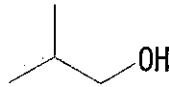


イソブタノールの概要



CAS 番号 78-83-1

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（資料 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に添加されている。

1. 遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績

National Library of Medicine (NLM : PubMed, TOXLINE) 及び米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System) の検索結果、並びに 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。

(1) 遺伝毒性試験

細菌 (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験の結果は、S9mix の有無にかかわらず陰性であった（最高用量 5 mg/plate）（資料 2, 3）。

チャイニーズハムスター-CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix の有無にかかわらず陰性であった（資料 11）。

ラット(white random-bred) の胃内投与(1/5 LD₅₀)による骨髓細胞染色体異常 (polyploid, gap, aberration) が報告されている（資料 4）が、その詳細が報告されておらず、なお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。

以上を総合的に考えると、細菌を用いる復帰突然変異試験では E. coli のデータがない点、in vivo の評価可能なデータがない点等、完全なデータセットではないが、最近の GLP 準拠で行われたほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で明確な陰性結果が得られており、遺伝子突然変異、染色体異常誘発性ともに問題となるような所見は認められない。従って、暴露が非常に低レベルであることも考え合わせると、生体にとって問題となるような遺伝毒性は無いものと考えることが出来る。

(2) 反復投与試験

雌雄の Wistar 系ラットを用いた、飲水投与による 3 ヶ月間の反復投与試験（飲水中 0, 1000, 4000, 16000ppm）において、体重や摂取する餌・水の量における、本物質投与の影響は観察されなかったが、高投与群の雄 2 匹に辜丸萎縮が観察され、2 匹の動物に精細管の変性 (tubular

degeneration) とライジヒ細胞の過形成が報告されたが、他の雄に同様の影響が見られなかったことから、本物質とはほぼ関係のない影響であると結論づけられる(資料 5)。この結果から、NOAEL は 16,000ppm (1,450mg/kg 体重/日) と推定された。

EPA の IRIS では雌雄ラットを用いた経口投与による 13 週間の反復投与 (0,100,316,1000 mg/kg 体重/日) において、運動失調が 1000 mg/kg 体重/日投与群に観察されたため、NOAEL は 316 mg/kg 体重/日としている(資料 6)。

(3) その他の毒性試験

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、発がん性に関しては、ラットへの経口投与による試験 (0.2ml/kg、週 2 回) で発がん性に言及する報告があるが(資料 7)、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見て、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられる。なお、International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) で評価されていない。

(4) NOAEL の評価

以上の成績より、NOAEL は 13 週間反復投与試験の 316mg/kg 体重/日が適当と考えられる。

2. 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 JECFA の PCTT 法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 (それぞれ 290 μ g、530 μ g) より(資料 8)、我が国での本物質の推定摂取量も、290 μ g~530 μ g と考えられる^(註)。

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 600 倍であると報告されている(資料 9)。

注) 正確には認可後の追跡調査による確認が必要ではあるが、既にわが国で認可されている香料物質に関する推定摂取量と欧米でのそれを比較した結果を考慮すると(資料 10)、欧米の値と大きくは変わらないことが見込まれる。

3. 安全マージンの算出

13 週間反復投与試験の無毒性量 (NOAEL) 316mg/kg 体重/日と、推定摂取量 (290 μ g~530 μ g/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される想定摂取量 (0.0058~0.011mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 28,727~54,483 が得られる。

4. 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(資料 8)、構造

クラス I に分類される。

5. 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、同じくクラス I に分類されている。推定される摂取量 (290~530 μ g/人/日) は、クラス I の摂取許容量 (1,800 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 (資料 8)。

6. 我が国における評価フローに従った総合評価

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、90 日反復投与試験の適切な安全マージン 1000 を大幅に上回ること、推定される摂取量が構造クラスの摂取許容値を大幅に下回ること、さらに容易に排出される物質に代謝されることおよ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。

資料 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.

資料 2 : Zeiger, E. et al. (1988) Salmonella mutagenicity tests:IV. Results from the testing of 300 chemicals. Env. and Molecular Mut. 11(supp.12), 1-158.

資料 3 : Shimizu. H. et al. (1985) The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. Jpn. J. Ind. Health 27(6),400-419.

資料 4 : Barilyak I., et al., (1988) Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. Cytol Genet, 22(2),51-54.

資料 5 : Schilling et al, (1997) Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats, Human and Experimental Toxicology 16, 722-726

資料 6 : U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System :Isobutyl alcohol (Last revised 04/01/1991)

資料 7 : Gibel V. W., et al., (1975) Experimental study on carcinogenic activity of propanol-1, 2-methylpropanol-1, 3-methylbutanol-1., Archives Geschwulstforsch., 45(1), 19-24.

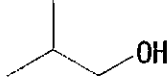
資料 8 : 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40.

資料 9 : Stofberg, J. and Grundschober, F. (1987) Consumption ratio

and food predominance of flavoring materials. Perf. Flav. 12(4), 27-56.

資料 10 : 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

資料 11 : 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

No.	項目	内容
(1)	名称	イソブタノール
	一般的名称	Isobutyl alcohol, Isobutanol
	化学名	2-Methylpropanol
	CAS番号	78-83-1
(1)	構造式	
(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。1997年 第49回JECFA会議にて飽和脂肪族非環式分岐鎖1級アルコール、アルデヒドおよび酸、構造クラスとして評価され、本物質はクラスII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。
	JECFA番号	251
	FEMA GRAS番号	2179
(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	2179
	CoE番号	49
	FDA	21 CFR 172.515
	EULジスター	FL No. 02.001
	使用量データ	1,530kg(米国)、3,695kg(EU)
	推定食品数量	513,238~25,200,000t(米国), 150,509~7,390,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は醗酵、加熱などにより食品に通常に生成する成分であり、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	醗酵により生成し、酒類や茶葉、パン類などに含有される。また果物や野菜の香気成分として広く存在する。ココア、紅茶、ビール、ウイスキー、ブランディー、ラム酒、ワイン、チーズ、日本酒、醤油、食パン、りんご、ぶどう、バナナ、パイナップル、マンゴ、パイア、メロン、オレンジ、洋なし、トマト、きのこなどに顕著に認められる。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 19.55ppm、アイスクリーム 18.50ppm、チーズ 1.10ppm、ガム 0.50ppm、ソフトキャンディ 24.55ppm、ゼリー&プリン 24.25ppm、清涼飲料 7.50ppm、アルコール飲料 10.00ppm