

(案)

添加物評価書

メチルセルロース

令和6年(2024年)1月
食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>.....	2
<食品安全委員会委員名簿>.....	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>.....	2
要 約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 名称等.....	6
3. 化学式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 製造方法.....	6
7. 安定性.....	7
8. 起源又は発見の経緯.....	7
9. 我が国及び諸外国等における使用状況.....	7
10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 体内動態.....	10
2. 毒性.....	17
3. ヒトにおける知見.....	26
III. 一日摂取量の推計等.....	30
1. 現在の摂取量.....	30
2. 規格基準改正後の摂取量.....	31
IV. 我が国及び国際機関等における評価.....	32
1. 我が国における評価.....	32
2. 国際機関等における評価.....	32
V. 食品健康影響評価.....	34
<別紙：略称>.....	36
<参照>.....	37

<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4日	補足資料の接受
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
2024年1月30日	第927回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（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	

（2023年10月1日から）

高須 伸二（座長）	高橋 智
石塚 真由美（座長代理 第一順位）	田中 徹也
横平 政直（座長代理 第二順位）	中江 大
朝倉 敬子	前川 京子

伊藤 清美
伊藤 裕才
片桐 諒子
澤田 典絵

増村 健一
松井 徹
森田 明美

<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）

<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）

<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）

要 約

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

「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あっては、それぞれの使用量の和）に関する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、「メチルセルロース」の使用基準を削るための規格基準の改正に係るものである。

メチルセルロース（以下「MC」ともいう。）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もに摂取することにより物性変化が起こるものの、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。MCは唾液及び消化液中の酵素によって加水分解されにくく、また、「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ノールのばく露量は、「メチルセルロース」以外からのばく露量と比べて十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールの安全性に関する評価は行わず、MCのみの安全性に関する評価を行うこととした。

評価に用いた試験成績等は、MCを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、ヒトにおける知見等に関するものである。

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、*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の物性が変化する事は想定されるが、摂取したMCのほとんどは吸収されず糞便中に排泄されると考えた。

MCには遺伝毒性はないと判断した。

また、発がん性はないと判断した。

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。

生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット3世代生殖毒性試験の結果に基づき、MCのNOAELを最高用量である5%から算出し、690 mg/kg 体重/日と判断した。

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

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 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 日間摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

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 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」の使用量に関する規定を削除することにより、一般食品への使用量増加が考慮されることから、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として仮定し、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 の一日摂取量を、米国における MC 及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下「HPMC」という。）の合計摂取量推計値と同じ値である 1.1 mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会は、MC には遺伝毒性がなく、ADI を設定できると判断した。そして、

- (ア) 使用基準改正後の MC の摂取量は、過大な見積もりではあるが、1.1 mg/kg 体重/日と推計されること
- (イ) MC はほとんど吸収されないこと
- (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ていないこと
- (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ていないこと

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、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

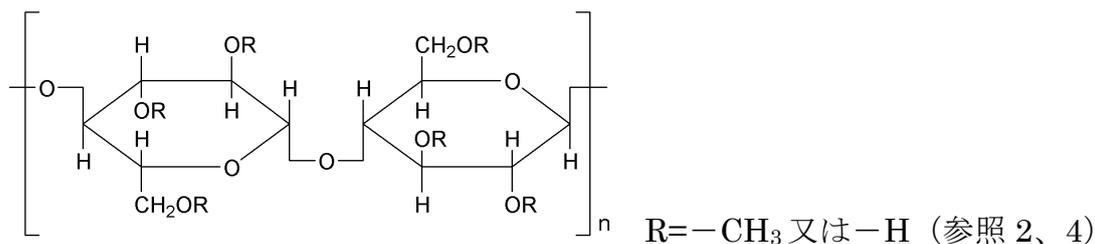
製造用剤（結合剤等）（参照1、2）

2. 名称等

和名：メチルセルロース¹

英名：Methyl Cellulose（参照 1、2、3）

3. 化学式²



4. 分子量

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

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れている MC⁴は、2%水溶液の濃度の動粘度⁵が 4 mm²/s～110,000 mm²/s の範囲のものであり、分子量は約 1 万～約 50 万程度であると説明している。（参照 2）

5. 性状等

「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（-OCH₃=31.03）25.0～33.0%を含む。」、性状は「本品は、白～類白色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）規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）

6. 製造方法

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

¹ CAS 登録番号：9004-67-5

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

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

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

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

説明している。

高純度パルプを出発原料とし、水酸化ナトリウムと処理することでアルカリセルロースとした後、塩化メチルと反応させることで、粗メチルセルロースを得る。その後、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、粉砕する。(参照 2、5)

7. 安定性

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定である。」と説明している。(参照 2、6)

8. 起源又は発見の経緯

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うとしたのが初めとされている」との記載がある。(参照 4)

9. 我が国及び諸外国等における使用状況

(1) 我が国における使用状況

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)

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、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)

(2) 諸外国等における使用状況

① コーデックス委員会

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、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) に従って使用できる物質とされている。(参照7)

② 米国における使用状況

MC は、一般に安全とみなされる (GRAS) 物質であり、GMP の下での使用が認められている。(参照8)

③ 欧州連合 (EU) における使用状況

MC は、一部の食品⁶を除き、一般食品に GMP の下で使用することができ、

⁶ EU 域内で使用が認められている食品添加物及びその使用条件を規定した欧州議会・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

広い範囲の食品に必要量⁷の使用が認められている。(参照9)

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

MC は、GMP に従って使用できる物質とされている。(参照10、11)

10. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

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、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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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、「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している。(参照1)

表1 「メチルセルロース」の使用基準改正案

(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あっては、それぞれの使用量の和が食品の2.0%以下でなければならない。</u>

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)、並びに乳幼児向けの食品(乳幼児向けの特別医療目的用食品を含む))

⁷ 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。

II. 安全性に係る知見の概要

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（参照12、13）。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（参照13、14）。Informatics（1972）は、Letzig（1943）（参照12）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ている（参照15）。また、FAO/WHO 食品添加物専門家会議（JECFA）（1990）は、Bargen（1949）（参照16）並びに Bauer 及び Lehman（1951）（参照17）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、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18）

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）、「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）、メタノールは中高粘度品⁸で定量下限（10ppm）以下になるとしている（参照19）。

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、多量の熱水による洗浄工程、その後の乾燥、粉碎工程において殆ど揮発により除去され（参照2）、「メチルセルロース」中の残留量は定量下限（0.1ppm）以下とされている（参照19）。

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ノールのばく露量は、それぞれ 6.1×10^{-6} mg/人/日⁹、 7.5×10^{-1} mg/人/日¹⁰及び 6.1×10^{-4} mg/人/日¹¹となり、「メチルセルロース」以外からのばく露量（塩化メチル： $2.1 \times$

⁸ 「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」以外からのばく露量の 10^4 分の1未満と推計され、十分に少ないと考えられる。

⁹ 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）

¹⁰ 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）

¹¹ 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）

10⁻² mg/人/日¹²、¹³、塩化ナトリウム：9.7 g/人/日¹⁴、メタノール：129 mg/人/日¹⁵) と比べて、十分に少ないと考えられる⁸。

以上より、本専門調査会は、MCは唾液及び消化液中の酵素によって加水分解されにくく、また、「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ノールのばく露量は、「メチルセルロース」以外からのばく露量と比べて十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールの安全性に関する評価は行わず、MCのみの安全性に関する評価を行うこととした。

1. 体内動態

(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% MC¹⁶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¹⁷を20°Cで測定する試験を行った。なお、測定は、希釈直後及び希釈液をインキュベータ温度で24時間作用させた後に行った。

その結果、各0.25% MC溶液の相対粘度は表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

¹² 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 m³/日、体重を50 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 µg/kg 体重/日と計算されるとしている。この値を体重50 kgで換算すると、平均値として2.1×10⁻² mg/人/日と推計される。なお、食事からのばく露量は2 µg/kg/日未満としており、この値を国民平均体重55.1 kgで換算すると、1×10⁻¹ mg/人/日未満と推計される。(参照20)

¹³ 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)

¹⁴ 「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 mg/人/日であり、食塩相当量(ナトリウム量(mg)×2.54/1,000)では、9.7 g/人/日とされている。(参照21)

¹⁵ メタノールの現在の1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)

Françot and Geoffroy (1956) は、メタノールが果実ジュースに12~680 mg/L(平均141 mg/L)、各種果実酒に平均32~452 mg/L含まれるとしている(参照23)。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 g/人/日、小児で18.2 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 g/人/日、小児で1.0 g/人/日である。(参照21)

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 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 mg/人/日、小児で3.77 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×141 (mg/L) + 「アルコール飲料」の摂取量×1.2 (mg/mL)

¹⁶ 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。

¹⁷ 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。

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 ^{注1)}	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 ^{注2)}	2.02	1.95

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

注 2) 0.5% MC を希釈するために用いた炭酸ナトリウム溶液含有溶液は、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% MC¹⁶ 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¹⁷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 3 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 3 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 ^{注)}	2.10	2.09

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

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

③ 酵素調剤 Filtragol¹⁸による MC 分解の確認試験（試験Ⅲ）

0.5% MC¹⁶ 水溶液を 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¹⁷を 20℃で測定する試験を行った。なお、インキュベータ温度での作用時間を 6 日後まで延長した。

その結果、各 0.25% MC 溶液の相対粘度は表 4 のとおりであり、0.5% MC 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 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 4 各 0.25% MC 溶液の相対粘度（試験Ⅲ）

0.25% MC 溶液		20℃での相対粘度		
		希釈直後	24 時間後	6 日後
溶液 D	0.5% MC 水溶液 + 2% Filtragol 抽出水 ^{注)}	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% Filtragol 抽出水は、2 g の Filtragol を 100 mL の水とともに 1 時間放置し、それをろ過することによって得られもの。この抽出水の相対粘度は 1.01 であった。

Letzig (1943) は、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は、0.5% MC 溶液が 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までにしか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は、MC の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。

¹⁸ 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。

④ 糞便抽出水による MC 分解の確認試験（試験Ⅳ）

0.5% MC¹⁶ 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¹⁷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 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。

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 ^{注)}	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 24 時間後の溶液 G 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 24 時間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、食物と一緒に摂取された MC は、まったく変化せずに腸を通過することはなく、その水溶液は少なくとも腸内でその粘ちゅう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、分解生成物の動物による部分的吸収も考慮に入れられるかどうか不明であるとしている。

Letzig (1943) は、①～④の試験結果から、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はなく、腸内細菌のセルラーゼの作用により、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）

(2) 吸収、代謝、排泄（ラット）(Bauer 及び Lehman (1951) ; JECFA (1990) 及び

EFSA (2018) にて引用)

SD ラット¹⁹ (各群雄 1 匹、雌 2 匹) に、基礎飼料と MC²⁰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²¹。

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)²²では、対照群の雌 (3.71±2.80 mg)²²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²³、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) の吸収が阻害された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)

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

SD ラット²⁴ (雌雄、各群 3 匹) に、メトキシ基を ¹⁴C で標識した MC²⁵ (粘度 : 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 (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) は、毎日、投与前に 6 時間絶食した。

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、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 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。

試験 I の結果、心臓、腎臓、消化管、肝臓、肺、と体²⁶、皮膚及び体毛中の放

¹⁹ 本試験に用いた SD ラットの体重は、55~116 g であった。

²⁰ 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。

²¹ 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。

²² 13 週間の平均値±標準偏差

²³ 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。

²⁴ 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。

²⁵ 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。

²⁶ 個体から臓器を取り除いた残りの部分のこと。

放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 $102.2 \pm 2.7\%$ ²⁷であった。投与後 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。呼気中の二酸化炭素では、放射活性は検出されなかった。

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。

Braun ら (1974) は、本試験の結果から、粘度 $3,300 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の¹⁴C]MC を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 ¹⁴C 標識断片が吸収されたことに起因する可能性があるとしている。(参照24)

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。(参照25)

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

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 (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ている。

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

²⁷ 平均±標準偏差

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

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て、乾燥させた糞便を沸騰水で処理し、MCを凝固させた後、可溶性の干渉物質を除去し、ろ過後、冷水で処理してMCを溶解させた冷水ろ液中のメトキシ基量を測定した²⁸。

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10g/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50g/日に増加した場合（試験番号4）では65.6%に減少し、ブラン50g/日を1か月摂取した後、食事を通常食及びブラン50g/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、MC5gの場合（試験番号9）では約97%²⁹であり、MC9.8gの場合（試験番号10）では約86%²⁹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MC由来メトキシ基量も併せて測定された。冷水抽出ろ液に回収される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²⁹、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。また、ギ酸の排泄については、被験者Aは、午後10時にMC10gを摂取した翌朝の最初の検体からは2.00mg/L、MC摂取3時間後及び17時間後の検体からはそれぞれ2.25mg/L及び8.00mg/Lが検出された。さらに翌朝の検体では2.00mg/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4.47mg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（4.52g）の0.1%以下であったとし

²⁸ MC中のメトキシ基量は、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。

²⁹ 本専門調査会において、Machleら（1944）のFig 1から読み取った値。

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、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 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 が回収された。

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、尿中メタノール濃度が対照期間中の尿中メタノール濃度を上回ることにはなかった。

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、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。(参照 13)

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

健全な成人 25 名 (男性 23 名、女性 2 名) に MC (Methocel® 65HG³⁰) 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 96 時間までの糞便を採取し、メトキシ基量を測定した³¹。その結果、摂取した量のほぼ全て (97%) が 96 時間以内に糞便中に排泄された。(参照 14、15)

(6) 体内動態のまとめ

本専門調査会は、MC は、腸管内でセルロースとメタノールに加水分解されないと考えた。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、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 のほとんどは吸収されず糞便中に排泄されると考えた。

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

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

³⁰ 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)

³¹ 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。

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)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA92、TA94、 TA98、TA100、 TA1535、 TA1537)	最高用量 70 mg/plate	陰性 ^{注1} (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Ishidate ら (1984) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照28、18、25)
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2)	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Prival ら (1991) (参照29)
	宿主経路試験	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1530、G46) (宿主：ラット)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日 単回強制経口投与 5,000 mg/kg 体重/ 日 5日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照 18、25)
		酵母菌 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)	最高用量 475 mg/kg 体重/ 日	陰性 ^{注2}	

		(宿主：ラット)	単回強制経口投与		
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与		
染色体異常 (<i>in vitro</i>)	染色体異常試験	ヒト胎児肺細胞 (WI-38 細胞)	最高用量 8,000 µg/mL 代謝活性化系非存在下	陰性 ^{注2}	JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照 18、25)
		チャイニーズハムスター繊維芽細胞 (CHL 細胞)	最高用量 4.0 mg/mL 代謝活性化系非存在下、24 及び 48 時間連続処理	陰性 ^{注1}	Ishidate ら (1984) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 (参照 28、18、25)
染色体異常 (<i>in vivo</i>)	染色体異常試験	ラット (骨髄)	最高用量 475 mg/kg 体重/日 単回強制経口投与	陰性 ^{注2}	JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照 18、25)
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	原著論文未確認 (参照 18、25)
	優性致死試験	ラット (雄)	最高用量 475 mg/kg 体重/日 単回強制経口投与	陰性 ^{注2}	JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用 ; Litton Bionetics (1974) 原著論文未確認 (参照 18、25)
			5,000 mg/kg 体重/日 5 日間連続混餌投与	陰性 ^{注2}	原著論文未確認 (参照 18、25)

注1) EFSA (2018) は、Ishidate ら (1984) について、試験結果が定性的に示されているのみであり、試験結果の詳細が示されていないと指摘している。(参照 25)

注2) EFSA (2018) は、Litton Bionetics (1974) について、試験が実施された時点では許容範囲内であるが、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している。(参照 25)

遺伝毒性のまとめ

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ことから、本専門調査会は、MCには遺伝毒性はないと判断した。

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 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いる (参照 25)。

(2) 急性毒性

MC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。

(3) 反復投与毒性

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

ラット (系統不明) (雌雄、各群各 5 匹) に、表 8 のとおり MC²⁵ (Methocel[®]、粘度 : 4,000 mPa・s) の投与群を設定して、95 日間混餌投与する試験が実施されている。

表 8 用量設定

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

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25)

その結果、認められた所見は以下のとおりである。

- ・摂餌量及び体重増加量は、MC投与群の雌において、対照群に比べてそれぞれ 12%及び 14%減少した。
- ・胃の相対重量は、MC投与群の雌雄において、対照群に比べて 15%増加した。なお、その他の臓器³²の相対重量は、明らかな差異は認められなかった。

³² 心臓、肝臓、脾臓及び腎臓

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った。

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、おそらく摂餌量の減少に起因しているとしている。(参照30)

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。

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

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

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 ^{注1}
mg/kg 体重/日換算 ^{注2}	0	400 mg/kg 体重/日混餌 + 900 mg/kg 体重/日水溶液 (合計 1,300 mg/kg 体重/日)

注1) 原著において、MC の摂取量は約 436 mg/日であり、その内訳は混餌摂取により 125 mg/日、飲水により 311 mg/日であったとしている。(参照 31)

注2) EFSA (2018) による換算値。(参照 25)

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、対照群と比べて差は認められなかった。

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

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。

③ 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))

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。

マウス（各群 2 匹）に、ミルクと MC¹⁶ の低分子加水分解生成物³³ 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）

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

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。

SD ラット（雌雄、各群各 10 匹）に、表 10 のとおり 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%）の投与群を設定して、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 ^注	0	900	2,700	9,000	2,700	9,000

注）EFSA（2018）による換算値。（参照 25）

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³⁴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つ

³³ 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。

³⁴ 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。

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 17）、McCollister 及び Oyen（1954）並びに McCollister（1961）においても報告されているとしている。（参照 32）

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

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

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。

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

表 11 投与群の設定

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

注）EFSA（2018）による換算値。（参照 25）

その結果、各投与群において発生した腫瘍の型及び数は対照群と類似していた。

そのほか、以下の所見が認められた。

- ・投与群の最終平均体重並びに投与 12、18 及び 24 か月後に実施した剖検

で得た各臓器重量について、いくつか有意差を示したものが散見されたが、被験物質投与に関連は認められなかった。

なお、摂餌量、体重、死亡率、血液学的検査、剖検時における血清中尿素窒素濃度及びアルカリホスファターゼ活性、肉眼所見並びに病理組織学的検査において、被験物質投与の影響は認められず、また、試験期間中、全ラットの外観は正常であり、異常な行動は認められなかった。(参照 32)

(4) 発がん性

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

Wistar ラット (雌雄、各群各 30 匹) に、表 12 のとおり 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%) の投与群を設定して、2 年間混餌投与する試験が実施されている。

表 12 投与群の設定

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

注) EFSA (2018) による換算値。(参照 25)

その結果、各投与群において、腫瘍発生率の増加は認めなかった。

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

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

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

(5) 生殖発生毒性

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

SD ラット (雌雄、各群各 5 匹) に、表 13 のとおり MC²⁰ の投与群を設定して、約 8 か月間混餌投与した後、これらの雌雄 (F₀ 世代) を交配させ、得られた F₁ 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、F₀ 世代と同様に交配させ、得られた F₂ 世代

(雌雄、各群各 5 匹) も F₁ 世代と同様に混餌投与する試験 (試験 I) が実施されている。

表 13 投与群の設定 (試験 I (F₀ 世代))

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

注 1) 投与開始 42 日後より 0.5%に変更。

注 2) 換算値は、最終的な平均摂餌量として示されている。

表 14 投与群の設定 (試験 I (F₁ 及び F₂ 世代))

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

試験 I の結果、F₀ 世代の親動物において摂餌量の有意な増加が認められた。なお、F₀ 及び F₁ 世代の親動物の生殖能、F₁ 及び F₂ 世代の児動物の生育、F₀ 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、被験物質投与の影響は認められなかった。(参照 17)

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/日と判断した。

(6) 毒性のまとめ

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。

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

(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、表 15 のとおり MC²⁵ (粘度 : 4,000 mPa・s) を含む試験食 (フレーク状又はゼリー状) を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) ^{注1}	
対照期間	0 g/日	0	80
試験期間	5 g/日 (構成 : MC 35%、ブラン 65%)	1.75	5
	10 g/日 (構成 : MC 35%、ブラン 65%)	3.5	13
	5 g×2/日 (構成 : MC 35%、ブラン 61.5%、酸化マグネシウム 3.5%)	3.5	11
	5 g×2/日 (構成 : MC 45%、ブラン 45%、酸化マグネシウム 10%)	4.5	16
	5 g×2/日 (構成 : MC 90%、酸化マグネシウム 10%)	9.0	33
	5 g×2/日 (構成 : MC 100%) ^{注2}	10	8

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

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うな痛みは認められなかった。

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、

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、コロイド状のMCが保持する水分に起因するとしている。(参照 30)

(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、MC250 mg/kg 体重/日^{20, 35, 36} (17.75~21.25 g/人/日) 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 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摂取させた。

また、MC 8 g を添加したブドウ糖溶液を用いて耐糖能を確認する試験を行い、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。

その結果、投与期間において以下の所見が認められた。

- ・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。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) については、それぞれ平均値が 371 mmol/g から 204 mmol/g、58 μ mol/g から 36 μ mol/g に有意に減少した。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。
- ・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 時間から 49 時間へごくわずかに増加した。
- ・血清コレステロール濃度に変化は認めなかった。
- ・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 例の平均値には有意な変化を認めなかった。
- ・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。
- ・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。
- ・ブドウ糖負荷試験における投与 1 時間後の血糖値及び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、臨床学的に正常な変動範囲内であった。
- ・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。
- ・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認められなかった。

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れなかったとしている。(参照 18、25、33)

³⁵ 広く使用されている中粘度の食品グレードの MC を使用。

³⁶ 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。

(3) 参考資料

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。

前後比較研究 (Hamilton ら (1988) ; JECFA (1990) 及び EFSA (2018) にて引用)

健常者 53 名³⁷ (18~70 歳 (平均 27 歳)) に、表 16-1 のとおりプラセボ (シヨ糖及びオレンジ香料含有) 19 g を水 8 オンス (約 227 g³⁸) とともに 1 週間服用させた後、条件³⁹を満たす 50 名 (男性 6 名及び女性 44 名、18~70 歳) を無作為に 3 群 (対照群 9 名、投与群 20 又は 21 名) に分け、MC (粘度 : 4000 mPa・s、メトキシ基含量 : 30%) の摂取群を設定して 1 週間服用させ、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 (試験 I) が実施されている。

表 16-1 試験 I の用量設定

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)

また、慢性便秘の患者 149 名 (男性 14 名及び女性 135 名、18~70 歳) に、表 16-2 のとおりプラセボ (シヨ糖及びオレンジ香料含有) 19 g を水 8 オンス (約 227 g³⁸) とともに 1 週間服用させた後、条件⁴⁰を満たす 59 名 (男性 3 名及び女性 56 名) を無作為に 4 群 (各群 14 又は 15 名) に分け、MC (粘度 : 4000 mPa・s、メトキシ基含量 : 30%) 摂取群を設定して 10 日間服用させ、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 (試験 II) が実施されている。

³⁷ 1 週間に 3 回以上の排便がある者。

³⁸ 1 オンス 28.349 g として算出した。

³⁹ 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。

⁴⁰ 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。

表 16-2 試験Ⅱの用量設定

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)

試験Ⅰの結果は以下のとおりであった。

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

また、試験Ⅱの結果は以下のとおりであった。

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

Hamilton ら (1988) は、MC は排便回数及び糞便重量の増加に有効であり、健常者及び便秘患者を対象とした本件において、MC は副作用がほとんどなく、忍容性があるとしている。(参照 18、25、34)

(4) ヒトにおける知見のまとめ

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/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た。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 現在の摂取量

(1) 我が国における推計

① 生産量統計調査に基づく推計

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⁴¹であったと示している。なお、HPMC 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36)

② マーケットバスケット方式による摂取量調査

1985 年のマーケットバスケット方式による摂取量調査において、MC の摂取量は 0 mg/日と報告されている。(参照37)

(2) 海外における推計

① 米国

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リーサプリメント用のカプセル基剤、錠剤の結合剤又はコーティング剤として広く使用されている。(参照2)

米国における一般食品用及び医薬品用（ダイエタリーサプリメント用を含む。）に使用される MC 及び HPMC の合計消費量は、表 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

⁴¹ 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、36)

量 (7,000 t) を米国の人口 (298,444,215 人)⁴²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⁴³) と推定している。
(参照 2、39、40、41)

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 42)

2. 規格基準改正後の摂取量

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ことから、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、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⁴⁴は、一部の健康食品・可食フィルム等の特別な用途を除くと、プレミックス製品が多く、いずれも頻回・多量に摂取する食品とは考えにくいため、MC の使用制限を設けないことにより、食品として食される際の添加量としては、大きく増加しないことが予測されるとしている。(参照 2)

本専門調査会は、規格基準改正要請者の説明は妥当と考え、現在の米国における MC 及び HPMC の合計一日消費量を規格基準改正後の MC の一日摂取量とし、過大な見積もりではあるが、1.1 mg/kg 体重/日⁴⁵と推計した。

⁴² 2006 年 7 月 1 日時点での米国の人口 (参照 38)

⁴³ 米国人の体重は 60 kg を用いた。(参照 2)

⁴⁴ 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)。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 43)。また、規格基準等改正要請者は、サラダドレッシング用ドライミックスについて、「使用時に油脂等を加えることでサラダドレッシングとなる、食品原料、調味料、添加物を配合した粉体」と説明している。

⁴⁵ 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一人一日当たり 607.5 mg である。(参照 44)

IV. 我が国及び国際機関等における評価

1. 我が国における評価

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。

2. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

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知見が望まれるとしている。(参照45)

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 (modified cellulose) 4種のグループ ADI として0～30 mg/kg 体重/日と設定されている。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 値を超えても良いとしている。(参照46)

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 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、設定された ADI 値を超えても良いとしている。(参照47)

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必要があるとしている。(参照2、18)

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 は特定しないとされている。(参照48、49)

(2) 米国における評価

規格基準改正要請者は、MC は 21CFR Part 182 (§ 182.1480) において、

GRAS 物質として位置付けられており、そのため、さらなる MC の安全性評価等を行われていないとしている。(参照 2、15)

(3) 欧州における評価

1992 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は、5 種の加工セルロース (MC、HPC、HPMC、エチルメチルセルロース及び CMC-Na) について、第 35 回 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ついては、引き続き注視するとされている。(参照 50)

2018 年、EFSA において、MC を含む複数のセルロー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、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、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 mg/kg 体重/日であるとされている。(参照 25)

(4) オーストラリア及びニュージーランドにおける評価

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。

V. 食品健康影響評価

「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あっては、それぞれの使用量の和）に関する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、「メチルセルロース」の使用基準を削るための規格基準の改正に係るものである。

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もに摂取することにより物性変化が起こるものの、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。MCは唾液及び消化液中の酵素によって加水分解されにくく、また、「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ノールのばく露量は、「メチルセルロース」以外からのばく露量と比べて十分に少ないと考えられることから、塩化メチル、塩化ナトリウム及びメタノールの安全性に関する評価は行わず、MCのみの安全性に関する評価を行うこととした。

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、*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の物性が変化する事は想定されるが、摂取したMCのほとんどは吸収されず糞便中に排泄されると考えた。

MCには遺伝毒性はないと判断した。

また、発がん性はないと判断した。

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。

生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、ラット3世代生殖毒性試験の結果に基づき、MCのNOAELを最高用量である5%から算出し、690 mg/kg 体重/日と判断した。

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 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日間摂取しても毒性影響は認められないと判断した。

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 mg/人/日である。今般の使用基準改正に伴い、「メチルセルロース」の使用量に関する規定を削除することにより、一般食品への使用量増加が考慮されることか

ら、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 の一日摂取量を、米国における MC 及び HPMC の合計摂取量推計値と同じ値である 1.1 mg/kg 体重/日と推計した。

本専門調査会は、MC には遺伝毒性がなく、ADI を設定できると判断した。そして、

- (ア) 使用基準改正後の MC の摂取量は、過大な見積もりではあるが、1.1 mg/kg 体重/日と推計されること
- (イ) MC はほとんど吸収されないこと
- (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ていないこと
- (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ていないこと

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、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと判断した。

<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

<参照>

- 1 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 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 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 川西徹，穂山浩，河村葉子，佐藤恭子：第 9 版食品添加物公定書解説書，廣川書店，2019
- 5 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 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 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 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 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 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand): Australia New Zealand Food Standards Code Standard 1.3.1, F2019C00125, 2019
- 11 FSANZ (Food Standards Australia New Zealand):Australia New Zealand Food Standards Code Schedule 16, F2019C00128, 2019
- 12 Letzig E: Beitrag zur Frage Verdaulichkeit und Unschädlichkeit wassérlöslicher cellulosederivate. *Zeitschrift für Untersuchung der Lebensmittel*, 1943; 85: 401-13
- 13 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 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 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 Barga JA: A method of improving function of the bowel: The Use of methylcellulose. *Gastroenterology*, 1949; 13(4): 275-9
- 17 Bauer RO, and Lehman AJ: Chronic toxicity studies on methylcellulose in rats, *J. Am. Pharm. Assoc*, 1951; 40(6): 257-260
- 18 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 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，健生食基発

-
- 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 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 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 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 Françot P and Geoffroy P: Methanol in fruit juices, fermented beverages, alcohols and spirits. *Rev. Ferment. Ind. Aliment.* 1956; 11: 279-87
- 24 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 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 Merck: 64670 Sigma-Aldrich Methocel®65HG
<https://www.sigmaaldrich.com/JP/ja/product/sigma/64670> (アクセス日：2023/03/-7)
- 27 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 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 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 Tainter ML: Methyl cellulose as colloid laxative. *Experimental Biology and Medicine*, 1943; 54: 77-79
- 31 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 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 Eastwood MA, Brydon WG, and Anderson DMW: The effects of dietary methylcellulose in man. *Food Addit Contam*, 1990; 7(1): 9-19
- 34 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 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 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

-
- 37 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
- 38 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)
- 39 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2004: 1, 22, 28-9, 30, 35-9, 70
- 40 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
- 41 SRI Consulting: CEH Marketing Research Report Cellulose Ethers. The Chemical Economics Handbook, 2007: 31-2
- 42 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
- 43 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)
- 44 日本医薬品添加剤協会編集 : 医薬品添加物事典 2021, 薬事日報社, 2021 : 661
- 45 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
- 46 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
- 47 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
- 48 WHO (World Health Organization): Evaluation of certain food additives, Fifty-ninth report of the JECFA. WHO Technical Report Series 913, 2002: 9-11
- 49 JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives): Cross-Linked Sodium Carboxymethyl Cellulose. WHO Food Additives Series 50, 2002
- 50 EC (European Commission): Reports of the Science Committee for Food (Thirty-second series). Food-Science and techniques, 1994