

イソプロパノ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

イソプロパノールは、アルコール様の香気を有し、果実、野菜、乳製品、酒類等の食品に天然に含まれている成分である<sup>1)</sup>。欧米では、清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

## 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、①JECFA 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 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。今般この条件に該当する香料の成分として、イソプロパノールについて評価資料がまとまったことから、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。

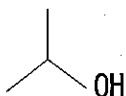
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 3. 名称等

名称：イソプロパノール

英名：Isopropanol, Isopropyl alcohol

構造式：



化学式：C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

分子量：60.1

CAS 番号：67-63-0

## 4. 安全性

## (1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA、最高用量 5mg/plate)<sup>2), 3), 4)</sup>及びチャイニーズハムスター卵巣 CHO 細胞を用いた前進突然変異試験 (Hprt、最高濃度 5mg/ml) は、S9mix の有無にかかわらず陰性であった<sup>5), 6), 12)</sup>。

また、マウス (ICR、雌雄各 3 匹) の腹腔内投与による *in vivo* 骨髄小核試験は陰性であった (350, 1173mg/kg 溶液)<sup>6)</sup>。ラットへの胃内投与 (用量は 1/5 LD<sub>50</sub> に相当) による骨髄細胞染色体異常 (polyploid, gap, aberration) が報告されている<sup>7)</sup>が、その詳細が報告されておらず、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とされている。

## (2) 反復投与

Wistar 系雄ラットへの飲水投与 12 週間反復投与試験 (0, 870, 1280, 1680, 2520mg/kg 体重/日) において、1,280mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝重量・精巣重量・腎重量・副腎重量の増加が認められ、腎臓の近位尿細管に硝子円柱/硝子滴の形成等がみられた。肝臓及び腎臓重量の増加は本物質又は代謝物 (アセトン) による酵素誘導のため、また、腎臓中での硝子質の形成等は雄ラットに特有の $\alpha_2\mu$ -グロブリンに関係したためと考えられている<sup>8)</sup>。無毒性量 (NOAEL) は 870mg/kg 体重/日と推定されている。

## (3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)では、ヒト及び実験動物で発がん性に関して十分な証拠がないため、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている<sup>9)</sup>。European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

## (4) 繁殖試験及び催奇形性試験

SD ラットへの強制経口投与 2 世代繁殖試験 (100, 500, 1000mg/kg 体重/日) の結果、親動物では、1000 mg/kg 体重/日投与群で肝実重量増加 (雄 P1、雌 P2)、肝比重量増加 (雄 P1)、腎比重量増加 (雄 P2、雌 P1、P2)、小葉中心性肝細胞肥大 (雄 P2)、交尾率の低下 (雄 P2) がみられ、500mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝比重量増加 (雄 P2、雌 P1、P2) が認められた。児動物では、1000 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日までの低体重 (F1, F2)、500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で保育中の生存率低下 (F1, F2) が認められた<sup>10)</sup>。親及び児動物に対する NOAEL は 100mg/kg 体重/日と考えられる。

SD ラット (400, 800, 1200mg/kg 体重/日) と NZW ウサギ (120, 240, 480 mg/kg 体重/日) の器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、ラットでは 800mg/kg 体重/日以上以上の投与群で母動物の死亡及び胎児体重低下が観察されており、ウサギでは 480mg/kg 体重/日群で母親動物の死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたが、胎児に対する影響は観察されなかった。ラットにおける母体毒性及び発生毒性の NOAEL は 400 mg/kg 体重/日、ウサギにおける母体毒性の NOAEL は 240 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL は 480 mg/kg 体重/日と考えられる。ラット及びウサギにおける催奇形作用は認められなかった。

## (5) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

## 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それぞれ 9,900 $\mu$ g 及び 99,000 $\mu$ g<sup>12)</sup>。欧州の香料工業会の報告によれば、欧州での使用実態は香料としての使用だけでなく、担体溶剤としての使用及び宗教上の理由によるエタノールの代替品としての使用分も含まれていると考えられる<sup>13)</sup>ため、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、我が国での香料

としての推定摂取量は米国と同程度の 9,900 $\mu$ g 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 0.7 倍程度との報告もある<sup>14)</sup>。

## 6. 安全マージンの算出

2 世代繁殖試験成績の NOAEL 100mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (9,900 $\mu$ 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 (0.198mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージ 505 が得られる。

## 7. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその代謝産物は生体成分であり、酸化代謝物 (アセトン) 又はそのままの形で呼吸及び尿中に、及び/もしくはグルクロン酸抱合により尿中に比較的速やかに排出される<sup>12)</sup> ことから、構造クラス I に分類される。

## 8. JECFA における評価

JECFA では、1998 年に飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類、ケトン類及び関連の飽和・不飽和エステル類のグループとして評価され、クラス I に分類されている。想定される推定摂取量 (9,900 $\mu$ g/人/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu$ g/人/日) を上回るものの、本物質又はその代謝物が完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料としての安全性の問題はないとされている<sup>12)</sup>。

## 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、クラス I に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、催奇形性試験に基づく安全マージン 505 は適切な安全マージン 1000 を下回る。本物質の想定される推定摂取量 (9,900 $\mu$ g/人/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu$ g/人/日) を超えている。

## 【引用文献】

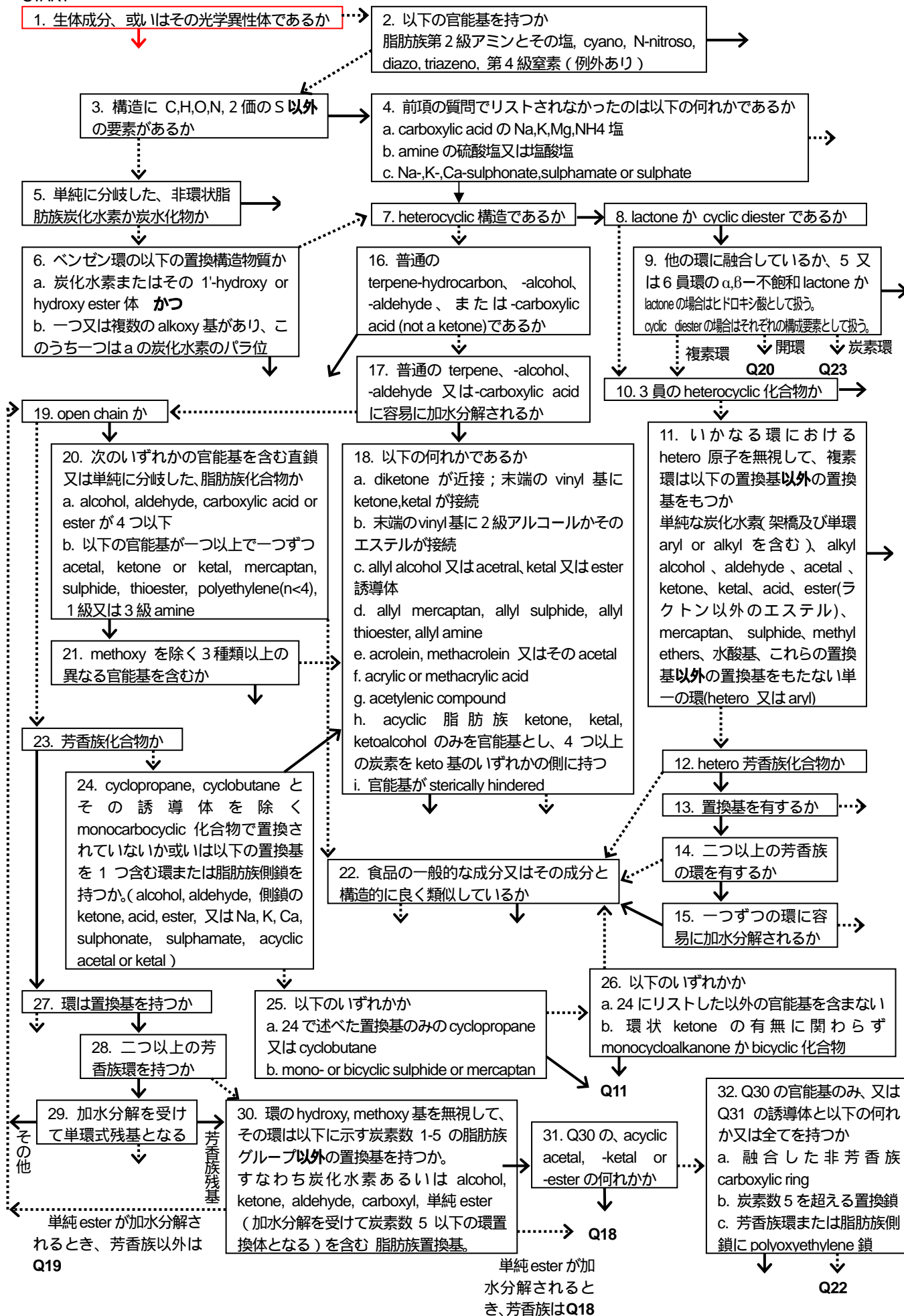
- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*. (1980) 18: 219-232.
- 3) Shimizu H, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health*. (1985) 27: 400-419.
- 4) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests. V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* (1992) 19: 2-141.
- 5) Chemical Manufacturers' Association (1990) Unpublished submission to the United States Environmental Protection Agency.
- 6) Kapp RW, Marino DJ, Gardiner TH, Maston LW, McKee RH, Tyler TR, Ivett JK, Young RR. In vitro and in vivo assays of isopropanol for mutagenicity. *Environ. Mol. Mutag.* (1993) 22: 93-100.

- 7) Barilyak IR, Kozachuk SY. Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. *Cytol. Genet.* (1988) 22: 51-54.
- 8) Pilegaard K, Ladefoged O. Toxic effects in rats of twelve weeks' dosing of 2-propanol, and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. *In Vivo.* (1993) 7: 325-330.
- 9) IARC Monograph Vol. 71 (1999) (p-1027) (Summary).
- 10) Bevan C, Tyler TR, Gardiner TH, Kapp RW Jr, Andrew SL, Beyer BK. Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rats. *J. Appl. Toxicol.* (1995) 15: 117-123.
- 11) Tyl RW, Masten LW, Marr MC, Myers CB, Slaughter RW, Gardiner TH, Strother PE, McKee RH, Tyler TR. Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* (1994) 22: 139-151.
- 12) 第 51 回 JECFA WHO Food Additives Series 42.
- 13) Propan-2-ol (Isopropyl alcohol; IPA) ; Unpublished dossier to SCF by ECHA in 2002.
- 14) Stoffberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.

# 香料構造クラス分類 (イソプロパノール)

YES : → , NO : .....→

START



Q19

単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

Q22