

(案)

添加物評価書

3-メチル-2-ブテノール

2010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. 主成分の名称	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	4
1. 反復投与毒性	4
2. 発がん性	5
3. 生殖発生毒性	5
4. 遺伝毒性	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験	6
(2) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験	7
5. その他	7
6. 摂取量の推定	7
7. 安全マージンの算出	7
8. 構造クラスに基づく評価	8
9. JECFAにおける評価	8
10. 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	8
<別紙：香料構造クラス分類（3-メチル-2-ブテノール）>	9
<参照>	10

1 <審議の経緯>

2 2010年 2月 2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
3 ついて要請(厚生労働省発食安0202第2号)、関係書類の接
4 受
5 2010年 2月 4日 第319回食品安全委員会(要請事項説明)
6 2010年 2月 23日 第82回添加物専門調査会

7
8
9 <食品安全委員会委員名簿>

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

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己(座長)
山添 康(座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

<参考人>

太田 敏博

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」（CAS 番号：556-82-1（3-メチル-2-ブテノールとして））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、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 主成分の名称

6 和名：3-メチル-2-ブテノール

7 英名：3-Methyl-2-butenol、3-Methyl-2-buten-1-ol、3-Methylbut-2-en-1-ol

8 CAS 番号：556-82-1（参照 1）

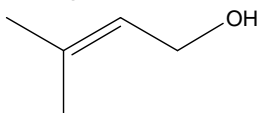
10 3. 分子式

11 $C_5H_{10}O$ （参照 1）

13 4. 分子量

14 86.13（参照 1）

16 5. 構造式（参照 1）



19 6. 評価要請の経緯

20 3-メチル-2-ブテノールは、ホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、ア
21 セロラ、ライチー、はちみつ等の食品中に存在する成分である（参照 2）。添加物
22（香料）「3-メチル-2-ブテノール」は、欧米において、チューインガム、ハード・
23 キャンデー類、焼菓子、ソフト・キャンデー類、ゼラチン・プリン類、ジャム・ゼ
24 リー等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている
25（参照 1）。

26 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
27 項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性
28 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
29 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
30 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、主体的に指定に向
31 けた検討を開始する方針を示している。今般、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノ
32 ール」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、
33 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。

34 なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関
35 する指針について」（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知）に
36 はよらず「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
37 料の整理を行っている。（参照 3）

40 II. 安全性に係る知見の概要

41 1. 反復投与毒性

42 5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノ
43 ル」（0、0.11、1.1、11 mg/kg 体重/日）を 90 日間強制経口投与（胃内挿管）した

1 ところ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼
2 科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与
3 に関連した変化はみられなかった。試験担当者は、NOAEL を本試験の最高用量で
4 ある 11 mg/kg 体重/日としている。(参照 4、5、6)

5 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 11
6 mg/kg 体重/日と評価した。

7
8 Wistar ラット (各群雌雄各 10 匹) に 3-メチル-2-ブテノール (0、200、1,000、
9 5,000 ppm ; 雄 0、14.4、65.4、243.8、雌 0、21.0、82.1、307.2 mg/kg 体重/日)
10 を 90 日間飲水投与した。その結果、高用量群の雌雄において、摂餌量の有意な減
11 少が認められ、中用量群の雌においても減少がみられた。また、高用量群の雌雄に
12 において、摂水量の有意な減少が投与期間を通じて認められ、中用量群の雌雄におい
13 ても減少がみられた。これらについて、OECD (経済協力開発機構) の SIAM16 (第
14 16 回高生産量化学物質初期評価会議) では、被験物質水溶液の強烈な味及び臭い
15 による忌避が原因である可能性が指摘されている。高用量群の雌雄においては、体
16 重増加抑制が認められた。器官重量では、中用量群以上の雄の肝臓において、絶対
17 重量の低値がみられたが、相対重量には変化はなかった。SIAM16 では、これは低
18 体重を原因とするものであって、被験物質の投与に関連したものではないとされて
19 いる。尿検査では、高用量群の雌雄において、比重の増加を伴う尿量の減少が認め
20 られた。これについて SIAM16 では、被験物質の投与に関連したものであるが、
21 摂水量の減少を主たる原因とするものとされている。そのほか、一般状態、血液学
22 的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、その他の機能検査 (機能観察総合検査
23 (FOB) 及び自発運動量測定) 並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物
24 質の投与に関連した変化はみられなかったとされている。以上より、SIAM16 では、
25 高用量群の雌雄において摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重増加抑制が認められ
26 たことから、NOAEL は 1,000 ppm (雄 65.4、雌 82.1 mg/kg 体重/日) とされて
27 いる。(参照 7)

28 本専門調査会としても、高用量群の雌雄においてみられた体重増加抑制について
29 は、被験物質の味及び臭いの忌避のために摂餌量及び摂水量が減少したことを原因
30 の一つとするものであると考える。しかしながら、被験物質の投与方法は飲水投与
31 であり、餌そのものには忌避要素がないことから、被験物質の毒性に起因するもの
32 である可能性を完全に否定することはできないと考える。したがって、本専門調査
33 会としては、本試験における NOAEL を雄の 65.4 mg/kg 体重/日と評価した。

34 35 2. 発がん性

36 発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research
37 on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental
38 Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発
39 がん性評価も行われていない。

40 41 3. 生殖発生毒性

42 上記の飲水投与による 90 日間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器 (雄 :
43 精巣、精巣上体及び前立腺、雌 : 卵巣及び子宮) の重量測定及び病理組織学的検査
44 並びに精子の検査が行われた。その結果、高用量群において、雄に低体重によると
45 考えられる精巣及び精巣上体の比重量の増加、雌に卵巣の絶対重量の低値が認めら

1 れたが、病理組織学的検査では雌雄の生殖器に異常は認められなかった。精子検査
2 でも被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。以上より、本試験の最高用
3 量 5,000 ppm (雄 243.8、雌 307.2 mg/kg 体重/日) においても被験物質による生殖
4 器への有害影響を及ぼさないと考えられる。(参照 7)

5
6 Wistar ラット (各群雌 25 匹) に 3-メチル-2-ブテノール (0、50、200、600 mg/kg
7 体重/日) の懸濁液を妊娠 6~19 日に強制経口投与 (胃内挿管) する出生前発生毒
8 性試験 (OECD TG414) が行われた。高用量群の母動物において、流涎、流涙、
9 腹這い位及び立毛が投与期間を通じて認められ、被験物質の投与によると考えられ
10 る死亡が 1 例みられ、さらに、摂餌量、体重、体重増加及び子宮重量を除いた補正
11 体重の低下が認められた。受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児
12 の性比、胎児体重、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率に被験物質の投与に関連し
13 た影響は認められなかった。また、胎児の外表、骨格及び内臓の検査では、被験物
14 質の投与に関連した変化は観察されなかった。以上より、母動物に対する NOAEL
15 は 200 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は本試験の最高用量である 600
16 mg/kg 体重/日と考えられた。発生毒性は認められなかった。(参照 7)

17 添加物専門調査会としては、生殖発生毒性試験における NOAEL は、600 mg/kg
18 体重/日で観察された母体毒性に基づいて 200 mg/kg 体重/日とした。また、本物質
19 は生殖毒性及び催奇形性を含む発生毒性の指標に特段の影響は及ぼさないと考え
20 た。

21 22 4. 遺伝毒性

23 (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

24 添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテノール」についての、細菌 (*Salmonella*
25 *typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA)
26 を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系非存在下
27 の TA100 株においてのみ陽性の結果が報告されている。試験担当者は、復帰突
28 然変異コロニー数の増加が軽度であること及び 2 mg/plate 以上の高用量で認めら
29 れていることを考慮すると、この陽性反応は強いものではないとしている。代謝
30 活性化系存在下の TA100 株では陰性の結果であり、その他の菌株では代謝活性化
31 系の有無にかかわらず陰性の結果であったと報告されている。(参照 5、6、8)

32
33 SIAM16 での評価において、3-メチル-2-ブテノールについての細菌 (*S.*
34 *typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試
35 験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果で
36 あったとされている。(参照 7)

37 38 (2) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

39 添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテノール」についての、チャイニーズ・ハムス
40 ター肺由来培養細胞株 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.86 mg/mL
41 (10 mM)) では、代謝活性化系存在下で、中用量群 (0.43 mg/mL) 及び高用
42 量群 (0.86 mg/mL) に構造異常誘発性陽性の結果が報告され、高用量群では数
43 的異常誘発性陽性の結果も報告されている。試験担当者は、生理学的限界濃度
44 ある 10mM においても構造異常を有する細胞の出現率が 10%であり、数的異常
45 を有する細胞 (倍数体) の出現率も最高で 2%であることから、この陽性反応は

1 弱いと考えられるとしている。代謝活性化系非存在下では陰性の結果が報告され
2 ている。(参照 5、6、9)

3 4 (3) げっ歯類を用いる小核試験

5 添加物(香料)「3-メチル-2-ブテノール」についての、9 週齢の BDF₁ マウス
6 (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量
7 1,000 mg/kg 体重/日)では、最高用量群においてのみ、小核多染性赤血球
8 (MNPCE) 出現頻度の高値が認められた。なお、2,000 mg/kg 体重/日は全例が
9 死亡する用量であった。試験担当者は、この高値が最大耐量である最高用量のみ
10 での反応であり、MNPCE 出現頻度が当該試験施設の背景データの範囲(陰性対
11 照の平均値±2σ)内であることから、被験物質の小核誘発性の生物学的意義は
12 低いものと考えられるとしている。(参照 6、10、11)

13
14 これらの結果を総合的に考察すると、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代
15 謝活性化系非存在下の TA100 株のみに復帰突然変異コロニー数の弱い増加(陰性
16 対照値の 2 倍程度)が認められているが、SIAM16 で評価された別の試験では陰性
17 と報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、哺乳類培養細胞
18 を用いた染色体異常試験では代謝活性化系存在下の高い用量群においてのみ染
19 色体異常を有する細胞の弱い増加が認められている。一方、げっ歯類を用いた小
20 核試験では最高用量群(1,000 mg/kg 体重/日)において MNPCE 出現頻度の有意な
21 高値が認められているが、背景データの範囲内であることから、生物学的意義は
22 低いものと考えられる。以上のことから、添加物(香料)「3-メチル-2-ブテノール」
23 には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問
24 題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

25 26 5. その他

27 内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

28 29 6. 摂取量の推定

30 添加物(香料)「3-メチル-2-ブテノール」の香料としての年間使用量の全量を人
31 口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times
32 Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、
33 それぞれ 3.8 μg 及び 5.4 μg である(参照 1、12)。正確には指定後の追跡調査に
34 よる確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推
35 定摂取量が同程度との情報があることから(参照 13)、我が国での本品目の推定
36 摂取量は、およそ 3.8 から 5.4 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食
37 品中にもともと存在する成分としての 3-メチル-2-ブテノールの摂取量は、意図的
38 に添加された本物質の約 212 倍であると報告されている(参照 12、14)。

39 40 7. 安全マージンの算出

41 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 65.4 mg/kg 体重/日と、想定される推
42 定摂取量(3.8~5.4 μg/人/日)を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量
43 (0.00008~0.0001 mg/kg 体重/日)とを比較し、安全マージン 700,000~800,000
44 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

3-メチル-2-ブテノールは構造クラス I に分類される (参照 1 2、1 5)。本物質は、アルデヒドを経てカルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受けて、最終的には二酸化炭素と水に分解されるといわれている (参照 1 2)。

雄 Wistar ラット肝に、本物質の 65mM 水溶液を 90 分間灌流させた試験において、同水溶液中の乳酸/ピルビン酸比が上昇した (参照 1 6)。当該比の上昇は、エタノールを投与したとき、その酸化によって生じた NADH により起こることが一般的に知られている。このことから、本物質も肝臓においてエタノールと同様の酸化を受けるものと推測される。

また上記の試験では、灌流液中の GSH (還元型グルタチオン) の濃度が減少した (参照 1 6) ことから、本物質は、肝臓において酸化され、グルタチオン抱合も受けた後、排泄されるものと推測される。

9. JECFA における評価

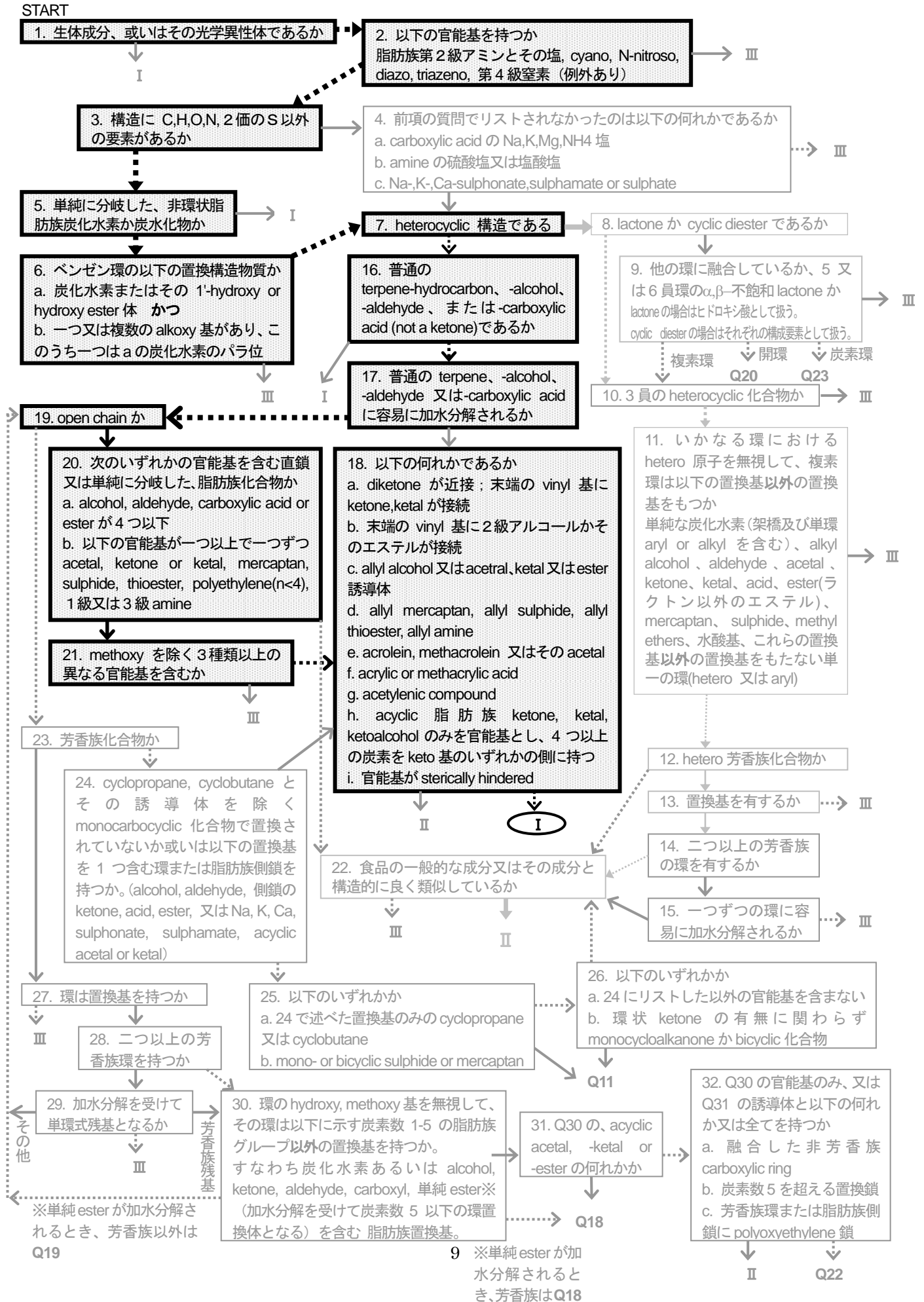
JECFA は、添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテノール」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルのグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 1 2)

10. 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

添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテノール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、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 3) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (700,000~800,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (3.8~5.4 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回る。

香料構造クラス分類 (3-メチル-2-ブテノール)

YES : → , NO :→



1 <参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2010). (未公表) 【資料 2】
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2010). (未公表) 【資料 1】
- 3 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ついて (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日) . 【資料 16】
- 4 (株) 三菱化学安全科学研究所, 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 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 - 3-メチル-2-ブテノールのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 - (厚生労働省委託試験). 2005 【資料 3】
- 5 Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Certificate of analysis (product name, 3-methyl-2-buten-1-ol, 98+%; catalogue number, W364703; product lot number, S12747). 【資料 4】
- 6 被験物質 3-メチル-2-ブテノールの確認結果 (要請者作成資料) . 【資料 5】
- 7 OECD and UNEP Chemicals (ed.), 3-Methylbut-2-en-1-ol, CAS No: 556-82-1 (SIDS Initial Assessment Report for SIAM 16, Paris, France, 27-30 May 2003), UNEP Publications.
参考 : <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/556821.pdf> 【資料 6】
- 8 (株) 化合物安全性研究所, 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 3-メチル-2-ブテノールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生省委託試験). 2005 【資料 7】
- 9 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 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 3-メチル-2-ブテ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 (厚生省委託試験). 2005 【資料 8】
- 10 (財) 食品農医薬品安全性評価センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 3-メチル-2-ブテノールのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006 【資料 9】
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-メチル-2-ブテン-1-オール, kosher \geq 98%; product number, W364703; lot S27985). 【資料 10】

-
- ^{1 2} WHO, Food additives series: 52, aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters (report of 61st JECFA meeting (2003)). 【資料 11】
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>
- ^{1 3} 新村嘉也 (日本香料工業会), 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)」報告書. 【資料 12】
- ^{1 4} Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56 【資料 13】
- ^{1 5} 3-メチル-2-ブテノールの構造クラス (要請者作成資料) . 【資料 14】
- ^{1 6} Strubelt O, Deters M, Pentz R, Siegers CP and Younes M: The toxic and metabolic effects of 23 aliphatic alcohols in the isolated perfused rat liver. *Toxicological Science* 1999; 49: 133-42 【資料 15】