

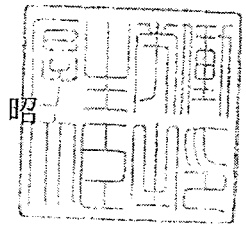


資料1-1

厚生労働省発食安0224第1号
平成22年2月24日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

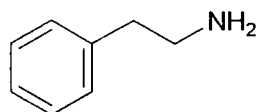
1. フェネチルアミンの添加物としての指定の可否について
2. フェネチルアミンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

フェネチルアミンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

1. 品目名：フェネチルアミン
Phenethylamine, 2-Phenylethylamine,
〔CAS 番号：64-04-0〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_8H_{11}N$ 121.18

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

フェネチルアミンは、チーズ、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。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の再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 21 年 11 月 5 日付け厚生労働省発食安 1105 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めたフェネチルアミンに係る食品健康影響評価については、平成 21 年 11 月 17 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が平成 21 年 11 月 26 日付けで公表されている。

評価結果：フェネチルアミンは、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られる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

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) 法による 1995 年の米国における一人一日あたりの推定摂取量は、0.05 μg である。なお、欧州における年間使用量は報告されていない。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の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.05 μg になると推定される。なお、米国では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約 58,000 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

フェネチルアミンを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

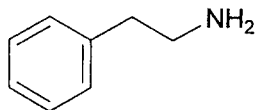
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

フェネチルアミン (案)

Phenethylamine



C₈H₁₁N

分子量 121.18

2-Phenylethylamine [64-04-0]

含 量 本品は、フェネチルアミン (C₈H₁₁N) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

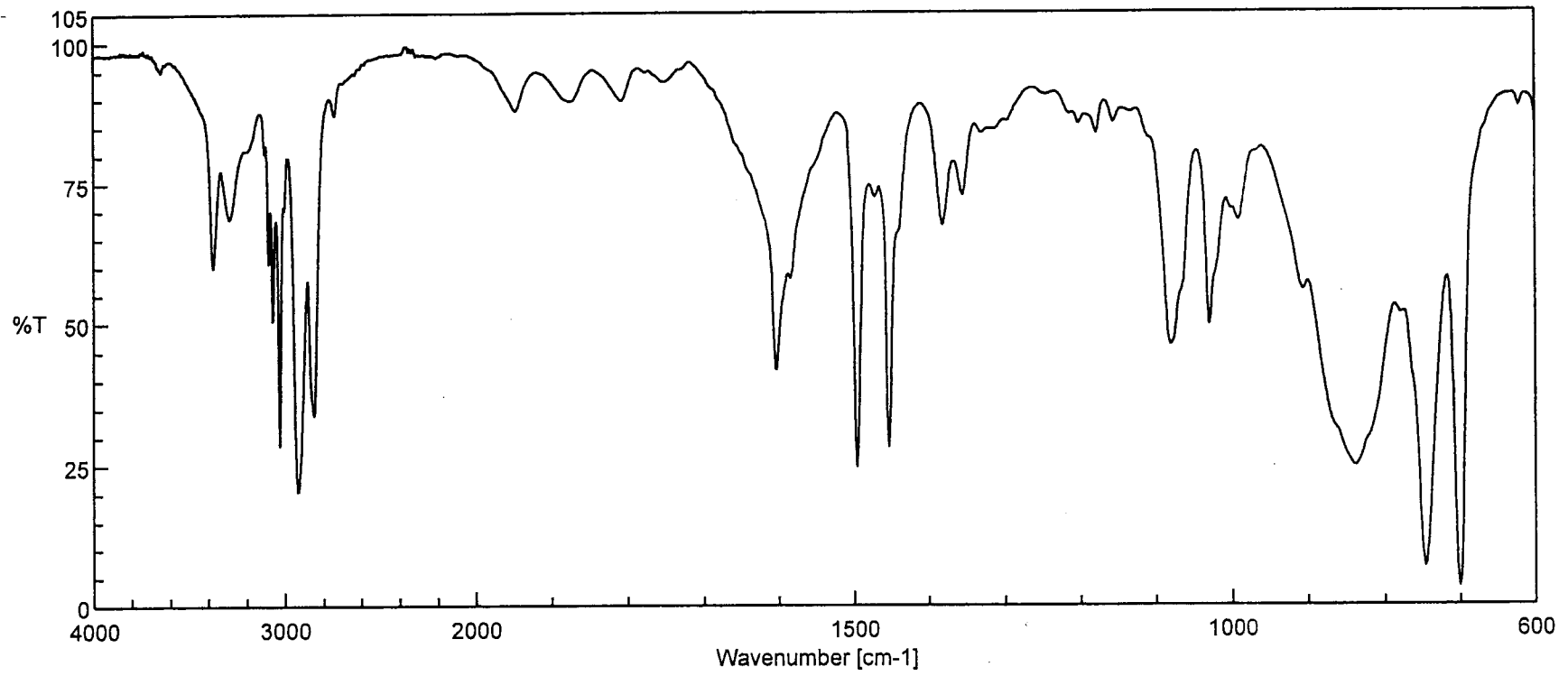
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{25} = 1.526 \sim 1.532$

(2) 比重 0.961～0.967

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

フェネチルアミン

参照赤外吸収スペクトル



フェネチルアミンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「95%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点以下一桁までを有効数字とし「95.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無～微、淡黄色の液体；魚様臭気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA ではフェネチルアミンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については赤外吸収スペクトル測定法(IR)を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)でフェネチルアミンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.526～1.532 (25℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{25} = 1.526 \sim 1.532$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.961～0.967 (25℃/25℃)」としている。市販品 6 社 6 製品を 9 機関で分析した結果、0.960～0.962、平均 0.961 (25℃/25℃)、0.963～0.965、平均 0.964(20℃/20℃)であった。また、試薬会社の規格値は東京化成では 0.9610～0.9650 (20℃/20℃)、関東化学では 0.96(20℃/20℃)、ナカライテスクでは 0.965(20℃/20℃)、ACROS では 0.962(20℃/20℃)、アルドリッチでは密度 0.962 g/mL at 20 °C (0.964(20℃/20℃))、和光純薬では 0.957～0.965g/ml at 20℃ (0.959～0.967(20℃/20℃)) であった。これらのことより、JECFA の測定温度 25℃は誤りで 20℃の可能性が考えられる。今回、国際食品香料工業協会 (IOFI) に修正要望のためのデータを提出しており、いずれ JECFA で審議されることになる。現時点においては、最終的な測定温度および規格値がどのようになるか不明であるが、国内の香料については、測定温度を 20℃としているものも多いため、本規格案では「0.961～0.967」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食

品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃以上(194~195℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

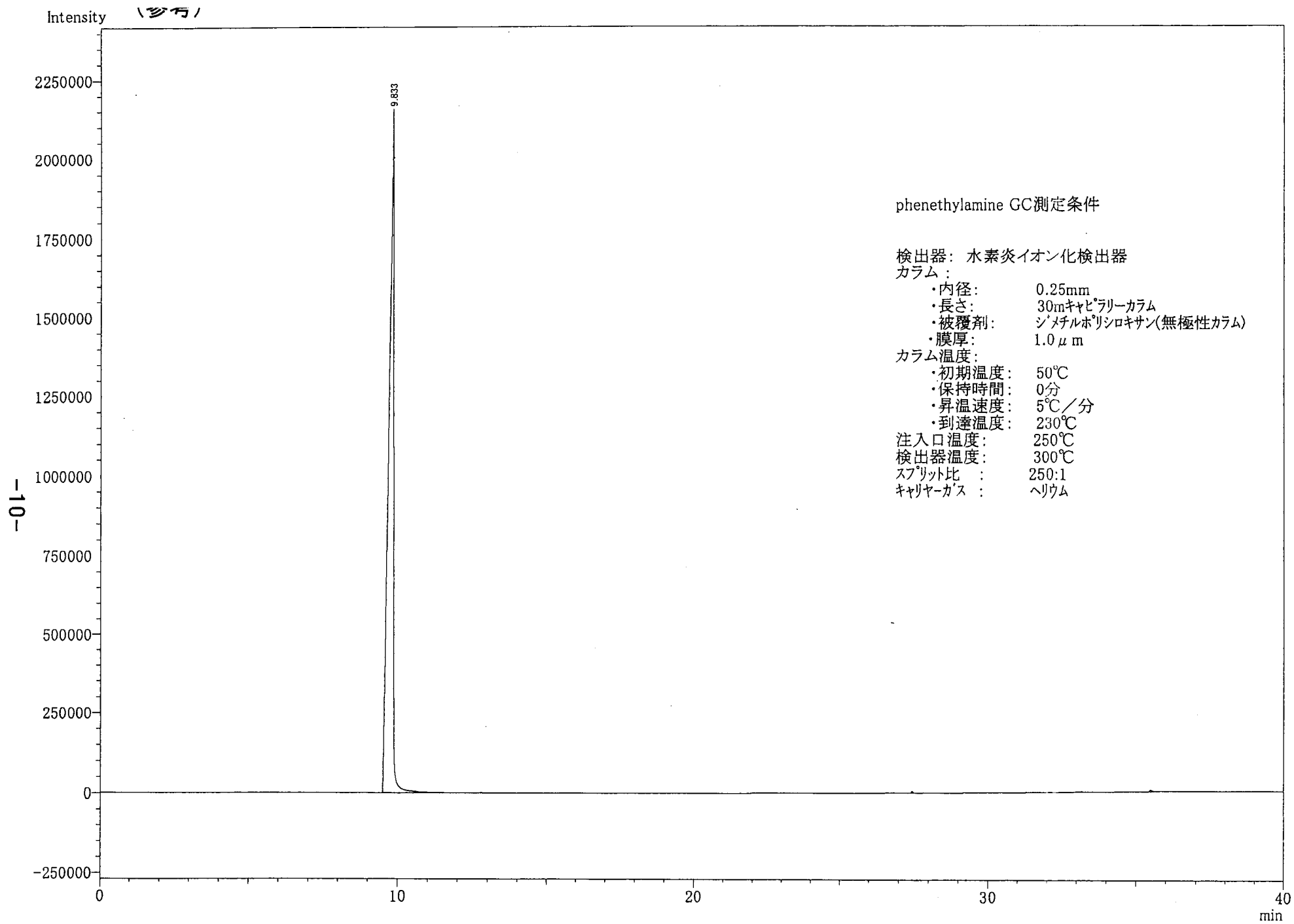
JECFA は、「溶解性：水、エーテルに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

沸点の規格を JECFA は「194~195 °C」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「フェネチルアミン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		95.0%以上	95%以上
性状		本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	無～微、淡黄色の液体；魚様臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.526～1.532(25°C)	1.526～1.532(25°C)
	比重	0.961～0.967(20/20°C)	0.961～0.967(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水、エーテル、アルコールに溶ける。
沸点		(設定せず)	194～195°C
定量法		GC法(1)	GC法



phenethylamine GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- ・内径: 0.25mm
- ・長さ: 30mキャピラリーカラム
- ・被覆剤: シメチルポリシロキサン(無極性カラム)
- ・膜厚: 1.0 μ m

カラム温度:

- ・初期温度: 50°C
- ・保持時間: 0分
- ・昇温速度: 5°C/分
- ・到達温度: 230°C

注入口温度: 250°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 250:1

キャリアーガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成21年11月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成21年11月12日	第308回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年11月17日	第80回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年11月26日 ～平成21年12月25日	第311回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年2月24日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年3月5日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長

(案)

添加物評価書

フェネチルアミン

2009年11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.....	5
1. 反復投与毒性.....	5
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
4. その他.....	5
5. 摂取量の推定.....	6
6. 安全マージンの算出.....	6
7. 構造クラスに基づく評価.....	6
8. JECFA における評価.....	6
III. 食品健康影響評価.....	7
<別紙：香料構造クラス分類（フェネチルアミン）>.....	8
<参照>.....	9

<審議の経緯>

2009年11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ついて要請（厚生労働省発食安1105第1号）、関係書類の
接受
2009年11月12日 第309回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年11月17日 第80回添加物専門調査会
2009年11月26日 第311回食品安全委員会（報告）

<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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
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
山田 雅巳

要 約

食品の香料に使用される添加物「フェネチルアミン」(CAS 番号：64-04-0) 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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

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毒性はないものと考えられる。また、本専門調査会として、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より、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(1,000,000)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(0.05 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

フェネチルアミンは、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られる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1)

和名：フェネチルアミン

英名：Phenethylamine、Benzeneethaneamine、2-Phenylethanamine、
1-Amino-2-phenylethane、2-Aminoethylbenzene

CAS 番号：64-04-0

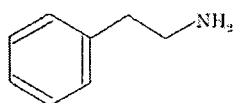
3. 分子式 (参照 1)

$C_8H_{11}N$

4. 分子量 (参照 1)

121.18

5. 構造式 (参照 1)



6. 評価要請の経緯

フェネチルアミンは、チーズ、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 (参照 2)。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、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

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、フェネチ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。

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) 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」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

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、0.012、0.124、1.24 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1.24 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照4、5）

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

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* 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5 mg/plate）では、代謝活性化系の有無にかか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株（CHL/IU）を用いた染色体異常試験（最高用量0.17 mg/mL（1.4 mM）（代謝活性化系非存在下）、0.80 mg/mL（6.6 mM）（代謝活性化系存在下））では、代謝活性化系非存在下で最高用量群においてのみ構造異常誘発性が認められた。数的異常は代謝活性化系の有無にかかわらず認められなかったと報告されている。（参照5、7）

9週齢のBDF₁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110 mg/kg 体重/日）では陰性の結果が報告されている。（参照5、8）

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系非存在化で構造異常が認められているが、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。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

5. 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) 法による 1995 年の米国における一人一日あたりの推定摂取量は、0.05 µg である (参照 9)。なお、欧州における年間使用量は報告されていない。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の推定摂取量が同程度との情報があることから (参照 10)、我が国での本物質の推定摂取量は、およそ 0.05 µg になると推定される。なお、米国では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約 58,000 倍であると報告されている (参照 11)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 1.24 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.05 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000001 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1,000,000 が得られる。

7. 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。生体内では、フェニルアラニンの脱炭酸や消化管におけるアミノ酸の微生物分解により生成する内因性物質であり、ヒト尿中で検出されたとする報告がある。

本物質の属する第一級脂肪族アミン及び芳香族アミン類は、消化管において速やかに吸収され、よく知られている代謝経路によりアルデヒドとアンモニアを生成し、さらにカルボン酸にまで代謝され、尿中に速やかに排泄されると推定される。本物質が、ヒト血漿由来のモノアミンオキシダーゼ及びウサギの肝ホモジネートにより脱アミノ化されアンモニアを生じたとする報告、モルモット肝由来アミンオキシダーゼによりフェニルアセトアルデヒドに代謝されたとする報告、マウスの心臓及び脳切片、ウサギ及びモルモットの肝ホモジネート並びにモルモットの肝切片によりフェニル酢酸に代謝されたとする報告がある。また、本物質を皮下投与されたマウス及びラットにおいてフェニル酢酸に代謝され尿中に排泄されたとする報告がある。また、本物質を投与されたヒトにおいて、速やかにフェニル酢酸に代謝され尿中に排泄されたとする報告がある。(参照 9、12)

8. JECFA における評価

JECFA は、本物質を脂肪族、芳香族のアミン及びアミドのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回るため、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はないとしている。(参照 9)

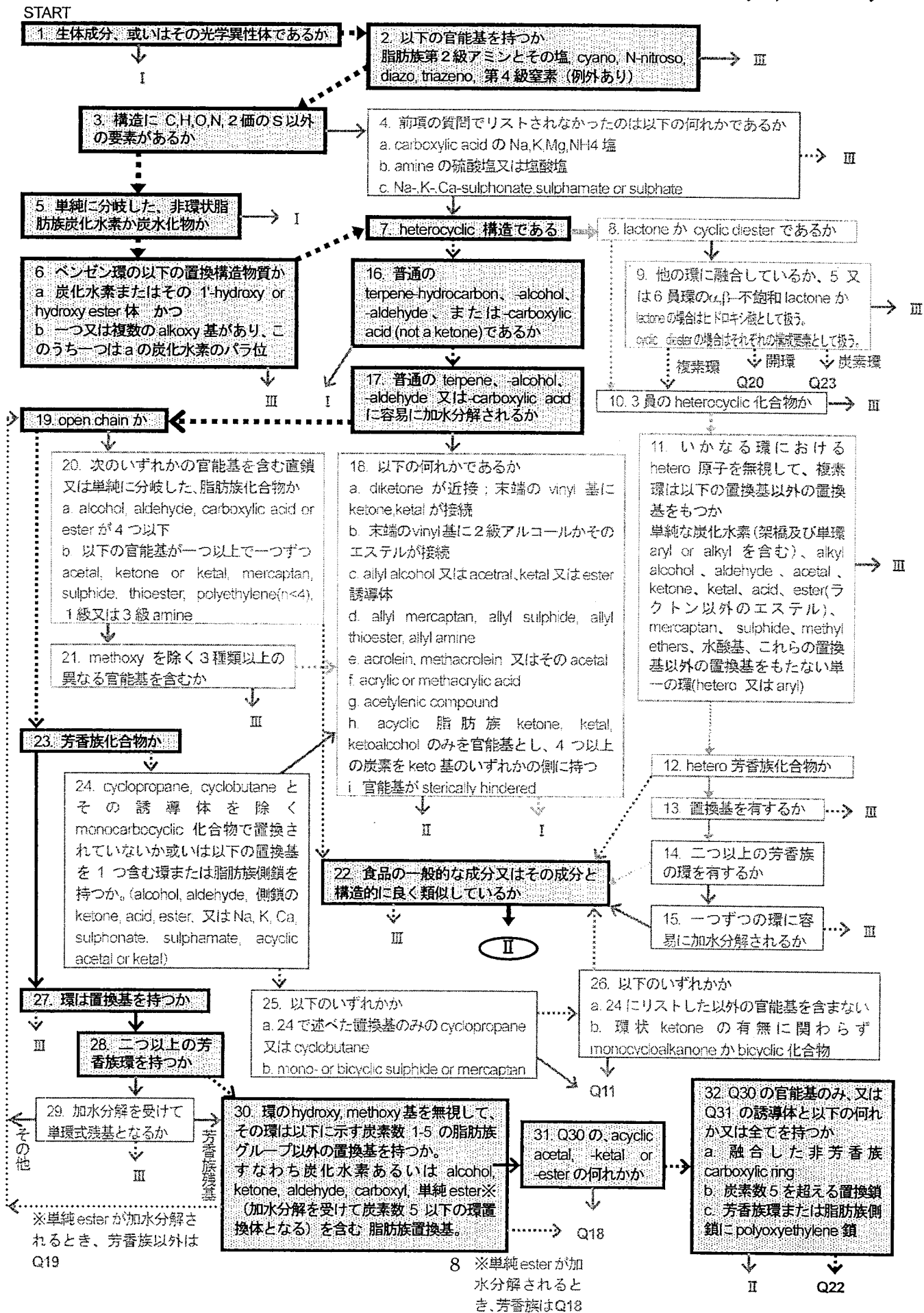
Ⅲ. 食品健康影響評価

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毒性はないものと考えられる。また、本専門調査会として、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（参照3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（1,000,000）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（0.05 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

フェネチルアミンは、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られる。

香料構造クラス分類 (フェネチルアミン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Oct. 2009) (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Oct. 2009) (未公表)
- 3 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）
- 4 (株)三菱化学安全科学研究所：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（厚生労働省委託試験）。2006
- 5 被験物質フェネチルアミンの確認結果（要請者作成資料）
- 6 (財)食品農医薬品安全性評価センター：フェネチルアミンの細菌を用いる復帰突然変異試験（厚生労働省委託試験）。2006
- 7 (財)食品農医薬品安全性評価センター：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（厚生労働省委託試験）。2006
- 8 (財)食品農医薬品安全性評価センター：フェネ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）。2007
- 9 WHO: Food Additives Series 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 10 新村嘉也（日本香料工業会）：平成 14 年度厚生労働科学研究「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（日本における食品香料化合物の使用量実態調査）」報告書
- 11 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 12 フェネチルアミンの構造クラス（要請者作成資料）