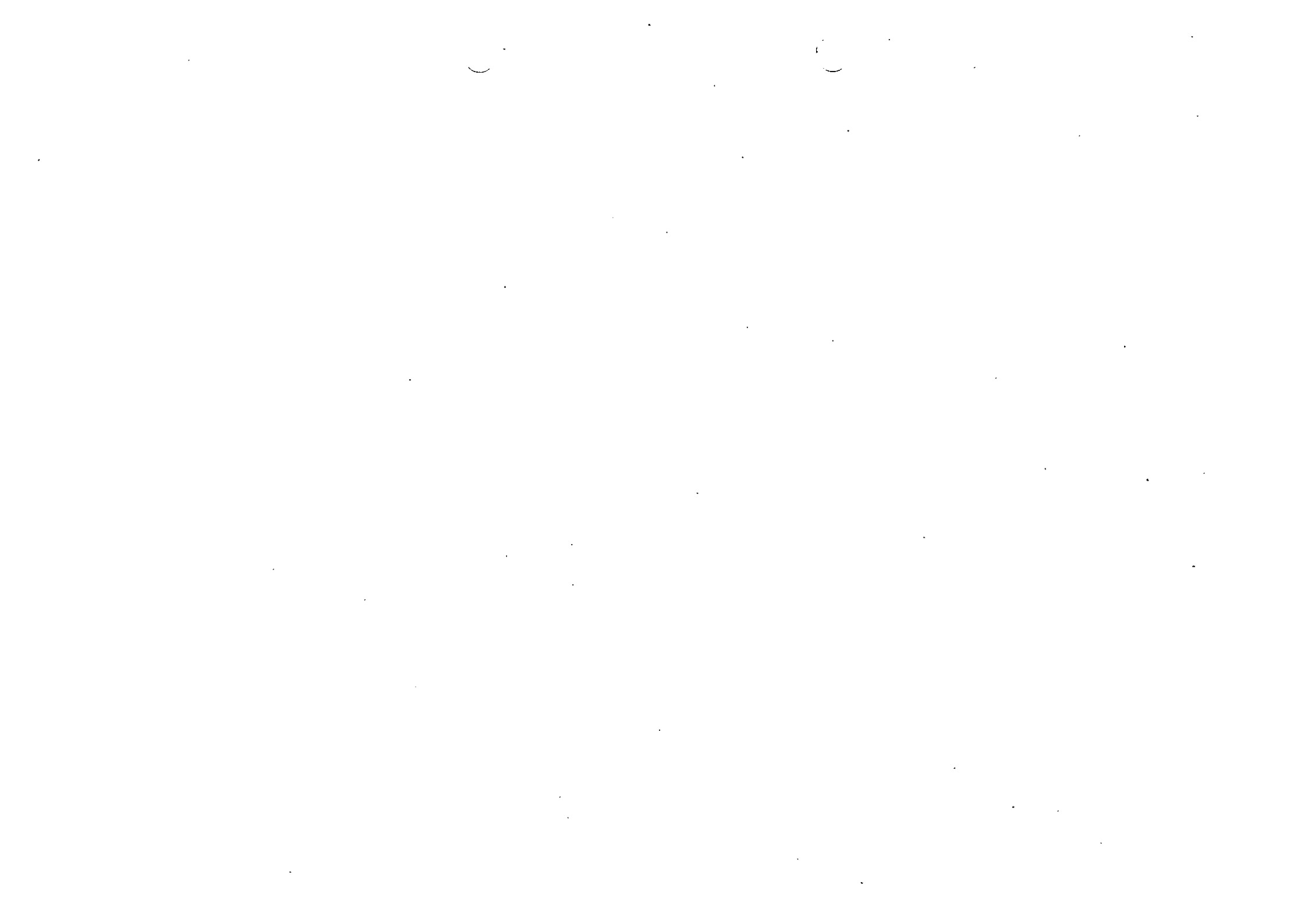


分科会審議品目（添加物関係）

○ 添加物として新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定

・ (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	1
・ 2-エチル-6-メチルピラジン	29
・ トリメチルアミン	53
・ <i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール	75

・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 ・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
 と2文書がございます。

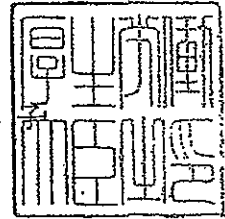




厚生労働省発食安1017第1号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. (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の添加物としての指定の可否について
2. (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の添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. (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の添加物としての指定の可否について
2. (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の添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

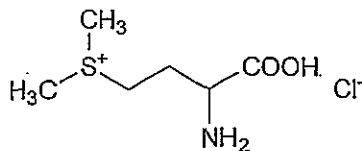
(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物の
食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：(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
(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride
〔CAS 番号：3493-12-7〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(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は、アスパラガス、セロリ、コールラビ、うんしゅうみかん、スイートコーン、緑茶等の食品中に存在する成分であるとされている。欧米において、魚介製品といった加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。なお、本品目は、いわゆる「ビタミン U」とも呼ばれるものであり、また、「メチルメチオニルスルホニウムクロライド」として医薬品の成分としても用いられているものである。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 23 年 2 月 10 日付け厚生労働省発食安 0210 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めた（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に係る食品健康影響評価については、平成 23 年 2 月 22 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 23 年 5 月 12 日付け府食第 397 号で通知されている。

評価結果：（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は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「（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」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT（Per Capita intake Times Ten）法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 75 μg 及び 250 μg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 75 μg から 250 μg までの範囲になると推定される。

なお、食品中の（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の含有量と国民健康・栄養調査に基づく平均的な摂取量とを勘案すると、食品中にもともと存在する本品目主成分の食事からの摂取量は、本品目の想定される推定摂取量と同等又はそれよりも多いと考えられる。

7. 新規指定について

（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を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

（使用基準案）

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

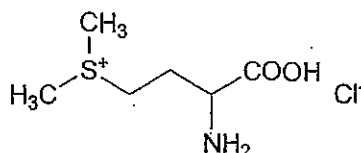
（成分規格案）

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

(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

(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride

メチルメチオニンスルホニウムクロライド



$C_6H_{14}ClNO_2S$

分子量 199.70

(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride [3493-12-7]

含量 本品は、(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 ($C_6H_{14}ClNO_2S$) 98.0%以上を含む。

性状 本品は白色の結晶又は粉末で、特有のにおいがある。

確認試験 本品をデシケーター中で減圧下、3時間放置し、赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。ただし、窓板は塩化ナトリウム製のものを用いる。

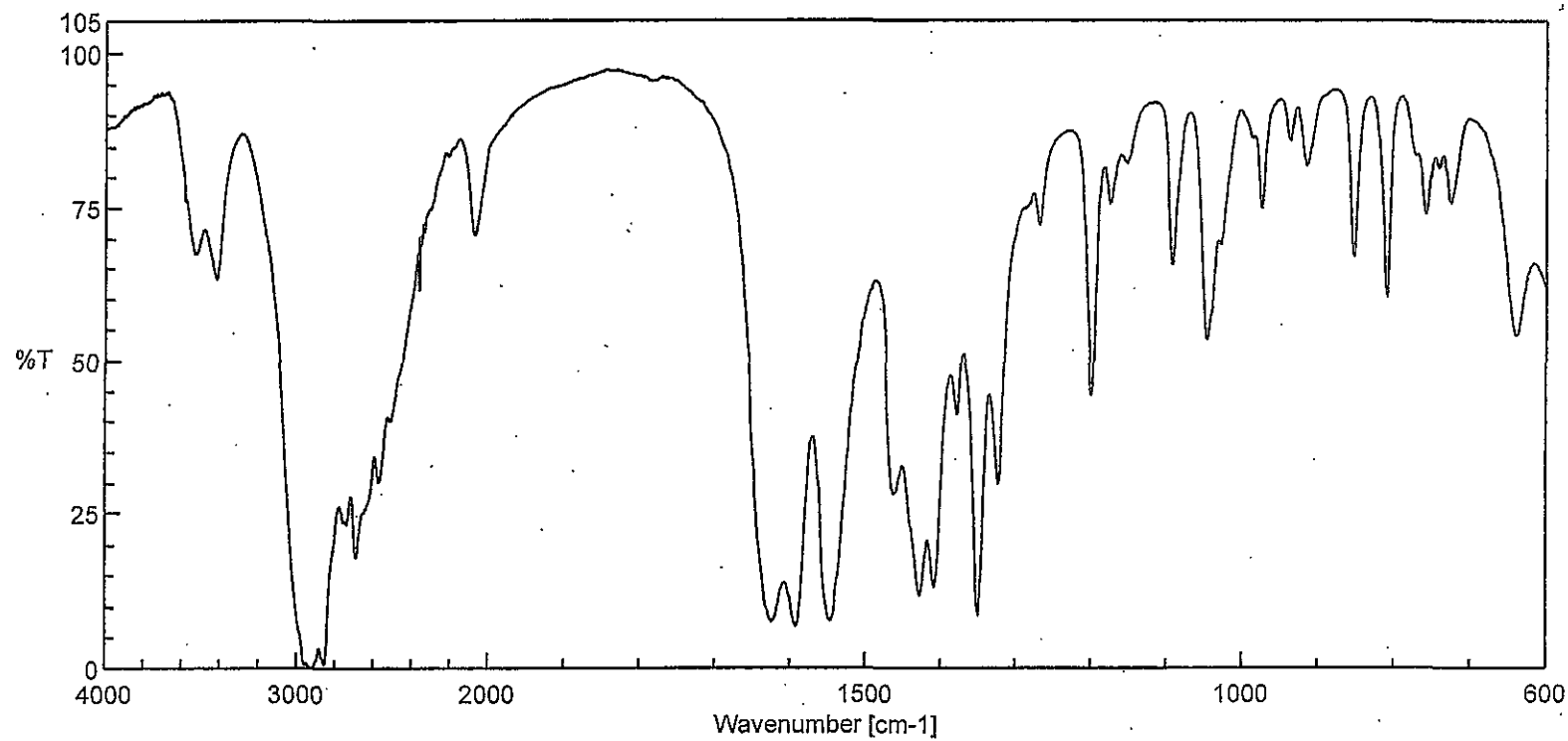
純度試験 融点 138~143°C (分解)

定量法 本品を乾燥し、その約0.3gを精密に量り、水70ml及び0.1mol/L塩酸1mlを加えて溶かし、0.1mol/L水酸化カリウム溶液で滴定する(電位差滴定法)。ただし、第1変曲点と第2変曲点間の0.1mol/L水酸化カリウム溶液の消費量より求める。

0.1mol/L水酸化カリウム溶液 1mL=19.970mg $C_6H_{14}ClNO_2S$

(3-アミノ-8-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物

参照赤外吸収スペクトル



-7-

(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に係る
成分規格等の設定根拠

名称

JECFA は DL-(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride としている。CAS 登録番号 3493-12-7 に登録されている化合物は、2つの光学異性体（鏡像異性体）の等量混合物又は2つの光学異性体（鏡像異性体）のいずれであるかは特定されないものであることから、本規格は、「(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」とした。

含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。我が国では日本薬局方外医薬品規格（局外規）に記載されており、「98.5～102.0%」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、局外規の規格値及び他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「白色の結晶又は粉末；特有なキャベツの味とにおい」を規格とし、局外規では「本品は吸湿性の白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。」としている。また、本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らない。よって、本規格案では「白色の結晶又は粉末で、特有のおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では(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の確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、我が国では、NMR は汎用されていないこと、また、これまで指定された香料については赤外吸収スペクトル測定法(IR)のペースト法を確認試験法として採用していることから、本規格案では IR を採用することとした。測定法としては、本品は塩化物であることから、臭化カリウム錠剤法では、試料調製中に塩素と臭素の置換が生じ、異常ピークが観察される場合があるため、ペースト法を採用することとした。またペースト法では、窓板として臭化カリウム板を用いると、ペーストが臭化カリウム板に付着して伸びが悪く、一部臭化物への変化が認められ、試料作製が困難な上に、再現性が得られないため、塩化ナトリウム板を用いることとした。なお、本品については、各種 NMR 測定により完全帰属を行い、(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と同定した試料を用いて参照スペクトルを作成した。

純度試験

融点 JECFA は「139℃」としている。1製品（含量 99.8%）の融点を6機関で測定したところ、138～143℃で融解時に発泡分解した。融解時に発泡分解することから JECFA 規格「139℃」ではなく、本規格案は流通実態及び融解時に発泡分解することを

考慮して、「138～143℃ (分解)」とした。

定量法

本品は気化せず、融解時に発泡分解することから GC 法により含量測定は行えない。よって局外規に準じて中和滴定により定量することとした。ただし、局外規では定量に 0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液が使用されているが、香料業界では酸価測定のアルカリ滴定溶液として 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液を用いていることから、0.1mol/L 水酸化カリウム溶液を使用した定量法を検討した。その結果、0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液と 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液で同様の定量結果 (99.3±0.8%及び 99.2±1.5%) が得られたことから、定量法には 0.1mol/L 水酸化カリウム溶液を用いることとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水に溶け、油脂に不溶」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として融点を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、本規格では採用しないこととした。

なお、局外規では、「本品は水に極めて溶けやすく無水エタノール、アセトン、又はエーテルにほとんど溶けない。本品 1.0g を水 10mL に溶かすとき、液は無色澄明である。」としており、水及びエタノールへの溶解性が JECFA と異なることから、水及びエタノールへの溶解性を確認したところ、本品 1.0g は水 10mL で溶解したが、エタノールは 200mL で溶解した。以上のことより JECFA の溶解性は誤りと思われる。

香料「(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」の規格対比表

	規格案	JECFA	日本薬局方外医薬品規格	
品名	(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	DL-(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride	メチルメチオニンスルホニウムクロライド	
英名	(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride	<i>d</i> l-Methylmethionine sulfonium chloride Vitamin U	Methylmethioninesulfonium Chloride	
別名	メチルメチオニンスルホニウムクロライド	S-Methylmethioninesulphonium chloride	-	
CAS番号	3493-12-7	3493-12-7	3493-12-7	
分子量	199.70	199.7	199.70	
化学式	C ₆ H ₁₄ ClNO ₂ S	C ₆ H ₁₄ O ₂ NS	C ₆ H ₁₄ ClNO ₂ S	
含量	98.0%以上	98%	98.5~102.0%	
性状	白色の結晶又は粉末で、特有のにおいがある。	白色の結晶又は粉末;特有なキャベツの味とにおい	本品は吸湿性の白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがある。	
確認試験	IR法(ペースト)	NMR	(1) ニンヒドリン反応 (2) 塩化物の定性反応	
pH	設定せず	-	4.0~5.0(水溶液(1→20))	
旋光度	設定せず	-	旋光度を示さない(水溶液(1→50))	
融点	138~143°C(分解)	139°C	-	
純度試験	硫酸塩	設定せず	-	0.028%以下
	重金属	設定せず	-	20ppm以下
	ヒ素	設定せず	-	2ppm以下
	メチオニン	設定せず	-	本品0.10gを水5mLに溶かし、水酸化ナトリウム試液2mLを加えてよく振り混ぜ、35~40°Cの水浴中で10分間放置する。次いで氷水中で2分間冷却し、この液に希塩酸2mLを加えて振り混ぜるとき、液は赤だいたい色を呈しない。
溶解性	設定せず	水に溶ける;油脂に不溶;アルコールに溶ける。	水に極めて溶けやすい;無水エタノール、アセトン、又はエーテルにほとんど溶けない。 本品1.0gを水10mLに溶かすとき、液は無色澄明である。	
定量法	電位差滴定法(0.1mol/L水酸化カリウム溶液)。	-	電位差滴定法(0.1mol/L水酸化ナトリウム液)。	
乾燥減量	設定せず	-	1.0%以下(1g, 減圧, シリカゲル, 3時間)	
強熱残分	設定せず	-	0.10%以下(1g)	
貯法	設定せず	-	気密容器	

(参考)

これまでの経緯

平成23年2月10日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成23年2月17日	第367回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成23年2月22日	第93回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年3月31日 ～平成23年4月29日	第376回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年5月12日	第381回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



府食第397号

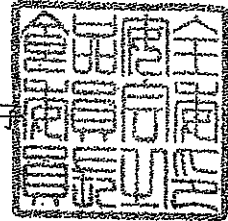
平成23年5月12日

厚生労働大臣

細川 律夫 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年2月10日付け厚生労働省発食安0210第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた(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に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

(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は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

(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

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 遺伝毒性.....	5
(1) DNA 損傷を指標とする試験.....	5
(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	5
(3) 染色体異常を指標とする試験.....	5
(4) その他.....	6
2. 反復投与毒性.....	6
3. 発がん性.....	7
4. 生殖発生毒性.....	8
5. その他.....	8
6. 摂取量の推定.....	8
7. 安全マージンの算出.....	8
8. 構造クラスに基づく評価.....	9
9. JECFA における評価.....	9
III. 食品健康影響評価.....	9
別紙：香料構造クラス分類 ((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).....	11
参照.....	12

<審議の経緯>

2011年 2月10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（厚生労働省発食安0210第1号）、関係書類の接受

2011年 2月17日 第367回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 2月22日 第93回添加物専門調査会

2011年 3月31日 第376回食品安全委員会（報告）

2011年 3月31日 から 2011年 4月29日まで 国民からの御意見・情報の募集

2011年 5月10日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2011年 5月12日 第381回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子 （委員長）
熊谷 進 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己 （座長）
梅村 隆志 （座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「(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」(CAS 番号：3493-12-7 ((3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドとして))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。評価に用いた試験成績は、遺伝毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性に関するものである。

食品安全委員会として、添加物（香料）「(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」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「(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」は構造クラスⅢに分類されること、本品目の想定される推定摂取量（75～250 µg/人/日）は構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を上回るが、食品中にもともと存在する本品目主成分の食事からの摂取量は本品目の想定される推定摂取量と同等又はそれよりも多いと考えられること、安全マージン（9,000～20,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「(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」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途 香料

2. 主成分の名称

和名：(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド

英名：(3-Amino-3-carboxypropyl)dimethylsulfonium chloride

CAS 番号：3493-12-7

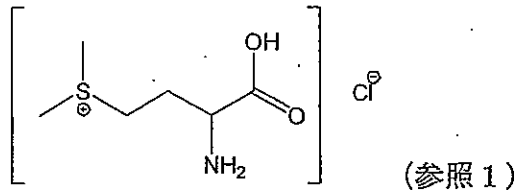
3. 分子式

分子式：C₆H₁₄NO₂S⁺Cl⁻ (参照 1)

4. 分子量

分子量：199.7 (参照 1)

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

(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は、アスパラガス、セロリ、コールラビ、うんしゅうみかん、スイートコーン、緑茶等の食品中に存在する成分であるとされている(参照 2、3、4、5)。添加物(香料)「DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド」¹は、欧米において、魚介製品といった加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている(参照 1、6)。なお、本品目の主成分(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドは、いわゆる「ビタミンU」とも呼ばれるものであり、また、「メチルメチオニルスルホニウムクロリド」として医薬品の成分としても用いられているものである。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU (欧州連合) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物(香料)「(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」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食

¹ JECFA は、その安全性評価において本品目の名称を「DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド」としている。一方、評価要請者は、本品目の主成分の名称を「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド」、本品目の名称を「(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」として、食品健康影響評価の依頼を行っている。

品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知）にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われている。（参照7）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) DNA 損傷を指標とする試験

名古屋ら（1980）の報告によれば、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについての細菌 (*Bacillus subtilis* H17 (*rec*⁺) 及び M45 (*rec*⁻)) を用いた DNA 修復試験（最高用量 10 mg/disk）が実施されており、DNA に対する損傷作用は認められなかったとされている。（参照8）

(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

名古屋ら（1980）の報告によれば、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* B/rWP2*trp*⁻ 及び WP2*trp*⁻ *hcr*⁻) を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、復帰突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照8）

厚生労働省委託試験報告（2010a）によれば、添加物（香料）「(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」についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照9、10、11）

② 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

Hussain（1983）の報告によれば、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについての細菌 (*S. typhimurium* TA100 及び TA1535) を用いた遺伝子突然変異試験（最高用量 27 mM・h）が実施されている。その結果、投与群において対照群の2倍を超える遺伝子突然変異の誘発は認められていない。また、別途(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについての細菌 (*E. coli* Sd-4) を用いた遺伝子突然変異試験（最高用量 153 mM・h）が実施されており、変異頻度の有意な増加は認められなかったとされている。（参照12）

(3) 染色体異常を指標とする試験

① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

厚生労働省委託試験報告（2010b）によれば、添加物（香料）「(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」についての

CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 2.0 mg/mL (10 mM)) が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 10、11、13)

② *in vivo* 骨髄染色体異常試験

名古屋ら (1980) の報告によれば、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについての9週齢のICRマウス (各群雄5匹) への5日間強制経口投与 (胃内挿管) による*in vivo*骨髄染色体異常試験 (最高用量1,000 mg/kg体重/日) が実施されており、投与群に構造異常の誘発は認められなかったとされている。(参照 8)

③ げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告 (2010c) によれば、添加物 (香料) 「(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」についての8週齢のICRマウス (各群雄6匹) への2日間強制経口投与 (胃内挿管) による*in vivo*骨髄小核試験 (最高用量2,000 mg/kg体重/日) が実施されており、被験物質は小核誘発能を有しないと結論されている。(参照 10、11、14)

(4) その他

名古屋ら (1980) の報告によれば、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドについてのシリアン・ゴールデンハムスター胎児由来初代培養細胞株を用いた細胞形質転換試験 (最高用量 20 mg/mL) が実施されており、陰性であったとされている。(参照 8、15)

以上より、DNA損傷を指標とする試験、遺伝子突然変異を指標とする試験及び染色体異常を指標とする試験 (*in vivo*での試験を含む。) のいずれにおいても陽性の結果は報告されていない。したがって、添加物 (香料) 「(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」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告 (2007) によれば、5週齢のSDラット (各群雌雄各10匹) に添加物 (香料) 「(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」(0、4.33、43.3、433 mg/kg体重/日) を90日間反復強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、摂餌量について、433 mg/kg体重/日投与群の雌で投与13週のみ有意な高値がみられた。これについて、試験担当者は、一過性の軽微な変動であり、体重に影響がみられなかったことから偶発的変化であるとしている。血液学的検査において、433 mg/kg体重/日投与群の雌に血小板数の有意な減少が認められたとされている。これについて、試験担当者は、軽微な変化であり、病理組織学的検査において造血器系器官に異常は認められなかったことから毒性学的意義の乏しい変化であるとしている。血液生化学的検査において、433 mg/kg体重/日投与群の雄でクレアチニンの有意な減少がみられたとされている。これについて、試験担当者は、増加ではないことから毒性学的意義のない変化であるとしている。尿検査にお

いて、4.33 mg/kg 体重/日投与群の雄にナトリウム、カリウム及び塩素排泄量増加、雌に尿量増加及び浸透圧減少、433 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に塩素排泄量の有意な増加がみられたが、これらについて試験担当者は、用量相関性が認められず、血液生化学的検査で塩素濃度に変化は認められないことから毒性学的意義の乏しい変化であるとしている。器官重量について、433 mg/kg 体重/日投与群の雄に腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められたとされている。これについて、試験担当者は、血液生化学的検査において腎機能パラメータの増加が認められておらず、病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化であるとしている。そのほか、一般状態、体重、眼科学的検査並びに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変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 433 mg/kg 体重/日としている。(参照 10、16、17)

食品安全委員会として、4.33 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた尿量増加及び浸透圧減少並びに 433 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた塩素排泄量増加については、用量相関性がなく、血液生化学的検査のほか器官重量及び病理組織学的検査で関連する変化が認められていないことから毒性学的意義に乏しい変化であると判断した。433 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた血小板数減少については、病理組織学的に関連する所見がないことから被験物質の投与による変化ではないと判断した。433 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられた血清クレアチニン減少については、同群雄で統計学的有意差がないものの尿量の増加傾向があること及び筋傷害を疑う他の所見が全くないことから毒性学的意義のない変化であると判断した。一方、433 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた塩素排泄量増加を伴う腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な増加については、毒性学的変化である可能性を否定できないと判断した。以上より、食品安全委員会としては、本試験における NOAEL を 43.3 mg/kg 体重/日と判断した。

メチルメチオニンスルホニウムクロリド製剤の製造販売業者の資料によれば、6 週齢の Wistar ラット(各群雌雄各 10 匹)に(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド(0、200、500、2,000 mg/kg 体重/日)を6か月間反復経口投与する試験が実施されている。その結果、血液学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に赤血球の減少がみられたが、生理学的範囲の変化であったとされている。血液生化学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に血清アルカリフォスファターゼ値の上昇、中性脂肪値の低下がみられたが、血糖値、総たん白量、血清尿素窒素、AST、ALT、血清ナトリウム、カリウム、コレステロール及び総ビリルビン値に異常な変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、500 mg/kg 体重/日以上投与群に肝細胞の腫大がみられたが、積極的増殖を示すものではなかったとされている。(参照 18)

食品安全委員会としては、本試験成績については、その詳細(非公表)を確認することができないことから、NOAEL の正確な評価ができないと判断した。

3. 発がん性

評価要請者は、(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について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(IARC(International

Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 1)

4. 生殖発生毒性

メチルメチオニンスルホニウムクロリド製剤の製造販売業者の資料によれば、妊娠 ICR マウス (各群 20~22 匹) にメチルメチオニンスルホニウムクロリド (45、900、2,250 mg/kg 体重/日) を妊娠 7~12 日まで反復経口投与する試験が実施されている。その結果、2,250 mg/kg 体重/日投与群において胎生期の体重増加抑制がみられたが、生後の発育に異常は認められず、化骨遅延及び体重増加抑制は永続的なものではなかったとされている。900 mg/kg 体重/日以下の投与群では胎児及び新生児に致死、奇形、体重増加抑制及び生後発育障害は認められなかったとされている。(参照 1 8)

食品安全委員会としては、本試験成績については、その詳細 (非公表) を確認することができないことから、NOAEL の正確な評価ができないと判断した。

経口投与による試験ではないので参考データではあるが、Nishie & Daxenbichler (1980) の報告によれば、妊娠 Holtzman ラット (対照群 54 匹、投与群 6 匹) に「ビタミン U」(0、1,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 8 日及び 9 日の 2 日間皮下投与する試験が実施されている。その結果、被験物質に催奇形性は認められず、被験物質の投与に関連した胎児の生存率及び体重並びに胚吸収率への影響も認められなかったとされている。また、母動物の体重並びに肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺の重量及び組織学的検査においても被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。(参照 1 9)

5. その他

評価要請者は、(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について、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

6. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「(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」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10% が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 75 µg 及び 250 µg である (参照 1、2 0)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある (参照 2 1) ことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 75 µg から 250 µg までの範囲になると推定される。

なお、食品中の (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の含有量と国民健康・栄養調査に基づく平均的な摂取量とを勘案すると、食品中にもともと存在する本品目主成分の食事からの摂取量は、本品目の想定される推定摂取量と同等又はそれよりも多いと考えられる。

7. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 43.3 mg/kg 体重/日と、想定され

る推定摂取量 (75~250 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.002~0.005 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 9,000~20,000 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドは構造クラスⅢに分類される。(参照 1、22、23)

鈴江及び鈴木 (1975) の報告によれば、健常なヒト男性 (4 例) に¹⁵N(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド (750 mg/人) を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、被験物質の血清中濃度は、投与 30 分後で 7.11 µg/mL、2 時間後には 9.20 µg/mL と最高に達し、その後ゆるやかに低下していく傾向がみられたとされている。また、血中からごく少量ではあるが代謝物 (¹⁵N)メチオニン及び¹⁵N)ホモセリン) を検出したとされている。(参照 24)

Bezzubov & Gessler (1983) の報告によれば、体重 200 g の Wistar ラットに(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド (100 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、血中では投与 30 分後、肝臓及び腎臓中では投与 60 分後に被験物質濃度が最高に達し、その後急速に減少して、投与 2 日後には血中及び両臓器中ともに被験物質は痕跡量しか検出されなかったとされている。また、投与後 24 時間尿中の被験物質排泄量は、投与量の 5~6%であったとされている。(参照 25)

鈴江 (1970) の報告によれば、1 か月齢の雄 dd マウスに¹⁴CH₃(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリド (5 µmol; 1 mg) を単回強制経口投与 (胃内挿管) する試験が実施されている。その結果、肝臓中のホスファチジルコリンに¹⁴C)メチル基が取り込まれたとされている。鈴江は、(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロリドが肝臓でのホスファチジルコリン生合成におけるメチル基供与体であるとしている。(参照 26)

9. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「(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」をアミノ酸及びその関連物質のグループとして評価し、推定摂取量 (75 µg/人/日²) は構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 22)

Ⅲ. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物 (香料) 「(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」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物 (香料) 「(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」は構造クラスⅢに分類されること、本品目の

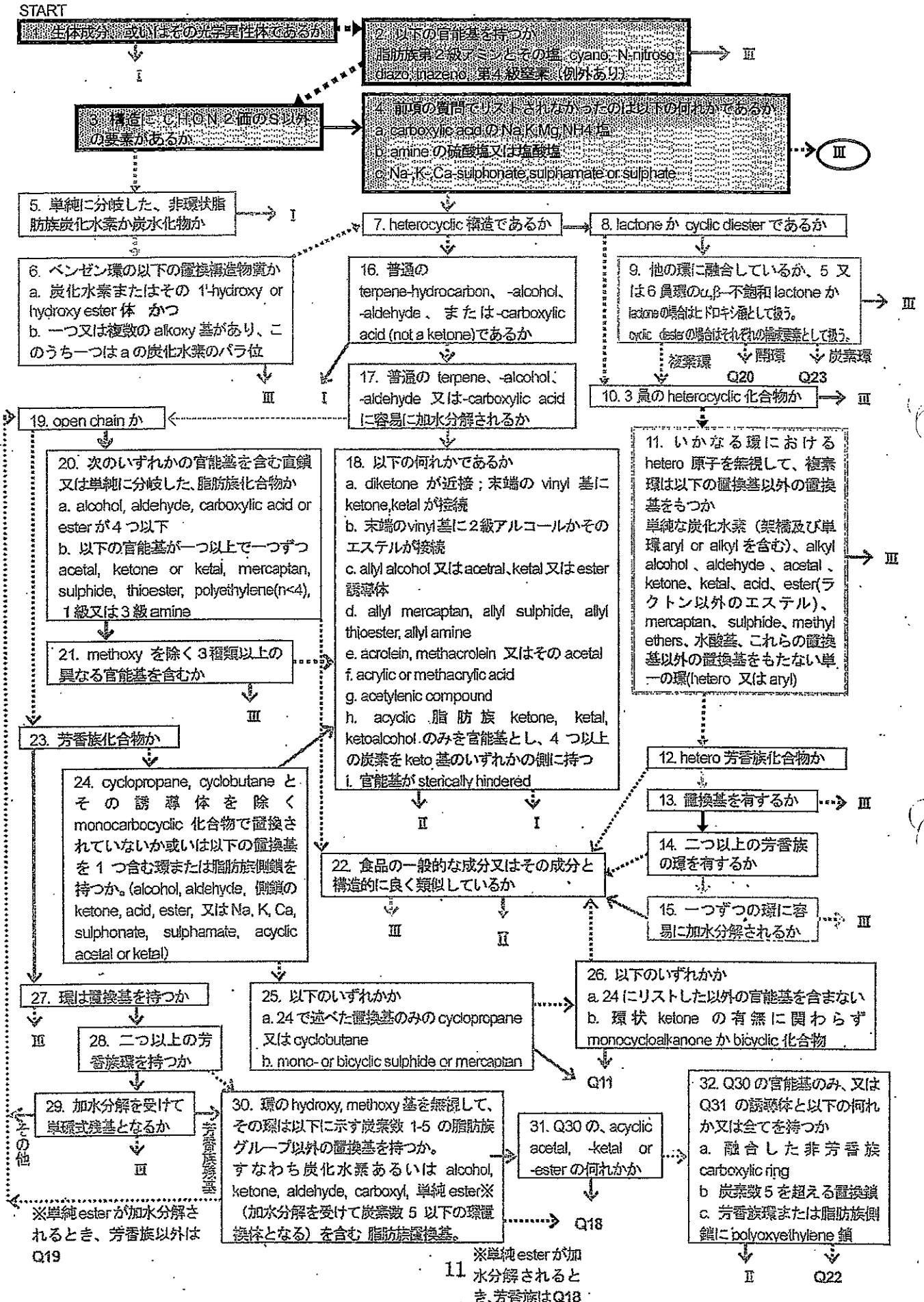
² JECFA モノグラフでは、欧州における本品目の推定摂取量が「N/D」又は「ND (no intake data reported)」とされており、米国における推定摂取量のみをもって構造クラス別摂取許容値との比較が行われている。

想定される推定摂取量 (75~250 µg/人/日) は構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/日) を上回るが、食品中にもともと存在する本品目主成分の食事からの摂取量は本品目の想定される推定摂取量と同等又はそれよりも多いと考えられること、安全マージン (9,000~20,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「(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」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 ((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)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 (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の概要 (要請者作成資料).
- 2 Scherb J, Kreissl J, Haupt S and Schieberle P: Quantitation of *S*-methylmethionine in raw vegetables and green malt by a stable isotope dilution assay using LC-MS/MS: Comparison with dimethyl sulfide formation after heat treatment. *J Agric Food Chem* 2009; 57: 9091-6
- 3 沢村正義, 下田満哉, 箴島豊: 温州ミカンの加熱臭に関する研究(3). *農化* 1978; 52(7): 281-7
- 4 Bills DD and Keenan TW: Dimethyl sulfide and its precursor in sweet corn. *J Agric Food Chem* 1968; 16(4): 643-5
- 5 Kiribuchi T and Yamanishi T: Studies on the flavor of green tea, Part IV. Dimethyl sulfide and its precursor. *Agr Biol Chem* 1963; 27(1): 56-9
- 6 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FFEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2011). (未公表)
- 7 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版), 平成 15 年 11 月 4 日.
- 8 名古屋隆生, 才野佑之, 小林富二男: Methylmethionine sulfonium chloride の突然変異原性, 染色体異常誘発性および癌原性試験. *応用薬理* 1980; 19(6): 943-50
- 9 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 21 年度既存添加物の安全性に関する試験, DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム クロライドの細菌を用いる復帰突然変異試験(試験番号:T-0459) (厚生労働省委託試験), 2010a.
- 10 被験物質(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の確認結果 (要請者作成資料).
- 11 米沢浜理薬品工業(株), 試験成績書 (品名, メチルメチオニルスルホニウムクロライド; 番号, LOT No.265), 2009 年 11 月 12 日.
- 12 Hussain S: Mutagenic action of *S*-methylmethionine in bacteria. *Mutat Res* 1983; 119: 251-4
- 13 (株)SRD 生物センター, 最終報告書, DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム クロライドのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(試験番号 H-09147) (厚生労働省委託試験), 2010 年 4 月 20 日, 2010b.

- 14 (株)DIMS 医科学研究所, 最終報告書, DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム クロライドのマウスを用いる小核試験 (試験番号: 09135) (厚生労働省委託試験), 2010年3月18日, 2010c.
- 15 Pienta RJ, Poiley JA and Lebherz III WB: Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable *in vitro* bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer* 1977; 19: 642-55
- 16 (株)ボンリサーチセンター, 平成18年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等, 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験ラットによる DL-(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウムクロライドの90日間反復強制経口投与毒性試験 (試験番号 C-B319) (厚生労働省委託試験), 2007.
- 17 米沢浜理薬品工業(株), 試験成績書 (品名, メチルメチオニンスルホニウムクロライド; 番号, LOT No.973), 2006年12月13日.
- 18 興和(株), 医薬品インタビューフォーム, 消化性潰瘍・胃炎・慢性肝疾患治療剤, キャベジン U コーワ錠 25 mg, キャベジン U コーワ顆粒 25% (メチルメチオニンスルホニウムクロライド製剤), 2009年3月.
- 19 Nishie K and Daxenbichler ME: Toxicology of glucosinolates, related compounds (nitriles, *r*-goitrin, isothiocyanates) and vitamin U found in cruciferae. *Food Cosmet Toxicol* 1980; 18: 159-72
- 20 Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB (ed.); Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9 and 12-4, and p.11 of appendix 2.
- 21 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成14年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 22 Amino acids and related substances. In WHO (ed.), Food Additives Series: 54; Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006; pp.435-86.

-
- 23 (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の構造クラス
(要請者作成資料) .
- 24 鈴江緑衣郎, 鈴木信子: メチルメチオニン・スルフォニウム・クロライドの成人男子における代謝実験. 薬理と治療 1975 ; 3(4) : 629-34
- 25 Bezzubov AA and Gessler NN: Gas-liquid and column liquid chromatography for studying vitamin U metabolism in humans and animals. J Chromatogr A 1983; 273: 192-6
- 26 鈴江緑衣郎: Methylmethionine Sulfonium Chloride MMSC から Phosphatidylcholine Lecithine への Methyl 基転移反応について. 興和医報 1970 : 26-9

4

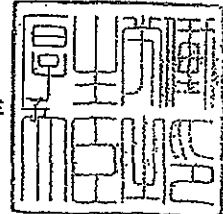
5



厚生労働省発食安1017第2号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチル-6-メチルピラジンとしての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

2-エチル-6-メチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：2-エチル-6-メチルピラジン¹

主成分：2-エチル-6-メチルピラジン

2-ethyl-6-methylpyrazine

[CAS 番号：13925-03-6]

2-エチル-5-メチルピラジン

2-ethyl-5-methylpyrazine

[CAS 番号：13360-64-0]

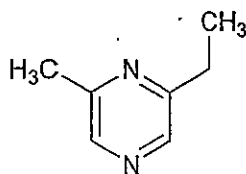
参考：2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物

Mixture of 2-ethyl-6-methylpyrazine and 2-ethyl-5-methylpyrazine

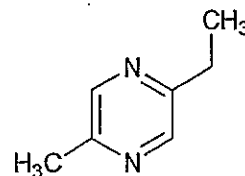
[CAS 番号：36731-41-6]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：2-エチル-6-メチルピラジン



2-エチル-5-メチルピラジン



¹JECFA では2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物に対して「2-エチル-6-メチルピラジン」と称しており、食品安全委員会においても添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」は混合物（CAS 番号：36731-41-6）について食品健康影響評価を実施したことから、本品目については「2-エチル-6-メチルピラジン」の名称で指定を行うこととした。

なお、「2-エチル-5-メチルピラジン」は単一成分として国際的に流通しており、日本では国際汎用香料として食品健康影響評価が行われ、着香の目的で使用されている範囲において安全性の懸念がないとの結論に基づき添加物香料として指定されている。

分子式及び分子量：

$C_7H_{10}N_2$ 122.17

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

「2-エチル-6-メチルピラジン」は、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びカシューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である。欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年12月6日付け厚生労働省発食安1206第1号により食品安全委員会あて意見を求めた2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成22年12月21日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成23年3月31日付け府食第274号で通知されている。

評価結果：2-エチル-6-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT(Per Capita intake Times Ten)法による米国及び欧州の推定年間使用量から算出される一人一日あたりの推定摂取量は、 $0.4\mu\text{g}$ である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ $0.4\mu\text{g}$ になると推定される。

7. 新規指定について

2-エチル-6-メチルピラジンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

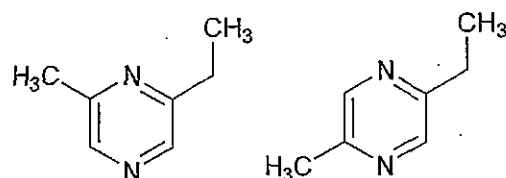
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

2-エチル-6-メチルピラジン

2-Ethyl-6-methylpyrazine



C₇H₁₀N₂

分子量 122.17

Mixture of 2-ethyl-6-methylpyrazine and 2-ethyl-5-methylpyrazine [36731-41-6]

定義 本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物である。

含量 本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C₇H₁₀N₂)の合計量として95.0%以上を含む。

性状 本品は、無～微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

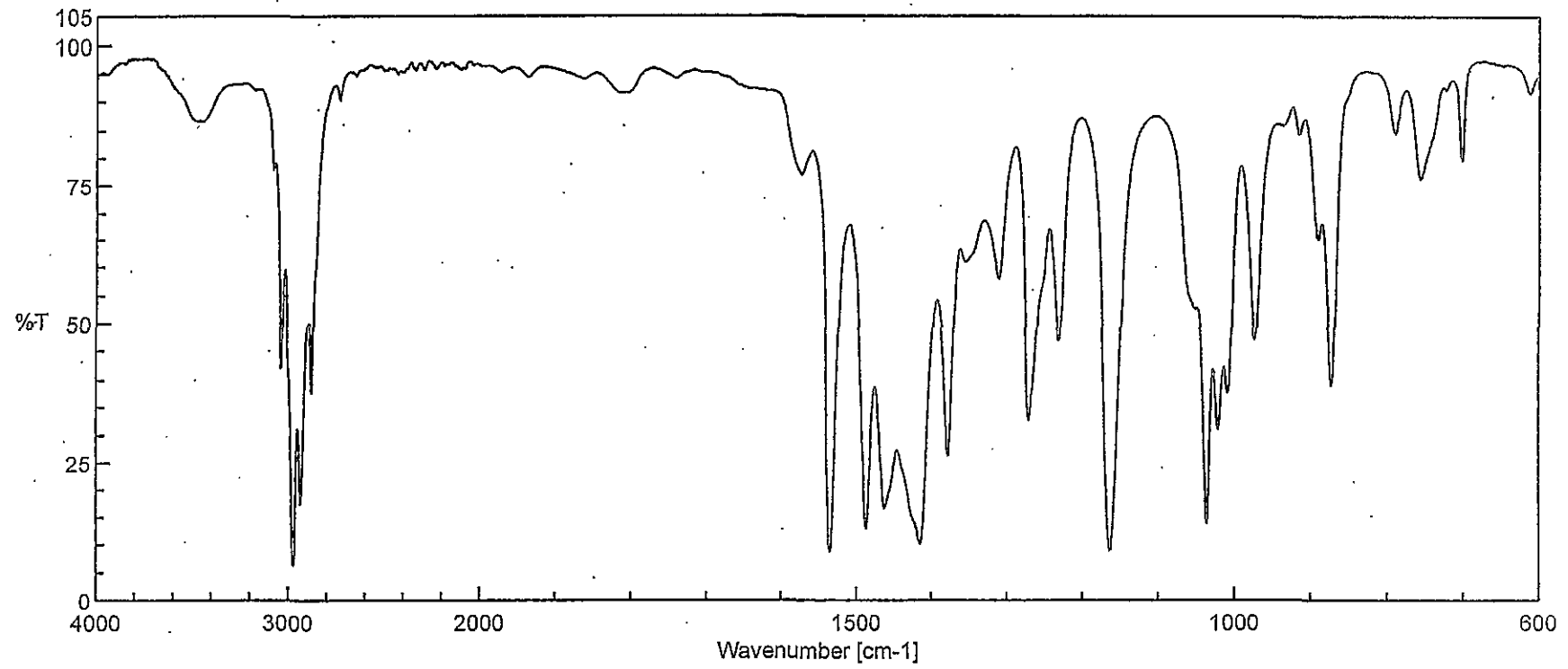
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.502$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.960 \sim 0.973$

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

2-エチル-6-メチルピラジン

参照赤外吸収スペクトル



2-エチル-6-メチルピラジンに係る成分規格等の設定根拠

名称、構造式、化学名、CAS 番号及び定義

本品目の名称は「2-エチル-6-メチルピラジン」としたが、流通品は2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物であることを考慮して、両成分の構造式を示し、両成分の混合物の化学名及びCAS番号「36731-41-6」とした。また定義において、両成分の混合物であることを記載した。

なおJECFAでは両成分の混合物に対し「2-エチル-6-メチルピラジン」と称するとともに、2-エチル-6-メチルピラジンのCAS番号「13925-03-6」を採用している。

含量

JECFAは「2-エチル-5-メチルピラジンと2-エチル-6-メチルピラジンの異性体合計95%以上」を規格値としている。欧米で香料として市販されている2社2製品について、9社で分析を行ったところ、2-エチル-6-メチルピラジンは54.5~66.3% (平均値59.0%)、2-エチル-5-メチルピラジンと2-エチル-6-メチルピラジンの合計は99.1%~100% (平均値99.6%)であった。以上のことより、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C₇H₁₀N₂)の合計量として95.0%以上を含む」とした。

性状

JECFAは「焼いた芋の様な臭気の無~微黄色液体」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「本品は、無~微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFAは確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFAは「1.487~1.497 (20℃)」としている。欧米で香料として市販されている2社2製品を9機関で分析した結果、1.497~1.498、平均1.497 (20℃)であった。また、第2成分である2-エチル-5-メチルピラジンの分析結果は1.496 (20℃) (含量96.7%)であり、JECFA及び我が国の規格値は「1.491~1.501 (20℃)」(中央値1.496)である。2-エチル-6-メチルピラジンの屈折率は2-エチル-5-メチルピラジンよりわずかに大きい程度と考えられることから、本規格案は製品の平均値(1.497)を中央値とし「 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.502$ 」とした。
- (2) 比重 JECFAは「0.967~0.980 (25/25℃)」としている。欧米で香料として市販されている2社2製品を9機関で分析した結果、0.964~0.967、平均0.967

(25/25℃)であった。また、第2成分である2-エチル-5-メチルピラジンの比重は0.965(25/25℃)(含量96.7%)であり、JECFA及び我が国の規格値は「0.960-0.970(25/25℃)」である。2-エチル-6-メチルピラジンの比重は2-エチル-5-メチルピラジンよりわずかに大きい程度と考えられることから、本規格案は製品の平均値(0.967)を中央値とし「 $d_{25}^{25} = 0.960 \sim 0.973$ 」とした。

定量法

JECFAはGC法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてもGC装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でもGC法を採用することとした。

「2-エチル-6-メチルピラジン」の沸点は80℃/50mmHg(約167℃/760mmHg)であることから、香料試験法の9.香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

なお、既指定香料の「2-エチル-5-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンのピークを分離させるために極性カラムを用いたが、「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの合計量を求めることから、カラムの種類は規定しないこととした。

JECFAでは設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFAは、「水、有機溶剤に溶ける」、「エタノールへの溶解性：室温で混和する」としている。しかしながら、本規格案ではIRによる確認試験、含量、純度試験として屈折率・比重を規定しており、「溶解性」の必要性は低いと判断し、採用しないこととした。

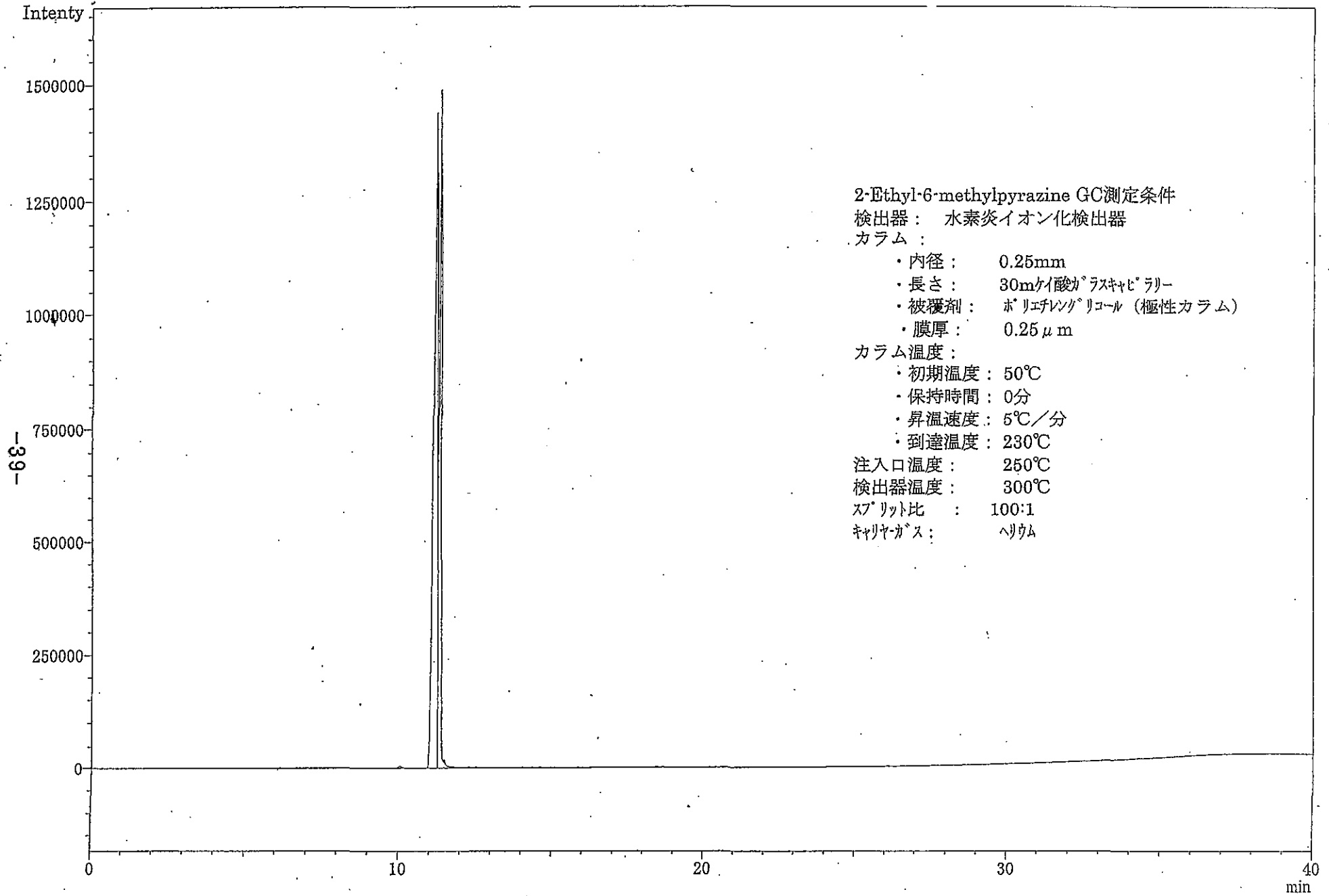
沸点

沸点の規格をJECFAは「80℃/50mmHg」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理はGC法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2-エチル-6-メチルピラジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C ₇ H ₁₀ N ₂)の合計量として95.0%以上を含む。	95%以上(2-Ethyl-5-methylpyrazineと2-Ethyl-6-methylpyrazineの合計)
性状		本品は、無～微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	焼いた芋の様な臭気の無～微黄色液体
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.492～1.502(20°C)	1.487～1.497(20°C)
	比重	0.960～0.973(25/25°C)	0.967～0.980(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水, 有機溶剤に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	室温で混和する。
沸点		(設定せず)	80°C/50mmHg (約167°C/760mmHg)
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)



2-Ethyl-6-methylpyrazine GC測定条件

検出器： 水素炎イオン化検出器

カラム：

- ・内径： 0.25mm
- ・長さ： 30mケイ酸ガラスキャピラリー
- ・被覆剤： ポリエチレングリコール (極性カラム)
- ・膜厚： 0.25 μ m

カラム温度：

- ・初期温度： 50°C
- ・保持時間： 0分
- ・昇温速度： 5°C/分
- ・到達温度： 230°C

注入口温度： 250°C

検出器温度： 300°C

スプリット比： 100:1

キャリアガス： ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成22年12月6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年12月9日	第359回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成22年12月21日	第91回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年1月20日 ～平成23年2月18日	第363回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年3月31日	第376回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
稲山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



府食第274号

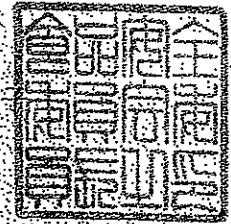
平成23年3月31日

厚生労働大臣

細川 律夫 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年12月6日付け厚生労働省発食安1206第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

2-エチル-6-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

2-エチル-6-メチルピラジン

2011年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 主成分の名称、分子式、分子量及び構造式	4
(1) 2-エチル-6-メチルピラジン	4
(2) 2-エチル-5-メチルピラジン	4
3. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 遺伝毒性	5
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
(3) その他(参考)	5
2. 反復投与毒性	5
3. 発がん性	6
4. その他	6
5. 摂取量の推定	7
6. 安全マージンの算出	7
7. 構造クラスに基づく評価	7
8. JECFA における評価	7
III. 食品健康影響評価	7
別紙：香料構造クラス分類(2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジン)	8
参照	9

<審議の経緯>

2010年12月6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(厚生労働省発食安1206第1号)、関係書類の接受

2010年12月9日 第359回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年12月21日 第91回添加物専門調査会

2011年1月20日 第363回食品安全委員会(報告)

2011年1月20日から 2011年2月18日まで 国民からの御意見・情報の募集

2011年3月24日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2011年3月31日 第376回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」（CAS番号：36731-41-6（2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物として））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。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

食品安全委員会として、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（400,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.4 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

1. 評価対象品目の概要

1. 用途 香料

2. 主成分の名称、分子式、分子量及び構造式

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンとの混合物であるとされている。（参照1）

(1) 2-エチル-6-メチルピラジン

和名：2-エチル-6-メチルピラジン

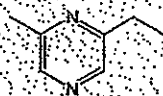
英名：2-Ethyl-6-methylpyrazine

CAS 番号：13925-03-6

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



(参照1、2)

(2) 2-エチル-5-メチルピラジン

和名：2-エチル-5-メチルピラジン

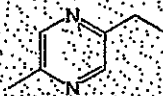
英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：13360-64-0

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



(参照1、2)

3. 評価要請の経緯

2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及び缶チューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である（参照3）。添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照1、2）。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives；FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU（欧州連合）諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康

影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%)についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli* WP2uvrA)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate(2-エチル-6-メチルピラジンとして4 mg/plate))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照1、5、6、7、8、9)

(2) 染色体異常を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告(2005b)によれば、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%)についてのCHL/U(チャイエーズ・ハムスター肺由来培養細胞株)を用いた染色体異常試験(最高用量1.2 mg/mL(10 mM)(2-エチル-6-メチルピラジンとして0.9 mg/mL(7 mM)))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照1、6、7、10、11、12)

(3) その他(参考)

本品目の一成分である2-エチル-5-メチルピラジン(純度99.3%)についての細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験がガイドラインに規定された最高用量まで実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照13、14)

以上のとおり、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2005c、2010)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%)(0、0.034、0.343、3.43 mg/kg体重/日(2-エチル-6-メチルピラジンとして0、0.026、0.262、2.62 mg/kg体重/日))を90日間反復強制経口投与する試験が実施されている。その

結果、血液学的検査では、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雄で好塩基球比の高値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、白血球数に異常はなく、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。血液生化学的検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌で γ -GTP 及びトリグリセリドの高値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、他の関連する項目で異常値がみられないこと及び当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性変化ではないとしている。尿検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雄で結晶出現頻度の低下がみられたとされている。これについて、試験担当者は、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性変化ではないとしている。また、0.034 mg/kg 体重/日投与群の雄でたん臼の低値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。眼科学的検査では、投与期間最終週に対照群及び 0.343 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水晶体微粒混濁又は水晶体眼局性混濁がみられたとされている。これについて、試験担当者は、投与開始前にも観察されていたことから毒性変化ではないとしている。器官重量については、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺の絶対重量の高値が認められたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。剖検では、0.034 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に片側腎の腎盂拡張がみられたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量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変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験の NOEL を、本試験の最高用量である 3.43 mg/kg 体重/日としている。(参照 1、6、7、15)

食品安全委員会としては、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた γ -GTP 及びトリグリセリドの高値並びに雄にみられた尿の結晶出現頻度の低下については、関連する項目の異常並びに臓器及び組織の変化がみられないこと、かつ、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから、被験物質の投与に関連した変化ではないと判断した。そのほかみられた変化についても、試験担当者の判断を妥当と判断した。以上より、食品安全委員会として、本試験における NOAEL を 3.43 mg/kg 体重/日 (2-エチル-6-メチルピラジンとして 2.62 mg/kg 体重/日) と評価した。

3. 発がん性

評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又はそれらの混合物について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 1)

4. その他

評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又はそれらの混合物について、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

5. 摂取量の推定

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する。JECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による米国及び欧州の推定年間使用量から算出される一人一日あたりの推定摂取量は、0.4 µgである（参照2、1.6）。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから（参照1.7）、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.4 µgになると推定される。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL 8.43 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量（0.4 µg/人/日）を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量（0.000008 mg/kg体重/日）とを比較し、安全マージン400,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、ともに構造クラスIIに分類される。これらの物質の体内動態についての直接の知見はないが、ピラジン環の5位又は6位のメチル基はカルボン酸に、2位のエチル基は2級アルコールにそれぞれ酸化されると推定される。これらの代謝産物は、そのまま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合を受けた後に、排泄されると推定される。2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される。（参照1、1.6、1.8、1.9）

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」をピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は構造クラスIIの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。（参照1.6）

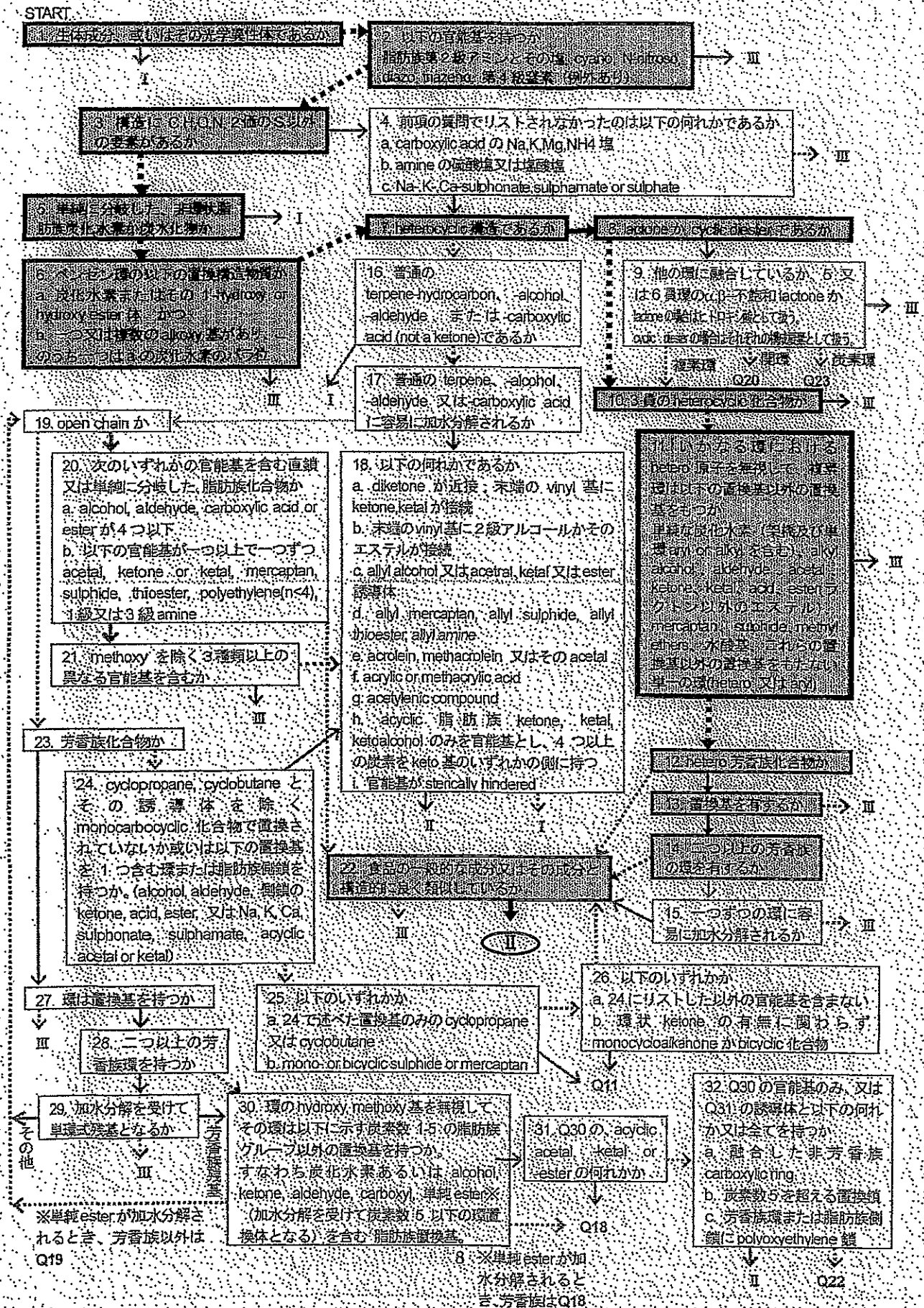
III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は構造クラスIIに分類され、その安全マージン（400,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.4 µg/人/日）が構造クラスIIの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジン)

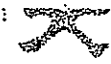
YES → , NO →



<参照>

1. 2-エチル-6-メチルピラジンの概要 (要請者作成資料).
2. RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Nov. 2010). (未公表)
3. Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Nov. 2010). (未公表)
4. 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成15年11月4日).
5. (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成17年度国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験, -2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験- (厚生労働省委託試験), 2005a.
6. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課, 添加物2-エチル-5-メチルピラジン (国際汎用香料) に関する追加資料 (評価依頼に際し提出した資料の誤りについて), 平成21年9月18日.
7. Pyrazine Specialties, Inc., Material specification sheet (product No. 726M, mixture of 2-ethyl-5-methylpyrazine & 2-ethyl-6-methylpyrazine), 2010. (未公表)
8. (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験) (訂正書番号: M-05-084-No.1), 2010年12月10日.
9. (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 陳述書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験) (試験番号: M-05-084), 2010年12月10日.
10. (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成17年度国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験, -2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験- (厚生労働省委託試験), 2005b.
11. (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハム

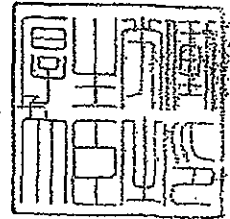
- スター培養細胞を用いる染色体異常試験) (訂正書番号: G-05-047-No.1), 2010年12月10日.
- 12 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 陳述書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験) (訂正書番号: G-05-047), 2010年12月10日.
 - 13 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について, 2-エチル-5-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験, Exp.No.8814 (079-250) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 14 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成16年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について, 2-エチル-5-メチルピラジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験, Exp.No.8815 (079-251) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 15 三菱化学メディエンス(株) (旧名称: (株)三菱化学安全科学研究所), 平成17年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について, 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験, 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験), 最終報告書 (再修正版), 2005c, 2010 (再修正).
 - 16 Pyrazine derivatives. In WHO (ed.), Food Additives Series 48, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002.
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
 - 17 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成14年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査), 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者: 米谷民雄)」), 平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月.
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
 - 18 2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料).
 - 19 Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99.



厚生労働省発食安1017第3号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. トリメチルアミンの添加物としての指定の可否について
2. トリメチルアミンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第3号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. トリメチルアミンの添加物としての指定の可否について
2. トリメチルアミンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

トリメチルアミンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

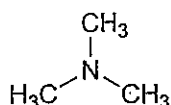
1. 品目名：トリメチルアミン

Trimethylamine

[CAS 番号：75-50-3]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$\text{C}_3\text{H}_9\text{N}$ 59.11

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

トリメチルアミンは、するめいか、脂肪分の少ない魚（にしん、ぼら、かたくちいわし等）の塩蔵品等の加工品、すずき等の生魚、乾燥ヤマドリダケ等の食品中に存在する成分である。欧米では、スナック菓子、焼菓子、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成21年11月26日付け厚生労働省発食安1126第8号により食品安全委員会あて意見を求めたトリメチルアミンに係る食品健康影響評価については、平成21年12月15日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年7月29日付け府食第588号で通知されている。

評価結果：トリメチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 52 μg 及び 153 μg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、およそ 52 μg から 153 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 0.225 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

トリメチルアミンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

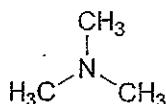
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

トリメチルアミン

Trimethylamine

C₃H₉N

分子量 59.11

Trimethylamine [75-50-3]

含 量 本品は、トリメチルアミン (C₃H₉N) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色の気体で、特有のにおいがある。

確認試験 定量法を準用して試験を行うとき、主ピークのマススペクトルに、分子イオンピーク(*m/z* 59)、基準ピーク(*m/z* 58) 及びフラグメントピーク(*m/z* 15, *m/z* 30 及び *m/z* 42)を認める。

定 量 法 0~4 °Cに冷却した水 1mL に-20°Cに冷却した本品 0.1g を加えて溶かし、次の操作条件により定量する。ただし、検液注入後、0~40 分の間に見える水由来のピークを除いたピーク面積の総和を 100 とし、それに対する被検成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。

操作条件

検出器 質量分析計(電子衝撃イオン化法)

走査質量範囲 *m/z*10.00~300.00

カラム 内径 0.25~0.53mm, 長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィ用ジメチルポリシロキサン又はポリエチレングリコールを 0.25~1μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50°Cで5分間保持し、その後毎分5°Cで、230°Cまで昇温する。

注入口温度 125~175°C

インターフェース温度 カラムの最高使用温度(230°C)~最高使用可能温度

注入方式 スプリット(30 : 1~250 : 1)。ただし、いずれの成分もカラムの許容量を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム

流量 被検成分のピークが 3~20 分の間に見えるように調整する。

トリメチルアミンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「98%以上」、FCC は「98.0%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無色の気体；低濃度で刺激のある魚様臭気」、FCC は「気体；刺激臭、魚臭、アンモニア臭」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色の気体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

FCC では確認試験を設定していないが、JECFA では確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用している。しかしながら香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。また、我が国では、香料の確認試験法として赤外吸収スペクトル測定法(IR)を採用しているが、本品は気体であるため、IR として気体セルを使用した気体試料測定法を採用することになるが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて気体セルは広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。一方、本品は気体であるが、水可溶であることから、ガスクロマトグラフ質量分析法(GC-MS)が適している。実際に NMR でトリメチルアミンと確認できた物質の MS スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている MS スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では GC-MS を採用することとした。

定量法

トリメチルアミンに混入する可能性の高い化合物として想定されるのはアンモニアである。アンモニアは、炭素を持たないため、水素炎イオン化検出器では検出できない。熱伝導度検出器では検出可能であるが、汎用検出器でないため分析できない機関もある。一方、JECFA、FCC ともに GC 法による含量測定を規定しており、検出器として質量分析計の使用を認めている。トリメチルアミンについては、確認試験に GC-MS を採用したことから、定量法にも GC-MS を用いることとした。測定法について JECFA では記載はなく、FCC では安定な溶媒に溶解して測定を行っている。本規格案では測定の上易さを考慮し、 -20°C で液化させた本品を沸点以下($3\sim 4^{\circ}\text{C}$)の $0\sim 4^{\circ}\text{C}$ に冷却した水 1mL に加え、約 10% 水溶液を作成し測定するとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目
純度試験

比重

FCC では設定されていないが JECFA では「0.667~0.675 (4/4°C)」としている。本品は沸点が 3~4°C のため香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて広く使われている振動密度計での測定は不可能と思われるため、採用しないこととした。

溶解性

FCC では設定されていないが、JECFA では、「溶解性：水、エーテルに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では GC-MS による確認試験、GC 法による含量を規定しており、また本品が気体であることから「溶解性」の必要性は低いいため、採用しないこととした。

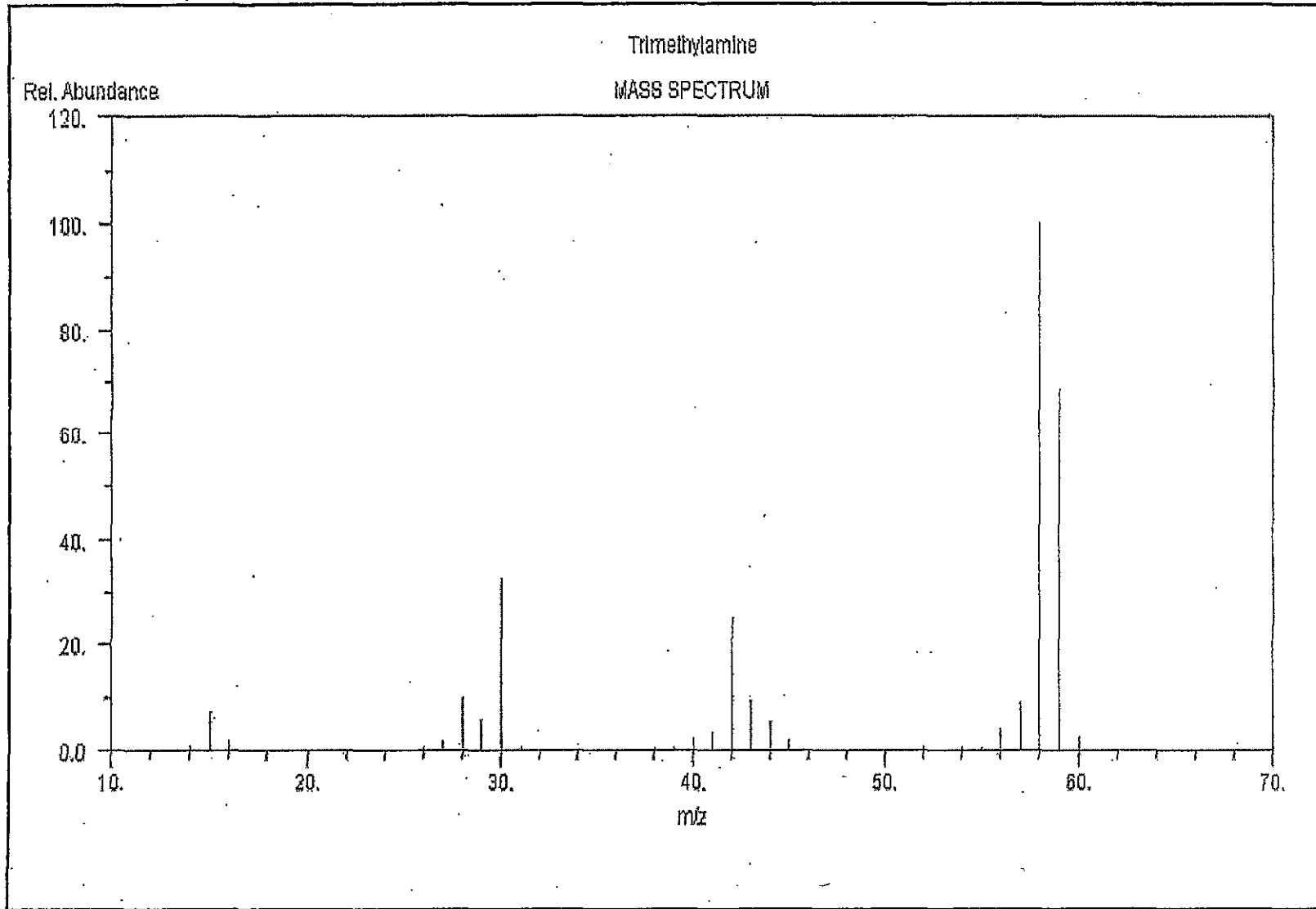
沸点

沸点の規格を JECFA では「3~4°C」、FCC では「2.9°C」としている。本品は工業的に高純度製造法が確立されており、また常温で気体である。その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「トリメチルアミン」の規格対比表

		規格案	JECFA	FCC
含量		98.0%以上	98%以上	98.0%以上
性状		本品は、無色の気体で、特有のにおいがある。	無色の気体；低濃度で刺激のある魚様臭気	気体；刺激臭、魚臭、アンモニア臭
確認試験		GC-MS法	NMR法(参照スペクトル法)	—
純度試験	比重	(設定せず)	0.667~0.675(4/4°C)	—
溶解性		(設定せず)	水、エーテルに溶ける。	—
エタノールへの溶解性		(設定せず)	溶ける。	—
沸点		(設定せず)	3~4°C	2.9°C
定量法		GC-MS法、10%水溶液	GC法	GC法(安定溶媒に溶解)

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成21年11月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成21年12月3日	第312回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成21年12月15日	第81回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年1月7日 ～平成22年2月5日	第315回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年7月29日	第342回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長

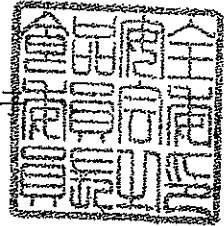


府 食 第 5 8 8 号
平成 2 2 年 7 月 2 9 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 1 年 1 1 月 2 6 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 1 1 2 6 第 8 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ト リ メ チ ル ア ミ ン に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

記

ト リ メ チ ル ア ミ ン は 、 食 品 の 着 香 の 目 的 で 使 用 す る 場 合 、 安 全 性 に 懸 念 が な い と 考 え ら れ る 。

添加物評価書

トリメチルアミン

2010年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 反復投与毒性.....	4
2. 発がん性.....	5
3. 生殖発生毒性.....	5
4. 遺伝毒性.....	6
5. その他.....	6
6. 摂取量の推定.....	6
7. 安全マージンの算出.....	7
8. 構造クラスに基づく評価.....	7
9. JECFAにおける評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
<別紙：香料構造クラス分類（トリメチルアミン）>.....	8
<参照>.....	9

<審議の経緯>

2009年11月30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（厚生労働省発食安1126第8号）、関係書類の
接受
2009年12月3日 第312回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年12月15日 第81回添加物専門調査会
2010年1月7日 第315回食品安全委員会（報告）
2010年1月7日から 2010年2月5日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年7月27日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年7月29日 第342回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

要 約

食品の香料に使用される添加物「トリメチルアミン」(CAS 番号: 75-50-3) 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。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、構造クラス I に分類され、安全マージン (10,000~40,000) は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (52~153 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

トリメチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：トリメチルアミン

英名：Trimethylamine、*N,N*-Dimethylmethanamine

CAS 番号：75-50-3 (参照1)

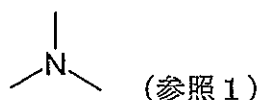
3. 分子式

C₃H₉N (参照1)

4. 分子量

59.11 (参照1)

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

トリメチルアミンは、するめいか、脂肪分の少ない魚（にしん、ぼら、かたくちいわし等）の塩蔵品等の加工品、すずき等の生魚、乾燥ヤマドリダケ等の食品中に存在する成分である（参照2）。欧米では、スナック菓子、焼菓子、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照1）。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合（EU）諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、香料の成分として、トリメチルアミンについて評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」（平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知）にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理を行っている。（参照3）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

4週齢のSDラット（各群雄5～6匹）にトリメチルアミン（0、0.08、0.16、0.31、

0.62% ; 0、80、160、310、620 mg/kg 体重/日¹⁾ を 84 日間混餌投与したところ、310 mg/kg 体重/日群以上で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査においては、620 mg/kg 体重/日群で、精囊腺の著しい萎縮及び重量の減少、精囊腺の分泌顆粒の減少、前立腺の腺管虚脱及び分泌物の減少が認められた。その他、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。原著論文の著者らは、これらの結果より NOAEL を 0.16% (160 mg/kg 体重/日) としている。(参照 4)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を 0.16% (160 mg/kg 体重/日) と評価した。

9 週齢の SD ラット (各群雌雄各 13 匹) にトリメチルアミン (0、8、40、200 mg/kg 体重/日) を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配終了後 14 日間の連続 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間、交配期間中最長 14 日間及び哺育 4 日まで (交尾後分娩の認められなかった雌については妊娠 24 日相当まで) (交尾しなかった雌は連続 54 日間)、強制経口投与 (胃内挿管) した反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験では、200 mg/kg 体重/日群の雄に 2 例、雌に 1 例の死亡が認められた。一般状態では、200 mg/kg 体重/日群で雌雄ともに異常呼吸音及び投与直後の流涎がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日群の雌雄の前胃において、炎症性細胞浸潤を伴った扁平上皮過形成並びに粘膜下組織に水腫および肉芽の形成が認められ、一部の動物には粘膜のびらん、潰瘍及び出血も認められた。また、雄の途中死亡例には、上記の変化に加え、十二指腸及び空腸の粘膜上皮にうっ血、盲腸の粘膜下組織に好中球浸潤を伴う水腫が認められた。その他、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量において毒性学的意義のある変化はみられなかった。以上より、試験担当者は、一般毒性に関して NOAEL を 40 mg/kg 体重/日としている。(参照 5)

食品安全委員会としても、本試験における一般毒性に係る NOAEL を 40 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

3. 生殖発生毒性

9 週齢の SD ラット (各群雌雄各 13 匹) にトリメチルアミン (0、8、40、200 mg/kg 体重/日) を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配終了後 14 日間の連続 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間、交配期間中最長 14 日間及び哺育 4 日まで (交尾後分娩の認められなかった雌については妊娠 24 日相当まで) (交尾しなかった雌は連続 54 日間)、強制経口投与 (胃内挿管) した反復投与毒性・

¹⁾ JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	投餌量 (g/動物/日)	投餌量 (g/kg 体重/日)
ラット (若)	0.10	10	100

生殖発生毒性併合試験では、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、妊娠期間、分娩率及び産児数、出生率、出産児数、生後4日児生存率、性比並びに生児の体重及び形態において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。以上より、試験担当者は、生殖発生毒性は認められず、生殖発生毒性に対するNOAELを200 mg/kg 体重/日としている。(参照5)

食品安全委員会としても、本試験における生殖発生毒性に係るNOAELを200 mg/kg 体重/日と評価した。

4. 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 1 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照6)

細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照7)

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.591 mg/mL (10 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず構造異常誘発性が認められた。数的異常は代謝活性化系の有無にかかわらず認められなかったと報告されている。(参照8)

9週齢のICRマウス (各群雄5匹) への2日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 2,000 mg/kg 体重/日) では陰性の結果が報告されている。(参照9、10、11)

以上の結果から、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において代謝活性化系の有無にかかわらず構造異常が認められているが、代謝活性化系非存在下では疑陽性の範囲であった。代謝活性化系存在下でも10 mM又はそれに近い高用量のみでの反応であり、用量反応関係の立ち上がりが非常に急であること、培地のpHが高くなっていることを考え合わせると、強いものとは考え難い。さらに、高用量 (限界用量である2,000 mg/kg体重) まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であることから、本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

5. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

6. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ52 µg及び153 µgである(参照1、12)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照13)、我が国での本物質の推定摂取量は、およそ52 µgから153 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約0.225倍であると報告されている(参照14)。

7. 安全マージンの算出

反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験における一般毒性に係る NOAEL 40 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (52~153 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.001~0.003 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 10,000~40,000 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。生体内で、コリン等の代謝により生じている物質であり、ヒト尿中でも検出される。

本物質の属する第三級脂肪族アミンは、主にフラビン含有モノオキシゲナーゼにより代謝され、安定なアミノキシドに代謝されると推定される。ほとんどの動物種で本物質は速やかに吸収され、その代謝物であるトリメチルアミノキシドとして尿中に排泄される。本物質を投与されたラット及びモルモットにおいて、投与後に速やかに代謝され、尿中にトリメチルアミノキシドとして排泄されたとする報告がある。また、本物質を投与されたヒトにおいて、トリメチルアミノキシドに代謝され尿中に速やかに排泄されたとする報告がある。(参照 12、15、16)

9. JECFA における評価

JECFA は、本物質を脂肪族、芳香族のアミン及びアミドのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回るため、本物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 12)

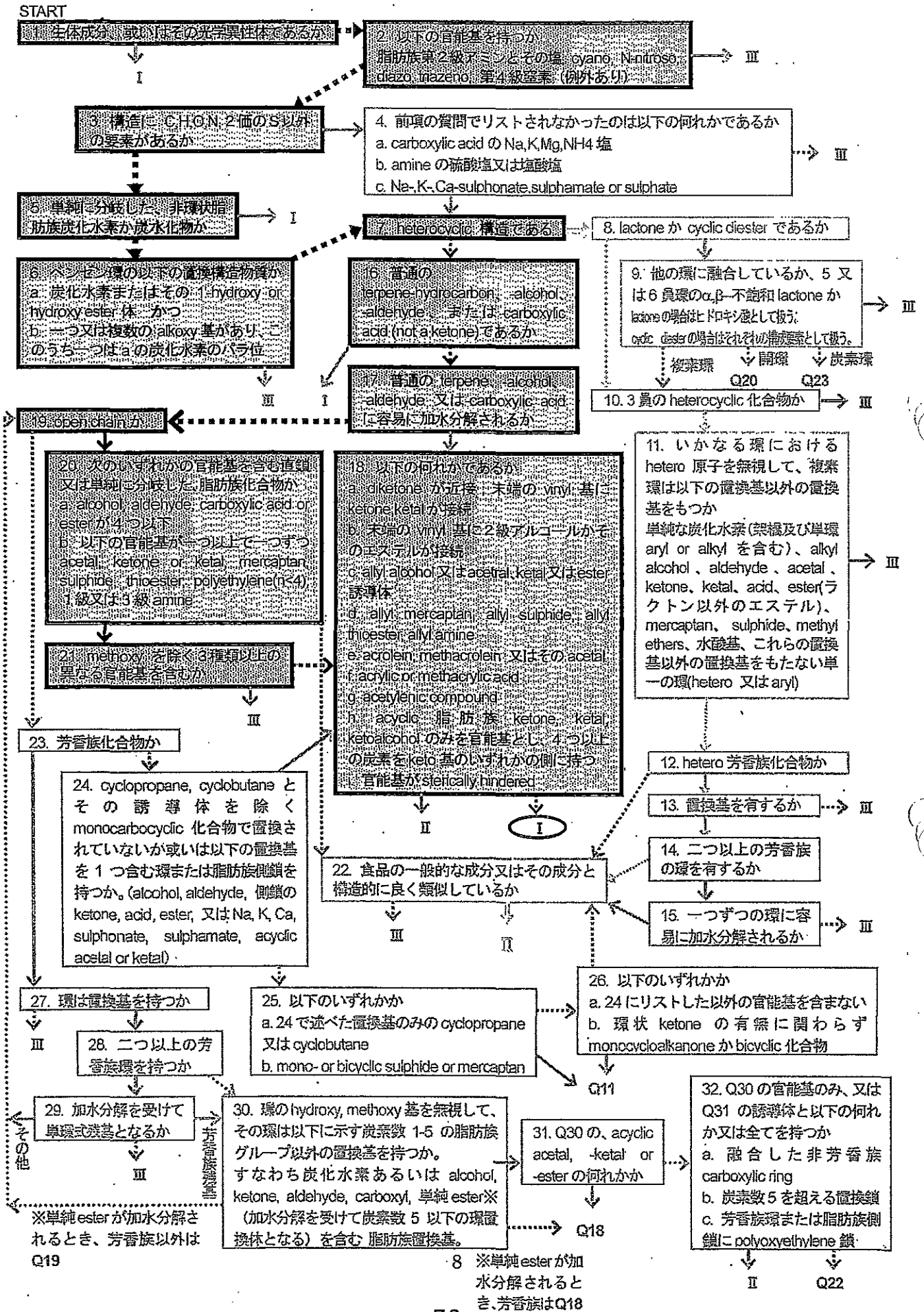
III. 食品健康影響評価

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照 3)により、構造クラス I に分類され、安全マージン (10,000~40,000) は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (52~153 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

トリメチルアミンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (トリメチルアミン)

YES: →, NO:→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Nov. 2009). (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Nov. 2009). (未公表)
- 3 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日) .
- 4 Amoore JE, Gumbmann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses and Flavour* 1978; 3(3): 307-17
- 5 (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, *N,N*-ジメチルメタンアミンのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験. 2000
- 6 National Toxicology Program website (website accessed in Nov. 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&endpointlist=SA&study%5Fno=599397&cas%5Fno=75%2D50%2D3&activetab=detailNational
- 7 (財)食品農医薬品安全性評価センター, *N,N*-ジメチルメタンアミンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生省委託試験). 2000
- 8 (財)食品農医薬品安全性評価センター, *N,N*-ジメチルメタンアミンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. 2000
- 9 (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, トリメチルアミンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 10 Sigma-Aldrich Japan KK: Certificate of analysis (PO NBR, 4500459711SAFC; product number, W324108-SPEC; product name, trimethylamine 25 wt.% solution in water; lot number, 07211KD).
- 11 被験物質トリメチルアミンの確認結果 (要請者作成資料) .
- 12 WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006)).
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 13 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香

料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査) 報告書.

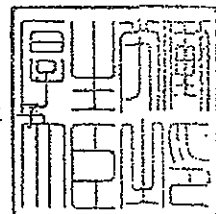
- 14 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 15 トリメチルアミンの構造クラス (要請者作成資料) .
- 16 Lowis S, Eastwood MA and Brydon WG: The influence of creatinine, lecithin and choline feeding on aliphatic amine production and excretion in the rat. *British Journal of Nutrition* 1985; 54: 43-51



厚生労働省発食安1017第4号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. *trans*-2-メチル-2-ブテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-メチル-2-ブテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第4号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. *trans*-2-メチル-2-ブテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-メチル-2-ブテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

trans-2-メチル-2-ブテナールの食品添加物の指定に関する部会報告書

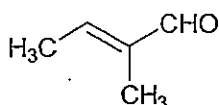
今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：*trans*-2-メチル-2-ブテナール¹*trans*-2-Methyl-2-butenal

〔CAS 番号：497-03-0〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₅H₈O 84.12

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

trans-2-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー等のきいちご類、パッションフルーツ、マウンテン・パパイヤ、たまねぎ、マルメロ等の食品中に存在し、また、牛肉等の加熱調理により生成する成分である。欧米において、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、チューインガム等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

¹ JECFA は、添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」（CAS 番号：1115-11-3（2-メチル-2-ブテナールとして））について、*cis*-体か *trans*-体かを区別せずに安全性評価を行っているが、国際的に汎用されている添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」を入手し、分析したところ、*trans*-体が主成分であることが判明した。食品安全委員会は、*trans*-2-メチル-2-ブテナール（CAS 番号：497-03-0）について食品健康影響評価を実施した。したがって我が国においては、本品目について「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の指定を行うこととし、CAS 番号についても、JECFA は 2-メチル-2-ブテナールの「1115-11-3」を採用しているが、我が国においては *trans*-2-メチル-2-ブテナールの「497-03-0」とした。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 23 年 1 月 4 日付け厚生労働省発食安 0104 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めた *trans*-2-メチル-2-ブテナールに係る食品健康影響評価については、平成 23 年 1 月 18 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 23 年 4 月 21 日付け府食第 325 号で通知されている。

評価結果：*trans*-2-メチル-2-ブテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1982 年の米国及び 1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 1.2 μg 及び 0.7 μg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.7 μg から 1.2 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量 (3,870.9 kg/総人口/年) は、1982 年の添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の約 600 倍であると推定される。

7. 新規指定について

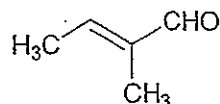
trans-2-メチル-2-ブテナールを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

（使用基準案）

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

（成分規格案）

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。）

trans-2-メチル-2-ブテナール*trans*-2-Methyl-2-butenal*(E)*-2-Methyl-2-butenalC₅H₈O

分子量 84.12

(2E)-2-Methylbut-2-enal [497-03-0]

含 量 本品は、*trans*-2-メチル-2-ブテナール (C₅H₈O) 97.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.445 \sim 1.450$

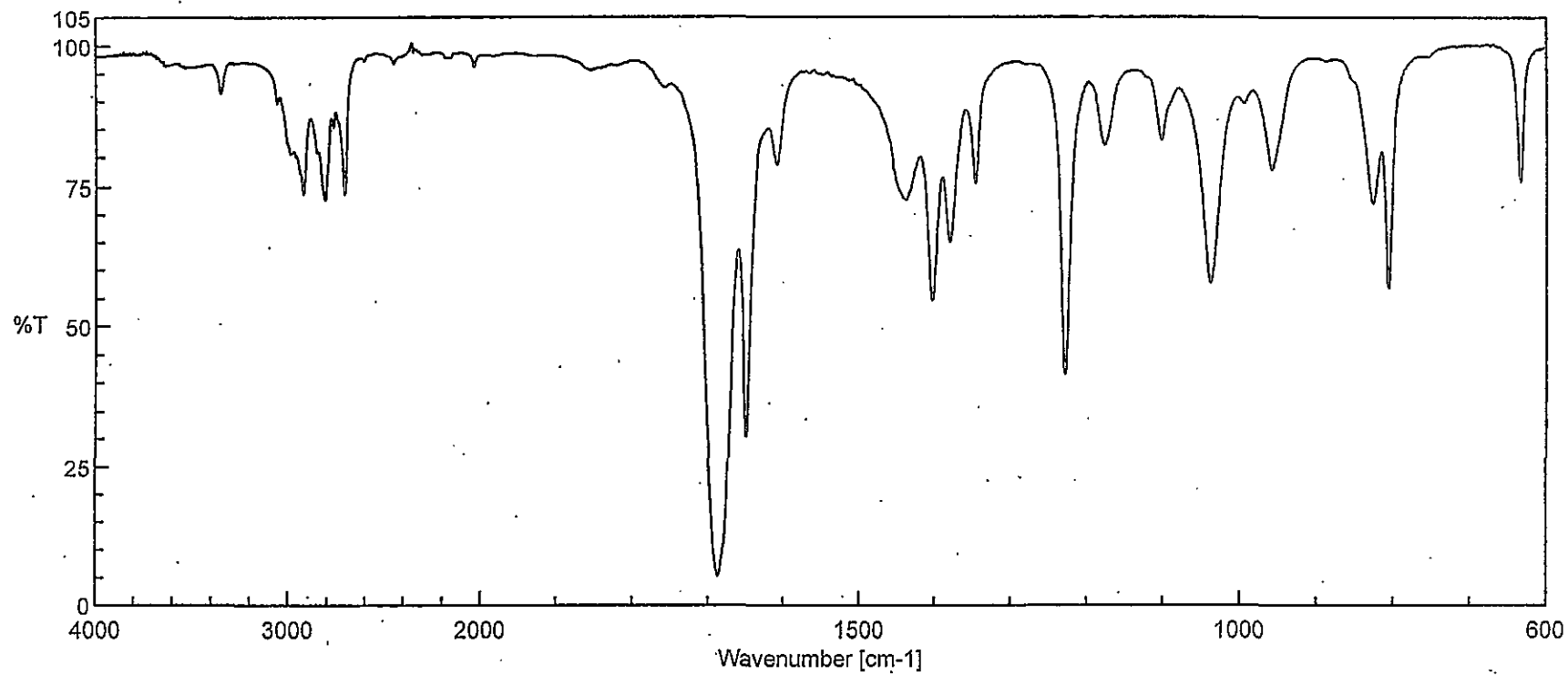
(2) 比重 $d_4^{20} = 0.866 \sim 0.873$

(3) 酸価 3.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 本品のアセトン溶液 (1→10) を検液とし、香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは内径 0.25~0.53mm、長さ 50~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.5~1 μ m の厚さで被覆したものをを用い、カラム温度は、50°Cで 15 分間保持し、その後毎分 10°Cで昇温し、230°Cに到達後、27 分間保持し、流量は、被検成分のピークが 10~30 分間に現れるように調整する。検液注入後、0~60 分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する被検成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。

trans-2-メチル-2-ブテナール

参照赤外吸収スペクトル



trans-2-メチル-2-ブテナールに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は 2-メチル-2-ブテナールとして「99%以上」を規格値としている。欧米で香料として市販されている 1 製品を 8 機関で分析した結果、2-メチル-2-ブテナールとして、98.9～100.0%、平均 99.6%であった。この JECFA 規格を満たす製品について、4 社で *trans* 体と *cis* 体が分離する条件で分析した場合には、*trans*-2-メチル-2-ブテナールの含量は 98.1～99.0%であった。また、主な不純物は、GC/MS により *cis*-2-メチル-2-ブテナール (1～2%)、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシド (0.1～0.4%) と同定された。なお、*trans*-2-メチル-2-ブテナールはアルデヒドであり、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドは酸化により容易に生成する。本規格案では、市販品を考慮し、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「*trans*-2-メチル-2-ブテナールとして、97.0%以上」を採用した。

性状

JECFA は「無色の液体；鋭く強いグリーンのエーテル様香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では 2-メチル-2-ブテナールの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)、赤外吸収スペクトル測定法(IR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR で *trans*-2-メチル-2-ブテナールと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.445～1.450 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.445 \sim 1.450$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.868～0.873 (20/20℃)」としている。欧米で香料として使用されている 1 製品について、8 機関で分析した結果、0.867～0.868、平均 0.868 (20/20℃) であった。本品は酸化されやすく *trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドが生成すると比重は大きくなると思われる。また試薬会社の規格値は和光純薬 (純度規格 97.0%以上) では密度 0.864～0.871 g/mL at 20 °C (比重 0.866～0.873 (20/20℃))、東京化成 (純度規格 95.0%以上) では比重 0.8680～0.8720 であった。これらのことより JECFA 規格では、高純度品が規格から外れる可能性があることから、本規格案は市販品を考慮し、「 $d_{20}^{20} = 0.866 \sim 0.873$ 」とした。

- (3) 酸価 JECFA は規格値を「3 以下」としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「3.0 以下」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、*trans*-2-メチル-2-ブテナール(沸点 117~118°C)は、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により試験を行うと、*trans* 体、*cis* 体の分離が難しく、保持時間の関係から、不純物である *trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定できない可能性が懸念される。故に、*trans* 体と *cis* 体が分離し、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定できる条件を設定した。まず、*trans* 体と *cis* 体の分離のために、本品は液体香料であるが、希釈溶液を検液とした。なお、固体香料に用いていたエタノールではアセタールが生成するため、希釈溶媒はアセトンを用いた。また、操作条件(2)を基に、カラムの条件を絞り、カラム温度は 50°C で 15 分間保持し、その後毎分 10°C で昇温することとし、流量は被検成分のピークが 10~30 分の間に現れるように調整することとした。さらに、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定するために、測定時間を 60 分間とした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水にわずかに溶け、エーテル、ほとんどの油脂に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、含量、純度試験として屈折率・比重・酸価を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

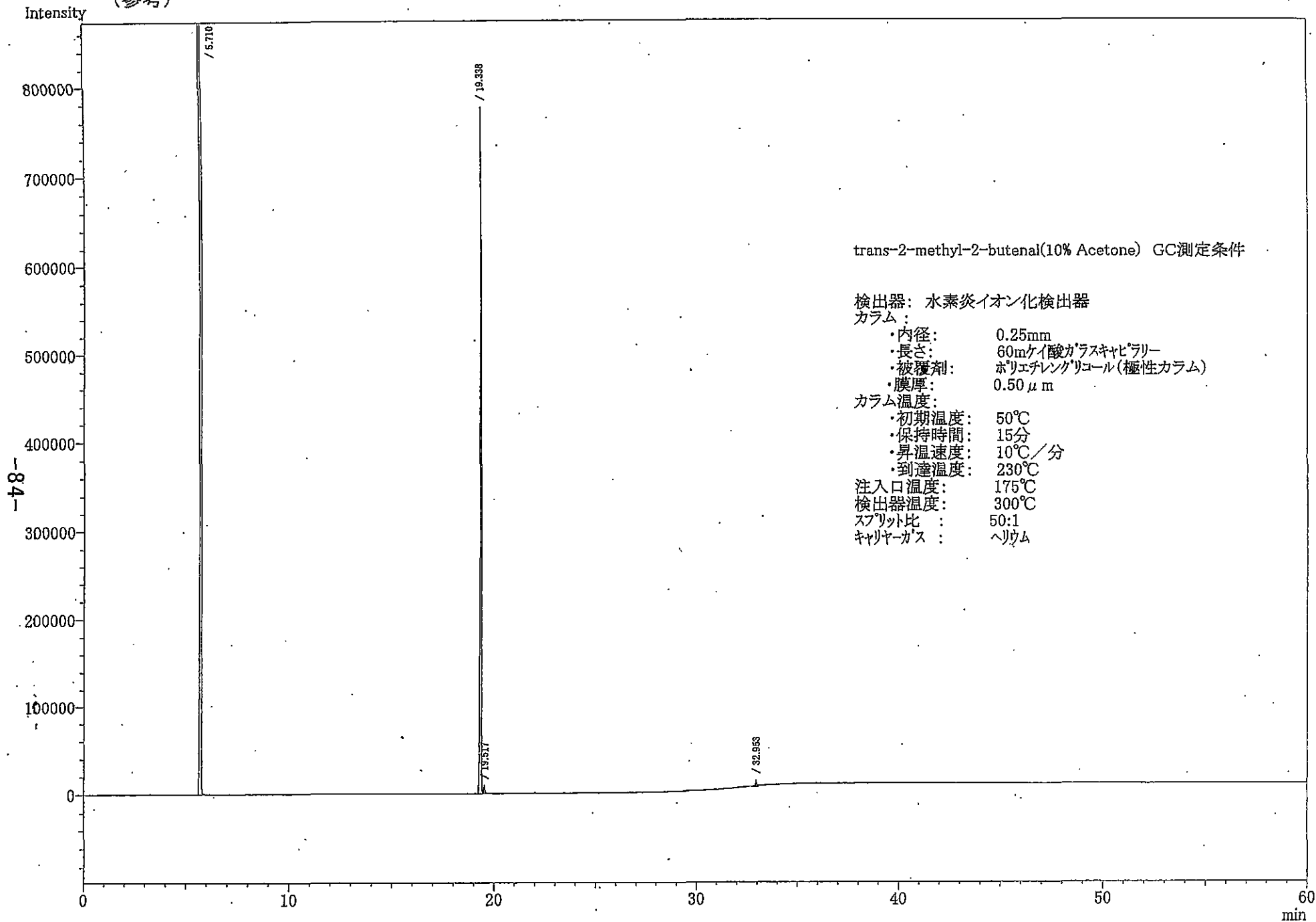
沸点

沸点の規格を JECFA は「117~118°C」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の規格対比表

		規格案	JECFA
品名		<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール	2-メチル-2-ブテナール
CAS番号		497-03-0	1115-11-3
含量		97.0%以上	99%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の液体；鋭く強いグリーンのエーテル様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR、IR(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.445~1.450(20°C)	1.445~1.450(20°C)
	比重	0.866~0.873(20/20°C)	0.868~0.873(20/20°C)
	酸価	3.0	3
溶解性		(設定せず)	水にわずかに溶け、エーテル、ほとんどの油脂に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	溶ける。
沸点		(設定せず)	117~118°C
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成23年1月4日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成23年1月6日	第361回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成23年1月18日	第92回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年2月3日 ～平成23年3月4日	第365回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年4月21日	第379回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



府食第325号

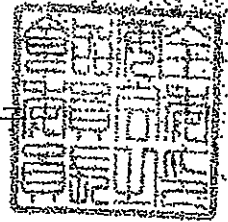
平成23年4月21日

厚生労働大臣

細川 律夫 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年1月4日付け厚生労働省発食安0104第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた *trans*-2-メチルー2-ブテナールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

trans-2-メチルー2-ブテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

trans-2-メチル-2-ブテナール

2011年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 遺伝毒性.....	5
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	5
(2) 染色体異常を指標とする試験.....	5
2. 反復投与毒性.....	6
3. 発がん性.....	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定.....	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFAにおける評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
別紙：香料構造クラス分類 (<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール).....	9
参照.....	10

<審議の経緯>

- 2011年 1月 4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（厚生労働省発食安 0104 第1号）、関係書類の接受
- 2011年 1月 6日 第361回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 1月 18日 第92回添加物専門調査会
- 2011年 2月 3日 第365回食品安全委員会（報告）
- 2011年 2月 3日から 2011年 3月 4日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 4月 21日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 4月 21日 第379回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」（CAS 番号：497-03-0（*trans*-2-メチル-2-ブテナールとして））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。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

食品安全委員会として、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は構造クラス I に分類され、その安全マージン（60,000～100,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.7～1.2 µg/人/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途
香料

2. 主成分の名称

和名：*trans*-2-メチル-2-ブテナール

英名：*(E)*-2-Methyl-2-butenal、*(E)*-2-Methylbut-2-enal

CAS 番号：497-03-0

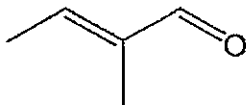
3. 分子式

C₅H₈O (参照1)

4. 分子量

84.12 (参照2)

5. 構造式



(参照1)

6. 評価要請の経緯

trans-2-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー等のきいちご類、パッションフルーツ、マウンテン・パパイヤ、たまねぎ、マルメロ等の食品中に存在し、また、牛肉等の加熱調理により生成する成分である(参照3)。欧米において、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」¹⁾は、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、チューインガム等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている(参照1)。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU(欧州連合)諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用

¹⁾ JECFAは、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」(CAS番号:1115-11-3(2-メチル-2-ブテナールとして))について、*cis*体か*trans*体を区別せずに安全性評価を行い、かつ、*cis*体及び*trans*体の合計で99%以上(GC/FIDピークエリア)という純度規格を設定している。他方、評価要請者によれば、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」を入手し、分析したところ、*trans*体であることが判明したとされている。以上より、評価要請者は、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」について我が国での添加物指定を行うに当たり、*trans*体として成分規格を設定することとし、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」¹⁾として食品健康影響評価の依頼を行うこととしたとしている。

基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli* WP2 *uvrA*)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate)が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらずTA100においてのみ陽性であったが、その他の菌株では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照5、6、7)

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについての細菌(*S. typhimurium* TA98及びTA100)を用いた復帰突然変異試験(最高用量10 mg/plate)が実施されている。その結果、TA100においてラット及びハムスター由来の代謝活性化系非存在下並びにハムスター由来の代謝活性化系存在下で陽性であったが、ラット由来の代謝活性化系存在下では陰性であったとされている。TA98では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照8)

② マウスリンフォーマTK試験

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについてのL5178Y tk⁺-3.7.2c(マウスリンパ腫由来培養細胞株)を用いたマウスリンフォーマTK試験(最高用量:代謝活性化系非存在下0.25 mg/mL(3 mM);代謝活性化系存在下0.075 mg/mL(1 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で非常に弱い陽性反応が認められたとされている。(参照8)

(2) 染色体異常を指標とする試験

① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

厚生労働省委託試験報告(2005b)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についてのCHL/HU(チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株)を用いた染色体異常試験(観察対象とした最高用量:代謝活性化系非存在下0.42 mg/mL(5 mM);代謝活性化系存在下0.84 mg/mL(10 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性であったとされている。(参照6、7、9)

② げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告(2006)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての9週齢のBDF₁マウス(各群雄5匹)への2日間強制経口投与(胃内挿管)による*in vivo*骨髄小核試験(最高用

量 1,000 mg/kg 体重/日) が実施されており、陰性であったとされている。
(参照 6、7、10)

以上より、微生物を用いた復帰突然変異試験において、TA100で陽性の結果が複数得られているがいずれも強いものではなく、その他の菌株では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。また、マウスリンフォーマTK試験での変異頻度は非常に弱いものであった。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた*in vivo* 骨髄小核試験で陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2005c)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」(0、0.0124、0.124、1.24 mg/kg 体重/日)を90日間反復強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、剖検では1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に大脳の脳室拡張がみられ、病理組織学的検査でも大脳の脳室拡張として認められたとされている。これについて、試験担当者は、他に病理組織学的検査で脳に対する所見がみられず、当該変化は軽度の水頭症による先天性病変と考えられることから、被験物質による影響ではないとしている。また、剖検で1.24 mg/kg 体重/日投与群の雌1例に下垂体の嚢胞、他の雌1例に乳腺の結節がみられ、病理組織学的検査でもそれぞれ下垂体後葉の嚢胞形成、乳腺の膿瘍がみられたとされている。これについて、試験担当者は、自然発生病変としてしばしば観察されることから、被験物質の影響ではないとしている。病理組織学的検査においては、1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に精巣の精母細胞の変性、成熟精子細胞の離出阻害がみられたとされている。これについて、試験担当者は、当該試験施設の背景所見においてもしばしばみられることから、偶発的な変化であるとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.24 mg/kg 体重/日としている。(参照 6、7、11)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.24 mg/kg 体重/日と評価した。

3. 発がん性

評価要請者は、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及びNTP (National Toxicology Program))による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 2)

4. その他

評価要請者は、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照2)

5. 摂取量の推定

添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定するJECFAのPCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1982年の米国²及び1995年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ1.2 µg及び0.7 µgである。(参照1、12、13、14) 正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある(参照15)ことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.7 µgから1.2 µgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量(3,870.9 kg/総人口/年)(参照16)は、1982年の添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の約600倍であると推定される。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL 1.24 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量(0.7~1.2 µg/人/日)を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量(0.00001~0.00002 mg/kg体重/日)とを比較し、安全マージン60,000~100,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

trans-2-メチル-2-ブテナールは構造クラスIに分類される。本物質の体内動態についての直接の知見はないが、カルボン酸に代謝され、さらにβ酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されると推定される。(参照12、17)

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪酸族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルのグループとして評価し、推定摂取量は構造クラスIの摂取許容値(1,800 µg/人/日)を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照12)

III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン(60,000~100,000)

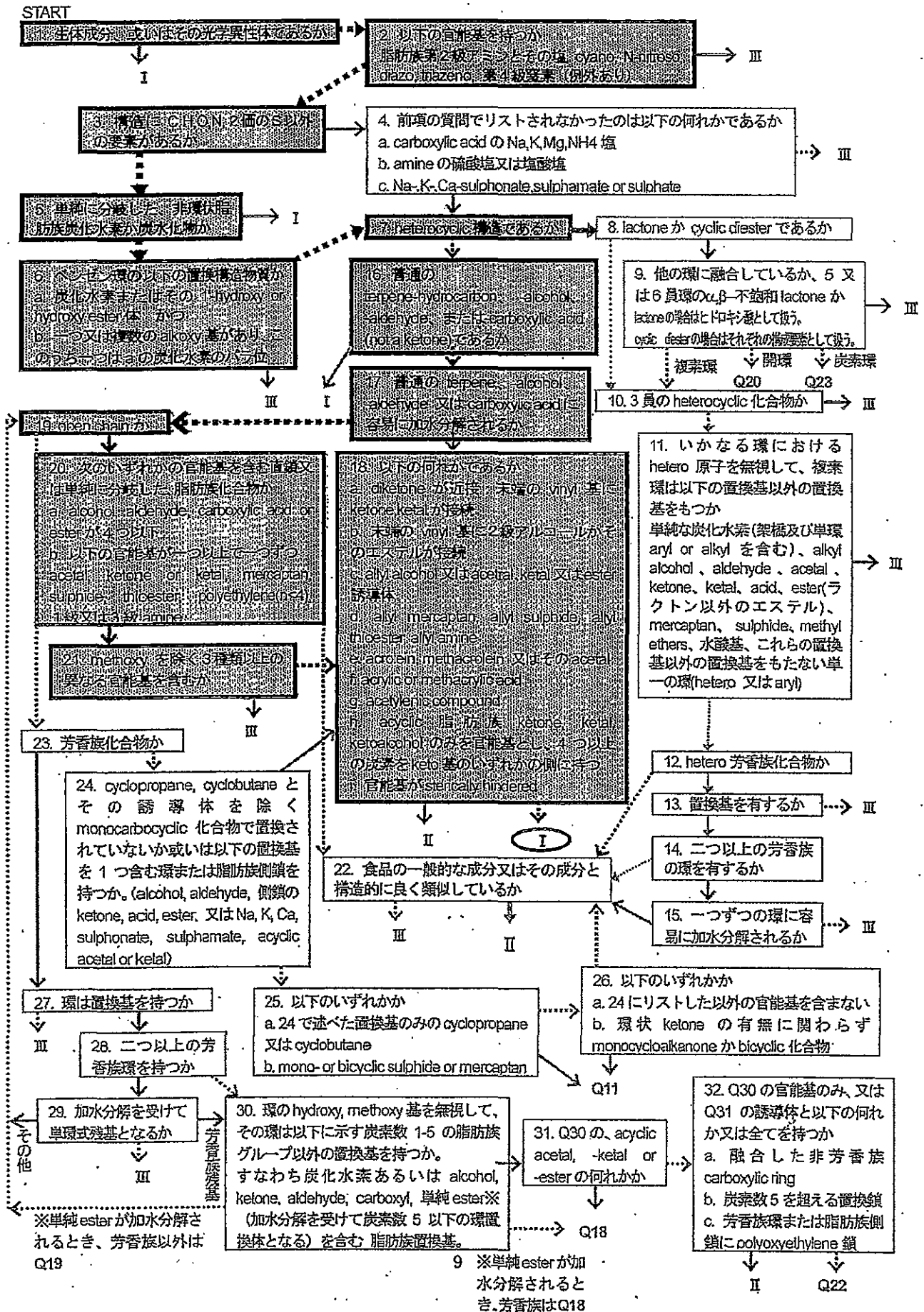
² JECFAの評価で参照されている1982年、1987年及び1995年の米国における年間使用量は、それぞれ6 kg、0.9 kg及び1.4 kgであるとされており、これらを基にPCTT法で一人一日あたりの推定摂取量を算出すると、1.2 µg、0.2 µg及び0.2 µgとなる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である1982年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとした。

は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.7~1.2 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (trans-2-メチル-2-ブテナール)

YES: → , NO:→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2011). (未公表)
- 2 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2011): (未公表)
- 4 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 5 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 2-メチル-2-ブテナールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験). 2005a
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, *trans*-2-methyl-2-butenal, 96+%; product number, W340707-SPEC; lot number, 02102HD), July 2005.
- 7 被験物質 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB and San RH: A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19(5): 627-44
- 9 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 2-メチル-2-ブテナールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2005b
- 10 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 2-メチル-2-ブテナールのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 11 (財)化学物質評価研究機構化学物質安全センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-2-メチル-2-ブテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験). 2005c
- 12 Aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters. In WHO (ed.), Food Additives Series: 52, Safety

evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the sixtyfirst meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 10-19 June 2003, WHO, Geneva, 2004

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

- 13 Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB(ed.), Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9, 12-14 and 312.
- 14 Committee on Food Additives Survey Data, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, Washington, D.C., 1989; pp.5-9 and 364.
- 15 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成14 年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査) . 米谷民雄 (分担研究者) , 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者 米谷民雄) 」) 平成14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 16 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 17 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの構造クラス (要請者作成資料) .