

イソブタナールの概要

1. はじめに

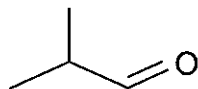
イソブタナールは、ブランディないしウイスキー様香気を有し、果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれていることで知られるほか、酒類やパン類等の加工食品にも一般に含まれている成分であり¹⁾、欧米では清涼飲料、焼菓子、肉製品など様々な加工食品において香りを再現するために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：イソブタナール

英名：Isobutanal, 2-Methylpropanal, Isobutyraldehyde

構造式：



化学式：C₄H₈O

分子量：72.11

CAS 番号：78-84-2

3. 安全性

厚生労働省が行った試験の結果、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、米国 EPA のIRIS(Integrated Risk Information System)の検索結果及びJECFA モノグラフ内容に基づき、遺伝毒性試験、反復投与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が、評価上有用なものについては、他の投与経路の試験成績も参照した。

(1) 遺伝毒性

① NTP における遺伝毒性試験結果

本物質は、米国の National Toxicology Program (NTP) により、2年間の吸入発がん性試験とともに遺伝毒性の試験が行われており³⁾、その結果の概要は次のとおりである。

細菌を用いた復帰突然変異試験(サルモネラ菌 TA97、TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535、TA1537 を用いて最高用量 10mg/plate) において TA104 の S9mix 存在下で擬陽性のほかは、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験(最高用量 2mg/ml、±S9mix) において -S9mix で陽性であった。

B6C3F₁ マウスの雄の骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験(最高用量 1,750mg/kg 体重、コーンオイル溶液、腹腔内注射、1回投与)で陽性であったが、in vivo 小核試験(最高用量 1,250mg/kg 体重、コーンオイル溶液、腹腔内

注射、24 時間間隔 3 回投与) では陰性であった。また、F344/N ラットの雄を用いた *in vivo* 小核試験 (最高用量 1,250mg/kg 体重、コーンオイル溶液、腹腔内注射、24 時間間隔 3 回投与) でも陰性であった。

これらの結果から、動物が長期に生存可能な用量では遺伝毒性を示さないが、強い毒性があらわれ長期に生存できないような高用量において遺伝毒性があらわれると結論している。

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の *tk* 遺伝子を標的とした遺伝子突然変異試験 (最高用量 1mg/ml、-S9mix) で陽性であった。

ショウジョウバエ伴性劣性致死試験 (用量: 摂餌 80,000ppm、注射 50,000ppm、) で陰性であった。

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた姉妹染色分体交換試験 (最高用量 1.6mg/ml) で S9mix の有無にかかわらず陽性であった。

② NTP 以外で行われた遺伝毒性の結果

0.1mM 二塩化銅の存在下で 25mM (1800 μ g/ml) の濃度でのアガロースゲル電気泳動試験では、約半量の DNA 分子の 1 本鎖が切断され、残りの半量は 2 本鎖が切断された⁴⁾。

細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA100、TA102、TA104 で最高用量 5mg/plate、 $\pm$ S9mix) において TA102 及び TA104 の +S9mix で擬陽性となったが、総合的には陰性と判定された⁵⁾。同じく細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98、TA100、用量不明) において S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁶⁾。別の復帰突然変異試験 (TA98、TA100、TA102 を用いて最高用量 7.9mg/plate) でも、S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁷⁾。

細菌を用いた gradient plate technique による復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98, TA1535, TA1537, TA1538, C3076, D3052 を用いて最高用量 1mg/ml) で S9mix の有無にかかわらず陰性であったが、別の菌種 (サルモネラ菌 G46, TA100 及び大腸菌 WP2、WP2uvrA を用いて最高用量 1 mg/ml) で陽性であった⁸⁾。一方、Spot test による復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537 を用いて最高用量 216 μ g/plate)⁹⁾ 及び細菌 (*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変異試験¹⁰⁾では陰性の結果が得られている。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (16 μ g/ml で 24 及び 48 時間処理) においても陰性であった¹¹⁾。

なお、OECD による高生産量物質スクリーニング用データセットのための初期評価報告 SIAR (SIDS Initial Assessment Report) の Draft では、NTP の報告を引用して、本物質で実施された大多数の微生物を用いた復帰突然変異原性試験は陰性であるが、代謝非活性化の条件ではバクテリアに変異原性を示し、動物の培養細胞を用いた *in vitro* 試験のいくつかで変異原性及び遺伝毒性を示し、4 つの *in vivo* 遺伝毒性試験のうち 3 つが陰性であったと記述している¹²⁾。

以上の通り、本物質の遺伝毒性試験は、陽性とする報告もあるが、NTPの結果ではin vivo試験において動物が長期に生存できる用量では遺伝毒性が現れていないことから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与

雌雄のSDラットを用いた90日間反復投与毒性試験(0、20、60、200、600mg/kg 体重/日、水溶液、強制経口投与)において、600mg/kg 群の雌雄に尿のpHの有意な低値、前胃/腺胃境界縁の扁平上皮過形成が、200mg/kg 群の雌雄に前胃/腺胃境界縁の扁平上皮過形成が認められた。この結果からNOAELは、60mg/kg 体重/日とした¹³⁾。

(3) 発がん性

米国のNational Toxicology Program (NTP)において、雌雄のB6C3F₁マウス、および雌雄のF344ラットによる2年間の吸入の発がん性試験(0、500、1,000、2,000ppm)が行われ、陰性の結果が得られている。この試験は、遺伝毒性試験とともに行われた。in vivoの試験で遺伝毒性がみられるのは動物が長期に生存できない長期発がん実験に耐えられない高濃度であることから、動物が長期に生存できる用量では遺伝毒性はあらわれないとしている。したがって、2年間の発がん性試験でも発がんは認められなかったとしている³⁾。

(4) その他

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

なお本物質はOECDによるSIDS初期毒性評価プロファイルが終了しているが、発生毒性試験の結果は、発生中の胎仔に有害性を示さないこと、反復吸入ばく露後のラット及びマウスで、雄の生殖器官の観察及び精子生育性指数は、試験によって結果が異なるが全体としては陰性であること、その他の毒性試験の結果や現在の用途等から、追加の作業の優先度は低い物質とランク付けされている¹²⁾。

4. 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したPCTT法による1995年の使用量調査に基づく米国およ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66μg、113μgとなる²⁾。我が国での推定摂取量は認可後の推定摂取量により算出することが必要であるが、すでに認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¹⁴⁾ことから、本物質が我が国で認可された場合の推定摂取量も、66μgから113μg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98倍であると報告されている¹⁵⁾。

5. 安全マージンの算出

本物質の90日間反復投与毒性試験の無毒性量(NOAEL) 60mg/kg 体重/日

と、イソブタナールの想定される推定摂取量 (66~113 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 (0.0013~0.0023mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 26,000~46,000 が得られる。

6. 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¹⁶⁾、構造クラス I に分類される。

7. JECFA における評価

JECFA においては、1997 年に飽和脂肪族非環式分岐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、推定摂取量 (100~130 μ g/人/日*) は、同じくクラス I の摂取許容値 (1800 μ g/人/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している¹⁶⁾。

*JECFA における評価に用いられた推定摂取量

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」に基づく評価

本物質は、動物体内において、低用量では遺伝毒性を示さないこと、そ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、生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。想定される摂取量 (66~113 μ g/人/日) は構造クラス I の摂取許容値を下回ること、90 日間反復投与試験の無毒性量から推定計算した安全マージン (26,000~46,000) は、90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージン 1000 を大幅に上回ること及びその他の毒性を懸念される知見が見られなかったこと、香料からの摂取量は自然に食品に含まれるものから摂取する量に比べて著しく少ないと考えられることなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲においては安全性に懸念がないと考えられる。

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) RIFM-FEMA Database. Material Information on Isobutyraldehyde. Unpublished. (Accessed in 2005)
- 3) National Toxicology Program (1999) Toxicology and carcinogenesis studies of Isobutyraldehyde. NTP TR 472. NIH Publication No. 99-3962. U.S. Department of Health and Human Service.
- 4) Becker TW. , Krieger G., Witte I. (1998) Different DNA damaging species as a result of oxidation of *n*-butyraldehyde and *iso*-butyraldehyde by Cu(II). *Free. Rad. Res.* 29,25-34.

- 5) Dillon D. Combes R. Zeiger E. (1998) The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*. 13,(1), 19-26.
- 6) Sasaki Y. , Endo R. (1978) Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. *Mutation Research*. 54, (2), 251-252.
- 7) Aeschbacher H.U. et al. (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd. Chem. Toxic.* 27, (4),227-232.
- 8) McMahon R.E. et.al. (1979) Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Res.* 39, 682-693.
- 9) Florin I. et al. (1980) Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*. 18 ,(3) 219-232.
- 10) Szybalski W. (1958) Special Microbiological Systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Annals New York Academy of Sciences* .76, 475-489.
- 11) Obe G., Beek B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. 4, 91-94.
- 12) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Report For SIAM5. (DRAFT) Isobutanol :The last Update Sep.2004
<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/> (accessed Jun. 2006)
- 13) イソブタナールのラットにおける90日間反復経口投与毒性 (2004) ,
(株)化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 14) 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
- 15) Stoffberg J. and Grundschober F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* 12(4), 27-56.
- 16) 第49回 JECFA WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids.

No.	項目	内容
(1)	名称	イソブタナール
	一般的名称	Isobutyraldehyde, Isobutanal
	化学名	2-Methylpropanal
	CAS番号	78-84-2
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された ¹⁾ 。 1997年 第49回JECFA会議にて飽和脂肪族非環式直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た。本物質はクラス I に分類され、クラス I の閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	252
	FEMA GRAS番号	2220
(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	2220
	CoE番号	92
	FDA	21 CFR 172.515
	EULレジスター	FL No. 05.004
	使用量データ	500kg(米国)、915kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	45,454~5,000,000t(米国)、83,182~9,150,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はフルーツ様の香気を有する食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現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。したがって国際的整合性の面からみても、これらの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	醗酵によって生成し、酒類や茶葉、パン類などに含有される。 また果物、豆類などの香気成分としても存在する。 コーヒー、ココア、ローズとしたピーナッツ、紅茶、ウイスキー、ブランデー、ラム酒、ワイン、醤油、大豆、インゲン豆、食パン、調理した食肉類、りんご、トマトなどに含まれる ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 4.17ppm、焼き菓子 5.74ppm、菓子 4.00ppm、アイスクリーム 4.91ppm、ゼリー&プリン 11.00ppm、ミート製品 0.10ppm、清涼飲料 1.23ppm、ソフトキャンディ 5.80ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.c.