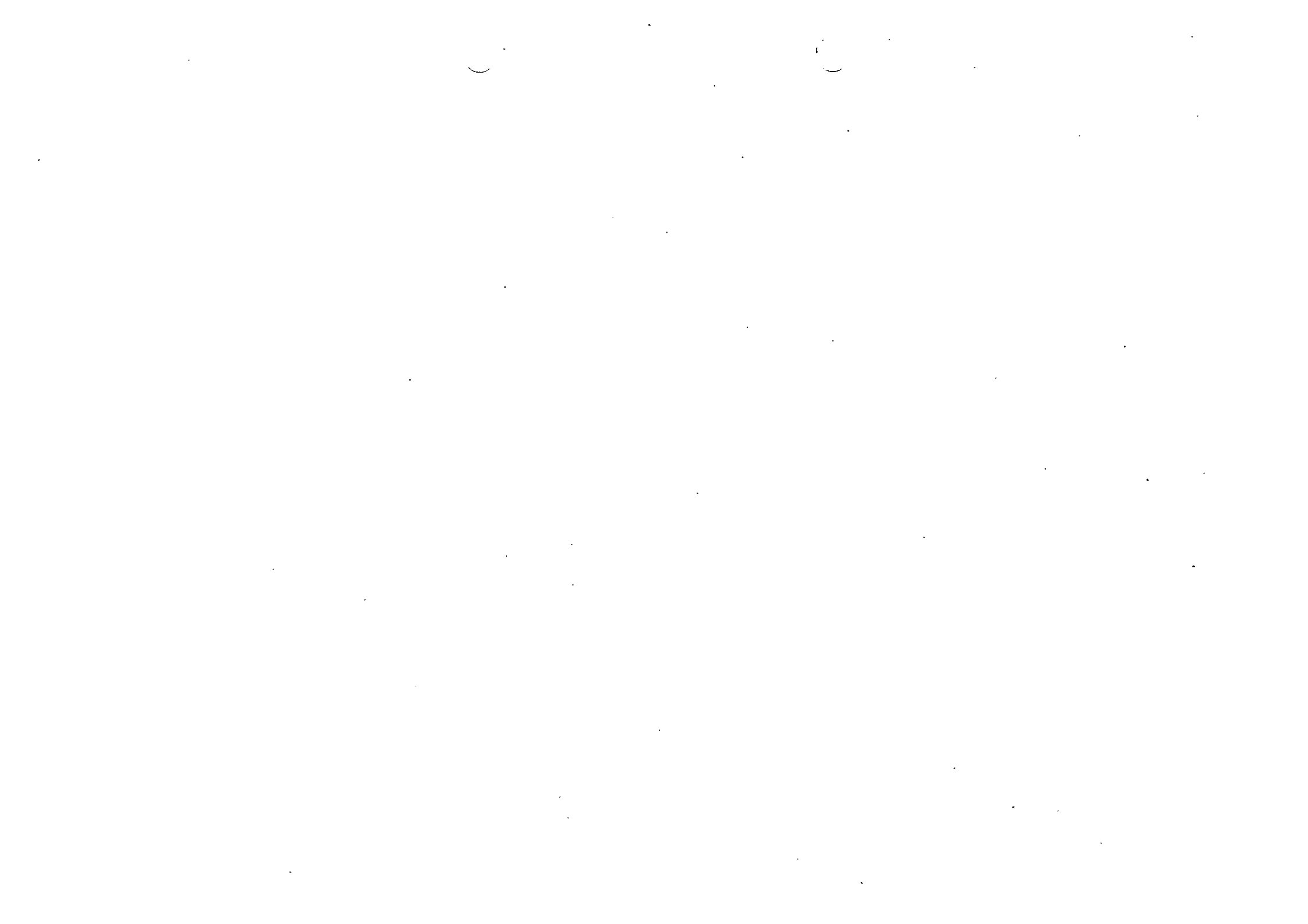


分科会審議品目（添加物関係）

○ 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。

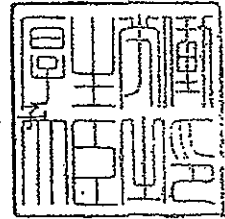




厚生労働省発食安1017第1号
平成23年10月17日

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

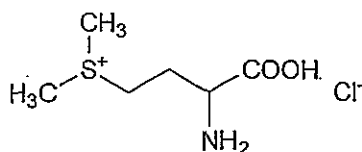
(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物の
食品添加物の指定に関する部会報告書

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。

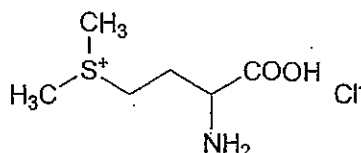
（成分規格案）

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。

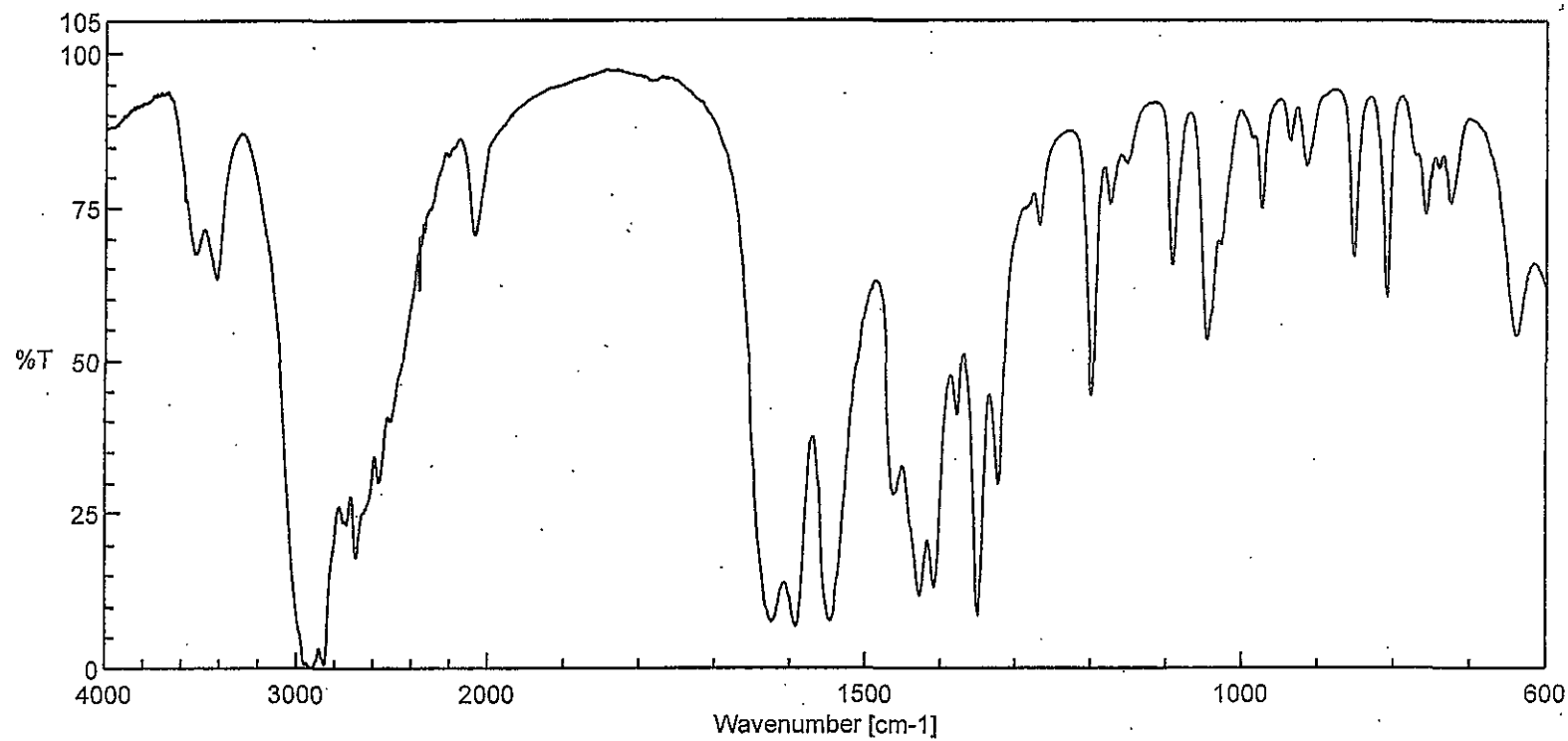
純度試験 融点 138~143°C (分解)

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 第376回食品安全委員会（報告）
～平成23年4月29日 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

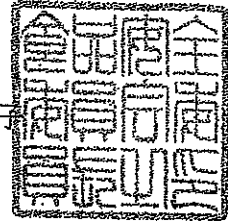
平成23年5月12日

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

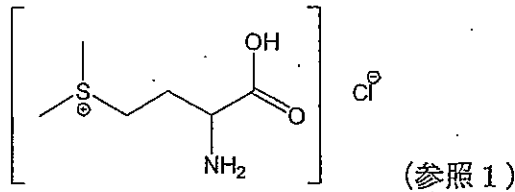
3. 分子式

分子式：C₆H₁₄NO₂SCl (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 μ g 及び 250 μ g 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 μ g から 250 μ g 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

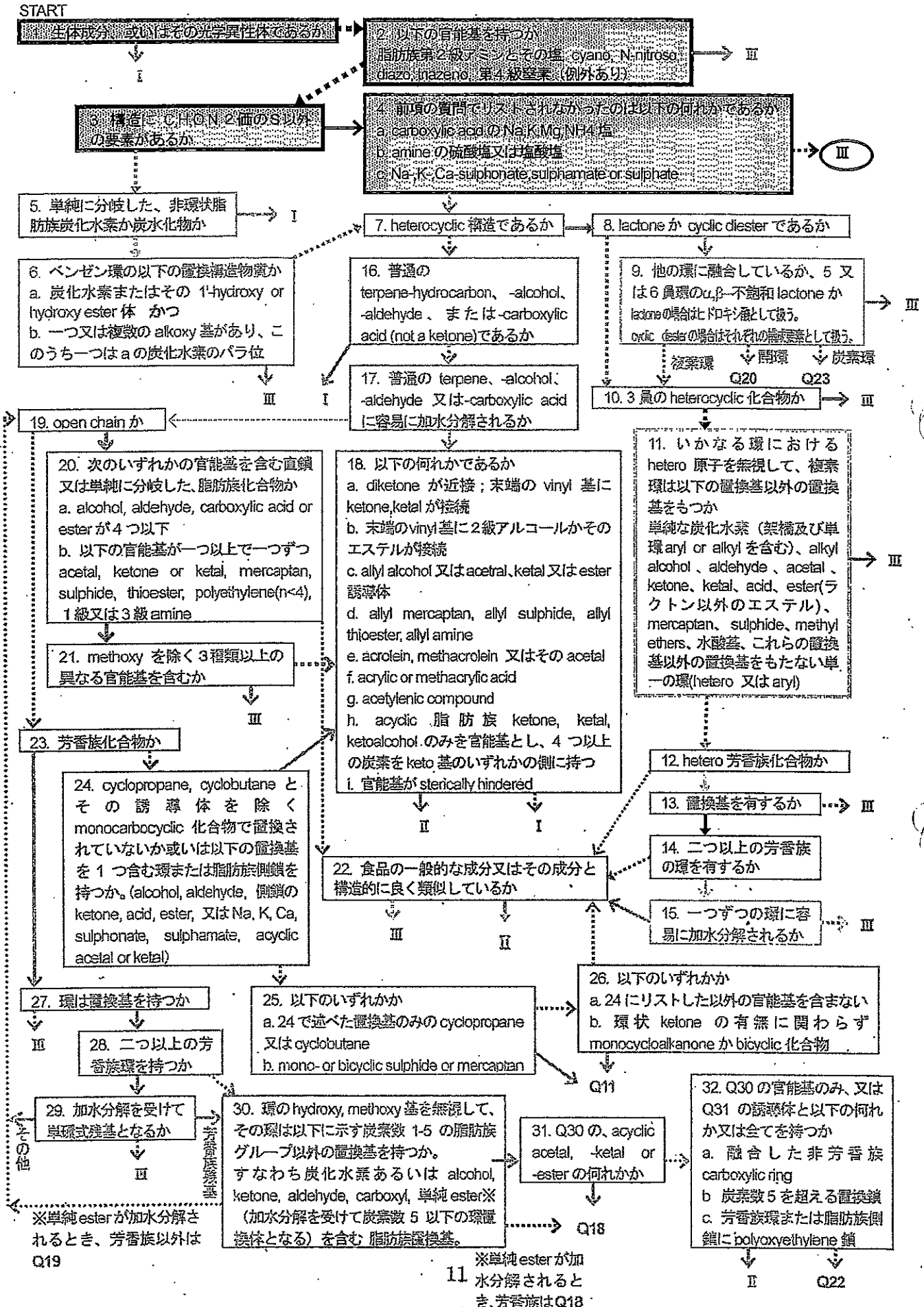
² JECFA モノグラフでは、欧州における本品目の推定摂取量が「N/D」又は「ND (no intake data reported)」とされており、米国における推定摂取量のみをもって構造クラス別摂取許容値との比較が行われている。

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