アミルアルコールを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価について

1.はじめに

アミルアルコールはフルーツ様の香気を有し、果実等の食品に天然に含まれている成分である ¹⁾。欧米では、清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

2. 背景等

厚生労働省は、平成14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、 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、 米国及び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、国が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、アミルアルコールについて評価資料がまとまったことから、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(平成16年11月5日、関係書類を接受)。

なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「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 資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称:アミルアルコール

英名: Amyl alcohol, Pentanol

構造式:

OH

化学式: C₅H₁₂O 分子量: 88.15

CAS 番号: 71-41-0

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験(TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA、最高用量 5,000 $\mu g/plate$)において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった 2)。また、細菌(E.~coli Sd-4-73)を用いたペーパーディスク法による復帰突然試験の結果は陰性であった 3 が、アミルアルコールを含むフーゼル油 12 の細菌(E.~coli CA274)を用いた復帰突然変異試験並びに大腸菌 E.~coli AB1157 (hcr^+) 及び AB1884 (hcr^-) を用いた修復試験の結果は陽性であった 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 (最高濃度 0.90

注)フーゼル油:アルコール発酵の際にエタノールに伴って生じる炭素数3以上のアルコールを主体とした混合物。その組成は原料などにより一様ではないが、アミルアルコール、イソアミルアルコール等を含む。

mg/mL、 ± S9mix の短時間及び - S9mix の 24 時間処理) の結果は陰性であった 5)。

ハムスターV79 培養細胞を用いた細胞間代謝協同阻害試験 ⁶及び紡錘体の機能阻害に係る試験 ⁷⁾で陽性との報告がある。

(2) 反復投与

雌雄 Ash/CSE ラット (各群 15 匹)への強制経口投与による 13 週間反復投与試験 (0、50、150、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーン油)において、2 週間投与の 150 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄における白血球数の低値、13 週間投与の 50 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄におけるヘモグロビン量の低値等、血液学的検査値の孤発性かつ毒性学的意味の明らかでない逸脱を認めた他は、体重増加、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、腎機能、臓器重量及び病理組織学的検査等に異常は認められなかった ⁸⁾。無毒性量 (NOAEL)は 1,000 mg/kg 体重/日とされている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質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 法による 1995 年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量はそれぞれ 34 μ g 及び 83 μ g $^{9),a)$ 。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がある $^{10)}$ ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 34 から 83 μ g の範囲にあると想定される。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 47 倍であるとの報告もある 11 。

6.安全マージンの算出

13 週間反復投与試験の NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 ($34 \sim 83~\mu g/$ ヒト/日)を日本人平均体重(50~kg)で割ることで算出される推定摂取量($0.00068 \sim 0.0017~m g/k g/$ 体重/日)と比較し、安全マージン $588,235 \sim 1,470,588~t$ が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質の代謝産物は生体成分であり、これらは二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出される⁹ことから、構造クラス に分類される。

8 . JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス に分類されている。想定される推定摂取量($43 \sim 96 \, \mu g/$ ヒト/日 *)は、クラス の摂取許容値($1,800 \, \mu g/$ ヒト/日)を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている 9 。

- * JECFA における評価に用いられた推定摂取量
- 9.「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」に基づく評価本物質は、クラス に分類され、安全マージン (588,235~1,470,588) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (34~83 μg/ヒト/日) はクラス の摂取許容値 (1,800 μg/ヒト/日) を超えていない。

【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) アミルアルコールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (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)
- 3) Szybalski W. Special microbial systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1958) 76: 475-489.
- 4) Hilscher H, Geissler E, Lohs LH, Gobel W. Untersuchugen zur Toxizitat und Mutagenitat einzelner fuselol-komponenten an E. colo. *Acta Biol. Med. Germ.* (1969) 23: 843-852.
- 5) イソアミルアルコールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (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)
- 6) Chen TH, Kavanagh TJ, Chang CC, Trosko JE. Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster V79 cells by various organic solvents and simple compounds. *Cell Biol. Toxicol.* (1984) 1: 155-171.
- 7) Onfelt A. Spindle disturbances in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms. *Mutat. Res.* (1987) 182: 135-154.
- 8) Butterworth KR, Gaunt IF, Heading CE, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity of *n*-amyl alcohol in rats. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1978) 41: 609-618.
- 9) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40.
- 10) 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
- 11) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- a) RIFM/FEMA database, Material information on amyl alcohol.

香料構造クラス分類 (アミルアルコール) YES: \longrightarrow . NO: ·····> **START** 1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか 2. 以下の官能基を持つか 脂肪族第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第4級窒素 (例外あり) 3. 構造に C,H,O,N, 2 価の S 以外 4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか の要素があるか a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4塩 ···> b. amine の硫酸塩又は塩酸塩 c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate 5. 単純に分岐した、非環状脂 肪族炭化水素か炭水化物か 7. heterocyclic 構造である 8. lactone か cyclic diester であるか 6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か 16. 普通の 9. 他の環に融合しているか、5 又 a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or terpene-hydrocarbon, -alcohol, は6 員環の α , β -不飽和 lactone か -aldehyde、または-carboxylic hydroxy ester 体 かつ lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。 b. 一つ又は複数のalkoxy基があり、こ acid (not a ketone)であるか cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う のうち一つはa の炭化水素のパラ位 ⇒ 開環 ⇒ 炭素環 17. 普通の terpene、-alcohol、 Q20 -aldehyde 又は-carboxylic acid 10.3 員の heterocyclic 化合物か に容易に加水分解されるか 19. open chain か 11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素 20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖 18. 以下の何れかであるか a. diketone が近接;末端の vinyl 基に 又は単純に分岐した、脂肪族化合物か 環は以下の置換基以外の置換 ketone,ketal が接続 基をもつか a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or 単純な炭化水素(架橋及び単環 b. 末端の vinyl 基に2級アルコールかそ ester が 4 つ以下 b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ のエステルが接続 aryl or alkyl を含む), alkyl acetal, ketone or ketal, mercaptan, c. allyl alcohol 又はacetral、ketal 又はester alcohol , aldehyde , acetal , 誘導体 sulphide, thioester, polyethylene(n<4), ketone、ketal、acid、ester(ラ 1級又は3級 amine d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl クトン以外のエステル)、 thioester, allyl amine mercaptan, sulphide, methyl e. acrolein. methacrolein 又はその acetal 21. methoxy を除く3種類以上の ethers、水酸基、これらの置換 f. acrylic or methacrylic acid 異なる官能基を含むか 基以外の置換基をもたない単 g. acetylenic compound ーの環(hetero 又はaryl) h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上 23. 芳香族化合物か の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ 12. hetero 芳香族化合物か i. 官能基が sterically hindered 24. cyclopropane, cyclobutane と その誘導体を除く 13. 置換基を有するか monocarbocyclic 化合物で置換さ れていないか或いは以下の置換基 14. 二つ以上の芳香族 を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を 22. 食品の一般的な成分又はその成分と の環を有するか 持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の 構造的に良く類似しているか ketone, acid, ester, 又はNa, K, Ca, -つずつの環に容 易に加水分解されるか sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal) 26. 以下のいずれかか 25. 以下のいずれかか a. 24 にリストした以外の官能基を含まない 27. 環は置換基を持つか a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane b. 環状 ketone の有無に関わらず 28. 二つ以上の芳 monocycloalkanone か bicyclic 化合物 又は cyclobutane 香族環を持つか b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan

Q11 32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れ 30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、 その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族 31. Q30 O, acyclic か又は全てを持つか グループ以外の置換基を持つか。 acetal, -ketal or a. 融合した非芳香族 -ester の何<u>れかか</u> すなわち炭化水素あるいは alcohol, carboxylic ring ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester b. 炭素数5を超える置換鎖 (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置 c. 芳香族環または脂肪族側 ·····> Q18 れるとき、芳香族以外は 鎖に polyoxyethylene 鎖 換体となる)を含む 脂肪族置換基 単純 ester が加 水分解されると き、芳香族はQ18

Q22

29. 加水分解を受けて

単純 ester が加水分解さ

Q19

単環式残基となるか