



府食第300号
平成23年4月19日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

添加物専門調査会

座長 今井田 克己

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成23年1月4日付け厚生労働省発食安0104第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた *trans*-2-メチル-2-ブテナ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。

添加物評価書

trans-2-メチル-2-ブテナール

2011年4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
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. 遺伝毒性	5
(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	7
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
III. 食品健康影響評価	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)	9
参照	10

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安 0104 第 1号）、関係書類の
接受
2011年 1月 6日 第 361 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 1月 18日 第 92 回添加物専門調査会
2011年 2月 3日 第 365 回食品安全委員会（報告）
2011年 2月 3日 から 2011年 3月 4日 まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年 4月 21日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<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

<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

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。

本専門調査会として、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、本専門調査会として、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（0.7～1.2 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は、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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：*trans*-2-メチル-2-ブテナール

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

CAS 番号：497-03-0

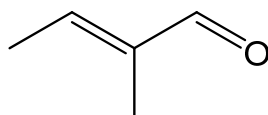
3. 分子式

C₅H₈O (参照 1)

4. 分子量

84.12 (参照 2)

5. 構造式



(参照 1)

6. 評価要請の経緯

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、また、牛肉等の加熱調理により生成する成分である(参照 3)。欧米において、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」¹は、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、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)。

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、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food 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、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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

¹ JECFA は、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」(CAS 番号：1115-11-3 (2-メチル-2-ブテナールとして))について、*cis*-体か *trans*-体かを区別せずに安全性評価を行い、かつ、*cis*-体及び *trans*-体の合計で 99%以上 (GC/FID ピークエリア) という純度規格を設定している。他方、評価要請者によれば、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」を入手し、分析したところ、*trans*-体であることが判明したとされている。以上より、評価要請者は、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」について我が国での添加物指定を行うに当たり、*trans*-体として成分規格を設定することとし、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」として食品健康影響評価の依頼を行うこととしたとしている。

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について」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli* WP2uvrA)を用い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、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る。(参照5、6、7)

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについての細菌(*S. typhimurium* TA98及びTA100)を用いた復帰突然変異試験(最高用量10 mg/plate)が実施されている。その結果、TA100にお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かかわらず陰性であったとされている。(参照8)

② マウスリンフォーマ TK 試験

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについての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(3 mM);代謝活性化系存在下0.075 mg/mL(1 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で非常に弱い陽性反応が認められたとされている。(参照8)

(2) 染色体異常を指標とする試験

① 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報告(2005b)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-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 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かかわらず陽性であったとされている。(参照6、7、9)

② げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告(2006)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-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

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。
(参照 6、7、10)

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-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、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

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、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 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。(参照6、7、11)

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1.24 mg/kg 体重/日と評価した。

3. 発がん性

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れておらず、国際機関等(IARC(International Agency for Research on Cancer)、ECB(European Chemicals Bureau)、EPA(Environmental Protection Agency)及びNTP(National Toxicology Program))による発がん性評価も行われていないとしている。(参照2)

4. その他

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)

5. 摂取量の推定

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 intake Times Ten) 法による 1982 年の米国²及び 1995 年の欧州における一人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、12、13、14) 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る(参照 15) 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) (参照 16) は、1982 年の添加物（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の約 600 倍であると推定される。

6. 安全マージンの算出

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 60,000~100,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

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 12、17)

8. JECFA における評価

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 µg/人/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に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 12)

III. 食品健康影響評価

本専門調査会として、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する。また、本専門調査会として、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 に分類され、その安全マージン (60,000~100,000)

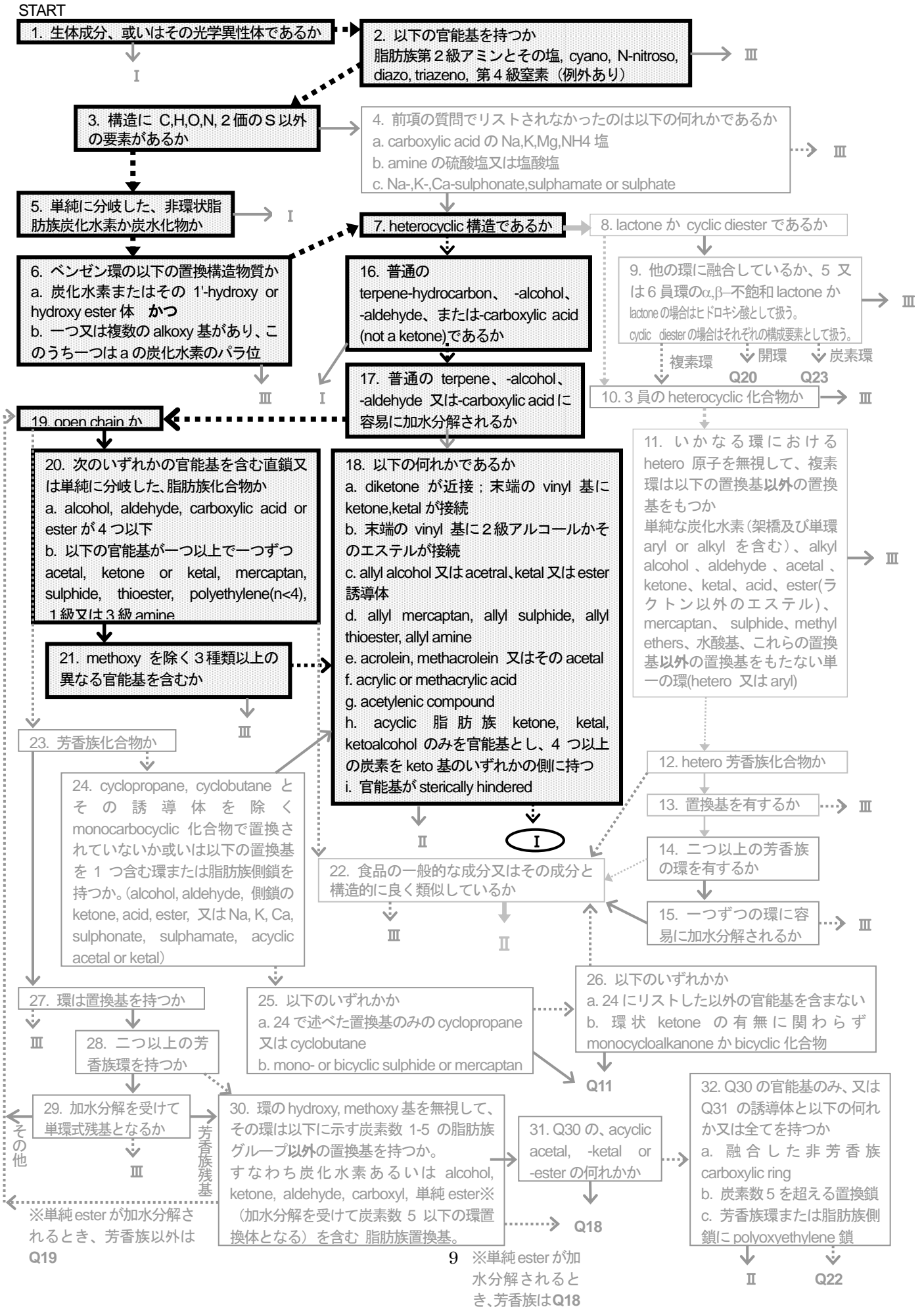
² JECFA の評価で参照されている 1982 年、1987 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ 6 kg、0.9 kg 及び 1.4 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日あたりの推定摂取量を算出すると、1.2 µg、0.2 µg 及び 0.2 µg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である 1982 年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとした。

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 (0.7~1.2 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」は、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。

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 が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

9 ※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

<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 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要 (要請者作成資料).
- 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 Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2011). (未公表)
- 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).
- 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 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, *trans*-2-methyl-2-butenal, 96+%; product number, W340707-SPEC; lot number, 02102HD), July 2005.
- 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).
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

- ^{1 3} 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.
- ^{1 4} 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.
- ^{1 5} 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
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- ^{1 6} Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56
- ^{1 7} *trans*-2-メチル-2-ブテナールの構造クラス（要請者作成資料）．

**trans-2-メチル-2-ブテナールに係る食品健康影響評価に関する
審議結果（案）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23年2月3日～平成23年3月4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 1通
4. 御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>一般大衆が無差別に曝露することに留意すれば、当該物質の毒性試験データは少なすぎる懸念を払拭しえないのではないのでしょうか？</p> <p>遺伝毒性試験（CHL、TK）において陽性が観察されたことは、一概に遺伝毒性はないものとは、断言しえないのではないのでしょうか？</p> <p>従いまして、短期簡易発癌性試験は実施するべきの（原文ママ）と感じたしだいです。</p> <p>90日反復投与毒性試験において、雄生殖毒性の惹起を示唆したデータが観察されておりますので、正式な雄生殖細胞群に対する毒性試験のみならず、簡易生殖毒性か、あるいは28日反復投与・生殖毒性併合試験を別途に実施してほしい、と感じたしだいです。</p> <p>その上で、包括的に endpoint を求めてはいかがなものでしょうか。</p>	<p>1.</p> <p>我が国では、本品目のような既に国際的に汎用されている香料については、「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）」（評価書案参照4）に基づき、安全性評価を行うこととされております。</p> <p>本品目についても、この評価法に基づき、十分な試験成績を入手して安全性評価を行っております。したがって、評価に用いた毒性試験データが少なすぎるということはないと考えます。</p> <p>2.</p> <p>ご指摘の「遺伝毒性試験（CHL、TK）」とは、本審議結果（案）中のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマTK試験のことと思慮いたします。</p> <p>ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性、マウスリンフォーマTK試験で、代謝活性化系非存在下で陽性の結果が報告されていますが、我が国において想定される推定摂取量である0.00001～0.00002 mg/kg 体重/日を大幅に上回る、最大耐量1,000 mg/kg 体重/日まで実施された <i>in vivo</i> 骨髄小核試験で陰性の結果が報告されております。</p> <p>以上より、本専門調査会として、本品目には、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遺伝毒性はなく、改めて追加の試験を実施する必要はないものと考えます。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>3.</p> <p>ご指摘の「雄生殖毒性の惹起を示唆したデータ」とは、90日間反復投与毒性試験の病理組織学的検査において最高用量の1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例のみにみられた精巣の精母細胞の変性、成熟精子の離出阻害のことと思慮いたします。</p> <p>しかしながら、これらの変化は試験施設の背景所見においてもしばしばみられると報告されており、本専門調査会としても、偶発的な変化であると判断しています。</p>