

(案)

添加物評価書

二炭酸ジメチル

2018年2月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
<審議の経緯>	4
<食品安全委員会委員名簿>	4
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	4
要 約	5
I. 評価対象品目の概要	6
1. 用途	6
2. 主成分の名称	6
3. 分子式及び構造式	6
4. 分子量	6
5. 性状等	6
6. 製造方法	6
7. 安定性	7
(1) DMDC の安定性	7
(2) 飲料に残存する DMDC 関連化合物	8
8. 起源又は発見の経緯	12
9. 諸外国における使用状況	12
(1) コーデックス委員会	12
(2) 米国における使用状況	12
(3) 欧州連合 (EU) における使用状況	12
(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況	13
10. 国際機関等における評価	13
(1) JECFA における評価	13
(2) 米国における評価	13
(3) 欧州における評価	14
(4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価	16
11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要	16
II. 安全性に係る知見の概要	16
1. 体内動態	19
(1) 二炭酸ジメチル (DMDC)	19
(2) メタノール	19
(3) カルボメトキシ化合物 (CMC)	25
(4) 炭酸エチルメチル (MEC)	27
(5) カルバミン酸メチル (MC)	28
(6) 炭酸ジメチル (DMC)	33
(6) 体内動態のまとめ	33
2. 毒性	34

1	(1) DMDC	34
2	(2) メタノール.....	46
3	(3) カルボメトキシ化合物 (CMC)	51
4	(4) 炭酸エチルメチル (MEC)	52
5	(5) カルバミン酸メチル (MC)	54
6	(6) 炭酸ジメチル (DMC)	78
7	(7) ヒトにおける知見.....	79
8	(8) 毒性試験のまとめ.....	79
9	Ⅲ. 一日摂取量の推計等	80
10	Ⅳ. 食品健康影響評価.....	80
11	<別紙1：略称>	81
12	<参照> 参考資料一覧.....	82
13		

1 <審議の経緯>

2018年1月11日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価
について要請(平成30年1月11日厚生労働省発生食0111
第1号)、関係書類の接受

2018年1月16日 第680回食品安全委員会(要請事項説明)

2018年2月9日 第164回添加物専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

4 (2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

5

6 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

7 (2017年10月1日から)

石井 邦雄
伊藤 清美
伊藤 裕才
宇佐見 誠
梅村 隆志
佐藤 恭子
祖父江 友孝
高須 伸二
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
戸塚 ゆ加里
西 信雄
北條 仁
松井 徹
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

石塚 真由美
杉山 圭一 (かび毒・自然毒等専門調査会専門委員)
中江 大

8

9

要 約

殺菌料として使用される添加物「二炭酸ジメチル」(CAS 登録番号 4525-33-1) 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。

評価に供した試験成績は、二炭酸ジメチル (DMDC) のほか、DMDC の加水分解物であるメタノール、飲料中成分との反応生成物であるカルボメトキシ化合物 (CMC)、炭酸エチルメチル (MEC) 及びカルバミン酸メチル (MC)、並びに製造時の副生成物である炭酸ジメチル (DMC) を被験物質とした遺伝毒性、急性毒性、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。

事務局より：

本項目「要約」は、「IV. 食品健康影響評価」を記載した後、追記いたします。

1 I. 評価対象品目の概要

佐藤専門委員：
特段意見はございません。

2

3 1. 用途

4 殺菌料（参照 1）【第 680 回食品安全委員会諮問資料】

5

6 2. 主成分の名称

7 和名：二炭酸ジメチル（DMDC¹）

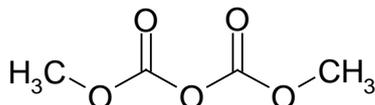
8 英名：Dimethyl dicarbonate

9 CAS 登録番号：4525-33-1（参照 1）【第 680 回食品安全委員会諮問資料】

10

11 3. 分子式及び構造式

12 $C_4H_6O_5$



14

15 （参照 1、2、3）【第 680 回食品安全委員会諮問資料、37 JECFA (1990)、41
16 EU 規則 231/2012 (2012)】

17

18 4. 分子量

19 134.09²（参照 1、3）【第 680 回食品安全委員会諮問資料、41 EU 規則 231/2012
20 (2012)】

21

22 5. 性状等

23 今般、厚生労働省に「二炭酸ジメチル」の添加物としての指定及び規格基準の
24 設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「二炭酸ジメチ
25 ル」の成分規格案では、含量として、「本品は、99.8%以上を含む。」、性状とし
26 て、「本品は、無色の液体である。」とされている。（参照 4）【概要書】

27

28 6. 製造方法

29 指定等要請者は、添加物「二炭酸ジメチル」の製造方法を「クロロギ酸メチル
30 をトルエンに溶解した後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて、DMDC を生成した
後、相分離を行い、蒸留精製する」としている（図 1）。（参照 4）【概要書】

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

² 37 JECFA (1990)の規格では分子量 139.09 とされている。

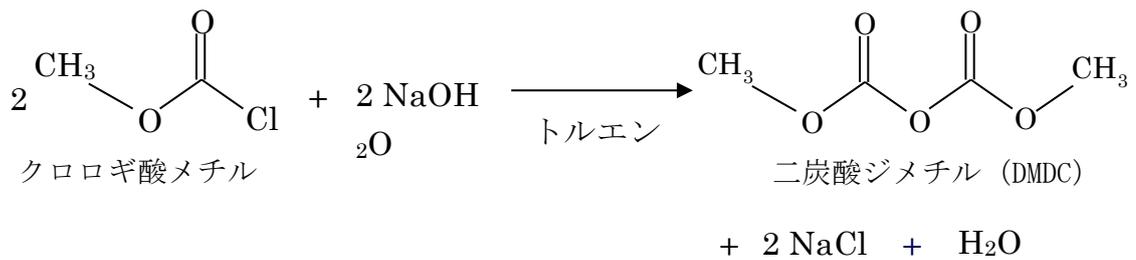


図1 DMDCの製造方法

7. 安定性

(1) DMDCの安定性

指定等要請者は安定性試験を実施し、DMDCは、出荷時容器に密閉した状態では20～30℃で1年間は安定であるとしている。(参照5)【46 LANXESS社内資料(Koch(2008))】

DMDCは飲料(清涼飲料水、アルコール飲料)中で速やかにメタノール及び二酸化炭素(CO₂)に加水分解され、最終製品では検出されないとされている。DMDCの半減期は20℃では17分、全量の加水分解に要する時間は4℃で約7.5時間、10℃で約4.5時間、20℃で約2時間、30℃で約1時間であり、加水分解速度は温度に依存しているとされている。また、pH2～6における加水分解にはpHの影響はみられなかったとされている。よって、指定等要請者は、飲料に添加されたDMDCは冷蔵条件でも7～8時間以内には加水分解が進み、飲料中には残留しないと説明している。(図2)。(参照4、6、7、8)【概要書、61Krefeld-Uerdingen(1979)、36 LANXESS社内資料(2011)、62LANXESS社内資料(2011)】

なお、ガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS)によるDMDCの検出限界値は0.05 mg/L、定量限界値は0.2 mg/Lとされている。(参照9、10)【50 Labor Haase-Aschoff社内資料(1992)、51 Labor Haase-Aschoff社内資料(1998)】

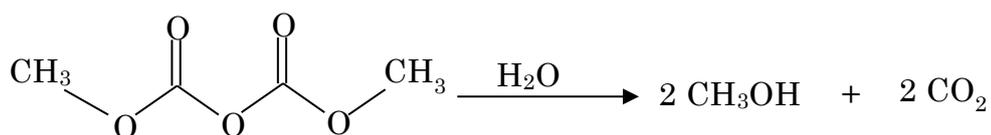


図2 DMDCの加水分解(参照6)

1 (2) 飲料に残存する DMDC 関連化合物

2 DMDC は飲料中でメタノール及び二酸化炭素に速やかに加水分解されるほ
3 か、種々の反応生成物を生じ、脱炭酸反応により炭酸ジメチル (DMC)、飲料
4 中に含有されるアミン、アミノ酸、糖類及び有機酸 (乳酸、クエン酸、酒石酸)
5 と反応して種々のカルボメトキシ化合物 (CMC)、エタノールと反応して炭酸
6 エチルメチル (MEC)、また、アンモニア又はアンモニウムイオンと反応して
7 カルバミン酸メチル (MC) を、いずれも微量生成することが報告されている (図
8 3)。また、DMCは、製造工程中の副生成物としても微量生成する。表 1 に DMDC
9 関連化合物 (メタノール、CO₂、CMC、MEC、MC 及び DMC) をまとめた。

10 (参照 11、12、13、14、15) 【2 Bayer AG 社内資料 (1988)、3 LANXESS
11 社内資料 (2008)、63 LANXESS 社内資料 (2011c)、31 JECFA (1991)、
12 35EFSA (2015)】

13 各種ワイン (エタノール約 11~14%含有) に DMDC (200 mg/L) を添加した
14 結果、MEC が最大 8.67 mg/L (飲料の 0.001%未満) 生成し、メタノールの増加
15 (元のメタノール含有量からの増加量: 44~55 mg/L) が認められた。(参照 16)
16 【98 Stafford & Ough (1976)】

17 MC の生成は飲料中のアンモニア又はアンモニウムイオン濃度 (以下「NH₃
18 濃度」という。)、又は pH の上昇とともに増加するが、一般的な飲料 (NH₃ 濃
19 度 20 mg/L 以下、pH 3.75 以下) に、DMDC (100 mg/L) を添加すると MC の
20 生成は 10 µg/L 未満であった。また、ワインへの添加では約半数で MC が検出
21 されなかったが、NH₃ 濃度 8.7 mg/L、pH 4.40 のワインにおいて MC の生成の
22 最大量 (7.4 µg/L) となった。(参照 17) 【102 Ough & Langbehn (1976)】

23 DMDC (100 mg/L) を 10%又は 50%果汁飲料に添加した結果、24 時間後、
24 メタノールがそれぞれ 47.645 mg/L、47.437 mg/L、CO₂ がそれぞれ 65.511
25 mg/L、65.227 mg/L、DMC がいずれも 0.2 mg/L、種々の CMC がそれぞれ 0.7292
26 mg/L、2.0220 mg/L 生成した。(参照 11) 【2 Bayer AG 社内資料 (1988)】

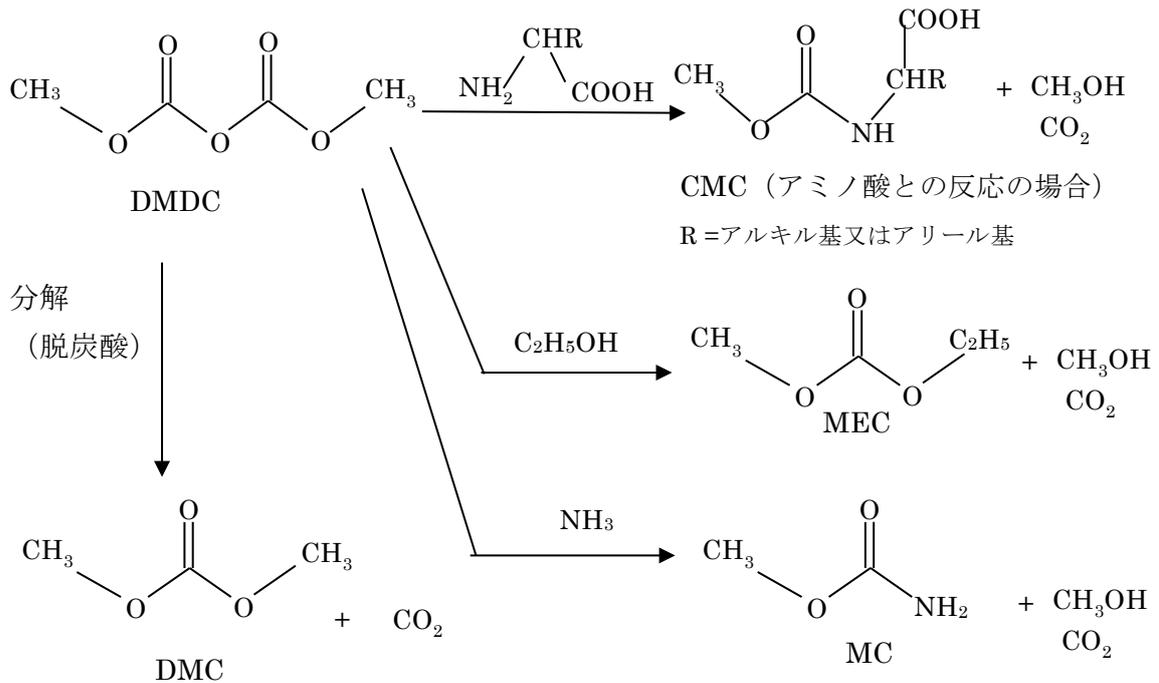
27 国際機関等が摂取量推計で用いた DMDC 及び DMDC 関連化合物の残留量
28 (以下「残留量」という。)、LANXESS 社内資料 (2011) に記載の残留量 (試
29 験成績は未提出) 及び指定等要請者が摂取量推計で用いた残留量は表 2 のとお
30 りである。(参照 4、9、13、14、15、18、19、20、21、22、23、24) 【概要書、
31 50 Labor Haase-Aschoff 社内資料 (1992)、63 LANXESS 社内資料 (2011)、
32 31 JECFA (1991)、35EFSA (2015)、22 Federal Register (FR) (1988)、23FR
33 (1993)、24FR (1994)、25FR (1996)、32SCF (1992)、33SCF (1997)、34SCF
34 (2001)】

35 以上より、指定等要請者は、ノンアルコール飲料とアルコール飲料との比較
36 で、生成する関連化合物は類似しており、考慮すべきものはないと結論してい
37 る。(参照 4) 【概要書】

事務局より：

概要書では MEC、MC、DMC 以外に生成する種々のカルボメトキシ化合物について、「N-カルボメトキシ化合物 (N-CMC)」と記述していますが、DMDC と反応する可能性がある官能基はアミノ基等に限らないため、本評価書案では、一般的な記載に関しては「カルボメトキシ化合物 (CMC)」と記述しています。

2



3

4

5

図3 DMDC 関連化合物 (参照 6)

宇佐見専門委員：

図2で、DMDC から DMC へ矢印が出ているのは、DMC が副生成物であるとすると変な感じがします。DMC は DMDC の分解物ではないでしょうか。化学には詳しくないので専門の方に確認して頂きたいのですが、DMDC のようにケトンがつながったものは、脱炭酸反応が起きやすく、DMC になるようです。概要書による DMC の含有量は 0.2% 以下なので、表2の DMC 残留量 0.5 mg/L は、DMC が全く分解しない又は増えていることを示していると思います。

事務局より：

図中に「分解」と追記しましたが、図を分割したほうがよろしいでしょうか。または、製造方法の図に追記したほうがよろしいでしょうか。

6

伊藤裕才専門委員：

評価書および概要書には DMC は DMDC 製造時の副生成物とあります。しかし、参照 11【2】や EFSA の報告書（参照 15）【35】では、DMC は副生成物だけでなく、飲料に添加した際の主要分解生成物の 1 つとも記述されています。よって、図 3 をそのままにするなら、本文中（2）の第一段落に、DMDC の脱炭酸反応により DMC が生成することを述べたほうがよいかと思えます。

また、表 2 中の DMDC 250mg/L 添加した際に、副生成物 DMC が最大 2%として、最大残存量 0.5 mg/L とした計算は正しいと思えますが、上記のとおり、DMC が反応生成物でもある可能性も視野にいれますと、表 2 の解釈は少しややこしくなります。指定等要請者は、DMC は副生成物ということにし、反応生成物と切り離しておりますが、EFSA の評価等から再考すべきかもしれません。

事務局より：

脱炭酸反応により DMC が生成することを追記しました。

併せて、17 ページ 7 行目に「したがって、DMDC のほか、加水分解生成物であるメタノール、飲料中の成分との反応生成物である CMC、MEC 及び MC 並びに副生成物である DMC に関する知見を併せ、総合的に添加物「二炭酸ジメチル」の安全性に関する評価を行うこととした。」としておりますが、「副生成物である DMC」でよろしいでしょうか。

なお、DMC について、JECFA (1991) 【31】では、

During the course of purification of DMDC, dimethyl carbonate (DMC) may be formed through release of one mole of CO₂ per mole of DMDC both under normal and reduced pressure.

との記載があります。

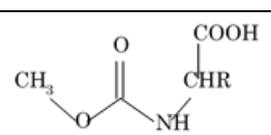
FDA (1988) 【22】では、

Dimethyl carbonate, an impurity in dimethyl dicarbonate, is also found in wine in minor amounts as a result of the use of the additive.

との記載があります。

1

2 表 1 DMDC 関連化合物

	名称	一般名 (略称)	CAS No.	化学式
加水分解物	メタノール	methanol	67-56-1	CH ₃ OH
	二酸化炭素	carbon dioxide	124-38-9	CO ₂
反応生成物	カルボメトキシ化合物	carbomethoxy compounds (CMC)	—	 <p>R: アルキル基又はアリール基 (アミノ酸との反応の場合)</p>

	炭酸エチルメ チル	methylethylcarbonate (MEC)	623-53-0	
	カルバミン酸 メチル	methylcarbamate (MC)	598-55-0	
副生 成物	炭酸ジメチル	dimethylcarbonate (DMC)	616-38-6	

1

2 表 2 DMDC 及び DMDC 関連化合物の最大残留量

		JECFA	FDA	SCF、 EFSA	LANXESS 社内資料 (2011)	指定等要 請者推計
DMDC		検出限界 未満	検出限界 未満	検出限界 未満	-	検出限界 未満
加水 分解 物	メタノー ル	120 mg/L	121.8 mg/L	120 mg/L	119 mg/L	120 mg/L
	CO ₂	—	炭酸飲料 濃度以下	160 mg/L	164 mg/L	164 mg/L
反応 生成 物	CMC	4 mg/L	—	1.7~5 mg/L	4 mg/L	5 mg/L
	MEC	1.5 mg/L	—	10 mg/L	10 mg/L	10 mg/L
	MC	20 µg/L	25 µg/L	25 µg/L	4 µg/L	25 µg/L
副生 成物	DMC	0.5 mg/L	0.5 mg/L	0.5 mg/L	0.5 mg/L	0.5 mg/L

3 注) JECFA : DMDC 250 mg/L 添加時。MEC はアルコール飲料 (アルコール 11%) に添加した場合 (参照 14)

4 FDA : DMDC 250 mg/L 添加時。DMDC 検出限界 0.04 mg/L は FDA (1996)。メタノールは DMDC 100
5 mg/L 添加時の値 (メタノール 48.7 mg/L、MC 10 µg/L) を 2.5 倍した換算値。MEC 及び CMC 等
6 のワイン等からの摂取量を 2~5 mg/人/日 (ワイン摂取量の 90 パーセントが 232 g/人/日摂取)
7 としている。(参照 18、19、20、21) 【22 FR (1988)、23FR (1993)、24FR (1994)、25FR
8 (1996)】

9 EFSA、SCF : DMDC 250 mg/L 添加時。DMDC 検出限界 0.05 mg/L は EFSA (2015)、MEC は SCF
10 (2001)、それ以外は SCF (1997)。MEC はアルコール飲料に添加した場合。(参照 15、22、23、
11 24) 【35 EFSA (2015)、32SCF (1992)、33SCF (1997)、34SCF (2001)】

12 LANXESS 社内資料 (2011) : DMDC 250 mg/L 添加時。CMC として、N-カルボメトキシアラニン、N-カ
13 ルボメトキシアルギニン、N-カルボメトキシアスパラギン、N-カルボメトキシジシステイン、N-カ
14 ルボメトキシグルタミン酸、N-カルボメトキシグリシン、N-カルボメトキシヒドロキシプロリン、N-

1 カルボメトキシロイシン、N-カルボメトキシシステイン、N-カルボメトキシフェニルアラニン、N-
2 カルボメトキシプロリンが挙げられている。(参照 13) 【63 LANXESS 社内資料 (2011)】
3 指定等要請者: DMDC (250 mg/L) 添加時。DMDC 検出限界 0.05 mg/L (参照 9) 【50 Labor Haase-Aschoff
4 社内資料 (1992)】
5 なお、原文での ppm 表記は、mg/L 表記とした。
6

7 8. 起源又は発見の経緯

8 指定等要請者は、1978 年にバイエル社は DMDC の細菌への強力な不活化作用及
9 び飲料中における速やかな加水分解性を見出し、1979 年ドイツで殺菌のために加工
10 助剤として市販したと説明している。(参照 4、23) 【概要書、33SCF (1997)】
11

12 9. 諸外国における使用状況

13 (1) コーデックス委員会

14 二炭酸ジメチルは、食品添加物に関するコーデックス一般規格 (GSFA) に収
15 載され、保存料として、ノンアルコール飲料 (香料入り飲料、コーヒー、茶等)
16 及びワイン (ぶどう酒を除く。) に 250 mg/kg、ぶどう酒及びハチミツ酒に
17 200mg/kg までの使用が認められている。本規格において、最終製品において
18 DMDC が検出されないこととされている。(参照 25) 【17GSFA (2015)】

19 2013 年、コーデックス委員会食品添加物部会 (CCFA) 第 43 回会合におい
20 て、Inventory of Processing Aids の項が更新され、DMDC は加工助剤の中の
21 微生物制御剤 (Micro-organism control agents) に分類されている。(参照 26)
22 【21CCFA (2013)】
23

24 (2) 米国における使用状況

25 米国においては、1988 年、DMDC はワインの酵母菌の不活化のために使用
26 が認められ、その後各種飲料用に使用の許可が拡大され、ノンアルコール飲料
27 (香料入り飲料、果汁飲料及び茶系飲料) に 250 mg/L、ワイン、低アルコール
28 ワイン及びノンアルコールワインに 200 mg/L までの使用が認められている。
29 2001 年、DMDC の使用目的は微生物制御剤に変更された。

30 (参照 18、19、20、21、27、28、29、30) 【22 Federal Register (FR) (1988)、
31 23FR (1993)、24FR (1994)、25FR (1996)、26FDA (2000)、27FDA (2005)、
32 28FR (2001) 29CFR (2013)】
33

34 (3) 欧州連合 (EU) における使用状況

35 EU においては、1995 年、DMDC は、ノンアルコール飲料 (香料入り飲料、
36 濃縮茶系飲料) 及びノンアルコールワインに使用が認められ、その後各種飲料
37 用に使用の許可が拡大され、保存料として、ノンアルコール飲料、ワイン (ぶ
38 どう酒を除く。)、ノンアルコールワイン、低アルコールワイン等に 250 mg/L、

1 ぶどう酒に 200mg/L までの使用が認められている。

2 (参照 15、22、23、24、31、32、33) 【35EFSA (2015)、32SCF (1992)、
3 33SCF (1997)、34SCF (2001)、30EU 指令 95/2/EC (1995)、66 EU 指令
4 2010/69/EU (2010)、67 EU 規則 606/2009 (2009)】

6 (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

7 オーストラリア・ニュージーランドにおいて、1996 年、DMDC は保存料と
8 してノンアルコール飲料への使用が認められた。2004 年にはワインへの使用許
9 可がなされ、ノンアルコール飲料に 250 mg/L、ワインに 200 mg/L までの使用
10 が認められている。2011 年、DMDC は加工助剤に分類された。(参照 34、35)
11 【5 NZ gazette (2011)、6 FSANZ (2011)】

13 10. 国際機関等における評価

14 (1) JECFA における評価

15 1990 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) は第 37 回会合に
16 おいて、DMDC 及び DMDC 関連化合物 (メタノール、CMC、MEC、MC 及び
17 DMC) の試験成績等を基に、DMDC について評価を行っている。なお、CO₂ に
18 ついては検討していない。

19 JECFA は、DMDC の使用時に発生するメタノール濃度 (最大 120 mg/L) が
20 種々の飲料中に含まれる濃度と類似しているかそれより低いことを考慮して、
21 DMDC に由来するメタノールの生成量では毒性学的な懸念はないとしている。
22 また、DMDC 添加飲料、CMC、MEC 及び DMC の試験では毒性は認められな
23 いとしている。MC については、遺伝毒性は認められず、F344 ラットを用いた
24 試験成績における肝細胞腫瘍発現の所見から NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と
25 している。DMDC 添加飲料 (250 mg/L) に由来する MC の摂取量は最大に見
26 積もっても 20 µg/L 未満であり、安全マージンが大きく、DMDC が適正製造規
27 範 (Good Manufacturing Practice : GMP) 下で使用される限り、MC はヒトの
28 健康にとってリスクとならないとしている。

29 評価の結果、DMDC について、ADI を特定せず、GMP に基づく場合には、
30 飲料の冷殺菌剤として 250 mg/L での使用が許容できると評価している。(参照
31 14、36、37) 【31WHO FAS28 (1991)、20 JECFA (1990)、163Bayer AG 社
32 内資料 (1987)】

34 (2) 米国における評価

35 1988 年、FDA は、DMDC 及び DMDC 関連化合物 (メタノール、CO₂、N-
36 CMC、MEC、MC 及び DMC) の試験成績等を基に、DMDC のワインへの使用
37 許可に際し、評価を行っている。

38 通常の食習慣でのメタノールの摂取量及び成人のヒトは 1,500 mg/時のメタ

1 ノールを有害事象もなく代謝可能であること（原著が確認できず、詳細不明）
2 を考慮し、DMDC 由来のメタノールの生成量では毒性学的な懸念はないとして
3 いる。CO₂も炭酸飲料中の CO₂の量より少なく、懸念はないとしている。また、
4 DMDC 添加飲料、MEC 及び DMC の試験では毒性は認められないとしている。
5 MC については、F344/N ラットを用いた毒性試験を基に、高用量群の雌に肝細
6 胞腫瘍が認められ、また、米国国家毒性プログラム（NTP）が MC は F344/N
7 ラットに対する発がん性を有すると結論づけているが、DMDC に由来する MC
8 の摂取量は最大に見積もっても 2.4 µg/人/日であり、安全性上の懸念はないとし
9 ている。（参照 18）【22FR（1988）】

10
11 1993 年、FDA は、低アルコールワインへの DMDC の使用許可における評価
12 においても、同様に評価している。

13 なお、本評価において、原著を確認できず詳細は不明だが、FDA はヒトでの
14 知見からメタノールについての NOAEL を 71~84 mg/kg 体重/日とし、安全係
15 数 10 を用いて一日摂取許容量（ADI）を 7.1~8.4 mg/kg 体重/日としている。

16 （参照 19）【23FR（1993）】

事務局より：

メタノールの NOAEL の根拠となった知見について、ヒトでの知見という
情報以外の詳細は記述されていません。

17
18 また、1994 年、1996 年における評価では、250 mg/L の DMDC に対し、過
19 去の DMDC についての評価と同様に評価し、申請された使用方法においては
20 DMDC の安全性に問題はないとの結論を出している。（参照 20、21）【24FR
21（1994）、25FR（1996）】

22 23 （3）欧州における評価

24 1990 年、欧州食品科学委員会（SCF）は DMDC について評価を行った。こ
25 こでは DMDC 由来のメタノールの生成量は通常の果汁及びアルコール飲料中
26 のメタノールの含有量と同等又はそれより少なく、毒性学的に重要でないと評
27 価し、DMDC 関連化合物のうち MC のみに毒性学的に懸念する事項があると
28 された。

29 DMDC 及び DMDC 添加飲料の試験では毒性所見は認められないとした。MC
30 について、ラットの一系統の高用量投与群で肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝
31 毒性は認められないとしている。DMDC に由来する MC の摂取量は最大に見積
32 もっても最も多くなる場合でも 20 µg/L 未満であり、安全マージンが大きく、
33 想定される MC の量ではヒトの健康にとってリスクとならないとした。

34 評価の結果、DMDC の ADI を特定せず、ノンアルコール飲料に対して最大
35 濃度 250 mg/L 以下の濃度での使用が許容されるとしている。（参照 22）【32

1 SCF (1992)】)

2
3 1996年、SCFは、SCF (1992) に対するフランス当局からの懸念への回答
4 として、評価内容を妥当とする見解を示している。試験に用いた飲料以外の飲
5 料中で DMDC 添加時に生成される可能性がある化合物を考慮していないとい
6 う指摘に対し、SCFは、全ての反応生成物について精査していないが、良いモ
7 デル飲料であるオレンジジュースに DMDC を過剰に添加した飲料の試験によ
8 って安全性は示されているとしている。また、MC の発がん性について、追加
9 の代謝試験をすべきという指摘に対し、SCFは、F344 ラットにおける発がん
10 性所見について、NOEL の設定が適切であり、追加の試験は評価結果に影響を
11 与えないとしている。(参照 23) 【33 SCF (1997)】

12
13 2001年、SCFは、DMDC のワインへの使用における安全性について評価を
14 求められ、メタノール等の DMDC 関連化合物の生成はアルコール飲料及びワ
15 インとノンアルコール飲料との間で同等であるとして、過去の DMDC のノン
16 アルコール飲料への使用における評価がワインについても同様に適用されると
17 評価している。なお、原著が確認できず詳細は不明だが、メタノールについて、
18 健常人は 1,500 mg/時 のメタノールを問題なく代謝するとしている。(参照 24)
19 【34 SCF (2001)】

20
21 2015年、欧州食品安全機関 (EFSA) の食品添加物及び食品に添加される栄
22 養源に関する科学パネル (ANS) は、2015年、欧州委員会 (EC) の要請に基
23 づいて DMDC の安全性についての再評価を実施した。この再評価において、
24 DMDC 及び DMDC 関連化合物 (メタノール、MEC、MC、DMC) について試
25 験成績等を基に評価している。

26 通常の食習慣でのメタノールの摂取量を考慮し、DMDC 由来のメタノールの
27 生成量では毒性学的な懸念はないとしている。MEC 及び DMC の試験では毒性
28 は認められないとしている。MC については、複数の試験結果から、Fischer344
29 ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験から得られた最も低い NOAEL (125
30 mg/kg 体重/日) を MC の NOAEL としている。MEC、MC、及び DMC は Cramer
31 クラス I に分類され、許容ばく露閾値/摂取許容値 (TTC) が 30 µg/kg 体重/日
32 となるものの、食物喫食量から摂取量を推計したところ、一部の年齢層 (18 歳
33 以上) において MEC の摂取量の 95 パーセンタイル値が、TTC を超えていた
34 としている。

35 評価の結果、EFSA は、現在認可している使用量及び使用条件における
36 DMDC の安全性について、ADI を特定せず、また、新たな懸念はないとしてい
37 る。ただし、DMDC と飲料中の成分及び食品添加物との反応で生じる生成物の
38 性質及び量について更なる情報を得るべきであり、このような情報が得られな

1 ければ、他の食品添加物は DMDC の分解後に添加するべきであると提案してい
2 る。(参照 15) 【35 EFSA (2015)】

4 (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

5 FRANZ (2011) では、1996 年、ANZFA は、DMDC 及び DMDC 関連化合
6 物についての安全性評価を実施した結果、公衆衛生及び安全性に係る懸念は認
7 められなかったと評価したとしている。2011 年、FSANZ は要請者の申請によ
8 り DMDC の特性等を実験した結果、DMDC を食品添加物（保存料）から加工
9 助剤として分類し直すことを決定した。評価を実施した 2011 年においても、安
10 全性についての評価を変更させる必要性を示す新たな知見はなかったことか
11 ら、FSANZ は分類の変更に伴う健康及び安全性について、問題はないとしてい
12 る。(参照 34、35) 【5New Zealand Gazette (2011)、6FRANZ (2011)】

14 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

15 今般、添加物「二炭酸ジメチル」について、厚生労働省に添加物としての指定
16 及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食
17 品安全基本法（平成 15 年 5 月 23 日法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に
18 基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の要請がなされたものであ
19 る。

20 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、
21 添加物「二炭酸ジメチル」について、「二炭酸ジメチルは果実酒及び清涼飲料水（ミ
22 ネラルウォーター類を除く。以下この目において同じ。）以外の食品に使用して
23 はならない。二炭酸ジメチルの使用量は、果実酒（ぶどう酒を除く。）及び清涼
24 飲料水にあってはその 1 kg につき 0.25 g 以下、ぶどう酒にあってはその 1 kg に
25 つき 0.20 g 以下でなければならない。」旨の使用基準を設定し、添加物としての
26 指定及び規格基準の設定の可否等について検討するとしている。(参照 1) 【第
27 680 回食品安全委員会諮問資料】

29 II. 安全性に係る知見の概要

30 添加物「二炭酸ジメチル」に関する安全性に係る知見について、DMDC を被験
31 物質とした体内動態に関する試験成績は提出されておらず、毒性に関する試験成
32 績は限られた情報しか提出されていない。

33 指定等要請者は、DMDC は飲料に添加後、その分解速度は温度に比例し、pH 2
34 ~6 においては pH の影響はなく、7~8 時間以内にその全量が二酸化炭素とメタ
35 ノールに加水分解され、検出限界 (0.05mg/L) 未満になると説明している。また、
36 飲料中成分と反応し種々のカルボメトキシ化合物 (CMC)、炭酸エチルメチル
37 (MEC)、カルバミン酸メチル (MC) といった反応生成物がいずれも微量生じる
38 ほか、製造工程中の副生成物の炭酸ジメチル (DMC) が微量残存すると説明して

1 いる。(参照 4、6、7、8)【概要書、61Krefeld-Uerdingen (1979)、36 LANXESS
2 社内資料 (2011)、62LANXESS (2011b)】

3 また、CO₂ については、第 594 回食品安全委員会資料 (厚生労働省提出資料)
4 において、通常の炭酸飲料中の CO₂ の濃度を 1.5 L/ 500 mL としていることに対
5 して、DMDC 添加により生じる CO₂ の量は十分小さいと考えられる。(参照 38)

6 【64 食品安全委員会資料 (2007)】

7 したがって、DMDC のほか、加水分解生成物であるメタノール、飲料中の成分
8 との反応生成物である CMC、MEC 及び MC 並びに副生成物である DMC に関す
9 る知見を併せ、総合的に添加物「二炭酸ジメチル」の安全性に関する評価を行う
10 こととした。

事務局より：(評価に必要な資料について)

全体として、「加工助剤(殺菌料及び抽出溶媒)の食品健康影響評価の考え方」
(「添加物に関する食品健康影響評価指針」(2017年7月改正)附則)を踏まえ、
DMDC 及びその関連化合物に関する知見を併せ、総合的に添加物「二炭酸ジメチル」
の安全性に関する評価を行う案としています。

DMDC 又は DMDC 関連化合物について、体内動態又は毒性試験の試験成績等
は指針に記載の全ての試験の成績は提出されておられません。DMDC 添加飲料や他
の化合物を用いた試験成績等も考慮し、現在提出されている情報から安全性に関
する評価を進めていくことは可能でしょうか。

11

事務局より：(CO₂について)

DMDC に由来する CO₂ の量は、上記のとおり通常の食習慣における炭酸飲料
に含まれる CO₂ の量と比べて少量であり、また、JECFA では、CO₂ について、
CO₂ は天然代謝産物であり、かつ、ヒトは大気中から日常的に CO₂ にばく露され
ていることから、ADI を「特定しない」という安全性評価を行っています (1979
年、1985 年)。

なお、指定等要請者が提出した資料【64】を基に記述していますが、食品添加
物公定書解説書 (2007) には CO₂ の水溶液 (炭酸水) 中でも約 4 ガス容 (約 0.60
w/w%) 程度の含有量であり、健全な個体にとってその影響は無視されうる旨の記
述があります。

CO₂ の安全性は検討しないことよろしいでしょうか。その際の根拠はどうま
とめるのがよいでしょうか。

12

事務局より：(メタノールについて)

メタノールについて、経口投与による反復投与毒性及び発がん性の試験成績は
提出されておられません。JECFA (1991) や EFSA は DMDC に由来するメタノー

ルの量や、通常の食習慣におけるメタノールの摂取量、ヒトの代謝能力等を考慮して安全性を評価していますが、本専門調査会ではどのように評価すべきでしょうか。

(※) 参考

- ・ DMDC に由来するメタノールの量の推計（指定等要請者による推計）
1.19 mg/kg 体重/日
- ・ 果汁飲料・ワイン等にはメタノールが 12～680 mg/L 含まれる【3、65、71】
- ・ JECFA（1991）：DMDC の使用時に発生するメタノール濃度（最大 120 mg/L）が種々の飲料中に含まれる濃度（最大 230 mg/L）と類似しているかそれより低い（評価書案 p.13）、また、通常の食習慣のヒトは 1,000～2,000 mg/日メタノールを代謝しているとしている。【31】
- ・ FDA（1993）：一日摂取許容量（ADI） 7.1～8.4 mg/kg 体重/日（評価書案 p.14）【23】
- ・ SCF（2001）：健康なヒトは 1,500 mg/時、メタノールを問題なく代謝可能（評価書案 p.15）【34】
- ・ EFSA（2015）：通常の食習慣によるメタノール摂取量（内因性のメタノールも含む）の推計として平均 8.4～18.9 mg/kg 体重/日【35】

1

（カルボメトキシ化合物（CMC）について）

宇佐美専門委員：

CMC について、毒性が強い化合物と結合した場合の評価ができないのであれば、アミノ酸反応物についてのみ評価したということにした方が良いような気がします。

事務局より；

飲料中成分と反応して生じる種々の CMC について、個々の化合物の検出値は提出されておきませんが、飲料中で生成し、ヒトに吸収され、ヒトに対し安全性の懸念が示唆される物質は想定されるでしょうか。

JECFA（1991）【31】は、DMDC はポリフェノール、タンニン、アミノ酸等と反応し反応生成物を生成する可能性があるとしています。特定の化合物に言及しているわけではありません。

EFSA(2015)【35】は、アルコールや他の飲料中成分（アミン、糖、有機酸）との反応による主要な反応生成物は、MEC、MC 及び DMC であるとしています。

また、EFSA（2015）は、飲料中の食品添加物との反応について限られた情報しかないが、DMDC の反応性から反応の可能性はあるとともに、アスパルテ

ームと反応生成物を形成するという報告 (Exner,1993) に着目しています。なお、ラット肝臓ホモジネートを用いた加水分解試験の知見 (Schmidt (2000)) から、当該反応生成物が吸収されたとしても肝臓により速やかに代謝されるだろうとしています。

前述 (p.15) のとおり、EFSA (2015) の評価では、上記の状況を踏まえ以下の Recommendations を付しています。本提案に対する指定等要請者の見解を確認する必要があるでしょうか。

提案 (recommendations) :

- 不確かさを減らすために、DMDC とその使用が認められている飲料 (例えば、赤ワイン、茶、リンゴ酒およびペリー酒) の成分及び同一飲料水で併用される可能性のある食品添加物との相互作用から生じる反応生成物の性状と量について、更なる情報を得る必要がある。
- これらの情報が得られなければ、また反応物質の生成を制限するために、他の食品添加物は DMDC が完全に分解した後に添加するべきである。

1

事務局より： (MEC について)

MEC については、遺伝毒性の試験成績は提出されていませんが、反復投与毒性試験 (最高用量においても毒性所見が認められない) や、DMDC 添加飲料の試験 (アルコール飲料に添加したものは反復投与毒性・発がん性併合試験) 成績等は提出されています。遺伝毒性について、提出された試験成績や知見から、MEC のヒトでの吸収の有無等を考慮して、評価できますでしょうか。

なお、EFSA (2015) は、OECD QSAR Toolbox version 3.3.2 (2015)を用いて構造アラートがないと判断しています。

3

4 1. 体内動態

5 (1) 二炭酸ジメチル (DMDC)

6 DMDC の体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄) に関する知見は認められなかった。

9

10 (2) メタノール

事務局より：

経口投与以外の投与経路による知見について、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」 (2017年12月) と同様に参考資料として記述しております。

石井専門委員：

了解しました。結構です。

1
2 ① 吸収

3 a. 吸収（ヒト）レビュー（WHO 環境保健クライテリア（EHC）（1997））

4 メタノールは、経口摂取後、胃内の食物の有無にかかわらず、消化管より
5 急速に吸収され、30～60分後に吸収はピークとなった（Becker（1983））。

6 メタノールを71～84 mg/kg体重の用量で経口摂取させた試験では、血液中
7 のメタノール濃度は摂取2～3時間後に47～76 mg/Lとなった。また、尿中の
8 メタノール濃度は急速に上昇して経口摂取1時間以内にピーク量に達し、その
9 後、指数関数的に減少して、13～16時間後には対照群の濃度にまで減少した。
10 メタノール濃度の尿中/血液中比は、比較的一定で0.30であった。また、メタ
11 ノールを2.4 g/ 3 mL、4.0 g/ 5 mL及び5.6 g/ 7 mL（34、57及び80 mg/kg体
12 重）の用量で経口摂取させた試験では、メタノールの半減期は約3時間となり、
13 一次速度論的に血液中及び尿中のメタノール濃度が減少した（Leaf and
14 Ztmar（1952））。また、メタノール10～20mLを経口摂取させた試験では、
15 摂取48時間後の血液中にメタノールは検出されず、尿中のギ酸濃度は24時間
16 以内に正常値になっていた。さらに、大量のメタノール（50 mL）を経口摂取
17 させた試験では、摂取48時間後の血液中のメタノール濃度は250～1,200
18 mg/Lを示した。血液中のギ酸濃度は26～78 mg/Lに達し、尿中ギ酸濃度は540
19 ～2,050 mg/Lに増加したが、24時間以内に20～500 mg/Lとなっていた（Lund
20 （1948a））。（参照39）【68 WHO EHC196（1997）】

21
22 ② 分布

23 a. 分布（ヒト）レビュー（WHO EHC（1997））

24 メタノール中毒で死亡した患者の剖検において、脳脊髄液、硝子体液及び
25 胆汁で、血液中より高い高濃度のメタノールが検出された。血液中メタノール
26 濃度の硝子体液中メタノール濃度に対する比は0.82となり（Bennetら
27 （1953））、エタノールで得られた濃度比の0.89と類似していた（Coe and
28 Sherman（1970））。また同様の剖検において、脳、腎臓、肺及び脾臓で高濃
29 度のメタノールが検出され、骨格筋、膵臓、肝臓及び心臓では低濃度のメタノ
30 ールが検出された（Chenら（1985））。（参照39）【68 WHO EHC196（1997）】

31
32 （参考資料）

33 以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、
34 体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

35
36 a. 分布（ラット）（特殊法人 新エネルギー総合開発機構（NEDO）³（1983））

³現：国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）

1 Fischer344ラット（雄、各群5匹）に¹⁴C]メタノールを腹腔内投与（25、
2 125、600、3,000 mg/kg）し、投与48時間後まで継時的に尾静脈より血液を採
3 取して、血液中の ¹⁴C]メタノールの放射活性を調べる試験が実施されている。

4 その結果、血液中の放射活性のピークは、25 mg/kg投与群では投与1時間
5 後、125 mg/kg投与群及び600 mg/kg投与群では投与2時間後、3,000 mg/kg投
6 与群では投与6時間後に得られ、投与量の増加に伴う血液中への¹⁴C]メタノ
7 ルの移行の遅延が認められた。またピーク時の放射活性と比較して、投与48
8 時間後の各群の放射活性は、それぞれ平均19.6%、12.4%、8.53%及び52.2%
9 に減少した。（参照40）【69 NEDO（1983）】

11 ③ 代謝

12 a. 代謝（ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）レビュー（Röe（1982））

13 ウサギにメタノールを3.9 g/kg体重の用量で投与した場合、メタノールは
14 完全に酸化され、また血液中にギ酸も認められなかった（Lund（1948a））。

15 イヌに2 g/kg体重でメタノールを静脈内投与した場合、血液中のギ酸濃度
16 は最高で2.6 mmol/L又は3.2 mmol/Lとなり（Maloray and Stieren（1967）、
17 Rietbrockら（1966））、1.7 g/kg体重又は1.9 g/kg体重の用量で経口投与した
18 場合、血液中のギ酸濃度は8.7 mmol/L又は11 mmol/Lとなった（Lund
19（1948b））。

20 アカゲザルにメタノールを1 g/kg体重の用量で投与した場合、37mg/kg体
21 重/時の速度でメタノールは代謝された（Makarら（1968））。またヒトで重
22 篤なアシドーシスが生じる平均的な時間である、投与18時間の間のメタノ
23 ルの代謝量は0.666 g/kg体重となり、アカゲザルにおいてもヒトと同様の代謝
24 速度となった。

25 アカゲザルにメタノールを3 g/kg体重の用量で単回投与した場合、約16時
26 間後の血液中の最大ギ酸濃度は、7.5 mmol/Lであった（McMartinら（1975））。

27 一方、1948年に報告があった、メタノール摂取後24時間以内に死亡した2名
28 の患者の剖検例では、血液中のギ酸濃度は、14.8 mmol/L又は約23 mmol/Lで
29 あり、肝臓中のギ酸濃度は13.2 mmol/kg又は21.3 mmol/kgであった（Lund
30（1948c））。

31 また、1965年に報告があった、一般病院から透析の診療所への転院後まも
32 なく、昏睡を伴う重篤なアシドーシスになり、その後、呼吸障害に陥った2名
33 の患者では、血液中のメタノール濃度は0.275 g/L及び0.277 g/L、ギ酸濃度は
34 14.8 mmol/L及び22.8 mmol/Lであった（Eriansonら（1965））。（参照41）

35 【72 Roe（1982）】

頭金専門委員、石井専門委員：

文中「投与」とのみ記載があるものは経口投与の報告でしょうか。

事務局より：

Röe (1982) が参照している元の文献を参照できないため、投与経路は不明です。

1
2 b. 代謝（ほ乳類）レビュー（WHO EHC (1997)）

3 メタノールは、体内に摂取され、各組織に分布した後、ほとんど（96.9%）
4 が肝臓において CO₂ に代謝されるが、少量は代謝を受けずに腎臓から尿中
5 （0.6%）に、又は肺から呼気中に排泄される。哺乳類では、メタノールは肝
6 臓において、ホルムアルデヒド、ギ酸及び CO₂ という連続的な酸化過程を経
7 て代謝される。しかし、メタノールに対する感受性を決定するギ酸の酸化速
8 度には、大きな種差が認められている（Rietbrock (1969)、Palese and Tephly
9 (1975)、McMartin ら (1977)、Eells ら (1981a, 1983)）。

10 哺乳類におけるメタノールのホルムアルデヒドへの酸化反応には、アルコ
11 ールデヒドロゲナーゼ (ADH) 及びカタラーゼの二種類の酵素が重要であり、
12 霊長類ではADHがこの反応を触媒する（Makar ら (1968)、Röe (1982)）。
13 本反応は、飽和される律速の過程である。

14 一方、霊長類以外の動物種ではカタラーゼがこの反応を触媒する。この酸
15 化反応を触媒する酵素が違うにもかかわらず、ヒト以外の霊長類及びラット
16 におけるメタノールからギ酸への代謝は、反応速度が類似している（Tephly
17 ら (1964)、Makar ら (1968)、Noker ら (1980)、Eells ら (1981a, 1983)）。

18 またメタノールの代謝は、エタノールにより有意に阻害することが可能で
19 あり、エタノールはメタノールに対するADHの競合基質として作用する
20 （Jones (1987)）。

21 続いて、ホルムアルデヒドは、特異的なホルムアルデヒドデヒドロゲナー
22 ゼ (FDH) を始めとする様々な酵素系によりギ酸に酸化される。多くの動物
23 種とヒトにおいて、FDHの活性が肝臓及び脳等の組織で確認されている
24 （Strittmatter and Ball (1955)、Kinoshita and Masurat (1958)、Goodman
25 and Tephly (1971)）。この反応はpHに依存している。

26 霊長類を含む多くの生物種において、ホルムアルデヒドの体内からの消失
27 は、半減期約1分という非常に短い時間で行われる（Rietbrock (1965)、
28 McMartin ら (1979)）。

29 哺乳類の体内では、ギ酸はテトラヒドロ葉酸依存性の代謝経路を介して
30 CO₂に酸化される（Meninsky and Dorman (1994)）。またラット及びサルに
31 おいては、ギ酸は、葉酸依存性の経路を介して代謝される（Makar ら (1968)、
32 Palese and Tephly (1975)）。このテトラヒドロ葉酸は食事性の葉酸に由来
33 し、ギ酸の代謝速度の主要な決定因子である（McMartin ら (1975)）。この葉
34 酸依存性のギ酸の酸化反応速度は、ラット以外の哺乳類ではラットより約2倍

1 遅い (Tephly and McMartin (1984))。

2 また、霊長類及び葉酸を消耗したげっ歯類のメタノール中毒において、ギ
3 酸は代謝性アシドーシスの原因毒性代謝物とされている (McMartinら
4 (1975, 1977, 1980) 、Eellsら (1983) 、Jacobsen and McMartin (1986) 、
5 Eells (1991) 、Murrayら (1991) 、Leeら (1994))。さらに、すべての生
6 物種において、血液中からのメタノールの代謝による消失は遅く、エタノール
7 と比較すると遅い (Tephly and McMartin (1984) 、Tephly (1991))。

8 代謝による解毒、すなわち、ギ酸の排泄はげっ歯類と霊長類で大きな差が
9 認められ、げっ歯類と霊長類間にみられるメタノールの毒性の劇的な差異の
10 原因になっているとされている。

11 (参照39) 【68 WHO EHC196 (1997) 】

12 (参考資料)

13 以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、
14 体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

15 a. 代謝 (ラット) (NEDO (1984))

16 Fischer344ラット (雄、各群5匹) にメタノールを腹腔内投与 (0、25、125、
17 600及び3,000 mg/kg体重) し、投与48時間後まで採血して、血液中の酸塩基
18 平衡関連指標 (pH、CO₂分圧、ヘマトクリット値、アニオンギャップ並びに
19 炭酸水素イオン、ギ酸、乳酸、β-ヒドロキシ酪酸、葉酸、グルコース、尿素
20 窒素、ナトリウムイオン、カリウムイオン及び塩素イオンの濃度) を調べる試
21 験が実施されている。

22 その結果、3,000 mg/kg体重投与群において、投与48時間後まで血液中の
23 ギ酸濃度の増加傾向が認められた。 (参照42) 【70 NEDO (1984) 】

24 b. 代謝 (サル) (NEDO (1984))

25 カニクイザル (雄、各群5匹) にメタノールを腹腔内投与 (0、25、125、
26 600及び3,000 mg/kg体重) し、投与48時間後まで採血して、血液中の酸塩基
27 平衡の関連指標 (pH、CO₂分圧、ヘマトクリット値、アニオンギャップ並び
28 に炭酸水素イオン、ギ酸、乳酸、β-ヒドロキシ酪酸、葉酸、グルコース、尿
29 素窒素、ナトリウムイオン、カリウムイオン及び塩素イオンの濃度) を調べる
30 試験が実施されている。

31 その結果、3,000 mg/kg体重投与群において、投与30時間後をピークにして
32 48時間後まで、血液中のギ酸濃度の著明な増加、ギ酸のAUC (血中濃度-時間
33 曲線下面積) 値の著名な増加、さらに48時間後まで、血漿中のβ-ヒドロキシ
34 酪酸濃度の継時的で著明な増加が認められた。一方、血液中のCO₂分圧及び炭
35 酸水素イオン濃度は、24時間後まで継時的に漸減したが、1匹が典型的な代謝
36
37
38

1 性アシドーシスを引き起こした。(参照42) 【70 NEDO (1984)】

2
3 ④ 排泄

4 a. 排泄 (ラット及び霊長類) レビュー (WHO EHC (1997))

5 メタノールの体内での最初の代謝過程は、ホルムアルデヒドへの酸化であ
6 り、次にギ酸となり尿中に排泄されるか、更に酸化されてCO₂となり呼気中に
7 排泄される。

8 ラット (系統不明) に [14C]メタノールを1 g/kg体重の用量で強制経口投与
9 した場合、48時間後に回収された¹⁴C放射活性率は89%となり、そのうち呼気
10 中にCO₂として65%、尿中にメタノール及びギ酸としてそれぞれ3%が排泄さ
11 れ、組織中に4%が残留した。また、投与後28時間のメタノールの酸化速度は
12 25 mg/kg体重/時であった (Bartlett (1950a))。

13 ヒトにメタノールを50 mg/kg体重の用量で投与した場合、その内の2%の
14 みが肺及び腎臓から未変化体として排泄された (Leaf and Zatman (1952))。

15 霊長類を含む多くの生物種においてホルムアルデヒドは、半減期約1分とい
16 う非常に早い時間で消失する (McMartinら (1979))。ホルムアルデヒド中毒
17 患者において、30分以内に7~8 mMの毒性的なギ酸濃度が検出され、ヒトに
18 においてもホルムアルデヒドからギ酸へ急速に代謝されることが確認されてい
19 る (Eellsら (1981b))。

20 ラット (系統不明) 及びサルに [14C]メタノールを1 g/kg体重の用量で経口
21 投与した場合、投与24時間後には、75~80%が[14C]CO₂として、10~18%が
22 未変化体として呼気中に排泄され、6~11%がメタノールまたはギ酸として尿
23 中に排泄された (Eellsら (1981, 1983))。

24 サル及びラット (系統不明) にメタノールを25、125及び600 mg/kgの用量
25 で投与した場合、両者のメタノールの排泄パターンは異なり、サルでは投与
26 量の増加に伴い尿中メタノールの割合が増加して排泄される傾向があったが、
27 ラットでは呼気中への排泄率が増加した。また、ラット呼気中へのCO₂の排泄
28 量は、サルの場合よりも多かった (Katoh (1989))。(参照39) 【68 WHO
29 EHC196 (1997)】

頭金専門委員：

第4段落目 (霊長類を~) は、「排泄」の内容と言うより「代謝」ではな
いでしょうか。

30
31 (参考資料)

32 以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、
33 体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

34
35 a. 排泄 (ラット) (NEDO (1983))

1 Fischer344ラット(雄、各群5匹)に $[^{14}\text{C}]$ メタノールを腹腔内投与(25、125、
2 600、3,000 mg/kg)し、投与48時間後まで継時的に呼気、尿、糞を採取して、
3 呼気中の $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ 及び $[^{14}\text{C}]$ メタノールの放射活性、尿中及び糞中の $[^{14}\text{C}]$ 放射活
4 性を調べる試験が実施されている。

5 その結果、呼気中の $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排泄率は25 mg/kg投与群では投与後0-6時間
6 をピーク(平均62.61%)にして急速に減少し、125 mg/kg投与群では0-6時間
7 をピーク(平均43.96%)にして減少し、600 mg/kg投与群では12-24時間をピ
8 ーク(平均22.98%)にして減少した。48時間後の累積排泄率は、それぞれ平均
9 75.50%、71.86%及び60.42%であった。3,000 mg/kg投与群の48時間後まで生
10 存した3匹について、呼気中への $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排泄量は投与6-12時間後から直線
11 的に増加し、投与48時間後の累積排泄率は平均21.91%であった。また呼気中
12 の $[^{14}\text{C}]$ メタノールの排泄率は、25~600 mg/kg投与群の各群とも、投与0-6時間
13 をピーク(各平均1.37%、3.94%及び5.20%)としてそれ以後は減少に転じ、
14 48時間後の累積排泄率は、それぞれ平均1.51%、4.57%及び10.81%であった。
15 3,000 mg/kg投与群では投与6-12時間から増加し、48時間後の累積排泄率は平
16 均22.37%であり、投与量の増加に伴った排泄率の増加が認められた。これらの
17 結果から、 $[^{14}\text{C}]$ 放射活性の呼気中の累積排泄率は、25~600 mg/kg投与群で平
18 均71.23~77.01%、3,000 mg/kg投与群で平均44.28%となり、3,000 mg/kg投
19 与群での呼気中への排泄率は著しく低下した。

20 一方、各投与群の尿中の48時間後の累積排泄率は、それぞれ平均6.05%、
21 6.82%、8.34%及び7.93%、糞中の累積排泄率は、それぞれ平均2.68%、2.06%、
22 2.44%及び0.57%となり、尿及び糞中の合計累積排泄率は平均8.50~10.78%と
23 少なく、投与48時間後でこの経路での排泄がほぼ終了していた。

24 以上の結果、NEDOは、各投与群の48時間後の呼気中、尿中及び糞中への合
25 計累積排泄率は、平均85.75%、85.32%、82.01%、52.51%であり、 CO_2 及び
26 メタノールの排泄率の結果から、メタノール投与量の増加に伴い代謝に飽和と
27 遅延が生じると考察している。(参照40) 【69 NEDO (1983)】

28 29 (3) カルボメトキシ化合物 (CMC)

30 ① 吸収

31 CMCの体内動態(吸収)に関する知見は認められなかった。

32 33 ② 分布

34 CMCの体内動態(分布)に関する知見は認められなかった。

35 36 ③ 代謝

37 a. 代謝(ラット)(Bayer AG 社内資料(Schmidt (1978)))

38 約20匹のラット(系統不明、雄)より得られた新鮮な肝臓ホモジネート(5

1 mL/g肝臓) 5 mLに、N-カルボメトキシプロリン (N-CMP) 溶液又はN-カルボメトキシアラニン (N-CMA) 溶液 (各100 µg/ 0.1mL) 0.1 mLを添加し、37°Cの温浴中で24時間まで反応させ、N-CMPまたはN-CMAの残存量をGCで分析する試験 (I)、及び同肝臓ホモジネート (5 mL/g肝臓) 又は上記ラットより得られた新鮮な腎臓ホモジネート (5 mL/ 0.5 g腎臓) に、N-CMP溶液 (100 µg/0.1mL) を添加し、37°Cの温浴中で48時間まで反応させ、N-CMPの残存量をGCで分析する試験 (II) が実施されている。

その結果、試験 (I) では肝臓ホモジネートにおいて、30分後ではN-CMP、N-CMAともに明らかな分解は認められず、4時間後もN-CMPの分解はほとんど認められなかったが、N-CMAの残存率は40%であった。24時間後のN-CMP及びN-CMAの残存率はそれぞれ40%及び14%であった。

試験 (II) では肝臓ホモジネートにおいて、24時間後及び48時間後のN-CMPの残存率はそれぞれ31%及び15%であった。また腎臓ホモジネートにおいて、24時間後及び48時間後のN-CMPの残存率はそれぞれ11%及び25%であった。

(参照43) 【73 Schmidt (1978)】

b. 代謝 (ヒト及びブタ) (Bayer AG 社内資料 (Rauenbusch (1974)))

ブタ肝臓由来酵素混液 (窒素換算8.96 mg/mL)、ブタ腎臓由来酵素混液 (窒素換算5.05 mg/mL)、ヒト剖検者肝臓由来酵素混液 (窒素換算4.86 mg/mL) 又はヒト剖検者腎臓由来酵素混液 (窒素換算2.48 mg/mL) 0.5 mLに、0.05 MのN-カルボメトキシ化された各アミノ酸 (N-CMC-AA⁴) 溶液0.5 mLを添加し、37°Cの温浴中で20時間反応させ、反応液をろ紙電気泳動して、ニンヒドリン染色を行い、加水分解後のアミノ酸を検出する試験が実施されている。

その結果、概して脂肪族N-CMC-AA⁵は、ヒト及びブタの肝臓及び腎臓由来酵素混液において速やかに加水分解されたが、カルボメトキシトリプトファン、カルボメトキシヒドロキシプロリンは加水分解されなかった。

カルボメトキシアルギニンヒト肝臓及び腎臓由来酵素混液で、カルボメトキシヒスチジン及びカルボメトキシチロシンはヒト肝臓由来酵素混液で、ジカルボメトキシリジン及びジカルボメトキシシステインはヒト腎臓加水由来酵素混液で、カルボメトキシトレオニンヒトブタ肝臓由来酵素混液で、それぞれ加

⁴ なお、実験に用いた N-CMC-AA は次のとおり；カルボメトキシグルタミン、カルボメトキシグルタミン酸、ジカルボメトキシリジン、カルボメトキシアルギニン、ジカルボメトキシオルニチン、カルボメトキシヒスチジン、カルボメトキシグリシン、カルボメトキシアラニン、カルボメトキシバリン、カルボメトキシロイシン、カルボメトキシイソロイシン、カルボメトキシセリン、カルボメトキシスレオニン、カルボメトキシシステイン、ジカルボメトキシシステイン、カルボメトキシジシステイン、カルボメトキシメチオニン、カルボメトキシチロシン、カルボメトキシトリプトファン、カルボメトキシフェニルアラニン、カルボメトキシプロリン、カルボメトキシヒドロキシプロリン

⁵ カルボメトキシグルタミン、カルボメトキシグルタミン酸、カルボメトキシグリシン、カルボメトキシアラニン、カルボメトキシバリン、カルボメトキシロイシン、カルボメトキシイソロイシン、カルボメトキシセリン、カルボメトキシメチオニン

1 水分解されなかった。(参照44)【74 Rauenbusch (1974)】

2
3 ④ 排泄

4 a. 排泄 (ラット) (Bayer AG 社内資料 (Schmidt (1978)))

5 Wistarラット (雌) にN-CMP又はN-CMA (それぞれ0.5、1、2、4 mg/動物
6 物) を経口投与し、48時間まで採取した尿中のN-CMP及びN-CMAをGCで分
7 析する試験が実施されている。

8 その結果、N-CMA について、4 mg/動物投与群では、投与0～22時間で55%、
9 22～48時間で1%程度が未変化体として尿中排泄された。なお投与量の減少に
10 したがって、未変化体での尿中排泄量も減少した。N-CMPについて、4 mg/動
11 物投与群では、投与0-24時間で49%、22～48時間内に5%程度が未変化体とし
12 て尿中排泄された。なお、2 mg/動物投与群の投与0-24時間で63%及び53%、
13 1 mg/動物投与群で45%及び47%、0.5 mg/動物投与群で43%及び45%が、そ
14 れぞれ未変化体として尿中排泄されたが、投与量の減少に依存した排泄量の
15 減少は認められなかった。

16 Schmidtは、N-CMPまたはN-CMAをラットに経口投与した場合、未変化
17 体として速やかに腎臓より排泄されたとしている。(参照43)【73 Schmidt
18 (1978)】

19
20 (4) 炭酸エチルメチル (MEC)

21 ① 吸収

22 MEC の体内動態 (吸収) に関する知見は認められなかった。

23
24 ② 分布

25 MEC の体内動態 (分布) に関する知見は認められなかった。

26
27 ③ 代謝

28 a. 代謝 (ブタ) (Bayer AG 社内資料 (Rauenbusch (1974)))

29 希釈したブタ肝臓由来酵素混液 (窒素換算 8.96 mg/mL)、ブタ腎臓由来酵
30 素混液 (窒素換算 5.05 mg/mL) 又はブタ肝臓ホモジネートを、37°Cに設定さ
31 れた滴定装置を用いて 0.1N 水酸化ナトリウム溶液で pH 8.0 に調整後、0.01
32 M の MEC 溶液又は DMC 溶液 10 mL を添加して、水酸化ナトリウムの消費
33 から MEC 又は DMC の加水分解速度を調べる試験が実施されている。

34 その結果、ブタ肝臓由来酵素混液による MEC の加水分解は、ブタ肝臓ホ
35 モジネートによる DMC の加水分解より速やかであることが示された。(参
36 照 44)【74 Rauenbusch (1974)】

事務局より：

MEC には肝臓又は腎臓の酵素混液（ホモジネート透析液）が添加され、肝臓酵素混液でのみ加水分解が認められています。

DMC には肝臓又は腎臓の酵素混液（ホモジネート透析液）、又は肝臓ホモジネートが添加され、肝臓ホモジネートでのみ加水分解が認められています。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

④ 排泄

MEC の体内動態（排泄）に関する知見は認められなかった。

(5) カルバミン酸メチル (MC)

① 吸収

MC の体内動態（吸収）に関する知見は認められなかった。

② 分布

a. 分布（マウス及びラット）(Ioannou ら (1988))

B6C3F₁ マウス（雄、各群 3 匹）及び Fischer344 ラット（雄、各群 3 匹）に、MC で約 20 µCi/kg 体重に希釈した[カルボニル-¹⁴C]MC を単回経口投与（400 mg/kg 体重）(I) 又は単回尾静脈内投与（400 mg/kg 体重）(II) し、血液・肝臓・腎臓・皮膚・脂肪組織・筋肉における分布率を調べる試験、及び経口投与（400 mg/kg 体重/日）(III) を 1、3 又は 9 日間実施し、最終投与日の 1、3 又は 9 日後に同様の組織等における分布率を調べる試験が実施されている。

その結果、単回経口投与試験 (I) においては、24 時間後の血液、肝臓、皮膚、脂肪組織及び筋肉中の分布率は、ラットではそれぞれ平均 9.0%、3.5%、14.9%、2.1%及び 50.4%、マウスではそれぞれ平均 3.0%、1.9%、6.5%、1.8%及び 18.9%、上記の総分布率は、ラットで平均 79.9%、マウスで平均 32.1%となり、分布率に種差が認められた。一方、組織中 MC 量/血液中 MC 量の比率が、両種とも肝臓・皮膚及び筋肉で類似していたことから、両種の MC の分布は類似していることが示された。

静脈内投与試験 (II) においては、投与 15 分後の両種間の分布率は、血液・肝臓・腎臓・皮膚・筋肉及び脂肪組織中で類似し、筋肉中で最も高かった（ラット平均 52.6%、マウス平均 53.8%）。肝臓中では、ラットで投与 2 時間後、マウスで投与 15 分後をピークとし、皮膚・筋肉・腎臓ではラットで投与 15 分後、マウスで投与 2 時間後をピークにし、ラットの血液中では投与 2 時間後をピークとしてそれぞれ減少し、ラットの血液中では投与 2 時間後及び 24 時間後、ラットの脂肪組織中で投与 15 分後及び 24 時間後、マウスの脂肪組織中で投与 2 時間後及び 24 時間後にそれぞれピークを有する二峰性曲線で減少した。投与 72 時間後のマウスでは、肝臓・皮膚・脂肪組織及び筋肉中で投与 15 分後の分布率の 5%未満まで減少し、特に筋肉中で急速に減少

1 した。一方投与 72 時間後のラットでは、脂肪組織を除いた組織で 40%を超
2 えて残留し、投与 10 日後にはこれら全ての組織等で 6%未満に減少した。

3 反復経口投与試験（Ⅲ）においては、9 回反復投与 1 日後のラット各組織
4 中の MC 分布量は、単回投与 1 日後の量より少なくとも 2 倍が蓄積していた。

5 (参照 47) 【79 Ioannou ら (1988)】

6
7 (参考資料)

8 以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、
9 体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

10
11 a. 分布（マウス）（Williams ら (1971)（JECFA (1991) で引用））

12 C57BL マウス（雄、各群 12 匹）に、 $[^3\text{H}]$ MC (375 mg/kg) を注射又はア
13 クチノマイシン D 注射後に $[^3\text{H}]$ MC (375 mg/kg) を注射し、注射後 24 時間
14 までの時点に肝臓を採取して RNA を抽出し、放射活性から $[^3\text{H}]$ MC の RNA
15 への取り込みを調べる試験が実施されている。

16 その結果、 $[^3\text{H}]$ MC の RNA への取り込みは注射 18 時間後に最大となつた
17 が、アクチノマイシン D の存在により $[^3\text{H}]$ MC の RNA への取り込みは遅延
18 した。(参照 14、45) 【31JECFA (1991)、80 Williams ら (1971)】

頭金専門委員：

代謝の参考資料ではないでしょうか。

19
20 b. 分布（ラット）（Boyland and Papadopoulos (1952)（JECFA (1991) で
21 引用））

22 ラット（系統、雌雄不明）に、MC (500 mg/kg 又は 1,000 mg/kg) を腹腔
23 内投与し、注射 144 分後まで血液、肺及び肝臓における MC 濃度を調べる試
24 験が実施されている。

25 その結果、MC は両投与量の個体において、投与 1 時間後には血液、肺及
26 び肝臓に検出された。一方、これらの組織等に分布した MC は 120 時間後ま
27 で残留し、MC の消失時間は長く、消失半減期は 24 時間であった。(参照 14、
28 46) 【31JECFA (1991)、75 Boyland and Papadopoulos (1952)】

事務局より：

【81 Lawson ら (1973)】は、MC については肝臓・腎臓とも有意な放射活性の
取り込みが認められず、カルバミン酸エチルが主体となる論文のため記述してお
りません。

頭金専門委員：

他の臓器においても取り込みは認められなかったのでしょうか。どの臓器でも取り込みが認められないのであれば、記述は不要と思います。一方、他の臓器での取り込みが認められているときは記載した方がよいと思います。

石井専門委員：

了解しました。結構です。

事務局より：

肝臓、肺及び腎臓から DNA が抽出されておりますが、MC について、肺においても取り込みは認められておりません。

1

2 ③ 代謝

3 a. 代謝（ラット）（BayerAG 社内資料（Schmidt and Schmidt（1987）（JECFA 4（1991）で引用）））

5 Wistar ラット（雄 5 匹）及び Fischer344 ラット（雄 5 匹）に MC を 1 日
6 1 回連続 7 日間強制経口投与（0（対照群）、800 mg/kg 体重/日）し、無処置
7 群及び投与終了後の投与群から肝臓ホモジネートの 10,000 g 上清を作製し、
8 上清中のチトクローム p450 依存性モノオキシゲナーゼ（biphenyl-4-
9 hydroxylase（BPH-4-OH）（無処理群のみ）、7-thoxycoumarin deethylase
10（EOD）及び aldrin epoxidase（ALD））、epoxide hydrolase（EH）の活性
11 及び細胞基質中の GSH-transferase（GSH-T）の活性を測定する試験が実施
12 されている。

13 その結果、無処置群においては、Wistar ラットと比較して Fischer344 ラット
14 で、BPH-4-OH の活性が平均で 4 倍高く、また ALD の活性も約 50% 高かった。
15 一方、EH 及び GSH-T の活性はそれぞれ約 25% 及び約 50% 低かった。無処置
16 群と 7 日間投与群との比較においては、Wistar ラットでは、7 日間投与群は、
17 無処置群に対して EOD、EH 及び GSH-T の活性が、それぞれ約 70%、約 50%
18 及び約 20% 高かった。Fischer344 ラットでは、7 日間投与群は、無処置群に対
19 して EH の活性が約 10% 高く、ALD 及び GSH-T の活性がそれぞれ約 60% 及
20 び約 10% 低かった。（参照 14、48）【31 JECFA（1991）、77 Schmidt and Schmidt
21（1987）】

22

23 b. 代謝（ラット）（Bomhard ら（1989））

24 Wistar ラット（雄、各群 5 匹）及び Fischer344 ラット（雄、各群 5 匹）
25 に MC（0（対照群）、250、500、1,000 mg/kg 体重/日）を 7 日間強制経口投
26 与し、投与終了後に肝臓ホモジネートの 10,000 g 上清を作製し、上清中の
27 酵素（EOD、ALD、EH、GSH-T）の活性を測定する試験が実施されている。

28 その結果、Wistar ラットの投与群では、対照群と比較して EOD 及び EH

1 の活性に僅かな増加が認められたが、Fischer344 ラットの投与群では対照群
2 と比較して ALD の活性の 50%以上の低下が認められた。

3 Bomhard らは、両系統の間では MC の動態及び肝臓薬物代謝酵素への影
4 響に明らかな差異が認められ、形態学的に異なる変化をもたらす可能性があ
5 るとしている。(参照 49) 【78 Bomhard ら (1989)】

7 ④ 排泄

8 a. 排泄 (ラット) (BayerAG 社内資料 (Schmidt and Schmidt (1987)) (JECFA 9 (1991) で引用))

10 Wistar ラット (雄、各群 5 匹) 及び Fischer344 ラット (雄、各群 5 匹)
11 に MC を単回強制経口投与 (1000 mg/kg 体重) 又は連続 7 日間強制経口投
12 与 (800 mg/kg 体重/日) し、24 時間尿を単回投与では 3 日間、連続投与では
13 7 日間採集して、尿中に排泄された MC を GC で分析する試験が実施されて
14 いる。

15 その結果、MC の未変化体の尿中排泄率は、単回投与群については、投与
16 後 3 日間の合計で Wistar ラットでは平均 16.2%、Fischer344 ラットでは平
17 均 15.5%となり、腎臓からの MC の排泄について両系統間に差は認められな
18 かった。一方、7 日間投与群については、両系統とも日数の系かと共に漸増し、
19 7 日後で Wistar ラットでは平均 30.0%、Fischer344 ラットでは平均 32.0%
20 に達した。なお MC の 1 日尿中排泄率は、Fischer344 ラットと比較して Wistar
21 ラットで投与開始 5 日後まで各採取日ともわずかに高かった。

22 JECFA (1991) は、この僅かな排泄率の違いを、これら 2 系統のラットに
23 おける肝毒性反応の差の原因であると解釈している。(参照 14、48) 【31
24 JECFA (1991)、77 Schmidt and Schmidt (1987)】

25 b. 排泄 (マウス及びラット (Ioannou ら (1988) (JECFA (1991) で引用))

26 B6C3F₁ マウス (雄、各群 3 匹) 及び Fischer344 ラット (雄、各群 3 匹)
27 に、MC で約 20 µCi/kg 体重に希釈した[カルボニル-¹⁴C]MC を経口投与 (40、
28 400 及び 1,000 mg/kg 体重) し、尿中及び糞中の放射活性による排泄率並び
29 に呼気中の CO₂ 及び揮発性物質の放射活性による排泄率を調べる試験 (I)
30 が実施されている。また、放射性 MC を尾静脈内投与 (0.4 及び 400 mg/kg
31 体重) し、尿及び糞中の放射活性による排泄率並びに呼気中の CO₂ 及び揮発
32 性物質の放射活性による排泄率を調べる試験 (400 mg/kg 体重) (II)、また、
33 CO₂ 排泄率の継時的変化を調べる試験 (0.4 及び 400 mg/kg 体重) (III) が実
34 施されている。

35 その結果、経口投与試験 (400 mg/kg 体重) (I) の 24 時間後の CO₂ とし
36 ての排泄率は、マウスで平均 51.5%、ラットで 6.9%であった。また、揮発性
37 物質としての排泄率はマウスで平均 3.4%、ラットで 0.5%であり、ラットよ
38

1 りマウスの呼気中で両物質の排泄率がより高かった。

2 経口投与（40 及び 1,000 mg/kg 体重）群（Ⅰ）及び静脈内投与（400 mg/kg
3 体重）群（Ⅱ）における投与 72 時間後の尿中及び糞中への排泄率は、両種と
4 もそれぞれ尿中で 20%未満、糞中で 4%未満であり、投与量による違いは認
5 められなかった。一方、揮発性物質としての排泄率は、経口投与の 2 群より
6 静脈内投与群で高かった。静脈内投与群（0.4 及び 400 mg/kg 体重）（Ⅲ）に
7 においては、投与量に 1,000 倍の違いがあるにも関わらず、両種とも CO₂ への
8 代謝に影響は認められなかった。また、Ioannou らは、MC から CO₂ への代
9 謝率について、投与 48 時間後にはマウスで約 70%、ラットで約 18%が CO₂
10 として排泄されたとしている。（参照 14、47）【79 Ioannou ら（1988）、31
11 JECFA（1991）】

12 13 (参考資料)

14 以下の知見については、経口投与以外の投与経路によるものであることから、
15 体内動態を検討する資料にはならないが、参考資料として記載する。

16 17 a. 排泄（ラット）（Boyland and Papadopoulos（1952））

18 ラット（系統、雌雄不明、4 匹）に MC を腹腔内投与（500 mg/kg 体重）し、
19 尿中の MC の排泄率を調べる試験が実施されている。

20 その結果、MC の投与 24 時間後の尿中排泄率は 4.9～9.8%であった。

21 Boyland and Papadopoulos は、この排泄率は、体内の水分が 24 時間で尿
22 に排泄される割合と同等であったことから、腎臓において MC は濃縮されな
23 いとしている。（参照 46）【75 Boyland and Papadopoulos（1952）】

24 25 b. 排泄（ラット）（Boyland and Nery（1965）（JECFA（1991）で引用））

26 ラット（系統不明、雌、6 匹）に MC を単回腹腔内投与（1.0 g/kg 体重）又
27 はラット（系統不明、雌、3 匹）に N-ヒドロキシカルバミン酸メチル（N-OH
28 MC）を単回腹腔内投与（0.4g/kg 体重）し、24 時間尿を初日及び 2 日目に採
29 集し、両日の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。

30 その結果、MC 投与群の尿中には、未変化体（未代謝体）の MC として初日
31 及び 2 日目に、それぞれ投与量の平均 3.3%及び 4.9%が排泄され、N-ヒドロ
32 キシ体の N-OH MC として、それぞれ平均 0.008%及び 0.06%が排泄された。

33 一方、N-OH MC 投与群の尿には、N-脱ヒドロキシ体となる MC として初
34 日及び 2 日目に、それぞれ平均 4.1%及び 5.7%が排泄され、未変化体の N-OH
35 MC として、それぞれ平均 29%及び 3.9%が排泄された。

36 JECFA（1991）は、これらの結果から体内で N-ヒドロキシル化が生じると
37 ともに、脱ヒドロキシル化も生じることを示しているとしている。

38 （参考 14、50）【31 JECFA（1991）、76 Boyland and Nery（1965）】

1
2 (6) 炭酸ジメチル (DMC)

3 ① 吸収

4 DMC の体内動態 (吸収) に関する知見は認められなかった。

5
6 ② 分布

7 DMC の体内動態 (分布) に関する知見は認められなかった。

8
9 ③ 代謝

10 a. 代謝 (ブタ) (Bayer AG 社内資料 (Rauenbusch (1974)) (再掲 p.27)

11 希釈したブタ肝臓由来酵素混液 (窒素換算 8.96 mg/mL)、ブタ腎臓由来
12 酵素混液 (窒素換算 5.05 mg/mL) 又はブタ肝臓ホモジネートを、37 °C に設
13 定された滴定装置を用いて 0.1 N 水酸化ナトリウム溶液で pH 8.0 に調整後、
14 0.01 M の MEC 溶液又は DMC 溶液 10mL を添加して、水酸化ナトリウム
15 の消費から MEC 又は DMC の加水分解速度を調べる試験が実施されてい
16 る。

17 その結果、DMC には肝臓由来酵素混液、腎臓由来酵素混液、又は肝臓ホ
18 モジネートが添加されたが、肝臓ホモジネートでのみ加水分解が認められた。

19 (参照 44) 【74 Rauenbusch (1974)】

頭金専門委員：

ブタ肝臓由来酵素混液やブタ腎臓由来酵素混液での結果はどうだったのでしょ
うか。

事務局より：

MEC には肝臓又は腎臓の酵素混液 (ホモジネート透析液) が添加され、肝臓酵
素混液でのみ加水分解が認められています。

DMC には肝臓又は腎臓の酵素混液 (ホモジネート透析液)、又は肝臓ホモジネ
ートが添加され、肝臓ホモジネートでのみ加水分解が認められています。

20
21 ④ 排泄

22 DMC の体内動態 (排泄) に関する知見は認められなかった。

23
24 (6) 体内動態のまとめ

25 本専門調査会としては、DMDC は飲料に添加後、速やかに二酸化炭素とメタノー
26 ルに加水分解されることから、メタノールの体内動態について評価した。また、最
27 終製品に残留する可能性のある副生成物の DMC および DMDC が飲料成分と反応
28 して生成する CMC、MEC、MC についても評価を行った。

1 メタノールは消化管より速やかに吸収され、主に肝臓において、ホルムアルデヒド、ギ酸及びCO₂へと連続的に酸化される。最初の反応は、肝アルコールデヒドロゲナーゼによるホルムアルデヒドへの酸化であり、飽和される律速の過程である。
2
3
4 第2段階で、ホルムアルデヒドはホルムアルデヒドデヒドロゲナーゼによってギ酸
5 またはギ酸塩に酸化され、第3段階で、ギ酸は葉酸依存性反応によりCO₂へ解毒さ
6 れる。このギ酸の排泄はげっ歯類と霊長類で大きな差が認められ、げっ歯類と霊長
7 類間にみられるメタノールの毒性の劇的な差異の原因になっているとされている。
8 また、メタノールの血液から呼気中への代謝による消失は、エタノールと比較する
9 と遅いとされている。

10 DMC、CMC、MEC及びMCの吸収と分布については、一部の情報しか得られな
11 かった。CMCのうち、N-カルボメトキシアミノ酸の代謝と排泄については、アミノ
12 酸による違いはあるものの、概して加水分解はされにくく、未変化体のまま尿に排
13 泄される。MECは速やかに加水分解される。MCについては、分布率にラットとマ
14 ウスで種差がみられるが、いずれの動物種でも筋肉中で最も高く分布していた。ま
15 た、ラットの系統によって肝薬物代謝酵素活性への影響や尿中排泄率が異なってい
16 た。

頭金専門委員：

体内動態のまとめの案を作成しました。

17

18 2. 毒性

事務局より：

指定等要請者からは、経口投与以外の投与経路による試験等の知見も提出されて
いますが、記述しておりません（MCについてはp.63で後述）。それらについて
の評価書での扱い（記載は不要か、参考資料として記載するか）について御検討
ください。

(1) DMDC

② 急性毒性【83、84】

③ 反復投与毒性【87】

(2) メタノール

② 急性毒性【142、143】

③ 反復投与毒性【149、150、151、152、153、154】

④ 発がん性試験【153、154】

⑤ 生殖発生毒性【153、154、155、156、157、158、159】

(5) MC

② 急性毒性【106、108】

④ 発がん性試験【113、114、115、116、118、119】

19

20 (1) DMDC

① 遺伝毒性

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

表 3 DMDC 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
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	DMDC	1.6、8、40、200、1,000 µg/plate	陰性 (200 µg/plate まで)(代謝活性化系の有無にかかわらず) 1,000 µg/plate (細胞毒性あり)	Bayer AG 社内資料 (Herbold (1978)) (JECFA (1991)、EFSA (2015) で引用) (参照 14、15、51) 【31、35、93】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA100)	DMDC (4,000 ppm) を添加したオレンジジュース	最高用量 2000 µg/plate ⁶	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Bayer AG 社内資料 (Herbold (1980)) (EFSA (2015) で引用) (参照 15、52) 【35、94】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1535、TA1537)		最高用量 400 µg/plate ⁶		
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i> 、GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)	DMDC (4,000 ppm) を添加したオレンジジュース	最高用量 4,040 µg/plate ⁷	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Bayer AG 社内資料 (Herbold (1989)) (参照 53) 【95】	
染色体異常	小核試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	マウス (NMRI、雌雄、各群 5 匹、大腿骨髄)	DMDC (4,000 ppm) を添加したオレンジジュース	202 mg/kg 体重 ⁸ 単回強制経口投与	陰性 (24、48 及び 72 時間後)	Bayer AG 社内資料 (Herbold (1989)) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) (参照 14、15、54) 【31、35、96】

本専門調査会としては、・・・

事務局より：

本専門調査会としての判断の記載について御検討ください。

⁶ 4,000 ppm 用いたオレンジジュースの比重を 1 と仮定した場合の換算値。

⁷ Bayer AG 社内資料 (Herbold (1989)) では DMDC 4,000 ppm 添加オレンジジュース (4,040 mg/L) を最高用量 1,000 µL/plate まで添加したと記述されており、4,040 mg/L × 1,000 µL/plate で換算。

⁸ Bayer AG 社内資料 (Herbold (1989)) では DMDC 4,000 ppm 添加オレンジジュース (4,040 mg/L) を 50 mL/kg 体重投与したと記述されており、4,040 mg/L × 50 mL/kg 体重 で換算。

事務局より：

表中の【94】の試験の用量は、脚注6に記載のとおり、オレンジジュースの比重を1と仮定して、4,000 ppm=4 µg/µLと換算して、容積から換算しています。脚注7、8に記載のとおり、Bayer AG社内資料（Herbold（1989））等の試験で用いたDMDC 4,000 ppm添加オレンジジュースは4,040 mg/Lという情報や、提出資料にはありませんが、オレンジ100%果汁の比重について、約1.045という情報（日本ジュース・ターミナル株式会社）もあります。換算の要否も含め、どのように記述するかご検討をお願いします。

戸塚専門委員：

添加オレンジジュースの実験は全て同じグループが提出した結果であるため、DMDC濃度は全て4,040 mg/mLとしても良いように思います。1989年にGLP基準でAmes試験をやり直したと推察します。使用している菌株も同じであることと、使用しているDMDCの用量は1989年では4,040 µg/plateと1980年の用量を上回っており、結果は同じ陰性です。内容の重複として考えて、1980年の方は表から削除してはいかがでしょうか。

1

2 ② 急性毒性

3 DMDC を被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 4 のとおりである。

4

5 表 4 DMDC 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	906.5	LANXESS 社内資料 (Steinhoff (1974)) (JECFA (1991) で引用) (参照 14、55) 【31、81】
(雌)	752.7	
ラット (雄)	496.5	
(雌)	334.6	

6

7 ③ 反復投与毒性

8 a. ラット 3 か月間経口投与試験 (Bayer AG 社内資料 (Löser (1974)) (JECFA

9 (1991) ⁹及び EFSA (2015) で引用))
10 Wistar ラット (雌雄、各群 15 匹) に DMDC を、表 5 のような試験群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。

11

12 表 5 試験群の設定

群	飲料 (媒体) / 被験物質を投与した飲料	性別	飲料摂取量 (mL/kg 体重/日)	DMDC 摂取相当量 ¹⁰ (mg/kg 体重/日)
1	オレンジジュース	雄	242.05	—

⁹ JECFA (1991) では Löser (1978) とされている。

¹⁰ (飲水量) × (DMDC 添加濃度) で換算。

		雌	329.28	—
2	DMDC4,000 mg/L 添加 オレンジジュース	雄	260.83	1,043
		雌	350.44	1,402
3	カシスジュース	雄	214.98	—
		雌	305.31	—
4	DMDC4,000 mg/L 添加 カシスジュース	雄	225.67	903
		雌	327.01	1,308
5	ビール	雄	159.62	—
		雌	215.02	—
6	DMDC4,000 mg/L 添加 ビール	雄	157.47	630
		雌	203.38	814
7	ワイン	雄	122.12	—
		雌	149.84	—
8	DMDC4,000 mg/L 添加 ワイン	雄	141.27	565
		雌	172.18	689

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

その結果、対照群と比較して投与群では一般状態、致死率、体重、摂餌量、飲水量、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量、病理学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

Löser は、本試験における DMDC 4,000 mg/L を添加した果実ジュース及びアルコール飲料の摂取によるラットへの影響は認められなかったとしている。

EFSA (2015) は、Löser の本試験における結論に同意するとしている。(参照 14、15、56) 【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、86 Löser (1974)】

本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

12

13

14

15

b. ラット 30 か月間経口投与・発がん性併合試験 (BayerAG 社内資料 (Löser ら (1983)) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

Wistar ラット (雌雄、各群 50 匹) に DMDC を表 6 のような被検群を設定し

1 て、30か月間飲水投与する試験が実施されている。

2

3 表 6 試験群の設定

群	飲料(媒体/被験物質を投与した飲料)	性別	飲料摂取量(mL/動物/日)	DMDC 摂取相当量(mg/kg 体重/日)
1	水道水	雄	28	—
		雌	27	—
2	オレンジジュース	雄	51	—
		雌	49	—
3	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース	雄	49	518
		雌	47	814

4

5 その結果、一般状態、体重、死亡率、摂餌量、飲水量、血液学的検査、尿検
6 査、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認め
7 られなかった。

8 Löserらは、本試験におけるDMDC 4,000 mg/L添加オレンジジュースの摂取
9 によるラットへの影響は認められなかったとしている。

10 EFSA (2015) は、Löserの本試験における結論に同意するとしている。(参
11 照14、15、57) 【31 JECFA (1991)、35 EFSA (2015)、89 Löserら (1983)】

12
13 本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験ではNOAEL
14 を得ることはできないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

15

事務局より：

30 か月飲水投与した各群 50 匹に加え、各群 15 匹同様に群設定し、投与 6 か月目に安楽死させ中間解析していますが、飲水量が明らかではなく、また、被験物質の投与に関連した影響は認められていないため、記述しておりません。

16

17 c. ラット 30 か月間経口投与・発がん性併合試験 (BayerAG 社内資料 (Eiben
18 ら (1984)) ; JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用)

1 Wistar ラット（雌雄、各群 50 匹）に DMDC を表 7 のような試験群を設定
2 して、30 か月間飲水投与する試験が実施されている。

3
4 表 7 試験群の設定

群	飲料（媒体）／被験物質 を投与した飲料	性別	飲料摂取量 (mL/動物/日)	DMDC 摂取相当量 (mg/kg 体重/日)
1	水道水	雄	27	—
		雌	25	—
2	ワイン	雄	29	—
		雌	26	—
3	DMDC4,000 mg/L 添加 ワイン	雄	38	390
		雌	34	580

5
6 その結果、摂餌量については、水道水摂取群と比較してワイン及び DMDC 添
7 加ワイン摂取群で平均 29%及び 23%の減少が認められ、飲水量については、水
8 道水摂取群及びワイン摂取群と比較して DMDC 添加ワイン摂取群で平均 39%
9 及び 31%の増加が認められた。一方、一般状態、体重、死亡率、血液学的検査、
10 血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査において被験物質の投与に
11 関連した影響は認められなかった。

12 Eiben らは、DMDC 添加ワイン摂取群における飲水量の変化について、ワイ
13 ン中で DMDC から分解した CO₂ により飲水ボトル中の圧力が増して、飲水ボ
14 トルから滴下した可能性が高いことを考慮して、被験物質の摂取による毒性影
15 響とは判断していない。以上の結果、本試験において DMDC 4,000 mg/L 添加
16 ワインの摂取によるラットへの影響は認められなかったとしている。

17 EFSA (2015) は、JECFA (1991) も Eiben らと同様の結論であるとして、
18 JECFA (1991) の本試験における結論に同意するとしている。（参照 14、15、
19 58）【31 JECFA (1991)、35 EFSA (2015)、90 Eiben ら (1984)】

20
21 本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験では NOAEL
22 を得ることはできないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断し
た。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思
います。

1

事務局より：

30 か月飲水投与した各群 50 匹に加え、各群 15 匹同様に群設定し、投与 12 か月目に安楽死させ中間解析していますが、飲水量が明らかではなく、また、被験物質の投与に関連した影響は認められていないため、記述しておりません。

2

3

d. イヌ 1 年間経口投与毒性・発がん性併合試験（CIVOI nstitutes TNO 社内資料（Lina ら（1983））（JECFA（1991）及び EFSA（2015）で引用）、GLP）

4

ビーグル犬（雌雄、各群 6 匹）に DMDC を表 8 のような試験群を設定して、

5

1 年間飲水投与する試験が実施されている。

6

7

8

表 8 試験群の設定

群	飲料（媒体）／被験物質を投与した飲料	性別	飲料摂取量（mL/動物/日）	DMDC 摂取相当量（mg/kg 体重/日）
1	水道水	雄	1,160	—
		雌	1,010	—
2	オレンジジュース	雄	840	—
		雌	900	—
3	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース	雄	880	284
		雌	700	268

9

10

その結果、雌ではオレンジジュース摂取群と比較して DMDC 添加オレンジジュース摂取群における飲水量の減少が認められた。一方、一般状態、心電図、摂餌量、体重、死亡率、器官重量、血液学的検査、尿検査、剖検及び組織病理学的検査において被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

11

12

13

14

Lina は、本試験における DMDC 4,000 mg/L 添加オレンジジュースの摂取によるビーグル犬への影響は認められなかったとしている。

15

16

EFSA（2015）は、NOAEL を 4,000mg DMDC/L オレンジジュースとしている。（参照 14、15、59）【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、88 Lina ら（1983）】

17

18

19

20

本専門調査会としては、単用量の試験であることから、本試験では NOAEL を得ることはできないと判断した。

21

高橋専門委員：

「本試験は一用量の試験であるため、NOAEL を得ることはできないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

④ 発がん性

a. ラット 30 か月間経口投与・発がん性併合試験（BayerAG 社内資料（Löserら（1983））（JECFA（1991）及びEFSA（2015）で引用）（p.37再掲）

Wistarラット（雌雄、各群50匹）にDMDCを表9のような投与群を設定して、30か月間飲水投与する試験が実施されている。

表9 試験群の設定

群	飲料（媒体）／被験物質を投与した飲料	性別	飲料摂取量（mL/動物/日）	DMDC 摂取相当量（mg/kg 体重/日）
1	水道水	雄	28	—
		雌	27	—
2	オレンジジュース	雄	51	—
		雌	49	—
3	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース	雄	49	518
		雌	47	814

10
11
12
13
14
15
16
17
18

その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

Löserらは、本試験においてDMDC 4,000 mg/L添加オレンジジュースの摂取によるラットへの影響は認められなかったとしている。

EFSA（2015）は、Löserの本試験における結論に同意するとしている。

（参照 14、15、57）【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、89 Löserら（1983）】

本専門調査会としては、本試験において発がん性の懸念はないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験において発がん性の懸念はないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

19

1 b. ラット 30 か月間経口投与・発がん性併合試験 (BayerAG 社内資料 (Eiben
2 ら (1984)) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用)) (p.38 の再掲)
3 Wistar ラット (雌雄、各群 50 匹) に DMDC を表 10 のような投与群を設定
4 して、30 か月間飲水投与する試験が実施されている。

5

6 表 10 試験群の設定

群	飲料 (媒体) / 被験物質 を投与した飲料	性別	飲料摂取量 (mL/動物/日)	DMDC 摂取相当量 (mg/kg 体重/日)
1	水道水	雄	27	—
		雌	25	—
2	ワイン	雄	29	—
		雌	26	—
3	DMDC4,000 mg/L 添加 ワイン	雄	38	390
		雌	34	580

7

8 その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

9 Eiben らは、本試験において DMDC 4,000 mg/L 添加ワインの摂取によるラ
10 ットへの影響は認められなかったとしている。

11 EFSA (2015) は、Eiben らの本試験における結論に同意するとしている。
12 (参照 14、15、58) 【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、90 Eiben ら
13 (1984)】

14

15 本専門調査会としては、本試験において発がん性の懸念はないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験において発がん性の懸念はないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思
います。

16

17 c. イヌ 1 年間経口投与・発がん性併合試験 (CIVOInstitutes TNO 社内資料 (Lina
18 ら (1983)) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) 、GLP) (p.40 の
19 再掲)

20 ビーグル犬 (雌雄、各群 6 匹) に DMDC を表 11 のような試験群を設定し
21 て、1 年間飲水投与する試験が実施されている。

22

1 表 11 試験群の設定

群	飲料（媒体）／被験物質を投与した飲料	性別	飲料摂取量（mL/動物/日）	DMDC 摂取相当量（mg/kg 体重/日）
1	水道水	雄	1,160	—
		雌	1,010	
2	オレンジジュース	雄	840	—
		雌	900	
3	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース	雄	880	284
		雌	700	268

2

3 その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

4 Lina は、本試験において DMDC 4,000 mg/L 添加オレンジジュースの摂取によるビーグル犬への影響は認められなかったとしている。（参照 14、15、59）

6 【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、88 Lina ら（1983）】

7

8 本専門調査会としては、本試験において発がん性の懸念はないと判断した。

高橋専門委員：

「本試験において発がん性の懸念はないと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

9

10 ⑤ 生殖発生毒性

宇佐見専門委員：

以下の2試験については、投与前に DMDC が分解される条件において実施されたものであるので、DMDC の生殖・発生毒性の評価には不相当であると考えられるので、参考資料にするべきだと思います。

北條専門委員：

オレンジジュースに DMDC を添加した2試験を「参考資料」とすることに同意致します。DMDC を添加したと言及しているだけでジュース中の DMDC や分解生成物のメタノール自体を分析・確認していないことから、ばく露量を確認できず NOAEL の判断はできないと考えます。

11

12 a. ラット二世世代生殖毒性試験（BayerAG 社内資料（Eiben ら（1983））（JECFA

(1991) 及び EFSA (2015) で引用)

Wistar ラット (雄、各群 10 匹 ; 雌、各群 20 匹) に DMDC を表 12 のような試験群を設定して、飲料 (媒体) 又は被験物質を投与した飲料を二世代にわたって動物に摂取させて繁殖させる試験が実施されている。

表 12 試験群の設定

群	飲料 (媒体) / 被験物質を投与した飲料	性別	飲料摂取量 (mL/動物/日)	DMDC 摂取相当量 (mg/動物/日) ¹¹
1	水道水 (対照)	F ₀ 雄/	26/	-/
		F _{1b} 雄	26	-
		F ₀ 雌/	21/	-/
		F _{1b} 雌	20	-
2	オレンジジュース	F ₀ 雄/	77/	-/
		F _{1b} 雄	79	-
		F ₀ 雌/	78/	-/
		F _{1b} 雌	79	-
3	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース	F ₀ 雄/	77/	308/
		F _{1b} 雄	79	316
		F ₀ 雌/	78/	312/
		F _{1b} 雌	79	316

その結果、一般状態、死亡率、体重、飲料摂取量、生殖能力、剖検、病理組織学的検査及び臓器重量の結果において、親動物及び児動物に DMDC の摂取に関連した影響は認められなかった。

Eiben らは、以上の結果から、本試験において DMDC 4,000 mg/L 添加オレンジジュースの摂取によるラットへの生殖毒性は認められなかったとしている。

JECFA (1991) は、本試験の結果から生殖毒性に係る NOAEL を 4,000 mg DMDC/L オレンジジュースと判断している。

EFSA (2015) は、本試験の結果から 4,000 mg DMDC /L オレンジジュースの摂取により生殖発生毒性に影響が認められなかったという結論に同意するとしている。(参照 14、15、60) 【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、91 Eiben ら (1983) 】

本専門調査会としては、被験物質のばく露量が不明であること及び単用量で

¹¹ (飲水量) × (DMDC 添加濃度) で換算。F₀、F₁ ともに基準となる体重の記載もなく、定める基準が見当たらないため、mg/kg 体重/日への換算はできない。

1 の試験であることから、NOAEL を判断できないと考えた。

宇佐見専門委員：

「被験物質へのばく露量が不明であること、および単用量での試験であることから、NOAEL を判断できなかった。」では、どうでしょうか。

北條専門委員：

同意いたします。

高須専門委員：

試験としては成立しておりますが、単用量の試験であり判断はできないと思います。

2

3 **b. ラット発生毒性試験 (Schlüter (1980) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015)**
4 **で引用))**

5 交尾が確認された Long Evans ラット (雌、各群 25 匹；交尾確認日＝妊娠 0
6 日) に、DMDC を表 13 のような試験群を設定して、飲料 (媒体) 又は被験物
7 質を添加した飲料を妊娠 0 日から 20 日まで母動物に摂取させ、妊娠 20 日に安
8 楽死させた母動物を帝王切開して摘出した胎児を検査する試験が実施されてい
9 る。なお、飲料摂取量については記述されていない。

10

11 **表 13 試験群の設定**

群	飲料 (媒体) / 被験物質を添加した飲料
1	オレンジジュース
2	DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュース

12

13 その結果、母動物の一般状態、死亡率及び体重に被験物質投与に関連した影
14 響は認められなかった。また、子宮の状態及び胎児を検査した結果、着床率、胎
15 児数、死亡率、胎児体重、胎盤重量、胎児低体重の発生率、軽度胎児骨格異常の
16 発生率、胎児奇形の発生率について被験物質投与に関連した影響は認められな
17 かった。

18 Schlüter は、本試験において DMDC4,000 mg/L 添加オレンジジュースの摂
19 取による母動物に対する毒性並びに胚・胎児に対する発生毒性及び催奇形性は
20 認められなかったとしている。

21 JECFA (1991) は、本試験の結果について、DMDC4,000 mg/L 添加オレン
22 ジュースの摂取による胎仔毒性及び催奇形性は認められないとしている。

23 EFSA (2015) は、Schluter の本試験における結論に同意するとしている。

24 (参照 14、15、61) 【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、92 Schluter

1 (1980)】

2
3 本専門調査会としては、被験物質へのばく露量が不明であること及び単用量
4 での試験であることから、NOAELを判断できないと考えた。

宇佐見専門委員：

「被験物質へのばく露量が不明であること、および単用量での試験であること
から、NOAELを判断できなかった。」では、どうでしょうか。

北條専門委員：

同意いたします。

5
6 (2) メタノール

7 ① 遺伝毒性

8 メタノールを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績は、表 14 のとおり
9 である。

10
11 表 14 メタノール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	復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性(代謝活性 化系の有無に かかわらず)	NEDO (1983) (参照 40)【69】
	復帰突然変 異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>)	最高用量 5,000 µg/plate	陰性(代謝活性 化系の有無に かかわらず)	Shimizu ら(1985) (参照 62)【162】
染色体異 常	染色体異常 試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハム スター培養細胞 (Don細胞)	最高用量 28.5 mg/mL	陰性(代謝活性 化系の有無に かかわらず)	NEDO (1983) (参照 40)【69】
	姉妹染色 分体交換試 験(SCE試 験) (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ・ハム スター培養細胞 (Don細胞)	7.1、14.3、28.5 mg/mL	僅かな誘起(代 謝活性化系非 存在下) ¹² 陰性(代謝活性 化系存在下)	

¹² NEDO(1983)によると、試験報告書では本試験結果は陰性と判定され、代謝活性化を与えない場合のメ
タノール高投与群(28.5 mg/mL)で認められた弱いSCE誘起性の解釈として「メタノールは強い脱水作用と
脂質の溶解作用を持ち、特に細胞形質に強い収縮を起す作用を持っているため、DNAに対して特異的に作用
するのではなく、DNA以外の細胞構成物に作用し、間接的に影響を与えた可能性があり、その結果SCEを誘
起した可能性があると考えられる。従って本結果から直ちにDNA損傷性を示唆するとは考え難いと思われ

	小核試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ICR、雄、 各群 6 匹、骨髄)	1.05、2.11、 4.21、8.41 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性	
--	----------------------------	---------------------------	---	----	--

1
2 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) (*in vitro*) (NEDO (1983)) において、代謝
3 活性化を与えない場合のメタノール高投与群 (28.5 mg/mL) で認められた弱い SCE
4 誘起性について、本専門調査会としては、陰性とする NEDO の見解を支持できると
5 考えた。

6 また、同一種類の細胞に対し同用量で実施した染色体異常試験の結果には陰性の
7 所見が認められている。

8 以上より、本専門調査会としては、メタノールに生体にとって特段問題となるよ
9 うな遺伝毒性はないと考えた。

事務局より：

姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) (*in vitro*) について、NEDO (1983) (参
照 40) 【69】では脚注 12 のとおり記載しております。

山田専門委員：

姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) については、NEDO の見解を支持しま
す。同一種類の細胞に対し同用量で実施した染色体異常試験が陰性であることと
併せて、問題になる変化ではないと思います。

戸塚専門委員：

山田専門委員の意見に賛同します。

事務局より：

文案を作成しましたので、御確認ください。

10
11 ② 急性毒性
12 メタノールを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 15 のとおり
13 である。

14
15 表 15 メタノール 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (40 系統)	7,300~10,000 (平均 8,680)	Smith and Taylor(1982) (参照 63) 【141】

る」と記述されているとしている。また、NEDO (1983) は、メタノール環境安全性検討委員会でも議論があり、特に細胞の増殖阻害の起るような高濃度での試験ではその結果の解釈が難しいことが指摘されたが、試験結果を陰性とすることは了承されたとしている。

ラット (雄)	9,100	Welch ら(1943) (参照 64) 【145】
ラット	12,071 (Behrens) ¹³ 11,289 (Bliss)	Deichmann and Mergard (1948) (参照 65) 【147】
ラット (23 系統)	約 9,500	Gilger and Potts(1955) (参照 66) 【146】
ラット	5,846 (14 日齢) ¹³ 10,270 (若齢) 6,952 (老齢)	Kimura ら(1971) (参照 67) 【144】
ラット	12,880	Smyth ら(1972)(参照 68)【140】
サル	7,000~9,000	Cooper and Felig (1961) (参照 69) 【148】

1

2

③ 反復投与毒性

3

メタノールの反復投与毒性に関する知見は認められなかった。

4

5

④ 発がん性

6

メタノールの発がん性に関する知見は認められなかった。

7

8

⑤ 生殖発生毒性

9

a. マウス発生毒性試験 (Rogers ら (1993))

10

妊娠CD-1マウス (雌、対照群4匹、投与群8匹) にメタノールを表 16-1のよ
うな投与群を設定して、妊娠6日から15日まで強制経口投与する試験が実施され
ている。

11

12

13

14 表 16-1 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、 4,000 mg/kg 体重/日 (2,000 mg/kg 体重×2 回/ 日)
------	---

15

16

その結果、投与群で認められた毒性所見は、表16-2のとおりである。(参照

17

70) 【157 Rogersら (1993) 】

18

19 表 16-2 毒性所見

投与群	毒性所見
4 g/kg体重/日	母動物：死亡 (1 匹) 体重の減少 (妊娠末期) 胎 児：胚・胎児死亡率の増加 体重の減少

¹³比重 0.79 (WHO EHC (1997)) として換算。

本専門調査会としては、マウスでは母体へのストレスによって胎児に外脳症及び口蓋裂が誘発されるとの報告があることから、当該試験条件下では被験物質投与の影響は適切に評価できないと判断した。また、当該試験は単用量での試験であることから、本試験におけるNOAELは得られないと判断した。

北條専門委員：

「参考資料」として記載するのが妥当と思われます。

宇佐見専門委員：

同意いたします。

b. ラット発生毒性試験（Youssefら（1997））

妊娠Long-Evansラット（雌、対照群13匹、投与群10～12匹）にメタノールを表17-1のような投与群を設定して、妊娠10日に単回経口投与する試験が実施されている。

表 17-1 用量設定

用量設定	0（対照群）、1.3、2.6、5.2 mL/kg 体重
g/kg 体重 ¹³	0（対照群）、1.0、2.1、4.1 g/kg 体重

その結果、投与群で認められた毒性所見は、表17-2のとおりである。（参照71）
【160 Youssefら（1991）】

表 17-2 毒性所見

投与群	毒性所見
4.1 g/kg体重	母動物：体重増加の減少、摂餌量の減少 胎児：停留精巣及び眼の異常（眼球突出、無眼球症）の発生率の増加
1.0 g/kg体重以上	胎児：体重の非用量依存的な減少 変異を持つ胎児数の発生率の用量依存的な増加 変異又は異常を持つ胎児の発生率の用量依存的な増加

本専門調査会としては、一般毒性に係るNOAELは2.1 g/kg体重、発生毒性に係るNOAELは1.0 g/kg体重未満であり、極めて高い用量のメタノールは催奇形性を有すると判断した。

北條専門委員：

生殖能力について検査していないので、生殖毒性に関するNOAELの判断は無しではいかがでしょうか。また、催奇形性の判断を追記しました。

宇佐見専門委員：

これまでは、一般毒性、生殖毒性、発生毒性についてNOAELを記載していたと思いますが、生殖発生以外のNOAELが低いので、生殖発生に関する記載はなくてもよいです。

1

2

c. ラット生殖発生毒性試験 (Cummings (1993))

3

4

5

6

7

8

9

10

11 表 18-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1.6、2.4、3.2 g/kg 体重/日
------	-------------------------------

12

13

投与群で認められた毒性所見は、表18-2のとおりである。

14

15 表 18-2 毒性所見

投与群	毒性所見
3.2 g/kg体重/日	体重増加量の減少、子宮内異常（着床部位隣接の出血）部位数の増加（母動物、妊娠9日に安楽死させた試験）
2.4 g/kg体重/日以上	子宮重量の減少（偽妊娠雌、妊娠9日に安楽死させた試験） 着床部位重量の減少（母動物、妊娠9日に安楽死させた試験）
1.6 g/kg体重/日以上	子宮重量の減少（母動物、妊娠9日に安楽死させた試験）

16

17

18

妊娠11日に母動物を安楽死させた試験では、胚及び胚死亡に被験物質投与の影響は認められなかった。また、妊娠20日に母動物を安楽死させた試験でも、

母動物の体重増加及び卵巣・子宮の重量、並びに胚、胎児死亡数及び胎児体重について、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

Cummingsは、子宮の脱落膜形成がメタノール投与によって阻害され、妊娠早期に悪影響を及ぼしたとしている。（参照72）【161 Cummings（1993）】

本専門調査会としては、一般毒性に係るNOAELは2.4 g/kg体重/日、生殖毒性に係るNOAELは1.6 g/kg体重/日未満、および発生毒性に係るNOAELは最高用量である3.2 g/kg体重/日であると判断した。

北條専門委員：

脱落膜形成に対する被験物質投与の影響についても言及しており、生殖能力に対する毒性評価をしているということで「生殖発生毒性試験」としました。

(3) カルボメトキシ化合物 (CMC)

① 遺伝毒性

CMCの遺伝毒性に関する知見は認められなかった。

② 急性毒性

CMCのうち、N-カルボメトキシアミノ酸を被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 19 のとおりである。

表 19 N-カルボメトキシアミノ酸 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	被験物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雌)	N-カルボメトキシアラニン	5,534	LANXESS 社内資料 (Steinhof f (1973)) (JECFA (1991) で 引用) (参照 14、 73) 【31、 97】
	N-カルボメトキシグリシン	6,275	
	N-カルボメトキシロイシン	4,633	
	N-カルボメトキシアスパラギン	>15,000	
	N-カルボメトキシモノシステイン	4,733	
	N-カルボメトキシジシステイン	6,397	
	N-カルボメトキシプロリン	5,403	
	N-カルボメトキシヒドロキシプロリン	9,115	
	N-カルボメトキシフェニルアラニン	6,926	
	N-カルボメトキシグルタミン酸	5,435、6,390	
N-カルボメトキシアルギニン・1/2 H ₂ O	>15,000		
ラット (雌)	N-カルボメトキシアラニン	6,000～6,500	
	N-カルボメトキシグリシン	6,000～7,000	
	N-カルボメトキシロイシン	>5,000	
	N-カルボメトキシアスパラギン	約 15,000	
	N-カルボメトキシモノシステイン	>4,000	
	N-カルボメトキシジシステイン	>10,000	
	N-カルボメトキシプロリン	6,000～10,000	
	N-カルボメトキシヒドロキシプロリン	約 12,000	
	N-カルボメトキシグルタミン酸	>8,000、>15,000	
	N-カルボメトキシアルギニン・1/2 H ₂ O	>15,000	

1
2 ③ 反復投与毒性

3 CMCの反復投与毒性に関する知見は認められなかった。

4
5 ④ 発がん性

6 CMCの発がん性に関する知見は認められなかった。

7
8 ⑤ 生殖発生毒性

9 CMCの生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

10
11 (4) 炭酸エチルメチル (MEC)

12 ① 遺伝毒性

13 MECの遺伝毒性に関する知見は認められなかった。

14
15 ② 急性毒性

16 MECを被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 20 のとおりである。

17
18 表 20 MEC 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雌)	>15,000	LANXESS 社内資料 (Steinhoff (1973)) (JECFA (1991) で引用) (参照 14、74) 【31、99】
ラット (雌)	>15,000	

19
20 ③ 反復投与毒性

- 21 a. ラット 3 か月間反復投与毒性試験 (BayerAG 社内資料 (Löser (1973))
22 (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

23 Wistar ラット (雌雄、対照群 40 匹、投与各群 20 匹) に MEC を表 21 のよ
24 うな投与群を設定して、3 か月間飲水投与する試験が実施されている。

25
26 表 21 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.1、0.3、1.0%
mL/kg 体重/日	雄 : 0、0.11、0.34、1.08 mL/kg 体重/日 雌 : 0、0.13、0.40、1.30 mL/kg 体重/日
mg/kg 体重/日 ¹⁴	雄 : 0、111、344、1,094 mg/kg 体重/日 雌 : 0、131、405、1,316 mg/kg 体重/日

27
¹⁴ EFSA(2015)が、密度 1.013 g/cm³ (Bayer (2006)) に基づき換算。

1 その結果、生存率、一般状態、摂餌量、飲水量、体重、血液学的検査、血液生
2 化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関
3 連した影響は認められなかった。

4 Löser は、本試験において MEC1.0%の投与量までラットへの障害は認めら
5 れなかったとしている。

6 EFSA (2015) は、本試験における NOAEL を雄で 1,094 mg/kg 体重/日、雌
7 で 1,316 mg/kg 体重/日としている。(参照 14、15、75) 【31 JECFA (1991)、
8 35 EFSA (2015)、100 Löser (1973)】

9
10 本専門調査会としても、本試験における NOAEL は最高用量である 1.0% (雄
11 で 1,094 mg/kg 体重/日、雌で 1,316 mg/kg 体重/日) と判断した。

高橋専門委員：

「本試験における NOAEL は最高用量である 1.0% (雄で 1,094 mg/kg 体重/日、
雌で 1,316 mg/kg 体重/日)と判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

著者や EFSA の判断と同様で、雌雄ともに最高用量が NOAEL でいいと思いま
す。

12
13 ④ 発がん性

14 MECの発がん性に関する知見は認められなかった。

15
16 ⑤ 生殖発生毒性

17 a. ラット発生毒性試験 (BayerAG 社内資料 (Machemer (1976)) (JECFA
18 (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

19 妊娠 Long Evans ラット (雌、各 20 匹；膣垢中精子確認日＝妊娠 0 日) に
20 MEC を表 22 のような投与群を設定して、飲水投与で妊娠 6～15 日の 10 日間
21 母動物に摂取させ、妊娠 20 日に安楽死させた母動物を帝王切開して摘出した胎
22 児を検査する試験が実施されている。

23
24 表 22 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.01、0.1、1%
mg/kg 体重/日 ¹⁵	0、12.5、125、1,250 mg/kg 体重/日

25
26 その結果、各投与群で認められた所見は、以下のとおりである。

¹⁵ EFSA (2015) で換算。EFSA (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data に従って換算したとの記述がある。

- 1 • 1%投与群（母動物）：平均摂水量の有意な減少
- 2 • 0.1%投与群（母動物）：妊娠期間中の体重増加の有意な抑制
- 3 • 0.01%以上の投与群（母動物）：平均摂水量の用量依存的な減少傾向、投与
- 4 期間中の体重増加の非用量依存的な抑制傾向

5
6 なお、母動物の一般状態及び死亡率、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児
7 体重、胎盤重量、低体重の胎児の頻度、胎児の性比及び奇形学的検査の結果に
8 ついて、被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

9 Machemer は、全投与群における母動物の摂水量の減少は被験物質含有飲水
10 の不快な味と刺激臭に起因し、母動物の体重増加の抑制は摂水量の減少に起因
11 すると考えられ、母動物に毒性徴候は認められなかったと考察している。また、
12 投与群の胎児で軽度の骨格変化が認められたが、対照群を含む全群で観察され
13 ており、骨格所見とその出現の部位及び頻度は使用系統のラットの特性と考え
14 られたことから、被検物質投与に関連した影響とは考えられなかったと考察し
15 ている。本試験において MEC1.0%の投与用量まで、発生毒性又は催奇形性は認
16 められなかったとしている。

17 EFSA（2015）は、本試験における MEC1.0%（1,250 mg/kg 体重/日）の投
18 与用量まで、発生毒性は認められなかったとした著者の結論に同意するとして
19 いる。（参照 14、15、76）【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、101 Machemer
20 （1976）】

21
22 本専門調査会としては、一般毒性及び発生毒性に係る NOAEL は最高用量で
23 ある 1,250 mg/kg 体重/日であると判断した。催奇形性は認められなかった。

24
25 北條専門委員：

26 生殖能力について検査していないので、生殖毒性に関する NOAEL の言及は無
27 しでいかがでしょうか。

28
29 (5) カルバミン酸メチル (MC)

30 ① 遺伝毒性

31 MC を被験物質とした遺伝毒性試験の成績は、表 23 のとおりである。

32 表 23 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
DNA 損傷	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i>)	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)	5%	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	Simmon (1979) (参照 77) 【132】

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> <i>polA</i> ⁺ 、 <i>polA</i> ⁻)	250 µg/mL	陰性 (代謝活性化系有り)	Rosenkranz and Poirier (1979) (参照 78) 【127】
	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> WP2、 WP2 <i>uvrA</i> ⁻ 、 CM611 <i>uvrA</i> ^{-lexA} ⁻ 、 WP67 <i>uvrA</i> ^{-polA} ⁻ 、 WP100 <i>recA</i> ^{-uvrA} ⁻ 、 W3110 <i>polA</i> ⁺ 、 p3478 <i>polA</i> ⁻)	5,000 µg/well	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	McCarrroll ら (1981) (参照 79) 【133】
	DNA 修復試験 (Rec - assay) (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Bacillus subtilis</i> H17 <i>rec</i> ⁺ 、M45 <i>rec</i> ⁻)	5,000 µg/well	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	McCarrroll ら (1981) (参照 80) 【134】
	UDS 試験 (<i>in vitro</i>)	ラット肝細胞 (Fischer344、雄)	最高用量 1,000 µg/mL	陰性	NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) (参照 14、15、81) 【105、31、35】
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>B. subtilis</i> 168i ⁻)	最高用量 6.0%	陰性	De Giovanni-Donnelly ら (1967) (参照 82) 【123】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537)	最高用量 1,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系有り)	McCann ら (1975) で引用 (JECFA (1991) で引用) (参照 14、83) 【31、 128】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538)	1,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Simmon (1979) (JECFA (1991) で引用) (参照 14、 84) 【31、124】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1538)	500 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Rosenkranz and Poirier (1979) (参照 78) 【127】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA1535)	最高用量 10 mg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) (参照 14、15、81) 【105、31、35】
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> B/Sd-4)	最高用量 8% (24 時間 処理)	陰性	Demerec ら (1951) (参照 85) 【125】

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>E. coli</i> Sd-4)	最高用量 80 mg/mL (3 時間処理)	陰性	Hemmerly and Demerec (1955) (参照 86) 【126】
染色体異常	マウスリン フオー マアッセ イ(MLA) (<i>in vitro</i>)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 21,208 µg/mL	陰性 (代謝 活性化系存 在下)	Amacher and Turner (1982) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) (参照 14、15、87) 【31、35、130】
	MLA (<i>in vitro</i>)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	最高用量 5 mg/mL	陰性 (代謝 活性化系の 有無にかか わらず)	NTP (1987) (JECFA (1991) 及 び EFSA (2015) で 引用) (参照 14、15、81) 【31、35、105】
	染色体 異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ ハムス ター卵巣細胞 (CHO 細胞)	最高用量 5 mg/mL	陰性	NTP (1987) (JECFA (1991) 及 び EFSA (2015) で 引用) (参照 14、15、81) 【31、35、105】
	染色体異 常試験 (<i>in vitro</i>)	糸状菌 (<i>Aspergillus nidulans</i> P)	最高用量 0.4 mg/mL	陰性	Morpurgo ら (1979) (JECFA (1991) で 引用) (参照 14、88) 【31、 129】
	姉妹染色 分体交換 試験 (SCE 試験) (<i>in vitro</i>)	チャイニーズ ハムス ター卵巣細胞 (CHO 細胞)	最高用量 5mg/mL	陰性	NTP (1987) (JECFA (1991) 及 び EFSA (2015) で 引用) (参照 14、15、81) 【31、35、105】
	形質転換 試験 (<i>in vitro</i>)	シリアンハムスター 胚細胞 (SHEM 細胞)	最高用量 50 µg/mL	陰性	Dunkel ら (1981) (JECFA (1991) で引用) (参照 14、89) 137、 31】
	形質転換 試験 (<i>in vitro</i>)	ラウシャーマウス 白血病ウイルス感染 F344 ラット胚細胞 (R-MuLV-RE 細胞)	最高用量 1,200 µg/mL	陽性	Dunkel ら (1981) (参照 89) 【137】
	SCE 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (BDF ₁) 骨髄細胞、肺胞マクロ ファージ、再生肝細胞	最高用量 6.75 mmol/kg 体重、 単回腹腔内投 与	陰性	Cheng ら (1981) (参照 90) 【135】

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
	SCE 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (BD2F ₁ 、各群 4 匹) 骨髄細胞、肺胞マクロ ファージ、再生肝細胞	最高用量 6.6 mmol/kg 体重 (495mg/kg 体重)、 単回腹腔内投 与	陰性	Cheng ら (1981) (JECFA (1991))、 EFSA (2015) で参 照) (参照 14、15、91) 【31、35、136】
	優性致死 試験 (<i>in vivo</i>)	マウス (ICR/Ha Swiss、雄 7~9 匹)	最高用量 1,000 mg/kg 体重 単回腹腔内 投与	陰性	Epstein ら (1972) (JECFA (1991) で引用) (参照 14、92)【31、 131】

1

2 本専門調査会としては、・・・

事務局より：

本専門調査会としての判断の記載について御検討ください。

3

事務局より：

一部陽性の試験も含まれておりますが、MC の遺伝毒性の有無について御検討をお願いいたします。

「形質転換試験」は過去の評価の際に記載不要との御判断をいただいております。今回は陽性の試験も含まれていますが、いかがでしょうか。

- ・次亜臭素酸水：記載不要（陰性）
- ・ミョウバン：記載不要（陰性）

山田専門委員：

「形質転換試験」は基本的に発がんプロモーターを調べる試験のため、過去の評価の際での判断は、記載不要ということではなく、遺伝毒性試験ではないから本項に記載しないということです。

必要なら記載すればよいと思いますが、遺伝毒性以外の箇所が適切と思います。ただ、もし、陽性結果が、イニシエータであることによるのであれば、注射付で遺伝毒性の箇所に記載してもよいかもしれません。

戸塚専門委員：

問題の陽性となった論文では、細胞播種後 48 時間で被験物質にばく露させ、7 日間ばく露しています。その後は培地交換をして継代維持しているようです。素直に読むと被験物質は添加していないように読めますが、はっきりしません。この場合はプロモーター活性を見ていると考えると良いのでしょうか。

杉山専門参考人：

山田専門委員の御意見のとおり、狭義には遺伝毒性試験に非該当とのご意見に異論はございません。その上で、戸塚専門委員の御意見のとおりプロモーター活性を見ているか不確実ですが、文献からは陽性を示す細胞は R-MuLV ウイルスによりイニシエートされた細胞とも読み取れます。この場合、プロモーション活性が陽性と判断されうることとなりますが、MC の発がん性については、評価書案 p.61 の「ラット 103 週間発がん性試験 (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用)」において発がん性を指摘する内容になっていることから、参考資料として適切な箇所にデータを残すことはされてもよいかとは考えます。

山田専門委員：

プロモーション活性は発がんのプロモーションであるので、遺伝毒性の箇所に記載することには賛成できません。先の意見のとおり、イニシエーション活性が示唆されるのであれば、遺伝毒性の箇所に参考資料として記載することはできるかもしれませんが、(発がん)プロモーション活性が陽性という試験結果なら、発がん試験の参考資料として記載すべきではと思います。

事務局より：

形質転換試験について、どの項目に記載するのがよろしいでしょうか。

1

戸塚専門委員：

優性致死試験は生殖細胞に対する染色体異常等を観察する試験であり、体細胞に対する遺伝毒性試験ではないと思います。評価書の遺伝毒性の項目は体細胞における有害性を評価することが目的なのであれば、ここには入れなくても良いように思います。

山田専門委員：

優性致死試験は、国衛研変異遺伝部の HP では生殖細胞における遺伝毒性試験に分類されています。OECD のガイドラインも遺伝毒性に分類しています。対象が体細胞か、生殖細胞かの違いであって、生殖発生毒性を見ているわけではないので、遺伝毒性に分類するものと思います。

事務局より：

添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム及び硫酸アルミニウムカリウム」(2017年12月)等においても、優性致死試験は遺伝毒性に分類されています。

2

3

② 急性毒性

4

MC を被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 24 のとおりである。

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

表 24 MC 単回経口投与試験における LD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雄)	6,200	Suvalova (1973) (参照 93) 【103】
マウス (NMRI、雌)	6,310	Bayer 社内資料 (Steinhoff (1978)) (参照 94) 【104】
マウス (B6C3F ₁ 、雄)	4,925	NTP (1987) (参照 81) 【105】
マウス (B6C3F ₁ 、雌)	4,925	
ラット (Fischer344/N、雄)	4,287	
ラット (Fischer344/N、雌)	2,462	
ラット (Wistar、雌)	4,935	Bayer 社内資料 (Steinhoff (1977)) (参照 95) 【107】
ラット (Wistar、雌)	3,900	German Cancer Research Centre 社内資料 (Rüdiger (1979)) (参照 96) 【108】

③ 反復投与毒性

a. マウス 16 日間経口投与試験¹⁶ (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))
 B6C3F₁マウス (雌雄、各5匹) にMCを表 25-1のような投与群を設定して、16日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 25-1 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、 250、 500、 1,000、 2,000、 4,000 mg/kg 体重/日
------	--

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 25-2 のとおりである。

表 25-2 毒性所見

投与群	毒性所見
4,000 mg/kg 体重/日	死亡 (雄5匹、雌5匹)
2,000 mg/kg 体重/日	死亡 (雄5匹、雌1匹)

NTP (1987) は、全群について剖検を行い、1,000 mg/kg体重/日投与群で病理組織学的検査を実施した結果、1,000 mg/kg体重/日投与群において、肉眼的病理所見又は病理組織学的所見に被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとしている。(参考14、15、81) 【31JECFA (1991) 、 35EFSA (2015) 、 105 NTP (1987) 】

¹⁶ 原著では、試験名を“Sixteen-Day Studies”としているが、投与期間について“consecutive weekdays for 12 dose over 16d”としている。

1 本専門調査会としては、・・・

高橋専門委員：

「本試験におけるNOAELは雌雄とも1,000 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は投与期間が12日間のみでの試験であることを考慮する必要がある。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

この試験は、より長期間の試験を実施するための用量設定試験です。従って、毒性（エンドポイント）が死亡例であり、投与期間も短期間であることから、この試験からNOAELを判断することは適当でないと考えます

事務局より：

NOAELの判断の可否について御確認をお願いします。

2

事務局より：

原著と同様、試験名を『「16日間」経口投与試験』としていますが、原著では“consecutive weekdays for 12 dose over 16d”と記述されているため、脚注に記載しました。

3

4 b. マウス 13 週間経口投与試験 (Quest ら (1987) (NTP (1987)、JECFA (1991)
5 及び EFSA (2015) で引用))

6 B6C3F₁マウス (雌雄、各群10匹) にMCを表 26-1のような投与群を設定し
7 て、週に5日、13週間強制経口投与する試験が実施されている。

8

9 表 26-1 用量設定

用量設定	雄：0 (対照群)、93.75、187.5、375、750、1,500 mg/kg 体重/日 雌：0 (対照群)、125、250、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日
------	--

10

11 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 26-2 のとおりである。

12

13 表 26-2 毒性所見

投与群 (雄)	毒性所見
1,500 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制、肝細胞腺腫 (1匹)
投与群 (雌)	
2,000 mg/kg 体重/日	死亡 (1匹)
500 mg/kg 体重/日以上	体重増加の抑制、肝臓相対重量の増加
125 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制

1
2 その他、以下の所見が認められた。

- 3 ・ 1,500 mg/kg体重/日投与群（雄）：嗜眠、協調運動障害及び頻呼吸（投与3
4 週間後まで）、急性多巢性肝細胞壊死の増加傾向
5 ・ 1,000 mg/kg体重/日以上投与群（雌）：嗜眠、協調運動障害及び頻呼吸
6 （投与投与3週間後まで）
7 ・ 250 mg/kg体重/日投与群（雌）：体重増加の抑制傾向

8
9 NTP（1987）は、1,500 mg/kg体重/日投与群（雄）及び2,000 mg/kg体重/日
10 投与群（雌）において、嗜眠及び頻呼吸（雄：投与1～2週間後、雌：投与1～
11 3週間後）、125 mg/kg体重/日以上投与群（雌）において体重増加の抑制、並
12 びに投与群（雄）において軽度～中度の急性多巢性肝細胞壊死又は有糸分裂の
13 増加が認められたとしている。

14 JECFA（1991）は、全投与群（雄）において軽度～中度の急性多巢性肝細
15 胞壊死及び有糸分裂の増加が認められたとしている。

16 EFSA（2015）は、全投与群（雄）において肝小葉中に散在性に限局及び多
17 巢性に、軽度～中度の急性多巢性の肝細胞壊死及び有糸分裂の増加が認められ
18 たとしている。また本試験の結果から、NOAELを250 mg/kg体重/日としてい
19 る。（参考14、15、81、97）【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、105
20 NTP（1987）、110 Questら（1987）】

21
22 本専門調査会としては、本試験で認められた所見を判断するための十分な情
23 報を参照できないことから、本試験ではNOAELは判断できないと考えた。

高橋専門委員：

「本試験における詳細が一部で不明なためNOAELは判断できないと考えた。」
とすればよいと思います。

24
事務局より：

Quest（1987）【110】とNTP（1987）【105】について、Questの以下の記
載や、試験方法等が同一であることから、JECFA（1991）、EFSA（2015）と
同様に一つの記載にまとめておりますが、よろしいでしょうか。

*Questら（1987）：（p389 本文 2段落） This chemical was selected for
carcinogenicity testing by the National Toxicology Program (NTP) The
chronic carcinogenesis bioassay of this compound is currently in progress. As
part of the protocol design of the bioassay, an oral subchronic study of 13
weeks duration was conducted in F344/N rats and B6C3F₁ mice to determine*

toxicological activity and to establish dose levels for use in the carcinogenicity test. This communication summarizes the result of the 13-week study in which degenerative and proliferative changes were observed in the liver of rats

高橋専門委員：

両者を1つにまとめていただいで結構です。

1

事務局より：

以上の所見を毒性とするかどうかの御判断をお願いいたします。

特に、その他の所見に記載した「散在性に限局または多病巣性に発生するしばしば壊死性病変を伴う急性肝炎」について、雄の各群10匹において、対照群：1匹、93.75 mg/kg体重/日投与群：1匹、187.5mg/kg体重/日投与群：0匹、375mg/kg体重/日投与群：2匹、750mg/kg体重/日投与群：2匹、1500mg/kg体重/日投与群：5匹で認め、用量依存的な発生の増加があったとQuestの論文に記載されています。対照群でも発生しており、差がありそうなのは1500mg/kg体重/日投与群のみですが、所見の記述方法について、御教授ください。

高橋専門委員：

その他の所見に書かれたように、1,500mg/kg体重/日のみの記載で十分です。

高須専門委員：

体重増加抑制に関して、雌は用量依存性も見られないと思います。一方、肝細胞壊死は対照群にもみられる変化であり、壊死巣が小葉内に不規則にみられることから、自然発生の病変の可能性も考えられるため、病変の程度や対照群の背景データなども踏まえて判断するべきだと思います。しかし、そのような記述はありません。ただし、発生頻度に用量依存性がありそうなため、最高用量の毒性所見とするのは如何でしょうか。

2

3 c. ラット7日間経口投与試験 (Bayer 社内資料 (Bomhard and Kaliner (1984)
4 (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

5 Wistarラット (雄、各群5匹) にMCを表 27-1のような投与群を設定して、7
6 日間強制経口投与する試験が実施されている。

7

8 表 27-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	----------------------------------

9

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 27-2 のとおりである。

表 27-2 毒性所見

投与群	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	摂餌量及び摂水量の減少、体重の減少、 血漿中アルカリホスファターゼ（ALP）活性の低下、 血漿中トリグリセリド濃度の減少、 血漿中コレステロール濃度の増加
500 mg/kg 体重/日以上	肝臓及び脾臓の相対重量の用量依存的な減少

その他、以下の所見が認められた。

- ・ 1,000 mg/kg体重/日投与群：一般状態の悪化（1例）
- ・ 500 mg/kg体重/日以上投与群：肝臓及び脾臓の絶対重量の用量依存的な減少傾向
- ・ 500 mg/kg体重/日投与群：体重増加のわずかな抑制

Bomhard及びKalinerは、1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた血漿中トリグリセリド濃度の減少及びコレステロール濃度の増加について、脂質代謝への影響と解釈できるとしている。また、NTP（1987）に記述されているFischer344ラットを用いた13週間反復投与試験で認められた肝臓の所見と異なることから、肝毒性に関してWistarラットとFischer344ラットでは大きく異なることが示唆されると考察している。

以上のことから、有害影響を及ぼさないMCの許容量を250 mg/kg体重/日としている。

JECFA（1991）は、500 mg/kg体重/日以上投与群において、肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量の減少並びに脾臓表面の凹凸が認められたとしている。

EFSA（2015）は、500 mg/kg体重/日以上投与群において、肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量の有意な減少が認められたとしている。またNOAELを250 mg/kg体重/日と評価しているが、病理組織学に検査された組織数が少ないことや血液学的検査が実施されていないことから、リスク評価には限定的にしか利用できないとしている。（参考14、15、98）【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、109 Bomhard and Kaliner（1984）】

本専門調査会としては、・・・

高橋専門委員：

「本試験におけるNOAELは250 mg/kg 体重/日と判断した。ただし、本試験は検索対象臓器が肝臓、脾臓、精巣および骨髄に限定しており、病理組織学的検討も最

高用量群の肝臓のみであることを考慮する必要がある。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

この試験は後述の長期間の試験の用量設定として行っている試験だと思えます。従って、肝臓に対する影響に限った解析をしており、それ以外の解析はほとんど実施していません。従って、NOAEL等の判断は、詳細が不明なため判断が難しいと思えます。

1
2 d. ラット 16 日間経口投与試験¹⁶ (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA
3 (2015) で引用))

4 Fischer344 ラット (雌雄、各 5 匹) に MC を表 28-1 のような投与群を設定
5 して、16 日間強制経口投与する試験が実施されている。
6

7 表 28-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、250、500、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重/日
------	--

8
9 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 28-2 のとおりである。
10

11 表 28-2 毒性所見

投与群	毒性所見
2,000 mg/kg 体重/日以上	死亡 (雄5匹、雌5匹)
1,000 mg/kg 体重/日	死亡 (雄3匹)

12
13 その結果、以下の結果が認められた。

- 14 ・ 1,000 mg/kg体重/日以上 (雌雄) : 流涙、毛のぼさつき、嗜眠
- 15 ・ 500 mg/kg体重/日投与群以上 (雄) : 体重増加の濃度依存的抑制傾向
- 16 ・ 1,000 mg/kg体重/日投与群 (雌) : 体重増加の抑制傾向

17
18 NTP (1987) は、1,000 mg/kg体重/日以上 of 投与群 (雄) 及び全投与群 (雌)
19 で剖検を実施し、500 mg/kg体重/日投与群で病理組織学的検査を実施した結果、
20 500 mg/kg体重/日投与群において、病理組織学的所見で被験物質の投与に関連
21 した影響は認められなかったとしている。

22 EFSA (2015) は、500 mg/kg体重/日投与群において、病理組織学的所見で
23 被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとしている。また、本試験
24 の結論について、試験方法の詳細が不明であることから、リスク評価には限定
25 的にしか使用できないとしている。(参考14、15、81、97) 【31JECFA (1991)、

1 35EFSA (2015) 、105 NTP (1987) 、110 Questら (1987) 】

2

3 本専門調査会としては、・・・

高橋専門委員：

「本試験におけるNOAELは雌で500 mg/kg 体重/日と判断した。雄では500 mg/kg 体重/日以下の群で解剖が行われていないためNOAELを得ることはできないと考えた。本試験は投与期間が12日間のみ試験であることを考慮する必要がある。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

この試験は後述の長期間の試験の用量設定として行っている試験だと思えます。また、雄ラットは1,000 mg/kg以上でしか剖検が実施されていないなど解析方法に不明な点がありますので、NOAELの判断は適当でないと思えます。

事務局より：

NOAELの判断の可否について御確認をお願いします。

4

事務局より：

原著と同様、試験名を『「16日間」反復経口投与試験』としていますが、原著では“consecutive weekdays for 12 dose over 16d”と記述されているため、脚注に記載しました。

5

6 e. ラット 13 週間経口投与試験 (Quest ら (1987) (NTP (1987)、JECFA (1991)、
7 EFSA (2015) で引用))

8 Fischer344ラット (雌雄、各群10匹) にMCを表 29-1のような投与群を設
9 定して、週に5日間、13週間強制経口投与する試験が実施されている。

10

11 表 29-1 用量設定

用量設定	雄：0 (対照群)、50、100、200、400、800 mg/kg 体重/日 雌：0 (対照群)、62.5、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日
------	--

12

13 その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 29-2 のとおりである。

14

15 表 29-2 毒性所見

投与群 (雄)	毒性所見
800 mg/kg 体重/日	死亡 (5匹) 変異肝細胞巢 (好塩基性) の増加

	骨髄低形成
400 mg/kg 体重/日以上	体重増加の抑制 変異肝細胞巢（好酸性／明細胞性）の増加 脾臓の色素沈着の増加 精巣の萎縮
200 mg/kg 体重/日以上	肝細胞内の好塩基性封入体の用量依存的な増加
投与群（雌）	毒性所見
1,000 mg/kg 体重/日	死亡（4匹） 変異肝細胞巢（好塩基性）の増加
500 mg/kg 体重/日以上	体重増加の抑制 変異肝細胞巢（好酸性／明細胞性）の用量依存的な増加 脾臓の色素沈着の増加 骨髄低形成
250 mg/kg 体重/日以上	肝細胞内の好塩基性封入体の用量依存的な増加

1
2
3
4
5
6
7
8
9

その他、以下の所見が認められた。

- ・ 800 mg/kg体重/日投与群（雄）：嗜眠、憔悴、頻呼吸、毛羽立ち及び協調運動障害、肝小葉の数々の病巣又は斑紋の拡大からなる肝臓の色調減少
- ・ 400 mg/kg体重/日投与群（雄）：嗜眠（投与12週間後）
- ・ 1,000 mg/kg体重/日投与群（雌）：嗜眠、憔悴、頻呼吸、毛羽立ち及び協調運動障害、肝小葉の数々の病巣又は斑紋の拡大からなる肝臓の色調減少
- ・ 500 mg/kg体重/日投与群（雌）：嗜眠（投与12週間後）

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

Questらは、肝臓における広範囲で細胞学的変化を伴う病巣の増加の知見から、MCに肝毒性があり、ばく露が長期にわたれば肝細胞癌になることを示唆しているとしている。また、B6C3F₁マウスにおける13週間経口投与毒性試験で得られた毒性知見との違いは、MCによる影響への応答性に種差があることを示唆していると考えしている。

NTP（1987）は、400 mg/kg体重/日以上投与群（雄）において肝臓の絶対及び相対重量の減少、500 mg/kg体重/日以上投与群（雌）において肝臓の絶対重量の減少が認められたとしている。

JECFA（1991）は、1,000 mg/kg体重/日（雌）において体重増加の抑制、400 mg/kg体重/日以上投与群（雄）において肝臓の相対重量の減少が認められたとしている。

EFSA（2015）は、400 mg/kg体重/日以上投与群（雄）及び1,000 mg/kg体重/日投与群（雌）において体重増加の抑制傾向、400 mg/kg体重/日以上

1 投与群（雄）において肝臓相対重量の減少が認められたとしている。また本試
2 験の結果から、NOAELを125mg/kg体重/日としている。（Questら
3 (1987)、NTP (1987)、JECFA (1991)、EFSA (2015)）【31、35、
4 105、110】

5
6 本専門調査会としては、本試験におけるNOAELは雄で100 mg/kg 体重/
7 日、雌で125 mg/kg 体重/日と判断した。

高橋専門委員：

「本試験におけるNOAELは雄で100 mg/kg 体重/日、雌で125 mg/kg 体重/日と判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

試験は成立していると思います。毒性は肝臓が主たる標的臓器で、高用量群では脾臓や骨髄など造血（血液）系への影響がみられます。肝細胞内の封入体に関して、著者らは特殊染色や電顕による観察から核様構造物もしくはアポトーシス小体であると考察しておりますが、文献で示された写真は不鮮明で判断できません。しかし、この封入体が障害部位によく見られること、核酸やしばしば変性した細胞内小器官を含むことなどから、肝細胞分裂の亢進と関連する変化だと考え、毒性的な変化であると考えます。従って、NOAELは雄100 mg/kg、雌125 mg/kgと判断しました。

8

事務局より：

Quest (1987) 【110】とNTP (1987) 【105】について、JECFAでは、NTP (1987)に係る記載（p253、一番下の項）とQuest (1987)に係る記載（p254、一番上の項）を分離している一方で、EFSA (2015)では、「NTP,1987;Quest et al., 1987」とまとめて記載されています（p27、一番下の項）。本評価書案p50のマウス13週間経口投与試験と同様に本評価書案では一つの記載にまとめておりますが、よろしいでしょうか。

高橋専門委員：

まとめて記載していただいて結構です。

9

10 f. ラット 13 週間経口投与・4 週間飲水投与試験（BayerAG 社内資料（Bomhard
11 and Karbe (1985)）（JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用））

12 Wistar ラット（雌雄、各群 5 匹）に MC を表 33-1 のような投与群を設定
13 し、13 週間強制経口投与又は 4 週間飲水投与する試験が実施されている。

14

1 表 30-1 用量設定

用量設定	強制経口投与：0（対照群）、200、400、800 mg/kg 体重/日 飲水投与：0（対照群）、800 mg/kg 体重/日
------	--

2

3

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 30-2 のとおりである。

4

5 表 30-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
強制経口投与 800 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制、肝臓の絶対重量の減少、脾臓・精巣の絶対及び相対重量の減少 血漿中コレステロール濃度の増加（投与4及び13週間後）、血漿中ALP活性の低下、GOT、GPT活性、トリグリセリド濃度の増加（投与4週間後）	死亡（1匹）、体重増加の抑制、肝臓の絶対重量の減少、脾臓の絶対及び相対重量の減少、 血漿中GOT、GPT活性、トリグリセリド濃度の増加、総タンパク質濃度の低下（投与4及び13週間後）、血漿中コレステロール濃度の増加、ビリルビン濃度の低下（投与4週間後）
400 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制、肝臓の全体重量の減少、脾臓の絶対及び相対重量の減少	体重増加の抑制、肝臓の絶対重量の減少、脾臓の絶対及び相対重量の減少 血漿中ALP、GPT活性、トリグリセリド濃度の増加、ビリルビン濃度の低下（投与4週間後）
200 mg/kg 体重/日	脾臓の相対重量の減少	血漿中ビリルビン濃度の低下（投与4週間後）、血漿中GPT活性の増加（投与13週間後）
飲水投与	雄	雌
800 mg/kg 体重/日	体重増加の抑制、 精巣の絶対及び相対重量の減少、 血漿中GOT、GPT活性、コレ	体重増加の抑制 血漿中GPT活性、コレステロール濃度の増加、総たんぱく質濃度の低下（投与4及び

	ステロール濃度の増加（投与4及び13週間後）	13週間後）、血漿中GOT活性、トリグリセリド濃度の増加（投与13週間後）、血漿中ビリルビン濃度の低下（投与4週間後）
--	------------------------	---

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

その他、以下の所見が認められた。

<経口強制投与>

- ・ 800 mg/kg体重/日投与群（雌雄）：全身状態の悪化、感情鈍麻、毛の逆立ち、わき腹の陥凹、肝臓Kupffer細胞の鉄含有顆粒色素の増加
- ・ 400 mg/kg体重/日以上投与群（雄）：摂餌量の用量依存的減少傾向、摂水量の減少傾向、肝臓の絶対重量の減少
- ・ 400 mg/kg体重/日以上投与群（雌）：摂餌量の用量依存的減少傾向肝臓の絶対重量の減少
- ・ 200 mg/kg体重/日の投与群（雌）：摂水量の減少傾向

<飲水投与>

- ・ 800mg/kg体重/日投与群（雌雄）：感情鈍麻、毛の逆立ち、わき腹の陥凹、肝臓Kupffer細胞の鉄含有顆粒色素の増加

Bomhard 及び Karbe は、以下の見解を述べている。

- ・ 血漿中の GOT 活性及び GTP 活性の増加について、わずかな増加であることから肝細胞膜に被験物質が及ぼした影響とは考えられず、病理組織学的検査でも、肝細胞に障害は認められていない。
- ・ 血漿中のコレステロール濃度及びトリグリセリド濃度の増加について、脂質代謝の機能的障害によるものと考えられ、組織学的所見と関連づけられる所見ではない。
- ・ 400 mg/kg 体重/日投与群（雌）における血漿中の GTP 活性及びトリグリセリド濃度の増加について、投与 4 週間後のみであり、対照群との差もわずかで、正常範囲内の変動に入ることから、明らかな肝毒性として解釈することはできない。
- ・ 肝臓 Kupffer 細胞及び肝細胞の鉄含有顆粒色素の増加について、赤血球の破壊の増加に由来したものと考えられ、肝毒性の影響の症状として解釈するべきではない。
- ・ 精巣及び脾臓への投与に依存した影響については、被検動物の数が比較的少なく、個体間の差が比較的大きいことから、確かな関係性を見いだせない。
- ・ Fischer344 ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験（投与群：400 mg/kg 体重/日以上（雄）、500 mg/kg 体重/日以上（雌））で認められた肝臓障害の所見

1 6か月間、12か月間及び18か月間、週に5日、それぞれ強制経口投与する試験
2 が実施されている。

3

4 表 31 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、1,000 mg/kg 体重/日
------	---------------------------

5

6 NTP は、各投与期間後の肝臓において、被験物質に関連した病理組織学的傷
7 害は認められなかったとしている。(参考 14、15、81) 【31JECFA (1991) 、
8 35EFSA (2015) 、105 NTP (1987) 】

高橋専門委員：

「本試験は一用量の試験であるため、NOAELを得ることはできないと判断し
た。」

とすればよいと思います。後に出てくるマウス103週間発がん性試験とまとめた記
載にしてはいかがでしょうか。

高須専門委員：

この試験は、2年間投与して認められた変化の経時的な観察を目的とした試験で
す。従って、次の試験と一緒にするのはいかがでしょうか。

9

10 b. マウス 103 週間発がん性試験(NTP(1987)(JECFA(1991)及び EFSA(2015)
11 で引用))

12 B6C3F₁マウス (雌雄、各群50匹) にMCを表 32のような投与群を設定し
13 て、週に5日、103週間強制経口投与する試験が実施されている。

14

15 表 32 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、500、1,000 mg/kg/日
------	----------------------------

16

17 その結果、以下の所見が認められた。

- 18 ・1,000 mg/kg/日投与群 (雌雄) : 肺の組織球増生及び腺腫様過形成の出現頻
19 度の増加傾向
- 20 ・1,000 mg/kg/日投与群 (雄) : 肝細胞癌の発現頻度の有意な増加
- 21 ・500 mg/kg/日以上投与群 (雄) : 肝臓における多核巨細胞の出現頻度の
22 増加傾向

23

24 なお、1,000 mg/kg/日投与群 (雄) において、肝細胞腺種または肝細胞癌の
25 合計の発現頻度には、有意差が認められなかった。

26 NTPは、腫瘍の発生率について、被験物質の投与に関連した影響は認められ

1 なかったとしている。
2 EFSA (2015) は、MCの発がん性について、1,000 mg/kg/日の用量まで発が
3 ん性の証拠はないとするNTPの結論に同意するとしている。(参考14、15、81)
4 【31JECFA (1991) 、35EFSA (2015) 、105 NTP (1987) 】
5
6 本専門調査会としては、この試験結果から、MCについては発がん性の懸念
7 はないものと判断した。

事務局より：

以上の所見を毒性とするかの御判断をお願いいたします。

特に、投与群及び対照群（各群 50 匹）に以下のような所見が認められておりま
すが、いかがでしょうか。

- ・肺の腺腫様過形成；【雄】対照群：13 匹、500 mg/kg/日投与群：19 匹、1000 群：24 匹、【雌】対照群：7 匹、500 群：10 匹、1000 群：18 匹
- ・肝細胞癌；【雄】対照群：5 匹、500mg/kg/日投与群：6 匹、1000 群：10 匹
- ・肝臓多核巨細胞；【雄】対照群：14 匹、500mg/kg/日投与群：31 匹、1000 群：31 匹

高橋専門委員：

上記の記載（この試験結果から、MC については発がん性の懸念はないものと判断した。）で結構だと思います。

高須専門委員：

肝細胞癌の発生頻度は B6C3F1 マウスの背景内程度あり、全体の腫瘍発生頻度に変化がないこと、段階的な変化（変異肝細胞巢の発生）も見られないことを合わせて考えると、発がん性を示唆するものではないと思います。また、多核巨細胞の増加は加齢マウスで比較のみられる変化であり、細胞周期や細胞分裂に関連する変化である可能性が考えられますが、前がん病変ではないと思いますので、発がん性を示唆するものではないと考えます。

8
9 c. マウス 2 世代発がん性試験 (BayerAG 社内資料 (Steinhoff (1978)) (JECFA
10 (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

11 NMRIマウス（雌雄、各群75匹）にMCを表 33のような投与群を設定して、
12 3週間飲水投与中に雌雄を1：1で交配し、雌については妊娠、出産及び4週間の
13 授乳期間終了時まで投与を継続し、児動物（F₁：雌雄、各群54～64匹）について
14 も4週齢から母動物と同様の飲水投与を生涯行う試験が実施されている。
15

1 表 33 用量設定

用量設定 ¹⁷	0 (対照群)、0.5、2.5、12.5、62.5 mg/kg 体重/日
--------------------	--------------------------------------

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

その結果、Steinhoffは、病理組織学的所見から、腫瘍発生数はいずれの群においても生物学的な変動範囲内であり、認められた腫瘍の種類も正常範囲内であったと判断し、MCには発がん性を示す証拠が認められなかったとしている。

EFSA (2015) は、発がん性を示す影響がMCの投与により認められなかったとするSteinhoffの結論に同意するとしている。(参考14、15、94) 【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、104 Steinhoff (1978)】

本専門調査会としては、・・・

高橋専門委員：

「この試験結果から、MCはマウスにおいて62.5 mg/kg 体重/日では発がん性の懸念はないものと判断した。ただし、発生した腫瘍の詳細が不明であることに留意する必要がある。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

この試験は、古い試験であり現状と異なるプロトコールで実施されている。腫瘍発生数などに変化がないことは確認できるものの、サマリーが発生臓器と腫瘍の良悪性で解析されているなど、詳細が不明な点も多い。従って、この試験において、発がん性を示唆する結果ではないと考えるものの、判断には適さないと考える

事務局より：

記載ぶりをご検討ください。

12
13
14
15
16
17
18
19
20

d. ラット 6 か月間、12 か月間及び 18 か月間発がん性試験 (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

Fischer344ラット (雌雄、各群10匹) にMCを表 34-1のような投与群を設定して、週に5日、6、12、18か月間強制経口投与する試験が実施されている。

表 34-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、400 mg/kg 体重/日
------	------------------------

その結果、各試験期間の投与群で認められた毒性所見は表 34-2 のとおりである

¹⁷ EFSA (2015) では、用量設定が「0 (対照群)、2.5、12.5、62.5 mg/kg 体重/日」とされている

1 る。

2

3 表 34-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
(6 か月)	肝細胞変異巣及び腫瘍性結節の出現個体の増加	肝細胞変異層及び腫瘍性結節の出現個体の増加
(12 か月)	死亡 (1 匹) 肝細胞変異巣、腫瘍性結節及び肝細胞癌の出現個体の増加	肝細胞変異巣、腫瘍性結節及び肝細胞癌の出現個体の増加
(18 か月)	死亡 (9 匹) 肝細胞癌の出現個体の増加 転移 (7 匹)	死亡 (2 匹) 腫瘍性結節及び肝細胞癌の出現個体の増加

4

5 その他、以下の所見が認められた。

6 ・ 12か月間試験 (雄) : 精巣萎縮の出現個体の増加

7 ・ 18か月間試験 (雌雄) : 網膜萎縮の出現個体の増加

8 (雄) : 骨髄低形成及び白内障の出現個体の増加

9

10 NTPは、これらの試験の結果から、肝細胞変異巣、腫瘍性結節の増殖及び肝
11 細胞癌の発生の中で、肝がん発症における時間的關係性が立証され、MCによる
12 病理組織学的変化は順次誘導され、まず肝細胞変異巣及び過形成病変が発生し、
13 引き続き腫瘍性結節、そして肝細胞癌が発生するとしている。さらに、6か月～
14 18か月発がん性試験で得られたマウスとラットの間の毒性及び発がん性の所見
15 の相違から、MC投与の影響に対して、これらの種で反応性が異なることが示唆
16 され、この相違はこれらの種における排泄率の相違に由来する可能性がある
17 と考察している。(参考14、15、81) 【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、
18 105 NTP (1987)】

事務局より：

NTPの考察は続くe.ラット103週間発がん性試験も含めた考察となっています。本専門調査会としての考察についても、別々に考察を記述するか、まとめて記述するかも含めて記載ぶりを御検討いただければと思います。

高橋専門委員：

両者をまとめて記載するのがよいと思います。

高須専門委員：

この実験群は2年で見られた変化を継時的に観察する群であり、発がん性のデータをサポートするものですので、下記 (e) の試験と合わせた方がいいと考えます。

e. ラット 103 週間発がん性試験 (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

Fischer344ラット (雌雄、各群50匹) にMCを表 35-1のような投与群を設定して、週に5日、103週間強制経口投与する試験が実施されている。

表 35-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、100、200 mg/kg 体重/日
------	----------------------------

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 35-2 のとおりである。

表 35-2 毒性所見

投与群	毒性所見
200 mg/kg/日	肝臓の腫瘍性結節又は肝細胞癌の出現個体の合計の増加 (雌)

その他、以下の所見が認められた。

・ 200 mg/kg/日投与群

(雄) : 単核細胞性白血病の出現個体の有意な減少、肝細胞変異巣、腫瘍性結節の増加傾向

(雌) : 乳腺線維腺腫の出現個体の有意な減少、肝細胞の過形成の増加傾向、心臓の慢性炎症及び多巣性線維化の増加傾向

(雌雄) : 肝細胞癌、肝臓の慢性炎症巣の増加傾向、脾臓の色素沈着の増加傾向、白内障の増加傾向

・ 100 mg/kg/日以上の投与群

(雄) : 下垂体前葉腺腫又は垂体前葉癌の出現個体の合計及び副腎の褐色細胞腫の出現個体の用量依存的な有意な減少、肝細胞の過形成の増加傾向

(雌) : 肝臓の細胞変性の増加傾向、眼の強膜の骨化生の増加傾向

(雌雄) : ハーダー腺の炎症巣の増加傾向、網膜萎縮の増加傾向

NTP (1987) は、上述 (p.68) のラット6か月間、12か月間及び18か月間発がん性試験と併せて、肝細胞変異巣、腫瘍性結節の増殖及び肝細胞癌の発生の

1 間で、肝がん発症における時間的關係性が立証され、MCによる病理組織学的変
2 化は順次誘導され、まず肝細胞変異巣及び過形成病変が発生し、引き続き腫瘍
3 性結節、そして肝細胞癌が発生するとしている。さらに、6か月～18か月発がん
4 性試験及び103週間発がん試験で得られたマウスとラットの間の毒性及び発がん
5 性の所見の相違から、MC投与の影響に対して、これらの種で反応性が異なる
6 ことが示唆され、この相違はこれらの種における排泄率の相違に由来する可能
7 性があると考察している。

8 JECFA (1991) は、肝細胞の腫瘍化または細胞増殖の増加の結果から、
9 Fischer344ラットにおいてMCに明らかな発がん性があるとしている。

10 EFSA (2015) は、NTPは肝細胞の腫瘍性結節及び肝細胞癌の出現頻度の増
11 加の結果から、Fischer344ラットにおいてMCに明らかな発がん性があると結
12 論づけているとしている。また200 mg/kg/日投与群 (雄) における肝細胞癌の
13 増加について有意差はなく、200 mg/kg/日投与群 (雌) における肝細胞腺種と
14 肝細胞癌の組合せでの増加について有意差があるとしている。(参考14、15、
15 81) 【31JECFA (1991) 、35EFSA (2015) 、105 NTP (1987) 】

16
17 本専門調査会としては、この試験結果から、MCはFischer344ラットにおい
18 て雄では400 mg/kg 体重/日、雌では200 mg/kg体重/日投与により肝臓に対す
19 る発がん性があるものと判断した。

事務局より：

以上の所見を毒性とするかの御判断をお願いいたします。

特に、投与群及び対照群 (各群 50 匹) に以下のような所見が認められておりま
すが、いかがでしょうか。

- ・肝細胞腺腫性結節；【雄】対照群：3 匹、100 mg/kg/日投与群：0 匹、200 群：3 匹、【雌】対照群：0 匹、100 群：0 匹、200 群：5 匹
- ・肝細胞癌；【雄】対照群：1 匹、100mg/kg/日投与群：0 匹、200 群：4 匹、【雌】対照群：0 匹、100mg/kg/日投与群：0 匹、200 群：2 匹

高橋専門委員：

有意差がみられないため毒性とはせず、その他の所見とすればよいと思います。

「この試験結果から、MCはFischer344ラットにおいて雄では400 mg/kg 体重/日、雌では200 mg/kg 体重/日投与により肝臓に対する発がん性があるものと判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

200mg/kg 群で増加傾向がありそうですが、いずれも統計学的に有意差はないので、所見として記載し、表中は腫瘍発生の合計でよろしいではないでしょうか。

非投与 F344 ラットの NTP 背景データ (1990 年頃) は、
 Neoplastic nodule (Male, 4.1% (0-12); Female, 2.3% (0-10))
 Hepatocellular carcinoma (Male, 1.0% (0-6); Female, 0.2% (0-2))
 です。
 経時的な観察も踏まると 200mg/kg では発がん性は認められると思います。

f. ラット 2 世代発がん性試験 (BayerAG 社内資料 (Steinhoff ら (1977) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

Wistar ラット (雌雄、各群 75 匹) に MC を表 36 のような投与群を設定して、1 週間飲水投与後に雌雄を 1 : 1 で交配 (交配期間 : 3 週間) し、雌については妊娠、出産及び 4 週間の授乳期間終了時まで飲水投与を継続して、F₁ 動物 (各群 54 ~ 62 匹) についても 4 週齢から親動物と同様の飲水投与を生涯行う試験が実施されている。

表 36 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、 0.5、 2.5、 12.5、 62.5 mg/kg/日
------	--

その結果、MC の発がん性を示す証拠は認められなかった。

JECFA (1991) は、Steinhoff が投与群で合計の腫瘍発生数に変化が認められず、腫瘍発生の変動も用量依存性がないことから、本試験において MC に発がん性を認められなかったと結論づけたとしている。

EFSA (2015) は、MC 投与による腫瘍発生数の増加は認められなかったとしている。(参考 14、15、95) 【31JECFA (1991) 、35EFSA (2015) 、105 NTP (1987) 、107Steinhoff (1977)】

本専門調査会としては、・・・

高橋専門委員 :

「この試験結果から、MC は Wistar ラットにおいて 62.5 mg/kg 体重/日では発がん性の懸念はないものと判断した。ただし、発生した腫瘍の詳細が一部不明であることに留意する必要がある。」とすればよいと思います。

高須専門委員 :

この試験は、古い試験であり、現状と異なるプロトコールで実施されている。腫瘍発生数などに変化がないことは確認できるものの、サマリーが発生臓器と腫瘍の良悪性で解析されているなど、詳細が不明な点も多い。従って、この試験は発がん性を示唆する結果ではないと考えるものの、判断には適さないと考える。

事務局より：
記載ぶりを御検討ください。

1

事務局より：【112】Portら（1980）については、JECFA（1991）において、十分な試験計画とは言えず、MCに催腫瘍性がないと断定できなかったとあり、記載していません。なお、概要書では1980年の文献とありますが、JECFA（1991）は、同一の題名、著者の文献について、1979年の文献（未発表資料）としています。

2

事務局より：
指定等要請者から提出されている発がん性試験の知見には経口投与以外の試験の知見が含まれていますが、それらの評価書での扱い（記載は不要か、参考資料として記載するか）について御検討ください。

高橋専門委員：
いずれも長期投与の試験ではないため、記載は不要と考えます。

3

4 ⑤ 生殖発生毒性

5 MCの生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

6

7 (6) 炭酸ジメチル（DMC）

8 ① 遺伝毒性

9 DMCの遺伝毒性に関する知見は認められなかった。

10

11 ② 急性毒性

12 DMCを被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表37のとおりである。

13

14 表37 DMC 単回経口投与試験におけるLD₅₀

動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (雌)	10,163	LANXESS 社内資料 (Steinhoff
ラット (雌)	10,349	(1974) (参照 103) 【138】

15

16 ② 反復投与毒性

17 a. ラット3か月間経口投与毒性試験 (BayerAG 社内資料 (Eibenら (1982))
18 (EFSA (2015) で引用))

19 Wistarラット (雌雄、各群20匹) にDMCを表38のような投与群を設定し
20 て、3か月間飲水投与する試験が実施されている。
21

1

2 表 38 用量設定

用量設定	0 (対照群) 、1,000、3,000、10,000 ppm
mg/kg 体重/日 ¹⁸	雄：0、100、280、890 mg/kg 体重/日 雌：0、120、370、1,110 mg/kg 体重/日

3

4 その結果、生存率、一般状態、摂餌量、飲水量、体重、血液学的検査、血液生
5 化学的検査、尿検査、肉眼所見、病理組織学的検査において被験物質の投与によ
6 る影響は認められなかった。

7 Eiben らは、本試験における DMC の許容量を 10,000ppm としている。

8 EFSA (2015) は、Eiben らの本試験における DMC の NOAEL を雄で 890
9 mg/kg 体重/日、雌で 1,110 mg/kg 体重/日と結論づけているとし、これらの
10 NOAEL に同意するとしている。(参照 15、104) 【35EFSA (2015)、139Eiben
11 ら (1982) 】

12

13 本専門調査会としては、本試験における NOAEL は最高用量である 10,000
14 ppm (雄で 890 mg/kg 体重/日、雌で 1,110 mg/kg 体重/日) と判断した。

高橋専門委員：

「本試験における NOAEL は最高用量である 10,000 ppm (雄で 890 mg/kg 体
重/日、雌で 1,110 mg/kg 体重/日) と判断した。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

最高用量が NOAEL でいいと思います。

15

16 ④ 発がん性

17 DMC の発がん性に関する知見は認められなかった。

18

19 ⑤ 生殖発生毒性

20 DMC の生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

21

22 (7) ヒトにおける知見

23 (文案作成中)

25

26 (8) 毒性試験のまとめ

事務局より：

追って作成いたします。

¹⁸ EFSA(2015)で換算

1

2 Ⅲ. 一日摂取量の推計等

3 (文案作成中)

10

11 Ⅳ. 食品健康影響評価

12

事務局より： 追って作成いたします。

13

14

1 <別紙 1 : 略称>

略称	名称等

2

3

事務局より：
追って作成いたします。

4

5

<参照> 参考資料一覧

事務局より：

編集の都合により欠番が生じていますが、追って整理します。

- 1 厚生労働省：二炭酸ジメチルに係る添加物指定要請に関する食品健康影響評価について、第 680 回食品安全委員会（平成 30 年 1 月 16 日）【第 680 回食品安全委員会資料】
- 2 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Dimethyl Dicarboxylate. Prepared at the 37th JECFA, published in FNP 52, 1990 【37】
- 3 Laying down specification for food additives listed in Annexes II and III to Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council (Text with EEA relevance). Commission Regulation (EU) No 232/2012 of 9 March 2012. Official Journal of the European Union: 83 L 287 【41】
- 4 ランクセス会社：二炭酸ジメチル 概要書，平成 30 年 1 月，【概要書】
- 5 LANXESS Deutschland GmbH: Velcorin® (DMDC) stability test 2008 (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2011 年 5 月) 【Koch F】 【46】
- 6 Krefeld-Uerdingen GH: Dimethyl dicarbonate – a new disappearing substance for alcohol-free soft drinks containing fruit juice. Mineralwasser-Zeitung 1979; 13: 1-15 【61】
- 7 LANXESS Deutschland GmbH: Dimethyl Dicarboxylate (DMDC) - Chemical and Physical Properties - (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2011 年 5 月) 【36】
- 8 LANXESS Deutschland GmbH: Hydrolysis of DMDC in alcoholic beverages (Test report Nr.: AX9010147-0148/0) (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2011 年 5 月) 【62】
- 9 Labor Haase-Aschoff: Standard operation procedure- SOP0012E, Dimethyl dicarbonate (DMDC), determined by GC/MS (Labor Haase-Aschoff 社内資料、1992 年 2 月) 【50】
- 10 Labor Dr. Haase-Aschoff: Sample preparation and determination of DMDC

(Labor Dr. Haase-Aschoff 社内資料、1998 年 9 月) 【51】

11 Bayer AG: Dimethyl dicarbonate (DMDC), Technical effect (Bayer AG 社内資料、1988 年 3 月) 【2】

12 LANXESS Deutschland GmbH: Velcorin® – natural methanol contents in soft drinks (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2008 年 10 月) 【3】

13 LANXESS Deutschland GmbH: List of related substances (LANXESS Deutschland GmbH 社内資料、2011 年 8 月) 【63】

14 Dimethyldicarbonate (DMDC). In WHO (ed.), Food Additives Series 28. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Prepared by the 37th meeting of Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Geneva, 1991 【31】

15 European Food Safety Authority: Scientific opinion on the re-evaluation of dimethyl dicarbonate (DMDC, E 242) as a food additive. EFSA Journal 2015; 13: 4319 【35】

16 Stafford PA and Ough CS: Formation of methanol and ethyl methyl carbonate by dimethyl dicarbonate in wine and model Solutions. Am. J. Enol. Viticult. 1976; 27: 7-11 【98】

17 Ough CS and Langbehn L: Measurement of methylcarbamate formed by the addition of dimethyl dicarbonate to model solutions and to wines. J. Agric. Food Chem. 1976; 24: 428-30 【102】

18 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 172. Direct Food Additives: Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption, Dimethyl Dicarbonate. Federal Register 1988; 53(204): 41325-9 【22】

19 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 172. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Dimethyl Dicarbonate. Federal Register 1993; 58(15): 6088-91 【23】

20 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 172. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Dimethyl Dicarbonate.

Federal Register 1994; 59(24): 5317-20 **【24】**

21 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 172. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Dimethyl Dicarbonate. Federal Register 1996; 61(104): 26786-8 **【25】**

22 Commission of the European Communities: Dimethyldicarbonate (DMDC). Commission of the European Communities, food –science and techniques, Report of the Scientific Committee for Food Twenty-sixth series, 1992: 4-10 **【32】**

23 European Commission: Opinion on Dimethyldicarbonate (DMDC, Velcorin). European Commission, food science and techniques, Report of the Scientific Committee for Food 39th series, 1997: 23-26 **【33】**

24 Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the use of dimethyl dicarbonate (DMDC) in wines, 12 July 2001 **【34】**

25 Codex Alimentarius Commission: General Standard for Food Additives, CODEX STAN 192-1995, Revision 2017 **【17】**

26 Codex Alimentarius Commission. Joint FAO/WHO Food Standards Programme CODEX Committee on Food Additives, Forty Fifth session, 18-22 March 2013 **【21】**

27 Food and Drug Administration: Food Contact Substance: Dimethyl dicarbonate (DMDC). FCN No.35 2000 **【26】**

28 Food and Drug Administration: Food Contact Substance: Dimethyl dicarbonate (DMDC). FCN No.483 2005 **【27】**

29 Food and Drug Administration: 21 CFR Part 172. Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption: Dimethyl Dicarbonate. Federal Register 2001; 66(45): 13652-3 **【28】**

30 U.S. Government Publishing Office: Code of Federal Regulations, 21 CFR Part 172 Ch.1 (4-1-16 Edition) § 172.133 Dimethyl dicarbonate 2016

<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CFR-2016-title21-vol3/pdf/CFR-2016-title21-vol3-sec172-133.pdf> **【29】**

31 European Parliament and Council Directive No 95/2/EC of 20 February 1995 on food additives other than colours and sweeteners. 1995. Official Journal of the European Union: 61 1-53 【30】

32 Commission Directive 2010/69/EU of 22 October 2010 amending the Annexes to European Parliament and Council Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners (Text with EEA relevance). Official Journal of the European Union: 279: 22-31 【66】

33 Commission Regulation (EC) No 606/2009 of 10 July 2009 laying down certain detailed rules for implementing Council Regulation (EC) No 479/2008 as regards the categories of grapevine products, oenological practices and the applicable restrictions. Official Journal of the European Union: 193: 1-59 【67】

34 Government of New Zealand: Food Standards Australia New Zealand Act 1991: Australia New Zealand Food Standards Code - Amendment No. 121 – 2011. New Zealand Gazette 2011; 14: 318-9 【5】

35 Food Standards Australia New Zealand: Application A1025: Classification of DMDC explanatory statement. Food Standards Australia New Zealand - Amendment No. 121 – 2011 【6】

36 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Dimethyl Dicarboxylate. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1990 【20】

37 Bayer AG: Toxicological assessment of the small amounts of methanol anticipated in the sterilization of drinks with dimethyl dicarbonate. (Bayer AG 社内資料、1987 年)

38 第 594 回食品安全委員会資料 1 – 2 (厚生労働省提出資料), 生食用鮮魚介類、生食用かき及び冷凍食品の加工基準に係る食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号に基づく食品健康影響評価について, 2016 【64】

39 WHO: メタノール, 環境保健クライテリア No.196, 1998 年; WHO: Methanol, Environmental Health Criteria No.196, 1997 【68】

- 40 財団法人エネルギー総合工学研究所, 財団法人工業開発研究所及び株式会社 三菱化成安全科学研究所: 昭和 58 年度石油火力発電所メタノール転換等実証試験 (環境安全性実証試験) 委託業務報告書, 1983 年 【69】
- 41 Røe O: Species differences in methanol poisoning. *Crit. Rev. Toxicol.* 1982; 10: 275-86 【72】
- 42 新エネルギー開発機構: 昭和 58 年度石油火力発電所メタノール転換等実証試験 (環境安全性実証試験) 委託業務報告書, 1984 年 【70】
- 43 Bayer AG: Investigations of the enzymolysis of N-carbomethoxy proline (Bayer AG 社内資料、1978 年 1 月) 【Schmidt U (1978)】 【73】
- 44 Bayer AG: Enzymatic hydrolysis of carbomethoxy compounds (Bayer AG 社内資料、1974 年 12 月) 【Rauenhusch (1974)】 【74】
- 45 Williams K, Kunz W, Petersen K and Schnieders B: Changes in mouse liver RNA induced by ethyl carbamate (urethane) and methyl carbamate. *Z. Krebsforsch. Klin. Onkol. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1971; 76: 69-82 【80】
- 46 Boyland E and Papadopoulos D: The metabolism of methyl carbamate. *Biochem. J.* 1952; 52: 267-9 【75】
- 47 Ioannou YM, Sanders JM and Matthews HB: Methyl carbamate Species-dependent variations in metabolism and clearance in rats and mice. *Drug Metab. Dispos.* 1988; 6: 435-40 【79】
- 48 Bayer AG: Methyl carbamate: Renal elimination and liver enzyme activities after oral treatment of Wistar and Fisher rats. (Bayer AG 社内資料、1987 年 5 月) 【Schmidt U and Schmidt WH (1987)】 【77】
- 49 Bomhard E, Schmidt U and Karbe E: Differences in liver sensitivity to methyl carbamate between Wistar and Fischer 344 rats. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1989; 13: 319-21 【78】
- 50 Boyland E and Nery R: The metabolism of urethane and related compounds. *Biochem. J.* 1965; 94: 198-208 【76】

- 51 Bayer AG: DMDC (Dimethyldicarbonate), Salmonella/microsome Test for the investigation of point mutagenic effects. (Bayer AG 社内資料、1978 年 12 月) 【Herbold B (1978)】 【93】
- 52 Bayer AG: Velcorin-treated orange juice. Salmonella/microsome test for the investigation of point mutagenic effects. (Bayer AG 社内資料、1980 年 6 月) 【Herbold B (1980)】 【94】
- 53 Bayer AG: Orange juice treated with 4000 ppm Velcorin. Salmonella/microsome test. (Bayer AG 社内資料、1989 年 8 月)【Herbold B (1989)】 【95】
- 54 Bayer AG: Velcorin treated orange juice. Micronucleus test on the mouse. (Bayer AG 社内資料、1989 年 10 月) 【Herbold B (1989)】 【96】
- 55 Bayer AG: Dimethyl dicarbonate: Acute Toxicity Male Mice (single administration with stomach tube). (Bayer AG 社内資料、1974 年) 【Steinhoff D (1974)】 【82】
- 56 Bayer AG: Dimethyl dicarbonate (DMDC) in fruit juices and alcoholic drinks. Subchronic toxicity studies on rats (3-month drinking experiment) (Bayer AG 社内資料、1974 年 7 月) 【Löser E (1974)】 【86】
- 57 Bayer AG: Orange juice sterilized with DMDC/Velcorin. Chronic toxicological tests on rats (30 months drinking test). (Bayer AG 社内資料、1983 年 3 月) 【Löser E, Eiben R, Schilde B and Jander (Regensburg) B (1983)】 【89】
- 58 Bayer AG: Wine, sterilized with DMDC/Velcorin®. Chronic Toxicity Study in Rats (30 month drinking study). (Bayer AG 社内資料、1984 年 7 月) 【Eiben R, Löser E, Luckhaus G and Janda B (1984)】 【90】
- 59 CIVO Institutes TNO: One-year oral toxicity study with DMDC-treated orange juice in dogs (Final report). (CIVO Institutes TNO 社内資料、1983 年 5 月) 【Lina BAR, Til HP and Kuper CF (1983)】 【88】
- 60 Bayer AG: Orange juice, sterilized with DMDC/Velcorin® Generation test on rats (2-generations study). (Bayer AG 社内資料、1983 年 1 月) 【Eiben R, Löser E, and Janda B (Regensburg) (1983)】 【91】

- 61 Bayer AG: Velcorin-treated orange juice. Investigations into preimplantation damage, embryotoxic and teratogenic effects following oral administration to rats. (Bayer AG 社内資料、1980年7月) 【Schluter (1980)】 【92】
- 62 Shimizu H, Suzuki Y, Takemura N, Goto S and Matsushita H: The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Sangyo Igaku*. 1985; 27:400-19 【162】
- 63 Smith EN and Taylor RT: Acute toxicity of methanol in the folate-deficient acatalasemic mouse. *Toxicology* 1982; 25: 271-87 【141】
- 64 Welch H and Slocum GG: Relation of length of carbon chain to the primary and functional toxicities of alcohols. *J. Lab. Clin. Med.* 1943; 28: 1440-5 【145】
- 65 Deichmann WB and Mergard EG: Comparative evaluation of methods employed to express the degree of toxicity of a compound. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1948; 30: 373-8 【147】
- 66 Gilger AP and Potts AM: Studies on the visual toxicity of methanol: V. The role of acidosis in experimental methanol poisoning. *Am. J. Ophthalmol.* 1955; 39: 63-86 【146】
- 67 Kimura ET, Ebert DM and Dodge PW: Acute toxicity and limits of solvent residue for sixteen organic solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971; 19: 699-704 【144】
- 68 Smyth HFJ, Seaton J and Fischer L: The single dose toxicity of some glycols and derivatives. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1941; 23: 259-68 【140】
- 69 Cooper JR and Felig P: The biochemistry of methanol poisoning: II. Metabolic acidosis in the monkey. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1961; 3: 202-9 【148】
- 70 Rogers JM, Mole ML, Chernoff N, Barbee BD, Turner CI, Logsdon TR et al.: The developmental toxicity of inhaled methanol in the CD-1 mouse, with quantitative dose-response modeling for estimation of benchmark doses. *Teratology* 1993; 47: 175-88 【157】

- 71 Youssef A F, Baggs RB, Weiss B and Miller RK: Tetratogenicity of methanol following a single oral dose in Long-Evans rats. *Reprod. Toxicol.*, Vol. II, 4, 503-510. 【160】
- 72 Cummings AM: Evaluation of the effects of methanol during early pregnancy in the rat. *Toxicology* 1993; 79: 205-14 【161】
- 73 Bayer AG: N-Carbomethoxy compounds. (Bayer AG 社内資料、1973 年) 【Steinhoff D (1973)】 【97】
- 74 Bayer AG: Methyl ethyl carbonate: Acute toxicity in mice and rats. (Bayer AG 社内資料、1973 年) 【Steinhoff D (1973)】 【99】
- 75 Bayer AG: Methyl ethyl carbonate (MEC): Subchronic toxicity study in rats. (3- month experiment) (Bayer AG 社内資料、1973 年 12 月) 【Löser E (1974)】 【100】
- 76 Bayer AG: Methyl ethyl carbonate: Investigation for embryotoxic and teratogenic effects in rats after administration in drinking water. (Bayer AG 社内資料、1976 年 2 月) 【Machemer L (1976)】 【101】
- 77 Simmon VF: In vitro assays for recombinogenic activity of chemical carcinogens and related compounds with *Saccharomyces cerevisiae* D3. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979; 62: 901-9 【132】
- 78 Rosenkranz HS and Poirier LA: Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J. Nat. Cancer Inst.* 1979; 62: 873-91. 【127】
- 79 McCarroll NE, Piper CE and Keech BH: An *E. coli* microsuspension assay for the detection of DNA damage induced by direct-acting agents and promutagens. *Environ. Mutagen.* 1981; 3: 429-44 【133】
- 80 McCarroll NE, Keech BH and Piper CE: A microsuspension adaption of the *Bacillus subtilis* "rec" assay. *Environ. Mutagen.* 1981; 3: 607-16 【134】
- 81 National Institutes of Health: Toxicology and carcinogenesis studies of methyl carbamate in F344/N rats and B6C3F1 mice. NTP TR 328. NIH

Publication 1987; No. 88-2584 【105】

82 de Giovanni-Donnelly R, Kolbye SM and Dipaolo JA: The effect of carbamates on *Bacillus subtilis*. *Mutat. Res.* 1967; 4: 543-51. 【123】

83 McCann J, Choi E, Yamasaki E and Ames BN: Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975; 72: 5135-9. 【128】

84 Simmon VF: In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979; 62: 893-9 【124】

85 Demerec M, Bertani G and Flint J: A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. *Am. Nat.* 1951; 85: 119-36. 【125】

86 Hemmerly J and Demerec M: XIII. Tests of chemicals for mutagenicity. *Cancer Res.* 1955; 15: 69-75. 【126】

87 Amacher DE and Turner GN: Mutagenic evaluation of carcinogens and non-carcinogens in the L5178Y/TK assay utilizing postmitochondrial fractions (S9) from normal rat liver. *Mutat. Res.* 1982; 97: 49-65 【130】

88 Morpurgo G, Bellincampi D, Gualandi G, Baldinelli L and Crescenzi OS: Analysis of mitotic nondisjunction with *Aspergillus nidulans*. *Environ. Health Perspect.* 1979; 31:81-95 【129】

89 Dunkel VC, Plenta RJ, Sivak A and Traul KA: Comparative neoplastic transformation responses of Balb/3T3 cells, Syrian hamster embryo cells, and Rauscher murine leukemia virus-infected Fischer 344 rat embryo cell to chemical carcinogens. *J. Natl. Cancer Inst.* 1981; 67: 1303-15 【137】

90 Cheng M, Conner MK and Alarie Y: Multicellular SCE study of some carbamates esters. *Environ Mutagen* 3: 385 (Abstract). 【135】

91 Cheng M, Conner MK and Alarie Y: Potency of some carbamates as multiple tissue sister chromatid exchange inducers and comparison with known carcinogenic activities. *Cancer Res.* 1981; 41, 4489-92. 【136】

- 92 Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W and Bishop Y: Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1972; 23: 288-325 【131】
- 93 Suvalova TI: A study of the toxic and specific effects of alkyl carbamates and their binary mixture. *Toksikol. Nov. Prom. Khim. Veshchestv.* 1973; 13: 86-91【103】
- 94 Bayer AG: Carcinogenesis study with methyl carbamate on oral administration to mice. (Bayer AG 社内資料、1978年1月)【Steinhoff D (1978)】
【104】
- 95 Bayer AG: Carcinogenesis study with methyl carbamate on oral administration to rats. (Bayer AG 社内資料、1977年10月)【Steinhoff D, Dycha J, Artik N (1977)】 【107】
- 96 Institute of Toxicology and Chemotherapy, German Cancer Research Center: Methyl, ethyl, n-propyl and n-butyl carbamate: testing for carcinogenic effect in the foetal or postnatal life stages of Wistar rats and Swiss mice. (Institute of Toxicology and Chemotherapy, German Cancer Research Center 内部資料 1979年)【Port R (1979)】 【108】
- 97 Quest JA, Chan PC, Crawford D, Kanagalingam KK and Hall WC: Thirteen-week oral toxicity study of methyl carbamate in rats and mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1987; 8: 388-99 【110】
- 98 Bayer AG: Methyl carbamate: Exploratory subacute toxicity study on Wistar rats relating to the question of a hepatotoxic effect. (Bayer AG 社内資料、1984年12月)【Bomhard E and Kaliner G (1984)】 【109】
- 99 Bayer AG: Methylcarbamate: Subchronic toxicity study on Wistar rats. (13 week experiment with administration of test compound by gavage or in drinking water) (Bayer AG 社内資料、1985年6月)【Bomhard E and Karbe E (1985)】
【111】
- 100 (欠番)
- 101 (欠番)

102 (欠番)

103 Bayer AG: Dimethyl carbonate, Acute toxicity (Bayer AG 社内資料、1974年) 【Steinhoff D (1974)】 【138】

104 Bayer AG: Dimethyl carbonate (DMC). Subchronic toxicology study in rats. 3-month drinking experiment. (Bayer AG 社内資料、1982年8月) 【Eiben R, Löser E and Kaliner G (1982)】 【139】