、本試験の取扱い (参考資料として記載することによろしいか) 及び記載内容をご確認ください。

なお、1. 冒頭の四角囲みにおいて、中江専門委員より、以下のご意見をいただいております。

中江専門委員 (再掲)：

マウス 4 週間経口投与試験 (試験 V) は、体内動態というより、毒性に関連する情報じゃないでしょうか。

実験条件から考えて参考資料にしかないでしょうし、4 週間の亜急性試験ですが、低分子でも健康影響が出なかったというのは、毒性の点から注目すべき情報だと思います。

横平専門委員：

「低分子でも健康影響がでなかった」という情報は参考資料として残すことにはなっていると思います。

【評価書への記載案】

マウス 4 週間経口投与試験

マウス (各群 2 匹) に、ミルクと MC¹⁰ (~~粘度：400~~) の低分子加水分解生成物²⁶ 1 g を含有するシロップを混合した飼料 (試験群) 又はミルク (対象群) を 4 週間摂取させ、体重を測定する試験が実施されている。

その結果、試験群のマウスの体重は、対照群と変わらなかった。

²⁶ 比較的多量の MC を硫酸で加水分解することによって得た。

Letzig (1943) は、本試験におけるマウスの健康状態への影響は、MC の低分子加水分解生成物を飼料で十分に与えたにも関わらず確認できなかったとしている。(参照 13) 【63】

2) 本試験を参考資料として記載する理由 (案) を作成しております。仮に本試験を参考資料の扱いとして判断される場合は、あわせてご確認をお願いいたします。

〔参考資料として記載する理由 (案)〕

以下の知見は、亜急性毒性試験の適切な試験方法が設定されていないものの、MC の低分子加水分解生成物を投与しマウスへの健康状態への影響を確認した知見であることから、参考資料として記載する。

横平専門委員：

本資料ではなく、参考資料でという根拠は、毒性試験の体裁をなしていないからです。各臓器の検索 (病理組織学的検索を含む) の情報が欠落しており、どの程度詳細な検索を行ったかわかりません。外観のみで健康被害なしとしている可能性もあると思います。

① ラット 95 日間経口投与試験 (Tainter (1943) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

ラット (系統不明) (雌雄、各群各 5 匹) に MC²¹ (Methocel[®]、粘度：4,000 mPa・s) を表 4 のとおり投与群を設定して、95 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 4 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	10
mg/kg 体重/日に換算 ^注	0	9,000

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

その結果、認められた所見は以下のとおりである。

- ・摂餌量及び体重増加量は、MC 投与群の雌において、対照群に比べてそれぞれ 12%及び 14%減少した。
 - ・胃の相対重量は、MC 投与群の雌雄において、対照群に比べて 15%増加した。なお、その他の臓器²⁷の相対重量は、明らかな差異は認められなかった。
- なお、病理組織学的検査においても被験物質投与の影響は認められなかつ

²⁷ 心臓、肝臓、脾臓及び腎臓

1 た。

2 Tainter (1943) は、MC 投与群の雌における体重増加量の減少について、
3 おそらく摂餌量の減少に起因するとしている。(参照27) 【36】

4 本専門調査会は、一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ること
5 はできないと判断した。

6
7 ② ラット 8 か月間経口投与試験 (Deichman 及び Witherup (1943) ; JECFA
8 (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

9 アルビノラット (系統不明) (雌雄、各群 80 匹) に MC (Methocel[®]、粘
10 度 : 1,500 mPa・s) を表 5 のとおり投与群を設定して、約 8 か月間混餌投与
11 及び飲水投与する試験が実施されている。

12
13 表 5 用量設定

用量設定	0 (対照群)	80 mg/10 g (8,000ppm) 混餌 + 10 g/L (10,000ppm) 水溶液 ^{注1}
mg/kg 体重/日換算 ^{注2}	0	400 mg/kg 体重/日混餌 + 900 mg/kg 体重/日水溶液 (合計 1,300 mg/kg 体重/日)

14 注1) 原著において、MC の摂取量は約 436 mg/日であり、その内訳は混餌摂取により 125 mg/日、飲水により
15 311 mg/日であったとしている。(参照 28) 【33】

16 注2) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

17
18 その結果、病気の兆候いずれの群も試験期間中に異常状態は認められず、
19 摂餌量、飲水量、体重増加量、肉眼所見及び病理組織学的検査所見について、
20 対照群と比べて差は認められなかった。

21 Deichman 及び Witherup (1943) は、本試験の MC 濃度では、MC を投与
22 してもラットに無害であると結論付けている。(参照28) 【33】

23 本専門調査会は、一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ること
24 はできないと判断した。

25 中江専門委員：

「その結果、」から始まる段落中、「病気の兆候は認められず」の表現を再考し
ていただきたいと思います。

事務局より：

「病気の兆候は認められず」は、Deichman 及び Witherup (1943) 【33】の
SUMMARY AND CONCLUSIONS の以下の記載を踏まえ作成いたしました。

文言のご検討をお願いいたします。

「The daily ingestion of quantities of methyl cellulose amounting to about 0.44 Gm. per rat of ethyl cellulose amounting to about 0.18 Gm. per rat produced no signs of illness.」

横平専門委員：

「病気の兆候は認められず」を「いずれの群も実験期間中に異常状態は認められず」へ変更することを提案します。

中江専門委員：

横平専門委員の御意見に賛成です。

事務局より：

横平専門委員にいただいた案を踏まえ修正いたしました。ご確認をお願いします。

1
2
3
4
5
6
7

③ ラット 184 日間経口投与試験（要旨）（Bauer ら（1944）（JECFA（1990）及び EFSA（2018）で引用）

ラット（系統不明）（雌、各群 5 匹）に MC¹⁶ を表 6 のとおり投与群を設定して 184 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定 (%)	0 (対照群) (基礎飼料：Steenbock 配合飼料)	1.66 (基礎飼料：Dow Chemical Company)	1.66 (基礎飼料：Hercules Powder Company)	5 (基礎飼料：Hercules Powder Company)
g/kg 体重換算	0	0.17	0.17	6.2
mg/kg 体重/日 ^注	0	833	833	2,500

8
9

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

10
11
12
13
14
15

その結果、MC 投与群において、認められた所見は以下のとおりである。

- ・ミネラルオイル様の糞便が認められた。
- ・対照群に比べて、体重は急速に増加し、また、実験終了時の体重は増加した。

なお、肉眼所見及び病理組織学的検査において、異常は認められなかった。
(参照 17、19、29) 【16、19、32】

1 本専門調査会は、本試験における NOAEL を最高用量である 5%投与群から
2 算出した 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

3

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Bauer ら (1944) 【32】は、試験の要旨であり、本試験の詳細は確認できません。本知見の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

高須専門委員：

JECFA や EFSA の評価書でも評価されている試験であることから、評価に用いるのは問題ないと考えます。

中江専門委員：

Bauer ら (1944) 【32】は、学会発表要旨ですか。いずれにせよ、記載すべきではないと思います。

事務局より：

Bauer ら (1944) 【32】に「SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS」と記載されており、当該学会の発表要旨と思われま

横平専門委員：

詳細情報が欠落しすぎている印象です。記載なしで良いと思います

2) 所見について

本試験で認められたミネラルオイル様の糞便について、毒性所見ととるか、ご検討をお願いします。なお、提出された毒性試験のうち、糞便の性状に係る情報が得られた知見は、④ (Bauer 及び Lehman (1951)) 及び⑤ (McCollister ら (1973)) です。

高須専門委員：

この軟便は難消化性・難吸収性の MC が消化管内に大量に存在することによる水分保持の結果生じたものと考えます。このような被験物質の物性に関連した変化で、出血や粘膜傷害など生体に傷害のない範疇での軟便は毒性所見としてとらないのがよいと考えます。

横平専門委員：

経口摂取された MC はほとんど糞便中に排泄され、そのためにミネラルオイル様の便になったと推測します。毒性所見として考えなくてもよいと思います。

中江専門委員：

高須専門委員、横平専門委員の御意見に賛成です。

1
2
3
4

④ ラット 3 世代生殖発生毒性試験及びラット 90 日間経口投与試験 (Bauer 及び Lehman (1951) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用) (再掲 1. (1))

高須専門委員：

このような世代を跨ぐ毒性試験については生殖発生毒性試験に記載していたように思います。生殖発生毒性の先生方にも見ていただくのがよろしいかと思いません。ご確認いただければ幸いです。

北條専門委員：

高須専門委員からのコメント[このような世代を跨ぐ毒性試験については生殖発生毒性試験に記載していたように思います。]については、90 日間試験 (試験 II) の動物は 3 世代生殖毒性試験 (試験 I) から得られた F₁ 動物を用いているため、記載を反復投与毒性試験の項と生殖発生毒性試験の項に分割して記載するのは困難と思われまます。従って、現状の書式 (生殖発生毒性試験の項では「(3) ④ (9 ページ) を参照。」と記載) が最適ではないかと思えます。

一方、90 日間試験 (試験 II) は MC 添加に関して一用量のみで実施のため NOAEL は得られないとするならば、いっそ評価書への記載を止めて 3 世代生殖毒性試験 (試験 I) のみの記載を 9 ページの生殖発生毒性試験の項「(5) ①」に記載するのも一案かもしれません。

事務局より：

本知見について、以下の 2 点のご確認をお願いします。

- ・ 90 日間試験 (試験 II) の記載の要否
- ・ 仮に試験 II の記載を残す場合、(3) ④の記載場所及び記載方法

横平専門委員：

90 日間試験 (試験 II) について一用量のみの実施で、NOAEL を得ることができないため、記載は不要ではないかと思えます。

5

北條専門委員：

胎児の奇形学的検査を実施している試験ではないので、項目名は、「ラット 3 世代生殖毒性試験及び…」が適切と思います。

田中専門委員：

本文の修正について（「発生」の文言の削除など）全て同意いたします。

事務局より：

ご意見のとおり、項目名から「発生」を削り、「ラット 3 世代生殖毒性試験」に修正しました。

1
2 SD ラット（雌雄、各群各 5 匹）に、MC¹⁶を表 7 のとおり投与群を設定し
3 て、約 8 か月間混餌投与した後、これらの雌雄（F₀ 世代）を交配させ、得ら
4 れた F₁ 世代（雌雄、各群各 5 匹）に、表 8 のとおり投与群を設定して、離乳
5 後約 4 か月混餌投与した後、F₀ 世代と同様に交配させ、得られた F₂ 世代（雌
6 雄、各群各 5 匹）も F₁ 世代と同様に混餌投与する試験（試験 I）が実施され
7 ている。

8 また、試験 I で得られた F₁ 世代（雌雄、各群 3 匹）に、MC¹⁶を等量混合
9 した飼料（50% MC 飼料群）又は基礎飼料（対照群）を 90 日（13 週）間与
10 える試験（試験 II）が実施されている。なお、その後、40 日間基礎飼料を自
11 由摂取させた。

12

13 表 7 投与群の設定（試験 I（F₀ 世代））

用量設定（%）		0	0.17 ^{注1}	5
mg/kg 体重/日に換算 ^{注2}	雄	0	61	690
	雌	0	57	775

14 注 1) 投与開始 42 日後より 0.5%に変更。

15 注 2) 換算値は、最終的な平均摂餌量として示されている。

16

17 表 8 投与群の設定（試験 I（F₁ 及び F₂ 世代））

用量設定（%）		0	5
mg/kg 体重/日に換算	雄	0	690
	雌	0	775

18

19 試験 I の結果、F₀ 世代の親動物において摂餌量の有意な増加が認められた。
20 なお、F₀ 及び F₁ 世代の親動物の生殖能、F₁₊及び F₂₊世代の児動物（~~F₁及び~~
21 ~~F₂世代~~）の生育成長、F₀₊世代の親動物での剖検所見肉眼所見及び病理組織学

1 的顕微鏡検査結果において、被験物質投与の影響は認められなかった。

2 また、試験Ⅱの結果、50% MC 飼料群において体重成長曲線の落ち込み
3 (成長抑制) が認められたが、飼料を基礎飼料に置き換えると、有意な体重
4 増加が認められた。また、50% MC 飼料群の糞便は、平均と比べて大きく、
5 柔らかく、半透明であった。

6 Bauer 及び Lehman (1951) は、試験Ⅱの結果について、成長抑制は栄養
7 要求の結果であり、MC に特異的な毒性に起因するものではないとしている。
8 また、糞便が半透明であることについては、高濃度の MC 溶液で特有に認め
9 られるものであるとしている。(参照 16) 【37】

10 本専門調査会は、試験Ⅰ ではのF₀世代の親動物及び児動物に対するついで、
11 被験物質投与の毒性影響は認められられなかったことから、試験Ⅰ での親動
12 物に対する一般毒性及び F₀世代の生殖毒性並びに及び F₀の児動物に対する
13 (F₁世代)の発生毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 5% から算出
14 した雄親動物で 690 mg/kg 体重/日、雌親動物で 775 mg/kg 体重/日と判断し
15 た。なお、試験Ⅱについては、MC 添加に関して一用量のみで実施されている
16 ことから、NOAEL は得られないと判断した。

17 北條専門委員：

「試験Ⅰの結果、」から始まる段落中、「F₁世代の」については、「8ヶ月齢で解剖した first generation の動物」と記載があるので、8ヶ月間混餌投与された「F₀親動物」が最も該当すると思います。

事務局より：

ご意見のとおり、試験Ⅰの結果を修正しました。

18 事務局より：

1) ラット3世代生殖毒性試験(試験Ⅰ)について

試験Ⅰの F₀ 世代において、摂餌量が有意に増加しておりますが、この所見は、毒性所見とは考えず、また、試験Ⅰの F₀ 世代の親動物及び児動物について、被験物質投与の影響は認められられなかったことから、試験Ⅰの F₀ 世代の生殖毒性及び F₀ の児動物 (F₁ 世代) の発生毒性に係る NOAEL を最高用量の 5% (雄で 690 mg/kg 体重/日、雌で 775 mg/kg 体重/日) と判断してよろしいでしょうか。

北條専門委員：

摂餌量が有意に増加は、投与の影響かもしれませんが、「摂餌量の増加」ですの

で、毒性影響（親動物に対する一般毒性）ではないと思います。

また、本専門調査会の判断について、「試験Ⅰでは親動物及び児動物に対する被験物質投与の毒性影響は認められられなかったことから、試験Ⅰでの親動物に対する一般毒性及び生殖毒性並びに児動物に対する毒性に係る NOAEL を本試験の最高用量である 5%から算出した雄親動物で 690 mg/kg 体重/日、雌親動物で 775 mg/kg 体重/日とする」のが妥当と思われます。

事務局より：

ご意見のとおり、本専門調査会の判断（「本専門調査会は、」から始まる段落の記載）を修正しました。

2) ラット 90 日間経口投与試験（試験Ⅱ）について

試験Ⅱは、MC 添加に関して一用量のみで実施されていることから、NOAEL は得られないと判断してよろしいでしょうか。

中江専門委員：

よいと思います。

1
2
3
4

⑤ ラット 90 日間経口投与試験（McCollister ら（1973）；JECFA（1990）及び EFSA（2018）にて引用）

中江専門委員：

McCollister ら（1973）【34】が和文というのは、どういうことなのでしょうか。

事務局より：

McCollister ら（1973）【34】の P.1～6 の和文は、P.7～17 の英文（原著）を基に作成されたものと思います。

5

事務局より：

1) 毒性所見について

3%投与群（低粘度）の雌、3%以上の投与群（高粘度）の雌雄及び10%投与群（低粘度）の雄において、摂餌量が有意に増加しておりますが、この所見は、毒性所見とは考えないことでよろしいかご確認ください。なお、EFSA（2018）は、3%投与群（2,700 mg/kg 体重/日）において、有害な影響は認められなかったとしております。

中江専門委員：

良いと思います。

横平専門委員：

McCollister ら (1973) 【34】 の実験ではいずれの濃度投与群でも毒性は見られないと考えます。

2) NOAEL について

10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い糞便が認められたことから、本試験の NOAEL を 3%投与群から算出した 2,700 mg/kg 体重/日と判断してよろしいでしょうか。

高須専門委員：

③Bauer ら (1944) にコメントした通り、MC の投与による生体に傷害のない範囲での軟便は毒性所見ではないと判断します。一方、低粘度 MC 投与群で認められた最終体重の低値については、その程度は小さいものの有意な変化であるので毒性所見と判断し、NOAEL は 3%としてよろしいかと思えます。

中江専門委員：

「10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い糞便」は、毒性所見なのか。

また、McCollister ら (1973) 【34】 の論文から NOAEL を求めない方がよいのではないのでしょうか。

横平専門委員：

NOAEL は 2,700 mg /kg 体重/日と思えます。

1

中江専門委員：

表 10 中の「いくつかの臓器の平均重量の減少」について、臓器名もわからないようなものを毒性所見としてとるべきでないのではないのでしょうか。

また、同じく表 10 中の「剖検時の空腹時平均体重の減少」というのは、本文中に記載がありますが、数値はどこにあるのでしょうか。Table 2 のデータとは違うのですね。

事務局より：

1) 表 10 中の「いくつかの臓器の平均重量の減少」について、毒性所見とするか

ご検討ください。なお、表 10 の注釈に記載のとおり、本試験において、脳、心臓、肝臓、腎臓及び精巣の平均重量を計測しておりますが、平均重量の減少が認められた臓器の具体については示されておられません。

2) 表 10 中の「剖検時の空腹時平均体重の減少」については McCollister ら (1973) 【34】の本文中の記載 (Male rats receiving diets containing 10% methylcellulose 10 cP showed a significant decrease in their mean starved body weight at autopsy ($P < 0.05$, Student's *t*test).) に基づき作成しております。Table 2 で示される体重 (Body weight) とは異なるものと認識しております。

中江専門委員：

そういうことであれば、前述の通り、「いくつかの臓器の平均重量の減少」を毒性所見として評価に用いることはできません。

また、「剖検時の空腹時平均体重の減少」についても、確証が得られず、毒性所見として評価に用いることはできません。

また、「柔らかくかさ高い糞便」も、ここまでの他の論文と同様、毒性所見でないものと考えます。

したがって、本論文は、評価に用いない方がよく、そもそも評価書に記載すべきかどうか、記載するとしても参考資料とするべきでないか（理由は、「所見の詳細が明らかでないから」）を議論する必要があると思います。

事務局より：

McCollister ら (1973) 【34】の取扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）についてご検討をお願いします。なお、McCollister ら (1973) 【34】の知見は、本項目 (5) の試験の他、⑥ラット 2 年間経口投与試験及び (4) 発がん性試験がございます。

横平専門委員：

これは判断が難しいところです。

この文献は、方法に「複数（具体名あり）の臓器を病理検索した」とあり、結果に「臓器に目立った変化はなかった」と記載されています。これをもって、検索したすべての臓器に異常所見なしとすることも可能と思います。

一方で、「すべての臓器に異常所見なし」は対照群であっても通常はまれです。きちんと細部まで観察したのか疑問が残ります。

当日の議論にもよりますが、個人的には中江専門委員の「評価に用いない方がよい」に賛成です。

SD ラット（雌雄、各群各 10 匹）に、MC（粘度：10 mPa・s（低粘度）及び 4,000 mPa・s（高粘度）、メトキシ基含量：28.8%）を表 9 のとおり投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 9 投与群の設定

用量設定 (%)	0 (対照群)	低粘度			高粘度	
		1	3	10	3	10
mg/kg 体重/日に換算 ^注	0	900	2,700	9,000	2,700	9,000

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

投与群で認められた毒性所見は、表 10 のとおりである。

表 10 毒性所見

投与群		雄	雌
低粘度	10%	<ul style="list-style-type: none"> ・ 剖検時の空腹時平均体重の減少 ・ いくつかの臓器の平均重量の減少^注 ・ 柔らかくかさ高い糞便 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 柔らかくかさ高い糞便
高粘度	10%	<ul style="list-style-type: none"> ・ 柔らかくかさ高い糞便 	

注) 本試験において、脳、心臓、肝臓、腎臓及び精巣の平均重量を計測しているが、平均重量の減少が認められた臓器の具体については示されていない。

また、以下の所見が認められた。

- ・ 3%投与群（低粘度）の雌、3%以上の投与群（高粘度）の雌雄、10%投与群（低粘度）の雄において、摂餌量がわずかではあるが有意に増加した。
- ・ 1%、3%及び 10%投与群（低粘度）の雄において、対照群と比べてわずかに体重増加の抑制が認められたが、いずれも有意差は認められなかった。

なお、血液学的検査、尿検査、血中尿素窒素、アルカリホスファターゼ活性、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性、肉眼所見、病理組織学的検査及び顕微鏡検査において、被験物質投与の影響は認められなかった。また、10%投与群（高粘度）の雌において死亡（1 例）が認められたが、被験物質投与に関連のない呼吸器系感染が原因であったとしている。

McCullister ら（1973）は、柔らかくかさ高い糞便、摂餌量の有意な増加及び体重増加のわずかな抑制について、Bauer 及び Lehman（1951）【37】、McCullister 及び Oyen（1954）並びに McCullister（1961）においても報告されているとしている。（参照30）【34】

EFSA（2018）は、3%投与群（2,700 mg/kg 体重/日）において、有害な影

響は認められなかったとしている。(参照 19) 【19】

本専門調査会は、10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い便が認められたことから、NOAEL を 3%投与群から算出した 2,700 mg/kg 体重/日と判断した。

⑥ ラット 2 年間経口投与試験 (McCollister ら (1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用) (再掲⑤)

Wistar ラット (雌雄、各群各 20 匹) に MC (粘度 : 15 mPa・s (低粘度)、400 mPa・s (中粘度) 及び 4,000 mPa・s (高粘度)、メトキシ基含量 : 28.8%) を表 11 のとおり投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。

表 11 投与群の設定

用量設定	0 (対照群)	低粘度		中粘度		高粘度	
		1%	5%	1%	5%	1%	5%
mg/kg 体重 /日に換算 ^注	0	500	2,500	500	2,500	500	2,500

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

その結果、各投与群において発生した腫瘍の型及び数は対照群と類似していた。

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・投与群の最終平均体重並びに投与 12、18 及び 24 か月後に実施した剖検で得た各臓器重量について、いくつか有意差を示したものが散見されたが、被験物質投与に関連は認められなかった。

なお、摂取量、体重、死亡率、血液学的検査、剖検時における血清中尿素窒素濃度及びアルカリホスファターゼ活性、肉眼所見並びに病理組織学的検査において、被験物質投与の影響は認められず、また、試験期間中、全ラットの外観は正常であり、異常な行動は認められなかった。(参照 30) 【34】

本専門調査会は、被験物質投与の影響は認められないことから、本試験における NOAEL を最高用量である 5%投与群から算出した 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発がん性試験

ラット発がん性試験 (McCollister ら (1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018)

にて引用) (再掲 (3) ⑥)

Wistar ラット (雌雄、各群各 30 匹) に MC (粘度 : 10 mPa・s (低粘度) 及び 4,000 mPa・s (高粘度)、メトキシ基含量 : 28.8%) を表 12 のとおり投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。

表 12 投与群の設定

用量設定	0 (対照群)	低粘度		中粘度		高粘度	
		1%	5%	1%	5%	1%	5%
mg/kg 体重 /日に換算 ^注	0	500	2,500	500	2,500	500	2,500

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 19) 【19】

その結果、各投与群において、腫瘍発生率の増加は認めなかった。

なお、死亡率、体重並びに投与 24 か月後に実施した剖検時の肝臓重量及び腎臓重量について、被験物質投与の影響は認められなかった。

McaCollister ら (1973) は、本試験の結果は、MC が腫瘍形成性を有しないことを示しているとしている。(参照 30) 【34】

本専門調査会は、本試験における条件下で MC のラットにおける発がん性はないと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

事務局より :

下記の①～⑦は、MC の分子量若しくは粘度又はメトキシ基の含有量が不明でございます。評価することは可能でしょうか。

北條専門委員 :

(3) 反復投与毒性での判断に従いたいと思います。

① ラット 3 世代生殖発生毒性試験及びラット 90 日間経口投与試験 (Bauer 及び Lehman (1951) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用) (再掲 1. (1) 及び 2. (3) ④)

(3) ④ (9 ページ) を参照。

② ラット発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc.

(1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用))

妊娠ラット (系統不明) (雌、各群 20~25 匹) にコーン油に懸濁した MC¹⁶ を表 13 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~15 日目に強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開する試験が実施されている。

表 13 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	13	51	285	1,320
-------------------	-----------	----	----	-----	-------

注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

投与群で認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

表 14 毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,320 mg/kg 体重/日	・妊娠率の低下注	・脊椎骨の骨化中心の増加

注) EFSA (2018) は妊娠率が低下したとしているが、JECFA (1990) は本所見について言及されていない。

なお、全ての投与群の母動物において、成長、死亡率及び肉眼的所見については用量依存的な影響は認められず、着床数、生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数については正常範囲内であった。また、全ての投与群の胎児において、胎児の外観、内臓及び骨格の異常の発生率並びに体重への影響は認められなかった。(参照 17、19) 【16、19】

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) は非公表の文献であり、また、本知見を引用している JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】では、試験の詳細は示されておりません。本試験の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) についてご確認をお願いします。

北條専門委員：

②~⑦の発生毒性試験は MC をコーン油に懸濁した投与液を母動物に強制経口投与している。EFSA(2018) 【19】によると、媒体のコーン油の投与容量が、いずれの試験の対照群及び高用量群でも 3 mL/kg_bw 以上 (残留農薬研究所でオイルを媒体に使用する際の適切な投与容量は、ラットで 1 mL/kg_bw、ウサギで 0.5 mL/kg_bw と比べると著しく多量) で、媒体自体によって試験成績に悪影響 (多量のコーン油は体重・摂餌量の低下や下痢を誘発) を及ぼした状態で試験が実施されたと推測される。従って、②~⑦の発生毒性試験は、詳細不明なうえ試験方

法にも問題があることから、評価に必要な情報は得られないと考えられ、評価書案に記載しないことが適切と思われる。

ちなみに生殖発生毒性の評価とは関係ありませんが、EFSA(2018)【19】では「In addition, the Panel noted that methyl cellulose (E 461) and sodium carboxy methyl cellulose (E 466) were frequently used in the formulations for administration of xenobiotics by gavage in chronic, reproductive and developmental toxicity and carcinogenicity studies. In these studies, there should be a negative control group receiving the formulation alone. Although modified cellulose levels were usually only up to 2%, given the number of studies and group sizes in these studies, the overall number of animals tested would be very large. The Panel considered that the absence of reported adverse effects from such vehicle control groups provided additional evidence of the lack of safety concern for modified celluloses at levels up to 2% in the vehicle.」と2%以下のMCには安全性の懸念がないことが毒性試験の対照群での結果から証明されている旨の記載があります。

田中専門委員：

②～⑦の試験の取扱いについて、全て未公開で詳細確認が不可能のようですので、評価書案に記載不要、また、それに伴ってNOAEL判断にも使用しないという考えですが、生殖発生毒性はほぼ全てがこれに該当します。

MCは不溶成分の懸濁媒として一般的なため、きちんとした生殖発生試験は行われていない経緯があるのかと思います。

それでは、生殖発生毒性について記載することがなく、検討していないとも取られかねないため、無理やり非公開の知見をいくつもねじ込んでいるのではないかと思います。

JEFCA (1990)【16】は、生殖発生毒性はセルロース系の化合物について、のきなみ「no data available」としていますが、EFSA (2018)【19】の黄色蛍光でハイライトしていただいている部分の扱いをどうするか、ということが、事務局のご質問の件だと思えます。

Mice

CD-1 マウス。0、16、74、345、1,600 mg/kg BW で妊娠期投与、CS (Caesarean section : 帝王切開)。1,600mg/kg で吸収胚増加、生存児数増加、胎児体重減少、骨化遅延 (FDLI, 1973; JECFA, 1990)

(Cannon Labs, 1975; JECFA, 1990) のほうのCD-1 マウス試験は、0、70、153、330、700 mg/kg BW でいずれも投与の影響は観察されていないようです。

Rats

系統不明。0、13、51、285、1320 mg/kg。1320 mg/kg で妊娠率低下と、骨化に若干の影響があったようですが詳細は不明です(FDLI、1973)。その他の項目には異常は観察されていないようです。

SD ラット。0、120、260、550、1,200 mg/kg BW。1,200 mg/kg で骨化遅延 (Cannon Labs, 1977)。

Hamsters

ゴールデンハムスター。0、46、216、1,000 mg/kg。全ての検査項目において投与の影響なし(FDLI, 1973)。

ウサギ

Dutch belted rabbits。0、7、32、148 。685 mg/kg で妊娠率低下以外には影響観察されず(FDLI、1973)。

以上の記載になっていますが、(FDLI、1973)も(Cannon Labs, 1977)も詳細が分からず、いずれも最高用量群のみ若干の影響が出ているのかもしれない程度です。北條専門委員会のご指摘のように、コーン油の影響も考えると、これらから NOAEL を求めることはできないと思いますし、詳細不明でもありますので、評価書には全て不要だと考えられます (JECFA (1990) 【16】のように「no data available」だと感じております)。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、本試験で認められた表 14 の所見は毒性所見と考え、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 285 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

③ ラット発生毒性試験 (Cannon Labs, Inc. (1977) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

妊娠 SD ラット (系統不明) (雌、各群 13~19 匹²⁸) にコーン油に懸濁した MC¹⁶を表 15 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~15 日目に強制経口投与し、妊娠 20 日目に帝王切開する試験が実施されている。

表 15 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	120	260	550	1,200
-------------------	-----------	-----	-----	-----	-------

注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

²⁸ JECFA (1990) では 13~18 匹、EFSA (2018) では 13~19 匹と記載されている。(参照 17、19) 【16、19】

各投与群で認められた毒性所見は表 16 のとおりである。

表 16 毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,200 mg/kg 体重/日	—	・脊椎骨の骨化中心のわずかな増加

なお、全ての投与群の母動物において、成長、死亡率及び肉眼的所見については用量依存的な影響は認められず、着床数、生存胎児数、黄体数、死亡胎児数及び吸収胚数については正常範囲内であった。また、全ての投与群の胎児において、外観、内臓及び骨格の異常の発生率の増加並びに体重への影響は認められなかった。(参照 17、19) 【16、19】

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Cannon Labs, Inc. (1977) は非公表の文献であり、また、本知見を引用している JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】では、試験の詳細は示されておりません。本試験の取扱い(参考資料として評価書に記載するか否か)についてご確認をお願いします。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、母動物については、本試験において一般毒性への影響が認められないことから、本試験における母動物の一般毒性に係る NOAEL を最高用量の 1,200 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。また、胎児については、本試験で認められた表 18 の所見は毒性所見と考え、胎児の発生毒性に係る NOAEL を 550 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

④ マウス発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

妊娠アルビノ CD-1 マウス (雌、各群 20~22 匹) にコーン油に懸濁した MC¹⁶を表 17 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~15 日目に強制経口投与し、妊娠 17 日目に帝王切開する試験が実施されている。

表 17 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	16	74	345	1,600
-------------------	-----------	----	----	-----	-------

1 注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

2

3 投与群で認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

4

5 表 18 毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,600 mg/kg 体重/日	・死亡率の増加 ・妊娠率の低下 ・吸収胚数の増加	・生存胎児数の減少 ・胎児体重の減少 ・骨化遅延 ^{注1} ・発育遅延 ^{注2}

6 注1) EFSA (2018) は発育が遅延したとしているが、JECFA (1990) は本所見について言及されていない。

7 注2) JECFA (1990) は骨化遅延が認められたとしているが、EFSA (2018) は本所見について言及されてい
8 ない。

9

10 なお、胎児の外見及び内臓において用量依存的な異常は認められなかった。

11 なお、345 mg/kg 体重/日以下の投与群において、着床数並びに母動物及び胎

12 児の生存に影響は認められなかった。

13 JECFA (1990) 及び EFSA (2018) は、全ての投与群の胎児において、発
14 生への影響及び催奇形性を示す証拠は認められなかったとしている。(参照 17、
15 19) 【16、19】

16

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) は非公表の文献であり、
また、本知見を引用している JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】
では、試験の詳細は示されておりません。本試験の取扱い (参考資料として評
価書に記載するか否か) についてご確認をお願いします。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、本試験で認められた表 18
の所見は毒性所見と考え、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL
を 345 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

17

18 ⑤ マウス発生毒性試験 (Cannon Labs, Inc. (1975) ; JECFA (1990) 及び EFSA
19 (2018) にて引用)

20 妊娠 CD-1 マウス (雌、各群 12~17 匹) にコーン油に懸濁した MC¹⁶ を表

21 19 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~15 日目に強制経口投与し、妊娠 17 日

1 目に帝王切開する試験が実施されている。

3 表 19 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) ^注	70	153	330	700
-------------------	----------------------	----	-----	-----	-----

4 注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

6 各投与群で認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

8 表 20 毒性所見^注

投与群	母動物	胎児
700 mg/kg 体重/日	・黄体数及び着床数の減少	・生存胎児数の減少

9 注) これらの所見について、JECFA (1990) は、対照群と比べて有意に減少したとしているが、一方、EFSA
10 (2018) は、用量依存的な影響は認められなかったとしている。

12 なお、全ての投与群の母動物において、成長、死亡率及び肉眼的病変の発
13 生率に用量依存的な影響は認められず、また、全ての投与群の胎児において、
14 外観、内臓及び骨格異常の発生率、体重減少並びに死亡胎児数の増加は認め
15 られなかった。(参照 17、19) 【16、19】

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Cannon Labs, Inc. (1975) は非公表の文献であり、また、本知見を引用して
いる JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】では、試験の詳細は示され
ておりません。本試験の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) につ
いてご確認をお願いします。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、本試験で認められた表 20
の所見は毒性所見と考え、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL
を 330 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

⑥ ハムスター発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc.
(1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

妊娠ゴールデンハムスター (雌、各群 22~24 匹) にコーン油に懸濁した
MC¹⁶を表 21 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~10 日目に強制経口投与し、
妊娠 24 日目に帝王切開する試験が実施されている。

1 表 21 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	10	46	216	1,000
-------------------	-----------	----	----	-----	-------

2 注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

3

4 その結果、全ての投与群の母動物において、成長、死亡率及び肉眼的所見
 5 に用量依存的な影響は認められず、着床数、生存胎児数、死亡胎児数及び吸
 6 収胚数について、正常範囲内であった。また、全ての投与群の胎児において、
 7 外観、内臓及び骨格の異常並びに体重への影響は認められなかった。(参照 17、
 8 19) 【16、19】

9

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) は非公表の文献であり、
 また、本知見を引用している JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】
 では、試験の詳細は示されておりません。本試験の取扱い (参考資料として評
 価書に記載するか否か) についてご確認をお願いします。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、本試験において母動物の
 一般毒性及び胎児の発生毒性への影響が認められないことから、本試験におけ
 る母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を最高用量の 1,000
 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

10

11 ⑦ ウサギ発生毒性試験 (Food and Drug Research Laboratories, Inc.
 12 (1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

13 妊娠ダッチベルテッドウサギ (雌、各群 10~17 匹) にコーン油に懸濁した
 14 MC¹⁶を表 22 のとおり投与群を設定して、妊娠 6~18 日目に強制経口投与し、
 15 妊娠 29 日目に帝王切開する試験が実施されている。

16

17 表 22 用量設定

用量設定 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群) 注	7	32	148	685
-------------------	-----------	---	----	-----	-----

18 注) 対照群には溶媒 (コーン油) のみ投与

19

20 各投与群で認められた毒性所見は表 23 のとおりである。

21

1 表 23 毒性所見

投与群	母動物	胎児
685 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率の増加 ・妊娠率の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・椎骨の骨化中心外の骨化

2
3
4
5
6
7
8
9
10

なお、全ての投与群の母動物において、成長及び肉眼的所見に用量依存的な影響は認められず、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数に関して、正常範囲内であったとしている。また、全ての投与群の胎児において、外観、内臓及び骨格の異常並びに体重への影響は認められなかったとしている。(参照 17、19) 【16、19】

EFSA (2018) は、685 mg/kg 体重/日において死亡率が高いことから、本試験はリスクアセスメントに相当ではないとしている。(参照 19) 【19】

事務局より：

1) 知見の取扱いについて

Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) は非公表の文献であり、また、本知見を引用している JECFA (1990) 【16】及び EFSA (2018) 【19】では、試験の詳細は示されておりません。さらに、EFSA (2018) は、本試験について、685 mg/kg 体重/日において死亡率が高いことから、本試験はリスクアセスメントに相当ではないとしています。本試験の取扱い(参考資料として評価書に記載するか否か)についてご確認をお願いします。

2) 所見、NOAEL の判断について

1) において、仮に、評価対象の知見とする場合、本試験で認められた表 23 の所見は毒性所見と考え、母動物の一般毒性及び胎児の発生毒性に係る NOAEL を 148 mg/kg 体重/日とすることによろしいでしょうか。

11
12
13

(6) 毒性のまとめ

事務局より：

現時点の評価書案に基づき、「毒性のまとめ」を作成しております。(3) 反復投与毒性及び(5) 生殖発生毒性に係る知見のうち、知見の取扱いを確認しているものについては未反映です。

北條専門委員：

最小 NOAEL として性差を記載する必然性はないと思いますので、正に最小値

の 690 mg/kg/日のみの記載に修正しました。

中江専門委員：

毒性のまとめのうち、以下の McCollister ら (1973) 【34】については、(3) ⑤ラット 90 日間経口投与試験におけるコメントの通り、毒性評価に用いない方がいいと思います。

(6) 毒性のまとめ

(略)

また、ラット 90 日間経口投与試験 (McCollister ら (1973)) において、10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い糞便が認められたことから、NOAEL を 3%投与群から算出した 2,700 mg/kg 体重/日と判断した。

発がん性はないと判断した。

(略)

1

2

MC には遺伝毒性はないと判断した。

3

4

反復投与毒性については、ラット 2 年間経口投与試験 (McCollister ら (1973)) において、MC の NOAEL を本試験の最高用量である 5%投与群から算出した 2,500 mg/kg 体重/日と判断した。また、ラット 90 日間経口投与試験 (McCollister ら (1973)) において、10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い糞便が認められたことから、NOAEL を 3%投与群から算出した 2,700 mg/kg 体重/日と判断した。

9

発がん性はないと判断した。

10

11

12

13

14

15

生殖発生毒性については、ラット 3 世代生殖発生毒性試験 (Bauer 及び Lehman (1951)) において、~~F₀世代の親動物及び児動物に対する~~被験物質投与の毒性影響は認められなかったことから、~~F₀世代の親動物に対する一般毒性及び生殖毒性並びに及び F₀の児動物に対する (F₁世代) の発生毒性~~に係る NOAEL を本試験の最高用量である 5%から算出し、雄親動物で 690 mg/kg 体重/日、雌親動物で 775 mg/kg 体重/日と判断した。

16

17

18

以上のことから、本専門調査会は、MC の最小の NOAEL は、ラット 3 世代生殖発生毒性試験の最高用量である 5%から算出した雄親動物での 690 mg/kg 体重/日、雌で 775 mg/kg 体重/日と判断した。

19

20

3. ヒトにおける知見

21

事務局より：

下記の（１）～（７）は、メトキシ基の含有量又は粘度の情報が不明の知見です。評価することは可能でしょうか。

朝倉専門委員：

メトキシ基の含有量及び粘度の違いによって健康影響がどれだけ違うのかがヒト（もしくは動物実験）において確認されているのでしょうか。ヒトにおける知見の前にある記述に関しても同様の問いかけが何度かされていますので、そちらの議論を踏まえて検討したいと思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成です。基本的知識としてお尋ねしますが、I. 5. 性状等において、「メチルセルロース」の成分規格では、含量は「本品を乾燥したものは、メトキシ基（ $-\text{OCH}_3=31.03$ ）25.0～33.0%を含む。」とありますが、通常、ヒトが口にするものはこれくらいなののでしょうか。また、粘度について、通常の製品の記載がみあたりませんでした。通常、ヒトが口にするものはどのくらいか、また低粘度か高粘度なのか、などの情報があると、動物実験の影響が、粘度によって異なるとして、ヒトがとっている粘度が該当するのか（動物実験の結果を外挿できるのか）の判断の一つにもなるようにおもいますので、情報があれば教えてください。

事務局より：

I. 5. 性状等に記載している MC の含量は、第9版食品添加物公定書（食品添加物の成分の規格や、製造の基準、品質確保の方法について定めたもの）に基づく記載であり、食品添加物として使用される MC は、当該公定書の規格を満たすものでございます。

また、MC の粘度については、I. の脚注 7 中の「また、」から始まる文章に記載しております。

1
2
3
4
5
6
7
8

（１）前後比較研究（Tainter（1943）；JECFA（1990）及びEFSA（2018）にて引用）
（再掲2.（3）①）

ヒト（3名）にMC²¹（粘度：4,000 mPa・s）を含む試験食（フレーク状又はゼリー状）を表24のとおり調製し摂取させる前後比較研究が実施されている。対照期間と試験期間は1～2週間ごとに交互に繰り返され、被験者は試験食の他に一定の食事を摂取した。

1 表 24 各試験期における試験食、投与日数及び MC 摂取量

試験食			投与日数の 合計 (日)
	試験食摂取量	MC 摂食量 (g/日) 注1	
対照期間	0 g/日	0	80
試験期間	5 g/日 (構成 : MC 35%、ブラン 65%)	1.75	5
	10 g/日 (構成 : MC 35%、ブラン 65%)	3.5	13
	5 g × 2/日 (構成 : MC 35%、ブラン 61.5%、酸化マグネシウム 3.5%)	3.5	11
	5 g × 2/日 (構成 : MC 45%、ブラン 45%、酸化マグネシウム 10%)	4.5	16
	5 g × 2/日 (構成 : MC 90%、酸化マグネシウム 10%)	9.0	33
	5 g × 2/日 (構成 : MC 100%) 注2	10	8

2 注 1) 本専門調査会において、試験食摂取量と試験食中の MC 含有量を乗じて算出した。

3 注 2) 試験食はゼリー状

4

5 その結果、対照期間の糞便の平均湿重量は 127.4 g であり、排便回数は約 1 回
6 /日であり、一方、試験期間のうち、MC に加えてブラン又は酸化マグネシウム
7 を含む試験食を摂取する期間においては、糞便の平均湿重量及び排便回数は中
8 程度に増加し、また、MC 5 g を 1 日 2 回摂取する期間においては、糞便の平均
9 湿重量は 232.1 g/日 (対照期間の約 2 倍)、排便回数は 1.6 回/日に増加した。対
10 照期間に比べて若干水分量が多く、半軟便であり、疝痛及び握りつぶされるよ
11 うな痛みは認められなかった。

12 Tainter (1943) は、試験期間中の糞便の重量及び排便回数の増加について、
13 MC の投与量が、試験食中の他の構成材料の含有量よりも重要であることを示し
14 たとしている。また、MC 投与時の糞便の平均湿重量の増加について、コロイド
15 状の MC が保持する水分に起因するとしている。(参照 27) 【36】

16

17 (2) 症例報告 (Bauer (1945) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

18 ~~ヒト (男性) に 2.5~5.25 g の MC⁷ を 250 mL の水でゲルとして経口投与し~~
19 ~~た結果、軽度な便秘になったとされている。(参照 31) 【60】~~

20

事務局より :

Bauer (1945) 【60】では詳細が不明です。本知見の取扱い (参考資料として
評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

朝倉専門委員：

確かに、対象者の特性や投与頻度、症状の強さなどが不明なので、こちらは掲載しなくても良いように思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成です。何名への試験かもわからないので掲載しなくてもよいように思います。例えば1名の大変稀な症例報告だとすれば掲載するに値するかもしれませんが、1報告として追加する質を保っているか判断ができません。

事務局より：

ご意見を踏まえ、Bauer (1945) 【60】の知見を削除いたしました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

(3) 症例報告 (Schweig (1948) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

~~便秘の患者 37 名²⁹ (急性便秘の患者 29 名、慢性便秘の患者 8 名 (急性便秘も併せ持つ人を含む。)) に、就寝時に、MC 錠剤⁷ (Cellothyl[®] (MC 0.5 g/錠含有)) 1~3 g/日を 3~180 日間、又は MC 顆粒 6 g/日を 3~240 日間摂取させた。~~

~~その結果、23 例³⁰ (62%) では、治療成績は非常に良好であり、少なくとも 1 日に 1 回正常な軟便が排泄され、握りつぶされるような痛み、さしこむような痛み又はしづり腹は認められなかった。また、11 例³¹ (30%) では、治療成績は良好であり、週に 5 回以上の排便が認められた。一方、3 例 (8%) では、便通に変化がなく、便秘も解消されなかった。~~

~~Schweig (1948) は、唯一の副作用として、顆粒の服用時に嘔気、場合によっては嘔吐が認められたが、これらの患者が錠剤を飲み込む際にはこれらの症状は認められなかったため、嘔気は軽量で浮遊性のある顆粒を飲み込む際の機械的な困難さによるものであるとしている。また、全患者において、全身性の変化や毒性は認められなかったとしている。(参照 17、19、32) 【16、19、69】~~

事務局より：

Schweig (1948) 【69】は、下剤としての MC の活用に係る報告です。本知見の取扱い (参考資料として評価書に記載するか否か) についてご検討をお願いします。

~~²⁹ 患者 37 名のうち 4 名は妊婦。~~

~~³⁰ 23 例のうち 2 例は妊婦。~~

~~³¹ 11 例のうち 2 例は妊婦。~~

朝倉専門委員：

この報告は投与量や投与期間、下剤を併用しているかなどの条件がバラバラで効果の評価が難しいです。掲載しなくても良いように思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、Schweig (1948) 【69】の知見を削除いたしました。

1
2 (4) 症例報告 (Bargen (1949) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

3 ~~慢性便秘の患者4名(男性1名:44歳(症例3)、女性3名:19歳(症例5)、~~
4 ~~57歳(症例1)及び69歳(症例2))、S字結腸癌切除後に排便障害が生じてい~~
5 ~~る患者1名(女性:62歳(症例4))及び回腸S字結腸吻合術後に便秘が改善せ~~
6 ~~ず、腸の機能障害が増悪した患者1名(男性:50歳(症例6))に、MC錠剤⁷~~
7 ~~-(Cellothyl[®]-(MC 0.5 g/錠含有))を表25のとおり服用させた。~~

8
9 表25 各症例におけるMC錠剤の用法・用量

症例番号	用法・用量
1及び2	毎食前及び就寝時に4錠ずつ
3、4及び6	4時間ごとに4錠ずつ
5	4時間ごとに6錠ずつ

10
11 ~~その結果、一定期間MCを服用することで、慢性的な便秘は解消された。(参~~
12 ~~照17、19、33)【16、19、68】~~

13 事務局より：

Bargen (1949) 【68】は、MCの便秘改善作用に係る報告です。本知見の扱い(参考資料として評価書に記載するか否か)をご検討ください。

朝倉専門委員：

(4)と同様の理由で、掲載しなくても良いように思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、Bargen (1949) 【68】の知見を削除いたしました。

1
2 (5) 症例報告 (Crane ら (1969) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

3 ~~過剰な体液貯留に伴う著しい体重変化を主訴とする女性患者2名 (患者A (35~~
4 ~~歳)、患者B (31歳)) に、浮腫の治療のため、MC⁷を表26のとおり摂取させ~~
5 ~~た。~~

6
7 **表26—各症例におけるMC錠剤の用法・用量**

患者A

~~ナトリウム濃度 20~25 mEq/日 (入院10日目から 95~100 mEq/日に変更) を~~
~~含有する 800 カロリーの低セルロース食を 5 週間摂取させ、その間、短鎖 MC~~
~~(Cologel[®]) 60~90 mL/日を 5 日間摂取させ (第1期間)、その後、3 日間短鎖~~
~~MC の摂取を中止し、数日後、月経周期の最初の週に、短鎖 MC 30 mL を 1 日 3~~
~~回、2 日間摂取させた (第2期間)。~~

患者B

~~ナトリウム濃度 23 mEq/日 を含有する病院食を 18 日間摂取させ、34 日目及び 35~~
~~日目に短鎖 MC (Cologel[®]) を摂取させた (第1期間)。その後、ナトリウム濃度~~
~~130 mEq/日 を含有する約 2,000 カロリーのセルロースを含まない食事 (セルロース~~
~~フリー食) を摂取させ、セルロースフリー食開始 3 日後から、短鎖 MC 30 mL~~
~~を 1 日 3 回摂取させた (第2期間)。~~

8
9 ~~その結果、認められた所見は以下のとおりであった。~~

10 ~~患者Aについては、第1期間において、MC 摂取後 48 時間でナトリウム貯留~~
11 ~~に関連する 10 ポンド³²の体重増加が認められ、また、MC 摂取後 5 日目までに、~~
12 ~~全身の浮腫、頭痛、かすみ目等が認められた。MC 摂取の中止後 3 日間で、尿量~~
13 ~~の増加、夜間頻尿 (8 回)、ナトリウムバランスが 270 mEq/日であり、体重が 8~~
14 ~~ポンド減少したが、利尿後、症状は消失した。第2期間において、MC 摂取後~~
15 ~~48 時間で 14 ポンドの体重増加が認められ、ナトリウムと水分ともに保持され~~
16 ~~た。血清浸透圧は、MC 摂取後、285 mOsm/kg から上昇し、290~299~~
17 ~~mOsm/kg に達した。尿中アルドステロン排泄率は、6~12 µg/24 時間であり、~~
18 ~~MC の摂取直前に 1.5~2 µg/24 時間に減少したが、MC による体重増加が認めら~~
19 ~~れた期間で、上限値が正常に戻った。MC 摂取期間中、四肢及び顔面に浮腫が認~~
20 ~~められ、MC 摂取 2 日目には、鼻と喉に水が貯まるような感じを訴え、腰、鼻及~~
21 ~~び喉の息苦しさを伴う全身の疼痛等が認められたが、MC 摂取から 48 時間以内~~

³² 1ポンド=約 453.5 g

1 ~~にこれらの症状は消失した。~~

2 ~~患者 B については、第 1 期間において、48 時間で 6 ポンドの体重増加を伴う~~
3 ~~貯留が認められ、血清浸透圧の上昇が認められた。また、MC の摂取を中止した~~
4 ~~ところ、多尿が認められ、体重の 4 ポンド減少及び血清浸透圧の減少が認めら~~
5 ~~れた。第 2 期間において、尿量の減少、尿中ナトリウム分泌速度の減少、MC 摂~~
6 ~~取後 24 時間で浮腫を伴う 8 ポンドの体重増加が認められ、血清浸透圧は、約~~
7 ~~292 mOsm/kg から 307 mOsm/kg に増加した。アルドステロン排泄率は、MC~~
8 ~~摂取によって、体重増加が認められた期間でわずかに低下した。また、MC の摂~~
9 ~~取日に、全身の筋肉痛、視界のぼやけ、複視及び口渇を訴えた。MC 摂取の中止~~
10 ~~後 2 日目までに、筋肉痛及び喉の軽度の圧迫感を除き、症状は回復した。~~

11 ~~Crane ら (1969) は、本試験結果を踏まえ、体液代謝及び症状に明らかな影~~
12 ~~響を認められなかったとしている。(参照 34) 【65】~~

13 ~~JECFA (1990) は、全身の浮腫、視覚障害及び神経症状は、ナトリウムと水~~
14 ~~の貯留、血清浸透圧の上昇及び尿中アルドステロン排泄量の減少に起因すると~~
15 ~~している。(参照 17) 【16】~~

16

事務局より：

Crane ら (1969) 【65】は、過剰な体液貯留に伴う著しい体重変化を主訴とする患者に、症状改善を目的として短鎖 MC を投与したときの報告です。本知見の扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）をご検討ください。

朝倉専門委員：

1. 体内動態の章で、MC はほぼ糞便中に排泄される、とあります。本研究は、MC に腸管内の水分が吸収されることを狙ったのか、MC が吸収されて血清浸透圧が上がることを狙ったのか、どういう作用を期待したのかが今一つ理解できません。いずれにせよ、特殊な病態への応用を念頭においたもので、掲載しない手も良いように思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に異論ありません。この研究では、短鎖 MC を投与されていますが、炭素数が異なることで代謝経路などが異なるなどヒトへの影響も異なるかと思うのですが、特に、通常、ヒトがとるものが短鎖 MC でないであれば、掲載の必要はないように思います。（他の項目に短鎖 MC の記載はないようですので、ここだけで取り上げるとしたら、短鎖であることで及ぼさう影響の追記もある方がいいように思います。）

事務局より：

ご意見を踏まえ、Craneら（1969）【65】の知見を削除いたしました。

1
2 (6) 前後比較研究 (Hamilton ら (1988) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引
3 用)

4 健常者³³53名 (18~70歳 (平均 27歳)) に、プラセボ (ショ糖及びオレンジ
5 香料含有) 19g を水 8オンス (約 227g³⁴) とともに 1週間服用させた後、条件
6 ³⁵を満たす 50名 (男性 6名及び女性 44名、18~70歳) を無作為に 3群 (対照
7 群 9名、投与群 20又は 21名) に分け、MC (粘度 : 4000 mPa・s、メトキシ基
8 含量 : 30%) を表 25-1 のとおり投与群を設定して 1週間服用させ、便秘改善薬
9 の忍容性、糞便の重量及び回数等への影響を調べる前後比較研究 (試験 I) が
10 実施されている。

11
12 表 25-1 試験 I の投与群の設定

試験群	被験者数	MC 摂取量
1	9名	0 g/日 (対照群 : プラセボ)
2	20名	2 g/日 (便秘改善薬 19 g 中に含有)
3	21名	4 g/日 (便秘改善薬 38 g 中に含有)

13
14 また、慢性便秘の患者 149名 (男性 14名及び女性 135名、18~70歳) に、
15 プラセボ (ショ糖及びオレンジ香料含有) 19g を水 8オンス (約 227g³⁴) とと
16 もに 1週間服用させた後、条件³⁶を満たす 59名 (男性 3名及び女性 56名) を無
17 作為に 4群 (各群 14又は 15名) に分け、MC (粘度 : 4000 mPa・s、メトキシ
18 基含量 : 30%) を表 25-2 のとおり投与群を設定して 10日間服用させ、便秘改
19 善薬の忍容性、糞便の重量及び回数等への影響を調べる前後比較研究 (試験 II)
20 が実施されている。

21
22 表 25-2 試験 II の投与群の設定

試験群	被験者数	MC 摂取量
1	15名	0 g/日 (対照群、便秘改善食物繊維サプリメント 11 g 中に オオバコ 3.4 g 含有)

³³ 1週間に 3回以上の排便がある者。

³⁴ 1オンス 28.349g として算出した。

³⁵ プラセボ投与期間において、排便回数が 4回以上であり、1回も糞便の採取を怠っていない者。なお、排便回数が 3回以下だった者 (2名) 及び便便の採取を 1回以上できなかった者 (1名) は試験から除外された。

³⁶ プラセボ投与期間において、排便回数が 3回以下であり、1回も糞便の採取を怠っていない者。

2	15名	1 g/日（便秘改善薬 9.5 g 中に含有）
3	15名	2 g/日（便秘改善薬 19 g 中に含有）
4	14名	4 g/日（便秘改善薬 38 g 中に含有）

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

試験 I の結果は以下のとおりであった。

- ・対照群及び MC 2 g/日投与群において、排便回数及び糞便重量については、プラセボ投与期間と比べて、それぞれ有意差は認められなかった。
- ・MC 4 g/日投与群において、排便回数はプラセボ投与期間と比べて有意に増加したが、糞便重量については、有意差は認められなかった。また、糞便固形重量及び糞便中の水分含有量の増加が認められたが、水分量%に有意差は認められなかった。
- ・糞便の固さ及び便通に大きな変化は認められなかった。

また、試験 II の結果は以下のとおりであった。

- ・全投与群において、排便回数、糞便固形重量及び糞便中の水分含有量は、プラセボ投与期間と比べ、有意に増加したが、糞便重量、腹部の痙攣、膨満及び痛みの発現率については、有意差は認められなかった。
- ・MC 4 g/日投与群において、糞便中の水分含有率（73.3%±1.5）は、プラセボ投与期間（69.0%±2.1）と比べ、有意に増加し、また、排便時のいきみが少ないという傾向が認められた。

Hamilton ら（1988）は、MC は糞便回数及び糞便重量の増加に有効であり、健常者及び便秘患者を対象とした本件において、MC は副作用がほとんどなく、忍容性があるとしている。（参照 17、19、35）【16、19、67】

事務局より：

Hamilton ら（1988）【67】は、便秘改善薬の忍容性、糞便の重量及び回数等への影響を調べたものです。この知見の扱い（参考資料として評価書に記載するか否か）をご検討ください。

朝倉専門委員：

こちらは、記述が明確なので参考資料として掲載して良いと思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成ですが、今回は、便秘改善のための知見は必要でしょうか。健常者への調査の、試験 I だけでも良いように思いました。

事務局より：

Hamilton ら (1988) 【67】のうち、試験 I のみを記載すると判断された場合も上記のご意見と同様に、（（1）及び（7）のように評価に用いる知見として記載するのではなく、）参考資料として評価書に記載することでよろしいかご確認ください。

また、仮に参考資料として記載すると判断された場合、評価書案に参考資料として記載する理由を付す必要がございます。理由についてもあわせてご検討をお願いいたします。

朝倉専門委員：

本研究については、以下の理由と一緒に参考資料として掲載してはいかがでしょうか。

〔参考資料として記載する理由〕

本研究は食品添加物としてではなく便秘改善薬としてのメチルセルロースの作用を検討したものであり、便及び便通に関する以外のメチルセルロースの健康影響に関する情報は乏しい。一方で、慢性便秘患者のみならず健常者も対象としているため、参考資料として掲載することとした。

澤田専門委員：

これまでのご意見をうかがって、一般を対象とした場合、慢性便秘患者も入っているという観点からは、参考資料として残しても良いと思いました。

参考資料として記載する理由としても適切と思います。

朝倉専門委員：

お送りした参考資料として掲載する理由の文案は、提示された「記載内容は現在の評価書案のままで、参考資料の扱い」の扱いを前提としたものです。同じ文献中に健常者も便秘患者も併記されておりますので、文献を引用するのであれば両者に触れるが、食品添加物としてのメチルセルロースの評価という点では少し焦点がずれた資料である（健常者も含め）、という書き方をすれば良いかと考えました。澤田専門委員がおっしゃるように、健常者のみについて記述するという方法もあり得るとは思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、試験 I 及び試験 II ともに参考資料として記載する理由（案）を作成いたしました。ご確認ください。

〔試験 I 及び試験 II ともに参考資料として記載する理由（案）〕

以下の知見は、健常者及び便秘患者への便秘改善薬としての MC の作用を検討

したものであり、糞便の重量及び便通以外の MC の健康影響に関する情報は乏しいものの、MC の健常者に係る知見が含まれることから、参考資料として記載する。

1 (7) 前後比較研究 (Eastwood ら (1990) ; EFSA (2018) にて引用)

2 健常成人 5 名 (男性、22~46 歳、体重 : 71~85 kg) に、通常食を 7 日間摂
3 取 (対照期間) させた後、MC¹⁶⁾ 37250 mg/kg 体重/日³⁸⁾ (17.75~21.25 g/人/日)
4 を 23 日間摂取させる前後比較研究が実施されている。なお、MC の調製方法及
5 び用法について、1 日に摂取する MC を 200 mL 蒸留水に分散させ、1 日分を 3
6 回に分け、摂取直前に果物ジュースに入れて摂取させ、投与期間中も通常食を
7 摂取させた。

8
9 また、MC 8 g を添加したグルコース溶液を用いて耐糖能試験を行い、対照期
10 間及び投与期間の各最終日に 24 時間尿を採取した。

11 その結果、投与期間において以下の所見が認められた。

- 12 ・湿潤糞便重量 (24 時間当たり) について、対照期間に比べて、有意に増加し、
13 また、総揮発性脂肪酸濃度及び中性ステロール類の排泄量 (乾燥糞便重量当
14 たり) は、有意に減少した。
- 15 ・腸管通過時間は 3 例で増加し、2 例で減少し、平均腸管通過時間は 48 時間か
16 ら 49 時間へごくわずかに増加した。
- 17 ・血清コレステロール濃度は、対照期間に比べ、わずかに減少した。
- 18 ・血清トリグリセリド濃度の増加が認められた (2 例) が、MC 摂取終了 3 週間
19 後に摂取前と同等になった。
- 20 ・血液学的検査項目値は、全て臨床学的に正常な変動範囲内であった。
- 21 ・血漿生化学的検査項目値は、全て臨床学的に正常な変動範囲内であった。
- 22 ・ブドウ糖負荷試験における投与 1 時間後の血液中グルコース濃度及び血漿イ
23 ンスリン濃度について、わずかな減少傾向が認められたが、臨床学的に正常
24 な変動範囲内であった。
- 25 ・尿検査において、尿糖、尿タンパク質及び潜血は認められなかった。
- 26 ・被験者全員において、アレルギー症状及びその他好ましくない症状の訴えは
27 認められなかった。

28 Eastwood ら (1990) は、MC の高用量摂取による毒性学的有害作用は認めら
29 れなかったとしている。(参照 17、19、36) 【16、19、66】

30

³⁷⁾ 広く使用されている中粘度の食品グレードの MC を使用。

³⁸⁾ 当時のグループ ADI (25 mg/kg 体重/日) を 10 倍した量に相当するよう設定している。

1 (8) ヒトにおける知見のまとめ

2

事務局より：

現時点の評価書案に基づき、「ヒトにおける知見のまとめ」を作成しております。知見の取扱いを確認している(2)ないし(6)の知見は未反映です。

朝倉専門委員：

現在の記述は(7)に基づいていると思います。(6)については触れても良いと思います。

澤田専門委員：

朝倉専門委員のご意見に賛成ですが、(6)も(7)も1週間の投与であることから、長期的な影響が判断できないと感じたから「ヒトがMC 250 mg/kg 体重/日を7日間摂取しても毒性影響は認められないと判断した。」と入れる必要はないか、ご意見をうかがいたいです。

事務局より：

(6) Hamilton ら(1988)【67】の知見については、参考資料として掲載して良いとのご意見をいただいておりますところ、最近の添加物評価書では、参考資料の扱いとした知見をまとめの項において言及した事例はございません。そのため、仮に(6)の知見を参考資料として記載すると判断された場合、本項では(6)に関する情報を記載するに及ばないかと思われま

3

4 本専門調査会は、MC 1.75~10 g/人/日を摂取させる試験において、糞便の重
5 量及び排便回数の増加が認められたものの、MC 250 mg/kg 体重/日(17.75~
6 21.25 g/人/日)を摂取させる試験では、毒性学的有害作用は認められなかつ
7 たことから、ヒトがMC 250 mg/kg 体重/日を摂取しても毒性影響は認められな
8 いと判断した。

9

10

1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

2

事務局より：

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（使用基準の廃止）に係る評価を行った添加物評価書「ヒドロキシプロピルメチルセルロース」（2006）【追 8】の6.（2）では、米国における摂取量（←米国で一般食品用及び医薬品用に使用される HPMC 及び MC の合計の消費量を HPMC の消費量と仮定して算出）を我が国での規格基準改正後の摂取量と推計しています。

今回もこれに倣った記載としてよろしいでしょうか。

朝倉専門委員：

評価書案の1.（1）①において、日本の生産量統計調査に基づく推計値も掲載されています。こちらと、米国における摂取量は2桁違います。

大変な過大評価なので、なぜ米国の摂取量を採用したのかは丁寧に記述する必要があります。 「これ以上には増えないだろう」ということだと思いますが、例えば生産量統計調査に基づく推計のところで日本における生産量合計も記述するとか（HPMC の方にはあります（※））、MC を多く含む食品は、大量に消費されることは考えにくい食品であるとか、そういったことは書いた方が良いでしょうと思います。

※ HPMC の評価書【追 8】の13ページ、(2) 日本における一日推定摂取量の中に以下の記述があります。これは医薬品についてなのですが、同様のデータが MC については無いのかな、と考えた次第です。引用元が社内データのように、見つかりにくいのかもかもしれません。

”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。”

また、プレミックス製品、という言葉の意味も分かりにくいです。

もう一つ気になる点とすると、米国の消費量は医薬品も含んでおり、一般食品用より医薬品用の方が多いです。日本の生産量統計には医薬品分も含まれているという理解で良いのでしょうか。

事務局より：

米国の摂取量を用いることについて、事務局としては以下のとおり考え、評価書案を作成いたしましたので、補足させていただきます。

- ・ 今次の使用基準改正は使用上限を削除する（使用上限を設定しない）ものであるところ、米国では、（日本の今次の使用基準改正後と同様に）MC の使用に関して使用上限が設定されていないことから、要請者の「今次の使用基準改正に伴い、一般食品への使用量増加が考慮されるが、長期的に、日本の食文化が欧米化し、MC の使用実態が米国と同様になる」との要請者の説明は妥当と考えました（←特に米国の一般食品用の消費量を用いた意図）。
- ・ 要請者は MC が食品中に 2.0%を超えて使用される懸念がある食品を挙げており、その中に健康食品（コーティング剤や結合剤として MC を使用）も含まれておりましたので、過大な見積もりですが、米国の消費量でダイエタリーサプリメントを含むとされている医薬品用も合わせて摂取量推計した要請者の推計は妥当と考えました（←特に米国の医薬品用の消費量を用いた意図）。

プレミックスについて、日本プレミックス協会のホームページを確認しましたところ、「当協会では、『プレミックスとは、ケーキ、パン、惣菜などを、簡便に調理できる調製粉で小麦粉等の粉類（澱粉を含む）に糖類、油脂、脱脂粉乳、卵粉、膨張剤、食塩、香料などを必要に応じて適正に配合したもの』と定義づけています。」とされておりました。

なお、要請者は、評価書案の脚注 42 のとおり、プレミックス製品については、特にバター液用を想定されているようです。（バター液とは、小麦粉や卵を水で溶いたものを指し、揚げ物を作るときに使用されているようです。）

朝倉専門委員：

事務局の方で考えていらっしゃる論理の道筋については理解しているつもりでおります。他になかなか良い方法も無いと思いますので、方向性は良いと考えています。

1

2 1. 現在の摂取量

3 (1) 我が国における推計

4 ① 生産量統計調査に基づく推計

5 規格基準改正要請者は、令和元年度厚生労働科学研究の「香料及び食品
6 添加物の摂取量推計及び香料規格に関する研究」の一部である、生産量統計
7 調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究において、平成 28
8 年度の MC の摂取量は、0.93 mg/人/日³⁹ (1.7×10^{-2} mg/kg 体重/日) であっ

³⁹ 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究において、平成 28 年度の MC の一人一日摂取量は、MC の全出荷量 (435,620 kg/年) 及び輸出量 (380,002 kg/年) を基に、国内向けの出荷量 (55,618 kg/年) を算出し、このうちの食品向け出荷量 (54,480 kg/年) に基づき使用査定量を検討し、廃棄率 20%を考慮し使用査定量 (54,000 kg/年) の 80%の値 (摂取量 (43,000 kg/年)) を平成 28 年人口 (12,700 万人) で除し、これを 1 日あたりに換算し推定している。(参照 38、37) 【73、追 9】

1 たとしている。なお、HPMC の摂取量は、1.08 mg/人/日 (2.0×10^{-2} mg/kg
2 体重/日) であり、MC の摂取量とあわせると 2.01 mg/人/日 (3.6×10^{-2} mg/kg
3 体重/日) となるとしている。(参照 2、38) 【概要書、73】
4

朝倉専門委員：

国内の生産量や消費量のデータが、MC については食品添加物として使用された分についての生産量統計調査によるものだけなのか。そうだとすると、1 日当たり、一人あたりに換算する前のトータルの生産量のデータを示しても良いのではないか。

事務局より：

要請者提出資料【73】(←第 12 回最終報告書) では、MC の全出荷量は記載されておりましたが、前年度の報告書(添付ファイルの【追 9】P.38)(←第 12 回平成 30 年度報告) では、MC の全出荷量(435,620 kg/年)が記載されておりました。

なお、MC の食品向けの出荷量(54,480 kg/年)は【73】と【追 9】で一致するため、【73】の MC の食品向けの出荷量、摂取量等のデータは、【追 9】の MC の全出荷量(435,620 kg/年)を用いて算出されたものと推察しております。

朝倉専門委員：

全出荷量 435,620 kg、輸出量 380,002 kg なので、国内向け出荷量は 55,618 kg になり、そのうち食品向けが 54,480 kg ということですね。

また、医薬品向けの数量はここには含まれない、ということでしょうか。

評価書案の 1.(1)① 生産量統計調査に基づく推計において、0.93mg/人/日とありますが、この割り算をする前の数値がどれなのか、何人で割ったのか、念のため確認した方が良いと思います。概要書では摂取量 43,000 kg となっており、これを人口と 365 で割ったのではないかと推測されます。

医薬品向けの使用量も、多い可能性があるのであれば気になるところです。

多田専門委員：

厚生労働科学研究費補助金による生産量統計調査では食品添加物として製造あるいは輸入した量をまず確認しており、これが全出荷量にあたります。

そこから輸出量を差し引くと国内向け出荷量になりますが、食品添加物として製造や輸入がされた製品でも、食品以外の用途に使用されるものもありますので、食品向けの用途に限ったものが食品向け出荷量ということになります。

また、食品向け出荷量に基づき査定量を検討し、廃棄率 20%を考慮して査定量

の 80%の値を平成 28 年人口 12,700 万人で除し、さらに 365 (日) で除して、一人一日摂取量の推定をしているはずで

事務局より：

ご意見を踏まえ、生産量統計調査に基づく推計の算出方法を脚注 39 に追記いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

また、医薬品添加物由来の摂取量について、ポリビニルアルコール (PVA) を調査審議した第 186 回添加物専門調査会において、PVA の指定等要請者が提出した概要書で医薬品添加物由来の摂取量を推計していたことから、PVA の評価書の III. 一日摂取量の推計等における記載の要否をご議論いただきました。その結果、食品添加物と医薬品では使用対象者が異なること等から、III. では医薬品添加物由来の摂取量は記載しないものの、参考情報として、I. 9. (1) 我が国における使用状況に以下のとおり記載することとなりました。

〔添加物評価書「ポリビニルアルコール」I. 9. (1)〕

PVA は、添加物として指定されていない。

なお、医薬品添加物事典 (2021) 等によると、ポリビニルアルコール (部分けん化物) は、医薬品の添加物として、安定化剤、安定剤、可溶化剤、可溶剤、基剤、結合剤、コーティング剤、糖衣剤、粘着剤、粘着増強剤、溶解補助剤、粘稠剤及び粘稠化剤の用途で使用され、経口投与での最大使用量は 300 mg である。指定等要請者は、最大使用量の 300 mg は一人一日当たりの量であり、これを国民平均の体重で除すと 5.4 mg/kg 体重/日となるとの説明をしている。

第 186 回添加物専門調査会におけるご議論を踏まえると、PVA の概要書に記載されていた医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は、参考情報の扱いとして I. 評価対象品目の概要に記載するよう整理されたこと及び今般、MC の規格基準改正要請者から医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は提出されていないことから、今回は、医薬品添加物由来の摂取量に係る情報を追求するに及ばないとするのでいかがでしょうか。

朝倉専門委員：

PVA の時にも申し上げておりますが、医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も何らかの形で掲載した方が良く、という考えでおります。ヒトの体に入った後、それが何に由来するものであったとしても、健康影響は変わるわけではないです。

特に今回は上限値を外す変更であり、考えられる摂取についてはきちんと考慮した記録を残した方が良くと思います。おそらく、医薬品添加物由来の摂取量を

考慮したとしても、米国における摂取量よりだいぶ少ない摂取量だろうとは推測されますが。

西専門委員：

「MCの規格基準改正要請者から医薬品添加物由来の摂取量に係る情報は提出されていないこと」が「医薬品添加物由来の摂取量に係る情報を追求するに及ばない」妥当な理由となるのかどうかは私にはよくわかりません。医薬品添加物由来の摂取量が食品由来の摂取量より十分に少ないと考えられることを脚注などに記載できれば、朝倉専門委員がおっしゃる「医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も何らかの形で掲載」することができるのではないかと思います。

ただ、このような記載に関する情報も要請者に提出を依頼することになるのであれば、記載しないということによいと思います。

多田専門委員：

朝倉専門委員、西専門委員のご意見のように、「医薬品添加物由来の摂取量に関する情報も何らかの形で掲載」することができるのであれば、脚注などに記載することで参考情報となるものと思われまます。

朝倉専門委員：

PVAの時にも議論になりましたが、医薬品由来の添加物摂取量を、食品由来の添加物摂取量と合算する、というようなことはしなくて良いと思います。

1. (2) ①において、米国での摂取量が1.1 mg/kg 体重/日である、という記述があります。そして、2. において、日本ではこの値に迫るような摂取状況にはならないだろう、という議論が展開されているのですが、1.1 という数字には食品由来も医薬品由来もどちらの摂取量も含まれています。さらに、MCとHPMCの合計消費量が使用されています。MCのみ、かつ食品のみとなると米国での摂取量も相対に少ない可能性があります。米国での消費量は、医薬品用が食品用の2倍近い値です。

日本では、食品用と医薬品用のどちらがどのくらい多いのかといった情報は、生産量あるいは消費量レベルでも良いので、あった方が良いと思います。そうでないと、米国の摂取量と比較するという議論が成り立たないように思います。

事務局より：

医薬品添加物事典(2021)【追12】によると、MCの経口投与での最大使用量は一日あたり607.5 mgです。

医薬品由来の添加物の摂取量を推計する上では以下の点を考慮する必要がある

と考えています。

- ・医薬品は食品と異なり、通常、疾病の治療等を目的に特定の集団が一定期間服用するものであること
- ・服用する医薬品の種類は、複数である場合が多く、またその数も人によって異なること

医薬品添加物事典（2021）【追 12】によると、MC の経口投与での最大使用量は一日当たり 607.5 mg です。これは、各製薬企業から、MC を添加剤として配合している医薬品製剤中の MC の使用量について、当該医薬品製剤の用法用量で定められた 1 日当たりの投与量と当該医薬品製剤中の MC の使用量から算出した当該医薬品製剤中の MC の 1 日当たりの使用量を提出してもらい、その後、各製薬企業の提出データのうち最大のものを最大使用量として採用していると理解しています。

そのため、医薬品添加物事典（2021）の最大使用量は、ある人が治療期間中に医薬品を 1 種類のみ服用すると仮定した場合の MC の最大摂取量に該当すると考えられ、（1）①生産量統計調査に基づく推計で算出した MC の摂取量とは、捉え方が異なるデータであることから、2. 規格基準改正後の摂取量の脚注 43 に参考値として記載することとしました。ご確認をお願いします。

西専門委員：

医薬品由来の添加物の摂取量に関しては、脚注 43 の記載でよいと思います。

多田専門委員：

脚注 43 の医薬品由来の添加物の摂取量の記載については、現時点で特に異論はございません。

朝倉専門委員：

脚注に追加していただいた部分は良いと思います。

もう一度確認なのですが、医薬品に使用される MC の日本における生産量あるいは消費量のデータはない、ということでしょうか。米国の方は消費量データなので、比較対象として確認できるのであれば日本の同様のデータも確認した方が良いと考えた次第です。

事務局より：

医薬品に使用される MC の日本における生産量あるいは消費量のデータは、規格基準改正要請者から提出された概要書及び参考文献において確認できませんでした。なお、事務局にてインターネットで調べたところ、ご指摘のデータは確認

できませんでした。

朝倉専門委員：
確認しました。

② マーケットバスケット方式による摂取量調査

1985年のマーケットバスケット方式による摂取量調査において、MCの摂取量は0 mg/日と報告されている。(参照39)【75】

(2) 海外における推計

① 米国

MCは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(以下「HPMC」という。)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。(参照2)【概要書】

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MC及びHPMCの合計消費量は、表26のとおりである。

表26 米国における一般食品用及び医薬品用に使用されるMC及びHPMCの合計の消費量推移

年	一般食品用 (t)	医薬品用 (t)	合計 (t)
2000	2,000	3,600	5,600
2003	2,000	4,000	6,000
2006	2,500	4,500	7,000

規格基準改正要請者は、MC単独の消費量に関するデータがないため、2006年の一般食品用及び医薬品用に使用されるMC及びHPMCの合計消費量(7,000 t)を米国の人口(298,444,215人)⁴⁰で除し、MC及びHPMCの合計一日消費量を最大64 mg/人/日(1.1 mg/kg 体重/日⁴¹)と推定している。(参照2、41、42、43)【概要書、70、71、72】

② 英国

英国における1984～1986年の食品添加物の摂取量調査では、MCを含むセルロース誘導體類の平均摂取量は、12.2 mg/人/日であった。(参照44)【74】

⁴⁰ 2006年7月1日時点での米国の人口(参考40)【追7】

⁴¹ 米国人の体重は60 kgを用いた。(参考2)【概要書】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18

2. 規格基準改正後の摂取量

規格基準改正要請者は、今次の要請により使用基準が改正され、今次の使用基準改正に伴い、一般食品への使用量増加が考慮されるが、長期的に、日本の食文化が欧米化し、MCの使用実態が仮に米国と同様になるとすれば、過大に見積もった場合、日本においても、上記（2）①のとおり、1.1 mg/kg 体重/日が消費される可能性があるが、現実的には米国における摂取量並みに増加することは考えにくいとしている。

また、今次の使用基準改正に伴い、一般食品への使用量増加が考慮されるが、MC が食品中に 2.0%を超えて使用される可能性懸念がある食品⁴²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、バター用プレミックス製品が多く、いずれも頻回・多量に摂取する食品とは考えにくいため、MCの使用制限を設けないことにより、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としている。（参照 2）【概要書】

本専門調査会は、規格基準改正要請者の説明は妥当と考え、現在の米国におけるMC及びHPMCの合計一日消費量を規格基準改正後のMCの一日摂取量とし、過大な見積もりではあるが、1.1 mg/kg 体重/日⁴³と推計した。

朝倉専門委員：
「規格基準改正要請者は、」から始まる段落の表現が分かりにくい（※食習慣の変化と、基準撤廃の話が混じってしまっている）ため、以下のように書いてはどうでしょうか。
〔修正案〕
規格基準改正要請者は、今後、長期的に、日本の食文化が欧米化し、MCの使用実態が米国と同様になるとすれば、過大に見積もった場合、日本においても、上記（2）①のとおり、1.1 mg/kg 体重/日が消費される可能性があるが、現実的には米国における摂取量並みに増加することは考えにくいとしている。
また、今次の使用基準改正に伴い、一般食品への使用量増加が考慮されるが、MC が食品中に 2.0%を超えて使用される懸念がある食品⁴²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、プレミックス製品が多く、いずれも頻回・多量に摂取する食品とは考えにくい

⁴² 規格基準改正要請者は、海外におけるMCの添加量が2%を超える例として、錠剤及び顆粒の健康食品（コーティング剤として）は、それぞれ3%以上及び10%以上、錠剤及び顆粒の健康食品（結合剤として）は1~5%、バター用プレミックス（安定剤として）は1.0~2.5%、サラダドレッシング用ドライミックス（増粘剤）は1.0~3.0%、食品（コーティング剤として）は0.8~6.0%、可食フィルム（基材として）は50~99.99%並びにマイクロカプセルの香料（被膜剤として）及び粉末の香料（基材として）は3.0~8.0%であると説明している。（参考 2）【概要書】

⁴³ 医薬品添加物事典（2021）によると、MCを医薬品の添加物として使用したときの経口投与での最大使用量は一日当たり607.5 mgである。（参照 45）【追 12】

ことにより、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としている。

事務局より：

「規格基準改正要請者は、」から始まる段落について、朝倉専門委員に作成いただいた修正案を踏まえ、以下のとおり修正案を作成いたしましたので、ご確認をお願いします。

〔修正案〕

規格基準改正要請者は、今後、長期的に、日本の食文化が欧米化し、MCの使用実態が米国と同様になるとすれば、過大に見積もった場合、日本においても、上記（2）①のとおり、1.1 mg/kg 体重/日が消費される可能性があるが、現実的には米国における摂取量並みに増加することは考えにくいとしている。

また、今次の使用基準改正に伴い、一般食品への使用量増加が考慮されるが、MCが食品中に2.0%を超えて使用される可能性がある食品⁴²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、プレミックス製品が多く、いずれも頻回・多量に摂取する食品とは考えにくいため、MCの使用制限を設けないことにより、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としている。

多田専門委員：

修正案につきまして、概ね同意いたしますが、以下の2点変更を提案します。

- ・修正案の1段落中の「基準改正要請者は、今後、長期的に」を「基準改正要請者は、今後、本要請により使用基準が改正され、さらに長期的に」に変更
- ・2段落中の「プレミックス製品が多く」を「バター用プレミックス製品が多く」に変更（要請者が記載した概要書では、バター用についてのみ記載されているため）

西専門委員：

「長期的に、日本の食文化が欧米化し、MCの使用実態が米国と同様になるとすれば、」は規格基準改正要請者による記述だと思いますが、「日本の食文化が欧米化し」の根拠が不明で、米国における摂取量に到達するかどうかの理由として適切ではないと思います。該当部分を削除して、「長期的にMCの使用実態が仮に米国と同様になるとすれば、」などでいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ評価書案を修正しましたので、ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：

承知しました。

西専門委員：

記載の修正を確認しました。

多田専門委員：

修正案につき、承知しました。

1 IV. 我が国及び国際機関等における評価

2 1. 我が国における評価

3 食品安全委員会において、「メチルセルロース」の評価は行われていない。

4

5 2. 国際機関等における評価

6 (1) JECFA における評価

7 1963年、第7回会合において、JECFAは、MCについて、ラット短期毒性試
8 験及びヒトにおける知見で有害影響が認められておらず、また、体内動態試験
9 で腸管からの吸収が認められないことから、非経口摂取による毒性所見につい
10 て考慮の必要はないとし、ADIを0～30 mg/kg 体重/日としている。また、動物
11 の長期毒性試験及び消化管からの栄養成分の吸収に与える影響について更なる
12 知見が望まれるとしている。(参照46)【13】

13 1966年、第10回会合において、MCについて、カルボキシメチルセルロース
14 ナトリウム (CMC-Na)、HPMC 及びメチルエチルセルロースと、体内動態が
15 類似していること及び消化管からの吸収が認められない点で類似していること
16 から、グループでの評価が可能であるとされ、これら加工セルロース類
17 (modified cellulose) 4種のグループ ADI として0～30 mg/kg 体重/日と設定
18 されている。また、食事療法又はカロリー制御が目的の場合、設定された ADI
19 値を超えても良いとしている。(参照47)【14】

20 1973年、第17回会合において、第10回会合で評価されたMCを含む加工セ
21 ルロース類4種及びヒドロキシプロピルセルロース (HPC) について、HPMC
22 を用いたラット 2年間反復経口投与試験の成績を基に再評価され、グループ
23 ADI を0～25 mg/kg 体重/日とされている。また、食事療法が目的の場合、設
24 定された ADI 値を超えても良いとしている。(参照48)【15】

25 1989年、第35回会合において、第17回会合で評価されたMCを含む加工セ
26 ルロース類、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
27 て、新たに提出された生殖発生毒性、遺伝毒性、ヒトにおける知見等を総合的
28 に評価した結果、グループ ADI は特定しないとされている。ただし、これらの
29 セルロース類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
30 必要があるとしている。(参照2、49)【概要書、16】

31 2002年、第59回会合において、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウ
32 ムについて、毒性試験をレビューし、これまでの7種の加工セルロース類の評
33 価を踏まえて評価した結果、7種の加工セルロース類とともに、グループ ADI
34 は特定しないとされている。(参照50、51)【追10、追11】

35

多田専門委員：

記載頂いている内容に加え、2002年、JECFA59において、Cross-linked SODIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE の評価が行われ、Group ADI の中に含まれて評価されたようです【追 10、追 11】。この件も、その前の記載と同様に追記していただく方が良いように思います。

Evaluations

Evaluation year: 2002

ADI:NOT SPECIFIED

Comments:Included in the group ADI of "not specified" with other modified celluloses (ethyl cellulose, ethyl hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl cellulose, methyl ethyl cellulose, and sodium carboxymethyl cellulose) established at the thirty-fifth meeting (1989)

Report: TRS 913-JECFA 59/9

Tox Monograph: FAS 50-JECFA 59/7

事務局より：

ご意見を踏まえ、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムの評価結果を追記いたしましたので、ご確認をお願いします。

多田専門委員：

追記いただいた修正箇所について、承知しました。

1

2 (2) 米国における評価

3 規格基準改正要請者は、MC は 21CFR Part 182 (§ 182.1480) において、
4 GRAS 物質として位置付けられており、そのため、さらなる MC の安全性評価
5 等を行われていないとしている。(参照 2、14)【概要書、4】

6

7 (3) 欧州における評価

8 1992 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、5 種の加工セルロース (MC、
9 HPC、HPMC、エチルメチルセルロース及び CMC-Na) について、第 35 回
10 JECFA 会合の結果を受けた評価を行った結果、5 種の加工セルロースの ADI は
11 特定しないとしている。本評価は、食品への添加量が一般的に 0.2~3.0%である
12 現在の使用のみに関するものであり、この範囲内であれば、緩下作用は起こり
13 にくいとしている。ただし、緩下作用の可能性を有する他の食事成分の寄与に
14 ついては、引き続き注視するとされている。(参照52)【18】

15 2018 年、欧州食品安全機関 (EFSA) において、MC を含む複数のセルロー
16 ス類について再評価が行われた。その結果、ADI を特定する必要はなく、報告
17 されている用途及び摂取量においては安全性に懸念がないとされている。なお、

1 セルロース類の総摂取量の 95 パーセンタイル値は 506 mg/kg 体重/日であり、
2 セルロース類に対して、安全性に懸念のない総摂取量の目安は約 660～900
3 mg/kg 体重/日であるとされている。(参照 19) 【19】

4

5 (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

6 オーストラリア及びニュージーランドにおける評価は確認できなかった。

7

1 V. 食品健康影響評価

2

事務局より：
追って作成いたします。

3

1 <別紙：略称>

略称	名称等
CHL	チャイニーズハムスター線維芽細胞
CMC-Na	Sodium Carboxymethyl Cellose : カルボキシメチルセルロースナトリウム
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般に安全とみなされる
GSFA	General Standard for Food Additives : コーデックス一般規格
HPC	Hydroxypropyl Cellulose : ヒドロキシプロピルセルロース
HPMC	Hydroxypropyl Methylcellulose : ヒドロキシプロピルメチルセルロース
MC	Methyl Cellulose : メチルセルロース
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
SCF	Scientific Committee for Food : 欧州食品科学委員会

2

1 <参照>

- 1 【委員会資料】厚生労働省：「メチルセルロース」等の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について，第901回食品安全委員会，2023
- 2 【概要書】信越化学工業株式会社：メチルセルロースの使用基準改正に関する概要書，2023
- 3 【8】メチルセルロース．厚生労働省，消費者庁：第9版 食品添加物公定書，2018；961-2
- 4 【追1】川西徹，穂山浩，河村葉子，佐藤恭子：第9版食品添加物公定書解説書，廣川書店，2019
- 6 【1】Liebert MA: Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. *J. Am. Coll. Toxicol*, 1986; 5(3): 1-59
- 7 【20】信越化学工業株式会社：メトローズ® 水溶性セルロースエーテル．カタログ，2021
- 8 【追2】Codex Alimentarius: General Standard for Food Additives (CODEX STAN 192-1995) (Revision 2021), 2021; 173-4, 297, 299, 304, 374, 376, 388, 392, 394, 397, 399, 400, 404, 418, 422, 449, 491
- 9 【追3】Code of federal regulations Title21, Part 182 Subpart B §182.1480, e-CFR data is current as of June 5, 2023
- 10 【10】EC (European Commission): Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. *Official Journal of the European Union*, 2008: 32, 38, 334
- 11 【追4】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1, F2019C00125, 2019
- 12 【追5】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 16, F2019C00128, 2019
- 13 【63】Letzig E: Beitrag zur Frage Verdaulichkeit und Unschädlichkeit wassérlöslicher cellulosederivate. *Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel*, 1943; 85: 401-13
- 14 【4】Informatics, Inc.: GRAS (Generally recognize as safe) food ingredients - Cellulose and derivatives, Prepared for Food and Drug Administration PB - 221 228. National Technical Information Service U.S. department of commerce, 1972
- 15 【68】Bargen JA: A method of improving function of the bowel: The Use of methylcellulose. *Gastroenterology*, 1949; 13(4): 275-9
- 16 【37】Bauer RO, and Lehman AJ: Chronic toxicity studies on methylcellulose in rats, *J. Am. Pharm. Assoc*, 1951; 40(6): 257-260
- 17 【16】Prepared by the 35th meeting of the JECFA. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 26, 1990; 81-123
- 18 【61】Braun WH, Ramsey JC, and Gehring PJ: The lack of significant absorption of methylcellulose, viscosity 3300 cp. from the gastrointestinal tract following single and multiple oral doses to the rat. *Fd. Cosmet. Toxicol*, 1974; 12: 373-376
- 19 【19】EFSA (European Food Safety Authority): Re-evaluation of celluloses

-
- E460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives, EFSA journal 2018; 16(1): 5047
- 20 【64】 Machle W, Heyroth FF, and Wintherup S: The fate of methylcellulose in the human digestive tract. *J. Biol Chem*, 1944; 153(2): 551-9
- 21 【追 6】 Merck: 64670 Sigma-Aldrich Methocel®65HG
<https://www.sigmaaldrich.com/JP/ja/product/sigma/64670> (アクセス日 : 2023/03/-7)
- 22 【原著未確認】 Knight HF, Hodge HC, Samsel EP, Delap RE, and Mccollister DD: Studies on single oral doses of a high gel point methylcellulose. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc*, 1952; 41(8): 427-9
- 24 【53】 Blevins RD, and Tylor DE: Mutagenicity screening of twenty-five cosmetic ingredients with the Salmonella/microsome test. *J. Environ.Sci. Health*, 1982; A17(2): 217-239
- 25 【54】 Ishidate M Jr., Sofuni T, Jushikawa K, Hayashi M, Nohmi T, and Sawada M, et al., Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan, *Fd. Cosmet. Toxicol*, 1984; 22: 623-638
- 26 【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
- 27 【36】 Tainter ML: Methyl cellulose as colloid laxative. *Experimental Biology and Medicine*, 1943; 54: 77-79
- 28 【33】 Deichman W, and Witherup S: Observations on the ingestion of methyl cellulose and ethyl cellulose by rats. *J Lab Clin Med*, 1943; 28(14): 1725-7
- 29 【32】 Bauer RO, Lehman AJ and Yonkman FF: Chronic toxicity of an alkyl ether of cellulose methyl cellulose. *Fed Proc*, 1944; 3(1): 65
- 30 【34】 McCollister SB, Kociba RJ, and McCollister DD: Dietary feeding studies of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in rats and dogs. *Food Cosmet Toxicol*, 1973; 11(6): 943-53
- 35 【67】 Hamilton JW, Wagner J, Burdick BB and Bass P: Clinical evaluation of methylcellulose as a bulk laxative. *Dig Dis Sci*, 1988; 33(8): 993-8
- 36 【66】 Eastwood MA, Brydon WG, and Anderson DMW: The effects of dietary methylcellulose in man. *Food Addit Contam*, 1990; 7(1): 9-19
- 37 【追 9】平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「食品添加物の安全性確保に資する研究」 分担研究 「香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究」: 食品添加物の生産量統計調査を基にした摂取量の推定

-
- に関わる研究 その1 指定添加物品目 第12回平成30年度報告, 平成31年3月
- 38 【73】 令和元年度厚生労働科学研究費補助金 (食品の安全確保推進研究事業) 「食品添加物の安全性確保に資する研究」 分担研究「食品添加物の摂取量推計及び香料規格に関する研究」: 生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その1 指定添加物品目 第12回最終報告, 令和2年3月
- 39 【75】 豊田正武, 四方田千佳子, 伊藤誉志男, 一色賢司, 加藤丈夫, 神蔵美枝子, 他: 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, およびエリソルビン酸塩の1日摂取量の推定. 日本栄養・食糧学会誌, 1985; 38(1): 33-8
- 40 【追7】 U.S. Census Bureau, International Data Base (as of 24 August 2006): Table 1309. Age Distribution, by Country: 2000 to 2010
<https://www2.census.gov/library/publications/2006/compendia/statab/126ed/tables/07s1309.xls> (アクセス日: 2023/3/20)
- 41 【70】 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2004: 1, 22, 28-9, 30, 35-9, 70
- 42 【71】 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社、シオノギクオリカプス株式会社、信越化学工業株式会社: 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, 2005
- 43 【72】 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2007: 31-2
- 44 【74】 HMSO: 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, 1993; 37: 40-7
- 45 【追12】 日本医薬品添加剤協会編集: メチルセルロース. 医薬品添加物事典 2021, 薬事日報社, 2021: 663
- 46 【13】 WHO (World Health Organization): Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents, Seventh report of JECFA. WHO Technical Report Series 281, 1964: 82-8
- 47 【14】 FAO and WHO: Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some emulsifiers and stabilizers and certain other substances, Tenth report of JECFA. FAO Nutrition Meeting Report Series 43/WHO Technical Report Series 373, 1966: 17-9, 26, 38
- 48 【15】 WHO (World Health Organization): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series 5, 1974: 12, 301-15
- 49 【16】 WHO (World Health Organization): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, The 35th meeting of JECFA. WHO Food Additives Series: 26, 1990: 81-123
- 50 【追10】 WHO (World Health Organization): Evaluation of certain food additives, Fifty-ninth report of the JECFA. WHO Technical Report Series 913, 2002: 9-11
- 51 【追11】 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Cross-Linked Sodium Carboxymethyl Cellulose. WHO Food Additives Series 50, 2002
- 52 【18】 EC (European Commission): Reports of the Science Committee for Food

(Thirty-second series). Food-Science and techniques,1994