

添加物専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全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の指定に係る食品健康影響評価（平成 23 年 2 月 10 日厚生労働省発食安 0210 第 1 号）については、平成 23 年 2 月 22 日に開催された第 93 回添加物専門調査会（座長：今井田克己）において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

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指定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 23 年 3 月 24 日（木）開催の食品安全委員会（第 371 回会合）終了後、平成 23 年 4 月 22 日（金）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

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3月

食品安全委員会添加物専門調査会

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）

<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 真	
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。

本専門調査会として、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、本専門調査会として、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

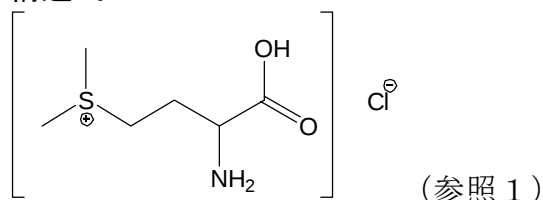
3. 分子式

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、「メチルメチオニン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-及び WP2- 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* 骨髓染色体異常試験

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*骨髓染色体異常試験（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*骨髓小核試験（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週のみには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な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）

本専門調査会として、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、本専門調査会としては、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）

本専門調査会としては、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 18)

本専門調査会としては、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 19)

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、20)。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 21) 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

本専門調査会として、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、本専門調査会として、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

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。

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。

YES : $\longrightarrow$, NO : $\cdots\cdots\longrightarrow$

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか
↓
I

2. 以下の官能基を持つか
脂肪酸第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第4級窒素 (例外あり)
→ III

3. 構造に C,H,O,N, 2価のS以外の要素があるか
↓
III

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH₄ 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate
↓
III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪酸炭化水素が炭水化物か
→ I

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 **かつ**
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位
↓
III

7. heterocyclic 構造であるか
↓
I

8. lactone か cyclic diester であるか
↓
III

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環の α,β -不飽和 lactone か lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。
↓
複素環 Q20 開環 Q23 炭素環
↓
10. 3 員の heterocyclic 化合物か
→ III

11. いくつもの環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素 (架橋及び単環 aryl or alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester (ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl)
→ III

12. hetero 芳香族化合物か
↓
13. 置換基を有するか
→ III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか
↓
15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか
→ III

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde、または -carboxylic acid (not a ketone) であるか
↓
17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は -carboxylic acid に容易に加水分解されるか
↓
18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接; 末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に 2 級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetal,ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂 肪 族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered
↓
II

19. open chain か
↓
20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪酸化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1 級又は 3 級 amine
↓
21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか
↓
22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか
↓
III

23. 芳香族化合物か
↓
24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪酸側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)
↓
25. 以下のいずれか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan
↓
Q11

26. 以下のいずれか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物
↓
Q11

27. 環は置換基を持つか
↓
III

28. 二つ以上の芳香族環を持つか
↓
29. 加水分解を受けて単環状残基となるか
↓
III

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪酸グループ以外の置換基を持つか。
すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※ (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる) を含む 脂肪酸置換基。
↓
Q18

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れか
↓
Q18

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪酸側鎖に polyoxyethylene 鎖
↓
II Q22

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

<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, 箆島豊: 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.)-FEMA (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, メチルメチオニン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)ボゾリサーチセンター, 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ーラットによる 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リド製剤), 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.

-
- ^{2 3} (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) .
- ^{2 4} 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
- ^{2 5} 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
- ^{2 6} 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