

成分名	結晶セルロース
英 名	Microcrystalline cellulose
CAS No.	9004-34-6
収載公定書	日局 EP NF
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/9004-34-6

【投与経路】 経口投与 一般外用剤 経皮 舌下適用 直腸腔尿道適用 歯科外用及び口中用

【用途】 安定(化)剤、滑沢剤、基剤、結合剤、懸濁(化)剤、コーティング剤、糖衣剤、軟化剤、賦形剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、流動化剤

ヒト及び動物実験の毒性データからは、結晶セルロースが GMP に従って生産される食品に使用される時には、結晶セルロースの摂取がヒトへの毒性を示唆するとの証拠はない。微小粒子は吸収される可能性があり、その程度はミクロン以下の粒子が多くなるほど大きくなると認識されているが、ラットにおける最近の研究では結晶セルロースが吸収されることを実証したデータはないにも関わらず当委員会は予防的措置として5 μ 以下の粒子径を有するものの含量を制限するよう規格を改定した。また、委員会は、これらの規格にあった結晶セルロースの1日許容摂取量(ADI)は規定できないと保留している。

■ 単回投与毒性

被験物	動物種	投与経路	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	文献
Cellan 300	ラット(雄)	経口	>3,160 mg/kg	Pallotta, 1959
Cellan 300	ラット(雄)	腹腔内	>3,160 mg/kg	Pallotta, 1959
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	経口	>5,000 mg/kg	Freeman, 1991a
Avicel RCN-15	ラット(雄,雌)	皮内	>2,000 mg/kg	Freeman, 1991b
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	経口	>5,000 mg/kg	Freeman, 1996d
AAvicel AC-815	ラット(雄,雌)	皮内	>2,000 mg/kg	Freeman, 1996e
Avicel AC-815	ラット(雄,雌)	吸入(4時間)	>5.35 mg/L	Signorin, 1996

■ 反復投与毒性

■ ラット

① 雄ラットに種々のセルロースを 0.25, 2.5 又は 25%の割合で食餌に混合して3ヶ月間投与したが、発育及び糞便排泄量に変化はなく、消化管にも病理組織学的な異常は認められなかった。¹⁾ (Frey et al., 1928)

② ラットに通常のセルロース、乾燥結晶セルロース又は結晶セルロースゲルを 30%の割合で食餌に混入し72週間投与した。外観、一般行動には異常はなかった。結晶セルロースゲルを与えた雄では対象群に比し体重は重く、また肝及び腎の重量も重かった。食餌効率、生存率及び血液学的検査は全ての群で類似していた。組織形態学的には、結晶セルロース群の雌で腎尿細管の萎縮性石灰化が所々に認められた以外著変はなかった。腫瘍発生頻度には各群間に差はなかった。¹⁾ (Hazleton Labs, 1963)

③ 雄ラットに結晶セルロースを 0.5 又は 10%の割合で食餌に混入して8週間投与した。発育に変化は認められなかったが 10%群では体重がやや低下した。血液学的及び血液生化学的所見には異常なく、血中及び糞便中のビタミン B1 レベルも対照群と変わらなかった。¹⁾ (Asahi Chemical Industry Co., 1966)

④ ラット(ウィスター系)に、粒子サイズの異なる 4 種の結晶セルロースの混合物を食餌に混入し、50%添加群で

は30日間、10%添加群では90日間投与した。10%群では摂餌量は対照群と変わらなかったが体重増加の抑制が見られた。体重減少は3～4週後から始まった。しかし、6週目と13週目に同群でのみ実施した血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査結果には異常は見られなかった。剖検時の所見では幾匹かのラットでは胃は膨張し、内部に大量の食餌が滞留していた。また、肝及び腎の絶対重量ならびに脳重量比は増加したが、組織病理学的な異常は認められなかった。50%群では摂餌量の著しい増加にも拘わらず、かなりの体重増加の抑制が見られた。当群では最終日にセルロース染色色素を結晶セルロースの5%に相当する量を添加して与え、各臓器への染色粒子の取り込みを組織学的に検索したが、染色繊維は認められなかった。¹⁾(Ferch, 1973a,b)

⑤ 雄ラット(Sprague-Dawley系)に酸洗浄セルロースを0, 5, 10又は20%の割合で食餌に混入して投与し、17日間以上にわたって栄養バランス試験を連続3回実施した。10及び20%群ではMg及びZnの吸収は有意に低下した。組織病理学的所見としては消化管の細胞分裂活性が増加し、特に十二指腸及び空腸の小腸腺上皮細胞に好中球数の増加が見られた。¹⁾(Gordon et al., 1983)

⑥ ラットに330mg/kgの結晶セルロースを混入した食餌を6ヶ月間与え、臓器組織を病理学的に検索したが結晶セルロース投与による影響は観察されなかった。¹⁾(Yartsev et al., 1989)

⑦ ラット(Sprague-Dawley Crl:CB (SD) BR)を用い、結晶セルロース(Avicel)を陽性対照としてセルロース繊維であるCellulonの約13週間にわたる短期毒性試験を実施した。ラットにセルロース繊維を0, 5又は10%の割合で食餌に混入し自由に摂取させた。摂餌量はセルロース繊維投与群で増加したが、体重には変化はなかった。血液学的及び臨床化学検査では結晶セルロース5%群の雌でヘマトクリット値の上昇が見られたが用量反応性はなかった。組織形態学的な検査ではいずれの群においても結晶セルロース投与による影響はみられなかった。¹⁾(Schmitt et al., 1991)

⑧ ラット(Crl:CD(R) BR/VAF/Plus)に、Avicel RCN-15を食餌1kg当り0, 25000又は50000mgを混入した餌を90日間与えた。結晶セルロースの1日摂取量は計算上、体重1kg当り雄では3769mg、雌では4446mgであった。投与群の中には血涙、血様鼻漏の見られるものもあったが意義ある変化とは考えられなかった。投与初期には摂餌量の増加が見られたが、体重には影響はなかった。血液学的、臨床化学的検査及び臓器重量にも投与による影響はなかった。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓器組織の病理所見においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。¹⁾(Freeman, 1992a)

⑨ ラット(Sprague-Dawley CD)に、Avicel CL-611(結晶セルロース85%、カルボキシメチルセルロースナトリウム15%)を食餌1kg当り0, 25000又は50000mg混入した餌を90日間与えた。週毎に平均した高用量群の試験物質1日摂取量は雄では2768-5577mg/kg体重、雌では3673-6045mg/kg体重であった。雄では体重に影響はみられなかったが、雌では摂取カロリー減少に起因する体重増加の抑制が見られた。Avicel投与による特記すべき異常は見られなかった。剖検時の臓器重量では、高用量群の雄の副腎及び低用量群の雌の脳及び腎の絶対重量に変化が見られたが投与に起因するものとは思われなかった。消化管や回腸の腸間膜リンパ組織を含む臓器組織の病理学的所見においても結晶セルロースの影響を示唆するものはなかった。¹⁾(Freeman, 1994a)

⑩ ラット(Sprague-Dawley CD)に1日当り0, 500, 2500又は5000mg/kg体重の結晶セルロース(粒子径中央値6 μ m)を25%懸濁液として90日間強制経口投与した。投与期間中に死亡例はなかった。投与に関連した所見としては糞便の色調が希薄になったが、これは毒性に起因するものではない。摂餌量、体重、臓器重量、肉眼所見及び血液学的、血液化学的検査には毒性学的な有意な変化は認められなかった。また、5000mg/kg群においても投与に起因する病理組織学的な変化は認められず、微小血栓や肉芽腫性炎症病変もなかった。¹⁾(Kotkoskie et al., 1996)

ウサギ

ウサギに 5mg/kg の結晶セルロースを 1 週間に 2 回、10 週間静注した。肺には重篤な結晶の塞栓症が見られた。赤血球数、白血球数、血液像、赤血球の浸透圧抵抗、血清総ビリルビン、血清タンパク及びその分画等の臨床検査値には変化はなかった。ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、GOT、GPT には多少の影響が見られた。肝及び腎の機能検査では実質的な障害又は微小循環への影響を示唆する所見はなかった。結晶セルロースを動脈内に注入した際には末梢への血液供給、血圧及び心拍数に影響が見られた。²⁾ (Moritz et al., 1979)

■ 遺伝毒性

種々の結晶セルロースの製品を用いての試験結果は以下の通りである。¹⁾

被験物	試験	試験系	濃度 $\mu\text{g}/\text{plate}$	結果
Avicel RCN-15	復帰突然変異	サルモネラ菌	50-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
Avicel AC-815	復帰突然変異	サルモネラ菌、大腸菌	10-5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
Avicel RCN-15	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	100-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
Avicel CL-611	前進突然変異	マウスリンパ腫細胞	125-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
Avicel RCN-15	不定期 DNA 合成	ラット初代培養肝細胞	10-1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
Avicel RCN-15	小核誘発	マウス骨髓多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel PH101	小核誘発	マウス骨髓多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性
Avicel CL-611	小核誘発	マウス骨髓多染性赤血球	経口 5000 mg/kg	陰性

■ 癌原性

該当文献なし

■ 生殖発生毒性

- ① ラットに、通常のセルロース(対照群)、結晶セルロースの粉末又はゲルを 30%の割合で食餌に混入して与え、3世代にわたって繁殖に及ぼす影響を検討した。カロリーのない非栄養物質の大量投与は繁殖率を低下させた。生仔数も比較的少なく、全ての世代において生仔の全身状態及び母獣の授乳行動は良くなく、新生仔は小さく且つ弱々しかった。また、協調運動にも異常が見られた。結晶セルロースゲルを投与した群では全ての世代で肝重量の増大を来した。病理組織学的には全ての世代の雌に腎の異常(皮質の凹み、時には拡大や区域化)が認められた以外、他の臓器組織には異常はなかった。催奇形性は認められなかった。¹⁾ (Hazelton Labs, 1964)
- ② 妊娠ラット(Sprague-Dawley CD)に、粒子サイズの異なる 4 種の結晶セルロースの混合物を 0, 2.5, 5 又は 10%の割合で食餌に混入し、妊娠 6 日目から 15 日にわたる 10 日間投与し、21 日目に屠殺した。投与群では用量依存的な吸収胚の増加、性比の変化及び水晶体混濁の可能性が示唆されたが、意義ある解釈には至らず、著者は催奇形性はないと結論した。¹⁾ (Ferch, 1973a,b)
- ③ 妊娠ラットにセルロース、小麦ふすま又はグアーガムを 5, 10 又は 15%の割合で食餌に混入して投与した。グアーガムを 10%以上投与した群では母体の体重増加は抑制され、一部の母獣を 16 日目に屠殺し胎仔を観察したが化骨化が抑制されていた。また、5 及び 10%群で仔を生ませ離乳期まで生育させた生仔の生存率は、セルロース又は小麦ふすま群では 100%であったがグアーガム群では低下した。³⁾ (Olejeme et al., 1992)
- ④ 妊娠ラット(Crl:CD(R) BR VAF/Plus)に Avicel RCN-15 を食餌 1kg 当り 0, 25000 又は 50000mg 混入した餌を妊娠 6 日目から 15 日まで自由に摂取させた。高用量群では投与期間中の摂餌量が多かった。妊娠 20 日目に屠殺した結果、着床数、吸収胚、生仔数等に異常は見られなかった。また、胎仔の外表、内臓及び骨格異

常についても検索したが試験物質の影響はみられなかった。¹⁾(Freeman, 1992b)

⑤ 妊娠ラット(Charles River Sprague-Dawley CD)に Avicel CL-611 を食餌 1kg 当り 0, 25000 又は 50000mg 混入した餌(夫々1日 2.2g/kg 及び 4.6g/kg 体重に相当)を妊娠 6 日目から 15 日まで自由に摂取させた。投与期間中の摂餌量は有意に増加した。妊娠 20 日目に屠殺して検討した項目は上記(Freeman, 1992b)と同じであるが、試験物質投与による胎仔への影響は見られなかった。胎仔の性比にも変化なく、眼にも異常は認められなかった。¹⁾ (Freeman, 1994b)

■ 局所刺激性

- ① ウサギ(New Zealand White)の眼に Avicel RCN-15 を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾ (Freeman, 1991c)
- ② ウサギ(New Zealand White)の皮膚に Avicel RCN-15 を 4 時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1991d)
- ③ ウサギ(New Zealand White)の眼に Avicel AC-815 を投与した結果、極微小ながら刺激性が認められた。¹⁾ (Freeman, 1996a)
- ④ ウサギ(New Zealand White)の皮膚に Avicel AC-815 を 4 時間閉塞性接触後の判定で、皮膚への刺激性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1996b)

■ その他の毒性

抗原性

- ・モルモット(Hartley)に Avicel RCN-15 を局所投与しても感作性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1991e)
- ・モルモット(Hartley)に Avicel AC-815 を局所投与しても感作性はなかった。¹⁾ (Freeman, 1996c)

その他

ラット(Sprague-Dawley)の気管支内に 15mg のセルロース、石英又は生理食塩水を投与した後、1-30 日後に気管支肺胞洗浄液(BAL)を採種し、肺を摘出した。投与初日の BAL 中の細胞、蛋白及び乳酸脱水素酵素(LDH)は、セルロース及び石英投与群で有意に上昇した。細胞数及び蛋白濃度はセルロース群の方が石英群よりも高かった。投与 3 日後でも酸リン酸酵素(AP)及び LDH は有意に上昇していた。リン脂質濃度は石英群の方が高かった。7 日後には BAL 中の成分に差は認められなくなった。セルロース投与初日には白血球遊走を伴った炎症性変化が、1 週間後には間質や肺胞に浮腫や細胞浸潤が認められ、貪食されたセルロースは多核異物型巨細胞中に存在していた。投与 1 カ月後には肺胞の隔壁が拡大し、間質、肺胞及び細気管支には線維化が、リンパ節の洞には組織球増殖が見られた。石英投与群では炎症反応は更に広範囲に及び、著しい線維化が 1 カ月後に見られた。培養腹腔マクロファージにセルロースを暴露しても LDH の放出は認められなかったが、石英を暴露した際には膜に傷害が認められた。セルロース塵は肺にとっては細胞毒である。⁴⁾ (Adamis et al., 1997)

■ ヒトにおける知見

誤用

- ・ペンタゾシン誤用例では肺肉芽腫に加え、注射部位及び右室内心内膜にも肉芽腫を認めた。主要な血管病変は血栓症であった。¹⁾ (Tomashefski et al., 1981)
- ・ペンタゾシンの静注への誤用(恐らくは 6 ヶ月間以上)で致死性の肺肉芽腫を来した。¹⁾ (Zeltner et al., 1982)
- ・誤って錠剤を静注した時の添加物(タルク、ステアリン酸マグネシウム及び結晶セルロース)について、33 名の静

注薬物耽溺者死亡例の組織で調べた。結晶セルロースは 21 例に、タルクは 31 例に検出され、中には肉芽種病変に関連するものもあった。¹⁾(Kringsholm & Christoffersen, 1987)

その他

① 便秘治療用の精製セルロース添加食を用いた臨床研究で有害作用は見られなかった。18 名の子供に食用セルロースを 3 ヶ月間投与し、唯一認められた変化は腸運動の亢進であり、下痢及びその他の消化管症状は認められなかった。¹⁾(Frey et al., 1928)

② 男女各 8 名のボランティアに、結晶セルロースの粉末又はゲル(15%水溶液)を補助食として 1 日 30g を 6 週間投与し、その後 2 週間休薬した。外観、体重等に変化はなく、殆どの者は膨満感及び軽度の便秘を訴えた。血液学的、血液生化学的検査に異常は見られず、肝又は腎機能障害を示唆する所見もなかった。尿検査も正常であった。糞便中のセルロース排泄量は試験中に 5-8 倍増加したが、細菌叢には変化は見られなかった。¹⁾(Hazelton Labs, 1962)

③ 8 名の男性健常者に、結晶セルロースを補助食として 1 日 30g を 15 日間投与した。投与期間中キシロースの吸収は抑制されたが、131I-トリオレインの吸収には影響なかった。糞便中の細菌叢にも変化なく、血液化学検査にも異常はなかった。尿、血液及び糞便中のビタミン B1 レベルにも変化はなかった。¹⁾(Asahi Chemical Industry Co., 1966)

④ 3 名の男性に低繊維食を与えたところ、ミネラルバランスに変化を来したので 1 日 10g のセルロース繊維の食事への添加を主張している。¹⁾(Ismail-Beigi et al., 1977)

⑤ 11 名の女性に結晶セルロース(40g)を含む種々の食物繊維を与え、ビタミン A(1 日必要量の約 60 倍)の吸収に及ぼす影響を検討した。食物繊維はすべて 9 時間以上にわたってビタミン A の吸収を促進した。¹⁾(Kasper et al., 1979)

⑥ 健常な少女にセルロース(21g)添加食を与えたところ、血清 Ca、P 及び Fe 濃度が低下し、高繊維食の投与は好ましくないことを示唆した。¹⁾(Godara et al., 1981)

⑦ 妊娠又は授乳中でない女性に結晶セルロースを 5g 投与したが、鉄の吸収を抑制するようには思われなかった。¹⁾(Gillooly et al., 1984)

⑧ 12 名の男性に種々の起源を有する繊維を食事と共に 4 週間摂取させた。血清中のコレステロール、中性脂肪及び遊離脂肪酸レベルは、基本食摂取後もセルロース繊維食(セルロース 90%、ヘミセルロース 10%を含有)摂取後も変らなかった。LDL-コレステロールの増加は有意であったが、VLDL-及び HDL-コレステロール並びに HDL/(VLDL+LDL)コレステロール比には変化なかった。¹⁾(Behall et al., 1984)

⑨ 4 名の男性及び 6 名の女性に α -セルロースを 1 日 15g を添加した食事を与えた同様の実験でも血清の総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール及び HDL/総コレステロール比に変化は認められなかった。¹⁾(Hillman et al., 1985)

⑩ 11 名の男性に 1000kcal 当り 7.5g のセルロースを添加した食事を 4 週間与え、Ca、Mg、Mn、Fe、Cu 及び Zn のミネラルバランスへの影響を検討したが、セルロース添加の影響は見られなかった。但し、セルロース繊維の起源については明示されていない。¹⁾(Behall et al., 1987)

⑪ 22 名の II 型糖尿病患者を用いてグアーガムと結晶セルロースの二重盲検クロスオーバー試験を行い、代謝制御及び血清脂質に及ぼす影響を検討した。各試験で試験物質は 1 日 15g を 2 週間投与し、その後 1 日 5g を 10 週間投与した。結晶セルロースの空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン、血清の HDL-コレステロール、中性脂肪、Zn、フェリチン及び尿中 Mg 排泄量へ及ぼす影響は見られなかった。¹⁾(Niemi et al., 1988)

⑫ 27-48 歳の 20 名の女性に 1 日 20g のセルロースを 3 ヶ月間投与し、インドール-3-カルビノールのエストロゲン代謝に及ぼす影響を検討した。食事がまずくて何名かは脱落したが、著者らは高繊維食を与えた群のエストロ

ゲン代謝には変化なかったことを示唆している。¹⁾(Bradlow et al., 1994)

⑬ 胆汁酸排泄の多い患者各 20 名に結晶セルロース又はトウモロコシデンプンを夫々1 日5gを投与した。糞便中への胆汁酸排泄の正常化は前者では最初の1ヶ月で95%,2ヶ月で100%に見られたが、後者では1ヶ月で65%,2ヶ月で80%しか正常化しなかった。⁵⁾ (Paniagua et al., 1996)

⑭ 健康人ボランティア10人に食物繊維(グアーガム、イスパゲール又は結晶セルロース)を補助食として1回5gを添加した食餌を与えた24時間後に基本食を与え検討した結果、いずれの群でも胃内容物空き時間及び食物の消化管内通過時間には影響なかった。ガス産生と関連のある症状が前2者の繊維群では認められたが、結晶セルロース群ではこれらの症状は少なかった。⁶⁾ (Bianchi & Capurso, 2002)

引用文献

1) Greig JB. WHO Food Additive Series No.40. Microcrystalline Cellulose. The forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). Wld Hlth Org. Geneva 1998.

(accessed ; June 2003, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je03.htm>)

2) Moritz KU, Grisk A, Schroder LW, Siegmund W, Hegewald G, Konigstedt B, et al. Acute and subchronic experiments on the effects of microcrystalline cellulose on various pharmacological and biochemical parameters in mongrel rabbits. *Nahrung* 1979; 23: 611-20

3) Olejeme U, Knight EM, Johnson AA, Adkins JS. Effects of different types and levels of dietary fiber on fetal development of rats. *FASEB J* 1992; 6: A1941

4) Adamis Z, Tatrai E, Honma K, Ungvary G. In Vitro and In Vivo Assessment of the Pulmonary Toxicity of Cellulose. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 137-41

5) Paniagua M, Valdes L, Cendan A, Castro R. Effect of microcrystalline cellulose on the excretion of total biliary acids in feces. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996; 26: 173-6

6) Bianchi M, Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, orocaecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis* 2002; 34 Suppl 2: S129-33