

(案)

添加物評価書

イソブチルアミン、イソプロピルア
ミン、*sec*-ブチルアミン、プロピル
アミン、ヘキシルアミン、ペンチル
アミン、2-メチルブチルアミン

2018年2月

食品安全委員会
香料ワーキンググループ

目次

	頁
＜審議の経緯＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会香料ワーキンググループ専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 名称、構造式、分子式及び分子量	5
3. 起源又は発見の経緯	5
4. 我が国及び諸外国における使用状況	7
5. 我が国及び国際機関等における評価	7
(1) 我が国における評価	7
(2) JECFA における評価	8
(3) EU における評価	8
6. 評価要請の経緯及び添加物指定の概要	8
7. 評価に適用されるべき指針	8
II. 一日摂取量の推定	9
III. 安全性に係る知見の概要	11
1. 代謝等	11
(1) 代謝等に関する知見	11
(2) まとめ	15
2. 遺伝毒性	17
(1) 評価に用いた試験結果	18
(2) 遺伝毒性の評価	18
3. 一般毒性	23
(1) ステップ 1（構造クラス分類）	23
(2) ステップ 2	23
(3) ステップ A3	23
IV. 食品健康影響評価	24
＜別紙 1：略称＞	25
＜別紙 2：構造クラス分類＞	26
＜参照＞	27

1 <審議の経緯>

2 2017 年 12 月 1 日 厚生労働大臣から添加物（香料）「イソブチルアミン」、「イ
3 ソプロピルアミン」、「*sec*-ブチルアミン」、「プロピルアミ
4 ン」、「ヘキシルアミン」、「ペンチルアミン」及び「2-メチル
5 ブチルアミン」の指定に係る食品健康影響評価について要
6 請（厚生労働省発生食 1129 第 1 号）、関係書類の接受
7 2017 年 12 月 5 日 第 676 回食品安全委員会（要請事項説明）
8 2018 年 2 月 5 日 第 1 回香料ワーキンググループ

9

10 <食品安全委員会委員名簿>

 (2017 年 1 月 7 日から)

 佐藤 洋 (委員長)

 山添 康 (委員長代理)

 吉田 緑

 山本 茂貴

 石井 克枝

 堀口 逸子

 村田 容常

11

12

1 <食品安全委員会香料ワーキンググループ専門委員名簿>

(2017年10月1日から)

伊藤 清美

梅村 隆志

紙谷 浩之

久保田 紀久枝

佐藤 恭子

高須 伸二

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

西 信雄

山崎 壮

山田 雅巳

吉成 浩一

<参考人>

杉山 圭一（かび毒・自然毒等専門調査会専門委員）

要 約

添加物（香料）として使用される「イソブチルアミン」（CAS 登録番号：78-81-9）、
「イソプロピルアミン」（CAS 登録番号：75-31-0）、「*sec*ブチルアミン」（CAS 登録
番号：13952-84-6）、「プロピルアミン」（CAS 登録番号：107-10-8）、「ヘキシルアミ
ン」（CAS 登録番号：111-26-2）、「ペンチルアミン」（CAS 登録番号：110-58-7）及
び「2-メチルブチルアミン」（CAS 登録番号：96-15-1）（以下「指定要請香料 7 品
目」という。）、について、「香料に関する食品健康影響評価指針（2016 年 5 月 食
品安全委員会）」に基づき、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

事務局より：

以下は、食品健康影響評価を転記いたします。

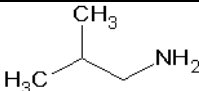
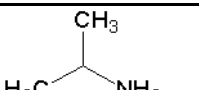
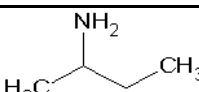
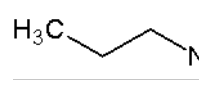
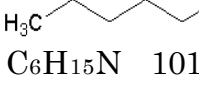
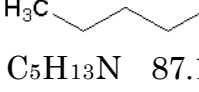
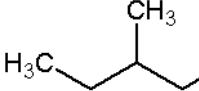
I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料（参照 1）【第 676 回食品安全委員会諮問資料】

2. 名称、構造式、分子式及び分子量

表 1 名称、CAS 登録番号、構造式、分子式及び分子量

	名称	CAS 登録番号	構造式、分子式及び分子量
1	和名：イソブチルアミン 英名：Isobutylamine IUPAC 名：2-Methylpropan-1-amine	78-81-9	 C ₄ H ₁₁ N 73.14
2	和名：イソプロピルアミン 英名：Isopropylamine IUPAC 名：Propan-2-amine	75-31-0	 C ₃ H ₉ N 59.11
3	和名：sec-ブチルアミン 英名：sec-Butylamine IUPAC 名：Butan-2-amine	13952-84-6	 C ₄ H ₁₁ N 73.14
4	和名：プロピルアミン 英名：Propylamine IUPAC 名：Propan-1-amine	107-10-8	 C ₃ H ₉ N 59.11
5	和名：ヘキシルアミン 英名：Hexylamine IUPAC 名：Hexan-1-amine	111-26-2	 C ₆ H ₁₅ N 101.19
6	和名：ペンチルアミン 英名：Pentylamine IUPAC 名：Pentan-1-amine	110-58-7	 C ₅ H ₁₃ N 87.16
7	和名：2-メチルブチルアミン 英名：2-Methylbutyl-amine IUPAC 名：2-Methylbutan-1-amine	96-15-1	 C ₅ H ₁₃ N 87.16

（参照 2、3、4）【概要書、FAS56、EU 規則 872】

3. 起源又は発見の経緯

今般、厚生労働省に添加物（香料）「イソブチルアミン」、「イソプロピルアミン」、「sec-ブチルアミン」、「プロピルアミン」、「ヘキシルアミン」、「ペンチルアミン」及び「2-メチルブチルアミン」（以下「指定要請香料 7 品目」という。）の添加物としての指定及び規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）によれば、指定要請香料 7 品目は、いずれも脂肪族第 1 級アミンであ

り、それぞれ表 2 に示した食品中に存在する。（参照 1、5）【第 676 回食品安全委員会諮問資料、VCF】

表 2 各品目の存在する主な食品

	名称	存在する主な食品及び濃度 (ppm) ※
1	イソブチルアミン	キノコ (20) 、ココア (0.056～2.793) 、コーヒー (1)
2	イソプロピルアミン	ニンジン (7) 、トウモロコシ (2.3) 、豚肉 (0.1)
3	<i>sec</i> -ブチルアミン	ビール、チーズ、ココア
4	プロピルアミン	紅茶 (20～29) 、チーズ (2～8.7) 、キノコ (3)
5	ヘキシルアミン	リンゴ、ビール、チーズ
6	ペンチルアミン	コーヒー (2～15) 、ハツカダイコン (6.9) 、カリフラワー (3.3)
7	2-メチルブチルアミン	チーズ、ココア、ブドウ

※ 具体的な濃度の報告があるものについては、括弧内に ppm で表示した。

事務局より：

ヘキシルアミン、2-メチルブチルアミンについて、第 676 回食品安全委員会諮問資料では、「リンゴ、ビール、チーズ」、「チーズ、ココア、ブドウ」が記載されている一方で、概要書では、参照文献内で検出濃度が示されていないことから、全ての検出例「リンゴ、ビール、チーズ、ルタバガ、シェリー、パン、ワイン」、「チーズ、ココア、ブドウ、ワイン」が記載されております。評価書では食品例のうち 3 つのみを記載することでよいでしょうか。

また、食品中での濃度は、一部のアミンについては数値が報告されておりませんが、同じ表にまとめてよいでしょうか。

佐藤専門委員：

例なので、3 つでよいと思います。また、濃度の記載のないものを別の表にすると煩雑になるため、同じ表にまとめておくことでよいのではないのでしょうか。

山崎専門委員：

食品例については例示であり、網羅する意図ではないので、3 つずつ記載されていれば十分であると考えます。

また、濃度についても例示でしかなく、濃度値が評価結果に影響を及ぼすものではないので、表に入れてよいと考えます。

久保田専門委員：

濃度の報告があるものについては濃度の多いもの上位 3 つを示したことと、濃度の報告がないものについては全ての検出例を示した旨脚注に示すというのはいかがでしょうか。3 例を選ぶ根拠がないのと、概要によれば、検出例が多くないので全部記載してもよいのではと思いました。

また、濃度の記載がないものについては同じ表にまとめて示してよいと思います。脚注があるとわかりやすいと思います。

事務局より：

脚注を付すかご検討下さい。

4. 我が国及び諸外国における使用状況

我が国においては、指定要請香料 7 品目の使用は認められていない。

EU、米国、オーストラリア及びニュージーランドにおいては、指定要請香料 7 品目は、いずれも使用が認められている。米国では焼き菓子、アイシング、スナック菓子、チーズ、乳製品、果実加工品等の加工食品に使用されている。（参照 1、4、6、7、8）【第 676 回食品安全委員会諮問資料、EU 規則、EAFUS、FSANZ、FEMA 報告書】

5. 我が国及び国際機関等における評価

(1) 我が国における評価

食品安全委員会において、評価要請香料 7 品目についての評価は行われていない。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA¹）及び欧州食品安全機関（EFSA）は、評価要請香料 7 品目を含む複数の香料について、以下のとおり「脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド」のグループとして評価を行っており、食品安全委員会は、当該グループに含まれる化合物のうち、脂肪族第 1 級アミンについては、2009 年に「イソペンチルアミン」、2010 年に「ブチルアミン」について、脂肪族第 1 級アミン以外の香料については、2010 年に「フェネチルアミン」、「トリメチルアミン」、「ピペリジン」及び「ピロリジン」について、いずれも、「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」と評価²している。（参照 9、10、11、12、13、14）【6 品目評価書】

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

² 「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）」に基づき評価された。

（２）JECFA における評価

2005 年、第 65 回会合において、JECFA は、指定要請香料 7 品目を含む複数の香料について、「脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド」のグループとして評価した。JECFA は、指定要請香料 7 品目のいずれについても、構造クラス I とし、その摂取許容値（1800 µg/人/日）を下回るため、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念はないとした。（参照 3）【FAS 56】

2008 年、第 69 回会合において、JECFA は、指定要請香料 7 品目を含む複数の香料の摂取量について、米国及び欧州における年間生産量に基づく MSDI 法により評価を行い、指定要請香料 7 品目のいずれについても、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念はないとした。（参照 1 5）【TRS 952】

（３）EU における評価

2008 年、EFSA は、指定要請香料 7 品目を含む複数の香料について、「JECFA（第 65 回会合）で評価された脂肪族及び芳香族³のアミン及びアミド」のグループとして評価し、指定要請香料 7 品目についての JECFA の評価結果を支持するとした。2011 年及び 2015 年、EFSA はこの評価結果について再確認している。（参照 3、1 6、1 7、1 8）【FAS 56、FGE86、FGE.86rev1、FGE.86rev2】

6．評価要請の経緯及び添加物指定の概要

今般、指定要請香料 7 品目について、厚生労働省に指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、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。

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、指定要請香料 7 品目について、「着香の目的以外に使用してはならない。」旨の使用基準を設定し、成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。（参照 1）【第 676 回食品安全委員会諮問資料】

7．評価に適用されるべき指針

指定要請香料 7 品目については、「着香の目的以外に使用してはならない。」旨の使用基準の設定が検討されることから、本ワーキンググループとしては「香料に関する食品健康影響評価指針（2016 年 5 月 食品安全委員会）」に基づき評価を行うこととした。

³ FGE.86 では、改訂（FGE.86Rev2）により、現在「芳香族」は「アリーラルキル」と記載されている。

Ⅱ．一日摂取量の推定

指定等要請者は、指定要請香料 7 品目について、MSDI 法に基づき算出された、JECFA（2009）及び EFSA（2011、2015）による推定摂取量並びに国際フレーバー工業協会（IOFI）による 2010 年の米国及び欧州における年間使用量の値から推計した摂取量を表 3 のように比較し、過少な見積もりを防ぐため、最大値をそれぞれの指定要請香料の推定一日摂取量としている。（参照 1 5、1 7、1 8、1 9）【TRS 952、FGE.86rev1、FGE.86rev2、IOFI 報告書】

佐藤専門委員：

「2010 年の米国及び欧州における年間使用量の値から推計した摂取量」について、誰が推定したのかも追記いたしました。

表 3 評価対象物質の年間使用量と MSDI 法による推定一日摂取量⁴（使用量：kg/年、摂取量：μg/人/日）

名称	地域 報告者	欧州			米国			推定一日 摂取量 (μg/人/日)
		JECFA	EFSA	IOFI ⁵	JECFA	EFSA	IOFI ⁵	
イソブチル アミン	使用量	0.1		0.1	0.6		0	
	摂取量	0.01	0.012	0.01	0.07	0.09	0	0.09
イソプロピ ルアミン	使用量	0.1		0	0.1		0	
	摂取量	0.01	0.012	0	0.01	0.02	0	0.02
sec-ブチル アミン	使用量	0.1		0	14		0	
	摂取量	0.01	0.012	0	2	2	0	2
プロピルア ミン	使用量	0.1		0	ND		0	
	摂取量	0.01	0.012	0	ND	0.02	0	0.02
ヘキシルア ミン	使用量	0.2		0.1	ND		0	
	摂取量	0.02	0.024	0.01	ND	0.007	0	0.024
ペンチルア ミン	使用量	0.3		0.1	ND		0	
	摂取量	0.03	0.037	0.01	ND	0.2	0	0.2
2-メチルブ チルアミン	使用量	0.1		0	0.1		0	
	摂取量	0.01	0.012	0	0.01	0.02	0	0.02

※ ND については、JECFA(2009)において”ND, no intake data reported”とされている。

⁴ 摂取量は（年間使用量×10⁹）/（消費人口×補正係数×365）により求められた。JECFA（2009）では消費人口として欧州：32,000,000、米国：28,000,000、補正係数は欧米とも 0.8 が使用された。EFSA（2011、2015）では欧州での摂取量推定に消費人口 37,500,000、補正係数 0.6 が使用された。また、消費人口はその地域の人口の 1/10 とされた。なお、補正係数は報告されていない使用量を補正するものであるとされている。

⁵ 参照 1 9 には推定摂取量の記載はないことから、指定等要請者が JECFA（2009）と同じ計算式、パラメータを用い、推定摂取量を計算。

本ワーキンググループとしては、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も踏まえ、指定等要請者が、指定要請香料 7 品目の我が国における推定一日摂取量を、表 3 のとおり推計したことは妥当と判断した。(参照 20)

事務局より：

推定一日摂取量に係る判断についてご確認をお願いいたします。

また、概要書の表をもとに、JECFA (2009) 及び EFSA (2011、2015) による報告値や、2010 年の米国及び欧州における年間使用量の値について記載した表を掲載いたしましたが、評価書において、どの程度詳細に記載するかご検討をお願いいたします。

西専門委員：

Ⅱ．一日摂取量の推計等の表 3 については、必要な情報が過不足なく示されていると思います。

佐藤専門委員：

いろいろな推定値を入れておくことでよいと思います。一方、使用量からの摂取量の求め方が脚注に記載されていれば、摂取量だけを表中に記載すればよいように思われます。

また、表 3 の表題を、本文や表中とそろえ「推定一日摂取量」としてはいかがでしょうか。

久保田専門委員：

これでよいと思います。

なお、前述(p6)の表 2 で食品中での濃度が報告されている化合物について、代表的な食品中⁶での濃度と喫食量⁷を基に、食品由来の摂取量推計を行った。その結果、イソブチルアミンで 314 µg/人/日 (キノコ由来)、イソプロピルアミンで 139.3 µg/人/日 (ニンジン由来)、プロピルアミンで 47.1 µg/人/日 (キノコ由来) 及びペンチルアミン⁸で 282.6 µg/人/日 (コーヒー由来⁹) となり、香料としての摂取量は、いずれも食品由来の摂取量の 1,000 分の 1 以下であっ

⁶ 表 2 の濃度から複数の食品に対して算出できる場合は、摂取量が最も多くなる食品を選んだ。

⁷ 平成 27 年国民健康・栄養調査 (平成 29 年 3 月) の食品群別摂取量に基づき、喫食量をキノコ 15.7 g/人/日、ニンジン 19.9 g/人/日、コーヒー 141.3 g/人/日として算出した。

⁸ 表 2 ではコーヒー中の濃度が 2~15 ppm とされているが、過大な見積りとならないよう 2 ppm として算出した。

⁹ 平成 27 年国民健康・栄養調査 (平成 29 年 3 月) では「コーヒー・ココア」とされている。

1 た。（参照 2 1）

事務局より：

食品中濃度の報告がある、イソブチルアミン、イソプロピルアミン、プロピルアミン、ペンチルアミンについては平成 27 年度国民健康・栄養調査の食品群別摂取量のデータを使用し、食品由来の摂取量の推計を記載しました。脚注 6、7、8、9 も含め推計法や記載ぶりについてご検討をお願いいたします。

西専門委員：

イソブチルアミン、イソプロピルアミン、プロピルアミン、ペンチルアミンについて、食品由来の摂取量の推計に関する記載も特に問題ないと思います。ただ、国民健康・栄養調査では年度ではなく年で表記するようですのでご確認ください。

佐藤専門委員：

これで結構です。

久保田専門委員：

これでよいと思います。

2

3 Ⅲ．安全性に係る知見の概要

4 1．代謝等

5 「香料に関する食品健康影響評価指針（2016 年 5 月 食品安全委員会）」
6 を踏まえ、代謝等について検討した。

7 （1）代謝等に関する知見

事務局より：

「香料に関する食品健康影響評価指針」では、以下のような記載があることから「代謝等」について、項目立てし記載いたしました。

p6：

「遺伝毒性の評価は、評価対象香料の試験結果が得られない場合であっても、構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果を参照した評価を可能とする。」

p11（図 2 のステップ）：

「評価対象香料は安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できるか。」

8

9 指定要請香料 7 品目のうち、プロピルアミン、ペンチルアミン及び *sec* ブチ
10 ルアミンについては指定等要請者より以下の②、④及び⑧のとおり、個別の知
11 見が提出されている。また、食品安全委員会が過去に評価を行った化合物を含
12 むその他の第 1 級アミンについて、指定等要請者より以下の②～⑤及び⑦のと

おり、個別の知見が提出されている。

① 脂肪族第 1 級アミン (JECFA (2006))

脂肪族アミンは主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ、モノアミンオキシダーゼ又はアミンオキシダーゼにより代謝（酸化的脱アミノ化）される。窒素に隣接する炭素がヒドロキシ化されたのちイミンが生成し、生成したイミンは非酵素的に加水分解され、アルデヒド¹⁰とアンモニアが生成する。アルデヒドは更に酸化されてカルボン酸となる。カルボン酸は既知の代謝経路に入るとともに、アンモニアは尿素として尿中に排泄されると考えられている。

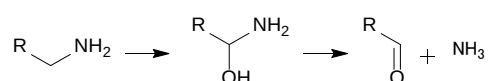
また、脂肪族第 1 級アミンで α -置換炭素を持つ化合物は、窒素が酸化されてニトロソ化合物となり、次いでオキシムとなる可能性がある。オキシムは不安定で速やかに加水分解されるとされている。(参照 3)

事務局より：

ケトンが生成する場合も想定される旨を、脚注 10 に記載しました。ご確認ください。

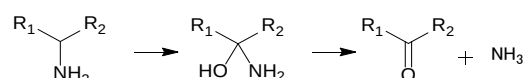
山崎専門委員：

この部分は細かいことまで触れなくても、下記の反応が起こることが理解できればよいと思います。現行の案でよいと思います。



事務局より：

なお、イソプロピルアミン、*sec*-ブチルアミンについては以下のように予測されます。



吉成専門委員：

冒頭の「脂肪族アミンは主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ、モノアミンオキシダーゼ又はアミンオキシダーゼにより代謝（酸化的脱アミノ化）される。」の記載について、JECFA の記載とは異なりますが、薬物代謝学の教科書では、この反応はシトクロム P450 によると書かれており、私もそのように思います。アミン側から見ると、脱アルキル化反応で、よく認められる反応です。FMO は普通の

¹⁰ 指定要請香料 7 品目のうちのイソプロピルアミン、*sec*-ブチルアミン等、アミノ基が第二級炭素に結合しているものについてはケトンが生成すると考えられる。

C-H 結合の水酸化をしないのではないかと思います。

また、2 段落目の「窒素が酸化されてニトロソ化合物となり」の前に「シトクロム P450 により」を加えてはいかがでしょうか。

事務局より：

2 段落目については、JECFA（2006）に「シトクロム P450 により」に相当する記載がないことから、本文中ではなく脚注で補足することでいかがでしょうか。

② エチルアミン、プロピルアミン、ペンチルアミン及びイソペンチルアミン
（Williams（1959））（JECFA（2006）で引用）

メチルアミンはヒトにおいて容易に代謝されるが、エチルアミンはメチルアミンほど代謝されない。ヒトでは投与されたエチルアミンの大部分は尿素に変換されるが、2 g のエチルアミン塩酸塩を投与した場合、その 32%が未変化のまま尿中に排泄される。

プロピルアミンはヒトではエチルアミンより代謝されやすく、ヒトに 6 g のプロピルアミン塩酸塩を投与した場合、未変化のまま尿中に排泄されたのは 9.5%であった。

ペンチルアミン¹¹はアセトン、吉草酸及び尿素に、イソペンチルアミン¹²はイソ吉草酸及び尿素にそれぞれ変換される。これら 2 つのアミンは、モルモット肝臓のスライス中で対応するアルデヒドに変換されるほか、イソペンチルアミンの場合はイソペンチルアルコール¹³のにおいが検出された。（参照 3、2 2）

伊藤専門委員：

ヒトでの代謝については、原著を基に具体的に記載してはいかがでしょうか。

事務局より：

Williams（1959）p129 を基に具体的な数値を記載いたしました。ご確認ください。

③ ブチルアミン（Pugh & Quastel（1937））（JECFA（2006）で引用）

ブチルアミンのモルモット肝臓のスライス中での代謝物の一つとして、アセト酢酸が検出された。（参照 3、2 3）

④ ペンチルアミン及びイソペンチルアミン（JECFA（2006））

ペンチルアミン、イソペンチルアミン及び β -フェネチルアミンが、単離さ

¹¹ 原著では amylamine とされている。

¹² 原著では isoamylamine とされている。

¹³ 原著では isoamylalcohol とされている。

れたモルモット肝アミノキシダーゼにより酸化的脱アミノ化されることが観察された。主な代謝物としてバレルアルデヒド、イソバレルアルデヒド及びフェニルアセトアルデヒドが見出された。(参照 3)

⑤ ブチルアミン及びフェネチルアミン (McEwen (1965)) (JECFA (2006) で引用)

ブチルアミン及びフェネチルアミン¹⁴はヒト血漿から単離されたモノアミノキシダーゼにより脱アミノ化された。(参照 3、24)

⑥ アルキルアミン (Bernheim & Bernheim (1937)) (JECFA (2006) で引用)

イソペンチルアミン¹² (1.0 mg) をウサギ肝臓ホモジネートと反応させると、速やかに酸化的代謝が行われ、30 分で定常状態となった。フェネチルアミン¹⁴ (1.0 mg) をウサギ肝臓ホモジネートと反応させると、30 分間で被検物質の 80%が、4 時間ですべてが酸化された。また、どちらの場合もアンモニアが生成した。(参照 3、25)

吉成専門委員：

文献ごとに分けずに、⑥を①と併せてはいかがでしょうか。

⑦ イソペンチルアミン及びフェネチルアミン (Richter (1938))

イソペンチルアミン¹² (100 mg) 及びフェネチルアミン¹⁴ (300 mg) をヒトに経口投与しても、尿中においてそれぞれのアミンの濃度の上昇は見られなかった。(参照 26)

吉成専門委員：

こちらも文献ごとに分けずに、⑦を④と併せてはいかがでしょうか。

⑧ *sec*-ブチルアミン (JMPR (1976))

sec-ブチルアミンがウシに投与され食用組織、乳汁及び排泄物中の分布が調査された。給餌 3 日後の乳汁中に *sec*-ブチルアミンが検出されたことから、*sec*-ブチルアミンは急速に吸収されることが示された。*sec*-ブチルアミンは 10 又は 100 ppm での 28 日間混餌投与終了直後、筋肉、肝臓、脂肪及び腎臓中に残存していた。尿及び糞便中に *sec*-ブチルアミンが存在したことは、*sec*-ブチルアミンが容易に血中に吸収され、主に尿中に排せつされることを示している。

5,000 又は 10,000 ppm の *sec*-ブチルアミンを投与された 2 匹のイヌの尿が酸性条件下で蒸留され、エチルメチルケトンが検出された。エチルメチル

¹⁴ 原著では B-phenylethylamine とされている。

1 ケトン は *sec*-ブチルアミンの脱アミノ反応により生成し、アミンの窒素は生
2 物学的プールに取り込まれ消失したとされている。(参照 27)

伊藤専門委員：

⑧について、本文に追記しました。また、2 段落目の「エチルメチルケトンが検
出された」については、実際に検出されたのはメチルエチルケトンそのものでは
なく、反応により生成した **diphenylhydrozone** と読めるように思いますが、この
記述でよろしいでしょうか。

吉成専門委員：

1 段落目の「給餌 3 日後の乳汁中に *sec*-ブチルアミンが検出されたことから、
sec-ブチルアミンは急速に吸収されることが示された。」は、確かにこのように書
かれていますが、3 日目に出たということで、吸収が早いとは言えない気がしま
す。

(2) まとめ

JECFA (2006) は、「脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド」について以下
のとおり述べている。

このグループのアミン類の多くは、ヒト体内に内因的に存在し、サルコシン、
クレアチン、コリンの代謝により生成し、尿の通常成分として同定されている。
トリメチルアミン、エチルアミン、イソペンチルアミン、ピペリジン、ピロリ
ジン、フェネチルアミン、トリメチルアミノキシドがこれに該当する。

脂肪族アミン類は、主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ、モノアミノオキ
シダーゼ、又はアミノオキシダーゼによって代謝される。この反応は酸化的脱
アミノ化反応として知られている。この反応では、まず窒素に隣接した炭素の
水酸化 (*C*酸化) 及び分子酸素の過酸化水素への還元が起こり、続いてイミン
が生成する。生成したイミンは対応するアルデヒドに急速に加水分解され、さ
らにカルボン酸に酸化される。このグループの一般的な脂肪族第 1 級アミン及
び芳香族アミン類は容易に吸収され、カルボン酸へ急速に代謝され、尿中に排
泄される。

第 1 級、第 2 級、第 3 級アミン類は、シトクロム **P450** による *N*-酸化も受け
る可能性がある。 α -置換炭素を持つ脂肪族第 1 級アミン類はニトロソ化合物を
経てオキシムに酸化される可能性がある。オキシムは不安定で容易に加水分解
される。

「脂肪族及び芳香族のアミン」についてのデータから、このグループのアミ
ンは、消化管で速やかに吸収され、既知の代謝経路で極性のある代謝物に変換
されたのち、尿中から速やかに消失すると考えられる。

本ワーキンググループとしては、指定要請香料 7 品目は、他の脂肪族第 1 級

1 アミンと同様、酸化脱アミノ化反応により、アンモニアを生成する一方で対
2 応する脂肪族アルデヒド又はケトンとなり、アルデヒドは更に酸化されてカル
3 ボン酸となり、これらの代謝物は、既知の生体内物質の代謝経路に入り代謝さ
4 れると考えた。また、構造及び代謝に関する類似性から、指定要請香料 7 品目
5 を一つのグループとして扱うことができると考えた。

事務局より：

 まとめの記載について御検討をお願いいたします。

伊藤専門委員：

 本文を修正しました。なお、まとめの中の一部の記載は（１）に見当たりませんが、問題ないでしょうか。

 また、最後の「一つのグループ」という表現は曖昧な印象です。ヘキシルアミンやメチルブチルアミンにつきましては記載がありませんが、体内動態のデータが報告されていないということでしょうか。その場合、このような表現で問題はないでしょうか。

事務局より：

 「一つのグループとして扱う」を「まとめて扱う」とすることはいかがでしょうか。なお、Ⅲ．２．（１）「評価に用いた試験結果」（p18）及びⅣ「食品健康影響評価」（p24）にも同様の表現がございます。

吉成専門委員：

 本文を修正いたしました。

 また、JECFA（2006）での記載内容についてですが、

 3 段落目「脂肪族アミン類は、主にフラビン含有モノオキシゲナーゼ、モノアミンオキシダーゼ、又はアミンオキシダーゼによって代謝される」については、上述の通り、P450 の寄与が大きいのではないかと思います。

 3 段落目最後の文「このグループの一般的な脂肪族第 1 級アミン及び芳香族アミン類は…」については「このグループ」が何を指しているか不明瞭だと思います。

 4 段落目に「第 1 級、第 2 級、第 3 級アミン類は、シトクロム P450 による N-酸化も受ける可能性がある。」とありますが、3 級アミンは N-H 結合がないので、P450 は酸化できません。FMO が N-オキシドを作る可能性があります。

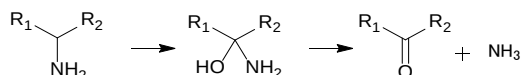
事務局より：

 3 段落目の「このグループ」については、JECFA（2006）での 1.1 Introduction の冒頭に” The Committee evaluated the group of 37 aliphatic and aromatic

amine and amide flavouring agents shown in Table 1.”と記載されており、JECFA が評価対象とした 37 化合物のグループを指していると思われます。この点について、脚注等で補足すべきかご検討下さい。

山崎専門委員：

第 1 級アミンと、第 2 級及び第 3 級アミンと区別して代謝を考えることが合理的であると考えます。第 2 級アミンが酸化脱アミノの反応をするとケトンになります。記載案の方針に同意します。



事務局より：

最後の一文「また、構造及び代謝に関する類似性から…」について、評価対象香料 7 品目には、代謝されて「アルデヒドになると予測されるもの」と「ケトンになると予測されるもの」が含まれていますが、記載案ではこれらの代謝経路等については類似性があるとみなす方針となっております。ご確認ください。

なお、JECFA（2006）では代謝されて「アルデヒドになると予測されるもの」と「ケトンになると予測されるもの」については、特に区別されていないと思われます。

1

2. 遺伝毒性

事務局より：

遺伝毒性について、化合物ごとに整理すると、次のようになります。（○は遺伝毒性試験の結果が提出されているものです。☆は代謝されてケトンになるものです。）

（評価対象香料 7 品目）

- （○） イソブチルアミン（Ames）
- （○☆） イソプロピルアミン（Ames）
- （○☆） *sec*-ブチルアミン（Ames、有糸分裂）
 - プロピルアミン
 - ヘキシルアミン
- （○） ペンチルアミン（Ames）
 - 2-メチルブチルアミン

（類縁化合物）

- （○） イソペンチルアミン（Ames、*in vitro* 染色体異常、*in vivo* 小核）
- （○） エチルアミン（Ames）
- （○） ブチルアミン（Ames、*in vitro* 染色体異常、*in vivo* 小核）

3

(1) 評価に用いた試験結果

指定要請香料 7 品目のうち 4 品目（「イソブチルアミン」、「イソプロピルアミン」、「*sec*-ブチルアミン」及び「ペンチルアミン」）に関する復帰突然変異試験の結果が提出されている。また、代謝経路、代謝産物等が指定要請香料 7 品目に類似していると考えられる類縁化合物として、エチルアミン、イソペンチルアミン及びブチルアミンの遺伝毒性試験の結果が提出されている。（参照 2、28）

前述（p15）の代謝等のまとめを踏まえると、指定要請香料 7 品目のうちイソブチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ペンチルアミン及び 2-メチルブチルアミンは、類縁化合物とされた 3 物質と同じく、いずれも脱アミノ化により脂肪族飽和アルデヒドになり、アルデヒドは脂肪酸となり既知の代謝経路で代謝されることが考えられる。また、指定要請香料 7 品目のうちイソプロピルアミン及び *sec*-ブチルアミンは、脱アミノ化により脂肪族飽和ケトンに代謝されることが考えられる。

本ワーキンググループとしては、前述（p15）の代謝等のまとめを踏まえ、指定要請香料 7 品目を一つのグループとして遺伝毒性を評価できると考えた。

なお、指定要請香料 7 品目及び類縁化合物とされた 3 物質はすべて脂肪族第 1 級アミンに属する化合物であり、上述（p8）のとおり、JECFA 及び EFSA は、これらのすべてについて、「脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド」のグループとして評価している。（参照 3、16、17、18）

吉成専門委員：

この記載で結構です。

(2) 遺伝毒性の評価

a. 類縁化合物の妥当性

本ワーキンググループとしては、エチルアミン、イソペンチルアミン及びブチルアミンについて、上述（p15）の代謝等におけるまとめを踏まえ、指定要請香料 7 品目の遺伝毒性の評価に用いる類縁化合物として妥当であると判断した。

b. ステップ 1

提出された指定要請香料及び類縁化合物に関する遺伝毒性の試験成績は、表 4 のとおりである。

表 4 指定要請香料及び類縁化合物に関する遺伝毒性の試験結果

指標	試験種類	試験対象	被験物質※	用量等	試験結果概要	参照
遺伝	復帰突然	細菌	イソブ	最高用量	陰性	Mortelmans ら

子突然変異	変異試験 (<i>in vitro</i>)	(<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)	チルアミン		10,000 µg/plate	(代謝活性化系の有無にかかわらず)	(1986) (JECFA (2006)、EFSA (2008、2011、2015) で引用) (参照 3、16、17、18、29)
			エチルアミン ¹⁵	類	最高用量 10,000 µg/plate		
			ペンチルアミン ¹⁶	評	最高用量 3,333 µg/plate		
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)	イソプロピルアミン ¹⁷	評	最高用量 10,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Zeiger ら (1987) (JECFA (2006)、EFSA (2008、2011、2015) で引用) (参照 3、16、17、18、30)
			ブチルアミン ¹⁸	評	最高用量 3,333 µg/plate		
			sec-ブチルアミン	評	最高用量 3,333 µg/plate		
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>) (GLP)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA)	イソペンチルアミン	類	最高用量 2,500 µg/plate (代謝活性化系非存在下の <i>S. typhimurium</i> 群) 5,000 µg/plate (<i>E. coli</i> 及び代謝活性化系非存在下の <i>S. typhimurium</i> 群)	陰性 ¹⁹ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 (2007a) (イソペンチルアミン評価書 (2009) で引用) (参照 9、31)
	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 及び <i>E. coli</i> WP2)	sec-ブチルアミン	評	最高用量 50.0 µl/plate (およそ 36,500 µg/plate とされている)	陰性 ²⁰ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	JMPR (1982) (参照 32)
					最高用量 100 µl/plate (<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538 及び <i>E. coli</i> WP2 群) 500 µl/plate (<i>S. typhimurium</i> TA98 及び TA100)	陰性 ²¹ (代謝活性化系の有無にかかわらず)	

¹⁵ 原著では monoethylamine とされている。

¹⁶ 原著では n-amylamine とされている。

¹⁷ 原著では mono-isopropylamine とされている。

¹⁸ 原著では n-butylamine とされている。

¹⁹ 代謝活性化系非存在下の *S. typhimurium* 4 株については 1250 µg/plate 以上の用量で、代謝活性化系非存在下の *E. coli* WP2uvrA 及び代謝活性化系存在下のすべての株については 2500 µg/plate 以上の用量で、それぞれ生育阻害が認められたとされている。

²⁰ *S. typhimurium* 5 株での 25.0 µl/plate 以上の用量及び *E. coli* WP2 での 50.0 µl/plate の用量で生育阻害が認められたとされている。

²¹ *S. typhimurium* TA98 及び TA100 株での 500 µl/plate の用量で生育阻害が認められたとされている。

染色体異常	有糸分裂組換え試験	酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3)	<i>sec</i> -ブチルアミン	群) 最高用量 0.5% 最高用量 7.5% (代謝活性化系非存在下)	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>) (GLP)	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (CHL/IU 細胞)	イソペンチルアミン	類 最高用量 200 µg/mL (代謝活性化系非存在下) 720 µg/mL (代謝活性化系存在下) (6 時間処理) 128 µg/mL (代謝活性化系非存在下) (24 時間処理)	陰性 (代謝活性化系の有無及び処理時間にかかわらず)	財団法人残留農薬研究所 (2007a) (イソペンチルアミン評価書 (2009) で引用) (参照 9、33)
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>) (GLP)	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (CHL/IU 細胞)	ブチルアミン	類 140、220、320、490、730 ²² µg/mL (6 時間処理) 最高用量 600 ²³ µg/mL (代謝活性化系非存在下) (24 時間処理)	倍数性細胞の増加 (730 µg/mL : 代謝活性化系非存在下、490 µg/mL : 代謝活性化系存在下) 陰性	財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 (2006) (ブチルアミン評価書 (2010) で引用) (参照 10、34)
	小核試験 (<i>in vivo</i>) (GLP)	マウス (CD1、雄各群 5 匹、骨髄)	イソペンチルアミン	類 最高用量 250 mg/kg (2 日間強制経口投与)	陰性	財団法人残留農薬研究所 (2007b) (イソペンチルアミン評価書 (2009) で引用) (参照 9、35)
	小核試験 (<i>in vivo</i>) (GLP)	マウス (CD1、雄各群 5 匹、骨髄)	ブチルアミン	類 最高用量 250 mg/kg (2 日間強制経口投与)	陰性	財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 (2007b) (ブチルアミン評価書 (2010) で引用) (参照 10、36)

※ 評：評価対象香料、類：類縁化合物

事務局より：

① 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2007a) (参照 31) 及び JMPR (1982) (参照 32) で認められた生育阻害について、脚注で補足する案としてお

²² 代謝活性化系存在下での観察対象は 490 µg/mL まで。

²³ 観察対象は 300 µg/mL まで。

りますが、この方針でよいかが検討ください。

② JMPR (1982) (参照 3 2) について、酵母を用いた有糸分裂組換え試験については、遺伝毒性試験として記載すべきでしょうか。

③ 代謝等の項に記載のあるように、指定要請香料 7 品目は代謝されアルデヒドになるものとケトンになると考えられるものが含まれています。代謝等のまとめでこれらを一つのグループとして評価することとされたので、遺伝毒性でもグループとして評価してよいでしょうか。

杉山専門参考人：

②についてですが、個人的には記載は不要と考えております。OECD のテストガイドラインにはない試験かと考えます。また本試験結果が、今回の被検物質の遺伝毒性判定に大きな影響を及ぼすとも考えられないこともその一つです。

戸塚専門委員：

①については、よろしいかと思います。

②についてですが、確かにあまり使用されていない試験系の結果と思います。ですが、この試験が染色体異常試験ならば、事務局からも指摘があったように、これを削除するとケトングループの染色体異常試験のデータがなくなりますので、やはり残しておいたほうが良いように思いました。酵母の分裂組換え試験は染色体異常試験と捉えて良いのでしょうか？

③については、指定要請香料 7 品目および類縁化合物は全て脂肪族第 1 級アミンに属するとありますので、JECFA, EFSA と同様に同じグループとして評価するので良いと思います。

紙谷専門委員：

①については、脚注で補足する方針で良いと思います。

②について、*sec*-ブチルアミンの酵母有糸分裂組換え試験ですが、OECD ガイドラインの No.481 でしょうか？既にガイドラインから削除されているようですが、私は、記載したままで良いと思います。染色体異常試験に含まれるとは思いません。

③については、私もアルデヒドになるものとケトンになるものを区別せずに 1 つのグループとして遺伝毒性を評価して構わないと思います。

山田専門委員：

②ですが、ガイドラインについては、TG481 (酵母体細胞組換え試験) が有糸

分裂組換え試験に当たるものと考えています。酵母関連の試験は実施されなくなっているため、ガイドラインは削除されています（なくなったわけではないですが）。

評価対象にするかどうかは、ガイドラインの有無、削除されているかどうかなど考慮に入れていますが、該当する試験の有無も大事なので、全体として数は多いですが、おっしゃるように、残しておいてもいいと思います。

③については、代謝等で1つのグループとされたことを受けて、アルデヒドになるものとケトンになるものを区別せずに1つのグループとして遺伝毒性を評価して構わないと思います。

山崎専門委員：

①については、生育阻害≠遺伝毒性なので、生育阻害が認められたことを脚注で記載することでよいと思います。

②については、私は、生育阻害を示す濃度は、高濃度過ぎて評価データとして使えないと解釈することでよいと考えます。ただ、遺伝毒性の専門家の先生のご意見を伺って、不要と言われたら削除すればよいのではないのでしょうか。

ブチルアミンについては添加物「ブチルアミン」の評価書（2010）において、「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関わらず観察対象とした最高用量群においてのみ数値的異常が認められているが、構造異常は認められておらず、高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髓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。」と評価されていることも踏まえ、本ワーキンググループとしては、指定要請香料のうち4品目及び類縁化合物3物質の遺伝毒性の試験結果を評価した結果、指定要請香料7品目には遺伝毒性の懸念はないと判断した。

事務局より：

ワーキンググループとしての判断の記載についてご検討ください。

山田専門委員：

ブチルアミンの染色体異常試験 (*in vitro*) については、2010年の評価書での見解と同じでよいと思います。

紙谷専門委員：

ブチルアミンはマウスの *in vivo* 骨髓小核試験では陰性でありますので、遺伝毒性はないものと考えて良いという意見に同意いたします。

結論として、指定要請香料 7 品目には遺伝毒性の懸念はないと判断して良いか
と思います。

3. 一般毒性

(1) ステップ 1 (構造クラス分類)

指定等要請者は、「香料に関する食品健康影響評価指針 (2016 年 5 月 食品
安全委員会)」に基づき、別紙 2 のとおり、指定要請香料 7 品目をいずれも構造
クラス I に分類した。(参照 2)【概要書】

本ワーキンググループとしては、指定等要請者の分類を是認し、指定要請香
料 7 品目は構造クラス I に分類されると判断した。

久保田専門委員：

構造クラス I であること確認しました。

(2) ステップ 2

本ワーキンググループとしては、上述 (p15) の代謝等におけるまとめを踏ま
え、指定要請香料 7 品目は、いずれも、安全性に懸念がない産物に代謝されると
予見できると判断し、ステップ A3 に進むこととした。

吉成専門委員：

この記載で結構です。

(3) ステップ A3

指定要請香料 7 品目の推定一日摂取量は、上述 (p9) の推計のとおり、0.02
～2 µg/人/日であり、いずれも、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を
下回る。

従って、本ワーキンググループとしては、指定要請香料 7 品目は安全性に懸
念がないと予測できると判断した。

西専門委員：

(3) ステップ A3 の記載、問題ないと思います。

事務局より：

(「その他安全性に関する資料」について)

「香料に関する食品健康影響評価指針 (2016 年 5 月 食品安全委員会)」の「一
般毒性」の項での「評価に必要な資料の考え方」においては、「その他安全性に関
する資料」は「入手可能なものであれば提出する」としてされています。要請者か
らは、「その他安全性に関する資料」として *sec*-ブチルアミンについての反復投与毒
性試験等の知見も提出されていますが、JECFA や EFSA の評価でもそれらの知

見は基本的に参照されていないため、本評価書案でも記載しておりません。(なお、それらの具体的な知見については、概要書(参照2、p54～)で御確認いただけます。)なお、JECFAやEFSAの評価においては、*sec*-ブチルアミンについての一部の試験は、判断樹に基づき「その化合物又は類縁化合物についてのNOAELが必要」とされた化合物”isopentylidene isopentylamine”(今回の指定要請香料7品目には含まれない)の類縁化合物の試験データとして参照されています。

山崎専門委員：

記載しない方針に同意します。

IV. 食品健康影響評価

本ワーキンググループとしては、構造及び代謝に関する類似性から、指定要請香料7品目をグループとして扱うことができると考えた。

本ワーキンググループとしては、類縁化合物の評価も踏まえ、指定要請香料7品目には遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本ワーキンググループとしては、指定要請香料7品目は構造クラスIに分類されると判断した。また、指定要請香料7品目は、いずれも、安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できると判断した。さらに、指定要請香料7品目の推定一日摂取量は、0.02～2μg/人/日であり、いずれも、構造クラスIの摂取許容値(1,800μg/人/日)を下回ったことから、指定要請香料7品目は安全性に懸念がないと予測できると判断した。

以上より、本ワーキンググループとしては、指定要請香料7品目は、「香料に関する食品健康影響評価指針(2016年5月 食品安全委員会)」に基づき評価した結果、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た。

1 <別紙 1 : 略称>

2

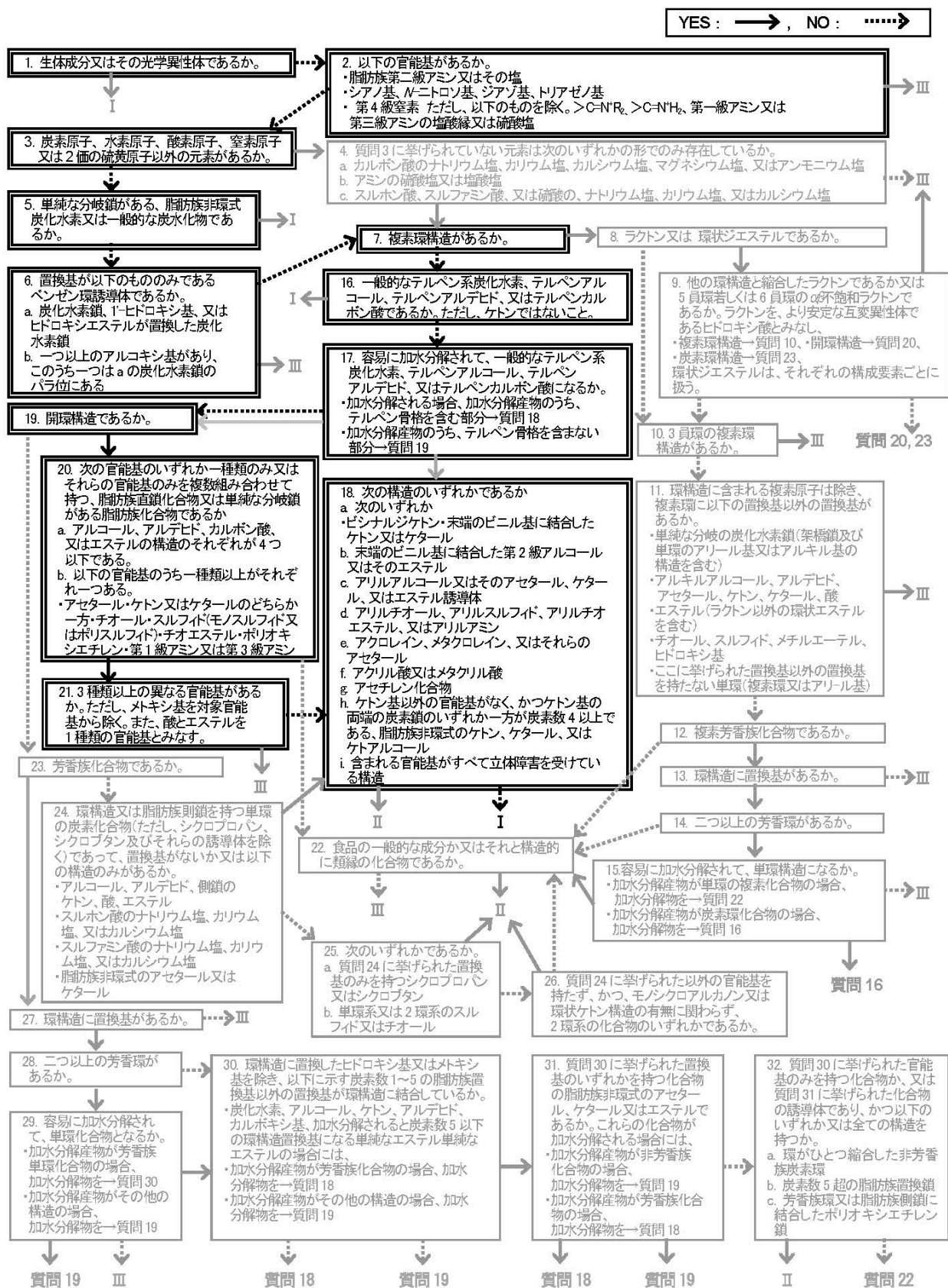
事務局より 追って作成いたします。

3

4

1 <別紙2：構造クラス分類>

- ## 2 イソブチルアミン、イソプロピルアミン、*sec*-ブチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ペンチルアミン、2-メチルブチルアミン



1 < 参照 >

- ¹ 厚生労働省, 「イソブチルアミン」「イソプロピルアミン」「sec-ブチルアミン」「プロピルアミン」「ヘキシルアミン」「ペンチルアミン」「2-メチルブチルアミン」の食品安全基本法第 24 条に基づく食品健康影響評価について 第 676 回食品安全委員会 (平成 29 年 12 月 5 日) 【第 676 回食品安全委員会諮問資料】
- ² 日本香料工業会, イソブチルアミン、イソプロピルアミン、sec-ブチルアミン、プロピルアミン、ヘキシルアミン、ペンチルアミン、2-メチルブチルアミン 概要書, 【概要書】
- ³ Aliphatic and Aromatic Amines and Amides. WHO Food Additive Series 56, Safety evaluation of certain food additives. Sixty-fifth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva(2005), 2006; 327-403 【FAS56】
- ⁴ Commission Implementing Regulation (EU) No 872/2012 of 1 October 2012. Official Journal of the European Union. EU 2012; L267/1-7, 113-4. adopting the list of flavouring substances provided for by Regulation (EC) No 2232/96 of the European Parliament and of the Council, introducing it in Annex I to Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council and repealing Commission Regulation (EC) No 1565/2000 and Commission Decision 1992/217/EC 【EU 規則 872】
- ⁵ Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA, and Donders JJH (ed): VCF Volatile Compounds in Food online database, Version 16.4 – Zeist (The Netherlands): Triskelion B. V., 1963-2017 【VCF】
- ⁶ FDA, Everything Added to Food in the United States (EAFUS). 2017 年 11 月 21 日 【EAFUS】
- ⁷ Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 1.1.2 – Definitions used throughout the Code. F2017C00715. FSANZ: 7 Sep. 2017; 1, 4, 7 【FSANZ】
- ⁸ Smith RL, Cohen SM, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, et al., GRAS flavoring substances 22, Food Technol 2005; 59(8): 24-62 【FEMA 報告書】
- ⁹ 食品安全委員会：添加物評価書 イソペンチルアミン, 2009 年 11 月 12 日
- ¹⁰ 食品安全委員会：添加物評価書 ブチルアミン, 2010 年 3 月 4 日
- ¹¹ 食品安全委員会：添加物評価書 フェネチルアミン, 2010 年 3 月 18 日
- ¹² 食品安全委員会：添加物評価書 トリメチルアミン, 2010 年 7 月 29 日
- ¹³ 食品安全委員会：添加物評価書 ピペリジン, 2010 年 5 月 20 日

-
- ^{1 4} 食品安全委員会：添加物評価書 ピロリジン，2010 年 6 月 3 日
- ^{1 5} WHO Technical Report Series 952, Evaluation of certain food additives. Sixty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome(2008), 2009 【TRS952】
- ^{1 6} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food, Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 86, (FGE.86): Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting), The EFSA Journal 2008; 745: 1-46 【FGE86】
- ^{1 7} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food, Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 86, Revision 1 (FGE.86Rev1): Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting), The EFSA Journal 2011; 9(4): 1-42 【FGE.86rev1】
- ^{1 8} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food, Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting), The EFSA Journal 2015; 13(1): 1-49 【FGE.86rev2】
- ^{1 9} IOFI Global Poundage Survey Committee, Global Poundage Survey 2010. Geneva, Switzerland 2013 【IOFI 報告書】
- ^{2 0} 新村嘉也，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 分担研究 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 別紙 日本における食品香料化合物の使用量実態調査，平成 14 年度
- ^{2 1} 厚生労働省，平成 27 年国民健康・栄養調査報告 第 1 部 栄養素等摂取状況調査の結果，平成 29 年 3 月
- ^{2 2} Williams RT, Detoxication mechanisms the metabolism and detoxication of drugs, toxic substances and other organic compounds, 2nd ed., John Wiley & Sons Inc., New York 1959, 127-87.
- ^{2 3} Pugh CEM and Quastel JH, Oxidation of aliphatic amines by brain and other tissues. Biochem J 1937; 31(2): 286-91
- ^{2 4} McEwen CM Jr, Human plasma monoamine oxidase I. Purification and identification, J Biol Chem 1965; 240(5): 2003-10
- ^{2 5} Bernheim F and Bernheim MLC, The oxidation of mescaline and certain other amines, J Biol Chem 1938; 123: 317-26

-
- ^{2 6} Richter D, Elimination of amines in man, *Biochem J* 1938; 32: 1763-9
- ^{2 7} WHO Pesticide Residues Series No. 5, 1975 evaluations of some pesticide residues in food. the Joint Meeting of the FAO Working Party of Experts on Pesticide Residues and the WHO Expert Committee on Pesticide Residues, Geneva(1975), 1976
- ^{2 8} 日本香料工業会, 文献検索結果 脂肪族第 1 級アミン, 2017.
- ^{2 9} Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, and Zeiger E, *Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals*, *Environ Mutagen* 1986; vol.8 suppl. 7: 1-119
- ^{3 0} Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, and Speck W, *Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals*, *Environ Mutagen* 1987; vol.9 suppl. 9: 1-109
- ^{3 1} 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所, イソペンチルアミンの細菌を用いる復帰突然変異試験に関する試験 (厚生労働省委託試験), 2007a
- ^{3 2} FAO, FAO Plant Production and Protection Paper 42, Pesticide residues in food: 1981 evaluations, the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues, Geneva(1981), 1982
- ^{3 3} 財団法人残留農薬研究所, イソペンチルアミンの哺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), 2007a
- ^{3 4} 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所, ブチルアミンのチャイニーズ・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), 2006
- ^{3 5} 財団法人残留農薬研究所, イソペン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), 2007b
- ^{3 6} 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所, ブチルアミンのマウスを用いる小核試験に関する試験 (厚生労働省委託試験), 2007b