

ブチルアミンの概要

1. はじめに

ブチルアミンは、いわゆるアンモニア様の香気を有し、ケール、ティルジットチーズ、赤ワイン、キャビア、パン、生鮭等の食品中に存在する成分である¹⁾。欧米では、植物性たん白製品、肉製品、焼菓子、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、冷凍乳製品類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⁾。

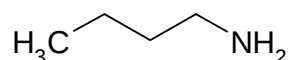
2. 名称等

名称：ブチルアミン

英名：Butylamine

英文別名：N-Butylamine、1-Aminobutane、1-Butanamine、Butan-1-amine

構造式：



化学式：C₄H₁₁N

分子量：73.14

CAS 番号：109-73-9

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ⁱⁱ反

ⁱ 反復投与毒性試験 (引用文献 3))、および 2 種類の遺伝毒性試験 (引用文献 7)、8)) 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(99%)以上の値を確保しており¹⁴⁾、国際汎用香料と同等品と考えられる。

ⁱⁱ 雌については、全例投与期間を 91 日として計画されたが、この中で雌の中用量群の一例のみ計画通り絶食が行えず投与期間は 92 日となった。このため、この一例に関しては血液学的検査、血液生化学的検査、病理学的検査の成績から除外されており、加えて、試験実施機関に問い合わせたところ、器官重量及び剖検所見の成績からも除外されているとのことであった。また、試験報告書中に記載があるように、雌の高用量群の一例において、上皮小体が組織切片上に認められなかったことから、雌の高用量群での副甲状腺の病理組織学的所見は 9 例となっている。なお、本試験は非 GLP 試験であるが、

復投与毒性試験（0、0.18、1.8、18 mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱ）では、いずれの投与群でも、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、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、18mg/kg 体重/日^{iv}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^{4), 5), 6)}、TA100^{4), 5), 6)}、TA1535^{4), 5), 6)}、TA1537^{4), 5), 6)}）を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

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では、染色体の構造異常を誘発しないが、代謝活性化系の有無にかかわらず短時間処理の高用量群で倍数性細胞を誘発した（代謝活性化系非存在下の D₂₀ 値 1.5mg/mL [倍数性細胞]、倍数性細胞の出現率は代謝活性化系非存在下で 12.6%、存在下で 1.6%であり、陰性対照群と比較して、いずれも統計学的に有意であった。）^{v, 7)}。

9 週齢の ICR 系マウス（各群雄 5 匹）への強制経口投与による骨髓小核試験（最

㊦ 「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。以下「ガイドライン」という。）を参考にして実施されている。

iii 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 100、1,000、10,000 倍に相当する 3 用量群で実施した。具体的には、年間使用量が最大となる 1995 年の欧州の 727kg を基に、後述の PCTT 法により算出するが、当時はより正確な値の算出のために EU の人口統計から 1995 年当時の EU の人口を 3.7 億人として算出した結果、0.18、1.8、18 mg/kg 体重/日を算出した。なお、香料化合物の反復投与毒性試験における被験物質のラットに対する投与量は、通例 1000、10,000、100,000 倍の 3 用量で設定するが、ブチルアミンの場合は、ラットでの LD₅₀ が雄で 365.7 mg/kg 体重、雌で 382.4 mg/kg 体重であることから、最高用量を推定摂取量の 100、000 倍である 180 mg/kg 体重/日に設定すると 90 日間の反復投与に耐えられないことが予見されたため、今回の用量設定となった。

iv 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。

v 参考までに、陽性対象の MMC の D₂₀ 値は 0.000032mg/mL であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093mg/mL 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

高用量 250 mg/kg 体重/日×2)では、陰性であった⁸⁾。

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の高用量群で倍数性異常誘発が認められているが、他の試験では DNA 損傷に基づく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な低用量域では、生体にとって特段問題となるような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
in vitro	復帰突然変異試験（プレインキュベーション法） [1980 年]	Salmonella typhimurium (TA98)	[+/-S9*1] 220 µg/plate *2	陰性	4
		S. typhimurium (TA100)	[+/-S9*1] 2.2、22、220、2200 µg/plate *3	陰性	
		S. typhimurium (TA1535)	[+/-S9*1] 220 µg/plate *2	陰性	
		S. typhimurium (TA1537)	[+/-S9*1] 220 µg/plate *2	陰性	
	復帰突然変異試験 [1987 年] *4	S. typhimurium (TA98)	[-S9*1] 0、33、100、333、1000、3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	5,6
			[+S9*1：ハムスター肝 10%] 0、33、100、333、1000、3333*5µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9*1：ラット肝 10%] 0、33、100、333、1000、3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
		S. typhimurium (TA100)	[-S9*1] 0、33、100、333、1000、3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9*1：ハムスター肝 10%] 0、33、100、333、1000、3333*5µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9*1：ラット肝 10%] 0、33、100、333、1000、3333*5µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
		S. typhimurium (TA1535)	[-S9*1] 0、33、100、333、1000、3333*5µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9*1：ハムスター肝 10%] 0、10*6、33、100、333、1000、3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9*1：ラット肝 10%] 0、3.3*6、10*6、33、100、333、1000、3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
		S. typhimurium	[-S9*1] 0、33、100、333、1000、	陰性	

		(TA1537)	3333 ^{*5} µg/plate (2 回繰返し)		
			[+S9 ^{*1} : ハムスター肝 10%] 0、33、100、333、1000、 3333µg/plate (2 回繰返し)	陰性	
			[+S9 ^{*1} : ラット肝 10%] 0、33、100、333、1000、 3333 ^{*5} µg/plate (2 回繰返し)	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 細胞 (CHL/IU 細 胞)	[短時間 (6 時間) 処理、 -S9 ^{*1,*7}] 0、320、490、 <u>730</u> µg/mL	陽性 ^{*8}	7
			[短時間 (6 時間) 処理、 +S9 ^{*1,*9}] 0、220、320、 <u>490</u> µg/mL	陽性 ^{*10}	
			[連続 (24 時間) 処理、-S9 ^{*1}] 0、75、150、300 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 [2006 年、GLP]	9 週齢の CD 系マ ウス (CrIj:CD1(ICR)、 各群雄 5 匹)	0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日 (2 日間強制 経口投与、注射用水)	陰性	8

注) 下線 : 陽性が認められた用量。

*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 : 3µmol/plate

*3 : 0.03、0.3、3、30µmol/plate

*4 : 実施年は 1982 年。文献 5 では 1 回目の試験結果は不採用となっている。

*5 : 1 回目に細胞毒性あり、2 回目は実施せず。

*6 : 1 回目は実施せず。

*7 : ガイドラインを踏まえ、細胞増殖抑制試験の結果から、確実に 50%以上の細胞増殖抑制が見込まれる 730 µg/mL を染色体異常試験の最高用量として設定した。

*8 : 倍数性細胞は 730 µg/mL 群で増加 (出現率 12.6%、D₂₀ 値 1.5mg/mL)。

*9 : 染色体異常試験は 730 µg/mL を最高用量として実施されたが、最高用量群では染色体がよく広がり、かつ散逸していない分裂中期像を呈した十分な数の分裂中期細胞が、観察標本上、規定数 (25 細胞/標本 × 8 標本) 観察することができず、当該群については観察対象から除外することとした。

*10 : 倍数性細胞は 490 µg/mL 群で増加 (出現率 1.6%、D₂₀ 値は 7.6mg/mL と求められるが、最高用量(490 µg/mL)の 10 倍以上なので対象外。)

(4) その他

生殖発生毒性に関しては、Wistar 系ラット (各群 22~24 匹) の妊娠 6~15 日の 10 日間の経口投与 (塩酸塩の水溶液として 0、100、400、1,000 mg/kg 体重/日) する試験が行われ、1,000 mg/kg 体重/日群で、母動物の摂餌量、子宮重量、胎盤重量及び胎児重量が低値を示し、胚吸収が増加した一方で、400 mg/kg 体重/日以上群で、外表奇形や、軟部組織をはじめとするなんらかの形成異常を伴った胎児数の増加を認めた⁹⁾。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、母動物について 400 mg/kg 体重/日、胚および胎児について 100 mg/kg 体重/日と考えられる。

内分泌かく乱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 0.01 μ g、104 μ g¹⁰⁾となる。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¹¹⁾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 0.01～104 μ g/人/日の範囲になると推定される。

なお、本物質はケール、ティルジット・チーズ、赤ワイン等^{vii}の食品中にもともと存在する成分として知られている¹⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

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 18 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01～104 μ g/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 (0.0000002～0.00208 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 8,700～90,000,000 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 I に分類される^{10) 12)}。アミン類の多くは内因性の物質であり、また、コリン等の代謝により生成され、健常人の尿中に通常見いだされる成分でもある。また、本物質の属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、モノアミンオキシダーゼ又はアミノオキシダーゼにより代謝を受け脱アミノ化され、結果としてアルデヒドとアンモニアに変換される。

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。

	米国	欧州
年間使用量(kg)	0.1	727
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(μ g/人/日)	(計算値) 0.0131…	(計算値) 103.7…

注) 欧米で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なものが多く、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 10) ではこの値に齟齬がある。米国香料工業会によれば、正確な値は 0.05kg であるが、JECFA に対しては有効数字一桁で報告する必要から安全を見て切り上げた数値で報告され、一方 RIFM-FEMA データベースでは一律に切り下げられた数値が掲載されているとのことであった。本概要書では公的な数値として JECFA 評価に用いられた値をそのまま採用した。

vii 食品中の含有量(ppm): ケール(7)、ティルジット・チーズ(3.7)、赤ワイン(0.04、0～0.03)

この酸化的脱アミノ反応によって生じた、アルデヒドは酸化によりカルボン酸となり、通常の代謝経路に組み込まれていくことが予想され、ブチルアミンについては、モルモット肝スライスでは直ちにアセト酢酸に代謝されるという知見が得られている。また、アンモニアについては、尿素となって排泄されると予想され、ブチルアミンについてはヒト血漿由来のモノアミノオキシダーゼにより脱アミノ化され、アンモニアを生じるという知見が得られている。加えて、アミン類については、チトクローム P450 によりアミノオキシドに酸化され、さらに第一級アミンにおいては、ここからアミノオキシドからニトロソ化合物を経て、加水分解を受けやすいオキシムへと代謝される。以上のことから脂肪族アミン類及び芳香族アミン類においては、これまでに得られたデータから、消化管から速やかに吸収され、よく知られている代謝経路により代謝され、極性の物質に代謝された後に速やかに尿中に排泄されるであろうことが示唆される¹⁰⁾。

7. JECFA における評価

本物質は、2005 年第 65 回 JECFA 会議で、脂肪族及び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 (0.01~104 µg/人/日) が、クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることなどから、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^{10),12)}。

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」¹³⁾に基づく評価

本物質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 I に分類され、安全マージン (8,700~90,000,000) 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 (0.01~104 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。

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 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Sept 2009)(未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Butylamine (website accessed in Sept 2009) (未公表)
- 3) ブチルアミンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (2006) (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 4) I.Florin, L.Rutberg, M.Curvall and C.R.Enzell,(1980) Screening of

- tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test., *Toxicology*, **18**(3), 219-232.
- 5) E.Zeiger, B.Anderson, S.Haworth, T.Lawlor, K.Mortelmans and W.Speck, (1987) Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals, *Environmental Mutagenesis*, **9**(S9), 1-110.
 - 6) USA National Toxicology Program Database on Butylamine (1982)
参考 ; http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&endpointlist=SA&study%5Fno=382511&cas%5Fno=109%2D73%2D9&activetab=detail (website accessed in Sept 2009)
 - 7) 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 (2006) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
 - 8) ブチルアミンのマウスを用いる小核試験に関する試験 (2007) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
 - 9) A.O.Gamer, J.Heliwig and B.van Ravenzwaay, (2002) Developmental toxicity of oral n-butylamine hydrochloride and inhaled n-butylamine in rats., *Food and Chemical Toxicology*, **40**(12), 1833-1842.
 - 10) 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>
 - 11) 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
 - 12) ブチルアミンの構造クラス (要請者作成資料)
 - 13) 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
 - 14) 委託試験に使用された被験物質の分析証明書