

(案)

添加物評価書

ブチルアミン

2009年10月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 化学名.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発生毒性.....	5
3. 発がん性.....	5
4. 遺伝毒性.....	5
5. その他.....	6
6. 摂取量の推定.....	6
7. 安全マージンの算出.....	6
8. 構造クラスに基づく評価.....	6
9. JECFAにおける評価.....	6
10. 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に基づく評価 .....	7
<別紙：香料構造クラス分類（ブチルアミン）>.....	8
<参照>.....	9

1 <審議の経緯>

2 2009年 9月10日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0910 第2号）、関係書類の  
4 接受

5 2009年 9月17日 第302回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2009年10月20日 第79回添加物専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理\*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\*2009年7月9日から

9

10 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

石塚 真由美

伊藤 清美

井上 和秀

今井田 克己

梅村 隆志

江馬 眞

久保田 紀久枝

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

林 眞

三森 国敏

森田 明美

山添 康

山田 雅巳

11

12

13

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## 要 約

食品の香料に使用される添加物「ブチルアミン」(CAS 番号：109-73-9) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。  
評価に供した試験成績は、反復投与毒性、発生毒性、遺伝毒性に関するものである。

## 1 I. 評価対象品目の概要

### 2 1. 用途

3 香料

### 5 2. 化学名 (参照 2)

6 和名：ブチルアミン

7 英名：Butylamine、1-Butanamine、Butan-1-amine、1-Aminobutane

8 CAS 番号：109-73-9

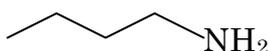
### 10 3. 分子式 (参照 2)

11  $C_4H_{11}N$

### 13 4. 分子量 (参照 2)

14 73.14

### 16 5. 構造式 (参照 2)



### 20 6. 評価要請の経緯

21 ブチルアミンは、ケール、チーズ、ワイン、キャビア、パン、生鮭等の食品中  
22 に存在する成分である (参照 1)。欧米では植物性たん白製品、肉製品、焼菓子、  
23 ゼラチン・プリン類、清涼飲料、冷凍乳製品類等様々な加工食品において香りの  
24 再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 2)。

25 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承  
26 事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で国際的に安全  
27 性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧  
28 州連合 (EU) 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考え  
29 られる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に  
30 指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、香料の成分として、ブチ  
31 ルアミンについて評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づ  
32 き、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

33 なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に  
34 関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)  
35 にはよらず「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」に基づ  
36 き資料の整理を行っている。(参照 13)

## 38 II. 安全性に係る知見の概要

## 1. 反復投与毒性

5 週齢の SD 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、0.18、1.80、18.0 mg/kg 体重/日）では、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、器官重量並びに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する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は本試験での最高用量である 18.0 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3）

## 2. 発生毒性

妊娠 6～15 日の Wistar ラット（各群雌 22～24 匹）へ強制経口投与（塩酸塩水溶液として 0、100、400、1,000 mg/kg 体重/日）したところ、1,000 mg/kg 体重/日で母動物の摂餌量の減少がみられた。400 mg/kg 体重/日以上で内臓奇形胎児の増加、1,000 mg/kg 体重/日で外表奇形胎児の増加、胎盤重量及び胎児体重の低下、着床後胚／胎児死亡の増加、骨化遅延胎児の増加が観察された。これらの結果より、NOAEL は、母動物に対して 400 mg/kg 体重/日（ブチルアミン換算で 267 mg/kg 体重/日）、胎児に対して 100 mg/kg 体重/日（ブチルアミン換算で 67 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 9）

## 3. 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) 及び National Toxicology Program (NTP)）による発がん性評価も行われていない。

## 4. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 3,333 µg/plate）では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。（参照 5、6）

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高用量 730 µg/mL（10 mM）（短時間処理・代謝活性化系非存在下及び存在下）、600 µg/mL（50% 細胞増殖抑制濃度の 2 倍）（連続処理））では、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果であったが、数的異常（倍数体）が代謝活性化系の有無に関わらず短時間処理で観察対象とした最高用量群（代謝活性化系非存在下 730 µg/mL、代謝活性化系存在下 490 µg/mL）においてのみ認められたと報告されている。（参照 7）

9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 250 mg/kg 体重/日）では陰性の結果が報告されている（参照 8）。

1  
2 以上の結果から、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  
3 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  
4 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*  
5 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  
6 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  
7 れた。

## 8 9 5. その他

10 内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

## 11 12 6. 摂取量の推定

13 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  
14 する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国  
15 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 µg 及び 104 µg  
16 である (参照 2、10)。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  
17 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  
18 があることから (参照 11)、我が国での本物質の推定摂取量は、およそ 0.01 から  
19 104 µg の範囲になると推定される。

## 20 21 7. 安全マージンの算出

22 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 18.0 mg/kg 体重/日と、想定される  
23 推定摂取量 (0.01~104 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂  
24 取量 (0.0000002~0.002 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 9,000~  
25 90,000,000 が得られる。

## 26 27 8. 構造クラスに基づく評価

28 本物質は構造クラス I に分類される。

29 本物質は、消化管において速やかに吸収され、主にフラビン含有モノオキシゲ  
30 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酸化的脱アミノ化  
31 として知られる経路によりカルボン酸に代謝され、尿中に速やかに排泄されると  
32 推定される。本物質がモルモット肝切片において速やかにアセト酢酸に代謝され  
33 たとする報告がある。一方、脂肪族一級アミンには、チトクローム P450 により  
34 窒素原子の酸化を受け、ニトロソ化合物を経て不安定なオキシムとなり、加水分  
35 解されるという代謝経路もあるとされている。(参照 10、12)

## 36 37 9. JECFA における評価

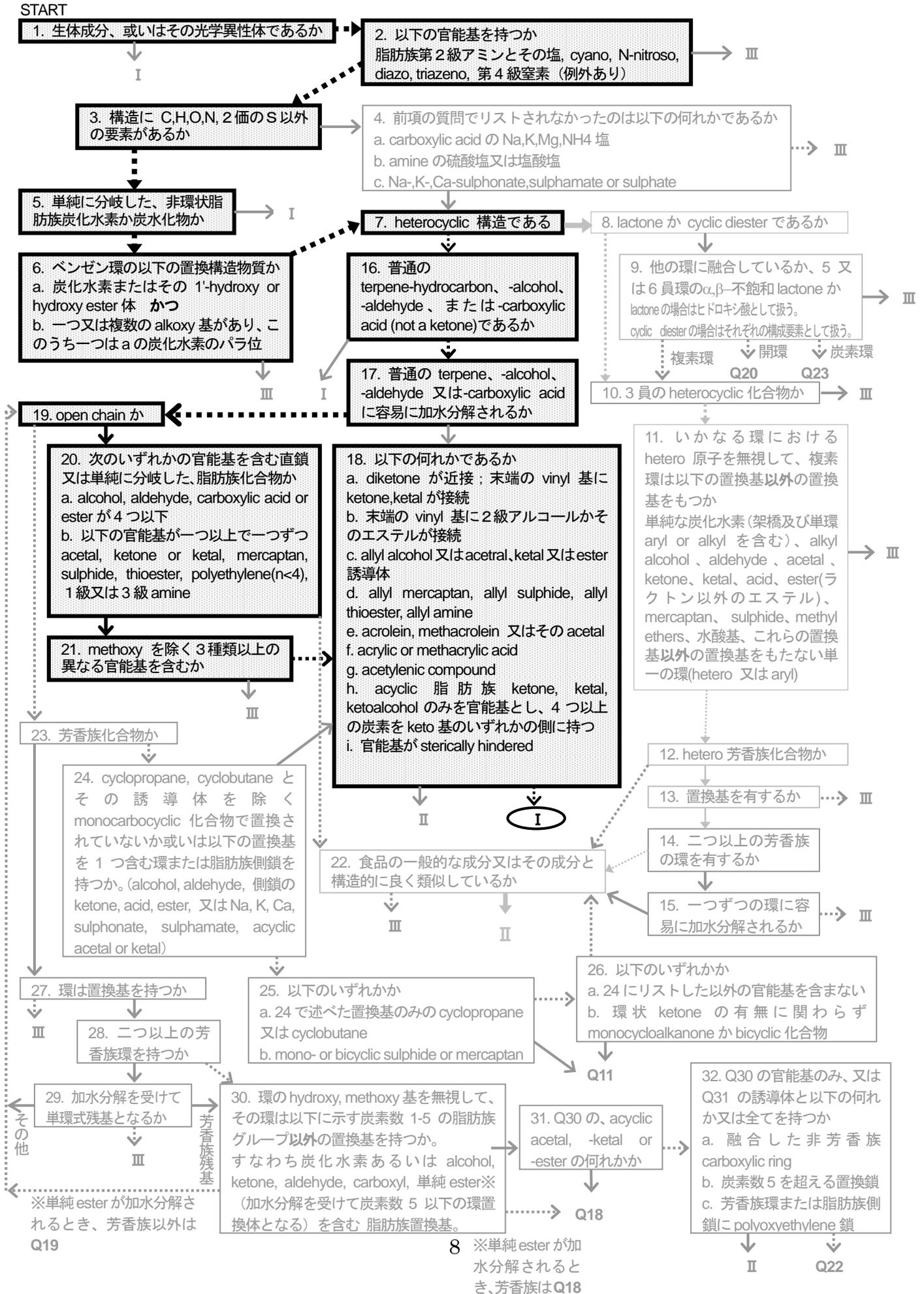
38 JECFA は、本物質を脂肪族及び芳香族のアミン類及びアミド類のグループとし

1 て評価し、推定摂取量は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$  /人/日) を下回  
2 るため、本物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすもので  
3 はないとしている。(参照 10)

4  
5 **10. 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に基づく評価**  
6 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  
7 段問題となる毒性はないものと考えられる。また、国際的に汎用されている香料  
8 の我が国における安全性評価法 (参照 13) により、構造クラス I に分類され、安  
9 全マージン (9,000~90,000,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マー  
10 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  $\mu\text{g}$ /人/  
11 日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$  /人/日) を下回る。

# 香料構造クラス分類 (ブチルアミン)

YES : → , NO : .....→



- 1 <参照>
- 2 1 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile  
3 compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse  
4 Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the  
5 Netherlands (website accessed in Sep. 2009) (未公表)
- 6 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor  
7 and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Sep.  
8 2009) (未公表)
- 9 3 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：ブチルアミンのラットにおける 90 日  
10 間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験)。2006
- 11 4 欠番
- 12 5 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K and Speck W:  
13 Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255  
14 chemicals. Environmental Mutagenesis 1987; 9(supplement 9): 1-110
- 15 6 National Toxicology Program website (accessed in Sep. 2009)
- 16 参考：  
17 [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](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)
- 20 7 (財)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  
21 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
- 22
- 23 8 (財)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  
24 験に関する試験 (厚生労働省委託試験)。2007
- 25 9 Gamer AO, Heliwig J and van Ravenzwaay B: Developmental toxicity of  
26 oral n-butylamine hydrochloride and inhaled n-butylamine in rats. Food  
27 and Chemical Toxicology 2002; 40: 1833-42
- 28 10 WHO: Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives,  
29 aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting  
30 (2006))
- 31 参考：<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 32 11 新村嘉也 (日本香料工業会)：平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用  
33 香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本における食品香料  
34 化合物の使用量実態調査)」報告書
- 35 12 ブチルアミンの構造クラス (要請者作成資料)
- 36 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  
37 ついて (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日)
- 38 14 Sigma-Aldrich Japan KK: Certificate of analysis (PO NBR:

1 4500453193SAFC, product number W313009-SPEC, product name  
2 butylamine 99+%, lot number 12322BD)