

(案)

添加物評価書

イソバレルアルデヒド

2008年2月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	2
○要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 化学名	4
3. 分子式	4
4. 分子量	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 反復投与毒性	5
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
4. その他	6
5. 一日摂取量の推計等	6
6. 安全マージンの算出	6
7. 構造クラスに基づく評価	6
8. JECFA における評価	6
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	6
<別紙：香料構造クラス分類（イソバレルアルデヒド）>	7
<参照>	8

1 <審議の経緯>

2 2007年3月20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
3 いて要請（厚生労働省発食安第0319024号）、関係書類の接
4 受

5 2007年3月22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2008年2月1日 第54回添加物専門調査会

7

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年3月31日まで)

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

(2007年4月1日から)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
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

(2007年10月1日から)

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

12

13

14

15

16

17

18

19

要 約

食品の香料に使用される添加物「イソバレルアルデヒド」(CAS 番号 : 590-86-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。
評価に供した試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名（参照 9）

和名：イソバレルアルデヒド

英名：Isovaleraldehyde（慣用名）、3-Methylbutyraldehyde（JECFA 名）

3-Methylbutanal（IUPAC 名）

CAS 番号：590-86-3

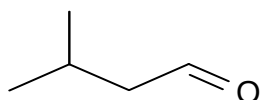
3. 分子式（参照 9）

$C_5H_{10}O$

4. 分子量（参照 9）

86.13

5. 構造式（参照 9）



6. 評価要請の経緯

イソバレルアルデヒドは、果実、野菜等の様々な食品に香気成分として天然に存在するほか、酒類、茶葉、乳製品等の加工食品にも成分として含まれており、発酵、加熱などにより生成することが知られている（参照 1）。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等の様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている（参照 9）。

厚生労働省は、2002 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、①FAO/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、②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、バレルアルデヒド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。

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。（参照 a）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

雌雄の 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、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）において、いずれの投与群においても被験物質投与に起因した死亡は認められず、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見においていずれの群でも変化は認められなかった。組織学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上を投与した群に前胃の扁平上皮細胞のびまん性過形成が雌雄ともに用量依存的に見られた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群に、雌雄ともに前胃粘膜固有層のリンパ球の浸潤が有意に認められた。この結果から、無毒性量（NOAEL）は 100 mg/kg 体重/日と考えられる。（参照 8）

2. 発がん性

発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（用量 3 $\mu\text{mol/plate}$ (258 $\mu\text{g/plate}$))（参照 2）、細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 1 $\mu\text{mol/plate}$ (86 $\mu\text{g/plate}$))（参照 3）において S9mix の有無にかかわらず陰性（slightly increased）であった。

枯草菌（*Bacillus subtilis* H17、M45）を用いた Rec-assay（最高用量－S9mix で 1,290 $\mu\text{g/ml}$ 、+S9mix で 1,990 $\mu\text{g/ml}$ ）において S9mix の有無にかかわらず DNA の損傷はみられなかったが、復帰効果（reverse effect）がみられた。（参照 6）

ヒトリリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（16 $\mu\text{g/ml}$ ($2 \times 10^{-3}\%$,v/v)で 24 時間処理、16 $\mu\text{g/ml}$ ($2 \times 10^{-3}\%$,v/v)及び 24 $\mu\text{g/ml}$ ($3 \times 10^{-3}\%$,v/v)で 48 時間処理) においては陰性であった。（参照 7）

7 週齢の Crlj:CD1 マウス（各群雄 5 匹）を用いた *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量 2,000 mg/kg 体重/日 $\times$ 2、強制経口投与)の結果は陰性であった。（参照 4）

OECD の SIDS Initial Assessment Report において、高生産量化学物質安全性点検計画にて実施された NMRI マウス（各群雄 5 匹）を用いた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 100mg/kg 体重、腹腔内単回投与）の結果は陰性であった。また、遺伝毒性の結論として、本物質は Ames 試験及び *in vivo* マウス小核試験（腹腔内投与）において明らかに陰性であり、遺伝毒性の懸念はないとしている。（参照 5）

以上の結果から、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。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。なお、OECD の SIDS Initial Assessment Report において、本物質と構造類似のプロパナール及びイソブタナールのデータより、選択的に生殖毒性や発生毒性を起こす懸念はないとしている。(参照 5)

5. 一日摂取量の推計等

本物質の香料として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 年の米国および 2004 年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、197 μg (参照 9)及び 155 μg (参照 10)となる。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、既に認可されている香料物質のわが国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照 11)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 155 μg から 197 μg の範囲になると想定される。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 82 倍であることが報告されている(参照 12)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (155~197 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 (0.0031~0.0039 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 25,600 ~32,300 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 I に分類される(参照 a、14)。生体内では、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、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泄される(参照 13)。

8. JECFA における評価

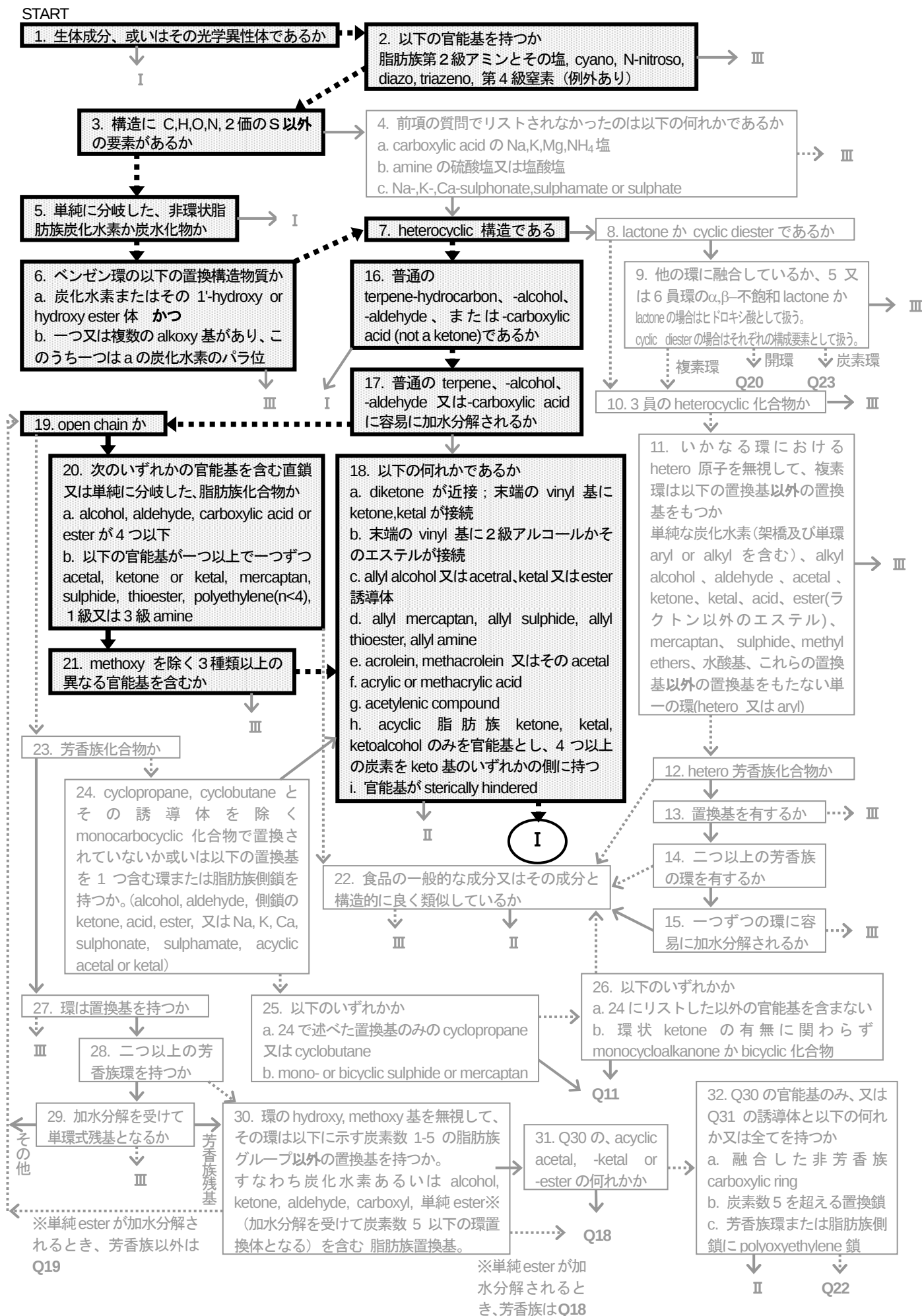
JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式分岐鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、推定摂取量 (110~140 μg /ヒト/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとしている。(参照 14)

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」(参照 a)に基づく評価

本物質は生体内において特段問題となる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 (25,600~32,300) は 90 日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、かつ想定される推定摂取量 (155~197 μg /ヒト/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を大幅に下回る。

<別紙：香料構造クラス分類（イソバレラルデヒド）>

YES : → , NO :→



1 <参照>

- 2 1 Volatile Compounds in Food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of
3 compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. (1996).
4 2 Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of Tobacco smoke
5 constituents for mutagenicity using the Ames test. Toxicology. (1980)18:
6 219-232.
7 3 Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger J, Spadone JC. Contribution of coffee
8 aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Fd. Chem. Toxic. (1989)27:
9 227-232.
10 4 食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について イソバレルアルデヒド
11 のマウスを用いた小核試験. (財)残留農薬研究所(厚生労働省委託試験). (2006).
12 5 OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 10, July 2004 Publications,
13 UNEP PUBLICATIONS.
14 6 Matsui S, Yamamoto R, Yamada H. The bacillus subtilis/microsome rec-assay
15 for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated
16 and ozonated waters. Wat. Sci. Tech. (1989)21: 875-887.
17 7 Obe G, Beek B. Mutagenic Activity of Aldehydes. Drug Alcohol Depend.
18 (1979)4: 91-94.
19 8 国際的に汎用されている添加物(香料)の指定に向けた試験に係る試験・研究
20 及び調査 イソバレルアルデヒドのラットを用いる90日間反復経口投与毒性試
21 験 (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). (2004).
22 9 RIFM-FEMA Database. Product Information on 3-Methylbutyraldehyde.
23 (2006年入手)(非公表).
24 10 Private Communication of European Flavour & Fragrance Association, EU
25 poundage result for n-valeraldehyde and isovaleraldehyde. (2006年入手)
26 (非公表)
27 11 平成14年度厚生労働科学研究報告書 食品用香料及び天然添加物の化学的安全
28 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」日本香
29 料工業会
30 12 Stoffberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of
31 flavoring materials. Perfumer & Flavorist. (1987) 12:27-56.
32 13 第46回 JECFA 資料(イソアミルアルコールの安全性評価) Drafted by FEMA.
33 (1995).
34 14 第49回 JECFA. WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic
35 branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. (1997).
36
37 a 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法に
38 ついて(最終報告・再訂正版). 平成15年11月4日
39
40
41