

(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）11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	I. 評価対象品目の概要..... 5
7	1. 用途..... 5
8	2. 名称等..... 5
9	3. 化学式..... 5
10	4. 分子量..... 6
11	5. 性状等..... 6
12	6. 製造方法..... 6
13	7. 安定性..... 8
14	8. 起源又は発見の経緯..... 8
15	9. 我が国及び諸外国等における使用状況..... 8
16	10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要..... 9
17	II. 安全性に係る知見の概要..... 11
18	1. 体内動態..... 19
19	2. 毒性..... 42
20	3. ヒトにおける知見..... 68
21	III. 一日摂取量の推計等..... 78
22	1. 現在の摂取量..... 79
23	2. 規格基準改正後の摂取量..... 83
24	IV. 我が国及び国際機関等における評価..... 87
25	1. 我が国における評価..... 87
26	2. 国際機関等における評価..... 87
27	V. 食品健康影響評価..... 89
28	<参照>..... 93
29	

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

2023年7月10日 補足資料の提出依頼

2023年9月7日 第193回添加物専門調査会

2023年11月30日 第194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）	戸塚 ゆ加里
石塚 真由美（座長代理 第一順位）	中江 大
高須 伸二（座長代理 第二順位）	西 信雄
朝倉 敬子	北條 仁
伊藤 清美	前川 京子
伊藤 裕才	増村 健一
澤田 典絵	松井 徹
多田 敦子	横平 政直
田中 徹也	

8

9 (2023年10月1日から)

<u>朝倉 敬子</u>	<u>田中 徹也</u>
<u>石塚 真由美</u>	<u>中江 大</u>
<u>伊藤 清美</u>	<u>前川 京子</u>
<u>伊藤 裕才</u>	<u>増村 健一</u>
<u>片桐 諒子</u>	<u>松井 徹</u>
<u>澤田 典絵</u>	<u>森田 明美</u>
<u>高須 伸二</u>	<u>横平 政直</u>

高橋 智

1

2 <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)

3

4 <第 193 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

高橋 智 (名古屋市立大学大学院 医学研究科実験病態病理学 教授)

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)

5

6 <第 194 回添加物専門調査会専門参考人名簿>

梅村 隆志 (ヤマザキ動物看護大学大学院 動物看護学研究科 研究科長)

多田 敦子 (国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 第一室長)

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)

戸塚 ゆ加里 (日本大学 薬学部 環境衛生学研究室 教授)

北條 仁 (一般財団法人 残留農薬研究所 毒性部 一般毒性担当部長)

7

1 要 約

2

3 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、  
4 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

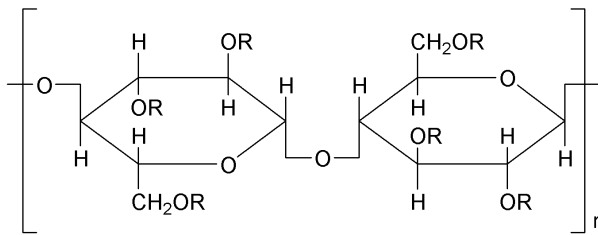
5 2. 名称等

6 和名：メチルセルロース<sup>1</sup>

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<sup>2</sup>



10

11

12

R = -CH<sub>3</sub> 又は -H（参照 2、4）【概

要書、追 1】

[第 193 回調査会にて確認済み]

伊藤裕才専門委員：

構造式ですが、「R = -CH<sub>3</sub>、または -H」が適切かと思えます。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、グルコール分子あたり 2 つ程度であり、OH よりも OCH<sub>3</sub> のほうが多いことになります。ですので、CH<sub>3</sub> 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、-CH<sub>3</sub>」を「R = -CH<sub>3</sub> 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。

前川専門委員：

脚注の 2 を意味しているのはわかるのですが、H のすぐ直後にあるので、H2 かと思ってしまいました。少しスペースをあけたほうが良いと思います。

事務局より：

ご意見のとおり修正いたしました。ご確認をお願いします。

多田専門委員：

<sup>1</sup> CAS 登録番号：9004-67-5

<sup>2</sup> 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】

前川専門委員のご指摘に同意します。ただし、事務局案の修正でも誤解を生じそうですので、見出しの3. 化学式の横に脚注番号を付けていただく方が良いものと思います。ご検討下さい。

伊藤裕才専門委員：

前川先生のご意見に同意いたします。

事務局より：

多田専門委員のご意見を踏まえ、見出しの3. 化学式の横に脚注番号を付ける修正といたしました。ご確認をお願いします。

1

## 2 4. 分子量

3 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」<sup>3</sup>の成分規格に  
4 おいて、分子量は規定されていない。(参照3)【8】

5 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  
6 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  
7 れているメチルセルロース(以下「MC」ともいう。)<sup>4</sup>は、2%水溶液の濃度の動  
8 粘度<sup>5</sup>が4 mm<sup>2</sup>/s~110,000 mm<sup>2</sup>/sの範囲のものであり、分子量は約1万~約50万  
9 程度であると説明している。(参照2)【概要書】。

10

[第192回調査会時の記載]

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。

[第193回調査会にて確認済み]

事務局より：

規格基準要請者が概要書を修正し、MCの分子量を近似式から求める導出の説明ではなく、MCの具体的な粘度と分子量の範囲が示されましたので、本文及び注釈を修正しております。

11

## 12 5. 性状等

13 「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  
14 キシ基(-OCH<sub>3</sub>=31.03) 25.0~33.0%を含む。」、性状は「本品は、白~類白色  
15 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  
16 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  
17 要書】

18

## 19 6. 製造方法

20 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  
21 説明している。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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。

<sup>5</sup> 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】

1 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  
2 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。  
3 その後、MCが熱水に溶けない性質を利用して、副生成物である塩化ナトリウム及  
4 びメタノールを熱水により除去して精製し、乾燥、粉砕する。(参照 2、5)【概要  
5 書、1】  
6

[第 192 回調査会時の記載]

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います。

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。

[第 193 回調査会時の記載]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、以下の補足資料の提出を求めていたところ、規格基準改正要請者より提出がありました。規格基準改正要請者より提出された補足資料を踏まえ、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールについては、安全性に関する評価は行わず、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行うことでよいかご検討をお願いします。

メチルセルロースの使用基準改正に関する概要書の 2-1. (2) において、反応試



薬及び副生成物として記載している塩化メチル並びに塩化ナトリウム及びメタノール（以下「3物質」という）について、

- 1) 3物質の管理の考え方及び残留量の実測値を提出すること。
- 2) 使用基準改正後の添加物メチルセルロース由来の3物質の摂取量を説明すること。
- 3) 1) 及び2) を踏まえ、3物質の食品健康影響について説明すること。

事務局より：

第193回調査会でのご議論を踏まえ、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールについて、「メチルセルロース」由来のばく露量は、「メチルセルロース」由来以外のばく露量と比較して、十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールの安全性に関する評価は行わず、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行う旨を、Ⅱ. 安全性に係る知見の概要の冒頭に記載しました。

1

[第193回調査会にて確認済み]

前川専門委員：

「その後、・・・」以降ですが、表現が回りくどいような気がします。

「その後、MCが熱水に溶けない性質を利用して、副生成物である塩化ナトリウム及びメタノールを熱水により除去して精製し、乾燥、粉碎する。」でも通じるように思います。

事務局より：

ご意見のとおり修正いたしました。ご確認をお願いします。

多田専門委員：

修正案に同意します。

伊藤裕才専門委員：

前川先生のご意見に同意いたします。

2

## 3 7. 安定性

4 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  
5 定である。」と説明している。(参照2、6)【概要書、20】

6

## 7 8. 起源又は発見の経緯

8 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  
9 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  
10 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】

11

## 12 9. 我が国及び諸外国等における使用状況

### 13 (1) 我が国における使用状況

14 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】

1 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  
2 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、  
3 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)  
4 【追1】

## 6 (2) 諸外国等における使用状況

### 7 ① コーデックス委員会

8 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、  
9 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)  
10 に従って使用できる物質とされている。(参照7)【追2】

### 12 ② 米国における使用状況

13 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  
14 用が認められている。(参照8)【追3】

### 16 ③ 欧州連合(EU)における使用状況

17 MCは、一部の食品<sup>6</sup>を除き、一般食品にGMPの下で使用することができ、  
18 広い範囲の食品に必要量<sup>7</sup>の使用が認められている。(参照9)【10】

### 20 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

21 MCは、GMPに従って使用できる物質とされている。(参照10、11)【追4、  
22 追6】

## 24 10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

25 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れ、  
26 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  
27 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  
28 響評価の依頼がなされたものである。

29 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、

---

<sup>6</sup> 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))

<sup>7</sup> 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 「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  
2 るとしている。(参照 1)【委員会資料】

3

4 表 1 「メチルセルロース」の使用基準改正案

5

(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)	<u>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。</u>

6

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2

[第 192 回調査会にて確認済み]

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ならず、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。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でしょう。

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 7 中の Litton Bionetics（1974）の知見（P.43～）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 7 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。

石塚専門委員：

評価書評価の原則は生かすべきかと思います。原著に当たれないものを全て掲載しないのではなく、国際機関で評価されているか、引用されている場合の内容も含めて、各々精査して調

査会で取捨選択するのが良いと考えます。原著に当たれないものはすべてを引用しないとなると、多くの剤で審議ができなくなります。農薬調査会では昨年度、「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」を出しております。この議論は度々起こっているのですが、必要であれば議論の上、添加物調査会でも出すのが良いかもしれません。また、食品安全委員会全体でのコンセンサスに準ずるべきと思います。

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<sup>32</sup>P]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<sup>32</sup>P]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<sup>32</sup>P]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 7 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いますが、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が良いと思います。

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

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会にてのご議論を踏まえ、原著論文未確認の知見の取扱いについては、以下のとおりとすることとされました。

- 1) 原著論文を確認できない場合、原著論文を引用している文献の内容を吟味し、本専門調査会での評価に使用するかを検討する。
- 2) 評価書への記載方法としては、初めに原著論文を引用している文献を示し、次いで丸括弧内で原著論文の著者名、年号、「原著論文未確認」の文言の順で記載する。

2) に従い、2. (1) 表 7 中の Litton Bionetics (1974) (P.4344~) の知見の記載方法を修正しました。

1

[第 193 回調査会にて確認済み]

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よろしいかご確認ください。

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。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で、MC の低分子化に係る知見を 1. 体内動態 (1) 等で取扱うこととなりましたが、安全性に係る知見の概要の冒頭においても MC 低分子化について記載すべきか、ご検討をお願いいたします。また、MC 低分子化についても記載すべきとなった場合は、以下の記載でよろしいか、ご確認をお願いいたします。

松井専門委員：

Letzig (1943) は *in vitro* 消化で低分子化 (=物性変化) が生じているとしています。Machle ら (1944) は物性変化のみで表現を抑えています。Knight (1952) はメトキシ基 (Machle ら (1944) の 3 画分に含まれる総メトキシ基に相当?) 排泄量は摂取量と変わらないことを示しています。

正確に記載すると以下になると思います。

[記載案]

MC はセルラーゼの影響又は食物繊維の多い食事により、物性変化が起こる【63、64】。しかし MC は実質的には全て糞便中に回収されることが報告されている【64、65? (参照 22)】。

事務局より：

ご意見を踏まえて修正いたしました。ご確認をお願いします。

1

事務局より (再掲)：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールについて、「メチルセルロース」由来のばく露量は、「メチルセルロース由来」以外のばく露量と比較して、十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム、メタノールの安全性に関する評価は行わず、メチルセルロースのみの安全性に関する評価を行う旨を、II. 安全性に係る知見の概要の冒頭に記載しました。

多田専門委員：

1) 脚注 10：中高粘度品の「メチルセルロース」由来の→「メチルセルロース」の中高粘度品由来のとし、「過大な見積りではあるが」は削除する方が良いと思います。(低粘度品のことを考えると、過大な見積りとは言えないのではないで

しょうか)

2) 「このことから、」の段落：「と比べて、十分に少ないと考えられる。」の部分に脚注番号 15 などを追加し、以下の様な記載を加えるという事ではいかがでしょうか？

〔記載案〕

脚注 15 の例→「メチルセルロース」の低粘度品のメタノール残留量は非開示ではあるが、そのばく露量は「メチルセルロース」由来以外のばく露量の（他からのばく露量の）〇〇〇分の 1 未満と推計され、十分に少ないと考えられる。

3) 「以上より、」の段落：「メタノールばく露量は、十分に少ないと」→「メタノールのばく露量は、『メチルセルロース』由来以外のばく露量と比べて（他からのばく露量と比べて）十分に少ないと、」などとする方が良いと思います。（何と比べて十分に少ないのかが書かれていませんので）

4) 脚注 13：3,828 mg が、国民平均で、一人当たりの値であるならば、そのことが分かるよう追記願います。

5) 脚注 14 冒頭：「ポリビニルアルコール」の評価書から、既に変更している部分もあるようですので（アルコール飲料中のメタノール最大量など）、冒頭の 2 行を以下の様にしてはいかがでしょうか。

〔記載案〕

メタノールの現在の一日摂取量を、添加物評価書「ポリビニルアルコール」の推計方法と同様に推計すると、以下の通り算出される。

6) 脚注 14 中央：「g/日」としている所が 4 カ所ありますが、「g/人/日」とするかあるいは、「一人当たりの～」等の文言を追記いただくのが良いかと思ひます

7) 脚注 14 下 4 行：

①体重当たりの値を出していますが、一人当たりの値があれば良いようにも思ひます。なお、体重を掛け合わせる場合、食安委では、国民平均は 55.1kg としているかと思ひます。体重で割る場合にどの体重で割るのか、掛ける場合にどの体重を掛けるのかを整理し、計算時に考慮が必要ならばご検討下さい。

②また、「ポリビニルアルコール」の評価書の脚注 18 にあるような、メタノー



ルの現在の一日摂取量の推計計算根拠（又は式）を、脚注に追記しておく方がいいと思います。（値の根拠が、振り返ってみた時に理解できるように）

なお、”現在のばく露量”に対する、「メチルセルロース」由来のばく露量をみますので、保守的にみるならば、現在のばく露量は最大値ではなく平均値（や最小値）を用いる方が適切です。アルコール飲料中のメタノール残留量は情報がないので、規定値最大の 1.2 mL/L を用いるのはやむを得ないと思います。一方、果実ジュース中のメタノール量は、12～680 mg/L（平均 141 mg/L）とされており、平均値も示されていますので、680 mg を計算に用いるより、この場合は 141 mg を用いる方が良いのではないのでしょうか。

（なお、「果汁・果汁飲料」,「アルコール飲料」の比重を 1.0 と考えていていかも気にはなりますが、情報を持ち合わせていませんので、前回同様、特に記載、考慮は無しとするしかないと思います）

8) このことから、の段落：上記7) により、本文中の現在のメタノールばく露量の値も少し変わると思います。

伊藤裕才専門委員：

多田先生のご指摘やご提案に同意いたします。

1 点、メタノールの件ですが、文中で中高粘度のみを取り出していることが逆に目立ちます。情報公開という点では低粘度についてもきちんと数値を開示して、その値をもってしても他からの暴露量には到底及ばない（ので安全と判断できる）という記述をすべきかと思います。しかし非開示でということならば、多田先生の「脚注 15」の案でよいかと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえて修正いたしました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：

【追 17】を参照し「メチルセルロース」由来以外の塩化メチルばく露量を空気からの吸入ばく露量である  $2.1 \times 10^{-2}$  mg/ヒト/日としています。ばく露量の推計を行うに当たり、ばく露経路の相違に留意する必要があります。【追 17】で示されている事例では血液・空気分配係数が示されていますが、食事からの取り込み効率は不明だと思います。したがって、吸気ばく露量と経口ばく露量の比較には不確実性が伴います。

【追 17】では環境リスク初期評価のために行われた陰膳を用いて食品由来の塩

化メチルばく露量も推計しています。この分析の検出下限値は 0.05 µg/kg であり、すべてにおいて検出されず、検出下限値を用いてばく露量を 2 µg/kg/日 (0.11 mg/ヒト/日) 未満と推計しています。要請者は、メチルセルロース中塩化メチルが定量下限値 (0.1 ppm、100 µg /kg) 以下であり、定量下限値を用いてメチルセルロース由来の塩化メチルのばく露量を 6.1×10<sup>-6</sup> mg/ヒト/日としています。ばく露量推計における【追 17】での「検出下限値未満」と要請者の「定量下限値以下」の相違のため、これらの比較には不確実性が伴います。

しかし、【追 17】の吸気ばく露量や食品由来のばく露量より「メチルセルロース」由来のばく露量の方が数値自体は著しく小さいので、「十分に少ないと考えられる」に同意します。吸気ばく露に加え、食品からのばく露を記載しても良いと思います。なお、空気からの吸入ばく露量を参照した理由として、「塩化メチルのヒトの主な曝露経路は吸入曝露である【追 17】」を脚注に加えた方が良いでしょう。

事務局より：

ご意見を踏まえ、脚注 11 に食事由来のばく露量の記載を追記し、空気からの吸入ばく露量を参照した理由を脚注 12 に追記しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：

確認しました。

多田専門委員：

松井先生のご意見による脚注 11 と脚注 12 の追記に同意いたします。

伊藤裕才専門委員：

内容に同意いたします。脚注についても問題ないと思います。

1  
2 MC-はセルラーゼの影響又は食物繊維の多い食事により、物性変化が起こる（参  
3 照12、13）【63、64】。しかし、MC は実質的には全て糞便中に回収されることが報  
4 告されている（参照 13、14）【64、補1】。Informatics (1972) は、Letzig (1943)  
5 (参照 12) 【63】を引用し、唾液、ペプシン及びパンクレアチンによる MC の酵素  
6 的変化を調べる *in vitro* 試験の結果、MC の酵素的変化は認められなかったと報告し  
7 ている（参照15）【4】。また、FAO/WHO 食品添加物専門家会議 (JECFA) (1990)  
8 は、Bargen (1949) (参照16) 【68】並びに Bauer 及び Lehman (1951) (参照17)  
9 【37】を引用し、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、  
10 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ことを報告している。（参照  
11 18) 【16】

1 また、「メチルセルロース」の製造工程において、I. 6. のとおり、反応試薬と  
2 して塩化メチルを用い、副生成物として塩化ナトリウム及びメタノールが生成され  
3 るものの、熱水により塩化ナトリウム及びメタノールは除去され（参照 2、5）【概要  
4 書、1】、「メチルセルロース」中、塩化ナトリウムは強熱残分規格（1.5%以下）、メ  
5 タノールは中高粘度品で定量下限（10ppm）以下になるとしている（参照19）【補  
6 2】。

7 さらに、規格基準改正要請者は、塩化メチルについて、その沸点は-24.2℃であり、  
8 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  
9 され（参照 2）【概要書】、「メチルセルロース」中の残留量は定量下限（0.1ppm）以  
10 下となるとしている（参照 19）【補 2】。

11 このことから、「メチルセルロース」由来の塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタ  
12 ノールのばく露量は、それぞれ  $6.1 \times 10^{-6}$  mg/人/日<sup>8</sup>、 $7.5 \times 10^{-1}$  mg/人/日<sup>9</sup>及び  $6.1 \times 10^{-4}$   
13 mg/人/日<sup>10</sup>となり、「メチルセルロース」由来以外のばく露量（塩化メチル： $2.1 \times$   
14  $10^{-2}$  mg/人/日<sup>11、12</sup>、塩化ナトリウム：9.7 g/人/日<sup>13</sup>、メタノール：129 mg/人/日<sup>14</sup>）と

<sup>8</sup> III. 2. のとおり、規格基準改正後の MC の一日摂取量を 60.61 mg/人/日（1.1 mg/kg 体重/日）とし、規格基準改正要請者の管理方法を基に推計すると、「メチルセルロース」由来の塩化メチルのばく露量は、 $60.61 \text{ mg/人/日} \times 0.1 \text{ ppm} = 6.1 \times 10^{-6} \text{ mg/人/日}$ となる。（参照 19）【補 2】

<sup>9</sup> III. 2. のとおり、規格基準改正後の MC の一日摂取量を 60.61 mg/人/日（1.1 mg/kg 体重/日）とし、規格基準改正要請者の管理方法を基に推計すると、「メチルセルロース」由来の塩化ナトリウムのばく露量は、 $60.61 \text{ mg/人/日} \times 1.24\% = 7.5 \times 10^{-1} \text{ mg/人/日}$ となる。（参照 19）【補 2】

<sup>10</sup> III. 2. のとおり、規格基準改正後の MC の一日摂取量を 60.61 mg/人/日（1.1 mg/kg 体重/日）とし、規格基準改正要請者の管理方法を基に推計すると、「メチルセルロース」の中高粘度品由来のメタノールのばく露量は、MC の一日摂取量の全てが中高粘度品由来であると仮定すると、 $60.61 \text{ mg/人/日} \times 10 \text{ ppm} = 6.1 \times 10^{-4} \text{ mg/人/日}$ となる。（参照 19）【補 2】

<sup>11</sup> 中央環境審議会大気・騒音振動部有害大気汚染物質健康リスク評価委員会の「塩化メチルに係る健康リスク評価について」によると、2017 年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果（環境省水・大気環境局 2019）に基づいて大人の呼吸量を  $15 \text{ m}^3/\text{日}$ 、体重を  $50 \text{ kg}$  とし、24 時間屋外大気にばく露された際の大気の吸入に伴う塩化メチルのばく露量を算定した場合、平均値として  $0.42 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日と計算されるとしている。この値を体重  $50 \text{ kg}$  で換算すると、平均値として  $2.1 \times 10^{-2} \text{ mg/人/日}$ と推計される。なお、食事からのばく露量は  $2 \text{ } \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 未満としており、この値を国民平均体重  $55.1 \text{ kg}$  で換算すると、 $1 \times 10^{-1} \text{ mg/人/日}$ 未満と推計される。（参照 20）【追 17】

<sup>12</sup> 中央環境審議会大気・騒音振動部有害大気汚染物質健康リスク評価委員会の「塩化メチルに係る健康リスク評価について」によると、大気以外の塩化メチルの存在量についてはほとんどデータがないが、入手できたデータに基づく、食品、公共用水域、地下水からのばく露量は少ないものと推定されるとしており、塩化メチルのヒトの主なばく露経路は吸入ばく露であると考えられる。（参照 20）【追 17】

<sup>13</sup> 「令和元年国民健康・栄養調査」によると、食事全体のナトリウムの 1 日摂取量は国民平均で  $3,828 \text{ mg/人/日}$ であり、食塩相当量（ナトリウム量（mg） $\times 2.54/1,000$ ）では、 $9.7 \text{ g/人/日}$ とされている。（参照 21）【追 18】

<sup>14</sup> メタノールの現在の一日摂取量を、添加物評価書「ポリビニルアルコール」の推計方法と同様に推計すると、以下のとおり推計される。（参照 22）【追 19】

Françot and Geoffroy (1956) は、メタノールが果実ジュースに  $12 \sim 680 \text{ mg/L}$ （平均  $141 \text{ mg/L}$ ）、各種果実酒に平均  $32 \sim 452 \text{ mg/L}$  含まれるとしている（参照 23）【追 20】。また、食品群別摂取量は、「令和元年国民健康・栄養調査」によれば、「果汁・果汁飲料」が国民平均で  $8.7 \text{ g/人/日}$ 、小児で  $18.2 \text{ g/人/日}$ 、「アルコール飲料」（日本酒、ビール及び洋酒・その他）が国民平均で  $106.6 \text{ g/人/日}$ 、小児で  $1.0 \text{ g/人/日}$ である。（参照 21）【追 18】

我が国では、「アルコール飲料」のメタノールの濃度は「酒精飲料中のメタノールの取扱いについて」（令和 2 年 3 月 25 日付け生食発 0325 第 2 号）によって、最大で  $1.2 \text{ mg/mL}$  と定められている。

以上より、果実ジュースからのメタノールの摂取量の平均値と、アルコール飲料からのメタノールの摂取量の最大値の合計は、国民平均で  $129 \text{ mg/人/日}$ 、小児で  $3.77 \text{ mg/人/日}$ と推計される。なお、摂取量については以下の式で推計した。

「果汁・果汁飲料」の摂取量  $\times 141 \text{ (mg/L)}$  + 「アルコール飲料」の摂取量  $\times 1.2 \text{ (mg/mL)}$

1 比べて、十分に少ないと考えられる<sup>15)</sup>。  
 2 以上よりよって、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  
 3 解されにくくいと考え、また、「メチルセルロース」由来の塩化メチル、塩化ナトリ  
 4 ウム及びメタノールのばく露量は、「メチルセルロース」由来以外のばく露量と比べ  
 5 て十分に少ないと考えられることから、MCの安全性に関する評価を行うこととした。

6  
 7 1. 体内動態  
 8

[第192回調査会にて確認済み]  
 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 Bargaen (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、Bargaen (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おりませんでした。なお、Bargaen (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*) (Letzig (1943) ; JECFA (1990) にて引用)

① 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% MC<sup>16)</sup>水溶液をペプシン-塩酸溶液又はパンクレアチン-炭酸ナトリウム溶液で 1:1 の比率に希釈し (以下、希釈液をそれぞれ溶液 A 及び溶液 B とする)、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17)</sup>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 A 及び溶液 B 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

<sup>15)</sup> 「メチルセルロース」の低粘度品のメタノール残留量は非開示であるが、そのばく露量は、MC の一日摂取量の全てが低粘度品由来であると仮定しても、「メチルセルロース」由来以外のばく露量の 10<sup>-4</sup>分の 1 未満と推計され、十分に少ないと考えられる。

<sup>16)</sup> 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。

<sup>17)</sup> 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。

溶液 A	0.5%MC 水溶液+ペプシン-塩酸溶液 <sup>注1)</sup>	2.04	1.93
溶液 B	0.5%MC 水溶液+パンクレアチン-炭酸ナトリウム溶液 <sup>注2)</sup>	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。

### ② 唾液による MC 分解の確認試験 (試験Ⅱ)

0.5% MC<sup>16</sup> 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 C とする)、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup> を 20°C 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 C の相対粘度は、予備試験における 0.5% MC 水溶液を蒸留水で希釈した 0.25% MC 溶液の相対粘度 (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°Cでの相対粘度	
		希釈直後	24 時間後
溶液 C	0.5%MC 水溶液+唾液溶液 <sup>注)</sup>	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。

### ③ 酵素調剤 Filtragol<sup>18</sup>による MC 分解の確認試験 (試験Ⅲ)

0.5% MC<sup>16</sup> 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 D 及び溶液 E とする)、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup> を 20°C 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°Cでの相対粘度		
		希釈直後	24 時間後	6 日後
溶液 D	0.5%MC 水溶液+2.2% Filtragol 抽出水 <sup>注)</sup>	すぐに沈殿	1.11	1.06
溶液 E	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るもの。この抽出水の相対粘度は 1.01 であった。

<sup>18</sup> 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 D 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、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。

#### ④ 糞便抽出水による MC 分解の確認試験（試験Ⅳ）

0.5% MC<sup>16</sup> 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 F 及び溶液 G とする）、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup> 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 D 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 F	0.5%MC 水溶液+糞便抽出水 <sup>注)</sup>	すぐに沈殿	1.42	1.12
溶液 G	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ではなく、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。

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 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ではなく、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。（参照 12）【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らないでしょうし、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いかもしれません。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くようにいたします。

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 16 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（PO）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 17 に追記しました。

【第 193 回調査会にて確認済み】

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、（1）Letzig（1943）【63】の知見を本文に追記しました。

また、（1）Letzig（1943）【63】③の知見(P.24~)については Filtragol 抽出液の濃度を「2.2%」から「2%」に修正しました。

加えて、（1）Letzig（1943）【63】④の知見(P.26~)について、原著論文の翻訳に不正確な部分があったため、「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ではなく」を「また、食物と一緒に摂取された MC は腸内で変化しないが、」に、また、「MC 水溶液が変化せずに腸を通過することではなく、」を「MC 水溶液は腸内で変化しないが、」に修正しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員：

著者は腸管内代謝をシミュレートした糞便抽出水による MC 分解の確認試験で、「加水分解生成物が比較的高分子であること」すなわち部分的な糖鎖の切断を示しています。

訳では今回修正部分は「この実験結果から推論できる」となっていますが、「MC は腸管内で変化しない」は試験結果と異なっていると思います。

原文の意味は修正前が正しい気がします (keineswegs unverändert)。もう一度ご確認ください。

事務局より：

ご指摘のとおり、修正前の「まったく変化せずに腸を通過することはない」が正しい表現ですので、修正を戻しました。「また、栄養が与えられた MC は」の文言のみ「また、食物と一緒に摂取された MC は」に修正しております。ご確認ください。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

(1) 代謝 (*in vitro*) (Letzig (1943) ; JECFA (1990) にて引用)

① 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% MC<sup>16</sup> 水溶液をペプシン-塩酸溶液又はパンクレアチン-炭酸ナトリウム溶液で 1 : 1 の比率に希釈し (以下、希釈液をそれぞれ溶液 A 及び溶液 B とする)、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup>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を行った。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表 2 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 A 及び溶液 B 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 2 各 0.25% MC 溶液の相対粘度 (試験 I)

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+ペプシン-塩酸溶液 <sup>注1)</sup>	2.04	1.93
溶液 B	0.5% MC 水溶液+パンクレアチン-炭酸ナトリウム溶液 <sup>注2)</sup>	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つたとしている。



1 ② 唾液による MC 分解の確認試験（試験Ⅱ）

2 0.5% MC<sup>16</sup> 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  
3 を溶液 C とする）、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup>を 20℃で測定する試験を  
4 行った。

5 その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表 3 のとおりであり、希釈直後  
6 の溶液 C の相対粘度は、予備試験における 0.5% MC 水溶液を蒸留水で希釈し  
7 た 0.25% MC 溶液の相対粘度（2.05）と比べて、わずかに高かった。

8  
9 表 3 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 C	0.5% MC 水溶液+唾液溶液 <sup>注)</sup>	2.10	2.09

10 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  
11 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  
12 は 1.07 であった。

13  
14 Letzig（1943）は、本試験の結果から、ヒトの唾液は、MC △の分解作用  
15 をもたないと説明している。

16 事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、「MC の分解作用」と記載を修正しまし  
た。

前川専門委員：

確認しました。

伊藤清美専門委員：

前回の調査会でのコメントに従って修正していただいたことを確認いたしまし  
た。

松井専門委員（再掲）：

確認しました。

17  
18 ③ 酵素調剤 Filtragol<sup>18</sup>による MC 分解の確認試験（試験Ⅲ）

19 0.5% MC<sup>16</sup> 水溶液を 2% Filtragol 抽出水又はトルエンで飽和した蒸留水で  
20 1 : 1 の比率に希釈し（以下、希釈液を溶液 D 及び溶液 E とする）、各 0.25%  
21 MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup>を 20℃で測定する試験を行った。なお、インキュベ

1 夕温度での作用時間を 6 日後まで延長した。

2 その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表 4 のとおりであり、0.5% MC  
3 水溶液に 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  
4 た。また、インキュベータ温度で 2% Filtragol 抽出水を 0.5% MC 水溶液に  
5 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  
6 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。

7  
8 表 4 各 0.25% MC 溶液の相対粘度 (試験Ⅲ)

0.25% MC 溶液		20°Cでの相対粘度		
		希釈直後	24 時間後	6 日後
溶液 D	0.5% MC 水溶液+2% Filtragol 抽出水 <sup>注)</sup>	すぐに沈殿	1.11	1.06
溶液 E	0.5% MC 水溶液+トルエンで飽和した蒸留水	2.05	2.02	1.99

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

11  
12 Letzig (1943) は、試験Ⅲに先行する実験において認められた、Filtragol  
13 抽出液を MC 溶液に添加したところ室温ですぐに粘度が著しく低下した現象  
14 について、0.5% MC 溶液が 2% Filtragol 抽出水によって酵素分解されたこと  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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。

21  
22 Letzig (1943) は、試験 I ~ III の結果から、唾液、ペプシン及びパンクレ  
23 アチンがは、MC のでは酵素的な変化を引き起こさない一方で、酵素調剤  
24 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。

25 [第 193 回調査会にて確認済み]

松井専門委員：

訳では、著しい粘度低下が 24 時間後で生じていることが示されています。

「沈殿について・・・酵素分解されたことを示すこと」はどこに記述されているか分かりませんでした。

事務局より：

溶液 D, E を用いた試験Ⅲではなく、試験Ⅲに先行する実験において、Filtragol 抽出液を

MC 溶液に添加したところ室温ですぐに粘度が著しく低下し、「これは、MC 溶液が酵素抽出液によって酵素分解されたあらわれである。」と考察されておりました。

ご意見を踏まえ、文章を「溶液 D の希釈直後において認められた沈殿について」から「試験 III に先行する実験において認められた、Filtragol 抽出液を MC 溶液に添加したところ室温ですぐに粘度が著しく低下した現象について」と修正することでいかがでしょうか。ご確認をお願いします。

松井専門委員：

お送りいただきました文案で問題ありません。

1

前川専門委員：

日本語訳では記載通りですが、「唾液、ペプシン及びパンクレアチンは、MC の酵素的な変化を引き起こさない一方・・・」が読みやすいと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。ご確認をお願いします。

前川専門委員：

確認しました。

松井専門委員（再掲）：

確認しました。

2

3

#### ④ 糞便抽出水による MC 分解の確認試験（試験Ⅳ）

4

0.5% MC<sup>16</sup> 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 F 及び溶液 G とする）、各 0.25% MC 溶液の相対粘度<sup>17</sup>を 20℃で測定する試験を行った。

5

6

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表 5 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 D と同様に、素早く粘性を失った。

7

8

9

10

11

表 5 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 F	0.5% MC 水溶液+糞便抽出水 <sup>注)</sup>	すぐに沈殿	1.42	1.12
溶 液 G	0.5% MC 水溶液+トルエンで飽和した蒸留水	2.03	2.02	1.99

12

注) 糞便抽出水の相対粘度は 1.01 であった。

1  
2 Letzig (1943) は、希釈 24 時間後の溶液 G について、フェーリング溶液に  
3 対する還元力の発生は認められなかったため、希釈 24 時間後では加水分解生  
4 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、食物と一緒に  
5 摂取された 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  
6 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  
7 るとしている。その場合に、分解生成物の動物による部分的吸収も考慮に入  
8 れられるかどうか不明であるとしている。

9 Letzig (1943) は、①～④の試験結果から、MC は全ての酵素の作用に耐  
10 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  
11 とし、この酵素は、酵素調剤 Filtragol 及び糞便中に存在すると説明している。  
12 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  
13 ゼの作用により、比較的高分子の加水分解生成物が生じることが推論される  
14 とし、その場合、動物によって分解生成物が一部吸収されるかどうかは不明  
15 であるとしている。(参照 12) 【63】  
16

【第 193 回調査会にて確認済み】

松井専門委員：

- ④ 糞便抽出水による MC 分解の確認試験（試験Ⅳ）について、
- 1) 「希釈直後の溶液 I」について、「溶液 I」は「溶液 G」の誤りでしょうか。また、「希釈直後」ではなく「24 時間後」ではないでしょうか。
  - 2) 「入れらるか」は誤植だと思います。
  - 3) 「少なくともその粘稠性を失う」は「比較的高分子の加水分解生成物が生じる」と記載すべきではないでしょうか。

前川専門委員：

「食物と一緒に摂取された MC は腸内で変化しないが」について、最初の日本語訳は「栄養が与えられたメチルセルロースは全く変化せずに腸を去ることなく」であったと思います。糞便抽出水による MC 分解が確認されたことから、「MC が腸内で微生物により少なからず分解される可能性が推論できること」を示しているように思います。

「動物による分解生成物の～」については、最初の日本語訳は「有機体による・・・」であったと思います。この「有機体による」が「分解生成物」にかかっているのか、それとも「部分的吸収」にかかっているのかが不明です。「有機体による分解生成物」であれば、「有機体」は「微生物（腸内細菌）」を意味していると思います。また「有機体による部分的吸収」であれば「有機体」は「動物やヒト」を意味していると思います。後者の場合は、「その場合に、分解生成物の動物による部分的吸収も考慮・・・」とした方が読みやすいと思います。原著が読めないなので、不明です。

伊藤清美専門委員：

④の 2 段落目・3 段落目の内容が一部重複しているように思いますので、整理されてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえて修正いたしました。

前川専門委員からのご意見について、「有機体」は原文では Organismus であり、これは

「生物」を意味することから、意識して「動物」と記載するよう以前松井専門委員よりご意見をいただいております。よって、前川専門委員のご意見も踏まえ、「その場合に、分解生成物の動物による部分的吸収も考慮・・・」と修正しております。

また、伊藤清美専門委員からのご意見について、④の3段落目の記載は、①～④の知見に関するまとめの記載であるため、その旨がわかるように「①～④の試験結果から」の文言を追記しました。

ご確認をお願いします。

1

[第192回調査会にて確認済み]

事務局より：

下記の(2)～(5)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(2)だけだと思います。体内動態なら(2)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、(2)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えます。不明な情報は、脚注に記載しておくのでよいと思えます。

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えます。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。

2

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

5

[第192回調査会にて確認済み]

松井専門委員：

SDラットの体重は55～116gとなっておりますので、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えます。

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19に追記
- ・本試験群の記載方法の修正

・脚注 21 の修正

松井専門委員：  
確認しました。

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

SD ラット<sup>19</sup>（各群雄 1 匹、雌 2 匹）に、基礎飼料と MC<sup>20</sup>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<sup>21</sup>。

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）<sup>22</sup>では、対照群の雌（3.71±2.80 mg）<sup>22</sup>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<sup>23</sup>、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 17）【37】

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

【第 192 回調査会にて確認済み】

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。

<sup>19</sup> 本試験に用いた SD ラットの体重は、55～116 g であった。

<sup>20</sup> 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。

<sup>21</sup> 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。

<sup>22</sup> 13 週間の平均値±標準偏差

<sup>23</sup> 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。

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24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26の「組織・」を削りました。

1  
2 SDラット<sup>24</sup>（雌雄、各群3匹）に、メトキシ基を<sup>14</sup>Cで標識したMC<sup>25</sup>（粘  
3 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  
4 に単回経口投与（約500 mg/kg 体重）する試験（Ⅰ）及び5日間反復経口投与  
5 （約500 mg/kg 体重/日）する試験（Ⅱ）が実施されている。なお、試験（Ⅱ）  
6 は、毎日、投与前に6時間絶食した。  
7 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  
8 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  
9 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、  
10 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  
11 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。  
12 試験Ⅰの結果、心臓、腎臓、消化管、肝臓、肺、と体<sup>26</sup>、皮膚及び体毛中の放  
13 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  
14 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

<sup>24</sup> 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。

<sup>25</sup> 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。

<sup>26</sup> 個体から臓器を取り除いた残りの部分のこと。

1 糞便中への放射活性の回収率の合計は、雌雄で  $102.2 \pm 2.7\%$ <sup>27</sup>であった。投与後  
2 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  
3 化炭素では、放射活性は検出されなかった。

4 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  
5 増加せず、全組織の合計放射活性の回収率はいずれも 0.1%未満であった。投与  
6 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、雌では  
7 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。

8 Braun ら (1974) は、本試験の結果から、粘度  $3,300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  の  $^{14}\text{C}$ MC を  
9 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  
10 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  
11 成された及び消化管内で分解される過程で形成された低分子量の  $^{14}\text{C}$  標識断片が  
12 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24) 【61】

13 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  
14 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  
15 照25) 【19】

16  
17 (4) 吸収、排泄 (ヒト) (Machle ら (1944) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて  
18 引用)

19  
[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

20  
21 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  
22 (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  
23 表 6 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  
24 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  
25 ている。

26  

---

<sup>27</sup> 平均±標準偏差



1 表 6 試験方法

試験番号	被験者	MC 摂取量	食事
1	A	10 g	通常食
2	A	10 g	牛乳 (MC 摂取 3 日前に開始)
3	A	10 g	通常食+ブラン 10 g/日
4	A	10 g	通常食+ブラン 50 g/日
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
6	A	10 g	牛乳 (MC 摂取 4 日前に開始)
7	B	10 g	通常食
8	B	10 g	牛乳
9	C	5 g (就寝時)	低ペクチン食
10	C	9.8 g	低ペクチン食

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

本試験では、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、MC を溶解させた冷水ろ液中のメトキシ基量を測定した<sup>28</sup>。

その結果、試験番号 1～4 において、MC 摂取後の糞便中の未変化体の MC の回収について、MC 摂取後 2～3 日以内に大部分の MC が排泄され、4 日目以降は全く認められなかった。被験者 A については、食事が牛乳のみの場合（試験番号 2）では摂取した MC 中のメトキシ基量の 90.4% を排泄したが、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 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。被験者 C について、MC 5 g の場合（試験番号 9）では約 97%<sup>29</sup> であり、MC 9.8 g の場合（試験番号 10）約 86%<sup>29</sup> であった。なお、試験番号 5～10 では、熱水抽出ろ液及び冷水抽出残渣から ~~回収されたも摂取した~~ MC に由来するメトキシ基量も併せて測定されたが回収された。冷水抽出ろ液に回収される、~~未変化体の~~ MC 中のメトキシ基量と、熱水抽出ろ液及び冷水抽出残渣に回収される、~~溶解性ある~~ ~~いは熱凝固性が変化した~~ MC 由来中のメトキシ基量を合計すると、摂取した MC 中のメトキシ基量に対し、試験番号 5～10 ではそれぞれ、約 97%、約 112%、

<sup>28</sup> MC 中のメトキシ基量は、~~ゼイセル (Zeisel)~~ 法で測定した。糞便中への MC の添加回収試験の結果は、99.8% であった。

<sup>29</sup> 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 約 100%、約 98%、約 99%、約 93%の割合を占めており<sup>29</sup>、試験番号 5~10 の  
2 概ね全てにおいてほぼ全量が糞便中に排泄される結果となった。

3 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  
4 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  
5 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  
6 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はわずか 4.47 mg  
7 であったことから、Machle ら (1944) は、MC 摂取 17 時間後に認められたわ  
8 ずかな上昇はほとんど意味がないとし、また、これは、MC のメトキシ基が全て  
9 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) の 0.1%以  
10 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朝の尿には、  
11 ギ酸は全く認められなかった。正午の尿には 8 mg/L が含まれていたが、翌朝の  
12 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れたギ酸は  
13 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 1.85 mg が  
14 回収された。

15 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  
16 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  
17 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  
18 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。

19 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  
20 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  
21 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、摂  
22 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、  
23 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  
24 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。(参照 13)

## 25 【64】

26 【第 192 回調査会にて確認済み】

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しますので、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。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会のご議論を踏まえ、以下のとおり修正しています。ご確認をお願いいたします。

- 1) 表 6 試験方法の「糞便の処理方法」の列を削除し、処理方法については表 6 の直下に記載しました。
- 2) 「その結果、」から始まる段落中、「未変化体の MC」を「メトキシ基含有物質」に修正しました。
- 3) 「その結果、」から始まる段落中、「メトキシ基含有物質中のメトキシ基」と合計するものとして明確化するため、「MC の 90.4%」を「MC 中のメトキシ基の 90.4%」に修正しました。また、未変化体 MC 中のメトキシ基量とメトキシ基含有物質中のメトキシ基量を合計した値の結果の記載について、原著論文の Fig1 から読み取り、追記しました。

前川専門委員：

「本試験では、」から始まる段落中、「MC を溶解させた冷水ろ液中のメトキシ基量を測定した。」という表現でもよいように思います。また、測定法は、ゼイセル (Zeisel) 法との記載がありますので、脚注に記載するのはいかがでしょうか？

【記載案】

MC 中のメトキシ基量は、ゼイセル (Zeisel) 法で測定した。糞便中への MC の添加回収試験の結果は、99.8%であった。

「その結果、」から始まる段落中、熱水処理と冷水処理は、すべての測定で行っているの、あえて「乾燥した糞便を冷水処理した場合、」と記載する必要はないと思いました。

「ろ液及びその残渣」は、「熱水処理のろ液及び冷水処理後の糞便残渣」と思います。また、「メトキシ基含有物質が回収された」は「摂取した MC に由来するメトキシ基」でしょうか？MC に由来しないメトキシ基は、補正により除かれていると思います。

Fig の legend 通りに記載するなら、「冷水ろ液に回収される MC 中のメトキシ基量と、熱

水ろ液及び糞便残渣に回収されるメトキシ量を合計すると」になるのでしょうか？

「熱水ろ液に回収される MC 由来のメトキシ量は、熱水で凝固する性質を失った small unit の MC であることが示唆される」というのは、著者が Discussion で述べていることなので、ここの表現は、Fig の legend 通りに記載した方がいいのではないかと思います。

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」は熱水抽出ろ液と冷水抽出残渣だと思います。確認してください。また、同じ段落中、「未変化体の MC 中のメトキシ基量と、メトキシ基含有物質中の」は「MC 以外のメトキシ基含有物質中の」とした方が良いでしょう。MC もメトキシ基含有物質です。

頭金専門委員：

「メトキシ基含有物質中のメトキシ基量」という表現がわかりにくいです。「溶解性あるいは熱凝固性が変化した MC 中のメトキシ基量」という意図でしょうか？

また、「約 100%」から「ほぼ全量」への修正を記載しました。

事務局より：

ご意見を踏まえて修正しております。また、Fig から読み取った未変化体の MC 中のメトキシ基量と、溶解性あるいは熱凝固性が変化した MC 中のメトキシ基量の合計値は、本調査会において読み取った値であることがわかるよう、ひとまとまりで脚注 29 を付しています。ご確認をお願いします。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、本文の記載を修正しました。また、脚注 28 の「Zeisel 法」については、論文等を確認したところ英字表記が一般的であったため、読み方の記載は削除しました。ご確認をお願いします。

前川専門委員（再掲）：

確認しました。

伊藤清美専門委員（再掲）：

前回の調査会でのコメントに従って修正していただいたことを確認いたしました。

松井専門委員（再掲）：

確認しました。

1

【第 192 回調査会にて確認済み】

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  $^{14}\text{C}$  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。

1

前川専門委員：

「その結果、」から始まる段落中、「・・・熱水抽出ろ液及び冷水抽出残渣からも摂取したMCに由来するメトキシ基が回収された。」は、「メトキシ基量も併せて測定された。」のほうがいいと思います。

試験番号1-4では、熱水抽出ろ液及び冷水抽出残渣から摂取したMCに由来するメトキシ基が回収されなかったわけではなく、測定をしていないだけだと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえ、修正しました。ご確認をお願いします。

前川専門委員(再掲)：

確認しました。

伊藤清美専門委員：

てにをはが少し不自然な印象ですので、たとえば「・・・熱水抽出ろ液及び冷水抽出残渣から回収されたMC由来メトキシ基量も併せて測定された。」などではいかがでしょうか？

事務局より：

ご意見踏まえて、修正しました。ご確認をお願いします。

松井専門委員(再掲)：

確認しました。

2

前川専門委員：

「その結果、」から始まる段落中、「なお、試験番号5～10では、・・・に排泄される結果となった。」の記載は、「結果」の部分と「考察」の部分は分けて記載し

た方がよいのではないかと思います。

例えば、「冷水抽出る液に回収されるMC中のメトキシ基量と、熱水抽出る液及び冷水抽出残渣に回収されるMC由来のメトキシ基量を合計すると、摂取したMC中のメトキシ基量に対し、試験番号5～10ではそれぞれ、約97%、約112%、約100%、約98%、約99%、約93%の割合を占めており<sup>29</sup>、試験番号5～10の概ね全てにおいてほぼ全量が糞便中に排泄される結果となった。著者らは、熱水抽出る液及び冷水抽出残渣に回収されるMCは、溶解性あるいは熱凝固性が変化したMC消化物であると解釈している。」

Discussion に、下記のように記載があります。

「The appearance of increased amounts of methoxyl groups in the hot water extracts following the administration of methylcellulose is probably to be interpreted as an indication that the macro molecules have been broken into smaller units no longer coagulable by heat.」

事務局より：

ご意見を踏まえ、「なお、試験番号 5～10 では、・・・に排泄される結果となった。」の記載は、「未変化体の」及び「溶解性あるいは熱凝固性が変化した」の記載を削除し、「結果」の部分について Machle ら（1944）【64】の文献に書かれているとおりに記載しました。「考察」の部分については、P33 の「Machle ら（1944）は、」の段落の記載がありますが、追加して記載する必要があるかご確認をお願いします。

前川専門委員：

結果に関する考察が P33 の「Machle ら（1944）は、」から始まる段落に記載されていますので、私が追記した部分（「著者らは、熱水抽出る液及び冷水抽出残渣に回収される MC は、溶解性あるいは熱凝固性が変化した MC 消化物であると解釈している。」）は必要ないと思いました。

伊藤清美専門委員：

よろしいかと思います。

松井専門委員：

前川専門委員のコメントのように考察の記述が重複していますので、修正案が良いでしょう。

1

2 ~~（4）排泄（ラット）（レビュー）（Baldini（1958）；JECFA（1990）にて引用）~~

3

[第 192 回調査会にて確認済み]

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

石塚専門委員：

重要な文献ですが、要旨は記載が難しいと思います。

1

[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で、Baldini (1958) の知見は削除することとなりました。

2

3

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

4

[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

1

[第 192 回調査会時の記載]

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要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。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より:

第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、補足資料として提出依頼を依頼していた Knight (1952) 【補 1】の原著論文が提出されました。

2

[第 192 回調査会にて確認済み]

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まれる物質 (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<sup>32</sup>P]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<sup>32</sup>P]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<sup>32</sup>P]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されている。(参照 5)

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より :

Knight (1952) 【補 1】の原著論文が提出されましたので、本項目のタイトルはそのままとしております。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

健常な成人 25 名 (男性 23 名、女性 2 名) に MC (Methocel® 65HG<sup>30</sup>) を 1 週以上の間隔を空けて 0.6~8.9 g の 3 段階用量で摂取させた。各摂取後 24 時間間隔で ~~72 時間又は~~ 96 時間までの糞便を採取し、メトキシ基量を測定した<sup>31</sup>。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 15、14) 【4、補 1】

[第 193 回調査会時の記載]

伊藤清美専門委員 :

「1 週間隔で」とありますが、投与間隔は「少なくとも 1 週間」あるいは「1 週間以上」ではないでしょうか。また、「24~96 時間まで」について、「24 時間ごとに 96 時間まで」などの方が正確ではないでしょうか。

松井専門委員 :

1) 「各投与後 24~96 時間」ではなく「各摂取後 24 時間間隔で 72 時間または 96 時間」でしよう。

<sup>30</sup> 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 26) 【追 6】

<sup>31</sup> MC を摂取した際の糞便中のメトキシ基量を測定し、コントロール糞便中のメトキシ基量を補正して、糞便中の MC 量を算出した。糞便中での MC の添加回収試験では 93%が回収された。

- 2) 「MC の量を測定し、」は、MC ではなくメトキシ基量を測定
- 3) 投与前の糞便中メトキシ基量も測定しており、投与後の糞便中メトキシ基量から投与前の糞便中メトキシ基量を差し引いて求めています。
- 4) 参照は、【4、65】でしょうか？

前川専門委員：

以下の内容を脚注に記載してもいいかもしれません。

「MC を摂取した際の糞便中のメトキシ量を測定し、コントロール糞便中のメトキシ量を補正して、MC 量を算出した。糞便中での MC の添加回収試験では 93% が回収された。」

測定法は、Samsel & Hard の方法とありますが不明です。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本文の修正を行い、糞便中の MC 量の算出方法及び添加回収試験について脚注に記載しました。また、松井専門委員ご意見の 4) について、本知見では、Knight (1952) 【補 1】及び NTIS (1972) 【4】を参照しています。ご確認をお願いします。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、糞便の採取時間の記載を修正しました。

伊藤清美専門委員（再掲）：

前回の調査会でのコメントに従って修正していただいたことを確認いたしました。

松井専門委員：

Following each dose of Methocell HG, stool specimens were collected at approximately twenty-four-hour intervals for seventy-two or ninety-six hours. となっていますが、表からは 96 時間採取されていることが読みとれます。

伊藤清美専門委員のコメントに従って適切に修正されていることを確認しました。

1

2 (6) 体内動態のまとめ

3

【第 192 回調査会時の記載】

事務局より：

(1) ～ (5) 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】(← 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。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会での議論を踏まえ、体内動態のまとめについて、MC 低分子化等の記載を追記しました。ご確認をお願いいたします。

松井専門委員：

確認しました。

1  
2 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  
3 ないと考えた。また、*in vitro* では酵素セルラーゼの影響により MC の粘度が変  
4 化するという結果や、ヒトでは食物繊維が多い食事とともに MC を摂取すると  
5 溶解性や熱凝固性が変化した MC 消化物が増加するという結果が得られており、  
6 腸管内で MC の物性が変化することは想定されるが、摂取した MC のほとんど  
7 は吸収されず糞便中に排泄されると考えた。

8

## 9 2. 毒性

### 10 (1) 遺伝毒性

11 MC を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 7 のとおりである<sup>20</sup>。

12

[第 192 回調査会時の記載]

事務局より：

1) 小核試験が提出されておきませんが、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 7 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。

13

[第 192 回調査会時の記載]

増村専門委員（再掲）：

2. (1) 表 7 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（再掲）：

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いますが、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、宿主経路試験は削除しても良いと考えます。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会での議論を踏まえ、表 7 中の原著論文未確認の知見について参照欄の記載を修正しました。

横平専門委員：

確認しました、異論はございません。

1

2 表 7 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 27、18、25) 【53、16、19】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	最高用量 70 mg/plate	陰性 <sup>注1</sup> (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 28、18、25) 【54、16、19】
		細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の	Prival ら (1991) (参照 29) 【55】

		TA1535 TA1537 TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2)		有無にか かわら ず)	
宿主 經由 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 <sup>注2</sup>	JECFA (1990) 及 び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照 18、25) 【16、19】
		酵母菌 ( <i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> D3) (宿主：ラット)			
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 <sup>注2</sup>	
		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 <sup>注1</sup>	
染色体	染色	ラット (骨髄)	最高用量	陰性 <sup>注2</sup>	JECFA (1990) 及

異常 ( <i>in vivo</i> )	体異常試験		475 mg/kg 体重/日 単回強制経口投与		び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974)
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 <sup>注2</sup>	原著論文未確認 (参照 18、25) 【16、19】
	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 <sup>注2</sup>	JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974)
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 <sup>注2</sup>	原著論文未確認 (参照 18、25) 【16、19】

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  
2 験結果の詳細が示されていないと指摘している。(参照 25) 【19】

3 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  
4 が、評価時点 (2018 年) では、限定的かつ時代遅れの実験プロトコル/系に基づいた試験であると指摘  
5 している。(参照 25) 【19】

6

### 7 遺伝毒性のまとめ

8 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  
9 の結果が得られていることから、本専門調査会は、MC には遺伝毒性はないと  
10 判断した。

11 なお、EFSA (2018) は、MC の遺伝毒性に関する試験結果は限定的かつ簡  
12 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*  
13 *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  
14 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  
15 いる (参照 25) 【追 19】。

16

#### 【第 192 回調査会時の記載】

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。

【第 193 回調査会にて確認済み】

事務局より：

ご意見を踏まえ、遺伝毒性のまとめの 2 段目と 3 段目を入れ替え、記載を修正しました。ご確認をお願いいたします。

1  
2  
3  
4  
5

## （２）急性毒性

メチルセルロースを被験物質とした経口投与の急性毒性試験に関する知見は提出されていない。

【第 192 回調査会にて確認済み】

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、LD<sub>50</sub> 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、⑥Stebens 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。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、Stebens 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。

石塚専門委員 :

内容と経口ではないことを考えると、参考資料でよいかと思えます。

【第 193 回調査会にて確認済み】

事務局より :

第 192 回調査会のご議論で、急性毒性の知見について規格基準改正要請者から提出された経口投与の知見はなく、また MC は体内にほとんど吸収されないため、非経口投与試験の知見は記載しないこととなりました。そのため、本文に経口投与の急性毒性試験は提出されていない旨を記載しました。

横平専門委員 :

確認しました、賛同します。

1

2 (3) 反復投与毒性

3



[第 192 回調査会にて確認済み]

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：

第 193 回調査会でのご議論で、McCollister ら (1973) のラット 2 年間経口投与試験は参考資料とすることとなったため、反復投与毒性で評価する知見は、① Tainter (1943) のラット 95 日間経口投与試験と② Deichman 及び Witherup (1943) のラット 8 か月間経口投与試験の二つとなりました。現状の記載では、二つの知見における本調査会の判断は、共に「本専門調査会は、一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した」とされておりますが、反復投与毒性を評価するにあたり、以下の点について再度ご確認をお願いします。

- 1) ①ラット 95 日間経口投与試験及び②ラット 8 か月間経口投与試験のそれぞれにおいて、毒性所見は認められない、と判断できますでしょうか。
- 2) 1) において毒性所見は認められないと判断できる場合、二つの知見における本調査会の判断は、共に現状の記載のとおり「本専門調査会は、一用量のみの試験であることから、NOAEL を得ることはできないと判断した」とすることで宜しいでしょうか。

横平専門委員：

1) について

「各試験において、それぞれの投与量では」毒性所見は認められない、と判断できると思います。しかし、「当該試験においては」や「試験における投与量では」という制約があり、NOAEL を含めた毒性判断を結論できないと思います。

2) について

ご提案に同意いたします。

2

3

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

1 (2018) にて引用)

2 ラット (系統不明) (雌雄、各群各 5 匹) に MC<sup>25</sup> (Methocel<sup>®</sup>、粘度：  
3 4,000 mPa・s) を表 8 のとおり投与群を設定して、95 日間混餌投与する試験  
4 が実施されている。

5  
6 表 8 用量設定

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

7 注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25) 【19】

8  
9 その結果、認められた所見は以下のとおりである。

- 10 ・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  
11 れ 12%及び 14%減少した。
- 12 ・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  
13 た。なお、その他の臓器<sup>32</sup>の相対重量は、明らかな差異は認められなかつ  
14 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  
15 た。

16 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、  
17 おそらく摂餌量の減少に起因するとしている。(参照 30) 【36】

18 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  
19 はできないと判断した。

20  
21 ② ラット 8 か月間経口投与試験 (Deichman 及び Witherup (1943) ; JECFA  
22 (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

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

26  
27 表 9 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 <sup>注1</sup>
mg/kg 体重/日換算 <sup>注2</sup>	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)

28 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  
29 り 311 mg/日であったとしている。(参照 31) 【33】

<sup>32</sup> 心臓、肝臓、脾臓及び腎臓

1 注2) EFSA (2018) による換算値。(参照 25) 【19】

2  
3 その結果、いずれの群も試験期間中に異常状態は認められず、摂餌量、飲  
4 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、対照群と  
5 比べて差は認められなかった。

6 Deichman 及び Witherup (1943) は、本試験の MC 濃度では、MC を投与  
7 してもラットに無害であると結論付けている。(参照31) 【33】

8 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  
9 はできないと判断した。

10 [第 192 回調査会にて確認済み]

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。

11  
12 ~~③ ラット 184 日間経口投与試験 (要旨) (Bauer ら (1944) (JECFA (1990) 及~~  
13 ~~び EFSA (2018) で引用)~~

14 [第 192 回調査会にて確認済み]

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す。

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

石塚専門委員：

内容と経口ではないことを考えると、参考資料でよいかと思います。

## 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。

石塚専門委員：

ポリマーや難消化性の剤でおこる軟便は、体重減少や腸基質への影響が起こらなければ、毒性として取らなかつたと記憶しています。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で、Bauer ら (1944) 【32】 の知見は削除することとなりました。

横平専門委員：

確認しました、賛同します。

1  
2  
3  
4  
5

## ④ 参考資料

- a. マウス 4 週間経口投与試験 (Letzig ら (1943) ; JECFA (1990) にて引用)  
(再掲 1. (1))

[第 192 回調査会にて確認済み]

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.19)) 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でよろしいか）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 MC<sup>16</sup> の低分子加水分解生成物<sup>33</sup> 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。

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 12）【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

【第 193 回調査会にて確認済み】

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で、Letzig（1943）のマウス 4 週間経口試験（試験 V）の知見は参考資料として記載することになりました。参考資料として記載する理由の記載案を、ご議論を踏まえ修正（「マウスへの健康状態への影響」→「マウスへの影響」に修正）しましたので、ご確認をお願いします。

横平専門委員：

ご記載内容に同意いたします。

高須専門委員：

記載案でよろしいかと思えます。

<sup>33</sup> 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。

1  
2 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  
3 のの、MCの低分子加水分解生成物を投与し、マウスへの影響を確認した知  
4 見であることから、参考資料として記載する。

5  
6 マウス（各群 2 匹）に、ミルクと MC<sup>16</sup>の低分子加水分解生成物 331 g を  
7 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  
8 間摂取させ、体重を測定する試験が実施されている。

9 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。

10 Letzig（1943）は、本試験におけるマウスへの影響は、MC の低分子加  
11 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  
12 いる。（参照 12）【63】

13  
14 b. ラット 90 日間経口投与試験（McCollister ら（1973）；JECFA（1990）及び  
15 EFSA（2018）にて引用）~~（再掲③）~~

16  
17 [第 192 回調査会にて確認済み]

中江専門委員：

McCollister ら（1973）【34】が和文というのは、と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。

[第 192 回調査会時の記載]

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。

石塚専門委員：

毒性所見ではないと考えます。

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、毒性所見なのですか。

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。

石塚専門委員：

この軟便は毒性所見ではないと考えます。

横平専門委員：

NOAELは2,700 mg/kg 体重/日と思えます。

1

【第192回調査会時の記載】

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：

良いと思えます。

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。

石塚専門委員：

毒性所見ではないと考えます。

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、毒性所見なのですか。

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。

石塚専門委員：

この軟便は毒性所見ではないと考えます。

横平専門委員：

NOAELは2,700 mg/kg 体重/日と思います。

1

[第192回調査会時の記載]

中江専門委員：

表12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12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。Table2のデータとは違うのですね。

事務局より：

1) 表12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12の注釈に記載のとおり、本試験において、脳、心臓、肝臓、腎臓及び精巢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りません。

2) 表12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】の本文中に記載(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 ttest).)に基づき作成しております。Table2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。

石塚専門委員：

本文中に記載されている毒性所見のデータが論文内に提示されていないので、参考資料でも



よいと思いましたが（EFSA に引用されてはいますが）。もし掲載するとしても注意書きは必要かと思いましたが。

「本専門調査会は、」から始まる段落の記載も修正して良いかと思えます。

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で McCollister ら（1973）のラット 90 日間経口投与試験の知見は、参考資料とすることになりました。参考資料として記載する理由の記載案を作成したのでご確認お願いいたします。

[参考資料として記載する理由（案）]

以下の知見は、試験方法等の詳細が明確でなく、認められた所見が毒性所見として評価可能かの判断が難しいものの、複数粘度・複数濃度の MC 溶液を用いてラットの複数の臓器に対する影響を検査し、MC 摂取に起因する病変を確認しなかったことから、参考資料として記載する。

また、第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、以下のとおり記載を修正しました。

[修正点]

- 1) 表 12 に「毒性所見」として記載する内容は、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の二つのみとしました。
- 2) 10%投与群（低粘度）の雌雄、10%投与群（高粘度）の雄において、柔らかくかさ高い糞便が観察された点については、毒性所見の表ではなく、その他の所見として表 12 直下の本文に記載するよう修正いたしました。

横平専門委員：

参考資料の理由について異論はございません。

高須専門委員：

参考資料として記載する理由についての修正案を記載しました。McCollister ら（1973）のラット 90 日間経口投与試験の知見は、記載内容が不明確で毒性所見の判断が難しいことから、参考資料になっています。従って、表 12 に記載された所見は毒性所見として表でまとめず、文章で投与群に認められた所見としてまとめるのが適当と考えます。

[参考資料として記載する理由（案）]

以下の知見は、試験方法及び結果の詳細が明確でなく、認められた所見が毒性所見として評価可能かの判断が難しいものの、複数粘度・複数濃度の MC 溶液を反復経口投与した際のラットの複数の臓器に対する影響を検査した知見であることから、参考資料として記載する。

事務局より：

高須専門委員から作成いただいた参考資料として記載する理由についての修正案を記載することでよいかご確認をお願いします。また、ご意見を踏まえ、表 12 を削除し、表 12 に記載していた所見を文章中に記載しました。ご確認をお願いします。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、本知見である McCollister ら（1973）のラット 90 日間経口投与試験の知見を参考資料とする理由は、高須専門委員からいただいた案のとおり記載いたしました。

横平専門委員：

ご記載案に同意いたします。

以下の知見は、試験方法及び結果の詳細が明確でなく、認められた所見が毒性所見として評価可能かの判断が難しいものの、複数粘度・複数濃度の MC 溶液を反復経口投与した際のラットの複数の臓器に対する影響を調査した知見であることから、参考資料として記載する。

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 10 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 10 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 <sup>注</sup>	0	900	2,700	9,000	2,700	9,000

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25) 【19】

投与群で認められた所見は、以下のとおりである。

- ・ 10%投与群（低粘度）の雄において、剖検時の空腹時平均体重の減少及びいくつかの臓器の平均重量の減少<sup>34</sup>が認められた。
- ・ 10%投与群（低粘度）の雌雄、10%投与群（高粘度）の雌雄において、柔らかくかさ高い糞便が観察された。
- ・ 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。

McCollister 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）（参照

<sup>34</sup> 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。

1 17) 【37】、McCullister 及び Oyen (1954) 並びに McCullister (1961) に  
2 おいても報告されているとしている。(参照 32) 【34】

3 EFSA (2018) は、3%投与群 (2,700 mg/kg 体重/日) において、有害な  
4 影響は認められなかったとしている。(参照 25) 【19】

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

[第 193 回調査会時の記載]

事務局より：

本知見と同じ文献に記載されている McCullister ら (1973) 【34】 の④ b. ラット 90 日間経口投与試験の知見 (P.53~) は、参考資料とすることとなりました。本知見は、ラット 90 日間経口投与試験と比較すると、同様の試験方法をとっていますが、被験物質投与の影響が認められなかった点が異なります。本知見について、参考資料ではなく、評価に用いることでよいかご確認をお願いします。

横平専門委員：

「ラット 90 日間経口投与試験と比較すると、同様の試験方法をとっていますが、被験物質投与の影響が認められなかった点が異なります。」について、私の解釈として、「ラット 90 日間経口投与試験では、以下の 2 点が認められた：< 1 >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た、< 2 >10%投与群の雌雄において柔らかくかさ高い糞便がみられた。しかし、ラット 2 年間経口投与試験ではいずれの群もこれらの影響は認められなかった。この知見を評価に用いることでよいか？という問いでしょうか？

この私の解釈の通りであれば、以下のように考えます。

前回 192 回時には、90 日試験では、「いずれの投与群も毒性影響が出ていない可能性が高い」、2 年間試験は「いずれの投与群も毒性影響はない」と理解しました。90 日間文献は参考資料、2 年間試験は評価資料になると思います。ご提案に異論はございません。

高須専門委員：

90 日試験では試験内容や結果が不明瞭で毒性変化か否かを判断できないことが参考資料にした理由であると思います。2 年間の試験では毒性影響が認められなかったとなっておりますが、90 日試験と同様に参考資料とするのが適切かと思えます。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、本知見である McCullister ら (1973) 【34】 のラット 2 年間経口投与試験も参考資料とすることとなりました。参考資料として記載する理由については、b. ラット 90 日間経口投与試験と同様に、高須専門委員からいただいた案のとおり記載しております。ご確認をお願いします。

横平専門委員 (再掲)：

ご記載案に同意いたします。

8  
9 以下の知見は、試験方法及び結果の詳細が明確でなく、認められた所見

1 が毒性所見として評価可能かの判断が難しいものの、複数粘度・複数濃度  
2 の MC 溶液を反復経口投与した際のラットの複数の臓器に対する影響を検  
3 査した知見であることから、参考資料として記載する。  
4

5 Wistar ラット（雌雄、各群各 20 匹）に MC（粘度：15 mPa・s（低粘  
6 度）、400 mPa・s（中粘度）及び 4,000 mPa・s（高粘度）、メトキシ基含  
7 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  
8 が実施されている。  
9

10 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 <sup>注</sup>	0	500	2,500	500	2,500	500	2,500

11 注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25) 【19】  
12

13 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  
14 ていた。

15 そのほか、以下の所見が認められた。

- 16 ・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  
17 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  
18 が、被験物質投与に関連は認められなかった。

19 なお、摂餌量、体重、死亡率、血液学的検査、剖検時における血清中尿  
20 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  
21 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、  
22 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 32)

23 【34】  
24

#### 25 (4) 発がん性試験

26 ラット発がん性試験 (McCollister ら (1973) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018)  
27 にて引用) (再掲 (3) ④b、c~~③⑥~~)

28 Wistar ラット（雌雄、各群各 30 匹）に MC（粘度：10 mPa・s（低粘度）  
29 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  
30 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。  
31

1 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 <sup>注</sup>	0	500	2,500	500	2,500	500	2,500

2 注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25) 【19】

3  
4 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。

5 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  
6 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。

7 McCollister ら (1973) は、本試験の結果は、MC が腫瘍形成性を有しない  
8 ことを示しているとしている。(参照 32) 【34】

9 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  
10 はないと判断した。

11  
12 (5) 生殖発生毒性試験

13 北條専門参考人：

特に追加コメントはありません。

田中専門委員：

意見を反映して修正がなされているため、今回はその他コメントなどござい  
14 ません。

【第 192 回調査会にて確認済み】

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。

15  
16 ラット 3 世代生殖毒性試験 (Bauer 及び Lehman (1951) ; JECFA (1990) 及び  
17 EFSA (2018) にて引用) (再掲 1. (2))

18 【第 192 回調査会にて確認済み】

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えます。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F<sub>1</sub>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す。従って、現状の書式（生殖発生毒性試験の項では「(3)④（10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10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。

[第193回調査会にて確認済み]

事務局より：

- 1) 第192回調査会のご議論を踏まえ、Bauer及びLehman(1951)【37】のうち、90日間試験（試験Ⅱ）に係る記載を削りました。
- 2) 本知見は(3)反復投与毒性に記載しておりましたが、1)の修正に伴い、記載箇所を(5)生殖発生毒性試験に移動しました。

田中専門委員：

確認いたしました。

1

[第192回調査会にて確認済み]

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…」が適切と思えます。

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。

2

3

4

5

6

7

8

9

SDラット（雌雄、各群各5匹）に、MC<sup>20</sup>を表13のとおり投与群を設定して、約8か月間混餌投与した後、これらの雌雄（F<sub>0</sub>世代）を交配させ、得られたF<sub>1</sub>世代（雌雄、各群各5匹）に、表14のとおり投与群を設定して、離乳後約4か月混餌投与した後、F<sub>0</sub>世代と同様に交配させ、得られたF<sub>2</sub>世代（雌雄、各群各5匹）もF<sub>1</sub>世代と同様に混餌投与する試験（試験Ⅰ）が実施されている。

1 表 13 投与群の設定（試験 I（F<sub>0</sub> 世代））

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

2 注 1) 投与開始 42 日後より 0.5%に変更。

3 注 2) 換算値は、最終的な平均摂餌量として示されている。

4

5 表 14 投与群の設定（試験 I（F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代））

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

6

7 試験 I の結果、F<sub>0</sub> 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。  
 8 なお、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代の親動物の生殖能、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物の生育、F<sub>0</sub>  
 9 世代の親動物での剖検所見及び病理組織学的検査結果において、被験物質投  
 10 与の影響は認められなかった。（参照 17）【37】

11 本専門調査会は、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  
 12 性影響は認め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  
 13 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  
 14 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  
 15 体重/日と判断した。

16

[第 192 回調査会にて確認済み]

北條専門委員：

「試験 I の結果、」から始まる段落中、「F<sub>1</sub> 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「F<sub>0</sub> 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。

17

[第 192 回調査会にて確認済み]

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 F<sub>0</sub> 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 F<sub>0</sub> 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 F<sub>0</sub> 世代の生殖毒性及び F<sub>0</sub> の児動物（F<sub>1</sub> 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

~~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）~~

[第 192 回調査会にて確認済み]

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<sub>bw</sub> 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<sub>bw</sub>、ウサギで 0.5 mL/kg<sub>bw</sub> 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います。

#### 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 16 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/日とすることでよろしいでしょうか。

### [第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論で、以下の知見の各試験は削除することとなりました。

- ・ JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (Food and Drug Research Laboratories, Inc. (1973) 原著論文未確認)

ラット発生毒性試験、マウス発生毒性試験、ハムスター発生毒性試験、ウサギ発生毒性試験

- ・ JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (Cannon Labs, Inc. (1977) 原著論文未確認)

ラット発生毒性試験、マウス発生毒性試験

田中専門委員：

確認いたしました。

1  
2  
3  
4

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

[第 192 回調査会にて確認済み]

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/日とすることで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/日とすることでよろしいでしょうか。

5  
6  
7  
8

~~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)~~

[第 192 回調査会にて確認済み]

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/日とすることでよろしいでしょうか。

9  
10  
11  
12

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

[第 192 回調査会にて確認済み]

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/日とすることで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)~~

[第 192 回調査会にて確認済み]

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/日とすることでよろしいでしょうか。

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

[第 192 回調査会にて確認済み]

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/日とすることでよろしいでしょうか。

## (6) 毒性のまとめ

[第 192 回調査会時の記載]

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)

[第 193 回調査会にて確認済み]

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、毒性のまとめにおける、ラット 90 日間経口投与試験 (McCollister ら (1973)) の知見の記載を削除いたしました。なお、「生殖発生毒性については、」から始まる段落の修正箇所は、第 192 回調査会時に北條専門委員からいただいた記載案のとおり修正いたしました。ご確認をお願いいたします。

横平専門委員：

異論はございません。

田中専門委員：

確認いたしました。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論で、McCollister ら (1973) のラット 2 年間経口投与試験) の知見は参考資料となったため、反復投与毒性について、反復投与毒性試験の結果で NOAEL が得られなかった先例 (添加物評価書「炭酸カルシウム (第 2 版)」) を参考に、以下のとおり記載を修正しました。2. (3) 反復投与毒性の項の①及び②に関するご確認事項と合わせて、修正内容についてご確認をお願いします。(同様の修正案を、V. 食品健康影響評価においても記載しています。)

[添加物評価書「炭酸カルシウム (第 2 版)」II. 2. (3) ③反復投与毒性のまとめ (抜粋) ]

本委員会としては、参照した反復投与試験は、カルシウムの摂取が生体内のカルシウム又はその他のミネラルに与える影響を観察することを目的とした栄養学的な試験であり、標準的な毒性試験で行われるような投与群・対照群の設定、血液・血清生化学的検査や病理組織学的検査等を行わない計画で実施されている試験であると考え、したがって、参照した反復投与試験で観察された変化のみでは毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。

しかしながら、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムを投与した際に、体重増加の抑制、摂餌量の減少、飼料効率の低下及び各種ミネラルの体内レベ

ルへの影響が複数の知見で認められており、NOAEL の判断や量的な評価は行えないものの、必要量を大きく上回る量の炭酸カルシウムは生体に対して体重、摂餌及びミネラルの恒常性等に影響を与えるものと考えられた。

横平専門委員：

参考データはあるものの結論に至ることはできないというこれまでの議論がうまく記載されていると思います。ご記載案に同意いたします。

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

MC には遺伝毒性はないと判断した。

反復投与毒性については、参照した反復投与試験は全て一用量のみの試験であることから、毒性学的な意義を判断できず、これらの試験から NOAEL を求めることはできなかった。~~ラット 2 年間経口投与試験 (McCullister 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。~~

発がん性はないと判断した。

生殖発生毒性については、ラット 3 世代生殖毒性試験 (Bauer 及び Lehman (1951)) において、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、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、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。

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/日と判断した。

### 3. ヒトにおける知見

[第 192 回調査会にて確認済み]

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 (-OCH<sub>3</sub>=31.03) 25.0~33.0% を含む。」とありますが、通常、ヒトが口にするのはこれ

くらいなのでしょう。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  
9

(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 MC<sup>25</sup> (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 15 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。

表 15 各試験期間における試験食、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 摂取量 (g/日) <sup>注1</sup>	
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%) <sup>注2</sup>	10	8

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。

注 2) 試験食はゼリー状

10  
11  
12  
13  
14

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/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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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  
5 うな痛みは認められなかった。

6 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、  
7 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  
8 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  
9 状の MC が保持する水分に起因するとしている。（参照 30）【36】

10  
11 ~~（2）症例報告（Bauer（1945）；JECFA（1990）及びEFSA（2018）にて引用）~~

[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

13  
14 ~~（3）症例報告（Schweig（1948）；JECFA（1990）及びEFSA（2018）にて引用）~~

[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

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  
3

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

[第 192 回調査会にて確認済み]

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。

4  
5  
6

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

[第 192 回調査会にて確認済み]

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 でないのであれば、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しうる影響の追記もある方がよいように思います。）

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。

7  
8  
9  
10

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

健康成人 5 名 (男性、22~46 歳、体重：71~85 kg) に、通常食を 7 日間摂取 (対照期間) させた後、MC<sup>20、35</sup>250 mg/kg 体重/日<sup>36</sup> (17.75~21.25 g/人/日)

<sup>35</sup> 広く使用されている中粘度の食品グレードの MC を使用。

<sup>36</sup> 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 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  
2 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  
3 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  
4 摂取させた。

5 また、MC 8 g を添加した**ブドウ糖グルコース**溶液を用いて耐糖能を**確認する**  
6 試験を行い、対照期間及び投与期間の各最終日に 24 時間尿を採取した。

7 その結果、投与期間において以下の所見が認められた。

- 8 ・湿潤糞便重量（24 時間当たり）について、対照期間では平均値が 126 g であ  
9 ったのに比べて、投与期間では 258 g と有意に増加した。なお、乾燥糞便重  
10 量（24 時間当たり）は、対照期間の平均値 31.9 g に対し投与期間の平均値は  
11 56.7 g であった。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  
12 （乾燥糞便重量当たり）については、それぞれ平均値が 371 mmol/g から 204  
13 mmol/g、58  $\mu$ mol/g から 36  $\mu$ mol/g に有意に減少した。なお、これらの 24 時  
14 間総排泄量の平均値には有意な変化が認められなかった。
- 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に変化は認めなかった。
- 18 ・血清トリグリセリド濃度は 2 例で増加が観察されたが、5 例の平均値には有  
19 意な変化を認めなかった。
- 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**血糖値血液中グルコース濃度**及び  
23 血漿イ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  
24 に正常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 18、25、33）【16、19、66】

30 [第 193 回調査会にて確認済み]

朝倉専門委員：

Eastwood らの論文の結果のまとめ（箇条書きにしてある記述）について、いくつか気づいた点があります。

- ・1 つ目の項目では湿潤糞便重量に具体的な数値（126g vs 258g）を入れてはいかがでしょうか。
- ・3 つ目の血清コレステロール濃度は、有意な関連は見られていないので、血清コレステロール濃度には変化は認められなかった、と記述した方が良いでしょう。
- ・4 つ目の血清トリグリセリド濃度は、以下のように記述してはいかがでしょうか。「5 例中 2

例で、血清トリグリセリド濃度の有意な増加を認めたが、5 例の平均値には有意な変化を認めなかった。」

事務局より：

「・1つ目の項目では湿潤糞便重量に具体的な数値（126g vs 258g）を入れてはいかがでしょうか。」とコメントいただいたことに関連して、総揮発性脂肪酸濃度及び中性ステロール累の排泄量（乾燥糞便重量あたり）の数値も記載した方が宜しいでしょうか？

朝倉専門委員：

あまり文字文字した感じにならないようなら入れた方が良いでしょうと思います。

基本的には、“有意な差がある”との記述については、会議においても論文に数値は書かれていないのですか？と質問が出る可能性のある部分だと思います。

多田専門委員：

総揮発性脂肪酸濃度及び中性ステロール類の排泄量（乾燥糞便重量当たり）が有意に減少したことが記載されており、Estwoodら（1990）のTable 2の記載にある通りなのですが、これらの24時間の総量をみると、12.4 mmolから10.9 mmol、及び1.8 mmolから2.0 mmolであり、いずれも有意な変化ではありません。こうした結果が評価書案からも理解できるよう、乾燥糞便重量（24時間当たり）が、対照期間の平均値31.9 gに対し投与期間の平均値は56.7 gであった点についても簡潔に追記していただく方がよいと考えます。

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（乾燥糞便重量当たり）の記載の必要性についても、ご検討いただければと思います。

事務局より：

ご意見を踏まえて修正いたしました。多田専門委員からのご意見にあります、揮発性脂肪酸及び中性ステロール類の24時間総排泄量の変化が有意でない理由も記載しておりますが、記載の分量等についてもご確認をお願いします。

朝倉専門委員：

多田先生のご指摘に従い、修正された部分を確認しました。異議はございません。

澤田専門委員：

私も異論はありません。

多田専門委員：

新たにお送りいただいた評価書案につき、私からコメントさせていただいた部分につき追加で意見させていただきます。

- ・「～投与期間では258 g有意に増加した。」→「～投与期間では258 gと有意に増加した。」（と、を入れる）
- ・「～投与期間では258 gと有意に増加した。」のすぐ後に、「なお、乾燥糞便重量（24時間当たり）は、対照期間の平均値31.9 gに対し投与期間の平均値は56.7 gであった。」のような内容を記載していただく方が、理解がしやすいように思います。
- ・「なお、揮発性脂肪酸～」として追記いただいた部分は、「なお、これらの24時間総排泄量の平均値には有意な変化が認められなかった。」という程度の簡略的な書き方としていただくのはいかがでしょうか。ご検討下さい。

事務局より：

多田専門委員のご指摘を踏まえ、記載を再修正いたしました。ご確認をお願いします。

事務局より：

第193回調査会にて頂いた、「ブドウ糖」「グルコース」「糖」の用語が混在して

いるとのご指摘を踏まえ、ブドウ糖溶液を用いて耐糖能を確認する試験がブドウ糖負荷試験であることが分かるよう、記載を修正し、また、「血液中グルコース濃度」を「血糖値」に修正しました。

朝倉専門委員：

確認しました。ブドウ糖に関連する変更の部分、問題ないと思います。

松井専門委員：

「ブドウ糖」「グルコース」「糖」等混在が整理されていること確認しました。

1  
2  
3

### (3) 参考資料

【第 192 回調査会時の記載】

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。

【第193回調査会にて確認済み】

事務局より：

第192回調査会時でのご議論で、Hamiltonら（1988）【67】の知見は、試験Ⅰ及び試験Ⅱともに参考資料として記載することとなりました。

澤田専門委員：

確認しました。異論ありません。

朝倉専門委員：

参考資料としての記載で良いと思います。

1  
2 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  
3 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  
4 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  
5 記載する。  
6  
7 前後比較研究（Hamiltonら（1988）；JECFA（1990）及びEFSA（2018）に  
8 て引用）  
9 健常者<sup>37</sup>53名（18～70歳（平均27歳））に、プラセボ（ショ糖及びオレンジ  
10 ジ香料含有）19gを水8オンス（約227g<sup>38</sup>）とともに1週間服用させた後、  
11 条件<sup>39</sup>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  
12 （対照群9名、投与群20又は21名）に分け、MC（粘度：4000mPa・s、メ  
13 トキシ基含量：30%）を表16-1のとおり投与群を設定して1週間服用させ、  
14 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る前後比較研究  
15 （試験Ⅰ）が実施されている。  
16

<sup>37</sup> 1週間に3回以上の排便がある者。

<sup>38</sup> 1オンス28.349gとして算出した。

<sup>39</sup> 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）及び糞便の採取を1回以上できなかった者（1名）は試験から除外された。

1 表 16-1 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)

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

表 16-2 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)
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)

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

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。

<sup>40</sup> 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。

1           ・ 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  
2           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  
3           が少ないという傾向が認められた。  
4           Hamilton ら（1988）は、MC は排便回数及び糞便重量の増加に有効であり、  
5           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、  
6           忍容性があるとしている。（参照 18、25、34）【16、19、67】

7  
8           （４）ヒトにおける知見のまとめ  
9

【第 192 回調査会時の記載】

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

【第 193 回調査会にて確認済み】

事務局より：

第 192 回調査会でのご議論を踏まえ、まとめに Eastwood ら（1990）【66】の知見の摂取期間を追記しました。ご確認をお願いいたします。

澤田専門委員：

修正に異論ありません。

朝倉専門委員：

確認しました。良いと思います。

10  
11 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、糞便の重量及び  
12 排便回数の増加が認められたものの、MC 250 mg/kg 体重/日（17.75～21.25 g/人/  
13 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ったことから、ヒト  
14 が MC 250 mg/kg 体重/日を 23 日間摂取しても毒性影響は認められないと判断し  
15 た。

### 1 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

2

[第 193 回調査会にて確認済み]

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ると思います。「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は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ありません。

”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<sup>48)</sup>、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 44 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

[第 193 回調査会にて確認済み]

多田専門委員：

生産量統計調査に関連する記載箇所について、最新の対象年度についての調査結果として、令和 4 年度調査 (令和 5 年 3 月報告) の結果が既に公開されており、以下の資料を引用することが可能です。

- ・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

<[https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report\\_pdf/202224027A-sonota1.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202224027A-sonota1.pdf)>

評価書案において、最新の値を用い、関連部分の値を更新してはいかがかと思えます。ご検討下さい。

事務局より：

ご意見を踏まえ、本文及び脚注 36 の記載について、第 13 回令和 3 年度報告【追 15】及び第 13 回最終報告【追 16】を基に、令和 4 年度厚生労働科学研究の調査結果の数値に更新いたしました。ご確認をお願いします。

5

6

7

8

9

10

11

12

13

令和 4 年度厚生労働科学研究の「食品添加物生産量調査・香料使用量及び SPET 法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」の一部である、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では、令和元年度の MC の摂取量は、0.85 mg/人/日<sup>41</sup>であったと示している。なお、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下、「HPMC」という。) の摂取量は、1.51 mg/人/日であると示しており、MC の摂取量とあわせると 2.36 mg/人/日となる。(参照39)【追 16】

[第 193 回調査会にて確認済み]

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、一人当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。

<sup>41</sup> 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、令和元年度の MC の一人一日摂取量は、MC の全出荷量 (959,970 kg/年) 及び輸出量 (910,000 kg/年) を基に、国内向けの出荷量 (49,970 kg/年) を算出し、このうちの食品向け出荷量 (48,860 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 (49,000 kg/年) の 80%の値 (摂取量 (39,000 kg/年)) を令和元年人口 (12,600 万人) で除し、これを 1 日当たりに換算し推定している。(参照 35、39)【追 15、追 16】



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41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こと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、という考えであります。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

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当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ぐ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、あった方が良くと思います。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当たり 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 45 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 45 の記載でよいと思います。

多田専門委員：

脚注 45 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。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、脚注 45 の記載を「一人当たり」であることが分かるよう修正しました。ご確認をお願いします。

片桐専門委員：

特に追加意見はございません。

1

## 2 ② マーケットバスケット方式による摂取量調査

3 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 の撰  
4 取量は 0 mg/日と報告されている。（参照40）【75】

5

## 6 (2) 海外における推計

### 7 ① 米国

8 MC は、HPMC 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  
9 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  
10 て広く使用されている。（参照 2）【概要書】

11 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  
12 む。）に使用される MC 及び HPMC の合計消費量は、表 17 のとおりである。

表 17 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)<sup>42</sup>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<sup>43</sup>) と推定している。(参照 2、42、43、44) 【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 45) 【74】

## 2. 規格基準改正後の摂取量

規格基準改正要請者は、今次の要請は、「メチルセルロース」の使用量に関する規定を削除するものであることから、により使用基準が改正されると、一般食品への使用量の増加が考慮され、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、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、米国における MC 及び HPMC の合計一日摂取量である 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<sup>44</sup>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

<sup>42</sup> 2006 年 7 月 1 日時点での米国の人口 (参照 41) 【追 7】

<sup>43</sup> 米国人の体重は 60 kg を用いた。(参照 2) 【概要書】

<sup>44</sup> 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%、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 (増粘剤として) 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。(参照 2) 【概要書】。なお、日本プレミックス協会ホームページによると、「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」と定義づけられている。(参照 46) 【追 19】

1 頻回・多量に摂取する食品とは考えにくいいため、MCの使用制限を設けないことに  
2 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  
3 れるとしている。(参照 2)【概要書】

4 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  
5 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、  
6 過大な見積もりではあるが、1.1 mg/kg 体重/日<sup>45</sup>と推計した。

7

【第 193 回調査会時の記載】

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<sup>44</sup>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たとしている。

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<sup>44</sup>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たとしている。

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

<sup>45</sup> 医薬品添加物事典（2021）によると、日本において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二人一日当たり607.5 mgである。（参照 47）【追 12】

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、」などではいかがでしょうか。

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。

[193 回調査会時の記載]

事務局より：

規格基準要請者が概要書を修正し、MC をバター用以外のプレミックス製品にも用いることが明らかになりましたので、本文においては「バター用プレミックス製品」を「プレミックス製品」となるよう再修正しました。

朝倉専門委員：

承知しました。脚注 45 は日本における現状、ということだと思います。「MC を医薬品の添加物として・・・」の前に場所を加えて、「日本における、MC を医薬品の添加物として・・・」としてはいかがでしょうか。

事務局より：

ご意見を踏まえ脚注 45 を修正いたしました。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：

確認しました。問題ございません。

澤田専門委員：

朝倉先生のご意見に異論ありません。

多田専門委員：

朝倉先生からの「一日摂取量の推計等」に係るご意見を踏まえて、評価書案に反映された箇所についていずれも、異論ございません。

事務局より：

第 193 回調査会でのご議論を踏まえ、日本における MC の使用実態が米国と同様になる予想についての記載を削除しました。また、脚注 44 に「プレミックス」の用語の説明を記載しました。なお、「ドライミックス」については、事務局で確認したところ食品用途の定義に関する情報がなく、脚注 44 においてのみ記載されている用語であることも踏まえ、「ドライミックス」の用語の説明は記載しておりません。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員（再掲）：

確認しました。

片桐専門委員（再掲）：

特に追加意見はございません。

1

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48)【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49)【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50)【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、18)【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51、52)【追10、追11】

35

[第193回調査会にて確認済み]

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、15)【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53)【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、  
18 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、  
19 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  
20 mg/kg 体重/日であるとされている。(参照25)【19】

21

22 (4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

23 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。

## 1 V. 食品健康影響評価

2 「メチルセルロース」は、従来、食品に結合剤等の製造用剤の用途で使用され  
3 ており、その使用量（「メチルセルロース」を「カルボキシメチルセルロースカル  
4 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  
5 酸ナトリウム」の 1 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）  
6 につき、使用基準が設定されている。今般の食品健康影響評価の依頼は、「メチル  
7 セルロース」について、その使用基準を削るための規格基準の改正に係るもので  
8 ある。

9 MC は、*in vitro* 試験でのセルラーゼの影響や、ヒトが食物繊維の多い食事とと  
10 もに摂取することにより、低分子化等の物性変化が起こるものの実質的には全て  
11 糞便中に回収されることが報告されている。MC は唾液及び消化液中の酵素によっ  
12 て加水分解されにくくくいと考え、また、「メチルセルロース」由来の塩化メチル、  
13 塩化ナトリウム及びメタノールのばく露量は、「メチルセルロース」由来以外のば  
14 く露量と比べて十分に少ないと考えられることから、MC の安全性に関する評価を  
15 行うこととした。

16  
17 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ないと考えた。また、  
18 *in vitro* では酵素セルラーゼの影響により MC の粘度が変化するという結果や、ヒ  
19 トでは食物繊維が多い食事とともに MC を摂取すると溶解性や熱凝固性が変化し  
20 た MC 消化物が増加するという結果が得られており、腸管内で MC の物性が変化  
21 することは想定されるが、摂取した MC のほとんどは吸収されず糞便中に排泄さ  
22 れると考えた。

23 MC には遺伝毒性はないと判断した。

24 発がん性はないと判断した。

25 反復投与毒性について試験成績を検討した結果、参照した反復投与試験は全て  
26 一用量のみの試験であることから、毒性学的な意義を判断できず、これらの試験  
27 から NOAEL を求めることはできなかった。

28 生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、~~ラット 3 世代生殖発生毒性試験の結~~  
29 果に基づき、~~実験動物における MC の最小の NOAEL はラット 3 世代生殖毒性試~~  
30 験の結果に基づき、~~MC の NOAEL をを本試験の最高用量である 5% から算出~~  
31 し、~~雄で~~690 mg/kg 体重/日と判断した。

32 ヒトにおける知見について、本専門調査会は、MC 1.75～10 g/人/日を摂取させ  
33 る試験において、糞便の重量及び排便回数の増加が認められたものの、MC 250  
34 mg/kg 体重/日（17.75～21.25 g/人/日）を摂取させる試験では、毒性学的有害作  
35 用は認められなかったことから、ヒトが MC 250 mg/kg 体重/日を 23 日間摂取し  
36 ても毒性影響は認められないと判断した。

37 生産量統計調査に基づく推計では、令和元年度の日本人の MC 摂取量は 0.85

1 mg/人/日である。今次の使用基準改正に伴い、「メチルセルロース」の使用量に  
2 関する規定を削除することから、一般食品への使用量増加が考慮されるが、日本  
3 においても米国と同じ量が消費される可能性があると仮定し、過大な見積りでは  
4 あるが、日本における規格基準改正後の MC の一日摂取量を、過大な見積りでは  
5 あるが、米国における MC 及び HPMC の合計摂取量推計値である 1.1 mg/kg 体  
6 重/日と推計した。

7  
8 本専門調査会は、

9 (ア) 使用基準改正後の MC の摂取量は、過大な見積りではあるが、1.1 mg/kg  
10 体重/日であること

11 (イ) MC はほとんど吸収されないこと

12 (ウ) ヒトが MC 250 mg/kg 体重/日を 23 日間摂取しても毒性影響は認められな  
13 いこと、

14 (エ) ラット 3 世代生殖発生毒性試験 のにおいて最高用量のである5%から算出し  
15 たMCの摂取量である、雄で690 mg/kg 体重/日までは、実験動物において毒  
16 性影響が認められていないこと

17 から、「メチルセルロース」が添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念が  
18 ないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

19

北條専門委員：

実験動物における最小の NOAEL に関する記載について、修正案を作成しました。

[修正案]

(略)

反復投与毒性、生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、実験動物における MC の最小の NOAEL はラット 3 世代生殖毒性試験に基づく 690 mg/kg 体重/日と判断した。

(略)

(ウ) ヒトが MC 250 mg/kg 体重/日を 23 日間摂取しても毒性影響は認められないこと

(エ) ラット 3 世代生殖毒性試験の最高用量の 5%から算出した MC の摂取量である 690 mg/kg 体重/日までは、実験動物において毒性影響が認められないこと

(略)

朝倉専門委員：

まとめの項なので長くは書けないのだと思いますが、1日摂取量の推計で「過大な見積り」の“過大”がどの程度なのか全く分からないので、もう少し説明しても良いように思いました。修正案を作成しました。

【修正案】

生産量統計調査に基づく推計では、平成28年度の日本人のMC摂取量は $1.7 \times 10^{-2}$  mg/kg 体重/日である。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の使用実態が仮に特に基準の設けられていない米国と同様になるとすれば、日本においても米国と同じ量が消費される可能性があるかと仮定し、過大な見積りではあるが日本における規格基準改正後のMCの1日摂取量を米国におけるMCとHPMCの合計摂取量推計値である1.1 mg/kg 体重/日と推計した。

多田専門委員（再掲）：

生産量統計調査に関連する記載箇所について、最新の対象年度についての調査結果として、令和4年度調査（令和5年3月報告）の結果が既に公開されており、以下の資料を引用することが可能です。

- ・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

<[https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report\\_pdf/202224027A-sonota1.pdf](https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202224027A-sonota1.pdf)>

評価書案において、最新の値を用い、関連部分の値を更新してはいかがかと思います。ご検討下さい。

事務局より：

頂いたご意見等を踏まえ、食品健康影響評価の記載を修正しております。ご確認をお願いします。

朝倉専門委員：

確認しました。摂取量推計の部分の記述の修正、ありがとうございます。

北條専門参考人：

特に追加コメントはありません。

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 Cellulose : 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 : 食品添加物に関する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，穠山浩，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
- 5 【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
- 6 【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
- 7 【追 2】CAC (Codex Alimentarius Commission): General Standard for Food Additives, CODEX STAN 192-1995, Revision 2021: 173-4, 297, 299, 304, 374, 376, 388, 392, 394, 397, 399, 400, 404, 418, 422, 449, 491
- 8 【追 3】FDA (US Food and Drug Administration): 21CFR (Code of federal regulations Title21) Part 182 Subpart B §182.1480 Methylcellulose, e-CFR data is current as of June 5, 2023
- 9 【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
- 10 【追 4】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1, F2019C00125, 2019
- 11 【追 5】FSANZ (Food Standards Australia New Zealand):Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 16, F2019C00128, 2019
- 12 【63】Letzig E: Beitrag zur Frage Verdaulichkeit und Unschädlichkeit wassérlöslicher cellulosederivate. *Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel*, 1943; 85: 401-13
- 13 【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
- 14 【補 1】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
- 15 【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
- 16 【68】Bargen JA: A method of improving function of the bowel: The Use of methylcellulose. *Gastroenterology*, 1949; 13(4): 275-9
- 17 【37】Bauer RO, and Lehman AJ: Chronic toxicity studies on methylcellulose in rats, *J. Am. Pharm. Assoc*, 1951; 40(6): 257-260
- 18 【16】JECFA (FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives): Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. The 35th

---

meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series 26, 1990; 81-123

- 19 【補 2】厚生労働省：食品健康影響評価に係る補足資料の提出について，健全食基発 0904 第 1 号令和 5 年 9 月 4 日付け厚生労働省健康・生活衛生局食品基準審査課長事務連絡
- 20 【追 17】中央環境審議会大気・騒音振動部会有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会：塩化メチルに係る健康リスク評価について，41
- 21 【追 18】厚生労働省編：栄養素等摂取状況調査の結果，令和元年国民健康・栄養調査報告，2020 年 10 月
- 22 【追 19】食品安全委員会：添加物評価書「ポリビニルアルコール」．2023 年 6 月
- 23 【追 20】 Françot P and Geoffroy P: Methanol in fruit juices, fermented beverages, alcohols and spirits. Rev. Ferment. Ind. Aliment. 1956; 11: 279-87
- 24 **【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: 373-6**
- 25 **【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**
- 26 **【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)
- 27 **【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**
- 28 **【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**
- 29 **【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**
- 30 **【36】 Tainter ML: Methyl cellulose as colloid laxative. Experimental Biology and Medicine, 1943; 54: 77-79**
- 31 **【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**
- 32 **【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**
- 33 **【66】 Eastwood MA, Brydon WG, and Anderson DMW: The effects of dietary methylcellulose in man. Food Addit Contam, 1990; 7(1): 9-19**
- 34 **【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**
- 35 **【追 15】 令和 3 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」：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13回令和3年度報告, 令和4年3月  
~~36 【追15】 令和3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」: 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13回令和3年度報告, 令和4年3月~~

~~38 【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~~

39 【追16】 令和4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)「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」分担研究「食品添加物生産量調査・香料使用量及びSPET法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」: 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13回最終報告, 令和5年3月

40 【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

41 【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)

42 【70】 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2004: 1, 22, 28-9, 30, 35-9, 70

43 【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

44 【72】 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2007: 31-2

45 【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

~~46 【追19】 日本プレミックス協会ホームページ:  
<http://www.premix.org/wonderful/what.html> (アクセス日: 2023/10/25)~~

47 【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

48 【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

49 【14】 FAO (Food and Agriculture Organization) and WHO (World Health



- 
- Organization): 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
- 50 【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
- 51 【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
- 52 【追 11】 JECFA(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Cross-Linked Sodium Carboxymethyl Cellulose. WHO Food Additives Series 50, 2002
- 53 【18】 EC(European Commission): Reports of the Science Committee for Food (Thirty-second series). Food-Science and techniques,1994