

**トリメチルアミンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成22年1月7日～平成22年2月5日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1-1	<p>動物実験に科学的手法と評価が行われたとの記載がない。</p> <p>「1. 反復投与毒性」「3. 生殖発生毒性」「4. 遺伝毒性」これらの3つの実験が、実験計画法に基づいて行われ、科学的な判定がされていることが読み取れない。1) 2)</p> <p>具体的に、「標本の大きさ」がどのような「有意水準、検出力」等を用いて決められたのか、誤差（偶然誤差、系統誤差）の調整がどのようになされたのか、実験計画法に基づいてどのような手順がとられたかを記載する必要がある。</p> <p>1)市原清志、バイオサイエンスの統計学、chapter 9 統計の正しい利用と解釈、南光堂、p.290-342、東京、1996 2)丹後俊朗、新版医学への統計学、8. 実験計画法～9. 標本の大きさの決め方、朝倉書店、p.149-199、東京、2004</p>	<p>本品目の評価に用いた毒性試験のうち、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験、遺伝毒性試験については、OECD テストガイドラインの要求を満たした動物数を用いて試験が実施されています。一方、反復投与毒性試験は、動物数がOECD テストガイドラインの要求を満たしていませんが、統計学的に有意(P<0.05)な所見である体重増加抑制を基に本試験のNOAELが得られていることから、本専門調査会として、本試験を評価に用いることが妥当と判断しています。なお、国際的にもJECFAにおいて本試験を基に評価が行われています。</p>
1-2	<p>「1. 反復投与毒性」において、「精嚢腺に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」が認められた群が存在する。この評価書の筆者は、この現象が偶然に発生し、無視して良いという立場をとるならば、その推定精度と検定方法を記載することが必要である。</p> <p>また、精嚢腺に変化が認められなかった他の群についても、変化が認められなかった可能性を統計学的に記載する必要がある。</p>	<p>ご指摘の「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」については、本専門調査会において、620 mg/kg 体重/日群で認められた被験物質の投与による毒性影響として評価しています。</p> <p>また、620 mg/kg 体重/日群で認められた上記の所見は、310 mg/kg 体重/日群では報告されていないことを確認しています。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1-3	<p>遺伝毒性については、細胞に染色体異常が認められているが、これについて「代謝活性化系存在下でも 10mM 又はそれに近い高用量のみの反応であり、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。」としているが、この文章はこの評価書の筆者の意見に過ぎない。そのように判断した科学的根拠を記載しなければならない。</p>	<p>染色体異常試験においては、高用量で、浸透圧、培地の pH 等各種要因が変化し、これらが被験物質の染色体異常誘発性に影響を与える可能性があることが知られています。また、構造異常誘発性が陽性である被験物質の場合、通例、用量に応じた構造異常の誘発が認められます。以上のことから、本品目について高用量で急激に染色体の構造異常を生じた細胞が増加していることは、浸透圧や培地の pH の影響によるものと考えられます。</p>
2	<p>発がん性、内分泌かく乱性について検討がされていない。</p> <p>「国際機関による発がん評価が行われていない」と言う理由によって、日本でも評価を行わないのであれば、食品の安全性を議論することはできないし、国民の理解を得ることもできない。</p> <p>少なくとも「検討する必要性が無いこと」を科学的根拠に基づいて説明する必要がある。</p> <p>もし説明することができないのであれば、「発癌に対する危険性は否定できない」ことを、この評価書に記載すべきである。</p> <p>内分泌かく乱性物質、いわゆる「環境ホルモン」の問題は、シーア・コルボーンの「奪われし未来」により日本国民にも知られることとなった。3)</p> <p>その書籍によれば、自然界に放出された化学物質は食物連鎖によって 2500 万倍 (p.53) から 30 億倍 (p.165) に濃縮されること、極微量であってもホルモン作用が発現することがあること、他の物質との複合的影響についてはさらに計り知れない影響があるとしている (p.189-217)。</p> <p>この問題は、北海道大学 岸玲子教授が、平成 21 年に「環境リスクによる潜在的な健康障害の解明－特に次世代影響に関する研究」で日本医師会医学賞を受賞したことや 4)、環境省が「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」 5) を開始したことを考慮した場合、この調査はどうしても行わなければならない。</p> <p>今回の評価書においても、ラットの精</p>	<p>本品目について、発がん性試験及び国際機関による発がん性評価は行われておらず、ヒトに対する発がん性を疑わせる知見は得られていません。加えて、本品目について行われた、反復投与毒性試験、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験及び 3 種類の遺伝毒性試験の試験結果からも、そのような知見は得られていません。</p> <p>なお、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験で、ラット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及び肉芽の形成が認められていますが、前胃はヒトにはない組織であり、ヒトに対する発がん性を疑わせる知見とは考えられません。</p> <p>また、本品目について、内分泌かく乱性に関する試験は行われておらず、内分泌かく乱性を疑わせる知見は得られていません。加えて、本品目について行われた、反復投与毒性試験及び反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の結果からも、そのような知見は得られていません。</p> <p>なお、反復投与毒性試験の 620 mg/kg 体重/日群で認められた精囊の変化については、310 mg/kg 体重/日群以下の投与群で報告されていないことを確認していることに加えて、反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験において、最高用量の 200 mg/kg 体重/日でも生殖発生に影響が認められていないことから、本品目をご指摘のような内分泌かく乱作用を有する可能性は考え難いと考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>囊に変化が認められ、かつ細胞に染色体異常が認められることを記載しているのであるから、その確認は必須である。</p> <p>3)シーア・コルボーン、奪われし未来増補改訂版、翔泳社、東京、2009</p> <p>4) 岸玲子、環境リスクによる潜在的な健康障害の解明—特に次世代影響に関する研究、日本医師会雑誌、平成22年1月号別冊、第138巻、第10号、p.56-59、2010</p> <p>5) 「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」 http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.htm</p>	
3	<p>生態系・人体に対する影響の考え方が適切でない。</p> <p>この評価書全体に、濃度を低くすれば安全であるとする考え方が貫かれている。このような機械的・工学的な考え方は生態系・生体に対する思考方法としては不適切な古い考え方である。</p> <p>現代においては、生態系・人体に対しては食物連鎖による濃縮の問題、予想外の極微量でも生体は反応をする可能性があること、他の物質との複合問題が存在することが明らかになっているのであるから、これらの現象を念頭においた評価が必要とされる。</p>	<p>添加物の安全性評価は、閾値のあるものについては、高用量まで毒性試験を実施し、NOAELを求め、それに基づき評価を行うことが前提となっています。</p> <p>本品目について、反復投与毒性試験により評価を行っており、体内濃縮の可能性についても配慮されていると考えます。また、ヒトにおいて速やかな代謝・排泄がみられたことが報告されています。</p> <p>なお、食品安全委員会が実施した、平成18年度食品安全確保総合調査「食品添加物の複合影響に関する情報収集調査」では、「現在、食品添加物はADI（一日摂取許容量）の考え方を基本として個別に安全性が審査されているが、複合影響の可能性を検討する際にもこのアプローチは有効であり、個々の食品添加物の評価を十分に行うことで、食品添加物の複合影響についても実質的な安全性を十分確保することが可能であると考えられた。」と取りまとめられています。</p>
4	<p>トリメチルアミンの生体における記載が不十分である。</p> <p>「生体内では、コリン等の代謝により内因性物質からも生成する物質であり、ヒト尿中에서도検出される」との記載がある。</p> <p>コリンは米国のFDAにより必須栄養素とされ、元来ヒトの体内で生成されるものではない。食物・サプリメントとして摂取されるアセチルコリンの合成に必要</p>	<p>ご指摘のとおり、ヒトはコリンの多くを食品から摂取しています。ご指摘の箇所の記載は、生体内で、そうしたコリンから生じるホスファチジルコリン等から、トリメチルアミンが生成することと言及したものです。よりわかりやすい内容とするため、「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에서도検出される。」と修正します。</p> <p>なお、健常なヒトにおいても、トリメ</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>な物質である。6) コリンは内因性物質ではなく、「コリン等の代謝による内因性物質」とはどのようなものかを記載する必要がある。</p> <p>トリメチルアミンが尿中に排泄される場合は、コリンを分解する酵素フラビン含有モノオキシゲナーゼが低活性ないし欠損した場合であり、人体に魚臭がするので魚臭症候群（トリメチルアミン尿症）とされる。</p> <p>それ故、尿中から検出される場合は病的な場合あるいは大量にコリン等を摂取した場合であり正常な状態では無い。</p> <p>また、トリメチルアミンは低濃度では魚臭、高濃度ではアンモニア臭を発する悪臭防止法の規制対象物質である。7)</p> <p>それ故にこの評価書の記載は「体内で生じる安全な物質である」と誤解を招く文章である。</p> <p>むしろ、病気を誘発する恐れのある、悪臭防止法による規制対象物質であることを強調すべきであり、「トリメチルアミン尿症」の患者が摂取した場合の影響についても検討が必要である。</p> <p>6)コリン: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) http://ja.wikipedia.org/wiki/コリン</p> <p>7) トリメチルアミン: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) http://ja.wikipedia.org/wiki/トリメチルアミン</p>	<p>チルアミンが尿中から微量に検出されることが報告されています。</p> <p>トリメチルアミン尿症の患者の方々には、医学的に適切に管理されるべきグループであることを踏まえると、今回の評価においては、そうした方々への影響について言及する必要はないものと考えます。</p>
5	<p>この評価書から判断した場合、「III.食品健康影響評価」に示されるように、「安全性に懸念がない」と結論することはできない。</p> <p>むしろ、1) 生殖器官、染色体異常を誘発する物質であること、2) ヒトの体内に存在した場合は病気の原因となり、3) かつ悪臭防止法の規制対象物質であること4)低容量であれば危険性がないとは言えない、ことなどから判断するとトリメチルアミンの安全性は否定的である。</p>	<p>ご指摘の点については、上記1～4に回答しましたとおりであり、本専門調査会は、トリメチルアミンについて、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ます。</p>