

(案)

## 添加物評価書

# 二炭酸ジメチル

2018年3月

食品安全委員会添加物専門調査会

注)

「\*\*は\*\*である。(参照 xx) 【 yy 論文 (著者 (発行年) ) 】」  
とある場合、番号 xx は本評価書案の参考資料の通し番号、  
【】の中の番号 yy は概要書の参考資料の通し番号です。

## 目次

|                               | 頁   |
|-------------------------------|-----|
| ＜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 .....                     | 6   |
| I. 評価対象品目の概要 .....            | 7   |
| 1. 用途 .....                   | 7   |
| 2. 主成分の名称 .....               | 7   |
| 3. 分子式及び構造式 .....             | 7   |
| 4. 分子量 .....                  | 7   |
| 5. 性状等 .....                  | 7   |
| 6. 製造方法 .....                 | 7   |
| 7. 安定性 .....                  | 8   |
| 8. 起源又は発見の経緯 .....            | 13  |
| 9. 諸外国における使用状況 .....          | 13  |
| 10. 国際機関等における評価 .....         | 15  |
| 11. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要 .....   | 18  |
| II. 安全性に係る知見の概要 .....         | 19  |
| 1. 体内動態 .....                 | 23  |
| (1) 二炭酸ジメチル (DMDC) .....      | 23  |
| (2) メタノール .....               | 24  |
| (3) カルボメトキシ化合物 (N-CMC) .....  | 33  |
| (4) 炭酸エチルメチル (MEC) .....      | 35  |
| (5) カルバミン酸メチル (MC) .....      | 36  |
| (6) 炭酸ジメチル (DMC) .....        | 42  |
| (7) 体内動態のまとめ .....            | 43  |
| 2. 毒性 .....                   | 43  |
| (1) DMDC .....                | 45  |
| (2) メタノール .....               | 58  |
| (3) カルボメトキシ化合物 (N-CMC) .....  | 63  |
| (4) 炭酸エチルメチル (MEC) .....      | 64  |
| (5) カルバミン酸メチル (MC) .....      | 67  |
| (6) 炭酸ジメチル (DMC) .....        | 95  |
| (7) ヒトにおける知見 .....            | 96  |
| (8) 毒性試験のまとめ .....            | 98  |
| III. 一日摂取量の推計等 .....          | 101 |
| 1. 我が国における摂取量 .....           | 101 |

|   |                           |     |
|---|---------------------------|-----|
| 1 | 2. 国際機関等における推計.....       | 103 |
| 2 | 3. 摂取量の推計等のまとめ.....       | 105 |
| 3 | <b>IV. 食品健康影響評価</b> ..... | 107 |
| 4 | ＜別紙1：略称＞ .....            | 108 |
| 5 | ＜参照＞参考資料一覧 .....          | 109 |
| 6 |                           |     |

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

2018年3月1日 補足資料の提出依頼

2018年3月7日 第165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

1  
2

## 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。

事務局より：

CMC については、前回の御議論において、その安全性に関する考察を厚労省に求めることとされましたが、その回答次第では、アミノ酸誘導体以外についても検討することになりますが、現時点では、CMC と記載しております。ただし、毒性試験等において、評価対象が明確な場合は、N-CMC 等と記載することにします。

# 1. 評価対象品目の概要

## 1. 用途

殺菌料（参照 1）【第 680 回食品安全委員会諮問資料】

## 2. 主成分の名称

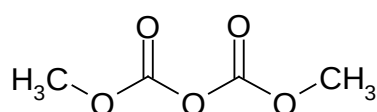
和名：二炭酸ジメチル（DMDC<sup>1</sup>）

英名：Dimethyl dicarbonate

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】

## 3. 分子式及び構造式

C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>5</sub>



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

## 4. 分子量

134.09<sup>2</sup>（参照 1、3）【第 680 回食品安全委員会諮問資料、41 EU 規則 231/2012 (2012)】

## 5. 性状等

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。」、性状として、「本品は、無色の液体である。」とされている。（参照 4）【概要書】

## 6. 製造方法

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】

<sup>1</sup> 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。

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

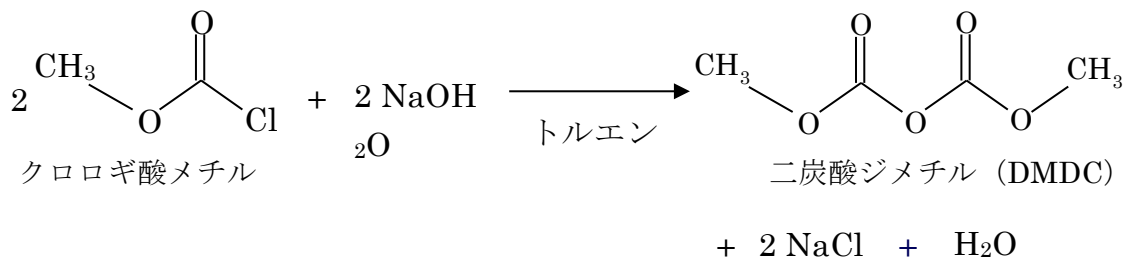


図1 DMDC の製造方法

## 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（CO<sub>2</sub>）に加水分解され、最終製品では検出されていないとされてい  
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、pH 2～6 における加  
水分解には pH の影響はみられなかった認め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、最終製品としての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）】

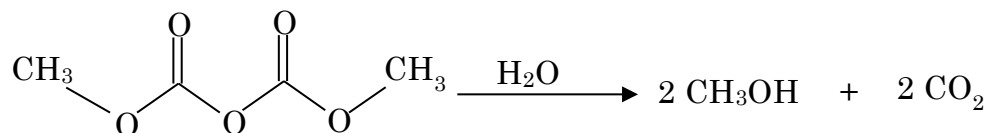


図2 DMDC の加水分解（参照 6）



## （２）飲料に残存する DMDC 関連化合物

DMDC は飲料中でメタノール及び CO<sub>2</sub> 二酸化炭素に速やかに加水分解されるほか、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）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 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 関連化合物（メタノール、CO<sub>2</sub>、CMC、MEC、MC 及び DMC）の一般名等についてをまとめた。（参照 11、12、13、14、15）【2 Bayer AG 社内資料（1988）、3 LANXESS 社内資料（2008）、63 LANXESS 社内資料（2011c）、31 JECFA（1991）、35EFSA（2015）】

各種ワイン（エタノール約 11～14%含有）に DMDC（200 mg/L）を添加した結果、MEC が最大 8.67 mg/L の MEC の生成（飲料の 0.001%未満）生成し、メタノールの増加（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）【98 Stafford & Ough（1976）】

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「NH<sub>3</sub>濃度」という。）また、又はpH の上昇とともに増加するが、一般的な飲料（NH<sub>3</sub>濃度 20 mg/L 以下、pH 3.75 以下）に、DMDC（100 mg/L）を添加すると、MCの生成は 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 が検出されなかったが、一部のワイン（NH<sub>3</sub>濃度 8.7 mg/L、pH 4.40）のワインにおいて MC の最大の生成量の最大量（7.4 µg/L）が検出されたとなった。（参照 17）【102 Ough & Langbehn（1976）】

DMDC（100 mg/L）を 10%又は 50%果汁飲料に添加した結果、24 時間後、メタノールがそれぞれ 47.645 mg/L、47.437 mg/L、CO<sub>2</sub> がそれぞれ 65.511 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 mg/L、2.0220 mg/L 生成していた。（参照 11）【2 Bayer AG 社内資料（1988）】

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

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

1 る。(参照 4)【概要書】

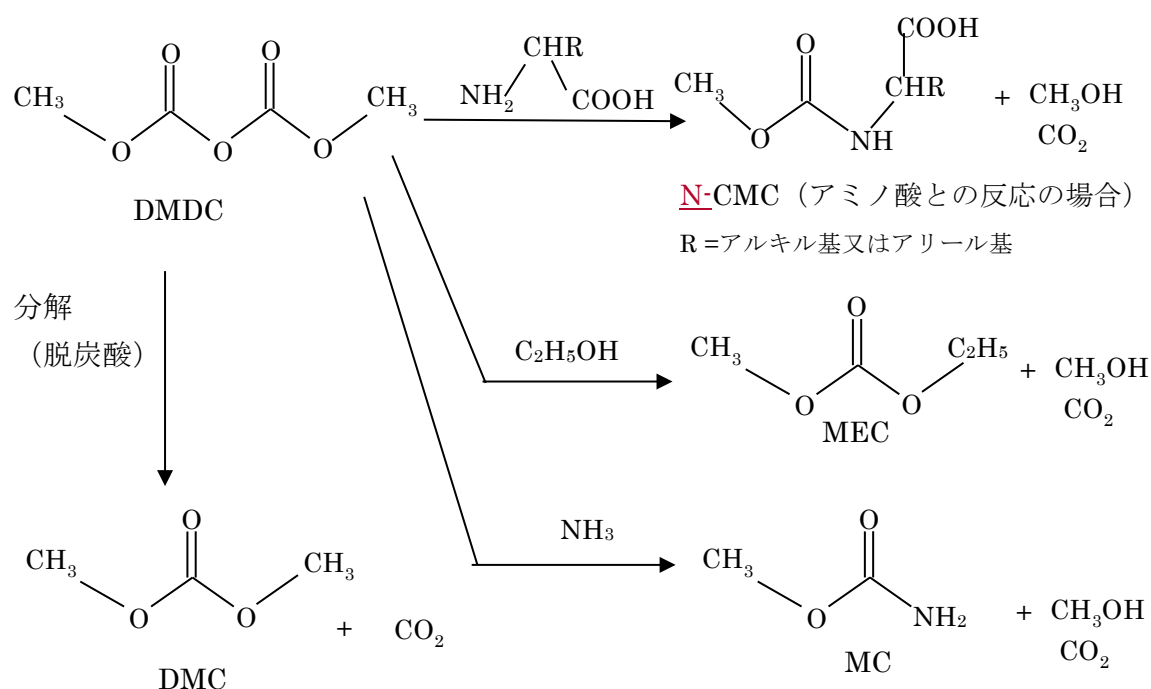
事務局より：

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。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、現時点では、安全性に係る知見はアミノ酸のカルボメトキシ化合物に関する記載しかないため、「N-カルボメトキシ化合物 (N-CMC)」と記載しています。

2



3

4 図 3 DMDC 関連化合物 (参照 6)

5

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と思います。

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いますが、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 CO<sub>2</sub> 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。

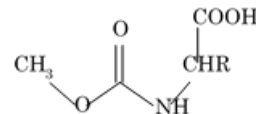
事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、以下のとおり修正しました。

- ・表 1 「反応生成物」等の欄を一番右に移動
- ・表 2 「副生成物」を「副生成物等」に変更
- ・安全性に係る知見の概要 修文

1

2 表 1 DMDC 関連化合物

| 名称         | 一般名（略称）                      | CAS No.  | 化学式                                                                                                         | 備考             |
|------------|------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| メタノール      | methanol                     | 67-56-1  | CH <sub>3</sub> OH                                                                                          | <u>加水分解生成物</u> |
| 二酸化炭素      | carbon dioxide               | 124-38-9 | CO <sub>2</sub>                                                                                             | <u>加水分解生成物</u> |
| 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</p> | <u>反応生成物</u>   |

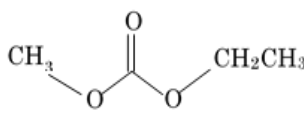
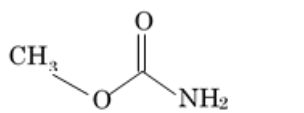
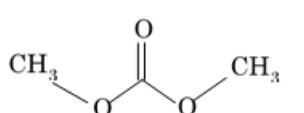
|               |                                    |          |                                                                                    |                                                          |
|---------------|------------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|               |                                    |          | (アミノ酸との反応の場合)                                                                      |                                                          |
| 炭酸エチル<br>メチル  | methylethyl-<br>carbonate<br>(MEC) | 623-53-0 |  | <u>反応生成物</u>                                             |
| カルバミン<br>酸メチル | methylcarbamate<br>(MC)            | 598-55-0 |  | <u>反応生成物</u>                                             |
| 炭酸ジメチル        | dimethylcarbonate<br>(DMC)         | 616-38-6 |  | <u>DMDC 製造<br/>時副生成物、<br/>反応生成物<br/>(以下「副生<br/>成物等」)</u> |

表 2 DMDC 及び DMDC 関連化合物の最大残留量

|                             |                 | JECFA      | FDA           | SCF、<br>EFSA  | LANXESS<br>社内資料<br>(2011) | 指定等要<br>請者推計 |
|-----------------------------|-----------------|------------|---------------|---------------|---------------------------|--------------|
| DMDC                        |                 | 検出限界<br>未満 | 検出限界<br>未満    | 検出限界<br>未満    | <u>記載なし</u>               | 検出限界<br>未満   |
| 加水<br>分解<br><u>生成<br/>物</u> | メタノー<br>ル       | 120 mg/L   | 121.8<br>mg/L | 120 mg/L      | 119 mg/L                  | 120 mg/L     |
|                             | CO <sub>2</sub> | —          | 炭酸飲料<br>濃度以下  | 160 mg/L      | 164 mg/L                  | 164 mg/L     |
| 反応<br>生成<br>物               | CMC             | 4 mg/L     | —             | 1.7～5<br>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<br>成物<br><u>等</u>        | DMC             | 0.5 mg/L   | 0.5 mg/L      | 0.5 mg/L      | 0.5 mg/L                  | 0.5 mg/L     |

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)

FDA : DMDC 250 mg/L 添加時。DMDC 検出限界 0.04 mg/L は FDA (1996) による。メタノールは DMDC 100 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 パーセンタイル値が 232 g/人/日摂取) としている。(参照 18、19、20、21) 【22 FR (1988)、23FR (1993)、24FR (1994)、25FR (1996)】

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

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-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-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)】

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 社内資料 (1992)】

なお、原文での ppm 表記は、mg/L 表記とした。

## 8. 起源又は発見の経緯

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)】

## 9. 諸外国における使用状況

### (1) コーデックス委員会

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 及び ~~茶~~ 等) 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 200 mg/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 DMDC が検出されないこととされている。(参照 25) 【17GSFA (2015)】

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

### (2) 米国における使用状況

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 (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。2001 年、DMDC の使用目的は微生物制御剤に 分類変更 された。

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

### (3) 欧州連合 (EU) における使用状況

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、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、ぶどう酒に 200 mg/L までの使用が認められている。

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

### (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける使用状況

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）【5 NZ gazette (2011)、6 FSANZ (2011)】

### (5) 諸外国における使用状況のまとめ

諸外国における使用状況をまとめると、表 3 のとおりである。ぶどう酒とその他飲料との間で最大添加量が異なる理由について、指定等要請者は、これらがそれぞれ異なる時期に認可されたことによるとしている。

FDA において、DMDC は、当初ワイン製造時の酵母不活化の用途で認可されたが、その際に最大添加量は 200 mg/L に設定され、適正製造規範（Good Manufacturing Practice : GMP）の下では、微生物数が 500 個/mL 以下に減少するので、この基準値で十分に効果が発揮されるものとされた。その後、FDA で、認可がノンアルコール飲料にも拡大され、ノンアルコール飲料での最大添加量は 250 mg/L と設定されたが、ワインでは当初の設定のまま最大添加量 200 mg/L での使用が認められている。

EU においても、1995 年に使用が認められたときはノンアルコール飲料に対して最大添加量は 250 mg/L と設定された。その後、ワインにも使用拡大されたが、ぶどう酒に対しては EU 規則 606/2009 の下、最大添加量 200 mg/L での使用が認められている。

表 3 諸外国における使用状況

|        | 200 mg/L    | 250 mg/L     |
|--------|-------------|--------------|
| コーデックス | ぶどう酒及びハチミツ酒 | ノンアルコール飲料（香料 |



|                    |                                  |                                        |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------------|
| <u>(GSFA) 【17】</u> |                                  | <u>入り飲料、コーヒー及び茶等) 及びワイン (ぶどう酒を除く。)</u> |
| <u>米国 【29】</u>     | <u>ワイン、低アルコールワイン及びノンアルコールワイン</u> | <u>ノンアルコール飲料</u>                       |
| <u>欧州連合 【35】</u>   | <u>ぶどう酒</u>                      | <u>ノンアルコール飲料及びワイン (ぶどう酒を除く)</u>        |
| <u>豪・NZ 【6】</u>    | <u>ワイン</u>                       | <u>ノンアルコール飲料</u>                       |

中江専門参考人：

使用基準の案において、二炭酸ジメチル（DMDC）の使用量が、ぶどう酒には 1 kg につき 0.20 g 以下、ぶどう酒以外には 1 kg につき 0.25 g 以下と異なることについて、脚注等により背景の補足説明を加えてはどうでしょうか。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、本文中に追記しました。

## 10. 国際機関等における評価

### (1) JECFA における評価

1990 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）は第 37 回会合において、DMDC 及び DMDC 関連化合物（メタノール、CMC、MEC、MC 及び 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、CO<sub>2</sub> については検討していない。

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、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。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 が適正製造規範（~~Good Manufacturing Practice~~÷GMP）下で使用される限り、MC はヒトの健康にとってリスクとならないとしている。

評価の結果、DMDC について、ADI を特定せず、GMP 下で使用される限りに基づく場合には、飲料の冷殺菌剤として 250 mg/L での使用が許容できるとした評価している。（参照 14、36、37）【31WHO FAS28 (1991)、20 JECFA

(1990)、163Bayer AG 社内資料 (1987)】

## (2) 米国における評価

1988 年、FDA は、DMDC 及び DMDC 関連化合物（メタノール、CO<sub>2</sub>、N-CMC、MEC、MC 及び DMC）の試験成績等を基に、DMDC のワインへの使用許可に際し、評価を行っている。

原著が確認できず詳細は不明だが、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/時のメタノールを有害事象の発現もなく代謝可能であること~~（原著が確認できず、詳細不明）~~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いる。CO<sub>2</sub> も炭酸飲料中の CO<sub>2</sub> の量より少なく、有害とする根拠はない懸念はないとしている。また、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。MC については、F344/N ラットを用いた毒性試験成績を基に、高用量群の雌に肝細胞腫瘍が認められており、また、米国国家毒性プログラム (NTP) は MC が F344/N 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 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ている。（参照 18）【22FR (1988)】

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においても、同様に評価している。

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 はヒトにおけるでの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。（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、ヒトにおける知見という情報以外の詳細は記述されていません。

また、1994 年、1996 年における評価では、250 mg/L までの DMDC を添加する使用基準に対し、過去の DMDC についての評価と同様に評価し、申請された使用基準方法においては 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 (1994)、25FR (1996)】

## (3) 欧州における評価

1990 年、欧州食品科学委員会 (SCF) は ノンアルコール飲料への DMDC の添加（最大添加量 250 mg/L）について評価を行った。ここでは 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された。

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 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もっても ~~最も多くなる場合でも~~ 20 µg/L 未満であり、ラットにおいて腫瘍を認めた用量と比較して安全マージンが大きく、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。

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 SCF (1992)】

1996 年、SCF は、~~SCF (1992)~~ 上述の 1990 年の評価に対するフランス当局からの懸念への回答として、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り り、その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 での代謝に関する試験をすることが望ましいすべきという指摘に対し、SCF は、F344 ラットにおける発がん性所見について、NOEL の設定が適切であり、追加の試験は評価結果に影響を与えないとしている。(参照 23) 【33 SCF (1997)】

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 のノンアルコール飲料への使用における評価 結果がワインへの使用についても同様に適用されると 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、健常人は 1,500 mg/時 でのメタノールを問題なく代謝するとしている。(参照 24) 【34 SCF (2001)】

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、DMDC 及び DMDC 関連化合物 (メタノール、MEC、MC、DMC) について試験成績等を基に評価している。

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

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 mg/kg 体重/日) を MC の NOAEL としている。MEC 及び DMC の遺伝毒性の試験成績は認められなかったが、EFSA は OECD Quantitative Structural Activity Relationship (QSAR) Toolbox<sup>3</sup>を用いて、構造アラートはないとしている。MEC、MC、及び DMC は Cramer 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 を超えていたとしている。

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いてける DMDC の~~安全性について~~、ADI を特定せず、DMDC の安全性に係るまた、新たな懸念はないとしている。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ければ、他の食品添加物は DMDC の分解後に添加すべきでであると提案している。(参照 15) 【35 EFSA (2015)】

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、MEC 等に関する遺伝毒性の議論の参考情報として、EFSA による OECD QSAR の考慮について追記しました。

#### (4) オーストラリア・ニュージーランドにおける評価

~~FRANZ (2011)~~では、1996 年、オーストラリア・ニュージーランド食品局 (Australia New Zealand Food Authority ; ANZFA)<sup>4</sup>は、DMDC 及び DMDC 関連化合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められなかったと評価したとしている。2011 年、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand ; FSANZ)は要請者の申請により DMDC の特性等を評価した結果、DMDC を食品添加物 (保存料) から加工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ら、FSANZ は分類の変更に伴う健康への影響及び安全性について、問題はないとしている。(参照 34、35) 【5New Zealand Gazette (2011)、6FSANZ (2011)】

#### 1 1. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要

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

<sup>3</sup> OECD QSAR Toolbox version 3.3.2 (2015) とされている。

<sup>4</sup> FSANZ の前身。

1 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  
2 る。

3 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、  
4 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  
5 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  
6 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  
7 飲料水にあつてはその 1 kg につき 0.25 g 以下、ぶどう酒にあつてはその 1 kg に  
8 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  
9 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  
10 680 回食品安全委員会諮問資料】

## 11 12 II. 安全性に係る知見の概要

13 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  
14 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  
15 績は限られた情報しか提出されていない。

16 ~~指定等要請者は、DMDC はの、飲料に添加後、その分解速度は温度に依存比例~~  
17 ~~し、pH 2～6 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~~  
18 ~~素とメタ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~~  
19 ~~る。また、DMDC と飲料中成分がと反応し種々のカルボメトキシ化合物(CMC)、~~  
20 ~~炭酸エチルメチル(MEC)、カルバミン酸メチル(MC)、DMC~~ といった反応生成  
21 物がいずれも微量生じるほか、DMC が製造工程中の副生成物としても微量生成  
22 するの炭酸ジメチル(DMC)が微量残存すると説明している。（参照 4、6、7、8）

23 【概要書、61Krefeld-Uerdingen（1979）、36 LANXESS 社内資料（2011）、  
24 62LANXESS（2011b）】

25  
26 ~~また、CO<sub>2</sub>については、第 8 版食品添加物公定書解説書（2007）では、通常の~~  
27 ~~炭酸飲料中に 3～4 ガス容（容量比で液量の 3～4 倍）含まれ、また、CO<sub>2</sub>の水溶~~  
28 ~~液（炭酸水）は弱い酸性を呈し、口腔粘膜を刺激し、かつ胃腸粘膜に軽度の発赤~~  
29 ~~を生じるが薬理作用はほとんどなく、健全な個体にとってその影響は無視されう~~  
30 ~~るとされている。また、第 594 回食品安全委員会資料（厚生労働省提出資料）に~~  
31 ~~おいて、通常の炭酸飲料中の CO<sub>2</sub>の濃度はを 1.5 L/ 500 mL とされている。（参~~  
32 ~~照 38、39）【64 食品安全委員会資料（2007）、追加 3 食品添加物公定書解説書~~  
33 ~~（2007）】~~

34 ~~していることに対して、~~

35 以上を踏まえ、本専門調査会としては、通常の食習慣において炭酸飲料等から  
36 摂取する CO<sub>2</sub>の量と比べ、DMDC 添加により生じる CO<sub>2</sub>の量（250 mg/L DMDC

1 添加時の場合、0.045 L/ 500 mL 飲料<sup>5)</sup>は十分小さいと考えられることから CO<sub>2</sub>  
2 の安全性に係る知見に関する検討は行わないこととした。

3  
4 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  
5 との反応生成物である CMC、MEC 及び MC 並びに副生成物<sup>等</sup>である DMC に関  
6 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  
7 うこととした。

8 ただし、CMC については、本評価の対象は、指定等要請者より提出されたアミ  
9 ノ酸の N-カルボメトキシ化合物 (N-CMC) に係る試験成績に限定されているこ  
10 とに留意すべきである。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、現時点の本評価の対象は、指定等要請者より提出されたアミノ酸のカルボメトキシ化合物に係る試験成績に限定されていることを記載しました。厚生労働省に求めている補足資料が提出され次第、その内容により修正する可能性があります。

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。

中江専門参考人：

評価の進め方（代謝物個々に評価する方法、現段階では反対しません）と ADME に関するコンセンサスが重要であると認識しています。

事務局より：

第 164 回専門調査会において、現在提出されている試験成績等を用いて安全性に関する評価を進めることは可能とされました。

<sup>5)</sup> 炭酸飲料 500 mL に添加した DMDC (250 mg/L) の加水分解での CO<sub>2</sub>の生成量は 82 mg、体積に換算して 0.045 L (20℃, 1.013 hPa)。

事務局より：（CO<sub>2</sub>について）

DMDC に由来する CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> の量と比べて少量であり、また、JECFA では、CO<sub>2</sub> について、CO<sub>2</sub> は天然代謝産物であり、かつ、ヒトは大気中から日常的に CO<sub>2</sub> 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 CO<sub>2</sub> 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。

CO<sub>2</sub> の安全性は検討しないことで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。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、食品添加物公定書解説書（2007）（追加 3）、FDA（1988）の記載を反映し、CO<sub>2</sub> の安全性に係る知見に関する検討は行わない旨、追記しました。

1

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（2015）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】

事務局より :

第 164 回専門調査会での御議論を受け、メタノールについては、毒性の試験成績の他、通常の食習慣における摂取量、ヒトの代謝能力等のヒトにおける知見を併せて評価するため、得られている知見については、「体内動態」、「ヒトにおける知見」、「一日摂取量の推計等」の項において整理しています。ご確認ください。

1

(カルボメトキシ化合物 (CMC) について)

宇佐見専門委員 :

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りませんが、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するとともに、アスパルテームと反応物を生成するという報告 (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) :



- 不確実性を減らすために、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。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、飲料中成分等との反応生成物の安全性に関する補足資料の提出を厚生労働省に依頼することとされましたので、最終的にはその回答を踏まえて、本評価の対象としたカルボメトキシ化合物の範囲を明確にしたいと思います。

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 添加飲料の毒性試験（アルコール飲料に添加したものは反復投与毒性・発がん性併合試験のみ）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。

中江専門参考人：

炭酸エチルメチル（MEC）の遺伝毒性について、遺伝毒性の有無が不明な場合、評価の方法はケースバイケースと考えますが、体内動態（代謝、吸収）、発がん性、曝露の量・マージンに係る情報が重要と考えます。また、遺伝毒性も発がん性も情報がない場合は、評価が困難ですが、この場合も、ADME と曝露の情報から判断せざるを得ないでしょう。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、現在提出されている試験成績等からどのように評価するかについて、毒性のまとめの項において御議論をお願いします。

2  
3  
4  
5  
6  
7

## 1. 体内動態

### （1）二炭酸ジメチル（DMDC）

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。

## 1 (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。

## 2

事務局より：

メタノールに係る記載を整理するにあたり、添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素）（第3版）（2017 年 4 月）」において、過酸化水素の知見は次の項目でまとめられており、それにならっております。

- ①内因性の過酸化水素
- ②吸収、分布
- ③代謝
- ④代謝の種差及び個体差

## 3

### ① 内因性のメタノール

#### a. ヒト（WHO 環境保健クライテリア（EHC）（1997））

メタノールのばく露を受けていないヒトにおける尿中メタノール濃度は 0.3 ～2.61 mg/L（平均 0.73 mg/L）、呼気中濃度は 0.06～0.32 µg/L とされている。

健常人における内因性メタノールの血液中濃度は 0.5 mg/L（0.02 mmol/L）とされ、果物、野菜又は発酵飲料等の食品からの摂取によりその濃度が上昇する場合がある。

健常人又は中程度に葉酸が欠乏したヒトにおいては、メタノール蒸気を 260 mg/m<sup>3</sup> 以下の量で吸入した場合又はメタノールを 20 mg/kg 体重以下の量で経口摂取した場合でも、内因性ギ酸の量以上のギ酸の蓄積は起こらない。

通常、血液中のギ酸濃度は 0.07～0.4 mmol/L である。（Medinsky & Dorman（1994））（参照 40）【68 WHO EHC196（1997）】

#### b. ヒト（NTP（2003））

アメリカ合衆国の一般市民を対象とした研究報告では、一般市民の血液中のメタノール濃度は、3 mg/L 未満とされている。ヒト生殖リスク評価センター（Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction： CERHR）の専門家会議は、許容ばく露量を 25 mg/kg 体重/日と推定している。また条件管理された臨床試験において、メタノールを吸入（260 mg/m<sup>3</sup>）したヒトの血



液中のメタノール濃度は 10 mg/L 未満であった。(参照 41) 【追加 4 NTP (2003)】

## ②④ 吸収

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

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、消化管より急速に吸収され、吸収のピークは30～60分後であったに吸収はピークとなった(Becker (1983))。

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(~~71～84 mg/kg 体重~~)では、血液中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、その後、指数関数的に~~低下減少~~して、13～16時間後には対照群の濃度にまで~~低下減少~~した。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体重)の用量で~~経口摂取させた試験(~~2.4、4.0及び5.6 g~~)では、メタノールの半減期は約3時間となり、~~一次反応~~速度論的に~~1次反応により代謝され、~~血液中及び尿中のメタノール濃度が~~低下減少~~した(Leaf and ~~Ztmar~~Zatman (1952))。

~~また、~~メタノール10～20 mLを経口摂取させた試験では、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~~摂取~~24時間以内に正常値となったになっていた。さらに~~また~~、大量のメタノール(50 mL)を経口摂取させた試験では、摂取48時間後の血液中のメタノール濃度は250～1,200 mg/Lを示したとなった。血液中のギ酸濃度は26～78 mg/Lに達し、尿中ギ酸濃度は540～2,050 mg/Lに上昇増加したが、24時間以内に20～500 mg/Lとなったていた。(Lund (1948a)) (参照40) 【68 WHO EHC196 (1997)】

## ③② 分布

### a. 分布(ヒト)レビュー(WHO EHC (1997))

メタノール中毒で死亡した患者の剖検例において、脳脊髄液、硝子体液及び胆汁で、血液中より高い高濃度のメタノールが検出された(Bennetら(1953))。血液中のメタノール濃度のと硝子体液中のメタノール濃度に対するの濃度比は0.82でありとなり(~~Bennetら(1953)~~)、各液間の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 Sherman (1970))。また、同様の剖検例において、脳、腎臓、肺及び脾臓で高濃度のメタノールが検出され、骨格筋、脾臓、肝臓及び心臓では低濃度のメタノールが検出された(Wu Chenら(1985))。(参照40) 【68 WHO EHC196 (1997)】

(参考資料)

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、~~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。

a. 分布（ラット）（特殊法人 新エネルギー総合開発機構（NEDO）<sup>6</sup>（1983））

Fischer344ラット（雄、各群5匹）に<sup>[14C]</sup>メタノールを腹腔内投与（25、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取して、血液中の <sup>[14C]</sup>メタノールの放射活性を調べる試験が実施されている。

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<sup>[14C]</sup>メタノー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%に減少した。（参照42）【69 NEDO（1983）】

④③ 代謝

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

Lund による1948年の報告では、メタノール摂取後24時間以内に死亡した2名の患者の剖検例において、血液中のギ酸濃度は、14.8 mmol/L及び約23 mmol/Lであり、肝臓中のギ酸濃度は13.2 mmol/kg及び21.3 mmol/kgであった（Lund（1948c））。

Eriansonらによる1965年の報告では、一般病院から透析の診療所への転院後まもなく、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名の患者において、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14.8 mmol/L及び22.8 mmol/Lであった（Eriansonら（1965））。

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

イヌに2 g/kg体重でメタノールを静脈内投与（2 g/kg体重）した場合、血液中のギ酸濃度は最高で2.6 mmol/L又は3.2 mmol/Lとなり（Maloray and Stieren（1967）、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（1.7 g/kg体重又は1.9 g/kg体重）した場合、血液中のギ酸濃度は8.7 mmol/L又は11 mmol/Lとなった（Lund（1948b））。

アカゲザルにメタノールを1 g/kg体重の用量で腹腔内投与（1 g/kg体重）した場合、メタノールは37 mg/kg体重/時の速度量でメタノールは代謝された（Makarら（1968））。また、ヒトで重篤なアシドーシスが生じる平均的な時間である、投与18時間後までの間のメタノールの代謝量は0.666 g/kg体重

<sup>6</sup>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）

となり、アカゲザルにおいてもヒトと同様の代謝速度量となった。

アカゲザルにメタノールを3 g/kg体重の用量で単回経口単回投与 (3 g/kg体重) した場合、血液中のギ酸濃度は、投与約16時間後の血液中の最大ギ酸濃度は、に最大7.5 mmol/Lとなったであった (McMartinら (1975))。

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 (1948e))。

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14.8 mmol/L及び22.8 mmol/Lであった (Eriansonら (1965))。(参照43)

【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。

松井専門委員：

Lund (1948a) (追加9) ではEsophageal tube、

Makarら (1968) (追加10) ではImmediately after the intraperitoneal injection と記載があります。

事務局より；

前回調査会で「投与」としていた箇所について投与経路を記載しました。また、ヒトの知見を前に移動させました。

## b. 代謝 (ほ乳類) レビュー (WHO EHC (1997))

体内に摂取されたメタノールは、体内に摂取され、各組織に分布した後、ほとんど (96.9%) が肝臓において CO<sub>2</sub> に代謝されるが、少量は代謝を受けずに未変化体として少量が腎臓から尿中 (0.6%) に、又は肺から呼気中に排泄される。ほ乳類の肝臓においては、メタノールは肝臓において、ホルムアルデヒド、ギ酸及びそして CO<sub>2</sub> という連続的な酸化過程を経て代謝される。しかし、メタノールに対する感受性を決定することになるギ酸の酸化速度には、大きな種差が認められている (Rietbrock (1969)、Palese and Tephly (1975)、McMartin ら (1977)、Eells ら (1981a, 1983))。

ほ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、霊長類ではADHがこの反応を触媒する (Makar ら (1968)、Roe (1982))。本反応は、飽和される律速の過程である。

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。この酸化反応を触媒する酵素が種間で違うにもかかわらず、メタノールからギ酸への代謝の速さは、ヒト以外の霊長類及びラットで類似しているは、ヒト以外の霊長類及びラット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ら (1964)、Makarら (1968)、Nokerら (1980)、Eellsら (1981a, 1983) )。

また、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ことから、エタノールによりメタノールの代謝を、エタノールにより有意に阻害することが可能である。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 (Jones (1987) )。なお、ADHによる反応は、飽和性を持ち、メタノールの代謝反応の律速の段階となる。

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 (Strittmatter and Ball (1955)、Kinoshita and Masurat (1958)、Goodman and Tephly (1971))。なお、この反応はpHに依存している。

霊長類を含む多くの動物生物種において、体内からのホルムアルデヒドの体内からの消失は、半減期約1分という非常に短い時間で行われる (Rietbrock (1965)、McMartinら (1979) )。ホルムアルデヒド溶液を摂取して中毒症状を発症したホルムアルデヒド中毒患者において、摂取後30分以内に毒性を示す濃度である7~8 mmol/Lのギ酸が検出され、ヒト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る (Eellsら (1981b) )。また、ホルムアルデヒドは中毒量のメタノールの摂取後も体液及び組織から検出されなかった (Makar and Tephly (1977)、McMartinら (1977、1980a) )。

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CO<sub>2</sub>に酸化される (Meninsky and Dorman (1994) )。またラット及びサルにおいては、ギ酸は、葉酸依存性の経路を介して代謝される (Makarら (1968)、Palese and Tephly (1975) )。このテトラヒドロ葉酸は食事性の葉酸に由来し、ギ酸の代謝速度の主要な決定因子である (McMartinら (1975) )。

この葉酸依存性のギ酸の酸化反応速度は、ラット以外の哺乳類霊長類ではラットより約2倍遅い。この酸化反応の速さの違いが、0.5 g/kg以上のメタノールの摂取時に認められたギ酸の蓄積による霊長類の感受性を説明している (Tephly and McMartin (1984) )。

また、霊長類及び葉酸を消耗欠乏したげっ歯類のメタノール中毒において、ギ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 (1975、1977、1980)、Eellsら (1983)、Jacobsen and McMartin (1986)、Eells (1991)、Murrayら (1991)、Leeら (1994) )。

さらに、すべての動物生物種において、血液中からのメタノールの代謝によ



る消失は遅く、エタノールと比較すると遅い(Tephly and McMartin (1984)、Tephly (1991))。

~~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原因になっているとされている。~~

(参照40) 【68 WHO EHC196 (1997)】

松井専門委員：

「また、ラット及びサルにおいては、ギ酸は、葉酸依存性の経路を介して代謝される(Makarら (1968)、Palese and Tephly (1975))」との記載について、このように示すと、「ラット及びサル」における代謝は、特異的なようにも読めますが、The folate-dependent pathwayと「the」がついていますので、これもテトラヒドロ葉酸依存性だと思います。

なお、Makarら (1968) では葉酸依存性は示されていません。御確認ください。この文章を削除したほうがよいと思います。

事務局より：

御指摘の文章を削除しました。また、第164回専門調査会での御議論を踏まえ、げっ歯類と霊長類との差について追加1の文献を基に別項を立てることとなったため、本項から関連する記載を削除しました。

### c. 代謝（ほ乳類）レビュー (Skrzydowska (2003))

ラットにおけるメタノールの酸化は、主にカタラーゼによって行われる。一方、アカゲザル及びヒトにおけるメタノールの酸化はADHによって行われ、このサルにおける酸化は著しく遅い (McMartinら (1980))。また、メタノールの酸化率はADH活性と関連しており、遺伝的要因及び環境的要因（喫煙、栄養状態及びエタノールの摂取状況）に依存している (Dohmenら (1996)、Lieber (1994))。

酸化されるギ酸の量は、メタノール濃度と動物種により決定され、ラットにおけるギ酸の代謝はサルにおける代謝より2倍速く (McMartin and Maker (1977))、その結果ラットにおいてギ酸は蓄積しないが、サル及びヒトにおいては蓄積することになる。

テトラヒドロ葉酸依存性の代謝経路によるギ酸の酸化の速度は、肝臓のテトラヒドロ葉酸の量及び10-ホルミルテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼの活性により決定されると考えられる。

ギ酸の酸化速度に関連する肝臓におけるテトラヒドロ葉酸の量に関する研究によると、酸化速度が最も速いのはマウス (300 mg/kg/h) であり、ラットではテトラヒドロ葉酸の量は有意に低く、最高酸化速度は78 mg/kg/hであった (Johlinら (1987))。また、サルでは、酸化速度は遅く (40 mg/kg/h)、ブタで

最も遅かった (40 mg/kg/h) (Johlinら (1987)、Makarら (1990) )。ヒトの肝臓におけるテトラヒドロ葉酸の量を考慮すると、ヒトにおけるギ酸の酸化速度はサルと同等と考えられる。ヒト及びサルにおける10-ホルミル-テトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼの活性は、ラットにおける活性のそれぞれ26%及び37%となるが (Johlinら (1987))、これはヒトの肝臓における本酵素の量の少なさのためであると考察されている。(Johlinら (1989))。これらのことから、ヒトやサルでは、テトラヒドロ葉酸の量が少ないことに加えて、10-ホルミル-テトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼの活性も低く、メタノール中毒の影響を受けやすい動物種であると考えられている。

(参照44)【追加1 Skrzydlewska (2003)】

頭金専門委員：

文案を作成いたしました。

#### (参考資料)

~~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、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。~~

#### a. 代謝 (ラット) (NEDO (1984) )

Fischer344ラット (雄、各群5匹) にメタノールを腹腔内投与 (0、25、125、600及び3,000 mg/kg体重) し、投与48時間後まで採血して、血液中の酸塩基平衡関連指標 (pH、CO<sub>2</sub>分圧、ヘマトクリット値、アニオンギャップ並びに炭酸水素イオン、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) を調べる試験が実施されている。

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ギ酸濃度の増加傾向が認められた。(参照45)【70 NEDO (1984)】

#### b. 代謝 (サル) (NEDO (1984))

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、600及び3,000 mg/kg体重) し、投与48時間後まで採血して、血液中の酸塩基平衡の関連指標 (pH、CO<sub>2</sub>分圧、ヘマトクリット値、アニオンギャップ並びに炭酸水素イオン、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) を調べる試験が実施されている。

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48時間後まで、血液中のギ酸濃度の著明な上昇増加、ギ酸のAUC (血中濃度 - 時間曲線下面積) 値の著明著各な増加、さらに48時間後まで、血漿中のβ-ヒドロキシ酪酸濃度の継時的で著明な上昇増加が認められた。一方、血液中のCO<sub>2</sub>

分圧及び炭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匹にが典型的な代謝性アシドーシスが認められたを引き起こした。(参照45)【70 NEDO (1984)】

c. 代謝 (ヒト) (FDA (1998) 及びSCF (2001) )

FDA (1998) は、成人は有害な症状を発症することなく、メタノールを1,500 mg/時で代謝している

SCF (2001) は、健常なヒトは生理的に問題なく、メタノールを1,500 mg/時で代謝している。

(参照18、24) 【22FDA (1998) ,34SCF (2001) 】

事務局より：

第164回専門調査会での御議論を受け、追記しました。

FDA (1988) はLetter of A. J. Lehman, February 12,1963, in Food Additive Petition No. 0A0043 (FAP0A0043) を参照していますが、現時点で原著を確認できておらず詳細が不明のため、参考資料としています。

**④⑤ 排泄**

**a. 排泄 (霊長類及びラットラット及び霊長類) レビュー (WHO EHC (1997) )**

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り、次にギ酸となり尿中に排泄されるか、さらに酸化されてCO<sub>2</sub>となり呼気中に排泄される。

ラット (系統不明) に <sup>14</sup>Cメタノールを1 g/kg体重の用量で強制経口投与した場合、48時間後に回収された<sup>14</sup>C放射活性率は89%となり、そのうち呼気中にCO<sub>2</sub>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25 mg/kg体重/時であった (Bartlett (1950a) )。

ヒトにメタノールを50 mg/kg体重の用量で経口摂取投与 (50 mg/kg体重) させた場合、そのうちの2%のみが、肺及び腎臓から未変化体として排泄された (Leaf and Zatman (1952) )。

低濃度のメタノールの経口摂取 (<0.1 g/kg) (Leaf and Zatman (1952) ) 又は吸入ばく露 (102~300 mg/m<sup>3</sup>) (Sedivecら (1981) ) 後のヒト体内からの排泄の報告では、血液中及び尿中のメタノール濃度から決定したメタノールの半減期は約2.5~3時間となり、速度論的に一次反応で排泄されたことを示している (Leaf and Zatman (1952) 、Sedivecら (1981) )。

高用量のメタノールを摂取した場合、排泄は飽和するようになり、その結果、非線形的な排泄の動態を示すことになる。治療を受けていないメタノール中毒症例において、メタノールの排泄速度は85 mg/L/時となり明らかに零次反応であり、エタノールの排泄速度の約半分速度で排泄された (Jacobsenら (1988) )。

また、別の2症例におけるメタノールの排泄速度は、30～50 mg/L/時であった（Kaneら（1968））。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る（Eellsら（1981b））。

ラットに  $[^{14}\text{C}]$ メタノールを強制経口投与（1 g/kg体重）した場合、投与48時間後までに回収された $^{14}\text{C}$ 放射活性率は89%となり、そのうち呼気中に $\text{CO}_2$ として65%、尿中にメタノール及びギ酸としてそれぞれ3%が排泄され、組織中に4%が残留した。また、投与28時間後までのメタノールの酸化速度は25 mg/kg体重/時であった（Bartlett（1950a））。

ラット（系統不明）及びサルに  $[^{14}\text{C}]$ メタノールを1 g/kg体重の用量で経口投与（1 g/kg体重）した場合、投与24時間後までには、75～80%が $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ として、10～18%が未変化体として呼気中に排泄され、6～11%がメタノールまた又はギ酸として尿中に排泄された（Eellsら（1981, 1983））。

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の用量で腹腔内投与（25、125及び600 mg/kg）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、ラットでは呼気中への排泄率が増加した。また、投与量に対するラット呼気中への $\text{CO}_2$ の排泄量の割合量は、ラットでサルの場合よりも多かった（Kato（1989））。（参照40）【68 WHO 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。

事務局より：

第164回専門調査会での議論を踏まえ、「排泄」の項からホルムアルデヒドの消失（代謝）に関する記載を削除するとともに、「代謝」の項の記載を整理しました。

松井専門委員：

Leaf and Zatman（1952）（追加11）では、Ingestedと記載されています。

事務局より：

前回調査会で「投与」としていた箇所について投与経路を記載しました。

（参考資料）

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、



~~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。~~

#### a. 排泄（ラット）（NEDO（1983））

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、600、3,000 mg/kg~~体重~~）し、投与48時間後まで継時的に呼気、尿、糞を採取して、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 $[^{14}\text{C}]$ 放射活性を調べる試験が実施されている。

その結果、呼気中の $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排泄率は、25 mg/kg~~体重~~投与群では投与後0 - 6時間をピーク（平均62.61%）にして急速に減少し、125 mg/kg~~体重~~投与群では0 - 6時間をピーク（平均43.96%）にして減少し、600 mg/kg~~体重~~投与群では12 - 24時間をピーク（平均22.98%）にして減少した。投与後0 - 48時間後の累積排泄率は、それぞれ平均75.50%、71.86%及び60.42%であった。3,000 mg/kg~~体重~~投与群の投与48時間後まで生存した3匹について、呼気中への $[^{14}\text{C}]\text{CO}_2$ の排泄量は投与後6 - 12時間後から直線的に増加し、投与後0 - 48時間後の累積排泄率は平均21.91%であった。また、呼気中の $[^{14}\text{C}]$ メタノールの排泄率は、25～600 mg/kg~~体重~~投与群の各群とも、投与0 - 6時間をピーク（各平均1.37%、3.94%及び5.20%）としてそれ以後は減少に転じ、投与後0 - 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。3,000 mg/kg~~体重~~投与群では投与6 - 12時間から増加し、投与後0 - 48時間後の累積排泄率は平均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。これらの結果から、 $[^{14}\text{C}]$ 放射活性の呼気中の投与後0 - 48時間の累積排泄率は、25～600 mg/kg~~体重~~投与群で平均71.23～77.01%、3,000 mg/kg~~体重~~投与群で平均44.28%となり、3,000 mg/kg~~体重~~投与群での呼気中への排泄率は著しく低下した。

一方、各投与群の尿中の投与後0 - 48時間後の累積排泄率は、それぞれ平均6.05%、6.82%、8.34%及び7.93%、糞中の投与後0 - 48時間の累積排泄率は、それぞれ平均2.68%、2.06%、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%と少なく、投与48時間後でこの経路での排泄がほぼ完了終了していた。

以上の結果、NEDOは、各投与群の投与後0 - 48時間後の呼気中、尿中及び糞中への合計累積排泄率は、平均85.75%、85.32%、82.01%及び、52.51%であり、 $\text{CO}_2$ 及び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遅延が生じると考察している。（参照42）【69 NEDO（1983）】

### (3) N-カルボメトキシ化合物（~~CMCN-CMC~~）

#### ① 吸収

CMCN-CMC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

CMCN-CMCの体内動態（分布）に関する知見は認められなかった。

## ③ 代謝

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

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 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℃の温浴中で24時間まで反応させ、N-CMP又は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℃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、温浴30分後ではN-CMP、N-CMAともに明らかな分解は認められず、温浴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。温浴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、温浴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、温浴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46）【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-AA<sup>7</sup>）溶液0.5 mLを添加し、37℃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-AA<sup>8</sup>は、ヒト及びブタの肝臓及び腎臓由来酵

<sup>7</sup> 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シン、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

<sup>8</sup> 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

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~~及び~~  
~~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~~は~~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~~は~~ブタ肝臓由来酵素混液で、それぞれ加水  
分解されなかった。(参照47)【74 Rauenbusch (1974)】

#### ④ 排泄

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

Wistarラット (雌) にN-CMP又はN-CMA~~(それぞれ0.5、1、2、4 mg/動物)~~  
~~物)~~を経口投与 (それぞれ0.5、1、2、4 mg/動物<sup>9</sup>) し、投与後48時間まで採  
取した尿中のN-CMP及びN-CMAを メチルエステル化してGCで分析する試  
験が実施されている。

その結果、N-CMA について、4 mg/動物投与群では、投与~~後~~後0～22時間で  
55%、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~~伴いしたが~~、未変化体での尿中排泄~~率量~~率量も~~低下減少~~した。N-CMPに  
ついて、4 mg/動物投与群では、投与後0～22時間~~投与0-24時間~~で49%、22～  
48時間内に5%程度が未変化体として尿中排泄された。なお、投与後0～22時  
間で、2 mg/動物投与群の~~投与0-24時間で~~は63%及び53%、1 mg/動物投与群  
で~~は~~45%及び47%、0.5 mg/動物投与群で~~は~~43%及び45%が、それぞれ未変化  
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~~率量~~率量の~~低下減少~~は  
認められなかった。

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  
体として速やかに腎臓より排泄されたとしている。(参照46)【73 Schmidt  
(1978)】

#### (4) 炭酸エチルメチル (MEC)

##### ① 吸収

MEC 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

MEC の体内動態 (分布) に関する知見は認められなかった。

##### ③ 代謝

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

<sup>9</sup> 原著によると、0.5 mg/動物 = 3.3 mg/kg 体重

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℃に設定さ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 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。

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。（参照 47）  
【74 Rauenbusch（1974）】

#### 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））

B6C3F<sub>1</sub> 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-<sup>14</sup>C]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低下減少し、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

1 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低下減少  
2 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  
3 分後の分布率の 5%未満まで低下減少し、特に筋肉中で急速に低下減少した。  
4 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%を超えて残留  
5 し、投与 10 日後にはこれら全ての組織等で 6%未満に低下減少した。

6 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中  
7 の MC 分布量は、単回投与 1 日後の量のより少なくとも 2 倍以上が蓄積してい  
8 た。（参照 50）【79 Ioannou ら（1988）】

9  
10 （参考資料）

11 ~~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、~~  
12 ~~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。~~

13  
14 a b. 分布（ラット）（Boyland and Papadopoulos（1952）（JECFA（1991）で  
15 引用））

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

19 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  
20 び肝臓に検出された。一方、これらの組織等に分布した MC は投与 120 時間  
21 後まで残留し、~~MC~~その消失時間は長く、消失半減期は 24 時間であった。（参  
22 照 14、48）【31JECFA（1991）、75 Boyland and Papadopoulos（1952）】

23  
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。

### ③ 代謝

#### a. 代謝分布 (マウス) (Williams ら (1971) (JECFA (1991) で引用))

C57BL マウス (雄、各群 12 匹) に、 $[^3\text{H}]$  MC (~~375 mg/kg~~) を投与 (375 mg/kg) 注射又はアクチノマイシン D 投与注射後に  $[^3\text{H}]$  MC (375 mg/kg) を投与注射し、投与注射後 24 時間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 への取り込みを調べる試験が実施されている。

その結果、 $[^3\text{H}]$  MC の RNA への取り込みは投与注射 18 時間後に最大となったが、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した。(参照 14、49) 【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。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を踏まえ、記載場所を変更しました。投与方法については injection としか記載がなく、現在確認中です。カルバミン酸エチルの肝臓及び肺の RNA への取り込みに関する先行研究として参照されている Boyland and Williams (1969) (追加 5) では、腹腔内投与されています。

投与方法の確認が取れない場合、参考資料といたします。

### ④ 排泄

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

Wistar ラット (雄、各群 5 匹) 及び Fischer344 ラット (雄、各群 5 匹) に MC を単回強制経口投与 (1,000 mg/kg 体重) 又は連続 7 日間強制経口投与 (800 mg/kg 体重/日) し、24 時間尿を単回投与では投与後 3 日間、連続投与では 7 日間採取採集して、尿中に排泄された MC を GC で分析する試験が実施されている。

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かった。一方、7 日間投与群については、両系統とも日数の経過系かと共に漸増し、7 日後の 24 時間尿での尿中排泄率は Wistar ラットでは平均 30.0%、Fischer344 ラットでは平均 32.0% 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 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。

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、51)【31 JECFA (1991)、77 Schmidt and Schmidt (1987)】

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

B6C3F<sub>1</sub> 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-<sup>14</sup>C]MC を経口投与（40、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に呼気中の CO<sub>2</sub> 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）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 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 CO<sub>2</sub> 及び揮発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、CO<sub>2</sub> 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）が実施されている。

その結果、経口投与試験（400 mg/kg 体重）（Ⅰ）の投与 24 時間後までの CO<sub>2</sub> としての排泄率は、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、ラットよりマウスの呼気中で両物質の排泄率がより高かった。

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 体重）群（Ⅱ）における投与後 0～72 時間後の尿中及び糞中への累積排泄率は、両種ともそれぞれ尿中で 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 CO<sub>2</sub> への代謝に影響は認められなかった。また、Ioannou らは、MC から CO<sub>2</sub> への代謝率について、MC の投与 48 時間後にはマウスで約 70%、ラットで約 18%が CO<sub>2</sub> として排泄されたとしている。(参照 14、50)【79 Ioannou ら（1988）、31 JECFA (1991)】

（参考資料）

~~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、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。~~

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

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、尿中の MC の排泄率を調べる試験が実施されている。



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

Boyland and Papadopoulos は、この排泄率は、体内の水分が 24 時間で尿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 は濃縮されないとしている。（参照 48）【75 Boyland and Papadopoulos (1952)】

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

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 MC）を単回腹腔内投与（0.4 g/kg 体重）し、24 時間尿を初日及び 2 日目に採取採集し、両日の尿中排泄率を調べる試験が実施されている。

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。

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 MC として、それぞれ平均 29%及び 3.9%が排泄された。

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。

（参考 14、53）【31 JECFA (1991)、76 Boyland and Nery (1965)】

### ⑤ 代謝等の系統差

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を踏まえ、項目を整理しました。

添加物評価書「過酢酸製剤及び同製剤に含有される物質（過酢酸、1-ヒドロキシエチリデン-1,1-ジホスホン酸、オクタン酸、氷酢酸、過酸化水素）（第 3 版）（2017 年 4 月）」において、過酸化水素の知見は次の項目でまとめられており、それにならない整理しました。

- ①内因性の過酸化水素
- ②吸収、分布
- ③代謝
- ④代謝の種差及び個体差

#### a. 代謝酵素活性等の影響における系統差（ラット）（BayerAG 社内資料（Schmidt and Schmidt (1987）（JECFA (1991) で引用）））

Wistar ラット（雄、各群 5 匹）及び Fischer344 ラット（雄、各群 5 匹）に MC を 1 日 1 回連続 7 日間強制経口投与（0（対照群）、800 mg/kg 体重/日）し、投与終了後、肝臓ホモジネート上清中のシトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ（biphenyl-4-hydroxylase（BPH-4-OH）（無処理群のみ）、7-

ethoxycoumarin deethylase (EOD) 及び aldrin epoxidase (ALD)) 及び epoxide hydrolase (EH) の活性並びに細胞質中の GSH-transferase (GSH-T) の活性を測定する試験が実施されている。

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。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、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% 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% 及び約 10% 低かった。(参照 14、51)【31 JECFA (1991)、77 Schmidt and Schmidt (1987)】

#### b. 代謝等の系統差 (ラット) (Bomhard ら (1989) )

Wistar ラット (雄、各群 5 匹) 及び Fischer344 ラット (雄、各群 5 匹) に MC を 7 日間強制経口投与 (0 (対照群)、250、500、1,000 mg/kg 体重/日) し、投与終了後に血漿中酵素 (ALT<sup>10</sup> 及び AST<sup>11</sup>) の活性及び肝重量の測定並びに病理組織学的検査を実施する試験 (I)、MC を 7 日間強制経口投与 (800 mg/kg 体重/日) し、投与開始後 1、3、5、7 日目に採尿して、尿中に排泄された MC を GC で分析するとともに、投与終了後に肝臓ホモジネート上清中の酵素 (EOD、ALD、EH 及び GSH-T) の活性を測定する試験 (II) が実施されている。

その結果、試験 I において、血漿中 ALT 及び AST の活性については、Wistar ラットでは投与による影響は認められなかったが、Fischer344 ラットでは用量依存的に上昇し、500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で AST が、250 mg/kg 体重/日以上 of 投与群で ALT がそれぞれ有意に上昇した。肝重量については、Wistar ラットではわずかであるが用量依存的な減少が認められ、Fischer344 ラットでは減少が認められた。Wistar ラットでは認められなかったが、Fischer344 ラットでは用量依存的な肝障害が認められた。500 mg/kg 体重/日以上 of 投与群において、単細胞壊死及び好塩基細胞質内封入体の存在の特徴的な発現が認められた。試験 II において、MC の尿中排泄については、Fischer ラットは Wistar ラットと比較して、投与開始後 1、3 及び 5 日目の排泄率は低かったが、投与開始後 7 日目の排泄率は両系統で同様であった。また、肝臓ホモジネート上清中の酵素 (EOD、ALD、EH 及び GSH-T) 活性については、Wistar ラットの投与群では、対照群と比較して EOD 及び EH 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と比較して ALD の活性の 50% 以上の低

<sup>10</sup> 原著では ALAT (alanine-aminotransferase) とされている。

<sup>11</sup> 原著では ASAT (aspartase-aminotransferase) とされている。

下が認められた。

Bomhard らは、両系統間で、MC の動態及び肝臓薬物代謝酵素への影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るとしている。(参照 52)【78 Bomhard ら (1989)】

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、排泄に関する記載等について確認し追記しました。

## (6) 炭酸ジメチル (DMC)

### ① 吸収

DMC 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

DMC の体内動態 (分布) に関する知見は認められなかった。

### ③ 代謝

#### a. 代謝 (ブタ) (Bayer AG 社内資料 (Rauenbusch (1974)) ~~-(再掲 p.373427)~~)

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、~~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る。

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。(参照 47)【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。

事務局より：

第 164 回専門調査会での御議論を受け、修正しました。

#### ④ 排泄

DMC の体内動態（排泄）に関する知見は認められなかった。

#### (~~6~~ 7) 体内動態のまとめ

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、最終製品に残留する可能性のある副生成物等の DMC ~~並びに~~ ~~および~~ DMDC が飲料成分と反応して生成する ~~CMCN-CMC~~、MEC ~~及び~~ MC についても評価を行った。

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 CO<sub>2</sub> 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。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 ~~また~~ ~~又~~ 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 CO<sub>2</sub> へ解毒される。このギ酸の排泄 については、げっ歯類と霊長類 との間 で大きな差が認められ、げっ歯類と霊長類 との間 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。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と遅いとされている。

DMC、~~CMCN-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かった。~~CMCN-CMC~~ のうち、N-カルボメトキシアミノ酸の代謝 及び ~~と~~ 排泄については、付加される アミノ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ウス との間 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。また、ラットの系統によって MC の 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た。

頭金専門委員：

体内動態のまとめの案を作成しました。

事務局より：

メタノールについては、この後の御議論において、体内動態とヒトにおける知見との間での記載内容の整理に触れる見込みです。現在 CMC について補足資料提出依頼を出しているところであり、その回答を反映する際に改めて御議論をお願いします。

## 2. 毒性

事務局より：

指定等要請者からは、以下のとおり、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。

それらについての評価書での扱い（記載の要否、参考資料として記載するか）について御検討ください。特にメタノールについては、「体内動態」の項で記載のとおり種差もありますが、参考資料として記載することによろしいでしょうか。

（●：参考資料として記載予定）

（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】

142：マウス、ラット、ハムスター

143：マウス、ウサギ

③ 反復投与毒性【149、150、151、152、153、154】

●149：ラット、サル 4 週間吸入毒性試験

●150：ラット 6 週間吸入毒性試験

●151：ラット（葉酸欠乏ラット）13 週間吸入毒性試験

●152：イヌ 100 日間吸入毒性試験

●153、154：マウス、ラット、サル長期（12～29 か月）吸入毒性試験

④ 発がん性試験【153、154】

⑤ 生殖発生毒性【153、154、155、156、157、158、159】

●155：ラット吸入試験

●156：ラット吸入試験

●157：マウス吸入試験

●158：マウス吸入試験

●159：ラット吸入試験

（５）MC

② 急性毒性【106、108】

④ 発がん性試験【113、114、115、116、118、119】

（６）DMC

●⑤ 生殖発生毒性【追加 6】：マウス吸入試験

高橋専門委員：

MC の発がん性試験については、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。

北條専門委員：

参考資料として記載することでよいです。

宇佐見専門委員：

北條専門委員に同意します。

高須専門委員：

メタノールの反復投与毒性試験について、いずれも非経口投与の試験ですので、参考資料でよろしいかと思います。

1

2 (1) DMDC

事務局より：

DMDC は飲料に添加後、加水分解や飲料中成分と反応を起こすため、被験物質中の DMDC 又は DMDC 関連化合物の量は不明です。

各試験に対して本専門調査会としての判断に係る記載について御検討ください。なお、反復投与毒性試験については、「単用量の試験であることから NOAEL を得ることができない」旨、生殖発生毒性試験では、「被験物質 (DMDC) へのばく露量が不明であること及び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」旨の案をいただいております。

(参考)

「過酢酸製剤 (第 3 版)」評価書 (2017 年 4 月)

・過酢酸混合物、飲水投与試験

「本試験としては、詳細が不明であり、本試験における NOAEL は得られないと判断した」

・過酸化水素、飲水投与試験

「本委員会としては、投与した過酸化水素の安定性が不明であること及び単用量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：

「被験物質 (DMDC) へのばく露量が不明であること及び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」の記載に統一することが適切と思われます。

宇佐見専門委員：

ばく露量が不明であることは重要なことなので、「被験物質 (DMDC) へのばく露量が不明であること及び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」の記載が適切であると思います。過酸化水素と同じ扱いでも良いと思います。

高橋専門委員、高須専門委員：

DMDC へのばく露量が不明であると記載することに反対はしません。

## 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 4 のとおりである。

表 4 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、54) 【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 <sup>12</sup>    | 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、55) 【35、94】                       |
|         |                                   | 細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA1535、TA1537)               |                                | 最高用量 400 µg/plate <sup>12</sup>     |                                                                |                                                                                           |
|         | 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 <sup>13</sup>   | 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 56) 【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、大腿骨骨髓)                                   | DMDC (4,000 ppm) を添加したオレンジジュース | 202 mg/kg 体重 <sup>14</sup> 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、57) 【31、35、96】 |

<sup>12</sup> 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。

<sup>13</sup> 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。

<sup>14</sup> 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。

1  
2 本専門調査会としては、本品目は各遺伝毒性試験成績が陰性であることに加えて、  
3 添加物「二炭酸ジメチル」として提示された使用基準の下、適切に使用されてヒト  
4 が摂取するに当たっては、DMDCは飲料中で分解され、残留しないことから、生体  
5 にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。

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。

戸塚専門委員：

上記のような記載に特に異論はありません。

山田専門委員：

上記のような記載でよいと考えます。あくまでも遺伝毒性のまとめなので、遺伝毒性試験の結果で区切り、それ以下の内容が付け足しであるような書きぶりがよいと思います。

6  
事務局より：  
表中の【94】の試験の用量は、脚注12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））等の試験で用いられたDMDC 4,000 ppm添加オレンジジュースの濃度は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%果汁の比重は約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。

記載してもしなくてもどちらでも問題なく、記載の要否については、調査会での議論の結果に従います。

事務局より：

1980年の試験の記載の要否について御検討ください。

## ② 急性毒性

DMDC を被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 5 のとおりである。

表 5 DMDC 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種     | LD <sub>50</sub> (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、58) 【31、81】 |
| (雌)     | 752.7                       |                                                                       |
| ラット (雄) | 496.5                       |                                                                       |
| (雌)     | 334.6                       |                                                                       |

## ③ 反復投与毒性

a. ラット 3 か月間経口投与試験 (Bayer AG 社内資料 (Löser (1974)) (JECFA (1991) <sup>15</sup>及び EFSA (2015) で引用))

Wistar ラット (雌雄、各群 15 匹) に DMDC を、表 6 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。

表 6 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料 (媒体) <u>又は</u> 被験物質を <u>添加投与</u> した飲料 | 性別 | 飲料摂取量 (mL/kg 体重/日) | DMDC 摂取相当量 <sup>16</sup> (mg/kg 体重/日) |
|---|------------------------------------------|----|--------------------|---------------------------------------|
| 1 | オレンジジュース                                 | 雄  | 242.05             | —                                     |
|   |                                          | 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             | —                                     |

<sup>15</sup> JECFA (1991) では Löser (1978) とされている。

<sup>16</sup> (飲料摂取量×飲水量) × (DMDC 添加濃度) で換算。DMDC が添加後分解せず摂取されたと仮定した場合の値。

|   |                          |   |        |     |
|---|--------------------------|---|--------|-----|
| 8 | DMDC4,000 mg/L 添加<br>ワイン | 雄 | 141.27 | 565 |
|   |                          | 雌 | 172.18 | 689 |

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、~~及び~~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、59) 【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。

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 7のような試験被験群を設定して、30か月間飲水投与する試験が実施されている。

表 7 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料 (媒体) <del>又は</del> 被験物質を <u>添加投与</u> 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                     |

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られなかった。

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、60) 【31 JECFA (1991)、35 EFSA (2015)、89 Löserら (1983)】

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。

事務局より：

30 か月飲水投与した各群 50 匹に加え、各群 15 匹に同様に群を設定し、投与 6 か月後に安楽死させ中間解析した試験については、飲料摂取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、記述していません。

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ら (1984)) ~~÷~~ JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用)

Wistar ラット (雌雄、各群 50 匹) に DMDC を表 8 のような試験群を設定して、30 か月間飲水投与する試験が実施されている。

表 8 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料 (媒体) <del>又は</del> 被験物質を <u>添加投与</u> 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<br>ワイン | 雄 | 38 | 390 |
|   |                          | 雌 | 34 | 580 |

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% 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、血液生化学的検査、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連した影響は認められなかった。

Eiben らは、DMDC 添加ワイン摂取群における飲料摂取量・飲水量の変化について、ワイン中で DMDC から分解した CO<sub>2</sub> により飲水ボトル中の圧力が増して、飲水ボトルから飲料が漏出・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。

EFSA (2015) は、JECFA (1991) も Eiben らと同様の結論であるとして、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、61) 【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、90 Eiben ら (1984) 】

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。

事務局より：

30 か月飲水投与した各群 50 匹に加え、各群 15 匹に同様に群を設定し、投与 12 か月後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。

d. イヌ 1 年間経口投与毒性・発がん性併合試験 (CIVO Institutes TNO 社内資料 (Lina ら (1983) ) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用)、GLP) ビーグル犬 (雌雄、各群 6 匹) に DMDC を表 9 のような試験群を設定して、



1 年間飲水投与する試験が実施されている。

表 9 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料（媒体） <del>又は</del> 被験物質を <u>添加投与</u> 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                    |

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。

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。

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、62）【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、88 Lina ら（1983）】

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。

#### 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 10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 10 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料（媒体） <del>又は</del> 被験物質を添加投与した飲料 | 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                    |

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、60）【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。

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ら（1984））（JECFA（1991）及びEFSA（2015）で引用））~~（p.38の再掲）~~

Wistar ラット（雌雄、各群 50 匹）に DMDC を表 11 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 11 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料（媒体） <del>又は</del> 被験物質を添加投与した飲料 | 性別 | 飲料摂取量（mL/動物/日） | DMDC 摂取相当量（mg/kg 体重/日） |
|---|------------------------------------|----|----------------|------------------------|
|---|------------------------------------|----|----------------|------------------------|

|   | 料                        |   |    |     |
|---|--------------------------|---|----|-----|
| 1 | 水道水                      | 雄 | 27 | —   |
|   |                          | 雌 | 25 | —   |
| 2 | ワイン                      | 雄 | 29 | —   |
|   |                          | 雌 | 26 | —   |
| 3 | DMDC4,000 mg/L 添加<br>ワイン | 雄 | 38 | 390 |
|   |                          | 雌 | 34 | 580 |

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。

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ットへの影響は認められなかったとしている。

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。  
(参照 14、15、61) 【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、90 Eiben ら (1984) 】

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。

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 ら (1983) ) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) 、GLP) ~~—(p.40 の再掲)—~~

ビーグル犬 (雌雄、各群 6 匹) に DMDC を表 12 のような試験群を設定して、1 年間飲水投与する試験が実施されている。

表 12 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料 (媒体) <del>又は</del> 被験物質を <u>添加投与</u> 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<br>オレンジジュース | 雄 | 880 | 284 |
|   |                               | 雌 | 700 | 268 |

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。

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、62）  
【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、88 Lina 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。

## 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適當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試験について、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。

宇佐見専門委員：

NOAEL を得られないことでは同じなので、参考資料であつてもなくてもどちらでもいいですが、そもそも被験物質が分解されるような条件での試験成績が認められるのか、と言う問題があります。今後のこともあるので、議論しておいた方が良いでしょう。

a. ラット二世代生殖毒性試験（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 13 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 13 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料（媒体） <u>又は</u><br><u>は</u> 被験物質<br>を投与した飲料 | 性別                | 飲料摂取量<br>(mL/動物/日) | DMDC 摂取相当量<br>(mg/動物/日) <sup>17</sup> |
|---|----------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------------|
| 1 | 水道水（対照<br>群）                                 | F <sub>0</sub> 雄/ | 26/                | —/                                    |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 雄 | 26                 | —                                     |
|   |                                              | F <sub>0</sub> 雌/ | 21/                | —/                                    |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 雌 | 20                 | —                                     |
| 2 | オレンジジュース                                     | F <sub>0</sub> 雄/ | 77/                | —/                                    |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 雄 | 79                 | —                                     |
|   |                                              | F <sub>0</sub> 雌/ | 78/                | —/                                    |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 雌 | 79                 | —                                     |
| 3 | DMDC4,000<br>mg/L 添加オレンジジュース                 | F <sub>0</sub> 雄/ | 77/                | 308/                                  |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 雄 | 79                 | 316                                   |
|   |                                              | F <sub>0</sub> 雌/ | 78/                | 312/                                  |
|   |                                              | F <sub>1b</sub> 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としている。（参照 14、15、63）【31 JECFA (1991) 、35 EFSA (2015) 、91 Eiben ら (1983) 】

本専門調査会としては、DMDC 被験物質のばく露量が不明であること及び単

<sup>17</sup> (飲水量) × (DMDC 添加濃度) で換算。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>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。

用量での試験であることから、本試験における NOAEL は得られないとを判断  
したできないと考えた。

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。

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

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  
日) に、DMDC を表 14 のような試験群を設定して、飲料 (媒体) 又は被験物  
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  
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  
る。なお、飲料摂取量については記述されていない。

表 14 DMDC 試験群の設定

| 群 | 飲料 (媒体) <del>又は</del> 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         |

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  
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  
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  
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  
かった。

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  
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  
認められなかったとしている。

JECFA (1991) は、本試験の結果について、DMDC4,000 mg/L 添加オレン  
ジ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。

EFSA (2015) は、Schlüter の本試験における結論に同意するとしている。  
(参照 14、15、64) 【31 JECFA (1991)、35 EFSA (2015)、92 Schluter  
(1980)】

本専門調査会としては、被験物質-DMDC へのばく露量が不明であること及



び単用量での試験であることから、本試験における NOAEL は得られないとを  
判断したできないと考えた。

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。

## (2) メタノール

### ① 遺伝毒性

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 15 のとおり  
である。

表 15 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<br>( <i>in vitro</i> )               | 細菌<br>( <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538<br><i>Escherichia coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> ) | 最高用量 5,000<br>μg/plate | 陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)                              | NEDO<br>(1983)<br>(参照<br>42)【69】      |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )               | 細菌<br>( <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537、<br>TA1538<br><i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> )             | 最高用量 5,000<br>μg/plate | 陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)                              | Shimizu<br>ら(1985)<br>(参照<br>65)【162】 |
| 染色体異常   | 染色体異常試験<br>( <i>in vitro</i> )                | チャイニーズ・ハム<br>スター培養細胞<br>(Don 細胞)                                                                                         | 最高用量 28.5<br>mg/mL     | 陰性(代謝活性化系の有無にかかわらず)                              | NEDO<br>(1983)<br>(参照<br>42)【69】      |
|         | 姉妹染色<br>分体交換試験(SCE 試験)<br>( <i>in vitro</i> ) | チャイニーズ・ハム<br>スター培養細胞<br>(Don 細胞)                                                                                         | 7.1、14.3、28.5<br>mg/mL | 僅かな誘起(代謝活性化系非存在下) <sup>18</sup><br>陰性(代謝活性化系存在下) |                                       |

<sup>18</sup> 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こ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。

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

*In vitro* の SCE 試験 (NEDO (1983)) 姉妹染色分体交換試験 (SCE 試験) (*in vitro*) (NEDO (1983))において、代謝活性化系非存在下を与えない場合のメタノール高用量投与群 (28.5 mg/mL) で認められた弱い SCE 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、本専門調査会としては支持できると考えた。

また、同一種類の細胞に対し同用量で実施した *in vitro* の染色体異常試験 (*in vitro*) (NEDO (1983)) は陰性であった。

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：

本専門調査会としての御判断について、御確認ください。

戸塚専門委員：

上記のような記載に特に異論はありません。

山田専門委員：

上記のとおり、修文しました。

## ② 急性毒性

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 16 のとおりである。

表 16 メタノール 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種            | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)                   | 参照                                            |
|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| マウス<br>(40 系統) | 7,300～10,000 (平均 8,680)                       | Smith and Taylor (1982)<br>(参照 66) 【141】      |
| ラット (雄)        | 9,100                                         | Welch ら (1943)<br>(参照 67) 【145】               |
| ラット            | 12,071 (Behrens) 19<br>11,289 (Bliss)         | Deichmann and Mergard<br>(1948) (参照 68) 【147】 |
| ラット<br>(23 系統) | 約 9,500                                       | Gilger and Potts(1955)<br>(参照 69) 【146】       |
| ラット            | 5,846 (14 日齢) 19<br>10,270 (若齢)<br>6,952 (老齢) | Kimura ら(1971)<br>(参照 70) 【144】               |
| ラット            | 12,880                                        | Smyth ら(1972)(参照 71)【140】                     |
| サル             | 7,000～9,000                                   | Cooper and Felig (1961)<br>(参照 72) 【148】      |

### ③ 反復投与毒性

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 発がん性

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。

### ⑤ 生殖発生毒性

#### a. マウス発生毒性試験 (Rogers ら (1993) )

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 17-1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。

表 17-1 メタノール 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/<br>日) |
|------|------------------------------------------------------|

その結果、各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73) 【157 Rogersら (1993) 】

表 17-2 メタノール 毒性所見

|     |      |
|-----|------|
| 投与群 | 毒性所見 |
|-----|------|

<sup>19</sup> 比重 0.79 (WHO EHC (1997)) として換算。

|                                 |                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 4,000 mg <del>4-g</del> /kg体重/日 | 母動物：死亡（1匹）<br>体重の減少（妊娠末期）<br><br>胎児：胚・胎児死亡率の増加<br>体重の減少<br>口蓋裂・外脳症の発生率の増加 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|

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、本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、本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 18-1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 18-1 メタノール 用量設定

|                        |                                                                                                       |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 用量設定                   | 0（対照群）、1.3、2.6、5.2 mL/kg 体重                                                                           |
| mg/kg 体重 <sup>19</sup> | 0（対照群）、 <u>1,000<del>1.0</del></u> 、 <u>2,100<del>2.1</del></u> 、 <u>4,100<del>4.1</del></u> mg/kg 体重 |

その結果、各投与群で認められた毒性所見は、表18-2のとおりである。（参照74）【160 Youssefら（1991）】

表 18-2 メタノール 毒性所見

| 投与群                                       | 毒性所見                                                  |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <u>4,100 mg<del>4.1</del></u><br>g/kg体重   | 母動物：体重増加の減少、摂餌量の減少<br>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 |
| <u>1,000 mg<del>1.0</del></u><br>g/kg体重以上 | 胎児：体重の非用量依存的な減少<br>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2,100 mg/2.1 g/kg体重、発生毒性に係るNOAELは1,000 mg/1.0 g/kg体重未満であり、極めて高い用量(4,100 mg/kg体重以上)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。

事務局より：  
「極めて高い用量」について、具体的な用量を併記することは可能でしょうか。  
例) 「極めて高い用量 (● g/kg体重以上) の」

北條専門委員：  
本文に追記しました。

宇佐見専門委員：  
同意します。

### c. ラット生殖発生毒性試験 (Cummings (1993))

妊娠Holtzmanラット (雌、各群8匹/試験；交尾確認日＝妊娠0日) にメタノールを表 19-1のような投与群を設定して、妊娠1～8日に強制経口投与した後に妊娠9日、妊娠11日又は妊娠20日に母動物を安楽死させて子宮・胎児を検査する3試験が実施されている。また、偽妊娠ラット (雌、各群8匹) についてもメタノールを表 19-1のような投与群を設定して、偽妊娠1～8日に強制経口投与した後に偽妊娠9日に雌動物を安楽死させて子宮を検査する試験が実施されている。

表 19-1 メタノール 用量設定

|      |                                               |
|------|-----------------------------------------------|
| 用量設定 | 0 (対照群)、1,6001.6、2,4002.4、3,2003.2 mg/kg 体重/日 |
|------|-----------------------------------------------|

各投与群で認められた毒性所見は、表19-2のとおりである。

表 19-2 メタノール 毒性所見

| 投与群                                            | 毒性所見                                                        |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <u>3,200 mg</u> <del>3.2 mg</del> /kg<br>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）          |
| <u>2,400 mg</u> <del>2.4 g</del> /kg体<br>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）<br>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） |
| <u>1,600 mg</u> <del>1.6 g</del> /kg体<br>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）                                  |

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75）【161 Cummings（1993）】

—本専門調査会としては、一般毒性に係るNOAELは2,400 mg~~2.4 g~~/kg体重/日、生殖毒性に係るNOAELは1,600 mg~~1.6 g~~/kg体重/日未満及び発生毒性に係るNOAELは最高用量である3,200 mg~~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）N-カルボメトキシ化合物（CMCN-CMC）

#### ① 遺伝毒性

CMCN-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

CMCN-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 20 のとおりである。



1 表 20 N-カルボメトキシアミノ酸 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種        | 被験物質                                | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参照                                                                                                     |
|------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| マウス<br>(雌) | N-カルボメトキシアラニン                       | 5,534                       | LANXESS<br>社内資料<br>(Steinhof<br>f (1973)<br>( JECFA<br>(1991) で<br>引用) )<br>(参照 14、<br>76) 【31、<br>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 <sub>2</sub> O | >15,000                     |                                                                                                        |
| ラット<br>(雌) | N-カルボメトキシアラニン                       | 6,000～6,500                 | (参照 14、<br>76) 【31、<br>97】                                                                             |
|            | 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 <sub>2</sub> O | >15,000                     |                                                                                                        |

2  
3 ③ 反復投与毒性

4 CMCN-CMC の反復投与毒性に関する知見は認められなかった。

5  
6 ④ 発がん性

7 CMCN-CMC の発がん性に関する知見は認められなかった。

8  
9 ⑤ 生殖発生毒性

10 CMCN-CMC の生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

11  
12 (4) 炭酸エチルメチル (MEC)

13 ① 遺伝毒性

14 MEC の遺伝毒性に関する知見は認められなかった。

15  
16 ② 急性毒性

17 MEC を被験物質とした急性毒性試験の成績は、表 21 のとおりである。

18  
19 表 21 MEC 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参照 |
|---------|-----------------------------|----|
| マウス (雌) | >15,000                     |    |

|        |         |                                                                            |
|--------|---------|----------------------------------------------------------------------------|
| ラット（雌） | >15,000 | LANXESS 社内資料<br>（Steinhoff（1973）（JECFA<br>（1991）で引用））（参照 14、77）<br>【31、99】 |
|--------|---------|----------------------------------------------------------------------------|

### ③ 反復投与毒性

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

Wistar ラット（雌雄、対照群 40 匹、投与各群 20 匹）に MEC を表 22 のよ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。

表 22 **MEC** 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<br>雌：0、0.13、0.40、1.30 mL/kg 体重/日 |
| mg/kg 体重/日 <sup>20</sup> | 雄：0、111、344、1,094 mg/kg 体重/日<br>雌：0、131、405、1,316 mg/kg 体重/日   |

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連した影響は認められなかった。

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

EFSA（2015）は、本試験における NOAEL を雄で 1,094 mg/kg 体重/日、雌で 1,316 mg/kg 体重/日としている。（参照 14、15、78）【31 JECFA（1991）、35 EFSA（2015）、100 Löser（1973）】

本専門調査会として**はも**、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。

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 ESFA 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。

<sup>20</sup> EFSA(2015)が、密度 1.013 g/cm<sup>3</sup>（Bayer（2006））に基づき換算。

#### ④ 発がん性

MECの発がん性に関する知見は認められなかった。

#### ⑤ 生殖発生毒性

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

妊娠 Long Evans ラット(雌、各 20 匹; 膣垢中精子確認日=妊娠 0 日)に MEC を表 23 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~~胎児を検査する試験が実施されている。

表 23 MEC 用量設定

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 用量設定                     | 0 (対照群)、0.01、0.1、1%         |
| mg/kg 体重/日 <sup>21</sup> | 0、12.5、125、1,250 mg/kg 体重/日 |

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。

- ・1%投与群(母動物): ~~平均~~摂水量の有意な減少
- ・0.1%投与群(母動物): 妊娠期間中の体重増加の有意な抑制
- ・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、投与期間中の体重増加の非用量依存的な抑制傾向

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。

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、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られたことから、被験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ている。本試験において MEC1.0%の投与用量まで、発生毒性~~及び又は~~催奇形性は認められなかったとしている。

EFSA (2015) は、本試験における MEC1.0% (1,250 mg/kg 体重/日) の投与用量まで、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いる。(参照 14、15、79) 【31 JECFA (1991)、35 EFSA (2015)、101

<sup>21</sup> 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。

Machemer (1976)】

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。

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 の言及は無しでいかがでしょうか。

宇佐見専門委員：

詳細が分からないので、生殖毒性の NOAEL に言及しないことに同意します。

## (5) カルバミン酸メチル (MC)

中江専門参考人：

主に検討すべきであるのは、カルバミン酸メチル (MC) の発がん性と考えます。遺伝毒性が陰性であり、NOAEL が設定でき、NOAEL と一日摂取量とを比較すると十分なマージンがあるため、安全性に懸念はないと考えます。

### ① 遺伝毒性

MC を被験物質とした遺伝毒性試験の成績は、表 24 のとおりである。

表 24 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<br>( <i>in vitro</i> ) | 酵母<br>( <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)<br>(参照 80) 【132】                 |
|        | DNA 修復試験<br>( <i>in vitro</i> ) | 細菌<br>( <i>E. coli</i> <i>polA</i> <sup>+</sup> 、 <i>polA</i> <sup>-</sup> )                                                                                                                                                                                                                        | 250 µg/mL     | 陰性 (代謝活性化系有り)        | Rosenkranz and Poirier (1979)<br>(参照 81) 【127】 |
|        | DNA 修復試験<br>( <i>in vitro</i> ) | 細菌<br>( <i>E. coli</i> WP2、WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 、CM611 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> <i>lexA</i> <sup>-</sup> 、WP67 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> <i>polA</i> <sup>-</sup> 、WP100 <i>recA</i> <sup>-</sup> <i>uvrA</i> <sup>-</sup> 、W3110 <i>polA</i> <sup>+</sup> 、p3478 <i>polA</i> <sup>-</sup> ) | 5,000 µg/well | 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) | McCarroll ら (1981)<br>(参照 82) 【133】            |

| 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<br>(Rec - assay)<br>( <i>in vitro</i> ) | 細菌<br>( <i>Bacillus subtilis</i> H17 <i>rec</i> <sup>+</sup> 、M45 <i>rec</i> <sup>-</sup> ) | 5,000 µg/well             | 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) | McCarroll ら (1981))<br>(参照 83) 【134】                                                              |
|         | UDS 試験<br>( <i>in vitro</i> )                    | ラット肝細胞<br>(Fischer344、雄)                                                                    | 最 高 用 量<br>1,000 µg/mL    | 陰性                   | NTP ( 1987 )<br>(JECFA (1991)<br>及び EFSA (2015)<br>で引用)<br>(参照 14、15、84)<br>【105、31、35】           |
| 遺伝子突然変異 | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>B. subtilis</i> 168i <sup>-</sup> )                                              | 最高用量 6.0%                 | 陰性                   | De Giovanni-Donnelly ら (1967)<br>(参照 85) 【123】                                                    |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537)                                     | 最高用量<br>1,000 µg/plate    | 陰性 (代謝活性化系有り)        | McCann ら (1975)<br>で引用 (JECFA (1991) で引用)<br>(参照 14、86) 【31、128】                                  |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <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)<br>(JECFA (1991) で引用) (参照 14、87) 【31、124】                                           |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <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)<br>(参照 81) 【127】                                                    |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535)                                       | 最高用量<br>10 mg/plate       | 陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) | NTP ( 1987 )<br>(JECFA (1991)<br>及び EFSA (2015)<br>で引用)<br>(参照 14、15、84)<br>【105、31、35】           |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>E. coli</i> B/Sd-4)                                                              | 最高用量<br>8% (24 時間処理)      | 陰性                   | Demerec ら (1951)<br>(参照 88) 【125】                                                                 |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>E. coli</i> Sd-4)                                                                | 最高用量<br>80 mg/mL (3 時間処理) | 陰性                   | Hemmerly and Demerec (1955)<br>(参照 89) 【126】                                                      |
|         | 復帰突然変異試験<br>( <i>in vitro</i> )                  | 細菌<br>( <i>E. coli</i> Sd-4)                                                                | 最高用量<br>80 mg/mL (3 時間処理) | 陰性                   | Hemmerly and Demerec (1955)<br>(参照 89) 【126】                                                      |
| 染色体異常   | マウスリンフォーマ試験<br>(MLA)<br>( <i>in vitro</i> )      | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y)                                                                       | 最高用量<br>21,208 µg/mL      | 陰性 (代謝活性化系存在下)       | Amacher and Turner (1982)<br>(JECFA (1991)<br>及び EFSA (2015) で引用)<br>(参照 14、15、90)<br>【31、35、130】 |

| 指標 | 試験種類                                                   | 試験対象                                                                 | 用量等                                                             | 試験結果概要                           | 参照                                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | MLA<br>( <i>in vitro</i> )                             | マウスリンパ腫細胞<br>(L5178Y)                                                | 最高用量<br>5 mg/mL                                                 | 陰性 (代謝<br>活性化系の<br>有無にかか<br>わらず) | NTP (1987)<br>(JECFA (1991) 及<br>び EFSA (2015) で<br>引用)<br>(参照 14、15、84)<br>【31、35、105】   |
|    | 染色体<br>異常試験<br>( <i>in vitro</i> )                     | チャイニーズ ハム<br>スター卵巣細胞<br>(CHO 細胞)                                     | 最高用量<br>5 mg/mL                                                 | 陰性                               | NTP (1987)<br>(JECFA (1991) 及<br>び EFSA (2015) で<br>引用)<br>(参照 14、15、84)<br>【31、35、105】   |
|    | 染色体異常<br>試験<br>( <i>in vitro</i> )                     | 糸状菌<br>( <i>Aspergillus<br/>nidulans</i> P)                          | 最高用量<br>0.4 mg/mL                                               | 陰性                               | Morpurgo ら (1979)<br>(JECFA (1991) で<br>引用)<br>(参照 14、91) 【31、<br>129】                    |
|    | 姉妹染色<br>分体交換試<br>験 (SCE 試<br>験)<br>( <i>in vitro</i> ) | <del>チャイニーズ ハム<br/>スター卵巣細胞<br/>(CHO 細胞)</del>                        | 最高用量<br>5mg/mL                                                  | 陰性                               | NTP (1987)<br>(JECFA (1991) 及<br>び EFSA (2015) で<br>引用)<br>(参照 14、15、84)<br>【31、35、105】   |
|    | <del>形質転換<br/>試験<br/>(<i>in vitro</i>)</del>           | <del>シリアンハムスター<br/>胚細胞 (SHEM 細胞)</del>                               | <del>最高用量<br/>50 µg/mL</del>                                    | <del>陰性</del>                    | <del>Dunkel ら (1981)<br/>(JECFA (1991) で<br/>引用)<br/>(参照 14、92) 137、<br/>311</del>        |
|    | <del>形質転換<br/>試験<br/>(<i>in vitro</i>)</del>           | <del>ラウシャーマウス<br/>白血病ウイルス感染<br/>F344 ラット胚細胞<br/>(R-MuLV-RE 細胞)</del> | <del>最高用量<br/>1,200 µg/mL</del>                                 | <del>陽性</del>                    | <del>Dunkel ら (1981)<br/>(参照 92) 【137】</del>                                              |
|    | SCE 試験<br>( <i>in vivo</i> )                           | マウス (BDF <sub>1</sub> )<br>骨髓細胞、肺胞マク<br>ロファージ、再生肝細胞                  | 最高用量<br>6.75 mmol/kg<br>体重、<br>単回腹腔内投<br>与                      | 陰性                               | Cheng ら (1981)<br>(参照 93) 【135】                                                           |
|    | SCE 試験<br>( <i>in vivo</i> )                           | マウス (BD2F <sub>1</sub> 、各群<br>4 匹)<br>骨髓細胞、肺胞マク<br>ロファージ、再生肝<br>細胞   | 最高用量<br>6.6 mmol/kg<br>体 重<br>( 495mg/kg<br>体重)、<br>単回腹腔内投<br>与 | 陰性                               | Cheng ら (1981)<br>(JECFA (1991) 、<br>EFSA (2015) で参<br>照)<br>(参照 14、15、94)<br>【31、35、136】 |
|    | 優性致死<br>試験<br>( <i>in vivo</i> )                       | マウス (ICR/Ha<br>Swiss、雄 7～9 匹)                                        | 最高用量<br>1,000 mg/kg<br>体重<br>単回腹腔内<br>投与                        | 陰性                               | Epstein ら (1972)<br>(JECFA (1991)<br>で引用)<br>(参照 14、95) 【31、<br>131】                      |



1  
2 本専門調査会としては、MCについてin vitroおよびin vivoで実施されたいずれの  
3 試験も陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考え  
4 た。-----

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したら、注釈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：

形質転換試験についての資料※を添付します。

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、はつきりしません。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。

※追加資料 7 （財）食品薬品安全センター秦野研究所、佐々木澄志ら（2012）（厚生労働省、2012 年 11 月 28 日平成 24 年度化学物質のリスク評価検討会（第 4 回有害性評価小検討会）資料 1）

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になりますが、MC の発がん性については、評価書案の「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。

追加資料7にもMCの形質転換試験の結果が記載されています。Bhas 42を用いてイニシエーションもプロモーションも陰性です。これも参考情報に加えてはいかがでしょうか。

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判断をおねがいします。

また、形質転換試験について、どの項目(遺伝毒性の参考資料、発がん性の参考資料)にどのように記載するのがよろしいでしょうか。

戸塚専門委員：

形質転換試験を参考資料として、遺伝毒性について上記のような記載とすることに異論はありません。形質転換試験の記載場所については当日の議論の結果に従います。

杉山専門参考人：

調査会としての判断については「『現時点で入手できる知見からは』特段問題となる遺伝毒性はないと考えた」と追記してはどうかと思います。

形質転換試験の記載については、これまで本調査会として遺伝毒性の参考資料として用いている実績があれば、そのまま今回も本試験は広義には遺伝毒性試験に相当するとの整理で、遺伝毒性の項の参考資料としての取り扱いでよろしいかと思います。

山田専門委員：

まとめの文章は、上記のような記載でいいと思います。

『現時点で入手できる知見からは』を挿入するとすると「『現時点で入手できる知見からは』生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた」の位置だと思いますが、これはどの評価書のどの試験についてもいえる大前提ではないでしょうか

形質転換試験は表から参考試験に移動することに同意します。

高橋専門委員、高須専門委員：

形質転換試験を発がん性試験の項に記載することは適切でないと考えます。

事務局より：

添加物評価書「アカネ色素」（2004年7月）、「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物」（2011年5月）では遺伝毒性の項に形質転換試験を記載しています。

一方、農薬評価書「カズサホス（第4版）」（2017年5月）の審議において、形質転換試験は「遺伝毒性」から「その他の試験」へ移されました。

今後、添加物専門調査会においても同様に「その他の試験」に記載することによってよいのでしょうか。

（参考）2017年3月29日第146回農薬専門調査会幹事会

●カズサホス評価書（第4版）（案） p.29

【本間専門委員より】

形質転換試験は遺伝毒性試験ではなく、*in vitro* 発がん性試験と認識しています。従って、本試験は、その他の試験に移し、遺伝毒性は全て陰性と判断します。

また、形質転換試験陽性は、発がん性試験陰性であるため本試験結果は偽陽性と考えます。従って、生体にとって問題ないと判断します

【事務局より】

形質転換試験をその他の試験へ移しました。

●議事録

納屋座長代理：今後は重版と言えども形質転換試験が遺伝毒性の範疇に入っていたら外して、その他のところに持っていくことを徹底していただければと思います。

② 急性毒性

MCを被験物質とした急性毒性試験の成績は、表25のとおりである。

表25 MC 単回経口投与試験におけるLD<sub>50</sub>

| 動物種                         | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参照                                           |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|
| マウス (系統不明、雄)                | 6,200                       | Suvalova (1973) (参照 96) 【103】                |
| マウス (NMRI、雌)                | 6,310                       | Bayer 社内資料 (Steinhoff (1978) ) (参照 97) 【104】 |
| マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、雄) | 4,925                       | NTP (1987) (参照 84) 【105】                     |

|                             |       |                                                                   |
|-----------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------|
| マウス (B6C3F <sub>1</sub> 、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 98) 【107】                       |
| ラット (Wistar、雌)              | 3,900 | German Cancer Research Centre 社内資料 (Rüdiger (1979)) (参照 99) 【108】 |

### ③ 反復投与毒性

#### a. マウス 16 日間経口投与試験<sup>22</sup> (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各5匹) にMCを表 26-1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 26-1 MC 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 26-2 のとおりである。

表 26 -2 MC 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、84) 【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、105 NTP (1987)】

~~本専門調査会としては、・・・~~

高橋専門委員：

より長期間の試験の用量設定のための試験であり、NOAELの判断は不要と思いますが、敢えて評価するのであれば「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日間のための試験であることは考慮する必要がある。」とすればよいと思います。

<sup>22</sup> 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。

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：

本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。調査会としての判断に係る記載の必要性はありますでしょうか。

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。

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

B6C3F<sub>1</sub>マウス（雌雄、各群10匹）にMCを表 27-1のような投与群を設定して、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。

表 27-1 MC 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<br>雌：0（対照群）、125、250、500、1,000、2,000 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 27-2 のとおりである。

表 27-2 MC 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           |

その他、以下の所見が認められた。

- ・ 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週間後まで）、急性多巣性肝細胞壊死の増加傾向

- 1           ・ 1,000 mg/kg体重/日以上との投与群（雌）：嗜眠、協調運動障害及び頻呼吸  
2           （投与投与3週間後まで）  
3           ・ 250 mg/kg体重/日投与群（雌）：体重増加の抑制傾向  
4

5           NTP（1987）は、1,500 mg/kg体重/日投与群（雄）及び2,000 mg/kg体重/日  
6           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～  
7           3週間後）、125 mg/kg体重/日以上との投与群（雌）において体重増加の抑制、並  
8           びに投与群（雄）において軽度～中度の急性多巣性肝細胞壊死又は有糸分裂の  
9           増加が認められたとしている。

10          JECFA（1991）は、全投与群（雄）において軽度から中程度の～中度の急  
11          性多巣性肝細胞壊死又は及び有糸分裂の増加が認められたとしている。

12          EFSA（2015）は、187.5 mg/kg体重/日投与群を除く全投与群（雄）におい  
13          て肝小葉中に散在性に限局及び多巣性に、軽度から中程度～中度の急性多巣性  
14          の肝細胞壊死又は及び有糸分裂の増加が認められ、肝小葉中に特異的に限局す  
15          ることない多巣性の病巣であったとしている。また本試験の結果から、

16          NOAELを250 mg/kg体重/日としている。（参考14、15、84、100）

17          【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、105 NTP（1987）、110 Questら  
18          （1987）】

19  
20          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  
21          報を参照できないことから、本試験ではNOAELを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。

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 B6C3F<sub>1</sub> 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て結構です。

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。

事務局より：

・その他の所見に記載した「急性多巣性肝細胞壊死の増加傾向」（雄、1,500 mg/kg体重/日投与群（雄））について、所見の記述方法の御検討をお願いいたします。その他の所見と毒性所見のどちらが適切でしょうか。

・また、1,500 mg/kg体重/日の「肝細胞腺腫（1匹）」についても御検討をお願いいたします。

・体重増加抑制（傾向）（雌）について、対照群と比較した場合の投与群（生存個体）の体重増加率は、125、250、500、1,000及び2,000 mg/kg体重/日の各群においてそれぞれ91.3、94.9、90.6、91.0及び91.3%です。所見の記述方法の御検討をお願いいたします。

2

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

Wistarラット (雄、各群5匹) にMCを表 28-1のような投与群を設定して、7 日間強制経口投与する試験が実施されている。

表 28-1 MC 用量設定

|      |                                      |
|------|--------------------------------------|
| 用量設定 | 0 (対照群) 、 250、 500、 1,000 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 28-2 のとおりである。

表 28 -2 MC 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、<br>血漿中アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の低下、<br>血漿中トリグリセリド濃度の減少、<br>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/日以上の投与群：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) に記述されているで実施された~~ 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障害の所見 (投与群：400 mg/kg体重/日以上 (雄) 、 500 mg/kg体重/日以上 (雌) ) <sup>23</sup>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/日以上の投与群において、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/日以上の投与群において、肝臓及び脾臓

<sup>23</sup> NTP (1987) によるとラット 13 週間反復投与試験の実施期間は 1980 年 6 月～8 月。

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、101)【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：

より長期間の試験の用量設定のための試験であり、NOAELの判断は不要と思いますが、敢えて評価するのであれば「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います。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います。

事務局より：

本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。調査会としての判断に係る記載の必要性はありますでしょうか。

d. ラット 16 日間経口投与試験<sup>22</sup> (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))

Fischer344 ラット (雌雄、各 5 匹) に MC を表 29-1 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 29-1 MC 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 29-2 のとおりである。

表 29-2 MC 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）

その結果、以下の結果が認められた。

- ・ 1,000 mg/kg体重/日以上（雌雄）：流涙、毛の立毛ぼさつき、嗜眠
- ・ 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
- ・ 1,000 mg/kg体重/日投与群（雌）：体重増加の抑制傾向

NTP（1987）は、1,000 mg/kg体重/日以上（雄）及び全投与群（雌）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、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した影響は認められなかったとしている。

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的にしか使用できないとしている。（参考14、15、84、100）【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、105 NTP（1987）、110 Questら（1987）】

~~本専門調査会としては、・・・~~

高橋専門委員：

より長期間の試験の用量設定のための試験であり、NOAELの判断は不要と思いますが、敢えて記載するのであれば「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います。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います。

事務局より：

本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。調査会としての判断に係る記載の必要性はありますでしょうか。

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。

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

Fischer344ラット (雌雄、各群10匹) にMCを表 30-1のような投与群を設定して、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。

表 30-1 MC 用量設定

|      |                                                                                        |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 用量設定 | 雄：0 (対照群)、50、100、200、400、800 mg/kg 体重/日<br>雌：0 (対照群)、62.5、125、250、500、1,000 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 30-2 のとおりである。

表 30-2 MC 毒性所見

| 投与群 (雄)          | 毒性所見                                                          |
|------------------|---------------------------------------------------------------|
| 800 mg/kg 体重/日   | 死亡 (5匹)<br>変異肝細胞巣 (好塩基性) の増加<br>骨髓低形成                         |
| 400 mg/kg 体重/日以上 | 体重増加の抑制<br>変異肝細胞巣 (好酸性／明細胞性) の増加<br>脾臓の色素沈着の増加<br>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)<br>変異肝細胞巣 (好塩基性) の増加                                  |
| 500 mg/kg 体重/日以上 | 体重増加の抑制<br>変異肝細胞巣 (好酸性／明細胞性) の用量依存的な増加<br>脾臓の色素沈着の増加<br>骨髓低形成 |
| 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                                         |

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、立毛毛羽立ち、及び協調運動障害及び—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

- 1           • 400 mg/kg体重/日投与群（雄）：嗜眠（投与12週間後）  
2           • 1,000 mg/kg体重/日投与群（雌）：嗜眠、憔悴、頻呼吸、立毛毛羽立ち、  
3           及び協調運動障害及び—肝小葉の数々の病巣又は斑紋の拡大からなる肝臓  
4           の色調減少  
5           • 500 mg/kg体重/日投与群（雌）：嗜眠（投与12週間後）  
6

7           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  
8           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  
9           しているとしている。また、B6C3F<sub>1</sub>マウスにおける13週間経口投与毒性試験  
10           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  
11           を示唆していると考えしている。

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

15           JECFA（1991）は、1,000 mg/kg体重/日（雌）において体重増加の抑制、  
16           400 mg/kg体重/日以上以上の投与群（雄）において肝臓の相対重量の減少が認めら  
17           れたとしている。

18           EFSA（2015）は、400 mg/kg体重/日以上以上の投与群（雄）及び1,000 mg/kg  
19           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/日以上の上  
20           の投与群（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  
21           試験の結果から、NOAELを125 mg/kg体重/日としている。（Questら  
22           （1987）、NTP（1987）、JECFA（1991）、EFSA（2015））【31、35、  
23           105、110】  
24

25           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/  
26           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



性学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。

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。

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 and Karbe (1985) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用) ) )

Wistar ラット (雌雄、各群 5 匹) に MC を表 31-1 のような投与群を設定し、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。

表 31-1 MC 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<br>飲水投与：0 (対照群)、800 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 31-2 のとおりである。

表 31-2 MC 毒性所見

| 投与群            | 毒性所見                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | 雄                                                                                                                                                                              | 雌                                                                                                                                   |
| 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<br>血漿中コレステロール濃度の増加 (投与4及び13週間後)、<br>血漿中 ALP 活性の低下、<br><u>AST</u> <sup>24</sup> <del>GOT</del> , <u>ALT</u> <sup>25</sup> <del>GPT</del> 活 | 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、<br>血漿中 <del>GOT</del> <u>AST</u> , <del>GPT</del> <u>ALT</u> 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 |

<sup>24</sup> 原著では GOT とされている。原著では AST

<sup>25</sup> 原著では GPT とされている。原著では ALT

|                |                                                                                          |                                                                                                                                       |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | 性、トリグリセリド濃度の増加（投与4週間後）                                                                   | （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、肝臓の絶対重量の減少、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<br>血漿中ALP, <b>GPTALT</b> 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 <b>GPTALT</b> 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、<br>血漿中 <b>GOTAST</b> , <b>GPTALT</b> 活性、コレステロール濃度の増加（投与4及び13週間後） | 体重増加の抑制<br>血漿中 <b>GPTALT</b> 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13週間後）、血漿中 <b>GOTAST</b> 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） |

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**立毛逆立ち**、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

1 <飲水投与>

2 • 800mg/kg体重/日投与群（雌雄）：感情鈍麻、毛の立毛逆立ち、わき腹の陥  
3 凹、肝臓Kupffer細胞の鉄含有顆粒色素の増加

4  
5 Bomhard 及び Karbe は、以下の見解を述べている。

6 • 血漿中の GOTAST 活性及び GTPALT 活性の増加について、わずかな増加  
7 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  
8 組織学的検査でも、肝細胞に障害は認められていない。

9 • 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  
10 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  
11 る所見ではない。

12 • 400 mg/kg 体重/日投与群（雌）における血漿中の ALTGTP 活性及びトリ  
13 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  
14 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  
15 釈することはできない。

16 • 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  
17 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  
18 るべきではない。

19 • 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  
20 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  
21 い。

22 • NTP で行われた Fischer344 ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験（投  
23 与群：400 mg/kg 体重/日以上（雄）、500 mg/kg 体重/日以上（雌））で認め  
24 られた肝臓障害の所見 （投与群：400 mg/kg 体重/日以上（雄）、500 mg/kg  
25 体重/日以上（雌））（Dinowitz ら（1980）、Hall ら（1982））が認められな  
26 かったことから、遺伝的要因、代謝の違いにより系統間で所見に相違が生  
27 じた可能性がある。

28 Bomhard 及び Karbeは、MCが有害影響を及ぼさない許容量を200 mg/kg体  
29 重/日として、Wistarラットの肝臓は、Fischer344ラットとは基本的に明らかに  
30 異なる振る舞いをするとしている。（参考14、15、102）【31JECFA（1991）、  
31 35EFSA（2015）、111Bomhard and Karbe（1985）】

32  
33 本専門調査会としては、本試験において、肝臓以外の病理組織学的所見は不  
34 明であることから、NOAEL を得ることはできないと考えた。

事務局より：

ミョウバンの評価において、組織学的変化がない場合でも、臓器の絶対・相対重量が同方向に、かつ、用量相関性を持って変化している場合毒性と考えること

を基本と確認し、違う運用をする場合は考え方を議論することがよい旨の御指摘がありました。

本試験では、脾臓について、病理組織学的所見の考察はありませんが、雌雄ともに400 mg/kg体重/日以上 of 投与群で絶対重量の減少、雄で200 mg/kg体重/日以上 of 投与群及び雌で400 mg/kg体重/日以上 of 投与群で相対重量の減少が認められています。雄の200 mg/kg体重/日の投与群では相対重量のみの減少ですが、いかがでしょうか。

高橋専門委員：

上記のように考えました。「本試験において、肝臓以外の病理組織学的所見は不明であることから、NOAELを得ることはできないと考えた。」とすればよいと思います。

高須専門委員：

この試験は、FischerとWistarの差異を見ることを目的としており、肝臓しか病理検査をしておりません。脾臓の変化に関しては、重量変化には用量依存性が認められますが、脾臓の病理所見はなく、クッパー細胞などで色素沈着がみられることから、血球系に影響がある可能性を考えると、脾臓の変化が投与の影響であることを否定できないと思います。しかし、肝臓以外の病理の詳細が不明なことに加えて、血液学的な詳細等も不明であることから、NOAEL等の判断は適さないと考えます。

事務局より：

原著に従い、試験名等を修正しました。

Methyl carbamate was administered by stomach tube... for 13 weeks: 0 (control group), 200, 400 and 800 mg/kg. Five additional male and female rats from the control group and from the 800-mg/kg dose group were sacrificed at the end of the fourth week of the experiment. An additional group comprising five male rats and five female was given methyl carbamate in their drinking water ... approximately 800 mg/kg.

#### ④ 発がん性

~~a. マウス 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))~~

~~B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各10匹) にMCを表 31表 31のような投与群を設定して、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が実施されている。~~

表 31 用量設定

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

~~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害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)】~~

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。

事務局より：

次の試験とまとめた記載について、御確認ください。

~~a-b. マウス 6 か月間、12 か月間、18 か月間及び 103 週間発がん性試験 (NTP (1987) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))~~

~~B6C3F<sub>1</sub>マウス (雌雄、各10匹) にMCを表 32-1のような投与群を設定して、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が、103週間発がん性試験の経時的な観察を目的に実施されている。~~

B6C3F<sub>1</sub>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 32 MC 6 か月間、12 か月間、18 か月間試験 用量設定

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

表 32-2 MC 103 週間試験 用量設定

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

その結果、6か月間、12か月間及び18か月間試験の投与群では、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な影響は認められなかつ

た。

103週間試験では、各投与群に以下の所見が認められた。

- ・1,000 mg/kg体重/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度の増加傾向
- ・1,000 mg/kg体重/日投与群（雄）：肝細胞癌の発現頻度の有意な増加
- ・500 mg/kg体重/日以上投与群（雄）：肝臓における多核巨細胞の出現頻度の増加傾向

なお、103週間試験の1,000 mg/kg体重/日投与群（雄）において、肝細胞腺腫又は肝細胞癌の合計の発現頻度には、有意差が認められなかった。

これらの試験について、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なかったとしている。

EFSA（2015）は、MCの発がん性について、1,000 mg/kg体重/日の用量まで発がん性の証拠はないとするNTPの結論に同意としている。（参考14、15、84）【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、105 NTP（1987）】

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 mg/kg 体重/日投与群：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 mg/kg 体重/日投与群：10 匹

・肝臓多核巨細胞；【雄】対照群：14 匹、500mg/kg/日投与群：31 匹、1000 mg/kg 体重/日投与群：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（変異肝細胞癌の発生）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。

b-e. マウス 2 世代発がん性試験 (BayerAG 社内資料 (Steinhoff (1978)) (JECFA (1991) 及び EFSA (2015) で引用))2

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、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週間の授乳期間終了時まで投与を継続し、児動物（F<sub>1</sub>：雌雄、各群54～64匹）についても4週齢から母動物と同様の飲水投与を生体行う試験が実施されている。

表 33 MC 用量設定

|                    |                                     |
|--------------------|-------------------------------------|
| 用量設定 <sup>26</sup> | 0（対照群）、0.5、2.5、12.5、62.5 mg/kg 体重/日 |
|--------------------|-------------------------------------|

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、MCには発がん性を示す影響証拠はが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、97）【31JECFA (1991) 、35EFSA (2015) 、104 Steinhoff (1978) 】

本専門調査会としては、発生した腫瘍の詳細が不明であるが、この試験結果について、発がん性を示唆する結果ではないと考えた。— — —

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

<sup>26</sup> 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

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：

調査会としての判断に係る記載について、御確認をお願いします。

~~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~~

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

~~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。~~

~~表 34-2 毒性所見~~

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

~~その他、以下の所見が認められた。~~

~~・12か月間試験 (雄)：精巣萎縮の出現個体の増加~~

~~・18か月間試験 (雌雄)：網膜萎縮の出現個体の増加~~

~~(雄)：骨髓低形成及び白内障の出現個体の増加~~

~~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~~

細胞癌の発生の間で、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と考えられている。(参考14、15、81)【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、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。

事務局より：

次の試験とまとめた文案を作成しましたので、御確認ください。

c-e. ラット 6 か月間、12 か月間、18 か月間及び 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10匹) にMCを表 34-1のような投与群を設定して、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が、103週間発がん性試験の継時的な観察を目的に実施されている。

Fischer344ラット (雌雄、各群50匹) にMCを表 34-2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 34-1 MC 6 か月間、12 か月間及び 18 か月間試験 用量設定

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

表 34-2 MC 103 週間試験 用量設定

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

その結果、6 か月間、12 か月間及び 18 か月間試験において、各試験期間の  
投与群で認められた毒性所見は表 34-3 のとおりである。

表 34-3 6 か月間、12 か月間及び 18 か月間試験 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<br>の出現個体の増加                 | 肝細胞変異巣及び腫瘍性結節<br>の出現個体の増加          |
| 12 か月 | 死亡（1 匹）<br>肝細胞変異巣、腫瘍性結節及<br>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<br>び肝細胞癌の出現個体の増加     |
| 18 か月 | 死亡（9 匹）<br>肝細胞癌の出現個体の増加<br>転移（7 匹）        | 死亡（2 匹）<br>腫瘍性結節及び肝細胞癌の出<br>現個体の増加 |

その他、6 か月間、12 か月間及び 18 か月間試験において、以下の所見が認め  
られた。

・ 12 か月間試験（雄）：精巣萎縮の出現個体の増加

・ 18 か月間試験（雌雄）：網膜萎縮の出現個体の増加

（雄）：骨髓低形成及び白内障の出現個体の増加

103 週間試験において、その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 34-4  
のとおりである。

表 34-4 MC 103 週間試験 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<br>(雌) |

その他、103 週間試験において、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/日以上との投与群

(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

これらの試験結果から、NTP (1987) は、Fischer344ラットにおいてMCに明らかな発がん性があり、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間で、肝臓癌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 (ラットはマウスに比べ排泄率が低い) に由来する可能性があると考えしている。

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

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論づけているとしている。また、103週間試験の200 mg/kg/日投与群 (雄) における肝細胞癌の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腫と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、84) 【31JECFA (1991)、35EFSA (2015)、105 NTP (1987)】

本専門調査会としては、これらの試験結果から、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。

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。

d.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35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、F<sub>1</sub>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 35 MC 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、腫瘍発生にのバラつきも用量依存性がないことから、本試験においてMCに発がん性ををは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、98）【31JECFA（1991）、35EFSA（2015）、105 NTP（1987）、107Steinhoff（1977）】

本専門調査会としては、発生した腫瘍の詳細が不明であるが、この試験結果について、発がん性を示唆する結果ではないと考えた。— — —



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：

調査会としての判断に係る記載について、御検討をお願いします。

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。

## ⑤ 生殖発生毒性

MCの生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

## ⑥ その他の試験

### a．形質転換試験（Dunkelら（1981）（JECFA（1991）で引用））

MCについてのシリアンハムスター細胞（SHEM細胞）（最高用量 50 µg/mL）又は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）（12、120 及び 1,200 µg/mL）を用いた形質転換試験が実施された。

その結果、SHEM 細胞では陰性であったが、R-MuLV-RE 細胞では 120 µg/mL 以上のばく露で陽性であった。（参照●）【137】

本専門調査会としては、本形質転換試験が発がんプロモーター活性を調べる試験と断定できないものの、R-MuLV ウイルスによりイニシエートされた細胞を用いていることから、プロモーション活性陽性を示唆する結果と考えた。

### b．形質転換試験（（財）食品薬品安全センター秦野研究所、佐々木澄志ら（2012）（厚生労働省、2012年11月28日平成24年度化学物質のリスク評価検討会（第4回有害性評価小検討会）資料1）

・・・（文案作成中）

事務局より：

形質転換試験は「その他の試験」に記載することによろしいでしょうか。また、記載方法（表にまとめたほうがよいかなど）についても御検討をお願いいたします。

【参考】

農薬評価書「カズサホス（第4版）」（2017年3月）

（3）形質転換試験

マウス線維芽細胞 BALB/3T3 を用いた形質転換試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 58）

表 23 形質転換試験（原体）

| 試験     | 対象                     | 処理濃度・投与量                                                                        | 結果          |
|--------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 形質転換試験 | マウス線維芽細胞<br>(BALB/3T3) | 0.06~0.09 $\mu$ L/mL (+S9)<br>0.01~0.07 $\mu$ L/mL (-S9)<br>(+/-S9 とともに 2 時間処理) | 陽性<br>(+S9) |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

（6）炭酸ジメチル（DMC）

① 遺伝毒性

DMC 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

DMC を被験物質とした急性毒性に関する試験成績は、表 36 のとおりである。

表 36 DMC 単回経口投与試験における LD<sub>50</sub>

| 動物種    | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 参照                                             |
|--------|-----------------------------|------------------------------------------------|
| マウス（雌） | 10,163                      | LANXESS 社内資料（Steinhoff<br>(1974)）（参照 106）【138】 |
| ラット（雌） | 10,349                      |                                                |

② 反復投与毒性

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

Wistarラット（雌雄、各群20匹）にDMCを表 37のよ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。

表 37 DMC 用量設定

|                          |                                                            |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| 用量設定                     | 0（対照群）、1,000、3,000、10,000 ppm                              |
| mg/kg 体重/日 <sup>27</sup> | 雄：0、100、280、890 mg/kg 体重/日<br>雌：0、120、370、1,110 mg/kg 体重/日 |

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る影響は認められなかった。

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

EFSA（2015）は、Eiben らの本試験における DMC の NOAEL を雄で 890 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 NOAEL に同意するとしている。（参照 15、107）【35EFSA（2015）、139Eiben ら（1982）】

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 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。

#### ④ 発がん性

DMC の発がん性に関する知見は認められなかった。

#### ⑤ 生殖発生毒性

DMC の生殖発生毒性に関する知見は認められなかった。

### （7）ヒトにおける知見

DMDC の経口摂取によるヒトにおける知見は認められなかった。

#### ① 参考資料（メタノール）

以降の知見については、レビューの原著が提出されておらず詳細が不明な知

<sup>27</sup> EFSA(2015)で換算

見や労働環境中のメタノールへのばく露に関する知見等であることから、メタノールのヒトにおける知見を検討するには適当でないが、参考資料として記載する。

#### a. 中毒影響のレビュー (Skrzydłewska (2003))

メタノール中毒の症状には、軽い中枢神経系の障害の期間に続き、12～24時間の無症候期間が生じるという特徴がある。無症候期間の後、一般的に代謝性アシドーシス、中枢神経系の機能障害が認められ、失明に至る視覚障害から死亡も認められるようになる。メタノールのヒトにおける毒性量及び致死量は今のところ明らかではない。40%メタノールを15 mL摂取して死亡した例がある一方、同様の溶液を500 mL摂取後生存した例もある(Bennett ら (1952))。メタノール中毒への感受性の個人差は、同時に摂取したエタノール、食事中の葉酸含有量及びメタノール代謝系の活性の違いによる可能性がある。同時にエタノールを摂取していないヒトにおいて、メタノールの最小致死量は1 g/kg 体重と考えられている(Röe (1982))。

メタノールの毒性は、主にメタノールの代謝により生じるギ酸によるものである。細胞障害はギ酸だけでなく、ホルムアルデヒドやフリーラジカルといった他の代謝産物によっても引き起こされる。(参照 44) 【追加 1】

事務局より：

Skrzydłewska (2003) には毒性メカニズムについて記載がありますが、記載したほうがよろしいでしょうか。

祖父江専門委員：

ヒトと実験動物の毒性メカニズムの違いについては、記載した方が良いと思います。

事務局より：

ヒトとラット等の実験動物では、毒性の主な原因であるギ酸の代謝・排泄が異なっており、その違いについて「体内動態」に記載があります。

#### b. 中毒影響のレビュー (WHO 環境保健クライテリア (EHC) (1997))

メタノールの血液中の濃度が200 mg/L (6 mmol/L) 以上になると中枢神経系への作用が発現し、500 mg/L (16 mmol/L) 以上になると眼症状が発現し、1,500～2,000 mg/L (47～62 mmol/L) になると適切に処置しない場合には患者は死亡する。

ヒトにおけるメタノール毒性に関する情報のほとんどは、慢性ばく露よりも急性ばく露に関する報告であった。メタノール中毒の多くは、メタノールを混入した飲料やメタノール含有製品によって引き起こされている。経口摂取は中

毒発生の最も多い経路であるが、高濃度のメタノール蒸気の吸入と液状メタノールの経皮吸収も急性毒性の発現に際して、経口摂取と同様の変化が認められている。また、低濃度のメタノールを長期間ばく露した場合の注目すべき健康への影響は、眼に及ぼす変化と考えられる。

空気から約 1,500 mg/m<sup>3</sup> (1,200 ppm) 又はそれ以上の濃度でメタノールのばく露を受けた作業従事者で視覚障害が報告されている。

広く用いられているメタノールの職業的ばく露限界は 260 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) となり、この濃度は、メタノールから生じるギ酸による代謝性アシドーシスと眼及び神経への毒性から作業者を保護する値として設定されている。なお、260 mg/m<sup>3</sup> (200 ppm) 以上のばく露において、軽度の皮膚及び眼への刺激を起こす以外は、ヒトにおけるメタノールのその他の有害な影響は報告されていない。(参照 40) 【68】

#### c. 国際機関等における評価 (FDA (1993) )

FDA (1993) はヒトでの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、安全係数 10 を用いて ADI を 7.1～8.4 mg/kg 体重/日としている。(参照 19) 【23】

#### (8) 毒性試験のまとめ

事務局より：(遺伝毒性：MEC、DMC)

MEC、DMC を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は認められておりませんが、第 164 回専門調査会での議論を踏まえ、本項に下記のとおり記載されております。本調査会としての御判断について御検討をお願いします。

毒性試験のまとめでなく、各化合物の「遺伝毒性」の項で初出とするほうがよろしいでしょうか。

戸塚専門委員：

下記の記載に特に異論はありません。

山田専門委員：

遺伝毒性のまとめを、毒性の項目の最後に持ってくることはそれでよいと考えます。一部に、発がん試験の試験成績に触れている品目がありますので、発がん試験の後に記載しないと記載が矛盾するからです。

#### ① DMDC

本専門調査会としては、本品目は各遺伝毒性試験成績が陰性であることに加えて、添加物「二炭酸ジメチル」として提示された使用基準の下、適切に使用されてヒトが摂取するに当たっては、DMDC は飲料中で分解され、残留しないことから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の懸念はないと考えた。

本専門調査会としては、DMDC について、急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験成績を検討した結果、NOAEL を判断することが可能な知見が認められなかったものの、使用基準案(250 mg/L)よりも高用量(約 4,000 mg/L)の DMDC を添加した飲料を用いた反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験（マウス、ラット、イヌ）で毒性影響が認められなかったことに留意するべきと考えた。また、DMDC 添加飲料を用いた試験成績から、提示された使用基準の下、適切に使用された添加物「二炭酸ジメチル」としてヒトが摂取するに当たっては、DMDC について発がん性の懸念はないものと判断した。

## ② メタノール

本専門調査会としては、メタノールについて、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、メタノールについて、急性毒性及び生殖発生毒性の試験結果を検討した。ラット発生毒性試験（Youssef ら（1997））においては、母動物に対する毒性所見から一般毒性に係る NOAEL は 2,100 mg/kg、また、胎児に対して、最低用量（1,000 mg/kg 体重）でも毒性所見が認められたことから、発生毒性に係る NOAEL は 1,000 mg/kg 体重未満と考えた。胎児に毒性所見が認められたことから、極めて高い用量（4,100 mg/kg 体重以上）のメタノールは催奇形性を有すると判断した。また、ラット生殖発生毒性試験（Cummings（1993））において、毒性所見が認められたことから、一般毒性に係る NOAEL は 2,400 mg/kg 体重/日、最低用量（1,600 mg/kg 体重/日）でも子宮に係る毒性所見が認められたことから、生殖毒性に係る NOAEL は 1,600 mg/kg 体重/日未満と判断した。最高用量（3,200 mg/kg 体重/日）でも胎児に毒性所見が認められなかったことから、発生毒性に係る NOAEL は 3,200 mg/kg 体重/日であると判断した。

発がん性に関する知見は認められなかった。

## ③ N-カルボメトキシ化合物（N-CMC）

本専門調査会としては、N-CMC のうち、一部の N-CMC（カルボメトキシアミノ酸）の急性毒性を検討した範囲では、生体にとって特段問題となる急性毒性は認められなかったと考えた。

## ④ 炭酸エチルメチル（MEC）



MEC を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は認められなかったものの、DMDC 添加ワインを用いた反復投与毒性・発がん性併合試験、DMDC 添加オレンジジュースを用いた遺伝毒性及び反復投与毒性・発がん性併合試験の試験成績、並びに構造が類似する MC の遺伝毒性の試験成績を検討した結果、本専門調査会としては、MEC について生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、MEC について、急性毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験結果を検討した結果、反復投与毒性及び生殖発生毒性の試験において最高用量でも毒性所見が認められなかった（最も低い NOAEL の値は、ラット 3 か月間反復投与毒性試験（BayerAG 社内資料（Löser（1973））から得られた 1,094 mg/kg 体重/日（雄））。また、発がん性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）

本専門調査会としては、MC について、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、MC について、急性毒性、反復投与毒性及び発がん性の試験結果を検討した。ラット 13 週間経口投与試験（Quest ら（1987）の Fischer344 ラットにおいて毒性所見が認められたことから、NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 125 mg/kg 体重/日と判断した。マウス 13 週間経口投与試験（Quest ら（1987））及びラット 13 週間経口投与・飲水投与試験（Wistar ラット）（Bomhard and Karbe（1985））においては十分な情報を参照できないことから、これらの試験では NOAEL を判断できなかったが、種間、系統間で認められた MC への反応性の差異に留意する必要があると考えた。

また、ラット 103 週間発がん性試験（NTP（1987））の Fischer344 ラットで肝細胞癌が認められたことから、Fischer344 において肝臓に対する発がん性が認められた。遺伝毒性が陰性であること、マウス 103 週間発がん性試験（NTP（1987））の B6C3F<sub>1</sub> マウスでは発がん性が認められていないこと、並びに Fischer344 ラットと Wistar ラットとで MC への反応性に差異が認められることに留意する必要があると考えた。

#### ⑥ 炭酸ジメチル（DMC）

DMC を被験物質とした遺伝毒性の試験成績は認められなかったものの、DMDC 添加オレンジジュースを用いた遺伝毒性及び反復投与毒性・発がん性併合試験の試験成績並びに構造が類似する MC の遺伝毒性の試験成績を検討した結果、本専門調査会としては、DMC について生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

本専門調査会としては、DMC について、急性毒性及び反復投与毒性の試験結果を検討した結果、ラット 3 か月間経口投与毒性試験（BayerAG 社内資料（Eiben ら（1982））において最高用量でも毒性所見が認められず、890 mg/kg 体重/日（雄）の NOAEL が得られた。また、発がん性に関する知見は認められなかった。

### Ⅲ. 一日摂取量の推計等

添加物「二炭酸ジメチル」の一日摂取量の推計等を検討するに当たっては、DMDC のほか、添加飲料に残留する DMDC 関連化合物についても検討を行った。

#### 1. 我が国における摂取量

##### （１）現在の食品由来の摂取量

添加物「二炭酸ジメチル」は未指定であり、使用実績がない。

DMDC関連化合物のうち、メタノールについては、新鮮な果物、野菜、フルーツジュース、発酵飲料等の飲食物にも含まれている。

Françot & Geoffroy（1956）は、果実ジュースに 12～680 mg/mL（平均 141 mg/mL）、各種ワインに平均 32～452 mg/mL のメタノールが含まれるとしている。（参照 108）【71 Françot P & Geoffroy P（1956）】

Wucherpfenning ら（1983）は、果実ジュース（果肉無し）に 83～289 mg/L、同（果肉入り）に 64～326 mg/L、メタノールが含まれるとしている。（参照 109）【65Wucherpfenning ら（1983）】

また、LANXESS社内資料（Kock（2008））では、欧州で市販されている典型的な果汁飲料にはメタノールが10 mg/L以下、カシスジュースには最大23.5 mg/L含まれていたとしている。（参照12）【3 LANXESS社内資料（Koch（2008））】

なお、食品衛生法において、アルコール飲料中のメタノール濃度は1 mg/mL までと規定されている<sup>28</sup>。

##### （２）使用基準策定後の食品由来の摂取量の推計

指定等要請者は、我が国における DMDC の使用対象飲料の摂取量を、厚生労働省（2015）又は一般社団法人全国清涼飲料工業会（2016）による報告値から以下のとおり推計している。

厚生労働省が実施した平成 26 年国民健康・栄養調査の食品群別摂取量データ

<sup>28</sup>「有毒飲食物等取締令の廃止について」（昭和 29 年 7 月 15 日付け衛食第 182 号）（抄）「なお、含有メタノール量からみて、当該食品等が食品衛生法第四条第二号に該当するか否かの判定の基準については、従前どおり、酒精飲料一立方センチメートル中一ミリグラム以上のメタノールを含むものは有害な飲料と認められるので念のため申し添える。」

のうち野菜ジュース、果汁・果汁飲料及び嗜好飲料類（日本酒及びビールを除く）がすべて DMDC の使用対象と仮定すると、DMDC の適用が予想される飲料の平均摂取量（総数、1 歳以上）は表 38 のとおりである。（参照 110）【167】

表 38 DMDC の適用が予想される飲料の 1 人あたり平均摂取量

| 食品群  |          |          | 平均摂取量（総数、1歳以上）（g/人/日） |
|------|----------|----------|-----------------------|
| 野菜類  | 野菜ジュース   |          | 11.4                  |
| 果物類  | 果汁・果汁飲料  |          | 9.4                   |
| 嗜好飲料 | アルコール飲料  | 洋酒・その他   | 33.3                  |
|      | その他の嗜好飲料 | 茶        | 257.7                 |
|      |          | コーヒー・ココア | 131.2                 |
|      |          | その他の嗜好飲料 | 101.2                 |
| 合計   |          |          | 544.2                 |

（平成 26 年国民健康・栄養調査に基づく推計）

また、飲料の生産量統計資料に基づく年間生産量及び年間輸入・輸出量等から推計された 1 人当たりの推定年間消費量及び推定一日消費量は表 39 のとおりである。（参照 111、112）【8 一般社団法人全国清涼飲料工業会（2016）、168 国税庁（2015）】

表 39 DMDC の適用が予想される飲料の 1 人あたり平均摂取量（mL/人）<sup>29</sup>

|          | 国内生産量に基づく推定消費量 |     | 年間輸入／輸出量 | 国内生産量、年間輸入・輸出量に基づく推定消費量 |     |
|----------|----------------|-----|----------|-------------------------|-----|
|          | 年間             | 一日  |          | 年間                      | 一日  |
| 果汁・野菜系飲料 | 18,628         | 51  | 1,912／34 | 20,506                  | 56  |
| - 果実ジュース | 3,325          | 9   |          |                         |     |
| - 果汁入り飲料 | 10,902         | 30  |          |                         |     |
| - 野菜系飲料  | 4,401          | 12  |          |                         |     |
| 清涼飲料系    | 111,896        | 307 | 878／641  | 112,133                 | 307 |
| - コーヒー飲料 | 23,430         | 64  |          |                         |     |

<sup>29</sup> 2015 年（平成 27 年）人口 127,110 千人（2015 年国勢調査人口速報集計による人口を基準として算出した人口推計の確定値を用いて一般社団法人全国清涼飲料工業会推定）。酒類は成人人口を対象として、10,502 万人で推計。

|           |         |     |                                   |         |     |
|-----------|---------|-----|-----------------------------------|---------|-----|
| スポーツ飲料    | 11,586  | 32  |                                   |         |     |
| 炭酸飲料      | 29,338  | 80  |                                   |         |     |
| 茶系飲料      | 45,128  | 124 |                                   |         |     |
| ノンアルコール飲料 | 2,414   | 7   |                                   |         |     |
| 果実酒類      | 3,704   | 10  | 0 <sup>30</sup> ／34 <sup>31</sup> | 3,670   | 10  |
| 合計        | 134,228 | 368 | 2,790／709                         | 136,309 | 373 |

(飲料生産量統計調査に基づく推計)

指定等要請者は、上記の推計のうち、過小な見積もりを防ぐため、より摂取量が多い厚生労働省による国民健康・栄養調査に基づく平均摂取量を一日摂取量として、それに表 40 に記載の DMDC 250 mg/L 添加時の最大残留量を乗じて、DMDC 関連化合物の推定一日摂取量を推計している<sup>32</sup>。

なお、DMDC については最終製品に残留しないことから、推計していない。

表 40 国民・健康栄養調査に基づく DMDC 関連化合物の推定一日摂取量

|       | 添加対象飲料の<br>推定一日摂取量<br>(g/人/日) | DMDC 250 mg/L<br>添加時の最大残<br>留量 (mg/L) | 推定一日摂取量  |                 |
|-------|-------------------------------|---------------------------------------|----------|-----------------|
|       |                               |                                       | (mg/人/日) | (mg/kg<br>体重/日) |
| メタノール | 544.2                         | 120                                   | 65.3     | 1.19            |
| N-CMC | 544.2                         | 5                                     | 2.72     | 0.050           |
| MEC   | 33.3 <sup>33</sup>            | 10                                    | 0.33     | 0.006           |
| MC    | 544.2                         | 0.025                                 | 0.014    | 0.00025         |
| DMC   | 544.2                         | 0.5                                   | 0.27     | 0.005           |

## 2. 国際機関等における推計

### (1) JECFA における推計

JECFA (1991) は、DMDC は飲料に添加後速やかに分解され、DMDC 250 mg/L 添加により、メタノールが 120 mg/L、CMC が約 4 mg/L、MC が 20 µg/L 未満、また、DMC が 0.5 mg/L 未満の濃度で生成すると推定している。加えて、11% (v/v) アルコール飲料においては、MEC が約 1.5 mg/L 生成するとしている。これらの数値を用いた摂取量評価はされていないが、MC の生成量について、Fischer 344 ラットの肝腫瘍形成に対する NOAEL 100 mg/kg 体重/日と比

<sup>30</sup> 酒量の生産量は国税庁課税数量（国産分及び輸入分の合計）による。

<sup>31</sup> 「酒類の輸出金額・数量の推移」国税庁課税部酒税課（2016）による。【168】

<sup>32</sup> すべての飲料の比重を 1 として計算。ワイン（ぶどう酒）に対して提案されている添加量上限は 200 mg/L であるが、国民健康・栄養調査ではワインとそれ以外の洋酒類を区別していないため、他の飲料の添加量上限 250 mg/L を用いて計算。体重は、国民平均：55.1 kg（平成 26 年 3 月 31 日食品安全委員会決定）を利用。

<sup>33</sup> MEC はアルコール飲料でのみ生成と想定。

較して、大きな安全マージンが存在するとしている。また、Stafford & Ough (1976) によれば、メタノールの生成量は天然の果汁やアルコール飲料に含まれる濃度と同程度又はそれ未満であるとしている。(参照 14)【WHO FAS 28 (1990) 31】

## (2) 米国における推計

FDA (1996) は、DMDC 100 mg/L 添加時にメタノールが 48.7 mg/L 生じるとして、通常の果汁及びワイン並びに DMDC 添加飲料由来のメタノールの一日摂取量の上限 90 パーセンタイル値を 59 mg/kg 体重/日と推計している。また、一連の評価において、MC の推定一日摂取量上限 90 パーセンタイル値がワイン (DMDC 200 mg/L 添加) の場合 2.4 µg/人/日、茶系飲料 (DMDC 250 mg/L 添加) の場合 0.8 µg/人/日及びスポーツドリンク等の場合 1.5 µg/人/日と推計しているほか、DMDC 100～200 mg/L 添加による MEC 及び CMC の摂取量は総計 2～5 mg/人/日と推定している。(参照 18、20、21)【22FR (1988)、24FR (1994)、25FR (1996)】

## (3) 欧州における推計

SCF (1997) は、DMDC はノンアルコール飲料に添加後分解され、DMDC 250 mg/L 添加により、メタノールが 120 mg/L、CO<sub>2</sub> が 160 mg/L、CMC 1.7～5 mg/L、MC が 25 µg/L 未満及び DMC が 0.5 mg/L 未満の濃度で生成すると推定している。

SCF (2001) は、アルコール飲料に対して DMDC 250 mg/L 添加により、MEC が 8.2～10.3 mg/L の濃度で生成すると推定している。

EFSA (2015) は上述の JECFA (1991) による推計も考慮の上、DMDC は飲料に添加後、半減期 15～20 分 (20℃) で分解されて検出されず (検出限界 0.05 mg/L) として、生成する関連化合物の摂取量を、SCF (1997) 又は SCF (2001) で設定した生成量を用いて推計している (表 41)。

また、EFSA (2015) は、EFSA ANS Panel (2013) を引用し、メタノールの摂取量を、アスパルテーム、通常の食生活からのメタノール摂取及び内因性メタノールの合計として、平均で 8.4～18.9 mg/kg 体重/日、対象食品高消費群で 15.1～35.1 mg/kg 体重/日としている。(参照 15、23、24)【35EFSA (2015)、33 SCF (1997)、34 SCF (2001)】

表 41 DMDC 関連化合物の推定一日摂取量 注 1)

| 対象物質 | 4～11 か<br>月児 | 12 ～ 35<br>ヶ月児 | 3～9 歳 | 10～17 歳 | 18～64 歳 | 65 歳以上 | 注<br>2) |
|------|--------------|----------------|-------|---------|---------|--------|---------|
|      |              |                |       |         |         |        |         |



|                          |                                     |                                 |                                 |                                 |                                 |                             |   |
|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---|
| メタノール<br>(mg/kg<br>体重/日) | <u>&lt;0.1-</u><br><u>0.3</u>       | <u>&lt;0.1-</u><br><u>2.0</u>   | <u>0.1-</u><br><u>1.7</u>       | <u>0.2-</u><br><u>1.2</u>       | <u>0.1-</u><br><u>0.6</u>       | <u>0.1-</u><br><u>0.3</u>   | ① |
|                          | <u>(&lt; 0.1-</u><br><u>2.0)</u>    | <u>&lt;0.1-</u><br><u>5.8</u>   | <u>0.6-</u><br><u>4.3</u>       | <u>0.7-</u><br><u>2.9</u>       | <u>0.5-</u><br><u>2.1</u>       | <u>0.3-</u><br><u>0.8</u>   | ② |
| MEC (μg<br>/kg 体重/日)     | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.08</u>     | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.23</u> | <u>&lt;0.01-</u><br><u>1.29</u> | <u>0.01-</u><br><u>1.32</u>     | <u>0.65-</u><br><u>12.3</u>     | <u>2.38-</u><br><u>18.5</u> | ① |
|                          | <u>&lt;0.01-</u><br><u>&lt;0.01</u> | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.11</u> | <u>&lt;0.01-</u><br><u>5.15</u> | <u>&lt;0.01-</u><br><u>9.77</u> | <u>&lt;0.01-</u><br><u>54.3</u> | <u>13.2-</u><br><u>58.8</u> | ② |
| MC (μg<br>/kg 体重/日)      | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.07</u>     | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.41</u> | <u>0.03-</u><br><u>0.34</u>     | <u>0.04-</u><br><u>0.25</u>     | <u>0.02-</u><br><u>0.13</u>     | <u>0.01-</u><br><u>0.06</u> | ① |
|                          | <u>&lt;0.01-</u><br><u>0.42</u>     | <u>&lt;0.01-</u><br><u>1.20</u> | <u>0.13-</u><br><u>0.90</u>     | <u>0.15-</u><br><u>0.61</u>     | <u>0.10-</u><br><u>0.43</u>     | <u>0.07-</u><br><u>0.17</u> | ② |
| DMC (μg<br>/kg 体重/日)     | <u>&lt;0.1-</u><br><u>1.4</u>       | <u>&lt;0.1-</u><br><u>8.2</u>   | <u>0.5-</u><br><u>6.9</u>       | <u>0.7-</u><br><u>4.9</u>       | <u>0.4-</u><br><u>2.6</u>       | <u>0.3-</u><br><u>1.1</u>   | ① |
|                          | <u>&lt;0.1-</u><br><u>8.4</u>       | <u>&lt;0.1-</u><br><u>24.0</u>  | <u>&lt;0.1-</u><br><u>24.0</u>  | <u>3.1-</u><br><u>12.1</u>      | <u>1.9-</u><br><u>8.6</u>       | <u>1.4-</u><br><u>3.4</u>   | ② |

注 1) メタノール、MC、DMC : DMDC の最大使用可能量を用いた推計

MEC : 報告された DMDC の使用量を用いた推計

注 2) ① : 推定摂取量の平均値の下限・上限、② : 推定摂取量の 95 パーセンタイル値の下限・上限

### 3. 摂取量の推計等のまとめ

事務局より：

「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）において、一日摂取量の推計について、「原則として、残留試験の結果から最終食品において想定される最大残留量を計算し、最大残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて求める。残留値が検出限界値以下である場合は、原則として検出限界値を最大残留量とする。食品の一日摂取量は、国民健康・栄養調査の食品群別摂取量又はその他の資料等により適切に推定する。使用中に生じる可能性がある分解物等についても、原則として、残留試験の結果から最大残留量を計算し、残留量と使用対象食品の一日摂取量を乗じて分解物等の一日摂取量を推計する。一日摂取量の推定に当たっては、最新の食品安全委員会決定に基づく平均体重を用いる。」とされています。

DMDC 関連化合物については、DMDC を使用基準案の最大添加量を添加時の最大残留量を用いた指定等要請者の推計を是認し、また、指定等要請者が推計していない DMDC については指定等要請者が推計した対象食品の摂取量及び検出限界値から推計する案を作成しておりますが、よろしいでしょうか。ご検討をお



願います。

西専門委員：

推計の方法については特に異論ありません。国民健康・栄養調査については、すでに平成 28 年の結果が報告されています。ご確認ください。

事務局より：

要請者は飲料の摂取量について、平成 26 年国民健康・栄養調査（調査人数 8,047 人）を参照していますが、最新の平成 28 年国民健康・栄養調査（平成 29 年 12 月；調査人数 26,133 人）では下記のとおりです。評価書案で更新した方がよろしいでしょうか。

表 DMDC の添加が予想される飲料の平均摂取量（1 人 1 日あたり（g））

| 食品群  |          |          | 平成 26 年<br>国民健康・栄養調査 | 平成 28 年<br>国民健康・栄養調査 |
|------|----------|----------|----------------------|----------------------|
| 野菜類  | 野菜ジュース   |          | 11. 4                | 12. 2                |
| 果物類  | 果汁・果汁飲料  |          | 9. 4                 | 10. 7                |
| 嗜好飲料 | アルコール飲料  | 洋酒・その他   | 33. 3                | 28. 6                |
|      | その他の嗜好飲料 | 茶        | 257. 7               | 237. 9               |
|      |          | コーヒー・ココア | 131. 2               | 133. 3               |
|      |          | その他の嗜好飲料 | 101. 2               | 134. 7               |
| 合計   |          |          | 544. 2               | 557. 4               |

西専門委員：

国民健康・栄養調査については、最新かつサンプル数の大きい平成 28 年の数値に更新いただくのがよいと思います。

本専門調査会としては、指定等要請者の推計を是認し、DMDC の使用により生じる可能性がある分解物等関連化合物の一日摂取量について、表 42 のとおりと判断した。

DMDC については、最終製品において検出限界以下とされており、検出限界値を最大残留量とし、指定等要請者が推計した国民健康・栄養調査による添加対象飲料の一日摂取量を用いて推定摂取量を推計した。

表 42 DMDC 及びその分解物等の推定一日摂取量

|              | <u>DMDC 250 mg/L 添加時の最大残留量</u> | <u>推定一日摂取量</u>          |
|--------------|--------------------------------|-------------------------|
| <u>DMDC</u>  | <u>&lt;0.05 mg/L (検出限界未満)</u>  | <u>0.5 µg/kg 体重/日</u>   |
| <u>メタノール</u> | <u>120 mg/L</u>                | <u>1.19 mg/kg 体重/日</u>  |
| <u>N-CMC</u> | <u>5 mg/L</u>                  | <u>50 µg /kg 体重/日</u>   |
| <u>MEC</u>   | <u>10 mg/L</u>                 | <u>6 µg /kg 体重/日</u>    |
| <u>MC</u>    | <u>0.025 mg/L</u>              | <u>0.25 µg /kg 体重/日</u> |
| <u>DMC</u>   | <u>0.5 mg/L</u>                | <u>5 µg /kg 体重/日</u>    |

注) DMDC 推定一日摂取量の推計: 添加対象飲料一日摂取量を 544.2 g/人/日、全ての飲料の比重を 1、  
DMDC 検出限界値を 0.05 mg/L、平均体重 (国民全体) を 55.1 kg 体重/人として、  
 $544.2 \text{ (g/人/日)} \div 1 \text{ (g/mL)} \times 0.05 \text{ (mg/L)} \div 55.1 \text{ (kg 体重/人)} = 0.5 \text{ (µg/kg 体重/日)}$

#### IV. 食品健康影響評価

(文案作成中)

事務局より：  
追って作成いたします。

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 Dicarboxate. 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 Dicarboxate (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 Dicarbonate. 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 第 8 版食品添加物公定書解説書, 2007 年【追加 3】

40 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】

41 NTP: NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Methanol, 2003 【追加 4】

42 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】

43 Røe O: Species differences in methanol poisoning. Crit. Rev. Toxicol. 1982; 10: 275-86 【72】

44 Skrzydłowska E: Toxicological and Metabolic Consequences of Methanol Poisoning. Toxicology Mechanisms and Methods. 2003; 11: 277-293 【追加 1】

45 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】

46 Bayer AG: Investigations of the enzymolysis of N-carbomethoxy proline (Bayer AG 社内資料、1978 年 1 月) 【Schmidt U (1978)】 【73】

47 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】~~

48 Boyland E and Papadopoulos D: The metabolism of methyl carbamate. Biochem. J. 1952; 52: 267-9 【75】

49 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】

50 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】

51 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】

52 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】

53 Boyland E and Nery R: The metabolism of urethane and related compounds. Biochem. J. 1965; 94: 198-208 【76】

54 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】

55 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】

56 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】

57 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】

58 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】

59 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】

60 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】

61 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】

62 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】

63 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】

64 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】

65 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】

66 Smith EN and Taylor RT: Acute toxicity of methanol in the folate-deficient acatalasemic mouse. Toxicology 1982; 25: 271-87 【141】

67 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】

68 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】

69 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】

70 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】

71 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】

72 Cooper JR and Felig P: The biochemistry of methanol poisoning: II. Metabolic acidosis in the monkey. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1961; 3: 202-9 【148】

73 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】

74 Youssef A F, Baggs RB, Weiss B and Miller RK: Tetragenicity of methanol following a single oral dose in Long-Evans rats. Reprod. Toxicol., Vol. II, 4, 503-510. 【160】

75 Cummings AM: Evaluation of the effects of methanol during early pregnancy in the rat. Toxicology 1993; 79: 205-14 【161】

76 Bayer AG: N-Carbomethoxy compounds. (Bayer AG 社内資料、1973 年) 【Steinhoff D (1973)】 【97】

77 Bayer AG: Methyl ethyl carbonate: Acute toxicity in mice and rats. (Bayer AG 社内資料、1973 年) 【Steinhoff D (1973)】 【99】

78 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】

79 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】

80 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】

- 81 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】
- 82 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】
- 83 McCarroll NE, Keech BH and Piper CE: A microsuspension adaption of the *Bacillus subtilis* "rec" assay. Environ. Mutagen. 1981; 3: 607-16 【134】
- 84 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】
- 85 de Giovanni-Donnelly R, Kolbye SM and Dipaolo JA: The effect of carbamates on *Bacillus subtilis*. Mutat. Res. 1967; 4: 543-51. 【123】
- 86 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】
- 87 Simmon VF: In vitro mutagenicity assays of chemical carcinogens and related compounds with *Salmonella typhimurium*. J. Natl. Cancer Inst. 1979; 62: 893-9 【124】
- 88 Demerec M, Bertani G and Flint J: A survey of chemicals for mutagenic action on *E. coli*. Am. Nat. 1951; 85: 119-36. 【125】
- 89 Hemmerly J and Demerec M: XIII. Tests of chemicals for mutagenicity. Cancer Res. 1955; 15: 69-75. 【126】
- 90 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】
- 91 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】

92 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】

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

94 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】

95 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】

96 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】

97 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】

98 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】

99 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】

100 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】



101 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】

102 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】

103 (欠番)

104 (欠番)

105 (欠番)

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

107 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】

108 Françot P and Geoffroy P: Methanol in fruit juices, fermented beverages, alcohols and spirits. Rev. Ferment. Ind. Aliment. 1956; 11: 279-87 【71】

109 Wucherpfenning H, Dietrich H and Bechtel J: Alcohol: Free, total and potential methanol content of fruit juices. Flüssiges Obst 1983; 8: 348-54 【65】

110 厚生労働省：平成 26 年国民健康・栄養調査 第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果 第 5 表の 1 食品群別摂取量 - 食品群、年齢階級別、平均値、標準偏差、中央値 - 総数、1 歳以上、平成 27 年 (2016 年 12 月取得) 【167】

111 一般社団法人全国清涼飲料工業会：清涼飲料関係統計資料，2016 年 5 月 【8】

112 国税庁：酒のしおり（平成 28 年 3 月） 酒類の輸出金額・数量の推移，平成 28 年 【168】

113 厚生労働省：平成 28 年国民健康・栄養調査 第 1 部 栄養素等摂取状況調査  
の結果 第 5 表の 1 食品群別摂取量 - 食品群、年齢階級別、平均値、標準偏差、  
中央値 - 総数、1 歳以上，2017 年（2018 年 2 月取得）【追加 8】