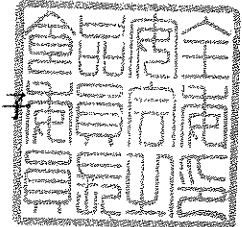




府食第588号
平成22年7月29日

厚生労働大臣
長妻 昭 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21年11月26日付け厚生労働省発食安1126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

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）

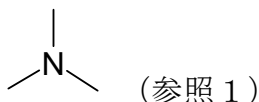
3. 分子式

C_3H_9N （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、精嚢腺の著しい萎縮及び重量の減少、精嚢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)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (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 1 2、1 5、1 6)

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 1 2)

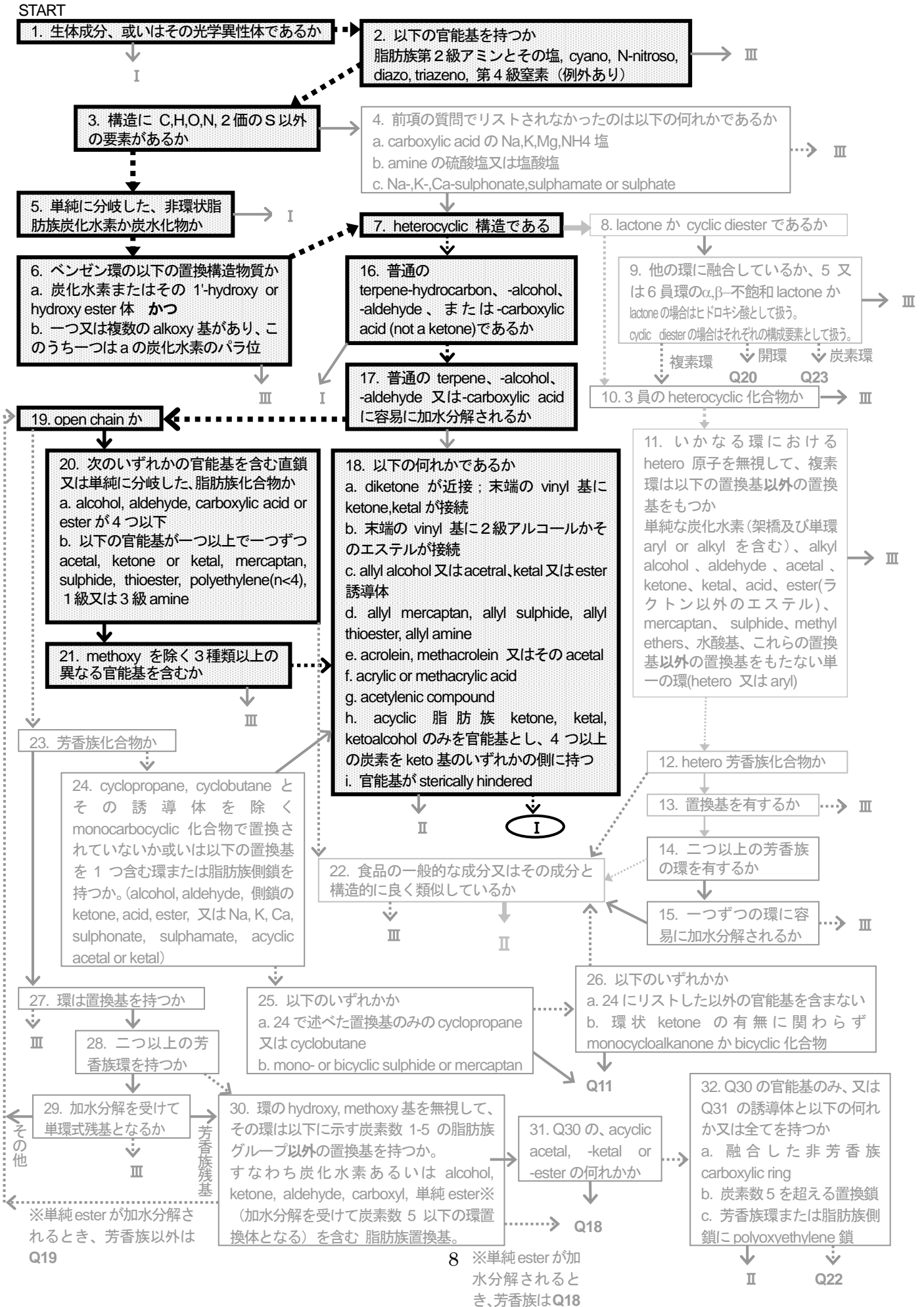
III. 食品健康影響評価

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