資料３

香料ワーキンググループ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に係る食品健康影響評価（平成 29 年 11 月 29 日付け厚生労働省発生食 1129 第１号）については、平成 30 年2月5日に開催された第1回香料ワーキンググループにおいて審議され、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．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 30 年４月 17 日（火）開催の食品安全委員会（第 693 回会合）の翌日の平成 30 年４月 18 日（水）から平成 30 年５月 17 日（木）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、香料ワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、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

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４月

食品安全委員会
香料ワーキンググループ

目次

頁
〇審議の経緯 3
〇食品安全委員会委員名簿....3
〇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
〇要　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 6
５．我が国及び国際機関等における評価 6
（１）我が国における評価.... 6
（２）JECFA における評価.... 7
（３）EU における評価 7
６．評価要請の経緯及び添加物指定の概要.... 7
７．評価に適用されるべき指針 7

Ⅱ．一日摂取量の推計 8

Ⅲ．安全性に係る知見の概要 9
１．代謝等.... 9
（１）代謝等に関する知見.... 9
（２）まとめ 13
２．遺伝毒性.... 13
（１）評価に用いた試験結果 13
（２）遺伝毒性の評価.... 14
３．一般毒性.... 16
（１）ステップ１（構造クラス分類） 16
（２）ステップ２ 17
（３）ステップ A3 17
（４）参考資料.... 17

Ⅳ．食品健康影響評価 18

＜別紙１：略称＞ 19

＜別紙２：構造クラス分類＞.....20

＜参照＞.....21

＜審議の経緯＞

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」の指定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1129 第 1 号）、関係書類の接受

2017 年 12 月 5 日　第 676 回食品安全委員会（要請事項説明）

2018 年 2 月 5 日　第 1 回香料ワーキンググループ

2018 年 4 月 17 日　第 693 回食品安全委員会（報告）

＜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

＜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）

山崎　壮（座長）
西　信雄（座長代理）
伊藤　清美
梅村　隆志
紙谷　浩之
久保田　紀久枝
佐藤　恭子
髙須　伸二
塚本　徹哉
戸塚　ゆ加里
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 月食品安全委員会決定。以下「香料指針」という。）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。

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 品目を一つにまとめ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、0.02～2 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。

以上から、本ワーキンググループとしては、指定要請香料 7 品目は、香料指針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。

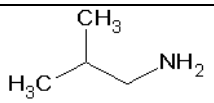
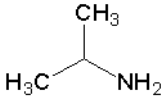
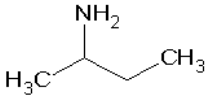
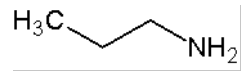
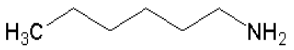
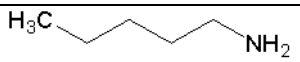
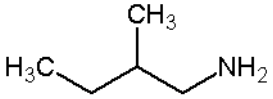
Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

香料（参照 1）

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	 $C_4H_{11}N$　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_3H_9N　59.11
3	和名：*sec*-ブチルアミン 英名：*sec*-Butylamine IUPAC 名：Butan-2-amine	13952-84-6	 $C_4H_{11}N$　73.14
4	和名：プロピルアミン 英名：Propylamine IUPAC 名：Propan-1-amine	107-10-8	 C_3H_9N　59.11
5	和名：ヘキシルアミン 英名：Hexylamine IUPAC 名：Hexan-1-amine	111-26-2	 $C_6H_{15}N$　101.19
6	和名：ペンチルアミン 英名：Pentylamine IUPAC 名：Pentan-1-amine	110-58-7	 $C_5H_{13}N$　87.16
7	和名：2-メチルブチルアミン 英名：2-Methylbutylamine IUPAC 名：2-Methylbutan-1-amine	96-15-1	 $C_5H_{13}N$　87.16

（参照 2、3、4）

３．起源又は発見の経緯

厚生労働省に指定要請香料 7 品目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ことが報告されている。（参照 1、5）

表 2　食品からの検出例

	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	*sec*-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、ルタバガ、シェリー、パン、ワイン
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、ワイン

※　検出報告例から検出濃度の上位 3 例を転記し、濃度について括弧内に ppm で表示した。なお、検出濃度が示されていなかった物質については検出例を全て転記した。

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。

欧州連合（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）

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、指定要請香料 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（JECFA[1]）及び欧州食品安全機関（EFSA）は、指定要請香料 7 品目を含む複数の香料について、（２）及び（３）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、また、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

[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。

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）

（２）JECFA における評価

2005 年、JECFA は、第 65 回会合において、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（1,800 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）

2008 年、JECFA は、第 69 回会合において、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 Maximized Survey-Derived Intake （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　１５）

（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 年に、EFSA はこの評価結果について再確認している。（参照３、１６、１７、１８）

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、新たに添加物として指定することを検討するとしている。（参照１）

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

---

[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。

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

指針に基づき評価を行うこととした。

Ⅱ．一日摂取量の推計

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 のように比較した。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１５、１７、１８、１９）

表 3　評価対象物質の年間使用量及び 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	欧州			米国			推定一日摂取量（μg/人/日）
	報告者	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。

本ワーキンググループとしては、指定要請香料 7 品目がこれまで我が国で使

[4] 摂取量は（年間使用量×10^9）/（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１９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。

用されていなかったことを踏まえれば、報告されている欧州及び米国における摂取量のうち最大値を用いても、我が国における摂取量の推計が過少になることはないと考えた。さらに、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における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）

なお、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]での濃度及び喫食量[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 320 µg/人/日（キノコ由来）、イソプロピルアミンで 138.6 µg/人/日（ニンジン由来）、プロピルアミンで 48.0 µg/人/日（キノコ由来）及びペンチルアミン[8]で 266.6 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 以下であった。（参照 ２１）

Ⅲ．安全性に係る知見の概要

１．代謝等

香料指針を踏まえ、代謝等について検討した。

（１）代謝等に関する知見

第 1 級アミンの代謝に関するレビューは①～④のとおりである。また、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*-ブチルアミン並びに食品安全委員会が過去に評価を行った化合物を含むその他の第 1 級アミンについての個別の知見は⑤～⑦のとおりである。

① アミンオキシダーゼに関するレビュー（Blaschko（1952））

多くの脂肪族アミンは、アミンオキシダーゼの基質となり、炭素鎖長に応じて酸化速度と基質親和性は異なる。アミンオキシダーゼはメチルアミンを酸化しないが、エチルアミンの酸化を弱いながら触媒し、炭素鎖長が増加するに従い酸化速度は増大する。炭素鎖の炭素原子数が 5 又は 6 で酸化速度は最大となり、炭素鎖長が更に増加すると、酸化速度は低下する。なお、モルモット肝臓由来アミンオキシダーゼは、ブチルアミン[10]だけでなくイソブチルアミンも酸化するが、*sec*-ブチルアミンを酸化しない。また、アミンオキシ

---

[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 28 年国民健康・栄養調査（平成 29 年 12 月）の食品群別摂取量に基づき、喫食量をキノコ 16.0 g/人/日、ニンジン 19.8 g/人/日、コーヒー133.3 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 28 年国民健康・栄養調査（平成 29 年 12 月）では「コーヒー・ココア」とされている。

[10] 原著では n-butylamine とされている。

ダーゼは多くのモノアミンを酸化するが、ジアミンを酸化することはない。アミンオキシダーゼの酵素活性は、哺乳動物では一般に肝臓で最も高い。（参照 ２２）

② モノアミンオキシダーゼ（MAO）に関するレビュー（Benedetti（2001））

外因性化学物質の代謝に関わる酸化酵素には、シトクロム P450 ファミリーの酵素（P450）に属するモノオキシゲナーゼ以外に、フラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）、アミンオキシダーゼ等がある。アミンオキシダーゼに分類されるフラビン-アデニンジヌクレオチド（FAD）含有アミンオキシダーゼは、基質特異性から MAO 及びポリアミンオキシダーゼに分類され、更に MAO は基質特異性及び阻害物質への感受性から MAO-A 及び MAO-B に分類される。

脂肪族アミン類の MAO による酸化反応では、窒素原子に隣接するα位炭素原子が反応してイミンが生成し、生じたイミンは非酵素的に加水分解されてアルデヒド及びアンモニア又はアルデヒド及びアミンが生成する。また、このα位炭素原子にメチル基が導入されると、MAO による酸化を受けなくなる。一方、P450 はニコチンアミド-アデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）の存在下で脂肪族アミンをα-アミノアルコールに変換する反応を触媒する（③参照）。

ヒトを含む哺乳類では MAO-A 及び MAO-B の発現には高い組織特異性がある。両酵素はともに、中枢神経系及び肝臓に多く存在する一方、ヒトの心筋では MAO-A より MAO-B の発現量が多いが、ラットの心臓では MAO-A の発現量が多く、MAO-B はほぼ発現していない。また、肝臓及び肺における MAO-A 及び MAO-B の発現量比及び発現量は、ヒトとラットで同程度である。このように、MAO-A 及び MAO-B の発現量には種差が存在する。（参照 ２３）

③ アミンの代謝に関するレビュー（薬物代謝学（2010））

脂肪族アミンの窒素原子に隣接するアルキル基のα位炭素原子及び水素原子間の結合は一般的に反応性が高く、第 1 級アミンは P450 により水酸化され、不安定な中間体のα-アミノアルコール（カルビノールアミン）が生成する。その後非酵素的にアミンが遊離し、アルデヒド又はケトンが生成する（脱アミノ反応又は *N*-脱アルキル反応）。なお、P450（群）による触媒作用は基質特異性が低く、第 1 級、第 2 級及び第 3 級アミンのいずれもが基質になり得る。一方で、FMO や MAO による触媒作用には基質特異性が知られており、一般的に FMO は塩基性の強い第 3 級アミン、第 2 級アミン等を、MAO は脂溶性直鎖アミン及びカテコールアミンをそれぞれ酸化的脱アミノ化する。

アンフェタミン（β-メチルフェネチルアミン）は、ウサギでは CYP2 群の

P450 により酸化され、フェニルアセトン及びアンモニアが生成するが、ラットではこの酵素群の活性が低く、主に芳香環の *p* 位が水酸化された *p*-ヒドロキシアンフェタミンが生成される。このように、CYP2 群の P450 の活性には種差が存在する。（参照 ２４）

④ 脂肪族アミンの代謝に関するレビュー（JECFA（2006））

脂肪族アミンでは、主に FMO、MAO 又はアミンオキシダーゼにより窒素原子に隣接するα位の炭素原子が水酸化され、イミン中間体を経て、酸化的脱アミノ化によりアルデヒド[11]及び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。生じたカルボン酸及びアミンは既知の生体内物質の代謝経路に入り、アンモニアは尿素として尿中に排泄される。

また、脂肪族第 1 級アミンでα-置換炭素を有する化合物は、P450 によりニトロソ化合物を経てオキシムとなる可能性があるが、オキシムは不安定で速やかに加水分解される。

以上から、経口摂取された脂肪族アミンは、消化管で速やかに吸収され、既知の代謝経路で極性代謝物に変換された後、尿中から速やかに消失すると考えられる。（参照３）

⑤ 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容易に代謝されない。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、エチルアミン塩酸塩（2 g）を投与した場合、尿中に排泄された未変化体は 32%であった。

プロピルアミンはヒトにおいてはエチルアミンより代謝されやすく、ヒトにプロピルアミン塩酸塩（6 g）を投与した場合、尿中に排泄された未変化体は 9.5%であった。

ペンチルアミン[12]はアセトン、吉草酸及び尿素に、イソペンチルアミン[13]はイソ吉草酸及び尿素にそれぞれ変換され、モルモット肝臓スライス中で、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[14]の臭いが検出された。（参照３、２５）

⑥ ブチルアミン、ペンチルアミン、イソペンチルアミン、フェネチルアミン（JECFA（2006）、Pugh & Quastel（1937）、McEwen（1965）、Bernheim

[11] 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 2 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。
[12] 原著では amylamine とされている。
[13] 原著では isoamylamine とされている。
[14] 原著では isoamylalcohol とされている。

& Bernheim（1937）（JECFA（2006）で引用）及び Richter（1938））

ブチルアミンのモルモット肝臓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。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、単離されたモルモット肝アミンオ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検出された。

ブチルアミン及びフェネチルアミン [15]は、ヒト血漿から単離されたモノアミンオキシダーゼにより酸化的脱アミノ化された。

イソペンチルアミン [13]（1.0 mg）をウサギ肝臓ホモジネートと反応させると、速やかに酸化的脱アミノ化され、反応は 30 分後に定常状態となった。フェネチルアミン [15]（1.0 mg）をウサギ肝臓ホモジネートと反応させると、30 分後に被検物質の 80%が、4 時間後に全量が酸化的脱アミノ化された。また、いずれの場合もアンモニアが生成した。

イソペンチルアミン [13]（100 mg）及びフェネチルアミン [15]（300 mg）をヒトに経口投与したとき、尿中において各アミンの濃度の上昇は見られなかった。（参照３、２６、２７、２８、２９）

⑦ *sec*-ブチルアミン（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議（JMPR）（1976）及び Yamazoe ら（2011））

sec-ブチルアミンをウシに混餌投与（10 又は 100 ppm）し、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*-ブチルアミンは吸収されることが示された。*sec*-ブチルアミンは 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。尿及び糞便中の *sec*-ブチルアミンの測定結果より、*sec*-ブチルアミンが容易に血中に吸収され、主に尿中に排泄されることが示唆されている。

sec-ブチルアミンをイヌ（2 匹）に投与（投与経路は不明、5,000 又は 10,000 ppm）したとき、酸性条件下で蒸留された尿中において、酸化的脱アミノ化により生成したエチルメチルケトンがジフェニルヒドラゾンとして検出された。また、*sec*-ブチルアミンの窒素は、生物学的プールに取り込まれ消失したとされている。（参照 ３０）

また、P450 分子種の 1 つである CYP2E1 の代謝予測モデルが開発されており、*sec*-ブチルアミンをこのモデルに適用すると、アミノ基の酸化又は窒素原子に隣接するα位炭素原子の酸化が起こると予測される。なお、CYP2E1 は肝臓に高発現し、エタノール、アセトン、アニリン等の極性のある低分子

[15] 原著では β-phenylethylamine とされている。

化合物の酸化反応を触媒する。（参照 ３１）

（２）まとめ

本ワーキンググループとしては、次のように考えた。

脂肪族第 1 級アミンは、容易に生体に吸収された後、MAO 等のアミンオキシダーゼ、FMO 又は P450 によって酸化的脱アミノ化反応を受けて、対応するアルデヒド又はケトンに代謝される。アルデヒドは更にカルボン酸に酸化され、尿中に排泄される。なお、これらの酵素の発現量及び活性には、一部で種差が報告されている。

Blaschko（1952）を踏まえ、指定要請香料 7 品目のうち *sec*-ブチルアミンを除く 6 品目については、主に MAO により代謝され、排泄されると判断した。*sec*-ブチルアミンについては、JMPR（1976）において、投与した動物で代謝され、排泄されることが確認されている。また、Yamazoe ら（2011）における CYP2E1 の代謝予測モデルによると、*sec*-ブチルアミンは P450 分子種の１つである CYP2E1 により酸化的な代謝を受けると予測された。したがって、指定要請香料 7 品目はいずれも、他の一般的な脂肪族第 1 級アミンと同様、酸化的脱アミノ化により、アンモニア及び対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ボン酸となると予測された。

以上を踏まえ、指定要請香料 7 品目は、香料としての低用量を摂取する場合は、ヒトにおいても、既知の生体内物質の代謝経路に入り、速やかに代謝され、排泄されると判断した。また、構造及び代謝に関する類似性から、指定要請香料 7 品目を一つにまとめて扱うことができると判断した。

２．遺伝毒性

（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成績が提出されている。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に関する遺伝毒性試験成績が提出されている。（参照２、３２）

前述（p13）の代謝等に関する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、指定等要請者により類縁化合物とされた 3 物質と同じく、いずれも酸化的脱アミノ化により脂肪族飽和アルデヒドに変換され、脂肪酸となり、既知の代謝経路により代謝されると考えられる。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、酸

化的脱アミノ化により脂肪族飽和ケトンに代謝されると考えられる。

本ワーキンググループとしては、前述（p13）の代謝等に関するまとめを踏まえ、指定要請香料 7 品目を一つにまとめて遺伝毒性を評価できると考えた。

なお、指定要請香料 7 品目及び指定等要請者により類縁化合物とされた 3 物質は、全て脂肪族第１級アミンに属する化合物であり、前述（p7）のとおり、JECFA 及び EFSA は、これらの全てを含む「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）

（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は、前述（p13）の代謝等に関するまとめを踏まえ、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成績

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
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）	イソブチルアミン	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）	Mortelmans ら（1986）（JECFA（2006）、EFSA（2008、2011、2015）で引用）（参照３、１６、１７、１８、３３）
			エチルアミン[16]	類	最高用量 10,000 μg/plate		
			ペンチルアミン[17]	評	最高用量 3,333 μg/plate		
	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）	イソプロピルアミン[18]	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、３４）
			ブチルアミン[19]	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		

[16] 原著では monoethylamine とされている。
[17] 原著では n-amylamine とされている。
[18] 原著では mono-isopropylamine とされている。
[19] 原著では n-butylamine とされている。

	復帰突然変異試験（*in vitro*）（GLP）	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA*）	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 *S. typhimurium* 群） 5,000 µg/plate（*E. coli* 及び代謝活性化系~~非~~存在下の *S. typhimurium* 群）	陰性 [20]（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、３５）
	復帰突然変異試験（*in vitro*）	細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 及び *E. coli* 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 [21]（代謝活性化系の有無にかかわらず）	JMPR（1982）（参照 ３６）
					最高用量 100 µl/plate（*S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538 及び *E. coli* WP2 群） 500 µl/plate（*S. typhimurium* TA98 及び TA100 群）	陰性 [22]（代謝活性化系の有無にかかわらず）	
染色体異常	有糸分裂組換え試験	酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D3）	*sec*-ブチルアミン	評	最高用量 0.5%	陰性（代謝活性化系の有無にかかわらず）	
					最高用量 7.5%（代謝活性化系非存在下）		
	染色体異常試験（*in vitro*）（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 ）	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、３７）
					128 µg/mL（代謝活性化系非存在下）（24 時間処理）		
	染色体異常試験（*in vitro*）（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[23] µg/mL（6 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	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

[20] 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* WP2*uvrA* 及び代謝活性化系存在下の全ての株については 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。

[21] *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。

[22] *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。

[23] 代謝活性化系存在下での観察対象は 490 µg/mL まで。

						μg/mL：代謝活性化系存在下）	（2010）で引用）（参照１０、３８）
					最高用量 600[24] μg/mL（代謝活性化系非存在下）（24 時間処理）	陰性	
	小核試験（*in vivo*）（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、３９）
	小核試験（*in vivo*）（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、４０）

※　評：評価対象香料、類：類縁化合物

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」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 7 品目のうち表 4 中の 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。

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、香料指針に基づき、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）

本ワーキンググループとしては、指定等要請者による分類を是認し、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。

[24] 観察対象は 300 μg/mL まで。

（２）ステップ２

本ワーキンググループとしては、前述（p13）の代謝等に関するまとめを踏まえ、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。

（３）ステップ A3

指定要請香料 7 品目の推定一日摂取量は、前述（p8）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。

したがって、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。

（４）参考資料

① ブチルアミン類に関する急性毒性試験（Cheever ら（1982）（JECFA（2006）で引用））

ブチルアミン類に関する急性毒性の試験成績は、表 5 のとおりである。

表 5　ブチルアミン類に関する急性毒性の試験成績

動物種（性別）	被験物質	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
ラット（雄）	ブチルアミン	365.7	Cheever ら（1982）（JECFA（2006）で引用）（参照３、４１）
（雌）		382.4	
ラット（雄）	イソブチルアミン	224.4	
（雌）		231.8	
ラット（雄）	*sec*-ブチルアミン	157.5	
（雌）		146.8	

② ラット 13 日間反復吸入ばく露毒性試験（Gage（1970）（JECFA（2006）で引用））

Alderley Park ラット（雄、各群 7 匹）に *sec*-ブチルアミンを表 6 のような投与群を設定して、1 日 6.5 時間、13 日間にわたって吸入ばく露させる試験が実施されている。

表 6　用量設定

用量設定	0（対照群）、233 ppm
mg/kg 体重/日に換算	0、115[25] mg/kg 体重/日

[25] JECFA（2006）は Fassett（1978、非公表文献）に基づき換算したとしている。

その結果、不快症状、嗜眠及び体重増加の遅延が見られたが、剖検では異常は見られなかった。

JECFA（2006）は、この摂取量で毒性影響はなかったとしてNOELを115 mg/kg体重/日又はそれ以上としている。（参照３、４２）

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品目を一つにまとめ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、0.02～2 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。

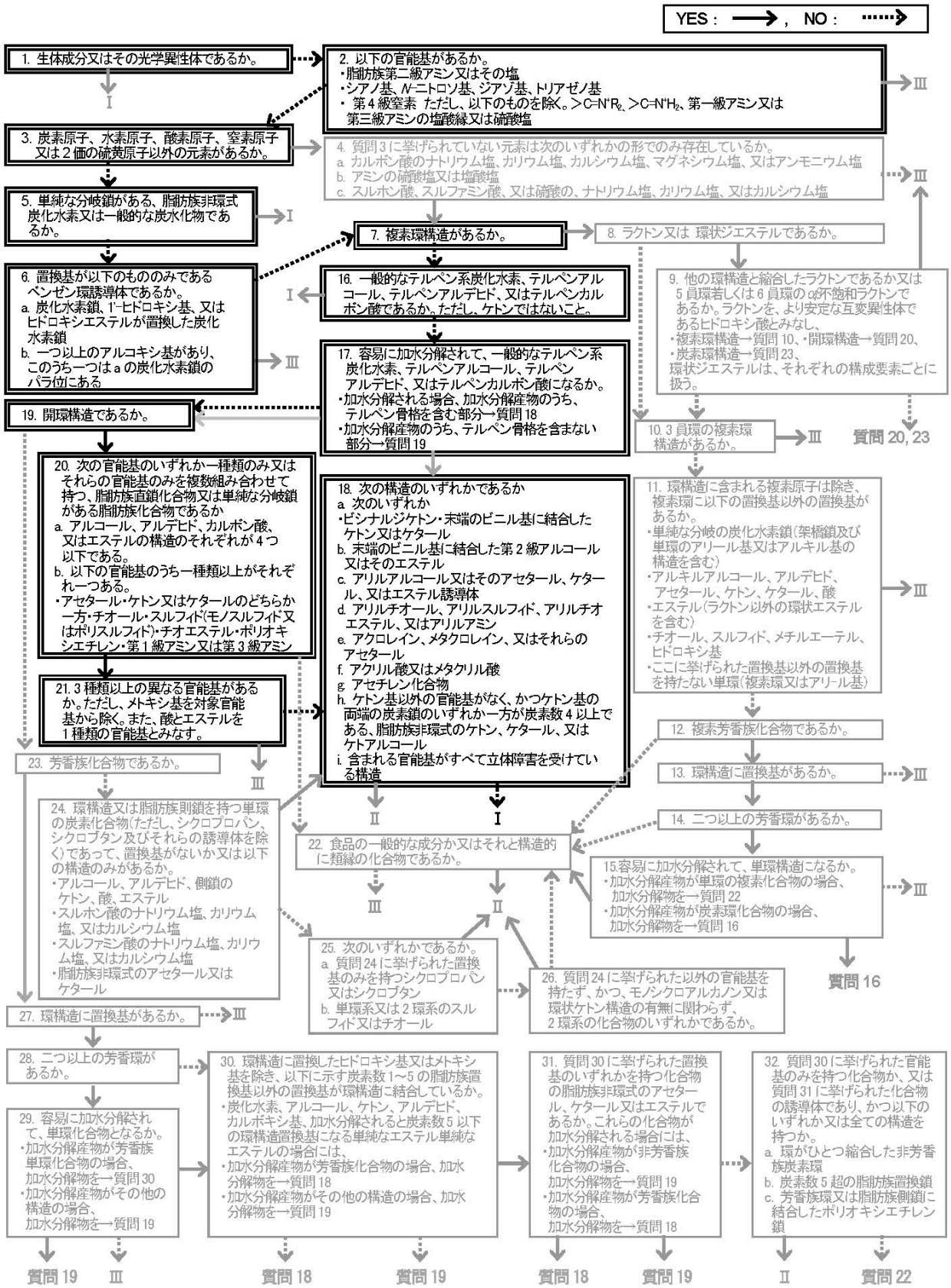
以上から、本ワーキンググループとしては、指定要請香料7品目は、香料指針に基づき評価した結果、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えた。

＜別紙１：略称＞

略称	名称等
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FAO	Food and Agriculture Organization：国際連合食糧農業機関
IOFI	International Organization of the Flavor Industry：国際フレーバー工業協会
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues：FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
MSDI	Maximized Survey-Derived Intake
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜別紙２：構造クラス分類＞

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



＜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）

[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

[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

[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

[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

[6] FDA, Everything Added to Food in the United States (EAFUS). 2017 年 11 月 21 日

[7] Australia New Zealand Food Standards Code – Standard 1.1.2 – Definitions used throughout the Code. F2017C00715. FSANZ: 7 Sep. 2017; 1, 4, 7

[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

[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

[14] 食品安全委員会：添加物評価書　ピロリジン，2010 年 6 月 3 日

[15] 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

[16] 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

[17] 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

[18] 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

[19] IOFI Global Poundage Survey Committee, Global Poundage Survey 2010. Geneva, Switzerland 2013

[20] 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 年度厚生労働科学研究報告書

[21] 厚生労働省，平成 28 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 12 月

[22] Blaschko H, Amine Oxidase and amine metabolism, Pharmacol Rev 1952; 4(4): 415-58

[23] Benedetti MS, Biotransformation of xenobiotics by amine oxidases, Fundam Clin Pharmacol 2001; 15: 75-84

[24] 加藤隆一，山添康，横井毅編：薬物代謝学　医療薬学・医薬品開発の基礎として（第 3 版），東京化学同人，2010；21-2, 46-58, 63

[25] 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.

[26] Pugh CEM and Quastel JH, Oxidation of aliphatic amines by brain and other

tissues, Biochem J 1937; 31(2): 286-91

[27] McEwen CM Jr, Human plasma monoamine oxidase I. Purification and identification, J Biol Chem 1965; 240(5): 2003-10

[28] Bernheim F and Bernheim MLC, The oxidation of mescaline and certain other amines, J Biol Chem 1938; 123: 317-26

[29] Richter D, Elimination of amines in man, Biochem J 1938; 32: 1763-9

[30] 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

[31] Yamazoe Y, Ito K, and Yoshinari K, Construction of a CYP2E1-template system for prediction of the metabolism on both site and preference order, Drug Metab Rev 2011; 43(4): 409-39

[32] 日本香料工業会, 文献検索結果 脂肪族第 1 級アミン, 2017.

[33] 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

[34] 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

[35] 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

[36] 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

[37] 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

[38] 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

[39] 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

[40] 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

[41] Cheever KL, Richards DE, and Plotnick HB,The acute oral toxicity of isomeric monobutylamines in the adult male and female rat, Toxicol Appl Pharmacol, 1982; 63: 150-2

[42] Gage JC, The subacute inhalation toxicity of 109 industrial chemicals, Br J Ind Med, 1970; 27: 1-18