

フェネチルアミンの概要

1. はじめに

フェネチルアミンは、いわゆる魚様の香気を有し、本物質はチーズ類、魚の加工品、ワイン、キャベツ、ココア、ビール等の食品中に存在する成分である¹⁾。欧米では、焼菓子、ゼラチン・プリン類、肉製品、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、清涼飲料など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

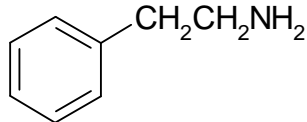
2. 名称等

名称：フェネチルアミン

英名：Phenethylamine

英文別名：Benzeneethanamine、2-Phenylethanamine、
1-Amino-2-phenylethane、2-Aminoethylbenzene

構造式：



化学式：C₈H₁₁N

分子量：121.18

CAS 番号：64-04-0

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験ⁱ⁾の結果、National Library of Medicine (NLM: PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFA モノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 反復投与毒性

5 週齢の SD 系ラット (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、0.012、0.124、1.24mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾) では、いずれの投

ⁱ⁾ 反復投与毒性試験 (引用文献 3))、および 3 種類の遺伝毒性試験 (引用文献 4)、5)、6)) が厚生労働省の委託により行われている。なお、各試験に使用された試験サンプルは、JECFA で規格設定されている最低含量(95%)以上の値を確保しており¹²⁾、国際汎用香料と同等品と考えられる。

ⁱⁱ⁾ 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため、算定した推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量を設定した。具体的には、年間使用量が最大となる 1995 年の欧州の年間使用量 5kg を基に、人口統計より当時のノ

与群でも、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった³⁾。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、1.24mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱと考えられる。

(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)、National Toxicology Program (NTP)) でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2^{uvrA}) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000µg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量は、短時間処理の代謝活性化系非存在下は 168µg/mL、代謝活性化系存在下は 800µg/mL) では、代謝活性化系非存在下で、用量依存的に構造異常を誘発したことから、構造異常誘発性は陽性であったが、数的異常誘発性は認められなかった。(代謝活性化系非存在下 D₂₀ 値 0.358 mg/mL、TR 値 47.6 [構造異常] iv) 5)。

9週齢のBDF₁系マウス (各群雄、投与数6~8匹、評価数5匹) を用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量110 mg/kg体重/日×2、強制経口投与) では陰性であった⁶⁾。

以上の結果から、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験で既知の変異原性物質^vに比較して弱い構造異常誘発が認められているが、他の試験では遺伝毒性が認められておらず、本物質は香料として用いられるよう

^{iv} 欧州の人口を 3.7 億人として、後述の PCTT 法により推定摂取量を算出した結果、投与量を 0.012、0.12、1.24mg/kg 体重/日と設定した。なお、この 5kg という値は試験が計画された当時に EU の 1995 年調査の担当者に聞き取りをして得た数値であり、JECFA の報告書等では 1995 年の EU での使用は報告なしとされている。本概要書では、後述の摂取量の推定及び安全性マージンの算出においては、JECFA での評価に用いられた米国の値を公的な数値として使用している。

ⁱⁱⁱ いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量を NOAEL とした。

^{iv} 参考までに、陽性対象の MMC の D₂₀ 値は 0.000032mg/mL、TR 値は 1000000 であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093mg/mL、TR 値は 4200 である。出展：祖父尼俊雄 (監修) 染色体異常試験データ集 改定 1998 年版、(株) エル・アイ・シー

^v 参考までに、陽性対象の MMC の D₂₀ 値は 0.000032mg/mL、TR 値は 1000000 であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093mg/mL、TR 値は 4200 である。出展：祖父尼俊雄 (監修) 染色体異常試験データ集 改定 1998 年版、(株) エル・アイ・シー

な低用量域では、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る。

表 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験(プレインキュベーション法) [2006年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98)	[-S9 ^{*1,*2}] 0、78.1、156、313、625、1250、2500 ^{*3} µg/plate	陰性	4
		[+S9 ^{*1}] 0、156、313、625、1250、2500 ^{*3} 、5000 ^{*3} µg/plate	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA100)	[-S9 ^{*1,*2}] 0、78.1、156、313、625、1250 ^{*3} 、2500 ^{*3} µg/plate	陰性	
		[+S9 ^{*1,*2}] 0、78.1、156、313、625、1250、2500 ^{*3} µg/plate	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535)	[-S9 ^{*1,*2}] 0、78.1、156、313、625、1250、2500 ^{*3} µg/plate	陰性	
		[+S9 ^{*1}] 0、156、313、625、1250、2500 ^{*3} 、5000 ^{*3} µg/plate	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA1537)	[+/-S9 ^{*1,*2}] 0、78.1、156、313、625、1250、2500 ^{*3} µg/plate	陰性	
<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	[+/-S9 ^{*1}] 0、156、313、625、1250、2500 ^{*3} 、5000 ^{*3} µg/plate	陰性		
染色体異常試験 [2006年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞(CHL/IU細胞)	[短時間(6時間)処理、-S9 ^{*1,*4}] 0、68.7、107、168 µg/mL	陽性 ^{*5}	5
		[短時間(6時間)処理、+S9 ^{*1,*4}] 0、328、512、800 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i> 骨髄小核試験 [2007年、GLP]	9週齢のBDF ₁ 系マウス(各群雄、投与数6~8匹、評価数5匹)	0、27.5、55、110 mg/kg 体重/日、2日間、0.5%メチルセルロース水溶液、強制経口投与	陰性	6

注) *1 : +/-S9 ; 代謝活性化系存在及び非存在下、-S9 ; 代謝活性化系非存在下、+S9 ; 代謝活性化系存在下

*2 : 用量設定試験において 2,000 µg/plate 以上の用量で生育阻害が認められたことから、ガイドラインを踏まえ、生育阻害作用が認められると考えられる 2,500 µg/plate を最高用量として設定した。

*3 : 本試験において生育阻害が認められた濃度。

*4 : 細胞増殖抑制試験において濃度依存的な細胞増殖抑制が認められ、-S9、+S9 の 50%細胞増殖抑制濃度はそれぞれ 161、504 µg/mL と算出されたことから、ガイド

ラインを踏まえ、細胞増殖が 50%以上抑制される用量として 168、800 µg/mL を最高用量とした。

*5 : 168µg/mL 群で構造異常の出現頻度は 11%であり、陽性(10%以上)と判定。D₂₀ 値 0.358 mg/mL、TR 値 47.6 [構造異常]。短時間処理で陽性が出たため、連続処理法については観察されていない。

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかった。

4. 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^{vi}による 1995 年の米国の一人一日あたりの推定摂取量は、0.05µg⁷⁾となる。なお、欧州では同年の使用は報告されていない。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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⁸⁾があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 0.05µg/人/日になると推定される。

なお、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 57,613 倍^{7),9)}であるとの米国での報告がある。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 1.24mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.05µg/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.000001mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1, 240,000 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス II に分類される^{7),10)}。

フェネチルアミンは、組織内でのフェニルアラニンの脱炭酸、消化管内でのアミノ酸の微生物分解により生成する内因性の物質でもある。

フェネチルアミンは、ヒト血漿由来のモノアミンオキシダーゼにより酸化的脱

^{vi} [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。

JECFA の報告書では、1995 年の米国の年間使用量は 0.4kg、欧州の年間使用量は 0kg と報告されている。この米国の年間使用量から、人口を 2.6 億人、報告率を 0.8 として計算すると、推定摂取量は 0.0526…µg/人/日となる。欧米の年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお、計算は、1995 年の使用量調査結果に基づいて行われているが、引用文献 2) と 7) ではこの値に齟齬がある。米国香料工業会によれば正確には 0.36kg とのことであった。本概要書では公的な数値として JECFA での評価に用いられた値をそのまま採用した。

アミノ化を受け、アンモニアを生成するとされている。

フェネチルアミンをウサギ肝ホモジネートとインキュベートしたところ、その80%が30分以内に酸化され、4時間以内に完全に酸化されたとする報告、アンモニアを生成したとする報告がある。

フェネチルアミンをモルモット肝由来のアミノキシダーゼとインキュベートしたところ主な代謝物はフェニルアセトアルデヒドであったとする報告がある。また、フェネチルアミンは、マウスの心臓及び脳切片並びにウサギ及びモルモット肝ホモジネートにおいてフェニル酢酸に代謝されたとする報告がある。

フェネチルアミン 1,000 mg を経口摂取した健常なヒトでは、その50%以上が投与後24時間尿中にフェニル酢酸として排泄され、300mg を経口摂取した健常なヒトではその60%以上が2時間以内に排泄されたと報告されている⁷⁾。

7. JECFA における評価

本物質は、2005年第65回JECFA会議で、脂肪族、芳香族のアミン及びアミドの一つとして評価され、推定摂取量(0.05 μ g/人/日)が、クラスIIの摂取許容値(540 μ g/人/日)を下回り、無害な物質に代謝されると予見されることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁷⁾。

8. 「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」¹¹⁾に基づく評価

本物質には香料としての使用において生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラスIIに分類され、安全マージン(1,240,000)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を上回り、かつ想定される推定摂取量(0.05 μ g/人/日)が構造クラスIIの摂取許容値(540 μ g/人/日)を下回る。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 11.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Oct. 2009)(未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Phenethylamine (website accessed in Oct. 2009) (未公表)
- 3) フェネチルアミンのラットによる90日間反復経口投与毒性試験(2006)(株)三菱化学安全科学研究所(厚生労働省委託試験)
- 4) フェネチルアミンの細菌を用いる復帰突然変異試験(2006)(財)食品農医薬品安全性評価センター(厚生労働省委託試験)

- 5) フェネチルアミンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2006) (財)食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 6) フェネチルアミンのマウスを用いる小核試験 (2007) (財)食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 7) 第 65 回 JECFA WHO Food Additives Series 56, (2006) Safety evaluation of certain food additives
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 8) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」日本香料工業会
- 9) Stoffberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. 12(4), 27-56.
- 10) フェネチルアミンの構造クラス (要請者作成資料)
- 11) 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
- 12) 委託試験に使用された被験物質の分析証明書
- 13) 追加補足資料「被検物質フェネチルアミンの確認結果」

No.	項目	内容
(1)	名称	フェネチルアミン
	一般的名称	Phenethylamine
	別名	2-Phenylethylamine
	CAS番号	64-04-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ¹⁾ 。 2005年、第65回JECFA会合にて、本物質はクラスⅡに分類され、安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1589
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	3220
	CoE番号	708
	21CFR掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 11.006
	使用量データ	0.4kg(米国、1995年)、0kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はチーズ類の他、魚の加工品、酒類等の香気成分として存在している、魚様の香気を持つ物質で種々の食品の香りを再現し、風味を向上させる際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	チーズ類、魚の加工品、ワイン、キャベツ、ココア、ビールなどの食品の香気成分としての存在が確認されている ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均的添加率)	焼菓子 (1.01ppm)、ゼラチン・プリン類(1.00ppm)、肉製品 (0.84ppm)、ソフト・キャンディー類 (0.67ppm)、冷凍乳製品類 (0.51ppm)、清涼飲料 (0.51ppm) ⁴⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology(1970) Vol.24. No.5, pp25-34. 2) WHO food additives series ; 56 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf 3) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 11.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Oct. 2009) (未公表) 4) RIFM-FEMA Database (website accessed in Oct. 2009)(未公表)