

府食第325号

平成20年3月27日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319024号をもって貴省から当委員会に意見を求められたイソバレルアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソバレルアルデヒドは、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。

添加物評価書

イソバレルアルデヒド

2008年3月

食品安全委員会

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. 一日摂取量の推計等	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
9. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（イソバレルアルデヒド）>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

2007年3月20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（厚生労働省発食安第0319024号）、関係書類の接受

2007年3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年2月1日 第54回添加物専門調査会

2008年2月21日 第227回食品安全委員会（報告）

2008年2月21日より2008年3月21日 国民からの御意見・情報の募集

2008年3月25日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2008年3月27日 第231回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2006年3月31日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（2007年4月1日から）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

（2007年9月30日まで）

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

（2007年10月1日から）

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

要 約

食品の香料に使用される添加物「イソバレルアルデヒド」(CAS 番号 : 590-86-3) 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である。

本物質には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。また、「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 1) によりクラス I に分類され、安全マージン (25,400~32,200) は 90 日反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (155~197 µg/ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を大幅に下回ることを確認した。

イソバレルアルデヒドは、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 2）

和名：イソバレルアルデヒド

英名：Isovaleraldehyde（慣用名）、3-Methylbutyraldehyde（JECFA 名）
3-Methylbutanal（IUPAC 名）

CAS 番号：590-86-3

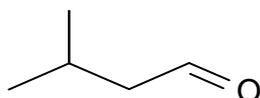
3. 分子式（参照 2）

$C_5H_{10}O$

4. 分子量（参照 2）

86.13

5. 構造式（参照 2）



6. 評価要請の経緯

イソバレルアルデヒドは、果実、野菜等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として一般に含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている（参照 3）。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている（参照 2）。

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 食品添加物合同専門家会議（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、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、イソバレルアルデヒド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。

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。（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

雌雄の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、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）において、いずれの投与群においても被験物質投与に起因した死亡は認められず、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見においていずれの群でも変化は認められなかった。組織学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上を投与した群に前胃の扁平上皮のびまん性過形成が雌雄ともに用量依存的に見られた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群に、雌雄ともに前胃粘膜固有層のリンパ球の浸潤が有意に認められた。この結果から、無毒性量（NOAEL）は100 mg/kg 体重/日と考えられる。（参照4）

2. 発がん性

発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。（参照5、6）

細菌を用いたDNA損傷試験では、代謝活性化系の有無に関わらずDNAの損傷はみられなかった。（参照7）

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験においては陰性であった。（参照8）

7週齢のCrlj:CD1マウス（各群雄5匹）を用いた*in vivo*骨髄小核試験（最高用量2,000 mg/kg体重/日×2、強制経口投与）の結果は陰性であった。（参照9）

以上の結果から、*in vitro*試験は細胞を用いた染色体異常試験が提出されていないなど必ずしも十分ではないが、*in vivo*骨髄小核試験において染色体異常誘発性は評価可能であり、今回は高用量まで試験しても陰性の結果が得られていることから、総合的に判断して、本物質には遺伝毒性はないものと考えられた。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1980年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	258 µg/plate (+/-S9)	陰性	5
	復帰突然変異試験 [1989年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102株)	0.86 ng~86 µg/plate (+/-S9)	陰性	6
	DNA損傷試験 [1989年]	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	用量不明 (+/-S9)	陰性	7

<i>in vitro</i> (続き)	姉妹染色分体交換試験 [1979年]	ヒトリンパ球	24時間処理 : 16 µg/ml(-S9) 48時間処理 : 16、24 µg/ml(-S9)	陰性	8
<i>in vivo</i>	小核試験 [2005年、GLP]	Crlj:CD1 マウス	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日(2日間 強制経口投与)	陰性	9
	小核試験 [1997年、GLP]	NMRI マウス	0、25、50、100 mg/kg 体重(単回腹腔内投与)	陰性	10

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。なお、OECDのScreening Information Data Set (SIDS) Initial Assessment Reportにおいて、本物質と構造類似のプロパナール及びイソブタナールのデータより、選択的に生殖毒性や発生毒性を起こす懸念はないとしている。(参照10)

5. 一日摂取量の推計等

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年の米国および2004年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、197 µg (参照2)及び155 µg (参照11)となる。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、既に認可されている香料物質のわ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12)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ155 µgから197 µgの範囲になると想定される。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約80倍であることが報告されている(参照13)。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(155~197 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(0.00310~0.00393 mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン25,400~32,200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Iに分類される(参照1、14)。生体内では、速やかにイソ吉草酸(ヒトのロイシン代謝における中間代謝物)に酸化され、ロイシンの代謝経路及びトリカルボン酸回路(TCAサイクル)を経て、最終的に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泄される(参照15)。

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（110～140 μg /ヒト/日）はクラス I の摂取許容値（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している。（参照 14）

9. 食品健康影響評価

本物質には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。また、「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 1）によりクラス I に分類され、安全マージン（25,400～32,200）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 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量（155～197 μg /ヒト/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 μg /ヒト/日）を大幅に下回ることを確認した。イソバレルアルデヒドは、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。

<参照>

- 1 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.
- 2 RIFM-FEMA Database. Product Information on 3-Methylbutyraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 3 Volatile Compounds in Food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. (1996).
- 4 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査 イソバレラルデヒドのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験(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).(2004).
- 5 Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology. (1980)18: 219-232.
- 6 Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger J, Spadone JC. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Fd. Chem. Toxic. (1989)27: 227-232.
- 7 Matsui S, Yamamoto R, Yamada H. The bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. Wat. Sci. Tech. (1989)21: 875-887.
- 8 Obe G, Beek B. Mutagenic Activity of Aldehydes. Drug Alcohol Depend. (1979)4: 91-94.
- 9 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について イソバレラルデヒドのマウスを用いた小核試験. (財)残留農薬研究所(厚生労働省委託試験).(2006).
- 10 OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 10, July 2004 Publications, UNEP PUBLICATIONS.
- 11 Private Communication of European Flavour & Fragrance Association, EU poundage result for n-valeraldehyde and isovaleraldehyde. (2006 年入手)(非公表).
- 12 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書 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」 日本香料工業会.
- 13 Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist. (1987) 12:27-56.
- 14 第 49 回 JECFA. WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. (1997).
- 15 第 46 回 JECFA 資料(イソアミルアルコールの安全性評価) Drafted by FEMA. (1995).