

(案)

添加物評価書

イソブタナール

2006年9月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
イソブタナ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	2
1．はじめに	2
2．背景等	2
3．名称等	2
4．安全性	2
(1) 遺伝毒性	2
(2) 反復投与毒性	3
(3) 発がん性	3
(4) その他	3
5．摂取量の推定	4
6．安全マージンの算出	4
7．構造クラスに基づく評価	5
8．JECFA における評価	5
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	5
10．評価結果	5
・ 引用文献	5
・ 香料構造クラス分類	7

審議の経緯

平成17年12月19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、関係書類の接受
平成17年12月22日	第125回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年6月28日	第33回添加物専門調査会
平成18年7月14日	第34回添加物専門調査会
平成18年8月11日	第35回添加物専門調査会
平成18年9月13日	第36回添加物専門調査会

食品安全委員会委員

平成18年6月30日まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

平成18年7月1日から

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

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座長	福島 昭治
座長代理	山添 康
	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

イソブタナ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

イソブタナールは、強い刺激臭を有し、欧米では焼き菓子、清涼飲料等、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⁾。ブランデーないしウイスキー様香気を有した、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(ブランデー、ウイスキー等)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⁾。欧米では焼き菓子、清涼飲料等、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. 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、FAO/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、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、イソブタナ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 17 年 12 月 19 日、関係書類を接受)。

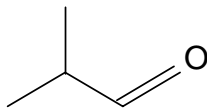
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

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

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験は *Salmonella typhimurium* を用いる標準的な試験を始め、多くの試験が行われており、結果は S9mix の有無にかかわらず陰性であると考えられる^{3, 5, 7-10)}。L5178Y マウスリンパ腫培養細胞を用いた TK 突然変異試験 (最高用量 1 mg/ml、- S9mix) で陽性であった (ただし、代謝活性化系存在下での試験はなされていない)³⁾。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 2 mg/ml、+/- S9mix) において - S9mix

で陽性であったが、代謝活性化系を導入することにより活性は低下し、疑陽性または陰性となった³⁾。

In vivo 試験系では、B6C3F₁ 雄マウスの骨髄を用いた染色体異常試験（最高用量 1,750 mg/kg 体重、コーンオイル溶液、腹腔内注射、1 回投与）で陽性との報告があるが、毒性が強くなる最高用量のみでの反応であった。一方、毒性が発現する用量まで試験された B6C3F₁ 雄マウス及び F344/N 雄ラット用いた小核試験（最高用量 1,250 mg/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）結果は陰性であり、骨髄における染色体異常誘発性は再現できなかった³⁾。

その他の試験として、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 1.6 mg/ml）では S9mix の有無にかかわらず陽性³⁾であったが、ヒトリンパ球を用いた試験（16 µg/ml で 24 及び 48 時間処理）においては陰性であった¹¹⁾。また、ショウジョウバエ伴性劣性致死試験（用量：摂餌 80,000 ppm、注射 50,000 ppm）では陰性であった³⁾。

なお、経済協力開発機構（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、本物質で実施された大多数の *in vitro* バクテリア変異原性試験は陰性であるが、代謝活性化系非存在下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⁾。

上記のように、多くの試験がなされているが、明確な変異原性はマウスリンフォーマ TK 試験とほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験でのみ認められている。細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であることを考え合わせると、マウスリンフォーマ TK 試験の陽性結果は染色体異常誘発性に基づくものと考えられる。染色体異常誘発性に関しては、マウス骨髄を用いる染色体異常試験においては毒性の見られる最高用量においてのみ陽性であったが、最大耐量まで試験したマウス及びラット骨髄小核試験では陰性であった。なお、がん原性試験の結果が陰性であることも考え合わせると、イソブタナールには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。特に、香料として用いられるような低用量域においては問題ないものとする。

(2) 反復投与毒性

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、20、60、200、600 mg/kg 体重/日）において、600 mg/kg 体重/日投与群に尿の pH の有意な低値、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に前胃 / 腺胃境界縁の扁平上皮過形成が認められた¹³⁾。この結果から、本試験における NOAEL をは 60 mg/kg 体重/日と考えられる。

(3) 発がん性

経口投与による試験データは見当たらない。

B6C3F₁ マウス（各群雌雄各 50 匹）及び F344 ラット（各群雌雄各 50 匹）にイソブタナール（0、500、1,000、2,000 ppm）を 6 時間/日、5 日/週、105 週間吸入暴露した（換算値：マウス 0、0.5、1.0、2 mg/kg 体重/日、ラット 0、0.4、0.8、1.6 mg/kg 体重/日）ところ、発がん性は認められなかった^{3)、12)}。

(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。

F344/N ラットを用いた 13 週吸入毒性試験 (0, 500, 1,000, 2,000, 4,000 ppm、6 時間/日、5 日/週) において 4,000 ppm で精巣上体の絶対及び相対重量の低下がみられたが、精子への投与の影響は認められなかった。また、B6C3F₁ マウスを用いた 13 週吸入毒性試験 (0, 500, 1,000, 2,000 ppm、6 時間/日、5 日/週) では雄の生殖器官への影響は観察されなかった^{3), 12)}。

また、マウス及びラットにおける吸入毒性試験が実施されており、概略以下の報告がある。なお、これらの試験は高用量投与によるものであり、参考データとする。

B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 10 匹) を用いた 13 週間吸入毒性試験 (0, 500, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 ppm、6 時間/日、5 日/週) において、試験中対照群の雄 1 匹、1,000 ppm 投与群の雄 1 匹、4,000 ppm 投与群の雄 9 匹及び全ての雌、並びに 8,000 ppm 投与群全てが死亡した。1,000 ppm 投与群の雌において最終体重及び体重増加率の減少がみられた。臨床所見では、振戦、活動性低下及び呼吸低下が認められた。1,000 及び 2,000 ppm 投与群の雄で腎重量及び腎比重量が増加した。病理組織学的検査では、1,000 ppm 以上の投与群において鼻腔の非腫瘍性病変の増加がみられ、上皮組織の壊死、炎症、過形成及び扁平上皮化生、鼻腔内における漿液滲出及び化膿性滲出物、並びに鼻甲介骨異栄養症が認められた³⁾。

F344/N ラット (各群雌雄各 10 匹) を用いて、上記と同様の試験を実施した結果、試験中 500 ppm 投与の雌 1 匹、4,000 ppm 投与の雄 3 匹及び雌 6 匹、並びに 8,000 ppm 投与群全てが死亡した。4,000 ppm 投与群の雄で最終体重、4,000 ppm 投与群で体重増加率が減少した。臨床所見では、4,000 又は 8,000 ppm 投与群で、異常呼吸音、鼻汁、活動性低下及び呼吸低下が認められた。4,000 ppm で精巣上体の絶対及び相対重量の低下がみられたが、精子への影響は認められなかった。4,000 ppm 投与群の雌で発情期の相対的期間が変化していた。病理組織学的検査では、8,000 ppm 投与群で急性炎症に伴う鼻甲介の上皮組織及び粘膜の壊死、4,000 ppm 投与群では扁平上皮化生がみられた。8,000 ppm 投与群の雄で喉頭及び気管の壊死又は変性が増加した³⁾。

B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 50 匹) を用いた 105 週間吸入毒性試験 (0, 500, 1,000, 2,000 ppm、6 時間/日、5 日/週) において (換算値: 0, 0.5, 1.0, 2 mg/kg 体重/日) 病理組織学的検査においては、非腫瘍性病変として 1,000 及び 2,000 ppm 投与群において嗅上皮の変性が認められたが、腫瘍の発生は認められなかった³⁾。

F344/N ラットを用いて、上記と同様の試験を実施した結果、病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として 2,000 ppm 投与群において鼻炎による化膿性炎症が認められたが、腫瘍の発生は認められなかった³⁾。

Wistar ラットの吸入発生毒性試験 (0, 1,000, 2,500, 4,000 ppm、6 時間/日、妊娠 6-15 日) では、4,000 ppm において妊娠ラットに体重減少及び鼻粘膜損傷がみられたが、胎児に対する影響は観察されなかった¹²⁾。

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 66 及び 113 µg となる²⁾。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¹⁴⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 66 から 113 μg の範囲になると想定される。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 98 倍であるとの報告がある¹⁵⁾。

6．安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 60 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (66 ~ 113 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体重あたりの推定摂取量 (0.00132 ~ 0.00226 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 26,50049 ~ 45,500455 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 に分類される。生体内では、生体成分と同一経路で物質に代謝され、それらは主とし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出される¹⁶⁾。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、クラス に分類されている。想定される推定摂取量 (100 ~ 130 μg /ヒト/日) は、クラス 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懸念はないとしている¹⁶⁾。

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、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラス に分類され、安全マージン (26,50049 ~ 45,500455) 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、かつ想定される摂取量 (66 ~ 113 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 Nutrition and food Research Institute. Qualitative and quantitative data seventh edition. *Volatile Compounds in Food*. (1996).
- 2) RIFM-FEMA Database. Material Information on Isobutyraldehyde. (2005 年入手)(非公表)
- 3) NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of isobutyraldehyde (CAS no. 78-84-2) in F344/N rats and B6C3F mice (inhalation studies). (1999).
- 5) Dillon D, Combes R, Zeiger E. The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*. (1998) 13: 19-26.
- 7) Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger J, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food and chemical toxicology*. (1989) 27: 227-232.
- 8) McMahan RE, Cline JC, Thompson CZ. Assay of 855 test chemicals in ten tester strains using a new modification of the Ames test for bacterial mutagens. *Cancer Research*. (1979) 39 : 682-693.

- 9) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*. (1980) 18: 219-232.
- 10) Szybalski W. Special microbiological systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Annals New York Academy of Sciences*. (1958) 76: 475-489.
- 11) Obe G, Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. (1979) 4: 91-94.
- 12) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Report for SIAM5. (DRAFT)
Isobutanal: The last Update Sep. 2004
<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/> (accessed Jun. 2006)
- 13) 株式会社化合物安全性研究所. 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試験. (厚生労働省委託試験) (2004).
- 14) 日本香料工業会. 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). 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書.
- 15) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12: 27-56.
- 16) The forty-ninth meeting of JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. WHO Food Additives Series 40. (1998).

香料構造クラス分類 (イソブタナール)

YES : → , NO :→

