

(案)

添加物評価書

trans-2-メチル-2-ブテナール

2011年1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. 遺伝毒性	4
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
2. 反復投与毒性	6
3. 発がん性	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定	6
6. 安全マージンの算出	7
7. 構造クラスに基づく評価	7
8. JECFAにおける評価.....	7
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	7
別紙：香料構造クラス分類 (<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール)	8
参照.....	9

1 <審議の経緯>

2 2011年 1月 4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 0104 第 1号）、関係書類の
4 接受

5 2011年 1月 6日 第 361 回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2011年 1月 18日 第 92 回添加物専門調査会

7
8 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年 1月 13日から

9

10 <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)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
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
山添 康
山田 雅巳

11

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

要 約

添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」（CAS 番号：497-03-0（*trans*-2-メチル-2-ブテナールとして））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。

評価に用いた試験成績は、反復投与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：*trans*-2-メチル-2-ブテナール

7 英名：*(E)*-2-Methyl-2-butenal、*(E)*-2-Methylbut-2-enal

8 CAS 番号：497-03-0（参照 1）

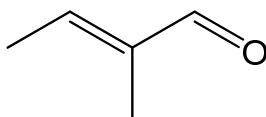
10 3. 分子式

11 C₅H₈O（参照 1）

13 4. 分子量

14 84.12（参照 2）

16 5. 構造式



（参照 1）

21 6. 評価要請の経緯

22 *trans*-2-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー等のきいちご類、パッションフ
23 ルーツ、マウンテン・パパイヤ、たまねぎ、マルメロ等の食品中に存在し、ま
24 た、牛肉等の加熱調理により生成する成分である（参照 3）。添加物（香料）「2-
25 メチル-2-ブテナール」は、欧米において、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、
26 ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、チューインガム等様々な加工食
27 品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1）。

28 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
29 承事項に従い、①JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
30 Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）で国際的に安全性評価が
31 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（欧
32 州連合）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
33 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、主体的に指
34 定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加
35 物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての評価資料が取りまとめら
36 れたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康
37 影響評価の依頼がなされたものである。

38 なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用
39 基準改正に関する指針について」（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活
40 衛生局長通知）にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法
41 について」に基づき、資料の整理が行われている。（参照 4）

44 II. 安全性に係る知見の概要

45 1. 遺伝毒性

1 (1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

2 ① 微生物を用いる復帰突然変異試験

3 厚生労働省委託試験報告 (2005a) によれば、添加物 (香料) 「*trans*-2-
4 メチル-2-ブテナール」についての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、
5 TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA) を用い
6 た復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) が実施されている。その結果、
7 代謝活性化系の有無にかかわらず TA100 においてのみ陽性であったが、そ
8 の他の菌株では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされてい
9 る。(参照 5、6、7)

10 Seifried ら (2006) の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールにつ
11 いての細菌 (*S. typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異
12 試験 (最高用量 10 mg/plate) が実施されている。その結果、TA100 にお
13 いてラット及びハムスター由来の代謝活性化系非存在下並びにハムスター
14 由来の代謝活性化系存在下で陽性であったが、ラット由来の代謝活性化系
15 存在下では陰性であったとされている。TA98 では代謝活性化系の有無に
16 かかわらず陰性であったとされている。(参照 8)

17
18 ② ほ乳類培養細胞を用いるマウスリンフォーマ TK 試験

19 Seifried ら (2006) の報告によれば、*trans*-2-メチル-2 ブテナールにつ
20 いての L5178Y*tk*^{+/+}-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマ
21 ウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量: 代謝活性化系非存在下 0.25 mg/mL
22 (3 mM); 代謝活性化系存在下 0.075 mg/mL (1 mM)) が実施されてい
23 る。その結果、代謝活性化系非存在下で、投与群の変異頻度は陰性対照群
24 の二倍を超えたとされている。(参照 8)

25
26 (2) 染色体異常を指標とする試験

27 ① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

28 厚生労働省委託試験報告 (2005b) によれば、添加物 (香料) 「*trans*-2-
29 メチル-2-ブテナール」についての CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺
30 由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (観察対象とした最高用量: 代
31 謝活性化系非存在下 0.42 mg/mL (5 mM); 代謝活性化系存在下 0.84
32 mg/mL (10 mM)) が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無に
33 かかわらず陽性であったとされている。(参照 6、7、9)

34
35 ② げっ歯類を用いる小核試験

36 厚生労働省委託試験報告 (2005c) によれば、添加物 (香料) 「*trans*-2-
37 メチル-2-ブテナール」についての 9 週齢の BDF₁ マウス (各群雄 5 匹) へ
38 の 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用
39 量 1,000 mg/kg 体重/日) が実施されており、陰性であったとされている。
40 (参照 6、7、10)

41
42 以上より、微生物を用いた復帰突然変異試験において、TA100で陽性の結果
43 が複数得られているがいずれも強いものではなく、その他の菌株では代謝活性
44 化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。また、マウスリンフォ
45 ーマTK試験での変異頻度は非常に弱いものであった。一方、ほ乳類培養細胞を

1 用いた染色体異常試験では代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告
2 されているが、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた *in vivo* 骨髄小核試験
3 で陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-
4 ブテナール」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
5 って特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

6 7 2. 反復投与毒性

8 厚生労働省委託試験報告（2005c）によれば、5 週齢の SD ラット（各群雌雄
9 各 10 匹）に添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」（0、0.0124、0.124、
10 1.24 mg/kg 体重/日）を 90 日間反復強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施
11 されている。その結果、剖検では 1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に大脳の
12 脳室拡張がみられ、病理組織学的検査でも大脳の脳室拡張として認められたと
13 されている。これについて、試験担当者は、他に病理組織学的検査で脳に対す
14 る所見がみられず、当該変化は軽度の水頭症による先天性病変と考えられるこ
15 とから、被験物質による影響ではないとしている。また、剖検で 1.24 mg/kg
16 体重/日投与群の雌 1 例に下垂体の嚢胞、他の雌 1 例に乳腺の結節がみられ、病
17 理組織学的検査でもそれぞれ下垂体後葉の嚢胞形成、乳腺の膿瘍がみられたと
18 されている。これについて、試験担当者は、自然発生病変としてしばしば観察
19 されることから、被験物質の影響ではないとしている。病理組織学的検査にお
20 いては、1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に精巣の精母細胞の変性、成熟精
21 子細胞の離出阻害がみられたとされている。これについて、試験担当者は、当
22 該試験施設の背景所見においてもしばしばみられることから、偶発的な変化で
23 あるとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生
24 化学的検査、尿検査、眼科学的検査及び器官重量において、被験物質の投与に
25 関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験におけ
26 る NOAEL を、本試験の最高用量である 1.24 mg/kg 体重/日としている。（参
27 照 6、7、11）

28 添加物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
29 である 1.24 mg/kg 体重/日と評価した。

30 31 3. 発がん性

32 評価要請者は、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについて、発がん性試験は行わ
33 れておらず、国際機関等（IARC（International Agency for Research on
34 Cancer）、ECB（European Chemicals Bureau）、EPA（Environmental
35 Protection Agency）及び NTP（National Toxicology Program））による発が
36 ん性評価も行われていないとしている。（参照 2）

37 38 4. その他

39 評価要請者は、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについて、内分泌かく乱性及び
40 生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。（参照 2）

41 42 5. 摂取量の推定

43 添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量
44 の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT（Per Capita

1 intake Times Ten) 法による 1982 年の米国¹及び 1995 年の欧州における一人
2 一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 1.2 µg 及び 0.7 µg である。(参照 1、1 2、
3 1 3、1 4) 正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既
4 に指定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
5 る(参照 1 5) ことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.7 µg か
6 ら 1.2 µg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在す
7 る成分としての 2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量 (3,870.9 kg/総人口/年)
8 (参照 1 6) は、1982 年の添加物 (香料) 「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の
9 香料としての年間使用量の約 600 倍であると推定される。

10 6. 安全マージンの算出

12 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 1.24 mg/kg 体重/日と、想定され
13 る推定摂取量 (0.7~1.2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定
14 摂取量 (0.00001~0.00002 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 60,000
15 ~100,000 が得られる。

16 7. 構造クラスに基づく評価

18 *trans*-2-メチル-2-ブテナールは構造クラス I に分類される。本物質の体内動
19 態についての直接の知見はないが、カルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受
20 けて、最終的には二酸化炭素に分解されると推定される。(参照 1 2、1 7)

21 8. JECFA における評価

23 JECFA は、添加物 (香料) 「2-メチル-2-ブテナール」を飽和及び不飽和の
24 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
25 て評価し、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回る
26 ため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではな
27 いとしている。(参照 1 2)

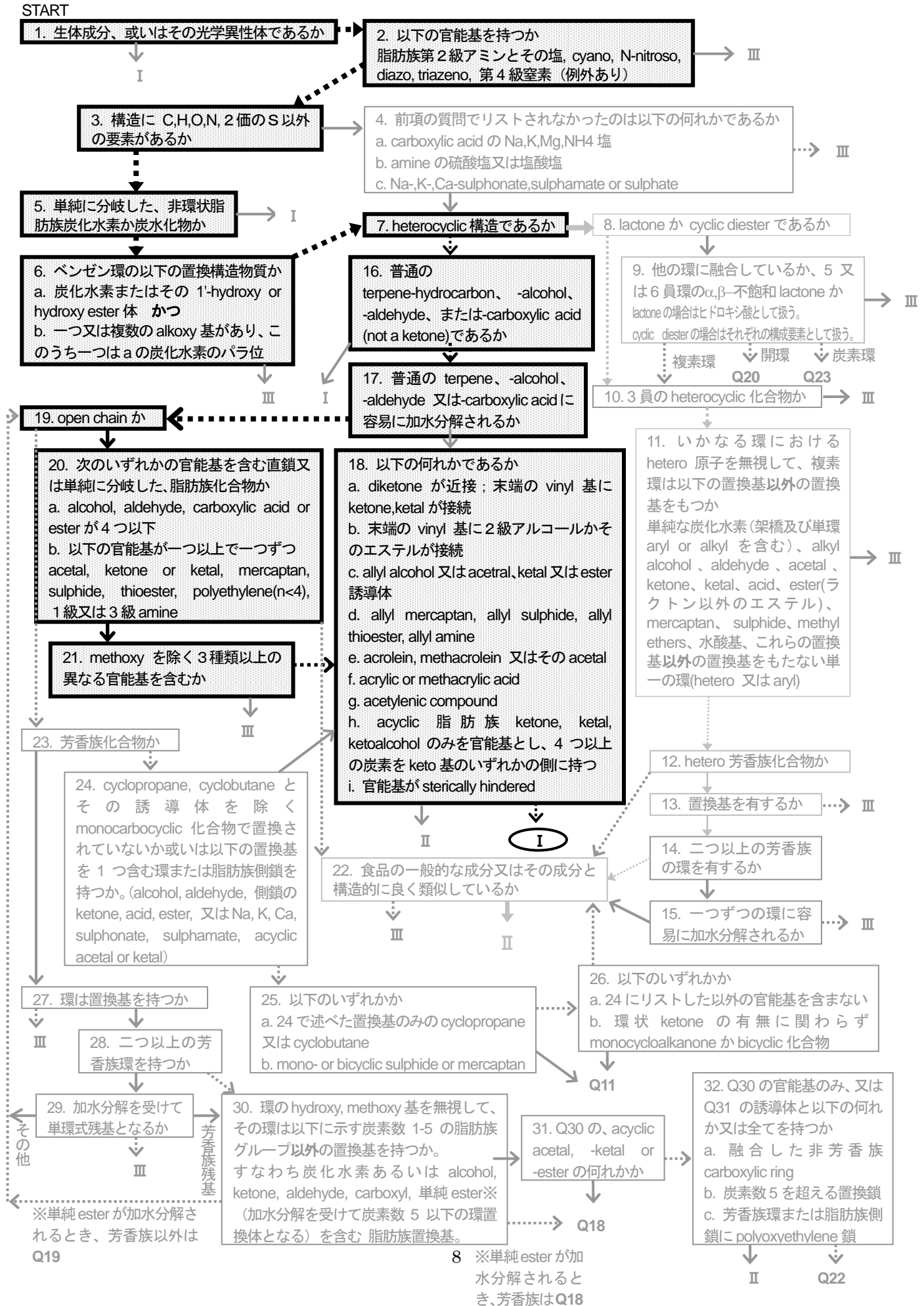
28 9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価

30 添加物 (香料) 「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料とし
31 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
32 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
33 により、添加物 (香料) 「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は構造クラス I に分
34 類され、その安全マージン (60,000~100,000) は 90 日間反復投与毒性試験の
35 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 (0.7
36 ~1.2 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回る。

37 ¹ JECFA の評価で参照されている 1982 年、1987 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ 6 kg、0.9 kg 及び 1.4 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日あたりの推定摂取量を算出すると、1.2 µg、0.2 µg 及び 0.2 µg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である 1982 年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとした。

香料構造クラス分類 (trans-2-メチル-2-ブテナール)

YES : → , NO :→



※単純 ester が加水分解される時、芳香族以外は Q19

8 ※単純 ester が加水分解される時、芳香族は Q18

1 <参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2011). (未公表) 【2】
- 2 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要 (要請者作成資料). 【本体】
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2011). (未公表) 【1】
- 4 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). 【13】
- 5 (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 2-メチル-2-ブテナールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験). 2005a 【6】
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, *trans*-2-methyl-2-butenal, 96+%; product number, W340707-SPEC; lot number, 02102HD), July 2005. 【4】
- 7 被験物質 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの確認結果 (要請者作成資料). 【5】
- 8 Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB and San RH: A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19(5): 627-44 【14】
- 9 (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 2-メチル-2-ブテナールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2005b 【7】
- 10 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 18 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 2-メチル-2-ブテナールのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006 【8】
- 11 (財)化学物質評価研究機構化学物質安全センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 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-2-メチル-2-ブテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験). 2005c 【3】
- 12 Aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters. In WHO (ed.), Food Additives Series: 52, Safety

evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the sixtyfirst meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 10-19 June 2003, WHO, Geneva, 2004 【9】

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

- ¹³ Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB(ed.), Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9, 12-14 and 312. 【15】
- ¹⁴ Committee on Food Additives Survey Data, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, Washington, D.C., 1989; pp.5-9 and 364. 【16】
- ¹⁵ 新村嘉也（日本香料工業会）：平成14年度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）．米谷民雄（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業「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（主任研究者 米谷民雄）」）平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」，2003年4月 【10】
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- ¹⁶ Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56 【11】
- ¹⁷ *trans*-2-メチル-2-ブテナールの構造クラス（要請者作成資料）． 【12】