

添加物専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたイソブタノールの指定に係る食品健康影響評価（平成 15 年 11 月 21 日厚生労働省発食安第 1121002 号）については、平成 16 年 3 月 24 日に開催された第 6 回添加物専門調査会（座長：福島昭治）において審議され、結果がとりまとめられた。

また、審議結果については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. イソブタノールの指定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 16 年 4 月 15 日（木）開催の食品安全委員会（第 41 回会合）終了後、平成 16 年 5 月 12 日（水）までの 4 週間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

イソブタノ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関する審議結果（案）

1．はじめに

イソブタノールは果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれているほか、酒類やパン類等の加工食品にも一般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。今般この条件に該当する香料の成分として、イソブタノ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 15 年 11 月 21 日、関係書類を接受）。

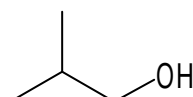
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3．名称等

名称：イソブタノール

英名：Isobutyl alcohol, Isobutanol

構造式：



化学式：C₄H₁₀O

分子量：74.1

CAS 番号：78-83-1

4．安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, WP2uvrA、最高用量 5 mg/plate）^{2), 3)}及びチャニーズ・ハムスターCHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験（最高用量 0.74 mg/ml）⁴⁾は、S9mix の有無にかかわらず陰性であった^{2), 3)}。

ラットへの胃内投与(用量は 1/5 LD₅₀ に相当)による骨髓細胞染色体異常（polyploid, gap, aberration）が報告されている⁵⁾が、その詳細が報告されておらず、その実験方法及び結果の解釈には不備があると考えられるので評価の対象とすることはできないとされている。

in vivo の評価可能なデータはないが、得られたデータから本物質の遺伝毒性については、特段問題はないと判断される。

(2) 反復投与

Wistar 系雌雄ラットへの 3 ヶ月間反復投与試験（飲用水中 0、1,000、4,000、16,000 ppm）において、16,000 ppm 投与群の雄で精巣萎縮が観察され、また精細管の変性（tubular degeneration）とライディッヒ細胞の過形成が報告されたが、対照群においても散見された変化であることから、本物質とはほぼ関係のない影響であると結論づけられている^{6), 7)}。無毒性量（NOAEL）は 16,000 ppm（1,450 mg/kg 体重/日）と推定されている。

CD(SD)BR ラットへの 13 週間反復経口投与試験（0、100、316、1,000 mg/kg 体重/日）において、1,000 mg/kg 体重/日投与群に運動失調が観察された^{8), 9)}。NOAEL は 316 mg/kg 体重/日とされている。

(3) 発がん性

ラットへの経口投与試験（0.2 ml/kg (160 mg/kg 体重)、週 2 回）で発がん性に言及する報告がある¹⁰⁾が、詳細が不明であり、かつ、コントロール群のデータや生存期間等からみて、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられるとされている。JECFA において、本試験のデータは非常に限られており、発がん性の評価には用いることができないとされている¹¹⁾。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 290 µg 及び 530 µg⁷⁾。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¹²⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 290 µg から 530 µg の範囲にあると想定される。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 600 倍との報告もある¹³⁾。

6．安全マージンの算出

13 週間反復投与試験の NOAEL 316 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（290～530 µg/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（0.0058～0.011 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 28,727～54,483 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、そ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ことから、クラス に分類される⁷⁾。

8 . JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式分岐鎖一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラスⅢに分類されている。想定される推定摂取量（290～530 μg/ヒト/日）は、クラスⅢの摂取許容量（1,800 μg/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⁷⁾。

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Ⅲに分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、13 週間反復投与試験の無毒性量から計算した安全マージン（28,727～54,483）は、適切な安全マージン 1,000 を大幅に上回り、想定される推定摂取量（290～530 μg/ヒト/日）はクラスⅢの摂取許容値（1,800 μg/ヒト/日）を超えていない。

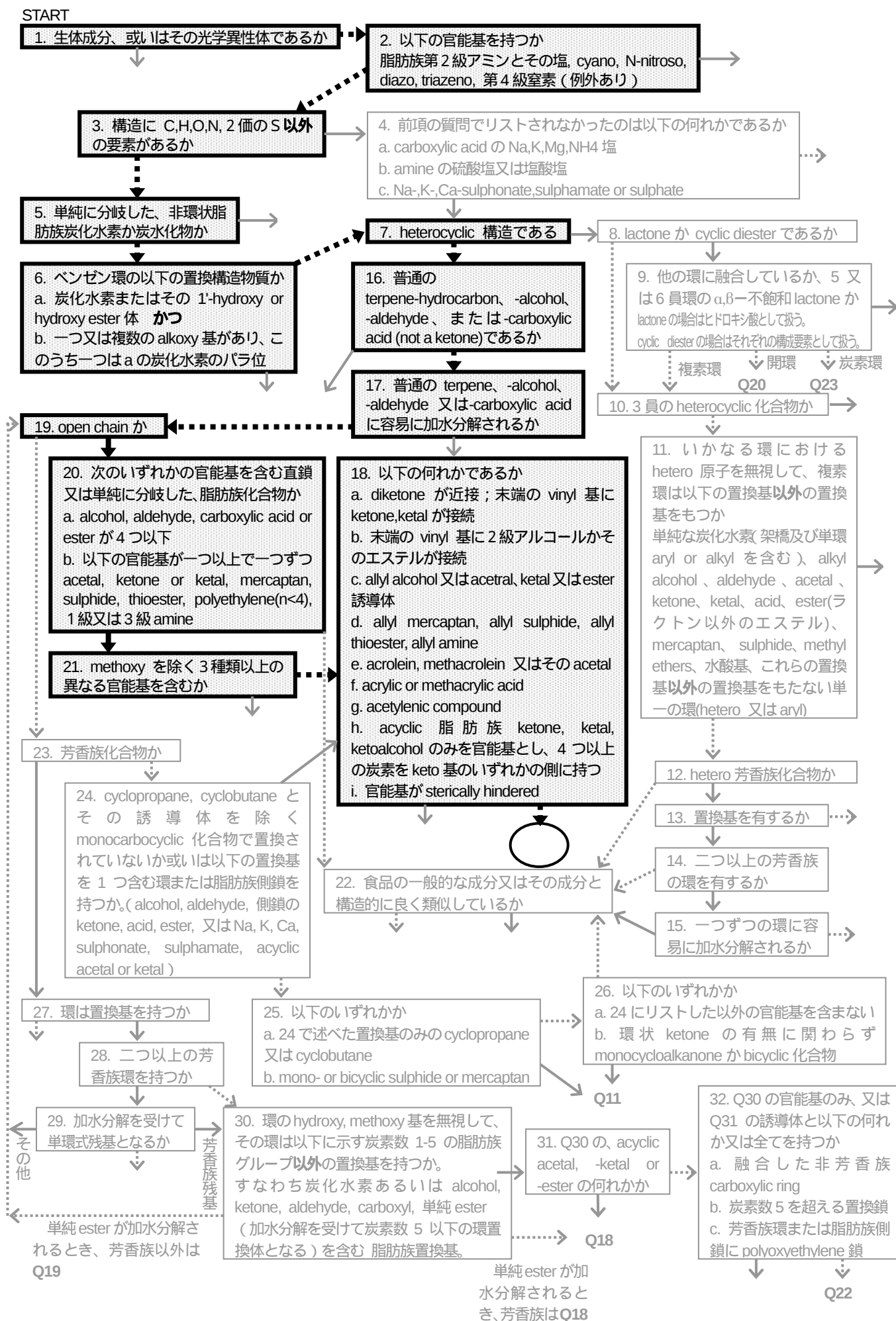
10 . 評価結果

イソブタノールを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と評価した。

【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) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* (1988) 11(supp.12): 1-158.
- 3) Shimizu H, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health.* (1985) 27: 400-419.
- 4) イソブタノ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 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所（2004 年）
- 5) Barilyak IR, Kozachuk SY. Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. *Cytol. Genet.* (1988) 22: 51-54.
- 6) Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K, Klimisch HJ. Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* (1997) 16: 722-726.
- 7) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40 (1998).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System : Isobutyl alcohol.
- 9) Tompkins EC. Rat oral subchronic toxicity study final report. isobutyl alcohol. (1987) Toxicity research laboratories. TRL study #032-002.
- 10) Gibel W, Lohs Kh, Wildner GP. Experimental study on carcinogenic activity of propanol-1, 2-methylpropanol-1, 3-methylbutanol-1. *Arch. Geschwulstforsch.* (1975) 45: 19-24.
- 11) 第 25 回 JECFA WHO Food Additives Series 16 (1981).
- 12) 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
- 13) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.

YES : $\longrightarrow$, NO : $\cdots\cdots\longrightarrow$



香料の安全性評価における構造クラスの分類について

個々の香料は、構造及び推定代謝経路等から構造クラス 、 、 に分類される。

クラス ：単純な化学構造を有し、効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いことが示唆される物質。

クラス ：クラス とクラス の中間的な構造を有する。クラス の物質のように経口毒性が低いとはいえない構造を有するが、クラス の物質と違って毒性を示唆する特徴的構造は有しないもの。クラスの物質は反応性のある官能基を含むことがある。

クラス ：容易に安全であると推定できないような化学構造を持つか、または重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質。

（参考）JECFA における構造クラス毎の暴露許容値

既存のデータベースをもとに設定された構造クラス毎の暴露許容値。

構造クラス	5 パーセントタイル NOEL （ μ g/kg 体重/日 ）	許容暴露閾値 （ μ g/日 ）
	2993	1800
	906	540
	147	88

5 パーセントタイル NOEL（注）に 60（一人の体重を 60 kg と仮定）を乗じ、安全係数 100 で除して許容暴露閾値を得た。

（注）5 パーセントタイル NOEL とは、各構造クラスに分類される物質を、NOEL の低い順に累積していった際、各構造クラスの物質 5%が含まれる NOEL の値。