資料２－３

府食第２６０号
平成１７年３月１６日

食品安全委員会
委員長　　寺田　雅昭　殿

添加物専門調査会
座長　福島　昭治

イソアミルアルコールに係る食品健康影響評価について

平成１６年１１月５日付け厚生労働省発食安第１１０５００１号をもって、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して意見を求められたイソアミルアルコールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

# 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

## 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[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）。

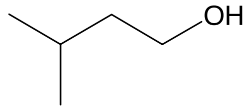
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 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：$C_5H_{12}O$

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[2)]。

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[3)]。

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[4)]。

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 [5)]。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 [6)]。

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 [7)]。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 [8), 9), 10)]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 μg 及び 1,581 μg [11), 12)]。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 [13)]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 μg 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 [14)]。

## 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 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[11)]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、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Ⅰ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*）は、クラスⅠ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[11)]。

＊ 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Ⅰ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Ⅰ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[11)]、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[15)]。日本人では、ALDH Ⅱ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Ⅰ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】

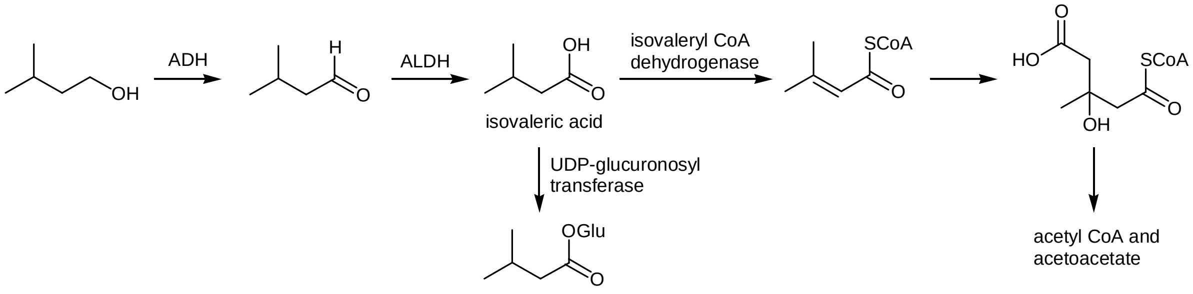

1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.

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

ー秦野研究所（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$^{th}$ ed. Vol. I, II, III. Cincinnati OH: ACGIH, 812 (1991).
11) 第 46 回 JECFA 資料、Drafted by FEMA, Unpublished.（非公表）
12) RIFM/FEMA database, Material information on isoamyl alcohol.（非公表）
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 dehydrrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Aci. 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 [11)]

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
isovalenyl 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：⋯⋯>

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか（YES → I、NO → 2）

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第２級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第４級窒素（例外あり）（YES → III、NO → 3）

3. 構造に C,H,O,N, ２価のＳ以外の要素があるか（YES → 4、NO → 5）

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,$NH_4$ 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate
（YES → 7、NO → III）

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か（YES → I、NO → 6）

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体　かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位
（YES → III、NO → 7）

7. heterocyclic 構造である（YES → 8、NO → 16）

8. lactone か cyclic diester であるか（YES → 9、NO → 10）

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環のα,β−不飽和 lactone か
lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。
（YES → III、NO：複素環 → 10、開環 → Q20、炭素環 → Q23）

10. 3 員の heterocyclic 化合物か（YES → III、NO → 11）

11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素(架橋及び単環 aryl or alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester(ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl)
（YES → III、NO → 12）

12. hetero 芳香族化合物か（YES → 13、NO → 22）

13. 置換基を有するか（YES → 14、NO → III）

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか（YES → 15、NO → 22）

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか（YES → 22、NO → III）

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde、または -carboxylic acid (not a ketone)であるか（YES → I、NO → 17）

17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は -carboxylic acid に容易に加水分解されるか（YES → 18、NO → 19）

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接；末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に２級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetral、ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered
（YES → II、NO → **I**）

19. open chain か（YES → 20、NO → 23、22）

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した,脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), １級又は 3 級 amine
（YES → 21、NO → 18）

21. methoxy を除く３種類以上の異なる官能基を含むか（YES → III、NO → 18）

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか（YES → II、NO → III）

23. 芳香族化合物か（YES → 27、NO → 24）

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)（YES → 18、NO → 25）

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan
（YES → Q11、NO → 26）

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物
（YES → 22、NO → Q11）

27. 環は置換基を持つか（YES → 28、NO → III）

28. 二つ以上の芳香族環を持つか（YES → 29、NO → 30）

29. 加水分解を受けて単環式残基となるか（YES：芳香族残基 → 30、その他 → 19；NO → III）

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか。すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※（加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる）を含む 脂肪族置換基。（YES → 31、NO → Q18）

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか（YES → Q18、NO → 32）

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖
（YES → II、NO → Q22）

**参考１**

## イソアミルアルコールに係る食品健康影響評価について

〈審議の経緯〉

| | |
|---|---|
| 平成１６年１１月５日 | 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響食品健康影響評価について要請、関係書類の接受 |
| 平成１６年１１月１１日 | 第２４回食品安全委員会（要望事項説明） |
| 平成１７年１月１４日 | 第１６回添加物専門調査会 |
| 平成１７年２月１０日 | 第８１回食品安全委員会（報告） |
| 平成１７年２月１０日から３月９日 | 国民からの意見聴取 |
| 平成１７年３月１６日 | 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |

〈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 |
| | 井上和秀 |
| | 今井田克己 |
| | 江馬　眞 |
| | 大野泰雄 |
| | 西川秋佳 |
| | 林　　真 |
| | 三森国敏 |
| | 吉池信男 |

**参考２**

# イソアミルアルコールの食品健康影響評価に関する 審議結果についての御意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成１７年２月１０日～平成１７年３月９日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　なし