

イソペンチルアミンの概要

1. はじめに

イソペンチルアミンは、アンモニア様の香気を有し、トリュフ、ヤマドリタケ、ワイン、ルバーブ、コーヒー、トマト等の食品中に存在する成分である¹⁾。欧米では、清涼飲料、ゼラチン・プリン類、肉製品、焼菓子、冷凍乳製品類、ソフト・キャンディー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⁾。

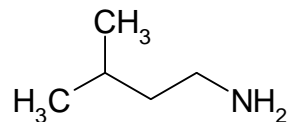
2. 名称等

名称：イソペンチルアミン

英名：Isopentylamine

英文別名：1-Isoaminopentane、Isoamylamine、Isobutyl Carbylamine、3-Methylbutylamine

構造式：



化学式：C₅H₁₃N

分子量：87.17

CAS 番号：107-85-7

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, 0.49, 4.9, 49mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾) では、一般状態、体重、

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(98%)以上の値を確保しており、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 100、1,000、10,000 倍に相当する 3 用量群で実施したと思われる。**➤**

摂餌量、器官重量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、雌の 49mg/kg 体重/日投与群で尿タンパク質陽性例の増加傾向が認められたが、その他の群では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、4.9mg/kg 体重/日と考えられる。

(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 WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量は、サルモネラ菌の各株に対しては代謝活性化系非存在下では 2,500µg/plate、それ以外は全て 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 128µg/mL、代謝活性化系存在下 500µg/mL、連続処理 81.9µg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁵⁾。

7 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髄小核試験 (最高用量 250mg/kg 体重/日×2) では陰性であった⁶⁾。

以上の結果から、細菌を用いた試験及び動物の培養細胞を用いた試験のいずれにおいても陰性の結果が得られているので、生体にとって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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法) [2007 年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	[-S9* ¹] 0、39.1、78.1、156、313、625、1250* ² 、2500* ² µg/plate	陰性	4
			[+S9* ¹] 0、156、313、625、1250、2500* ² 、5000* ² µg/plate	陰性	

↙具体的には、年間使用量が最大となる 1995 年の欧州の 198kg 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 の人口統計を用い、1995 年当時の EU の人口を 3.6 億人として計算した結果、0.49、4.9、49mg/kg 体重を算出した。

		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	[-S9*1] 0、78.1、156、313、625、 1250、2500*2、5000*2µg/ plate	陰性	
			[+S9*1] 0、156、313、625、1250、 2500*2、5000*2µg/plate	陰性	
	染色体異常試 験 [2007年、GLP]	チャイニーズ・ハム スター培養細胞 (CHL/IU細胞)	[短時間(6時間)処理、-S9*1] 0、81.9、102.4、128、160*3、 200*3µg/mL	陰性	5
			[短時間(6時間)処理、+S9*1] 0、347.2、416.7、500、600*3、 720*3µg/mL	陰性	
			[連続(24時間)処理、-S9*1] 0、52.4、65.5、81.9*3、 102.4*3、128*3µg/mL	陰性*4	
<i>in vivo</i>	骨髄小核試験 [2007年、GLP]	7週齢のICR系マ ウス(各群雄5匹) [Crj:CD1(ICR)]	0、62.5、125、250mg/kg 体重/日、2日間、純水溶液、 強制経口投与	陰性	6

注)

*1: +S9: 代謝活性化系存在下。 -S9: 代謝活性化系非存在下。

*2: 生育阻害が認められた濃度。

*3: 細胞増殖率が50%に満たないため参考まで計測。

*4: 81.9µg/mLで染色体の構造異常が有意に増加したが、頻度は低く(6.5%)、かつ細胞増殖抑制が認められた(細胞増殖率は34%であった)ことから、陰性と判断。

(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ⁱⁱⁱによる1995年の米

ⁱⁱⁱ [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(1987年)	米国(1995年)	欧州(1995年)
年間使用量(kg)	0.5	0.5*	198
人口(億人)	2.4	2.6	3.2
報告率	0.6	0.8	0.6
推定摂取量(µg/ヒト/日)	(計算値)0.095··	(計算値)0.065··	(計算値)28.253··

注) 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。更に、欧州で1987年は調査されていない。なお、米国の推定摂取量はJECFAのTRS934では0.07µg/ヒト/日と計算されているが、FAS56では0.05µg/ヒト/日と計算されている(文献7)。

*FEMA(米国食品香料工業協会)の調査では1ポンドとなっており、四捨五入の関係と思われるが、RIFM/FEMAデータベースでは0.4kgとなっている(文献2)。

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 0.07 μ g、28 μ g⁷⁾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 0.07~28 μ g/人/日の範囲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 3,763 倍^{iv,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 NOAEL4.9mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.07~28 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 (0.000014~0.00056mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 8,800~3,500,000 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^{7),10)}。脂肪族アミン類に分類される食品成分である本物質の代謝は、主に酸化的脱アミノ反応の結果、アルデヒド又はケトンとなり、引き続き代謝経路に入り、排泄されると考えられる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 (0.07~28 μ g/人/日) が、クラス I の摂取許容値 (1,800 μ g/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 (8,800~3,500,000) 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 (0.07~28 μ g/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 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

^{iv} 文献 7)では 3,010 倍とあるが、使用量調査を行った年による違いと考えられる。

Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in August 2009)(未公表)

- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Isopentylamine (website accessed in August 2009) (未公表)
- 3) ラットによるイソペンチルアミンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験 (2007) (株)ボゾリサーチセンター (厚生労働省委託試験)
- 4) 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 (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)
- 5) 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 (2007) (財)残留農薬研究所 (厚生労働省委託試験)
- 6) イソペンチルアミンのマウスを用いる小核試験 (2007) (財)残留農薬研究所 (厚生労働省委託試験)
- 7) WHO Food Additives Series 56, (2006) Safety evaluation of certain food additives (Report of 65th JECFA meeting)
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) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. 12(4), 27-56.
- 10) イソペン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

No.	項目	内容
(1)	名称	イソペンチルアミン
	一般的名称	Isopentylamine
	別名	l-Isoaminopentane、Isoamylamine、Isobutyl Carbylamine、3-Methylbutylamine
	CAS番号	107-85-7
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1970年のGRAS 4に公表された ¹⁾ 。本成分は、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、推定摂取量が、クラス I の摂取許容値を下回るなど、香料としての使用において安全性の懸念はないと評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	1587
(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	3219
	CoE番号	512
	21CFR掲載	なし
	EULレジスター	FL No. 11.001
	使用量データ	0.4kg(米国、1995年)、198kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はアンモニア様の香気を有し、きのこ類の他、酒類、野菜類、コーヒー等の食品に幅広く存在する成分であり、種々の加工食品において香りを再現し、風味を向上す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。したがって国際整合性の面からみても、本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	トリュフ、ヤマドリタケ、ワイン、ルバーブ、コーヒー、トマトなどの食品中に存在が確認されている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均的添加率)	焼菓子(0.58ppm)、調味料香辛料(0.3ppm)、冷凍乳製品類(0.51ppm)、ゼラチン・プリン類(1.00ppm)、肉製品(0.88ppm)、清涼飲料(1.01ppm)、ソフト・キャンディー類(0.51ppm) ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology(1970) Vol.24. No.5, pp25-34. 2) WHO Food Additives Series 56.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2006) (Report of 65th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf 3) RIFM-FEMA Database(website accessed in August 2009)(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 10.1.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in August