

(案)

対象外物質※評価書

くん液蒸留酢酸

令和4年（2022年）4月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

※ 食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかなものとして厚生労働大臣が定める物質

目 次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿	2
○ 要 約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 評価対象農薬の名称	5
2. 主な用途	5
3. 構造式	5
4. 有効成分の一般名及び化学名	5
5. 有効成分の分子式	5
6. 有効成分の分子量	5
7. 開発の経緯等	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄	7
2. 毒性に関する知見	7
3. 残留性について	8
4. 国際機関等における添加物としての評価等	8
(1) JECFA における評価	8
(2) FDA における規則	11
(3) EFSA における評価	12
III. 食品健康影響評価	13
・ 別紙：検査値等略称	14
・ 参照	15

<審議の経緯>

- 2018年 6月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：稲）
- 2022年 1月 19日 厚生労働大臣から食品衛生法第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0119第1号）、関係書類の接受（参照1～14）
- 2022年 1月 25日 第845回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 2月 25日 第13回農薬第三専門調査会
- 2022年 4月 19日 第855回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

（2022年3月31日まで）

松本清司（座長）	栗形麻樹子*	山本雅子
平林容子（座長代理）	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	*：2021年9月30日まで

（2022年4月1日から）

小澤正吾	杉山圭一	山手丈至
久野壽也	八田稔久	義澤克彦
栗形麻樹子	平林容子	渡邊栄喜
小嶋五百合	安彦行人	渡辺雅彦
古武弥一郎		

<第13回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

栗形麻樹子（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 毒性部第二室）

長)
八田稔久 (金沢医科大学医学部教授)
増村健一 (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 変異遺伝部第三
室長)
義澤克彦 (武庫川女子大学食物栄養科学部食創造科学科教授)

要 約

殺菌剤「くん液蒸留酢酸」について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、くん液蒸留酢酸の投与によるラットを用いた急性毒性試験における LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg 体重超であった。また、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

くん液蒸留酢酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているくん液の量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、くん液蒸留酢酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。なお、原体混在物について規格で規定された範囲内で管理されることを前提として、判断したものである。

I. 評価対象農薬の概要

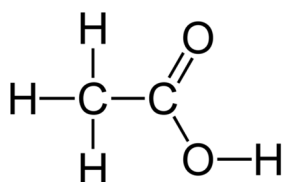
1. 評価対象農薬の名称

くん液蒸留酢酸¹

2. 主な用途

殺菌剤

3. 構造式



酢酸等

4. 有効成分の一般名及び化学名

IUPAC

和名：酢酸

英名：acetic acid

CAS (No.64-19-7)

和名：酢酸

英名：acetic acid

5. 有効成分の分子式

$C_2H_4O_2$

6. 有効成分の分子量

60.05

7. 開発の経緯等

くん液蒸留酢酸は、大幸薬品株式会社によって開発された、酢酸を有効成分とする精製木酢液である。本剤は、酢酸が酸性環境下で細菌細胞内に浸入し、解離して細胞内の pH を下げ、細菌を致命的に破壊することにより、もみ枯細菌病菌、苗立枯細菌病菌、褐条病菌、いもち病菌及びびばか苗病菌に対して殺菌効果を示すと考えられている。

¹ くん液の一種であり、木酢液を蒸留して得られる。有効成分は酢酸である。

本剤はくん液²の一種であり、木酢液を蒸留して得られたものである。くん液は、既存添加物名簿（平成 8 年厚生省告示第 120 号）に記載されている食品添加物であり、厚生労働省が実施した「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」では、JECFA 及び米国において評価がなされ、基本的な安全性は確認済みとされている³。

海外においては、くん液の農薬としての登録はないが、有効成分である酢酸は、カナダ、オーストラリア及び EU で農薬として登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：稲）がなされ、また、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、くん液蒸留酢酸を人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

² サトウキビ、竹材、トウモロコシ又は木材を燃焼して発生したガス成分を捕集し、又は乾留して得られたものをいう。

³ 林裕造：「既存天然添加物の安全性評価に関する調査研究」平成 8 年度厚生科学研究報告書。1998 年

II. 安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、くん液蒸留酢酸に関する科学的知見を整理した。

1. 吸収・分布・代謝・排泄

くん液蒸留酢酸は、その有効成分が食品として広く一般に利用されていることから、吸収、分布、代謝及び排泄の試験は実施されていない。

2. 毒性に関する知見

(1) 急性毒性試験

くん液蒸留酢酸（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2、4、5）

表 1 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

/ : 実施せず

a : 毒性等級法による評価

b : 24 時間閉塞貼付

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験⁴

くん液蒸留酢酸（製剤）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚に対する刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

くん液蒸留酢酸（原体）の Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、軽度な皮膚感作性が認められた。（参照 2、6～8）

(3) 遺伝毒性試験

くん液蒸留酢酸（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 2 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体

⁴ 眼及び皮膚に対する刺激性試験については、製剤を用いた試験であるが、製剤と原体は同一であることから評価資料とした。

異常試験において、代謝活性化系非存在下で高用量において構造異常細胞の出現頻度に有意な増加が認められたが、マウスを用いた *in vivo* 小核試験のほか、細菌を用いた復帰突然変異試験において陰性であったことから、くん液蒸留酢酸に生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、9～11）

表 2 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞(CHL/IU)	625～5,000 µg/mL (+/-S9、6～18 時間処理) (-S9、24、48 時間処理)	陽性 ^a
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与 24 時間後採取)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

a：-S9 において、24 時間処理の 5,000 µg/mL 及び 48 時間処理の 3,472 µg/mL で構造異常細胞出現頻度が 5%以上 10%未満、48 時間処理の 5,000 µg/mL で構造異常細胞出現頻度が 10%以上の増加。5,000 µg/mL における培地の pH は 6.75。

3. 残留性について

くん液蒸留酢酸の 10 倍希釈液を用いて種もみを浸漬処理後、くん液蒸留酢酸が種もみに 1,000 mg/kg 残留し、代謝及び分解による減衰はなく、全て玄米に移行すると仮定すると、推定摂取量は 0.339 mg/人/日⁵と算出された。

一方、食品添加物としてのくん液の摂取量は、生産量統計調査から 10.45 mg/人/日と推定されている。

農薬としての使用に起因する作物残留による摂取量は、くん液を食品添加物として使用した場合の推定摂取量の 3.24%であることを考えれば、農薬としての使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているくん液の量を増加させる可能性は低いと考えられる。（参照 3、18、19）

4. 国際機関等における添加物としての評価等

(1) JECFA における評価

くん液 (Smoke flavourings) は 1987 年に食品添加物として評価され、構成成分が複雑であるため、許容一日摂取量 (ADI) を配分することはできず、ADI は「暫

⁵ 種もみ 1 粒から 483 粒の玄米ができるため、残留したくん液蒸留酢酸 1,000 mg/kg が玄米中に 2.07 mg/kg 残留する。国民平均一人当たり (体重：55.1 kg) の米 (玄米) の摂取量は 164.2 g であることから、164.2 g × 2.07 mg/kg ÷ 1000 = 0.339 mg/人/日と計算された。

定的に許容する (provisional acceptance) 」とされた。また、2001 年には、くん液の成分規格として、ベンゾ[a]ピレンについて 2 µg/kg を超えないこと及び鉛について 2 mg/kg を超えないことと規定された⁶。(参照 12、13)

①亜急性毒性試験

a. 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、くん液①⁷及び②⁸)

Wistar ラット (投与群 : 雌雄各 6 匹、対照群 : 雌雄各 12 匹) を用いた混餌投与 (くん液① : 0、12,500、25,000、50,000、100,000 及び 200,000 ppm、くん液② : 200,000 ppm) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

全ての投与群の雄で ALP の減少が認められた。

くん液①投与群においては、200,000 ppm 投与群の雄で Hb 及び RBC 減少並びに肝臓及び腎臓比重量増加が、雌で T₄ 及び T₃ 増加、高度の腎皮髄境界領域の石灰化症並びに甲状腺重量の増加が認められた。50,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

くん液②投与群においては、200,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で PLT 減少が認められた。(参照 14)

b. 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、くん液①及び②)

Wistar ラット (投与群 : 雌雄各 6 匹、対照群 : 雌雄各 12 匹) を用いたペアフィーディング混餌投与 (くん液① : 0、20,000 及び 200,000 ppm、くん液② : 20,000 及び 200,000 ppm) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

検体投与群において僅かな体重増加抑制並びに肝臓及び腎臓重量増加が認められたが、関連する病理学的変化は認められなかった。(参照 14)

c. 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、くん液②)

くん液②の甲状腺に対する影響を検討する目的で試験が実施された。ラット (系統不明、一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌投与 (0、6,250~200,000 ppm) による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

200,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたが、甲状腺ホルモンへの影響は認められず、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。(参照 14)

⁶ くん液蒸留酢酸 (原体) に含まれるベンゾ[a]ピレン及び鉛の含有量は、JECFA が食品添加物として定めたくん液の規格を満たしている。(参照 3)

⁷ くん液① (LS-2) : 総酸 (酢酸として) を 0.2%~0.28%、総カルボン酸化合物類を 0.3%~0.36%、フェノール類を 0.09%~0.13%、PAH 類 (ベンゾ[a]ピレンとして) を 0.2 ppb を含む。

⁸ くん液② (LS-1) : 総酸 (酢酸として) を 0.18%、総カルボン酸化合物類を 0.20%、フェノール類を 0.0018%含む。

d. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、くん液①）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（5,000～10,000、15,000～30,000 及び 30,000～60,000 ppm：平均検体摂取量は表 3）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、30,000～60,000 ppm 投与群については回復群が設けられ、投与終了後 13 週間の回復期間が設定された。

30,000～60,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 4～8 週）並びに肝臓及び腎臓比重量増加、雄で Hb 及び Ht 増加、雌で WBC 及びリンパ球数減少が認められたが、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。また、これらの所見は 13 週間の回復期間後には消失していた。（参照 14）

表 3 90 日間亜急性毒性試験（ラット、くん液①）の平均検体摂取量

投与群		5,000～10,000 ppm	15,000～30,000 ppm	30,000～60,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	600	1,900	3,800
	雌	700	2,200	4,400

e. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、くん液③⁹）

ラット（系統不明、一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（0、3,000、25,000 及び 200,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

200,000 ppm 投与群で摂餌量減少を伴う軽度な体重増加抑制が認められたが、そのほかに検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 14）

f. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、くん液④¹⁰及び⑤¹¹）

ラット（系統不明、一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌投与（くん液④：0、2,500、20,000 ppm、くん液⑤：20,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

一方の 20,000 ppm 投与群に肝臓及び腎臓に軽微な変性が、各 20,000 ppm 投与群に僅かな骨髄形成不全が認められたが、そのほかに検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 14）

g. 90 日間亜急性毒性試験（ラット、くん液⑥¹²及びくん液⑦¹³）

ラット（系統不明、一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（くん液⑥：0、3,000 及

⁹ くん液③ (liquid smoke flavouring) : 楓またはヒッコリー抽出物

¹⁰ くん液④ (liquid smoke flavouring) : 多環芳香族炭化水素であるベンゾ[a]アントラセンを 0.012 ppm、カルバゾールを 0.20 ppm、クリセンを 0.011 ppm、ピレンを 0.013 ppm 及びフルオランテンを 0.032 ppm 含む。

¹¹ くん液⑤ (smoke flavouring preparation) : ギ酸、プロピオン酸、バニリン酸、シリン酸、ジメチルフェノール、メチルグリオキサール、フルフラール、アセトアルデヒド、アセトン、エタノール、ベンゾピレン (ベンゾ[a]ピレン<1 ppb、ピレン 6 ppb、フェナントレン 18 ppb)

¹² くん液⑥ : a basic aqueous condensate

¹³ くん液⑦ : an oil soluble smoke flavouring derived from the tar-like precipitate of a freshly prepared

び 30,000 ppm、くん液⑦：250 及び 2,500 ppm) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。試験期間中 10 匹のラットが死亡したが、検体投与との関連は認められなかった。

いずれの投与群においても、検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。(参照 14)

② 発がん性試験 (マウス、くん液⑧¹⁴)

くん液⑧を Swiss 新生児マウスに生後 1、8 及び 15 日に腹腔内投与 (総投与量：17.5～31.5 μL) 後、生後 26 週まで観察し、肺腺腫誘発性を検討した。

15 週齢時に腎過形成及び大腸に異常が認められたが、肺及び他臓器に腫瘍の誘発は認められなかった。(参照 14)

③ 遺伝毒性試験

くん液の細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ芽球様細胞 (TK6) を用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

結果は表 4 に示されている。

ヒトリンパ芽球様細胞 (TK6) を用いた遺伝子突然変異試験において陽性が認められたが、細菌を用いた復帰突然変異試験は陰性であった。(参照 14)

表 4 遺伝毒性試験概要

試験		被験物質	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	くん液⑨ ^b	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	3～10,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性 ^a
	遺伝子突然変異試験 (Tk 遺伝子)	くん液⑧	ヒトリンパ芽球様細胞 (TK6)	～18 μL/mL (不溶物質)	陽性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下
a : -S9 の最高濃度で細胞毒性が認められた。
b : くん液⑨ : smoke flavouring

(2) FDA における規則

FDA の連邦規則集 21 (21CFR) において、人が摂取する食品へ木酢液 (pyroligneous acid extract) を直接添加することが認められている。(参照 15)

condensate

¹⁴ くん液⑧ : aqueous wood smoke flavouring

(3) EFSAにおける評価

EFSAはEU域内で使用されているくん液 (smoke flavouring) の安全性評価を個別製品ごとに行い、10種類全ての製品について遺伝毒性の懸念はないと評価され、一部の製品については安全マージンが不十分であるとして、使用及び使用レベルが変更された。(参照 16、17)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、対象外物質「くん液蒸留酢酸」の食品健康影響評価を実施した。

各種毒性試験の結果から、くん液蒸留酢酸の投与によるラットを用いた急性毒性試験における LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg 体重超であった。また、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

くん液蒸留酢酸が農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているくん液の量を増加させる可能性は低いと考えられる。

以上のことから、くん液蒸留酢酸は、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれがないことが明らかであると考えられる。なお、原体混在物について規格で規定された範囲内で管理されることを前提として、判断したものである。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
EFSA	欧州食品安全機関
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積（PCV）]
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
PAH	多環芳香族炭化水素
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和4年1月19日付け厚生労働省発生食0119第1号）
- 2 農薬抄録くん液蒸留酢酸（殺菌剤）（平成25年3月4日改訂）：大幸薬品株式会社、一部公表
- 3 「くん液蒸留酢酸」の安全性に関する考察（平成27年6月29日改訂）：大幸薬品株式会社、未公表
- 4 Acute oral toxicity study in the rat: Acute toxic class method（GLP対応）：Centre de Recherches Biologiques、2008年、未公表
- 5 Acute dermal toxicity study in the rat（GLP対応）：Centre de Recherches Biologiques、2008年、未公表
- 6 Acute skin irritation study in the rabbit（GLP対応）：Centre de Recherches Biologiques、2008年、未公表
- 7 Acute eye irritation study in the rabbit（GLP対応）：Centre de Recherches Biologiques、2008年、未公表
- 8 Skin sensitization study in the guinea pig (Magnusson and Klingman maximisation test method)（GLP対応）：Centre de Recherches Biologiques、2008年、未公表
- 9 TKS-1の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP対応）：ボゾリサーチセンター、2007年、未公表
- 10 TKS-1のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（GLP対応）：ボゾリサーチセンター、2007年、未公表
- 11 TKS-1のマウスを用いた小核試験（GLP対応）：ボゾリサーチセンター、2007年、未公表
- 12 JECFA①：Evaluation of certain food additives and contaminants, WHO Technical Report Series, No.759、1987年
- 13 JECFA②：Combined Compendium of Food Additives Specifications, “Smoke Flavourings”. Monographs 1 (volume 3)、2001年
- 14 JECFA③：Monographs “Smoke flavoring”, WHO Food Additive Series 22、1987年
- 15 FDA：Code of Federal Regulations Title 21 (21CFR172.515)、2022年
- 16 EC①：Regulation (EC) No 2065/2003 of the European Parliament and Council of 10 November 2003 on smoke flavourings used or intended for use in or on foods, Official Journal of the European Union、2003年
- 17 EC②：Commission implementing regulation (EU) No 1321/2013 of 10 December 2013 establishing the Union list of authorised smoke flavouring primary products for use as such in or on foods and/or for the production of derived smoke flavourings, Official Journal of the European Union、2013年

- 18 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 19 佐藤恭子：厚生労働科学研究費補助金食品の安全確保推進研究事業「食品添加物の安全性確保に資する研究」令和元年度総括・分担研究報告書。2020 年