

二炭酸ジメチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての 意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 30 年 11 月 7 日～平成 30 年 12 月 6 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>【I.7.(2) 飲料に残存する DMDC 関連化合物】 表 1：N-MCC とあるが N-MCC-AA ではないか。構造式を間違えていないか。</p> <p>【I.9.諸外国における使用状況】 使用許可の状況のことを記述していないか。</p> <p>【I.10.国際機関等における評価】 DMDC 添加飲料は、被検溶液であり、被検物質とは言わないのではないか。添加飲料での毒性試験という表現は間違っていないか。 13 週間反復毒性試験から得られた最も低い NOAEL とあるが、1 試験から得られる NOAEL は、一つなので、最も低いと言う意味が不明である。</p> <p>【II.1.体内動態】 提出していないことを、知見は認められていないという、知見がないかのような表現に替えているのか。 メトキシカルボニル化合物の略称表記を MCC とするなら、N-メトキシカルボニルプロリンの略称表記は N-MCPro ではないか。</p> <p>【II.2.毒性】 試験に用いている動物の数で、各 x 匹、各群 y 匹とあるが、各と各群の違いは何か。</p>	<p>○評価書の表現に係るご意見について 評価書には、食品安全委員会が適切と考えた内容について、評価書内での整合をとって記述しています。</p> <p>御指摘を受け、表 1「備考」に記載の「N-MCC」は「N-MCC-AA」に修正しました。各種毒性試験に用いられた動物の数の記載は「各群〇匹」に統一しました。評価書表 17 中の「(対照群)」は誤記のため削除しました。</p>

<p>【II.2.(1)⑤a.ラット二世代生殖毒性試験】 Eiben のみ水道水投与群を対象群としているのは何故か。</p> <p>【IV.食品健康影響評価】 DMDC 添加飲料は被験溶液で被験物質ではないのではないか。添加飲料に遺伝毒性がないという表現は間違えではないか。</p>	
<p>【I.7.(2) 飲料に残存する DMDC 関連化合物】 表 2：炭酸飲料濃度以下とは具体的な濃度はどの位か。注 3 で 2.5 倍換算していないのは何故か。</p> <p>【I.10.国際機関等における評価】 有害事象とは何を示すのか。安全係数の数字の根拠は何か。安全マージンが大きいとは、具体的にどの位の違いで、どの位の大きさなら安全と言えるのか。何故、オレンジジュースが適切なモデル飲料と判断できるのか。ワイン類はアルコール飲料ではないのか。</p> <p>【II.1.体内動態】 メタノール経口摂取試験で、摂取量の単位が mg/kg 体重、g、mL と単位がバラバラなのは何故か。</p>	<p>○国際機関等における評価の記述に係るご意見について 御指摘の記載は、国際機関の評価書等の記載を引用したものです。 なお、単位については、文献の引用時に、他の知見との比較の必要性に鑑み、変換して記載することがありますが、通例は引用元の文献の記述のとおりとしています。</p>
<p>【I.7.(1)DMDC の安定性】 温度に依存して加水分解速度が早まりとあるが、製造過程で水存在下の蒸留で、分解しないのか。</p>	<p>○DMDC の安定性に係るご意見について 製造過程によらず、添加物「二炭酸ジメチル」の含量は「本品は、99.8%以上を含む」（指定等要請者による成分規格案）こととされています。</p>
<p>【I.7.(2) 飲料に残存する DMDC 関連化合物】 欄外 5：ワイン類とは、葡萄酒を除く醸造酒ではないか。日本でワインの定義をしないのは何故か</p> <p>【I.9.諸外国における使用状況】 (5) まとめのワイン類の定義は何か。</p>	<p>○「ワイン類」の定義に係るご意見について 本評価書における「ワイン類」は脚注 5 のとおり、ぶどう酒に加え、ぶどう酒以外の果実酒や穀物等を主原料として発酵させた日本酒等を含むものとして定義しています。</p>

<p>【II.安全性に係る知見の概要】 試験成績は提出されておらずとあるが、社内試験を実施していないなら、他の試験の提出を厚生労働省に要求するべき。していないのは何故か。検索して知見がなくても、検索結果の提出を要求するべき。</p>	<p>○安全性に係る知見の概要に係るご意見について DMDC は水溶液中で分解が進むため、実際にヒトが摂取する最終製品としての飲料中の DMDC は検出限界値未満になるとされています。食品安全委員会では、DMDC のほか、DMDC が反応して生じるメタノール、MCC、MEC、MC 及び DMC 並びに DMDC 添加飲料に関する知見を併せることで、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が可能と考えました。</p>
<p>【II.2.(1)③a. ラット4週間経口投与試験】 Popp(2013)の調製試験飲料中のサイクラミン酸ナトリウムの俗称はチクロであり、催奇形性の懸念から日本では添加物として使用できないのではないかと。使用できない添加物を使用した試験を何故評価に用いているのか。</p> <p>【II.2.(1)③c. ラット13週間経口投与試験】 マルチビタミン果汁飲料にはシクラミン酸ナトリウム（チクロ）が添加されている。Popp と同様な問題があるのではないかと。</p>	<p>○ラット経口投与試験に係るご意見について 御指摘の試験は、いずれも DMDC と種々の物質との反応生成物が含まれる飲料の安全性について検討するために実施された試験です。よって、試験に用いられた物質の、日本における添加物としての指定の有無は、被験物質として使用された調製飲料の安全性の検討結果の解釈に影響を与えないと考えられます。</p>
<p>【II.2.(1)③a. ラット4週間経口投与試験】 ALP 活性の増加について毒性学的意義は少ないとしているが、甲状腺機能亢進症となっていた可能性や骨型 ALP 増加や骨病理組織以外の骨マーカーの検討をしないまま結論をつけることは飛躍し過ぎている。結論が明確でない事例に無理な結論をつけるべきではない。</p>	<p>○ラット4週間経口投与試験に係るご意見について 血漿 ALP 活性の上昇については、他の肝臓関係の血液生化学的マーカーには変化がなく、肝臓及び骨に病理組織学的な異常も認められなかったこと等を含め総合的に検討し、毒性学的意義は少ないと考えました。</p>
<p>【II.2.(1)③c. ラット13週間経口投与試験】 Wolterbeek について、専門調査会資料1で試験試料の内容を説明している。添加物が添加されている試料を試験に用いているなら、評価書にも添加されている成分を記述するべき。その成分と DMDC との反応の有無や影響を考察するべき。</p>	<p>○ラット13週間経口投与試験に係るご意見について Wolterbeek (2018) で用いられている市販飲料の成分について、第168回添加物専門調査会資料1に記載の内容以外は不明です。一方で、Popp (2013) では試験実施者が市販飲料に含まれる</p>

<p>また ALP 活性が増加しているが Popp での考察と同様な検討をすることなく、試験報告者の結論を是認することは飛躍し過ぎているのではなか。</p>	<p>る種々の添加物等を添加した試験飲料を自ら調製しているため、添加物等の組成が判明していることから記載しています。</p> <p>DMDC 添加飲料を用いた試験について検討した結果、評価書 II. (3) MCC ⑦ 毒性のまとめに記載のとおり、提出されている試験成績から、MCC の安全性に係る懸念は示唆されませんでした。</p> <p>Wolterbeek (2018) による試験成績では、各飲料投与群について対照群と比較した際に、ALP 活性の上昇が認められた群はありません。また、その他の認められた所見について、背景データも含め検討したところ、毒性と判断される所見はありませんでした。</p>
<p>【IV.食品健康影響評価】 適切に使用される限りとは、どのような使用方法を意味するのか。</p> <p>メタノールに対する感受性とは、具体的にどのような感受性のことか。酵素混液とホモジネートの具体的な違いは何か。</p> <p>十分なマージンとは、どの位の差があれば十分と判断し、その値の根拠は何なのか。</p>	<p>○食品健康影響評価に係るご意見について</p> <p>「適切に使用される限り」については、規格基準の設定等の適切なリスク管理措置が実施され、その下で使用されることを意味しています。</p> <p>「感受性」については、この場合、メタノールの毒性の発現のしやすさを意味しています。酵素混液とホモジネートの具体的な違いについては、脚注 24 のとおりです。</p> <p>ばく露マージンについては、一般に、遺伝毒性発がん性物質以外の場合は概ね 100 未満であると、低減対策を実施する必要性が高いと解釈されます。(食品の安全性に関する用語集(第 5.1 版)(平成 28 年 4 月食品安全委員会))</p>

※ 頂いた意見・情報について、内容ごとに分割して記載順を整理し、回答が共通する意見・情報へはまとめて回答しています。また、頂いた意見・情報が評価書のどの項目に対するものか、【 】で補足しています。これらの記載の整理を除き、頂いた意見・情報はそのまま記載しています。