

## 添加物専門調査会における審議状況について

### 1. 審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた2,3,5-トリメチルピラジン、アミルアルコール及びイソアミルアルコールの指定に係る食品健康影響評価（平成16年11月5日厚生労働省発食安第1105002号、第1105003号及び第1105001号）については、平成17年1月14日に開催された第16回添加物専門調査会（座長：福島昭治）において審議され、結果がとりまとめられた。

また、審議結果については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. 2,3,5-トリメチルピラジン、アミルアルコール及びイソアミルアルコールの指定に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成17年2月10日（木）開催の食品安全委員会（第81回会合）終了後、平成17年3月9日（水）までの4週間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

## 2,3,5-トリメチルピラジン を添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

### 1．はじめに

2,3,5-トリメチルピラジンはローストナッツ様の加熱香気を有する食品中に天然に存在する成分である<sup>1)</sup>。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、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、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 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、2,3,5-トリメチルピラジン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 16 年 11 月 5 日、関係書類を接受）。

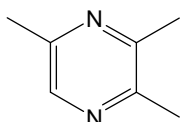
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

### 3．名称等

名称：2,3,5-トリメチルピラジン

英名：2,3,5-Trimethylpyrazine

構造式：



化学式：C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

分子量：122.17

CAS 番号：14667-55-1

### 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, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate<sup>2)</sup>及び TA98, TA100, TA102、最高用量 97.7 mg/plate<sup>3)</sup>）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1.2 mg/mL、± S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間連続処理）の結果は陰性であった<sup>4)</sup>。

評価可能な *in vivo* のデータはないが、遺伝子突然変異と染色体異常誘発性を指標とした *in vitro* の試験が共に陰性であることから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

## (2) 反復投与

雌雄ラット（各群 15 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、18 mg/kg 体重/日）において、死亡は認められず、摂餌量、血液学的・血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理学的検査では対照群との差は認められなかった<sup>5)</sup>。無毒性量（NOAEL）は 18 mg/kg 体重/日以上と考えられる。

## (3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、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) 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、それぞれ 46  $\mu\text{g}$  及び 120  $\mu\text{g}$ <sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 46 から 120  $\mu\text{g}$  の範囲にあると想定される。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 65 倍であるとの報告がある<sup>8)</sup>。

## 6．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL を 18 mg/kg 体重/日とすると、想定される推定摂取量（46～120  $\mu\text{g}$ /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（0.00092～0.0024 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 7,500～19,565 が得られる。

## 7．構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸である<sup>9)</sup>。ピラジン-2-カルボン酸は、ヒト及びイヌなどの動物において、また 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される<sup>10),11)</sup>。メチル基置換のピラジン類について、雄の Wistar ラットへの 100 mg/kg の経口投与において、90%近いピラジン類が 24 時間以内にピラジン-2-カルボン酸に変換され、そのまま、もしくはグリシン抱合体（10～15%）として排泄される<sup>9)</sup>。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、酸化の代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス に分類される<sup>12)</sup>。

## 8 . JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラス Ⅲ に分類されている。想定される推定摂取量 (46 ~ 120 µg/ヒト/日) は、クラス Ⅲ の摂取許容値 (540 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されている<sup>6)</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、生体内にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。また、クラス Ⅲ に分類され、安全マージン (7,500 ~ 19,565) は 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (46 ~ 120 µg/ヒト/日) はクラス Ⅲ の摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

## 10 . 評価結果

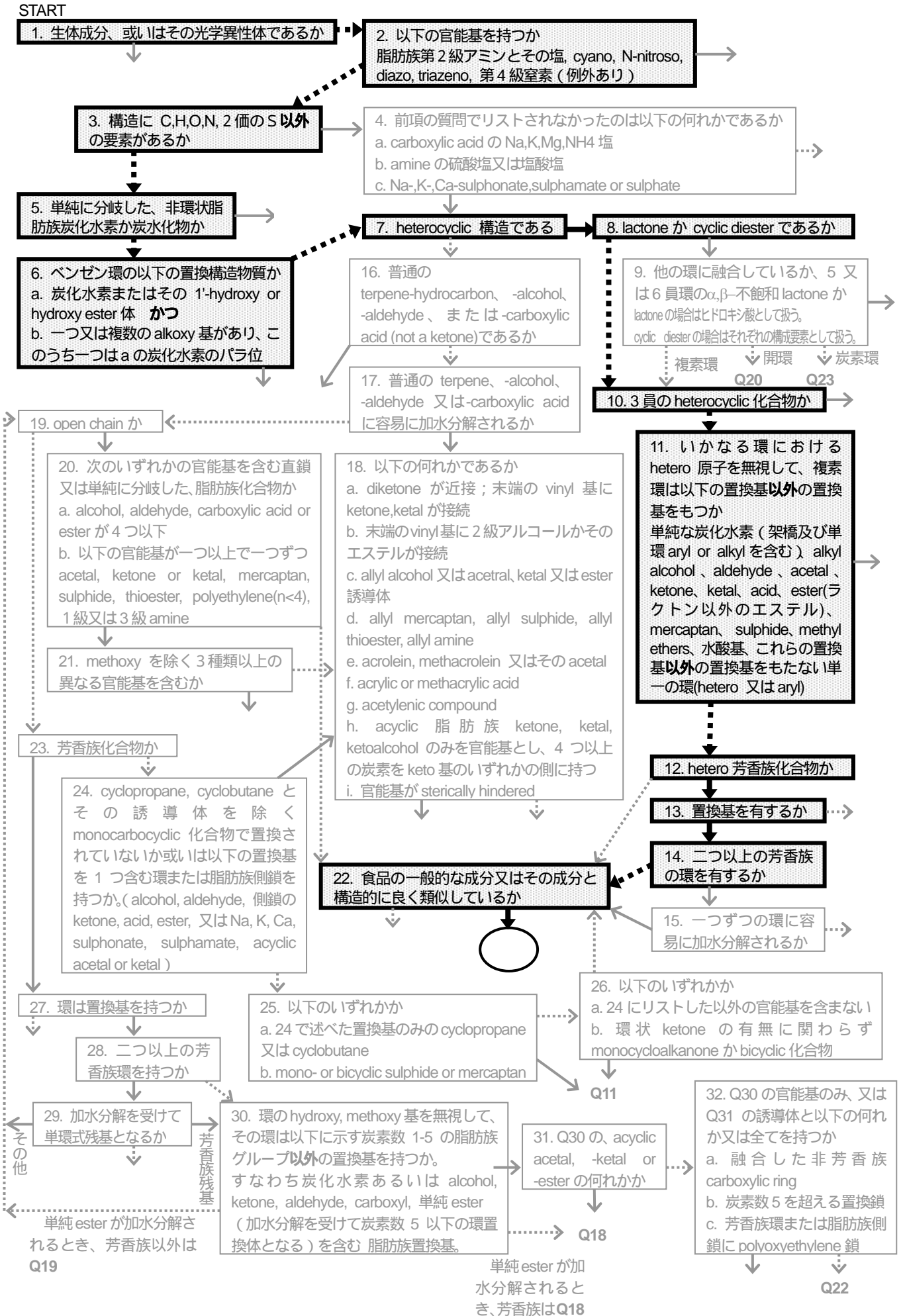
2,3,5-トリメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

### 【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) 2,3,5-トリメチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (株) 化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 3) Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger JC, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd Chem. Toxicol.* (1989) 27: 227-232.
- 4) 2,3,5-トリメチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (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)
- 5) Oser BL. 90-Day feeding study with 2,3,5-trimethyl pyrazine in rats. Unpublished report (1969).
- 6) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 7) 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
- 8) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 9) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 10) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 180: 411-434.
- 11) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.
- 12) アルキルピラジン類の構造クラス

# 香料構造クラス分類 (2,3,5-トリメチルピラジン)

YES : → , NO : .....→



# アミルアルコ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関する審議結果（案）

## 1．はじめに

アミルアルコールはフルーツ様の香気を有し、果実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、様々な加工食品において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、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 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、アミルアルコ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 16 年 11 月 5 日、関係書類を接受）。

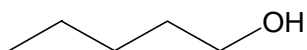
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 3．名称等

名称：アミルアルコール

英名：Amyl alcohol, Pentanol

構造式：



化学式：C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O

分子量：88.15

CAS 番号：71-41-0

## 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 5,000 µg/plate）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった<sup>2)</sup>。

細菌（*E. coli* Sd-4-73）を用いたペーパーディスク法による復帰突然変異試験の結果は陰性であった<sup>3)</sup>が、細菌（*E. coli* CA274）を用いた復帰突然変異試験並びに大腸菌 *E. coli* AB1157 (hcr<sup>+</sup>) 及び AB1884 (hcr<sup>-</sup>) を用いた修復試験で陽性との報告がある<sup>4)</sup>。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.90 mg/mL、± S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間連続処理）の結果は陰性であった<sup>5)</sup>。

チャイニーズ・ハムスター V79 培養細胞を用いた細胞間代謝協同阻害試験<sup>6)</sup>及び紡錘体の機能阻害に係る試験<sup>7)</sup>で陽性との報告がある。

*in vitro* 試験において陽性を疑わせる報告もあるが、2004年に実施された現行のガイドラインに従った GLP 試験の結果がすべて陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

## (2) 反復投与

雌雄 ASH/CSE ラット（各群 15 匹）への強制経口投与による 13 週間反復投与試験（0、50、150、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）において、体重増加、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、腎機能、臓器重量及び病理組織学的検査等に毒性学的意義のある異常は認められなかった<sup>8)</sup>。無毒性量（NOAEL）は 1,000 mg/kg 体重/日とされている。

## (3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、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) 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それぞれ 34  $\mu\text{g}$  及び 83  $\mu\text{g}$ <sup>9), 10)</sup>。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<sup>11)</sup>ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 34 から 83  $\mu\text{g}$  の範囲にあると想定される。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 47 倍であるとの報告がある<sup>12)</sup>。

## 6．安全マージンの算出

13 週間反復投与試験の NOAEL 1,000 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（34～83  $\mu\text{g}$ /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（0.00068～0.0017 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 588,235～1,470,588 が得られる。

## 7．構造クラスに基づく評価

本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排出される<sup>9)</sup>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（43～96  $\mu\text{g}$ /ヒト/日\*）は、クラス の摂取許容値（1,800  $\mu\text{g}$ /ヒト/日）を下回ることから、香料としての安全性の問題

はないとされている<sup>9)</sup>。

\* JECFA における評価に用いられた推定摂取量

#### 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、生体内にとって特段問題となる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 (588,235 ~ 1,470,588) は 90 日間反復投与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 (34 ~ 83 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。

#### 10. 評価結果

アミルアルコールを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と評価した。

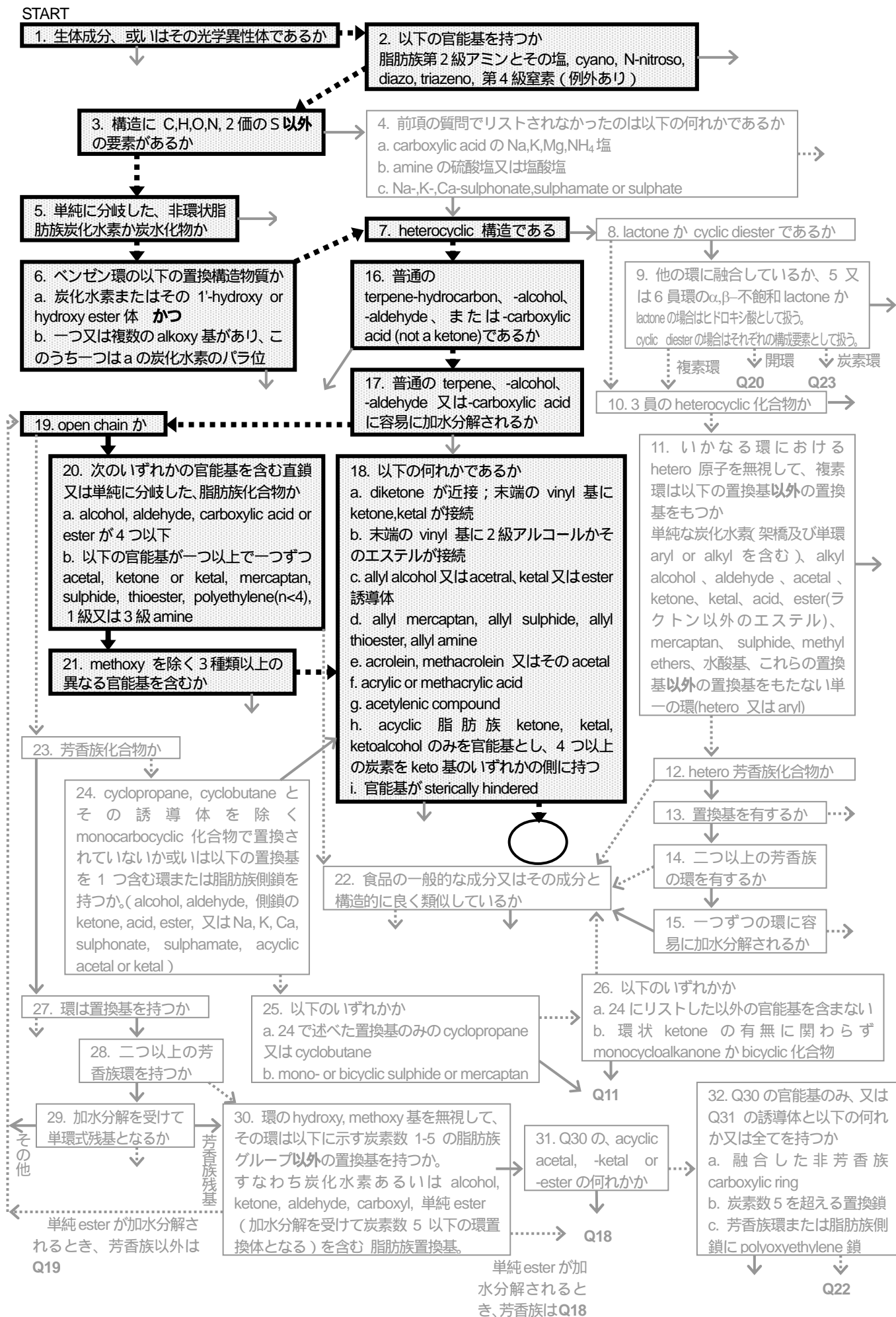
#### 【引用文献】

- 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) アミルアルコールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (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)
- 3) Szybalski W. Special microbial systems. II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (1958) 76: 475-489.
- 4) Hilscher H, Geissler E, Lohs LH, Gobel W. Untersuchungen zur Toxizität und Mutagenität einzelner fuselol-komponenten an *E. coli*. *Acta Biol. Med. Germ.* (1969) 23: 843-852.
- 5) アミルアルコ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 (2004) (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)
- 6) Chen TH, Kavanagh TJ, Chang CC, Trosko JE. Inhibition of metabolic cooperation in Chinese hamster V79 cells by various organic solvents and simple compounds. *Cell Biol. Toxicol.* (1984) 1: 155-171.
- 7) Onfelt A. Spindle disturbances in mammalian cells. III. Toxicity, c-mitosis and aneuploidy with 22 different compounds. Specific and unspecific mechanisms. *Mutat. Res.* (1987) 182: 135-154.
- 8) Butterworth KR, Gaunt IF, Heading CE, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity of *n*-amyl alcohol in rats. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1978) 41: 609-618.
- 9) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40.
- 10) RIFM/FEMA database, Material information on amyl alcohol.
- 11) 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
- 12) 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 (アミルアルコール)

YES : → , NO : .....→



# イソアミルアルコ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関する審議結果（案）

## 1．はじめに

イソアミルアルコールはラム酒又はウイスキー様の香気を有し、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、様々な加工食品において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、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 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、イソアミルアルコ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 16 年 11 月 5 日、関係書類を接受）。

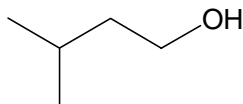
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 3．名称等

名称：イソアミルアルコール

英名：Isoamyl alcohol, 3-Methylbutanol

構造式：



化学式：C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O

分子量：88.15

CAS 番号：123-51-3

## 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, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった<sup>2)</sup>。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.90 mg/mL、± S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間連続処理）の結果は陰性であった<sup>3)</sup>。

ICR 雄マウスを用いた *in vivo* 小核試験（500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）において、小核の誘発は認められなかった<sup>4)</sup>。

標準的な組み合わせの遺伝毒性試験において全て陰性であることから、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

## (2) 反復投与

雌雄 Ash/CSE ラット（各群 15 匹）への強制経口投与による 17 週間反復投与試験（0、150、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）において、高用量群の雄では有意な体重増加抑制が観察されたが、試験の全期間を通じては 10% 未満の減少であった。血液検査、尿検査、臓器重量測定、病理組織学的検査において、投与における影響は認められなかった<sup>5)</sup>。著者らは、本試験における無毒性量（no-untoward-effect level）は 1,000 mg/kg 体重/日としているが、高用量群における体重増加抑制を考慮し、無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg 体重/日と考えられる。

雌雄 Wistar アルビノラット（各群 20 匹）への飲水投与による 53～56 週間反復投与試験（最大 2,000 mg/kg 体重/日）において、明らかな異常は認められなかった<sup>6)</sup>。

Wistar ラット（雌雄各 10 匹）への飲水投与による 90 日間反復投与試験（0、1,000、4,000、16,000 ppm）において、16,000 ppm 投与群の雄で赤血球数のわずかな増加並びに平均血球容積及び平均ヘモグロビン量のわずかな減少がみられた<sup>7)</sup>。4,000 ppm 投与群の雄で認められた赤血球数の変化は、その他の関連するパラメータの変動を伴うものではないことから、NOAEL は、雄で 4,000 ppm（295 mg/kg 体重/日）、雌で 16,000 ppm（1,431 mg/kg 体重/日）と考えられる。

## (3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、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。

なお、本物質に関しては、ラットへの経口投与試験（0.1 mL/kg (80 mg/kg 体重)、週 2 回）で悪性腫瘍の発生が報告されている場合もある<sup>8), 9), 10)</sup>が、発生部位が一定でなく散発的であり、定量・定性的にも不正確な試験であって、この物質の発がん性を評価するのに適した方法とは言えないとされている。

## (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。

## 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 2,194  $\mu\text{g}$  及び 1,581  $\mu\text{g}$ <sup>11), 12)</sup>。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<sup>13)</sup>ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 1,581 から 2,194  $\mu\text{g}$  の範囲にあると想定される。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 95 倍であるとの報告がある<sup>14)</sup>。

## 6．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の雄の NOAEL 295 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（1,581～2,194  $\mu\text{g}$ /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（0.0316～0.0439 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 6,720～9,335 が得られる。

## 7．構造クラスに基づく評価

本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排出される<sup>11)</sup>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、1996 年にイソアミルアルコール及び関連エステル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 (1,185 ~ 1,566 µg/ヒト/日<sup>\*</sup>) 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問題はないとされている<sup>11)</sup>。

\* JECFA における評価に用いられた推定摂取量

## 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、生体内において特段問題となる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 (6,720 ~ 9,335) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回る。想定される推定摂取量 (1,581 ~ 2,194 µg/ヒト/日) はクラスの摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を上回る可能性がある。

## 10．その他

本物質の代謝過程においては、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) が関与しており<sup>11)</sup>、特に ALDH については遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が知られている<sup>15)</sup>。日本人では、ALDH 型欠損のヒトが多いことが知られているが、別の酵素が補完的に働くことも報告されており、遺伝的な背景の違いを考慮しても、ヒトにおいて適応可能な代謝経路が存在すると考えられる。

## 11．評価結果

イソアミルアルコールは、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る。本物質の想定される推定摂取量は、クラスの摂取許容値を超える可能性があるが、安全マージンは 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回っていること、本物質は幅広い食品にもともと存在する成分であり、食事から日常的に摂取しているものと考えられ、その摂取量は意図的に添加される本物質の摂取量よりかなり多いと想定される情報もあること、並びにヒトにおいて明確な代謝経路が存在しており、体内で速やかに生体成分と同一物質に代謝されることなどから総合的に判断し、イソアミルアルコールを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と評価した。

### 【引用文献】

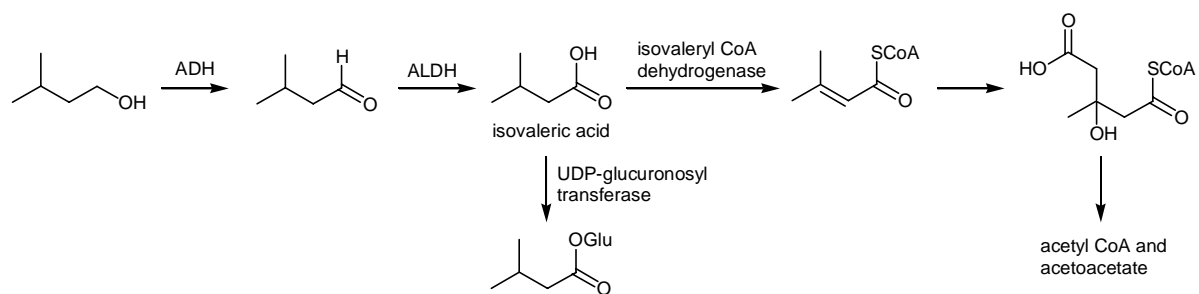
- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) イソアミルアルコールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財)食品薬品安全センタ

－秦野研究所（厚生労働省委託試験）

- 3) イソアミルアルコ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 (2004) (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）
- 4) イソアミルアルコールのマウスを用いる小核試験 (2004) (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）
- 5) Carpanini FMB, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity of isoamyl alcohol in rats. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1973) 11: 713-724.
- 6) Johannsen E, Purchase IFH. Kaffircorn malting and brewing studies. XXI: The effect of the fusel oils of Bantu beer on rat liver. *S. Afr. Med. J.* (1969) 43: 326-328.
- 7) Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K, Klimisch HJ. Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* (1997) 16: 722-726.
- 8) Gibel W, Lohs Kh, Wildner GP. Experimental study on carcinogenic activity of propanol-1, 2-methylpropanol-1, 3-methylbutanol-1. *Arch. Geschwulstforsch.* (1975) 45: 19-24.
- 9) Synder R. (ed.) Ethyl browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Second edition. Vol. 3 Alcohol and esters. New York, Elsevier, 125 (1992).
- 10) American conference of governmental industrial hygienists, Inc. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6<sup>th</sup> ed. Vol. I, II, III. Cincinnati OH: ACGIH, 812 (1991).
- 11) 第46回 JECFA 資料、Drafted by FEMA, Unpublished.
- 12) RIFM/FEMA database, Material information on isoamyl alcohol.
- 13) 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
- 14) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 15) Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1984) 81: 258-261.

(参考) ほ乳類におけるイソアミルアルコールの代謝経路<sup>11)</sup>

イソアミルアルコール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、二酸化炭素に完全に代謝される。



ADH: アルコール脱水素酵素

ALDH: アルデヒド脱水素酵素

isovaleryl CoA dehydrogenase: 吉草酸 CoA 脱水素酵素

UDP-glucuronosyl transferase: UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ

Glu: グルクロン酸

acetyl CoA: アセチル CoA

acetoacetate: アセト酢酸

# 香料構造クラス分類 (イソアミルアルコール)

YES : —→ , NO : ……→

