

平成 23 年 11 月 18 日

内閣府食品安全委員会事務局評価課 御中

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課

イソプロパノールの食品健康影響評価に係る資料の提出について

平成 23 年 4 月 19 日付け厚生労働省発食安 0419 第 9 号にて評価を依頼した
イソプロパノールにつきまして、資料がまとまったことから提出いたします。



イソプロパノール 規格基準改正のための検討報告書

厚生労働省食品安全部基準審査課

2011年11月

目 次

1.	イソプロパノールの使用基準改正の必要性	1
2.	起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	2
1)	起源又は発見の経緯	2
2)	外国における使用状況	2
3.	物理化学的性質及び成分規格案	5
1)	物理化学的性質	5
(1)	名称	5
(2)	化学式及び分子量	5
(3)	性状及び性質	5
(4)	製造方法	5
(5)	安定性	5
2)	成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠	6
(1)	成分規格案	6
(2)	他の規格との対比表	7
(3)	規格設定の根拠	8
3)	食品中のイソプロパノールの分析	8
4.	有効性及び必要性	10
1)	食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較	10
2)	食品中での安定性	11
3)	食品中の栄養成分に及ぼす影響	11
5.	体内動態(吸収・分布・代謝・排泄)	12
1)	まとめ	12
2)	個別データ	12
6.	安全性	16
1)	単回投与毒性試験	16
2)	反復投与毒性試験	16

3)	変異原性試験	18
4)	発がん性試験	20
5)	生殖発生毒性試験	20
6)	一般薬理試験	27
7)	ヒトについての知見	27
7.	国際委員会などにおける安全性評価	29
1)	FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)における評価	29
2)	米国 FDA における評価	29
3)	欧州連合における評価	29
8.	安全性評価と ADI の試算	31
9.	推定摂取量	32
10.	使用基準案	36

引用文献一覧

1. イソプロパノール使用基準改正の必要性

イソプロパノール (Isopropanol、Isopropyl alcohol、2-Propanol) は食品製造加工の抽出溶媒 (extraction solvent)、担体溶剤 (carrier solvent)、香料として広く欧米諸国などにおいて使用されている食品添加物である。

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、1998 年第 51 回会合において飽和脂肪族非環状 2 級アルコール、ケトン類及び関連の飽和・不飽和エステル類のグループとして評価され、構造クラス I に分類されている。香料として使用される程度の量においては安全性に問題なく、使用できるとしている (文献 1、2)。

一方、米国においては、イソプロパノールは食品の香料または補助剤 (adjuvant) として当該目的の用途に必要な最小限の量を GMP 管理の下で使用することが認められている (§ 172.515) (文献 7)。

また、欧州連合では、食品の抽出溶媒として 1981 年、1991 年に欧州食品科学委員会 (Scientific Committee for Food : SCF) において評価が行われ、単世代繁殖試験結果が必要であるとし、暫定 ADI:1.5 mg/kg とした (文献 23、24)。その後、2005 年、欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority : EFSA) で評価が行なわれ、ADI:2.4 mg/kg/日を定めている (文献 22)。食品の香料、担体溶剤、加工助剤としても使用されている。

一方、わが国においては、イソプロパノールは 2005 年 4 月、食品添加物に指定され、「着香の目的以外に使用してはならない」との使用基準が定められている。

しかし、着香以外の用途、即ち抽出溶媒としては使用が禁止され、これを使用した加工食品等は海外からの輸入が禁止されている。

厚生労働省は、平成 14 年 7 月、薬事・食品衛生審議会において国際的に安全性が確認され、かつ広く使用されている食品添加物については、企業からの要請を待つことなく国が主体となって安全性評価等を行い、国際的整合性を図る方向で検討していく方針を示している。

イソプロパノールは、前述のように国際的に安全性が評価され、かつ海外においても広く使用されている食品添加物であることから、平成 14 年 12 月 19 日に開催された薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会毒性・添加物合同部会において検討対象品目の一つとしている。

以上によりイソプロパノールを食品製造加工における抽出溶媒として食品の製造加工に使用できるよう、国際的整合性を図るためにも使用基準改正について検討を行なう必要がある。

2. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況

1) 起源又は発見の経緯

イソプロパノールは、水溶性があり有機物の溶解性も良いことから食品の抽出溶媒、添加物等の担体溶剤としても欧米では用いられている。また、本品は果実、野菜、乳製品、酒類、加熱加工食品などさまざまな食品素材や食品に含まれ、エタノール様の香気成分であることからそれ自身香料物質としても欧米では使用されてきた(文献7、21、24、28)。

わが国において、本品の食品関連分野での使用については、香辛料抽出物、ウコン色素、カラシ抽出物など一定の既存添加物及び天然香料の製造または加工する際の溶媒としての使用に関して残留限度(50 μ g/kg)が製造基準(文献50)の一環として規定されており、またカロブビンガム、精製カラギナンなど一部の既存添加物の成分規格において残留限度が設定されている*(文献36、43)。また、イソプロパノール自身の香料物質としての使用に関しては、国際汎用香料物質のひとつとして内閣府食品安全委員会におけるリスク評価、薬事食品衛生審議会における規格・基準の設定、パブリックコメント等の手続きを経て、平成17年4月新規に指定された。しかしながら、上述以外の用途、例えば食品の抽出溶媒としての使用は国内では未だ認められていない(文献12)。本品は食品関係以外で、合成アセトンの中間原原料、化学品等の溶剤、抽出溶媒、脱水剤など化学工業分野で広範に使用されているほか(文献29)、医薬品、医薬部外品、化粧品分野でも可溶化剤、基剤、溶剤、消毒薬などとして使用されている(文献30、31、34)。

2) 外国における使用状況

(1) JECFA における評価

イソプロパノールはFAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)第51回会合(1998)において、グループ評価香料物質(脂肪族非環状2級アルコール類)の一つとしてJECFA判断樹方式評価法により評価され、「現在の摂取量では安全性上の懸念はない(No safety concern at current level of use)」とされ(文献2)。同会議において成分規格も設定された(文献32)。

*注：添加物の製造用剤は必ずしも添加物である必要はない。

1 (2) 米国における使用

2 イソプロパノールは米国において合成香料及びその補助剤 (adjuvant) としての使
3 用が認められている (21CFR § 172.515) (文献 7) が、補助剤としての使用の実態につい
4 ては確認できなかった。そのほか、以下の食品成分の製造加工時の抽出溶媒としての
5 使用が認められている：スパイスオレオレジン (残留限量 50ppm)、レモン油 (残
6 留限量 6ppm)、ホップ類抽出物 (残留限量 2%(w/w)) (21CFR § 173.240*)、(文
7 献 28)。トウモロコシ胚芽油 (残留限量 100ppm) (21CFR § 73.315) (文献 54)、魚
8 肉タンパク濃縮物 (残留限量 250ppm) (21CFR § 172.385) (文献 55)、改変ホップ
9 抽出物 (modified hop extract) (残留限量 250ppm) (21CFR § 172.560)、(文献 56)。

10 そのほかイソプロパノールはアナトー色素 (21CFR § 73.30) (文献 44)、トウガラシ
11 色素 (paprika oleoresin) (21CFR § 73.345) (文献 45)、ウコン色素 (21CFR § 73.615)
12 (文献 57) などの着色料、ジェランガム (21CFR § 172.665) (文献 46)、キサントガ
13 ム (21CFR § 172.695) (文献 58) など増粘安定剤の製造時の抽出溶媒としての使用が
14 認められている。なお、米国では担体溶剤としての使用は認められていない。また、
15 イソプロパノールは FCC (Food Chemical Codex) で成分規格が設定されている (文献
16 8)

17 イソプロパノール使用量の報告として下記内容の NAS/NRC 生産量調査報告書 (1989)
18 がある (文献 33)：1970 年 3,470,000 ポンド (1,570,000 kg)；1975 年 56,300 ポンド
19 (25,500 kg)、1976 年 3,990,000 ポンド (1,810,000 kg)、1982 年 159,000 ポンド (72,100
20 kg)；1987 年 115,000 ポンド (52,200 kg, 0.592 mg/人/日)。用途別には (1987 年)、
21 溶媒/担体/カプセル化剤区分 (但し、担体溶剤 (carrier solvent) 及びカプセル化剤
22 への使用を認めた FDA 規則は確認できない。) で 88,100 ポンド (40,000 kg)、香料区分
23 で 26,900 ポンド (12,200 kg) と報告されている。連邦規則で認められている香料の
24 補助剤 (adjuvant) としての使用実態は確認できなかった。また、当該報告書では添
25 加物イソプロパノールの使用に関連する 21CFR の条項として、§ 172.515 (合成香料等)、
26 172.560 (改変ホップ抽出物)、173.240 (ホップ類抽出物)、172.712 (不詳) 及び 173.3
27 (不詳) が挙げられている。

28
29
30
31
32
33
34

*注：ホップ類抽出物については、次の使用規定が付いている。

35 (1) ビール製造の加熱処理前又は加熱中に醗に添加すること。

36 (2) ホップ類抽出物製品の表示で、イソプロピルアルコールの存在及び (1) の規定の下でのみ使
37 用することを明記すること。

1 (3) 欧州連合

2 イソプロパノールは欧州連合の食品科学委員会 (SCF) 第 11 回会合 (1981 年) におい
3 て食品の抽出溶媒 (例えば魚からの魚肉タンパク、食品素材からの香気成分の抽出)、
4 担体溶剤 (例えば着色料) として安全性、品質規格等が暫定評価された (文献 24)。第
5 29 回会合 (1991 年) において追加された安全性資料を評価し、食品の抽出溶媒として
6 の使用については認められた (文献 23)。これを受けて、食品の抽出溶媒に係る欧州
7 指令 (88/344/EEC) (文献 39) の改訂がなされ、残留限度 (10 mg/kg 食品) が設定さ
8 れた (1992 年、文献 40)。

9
10 香料の担体溶剤としての使用は英国、フランス、オランダなど多くの欧州各国で従
11 来認められて来た。スペインでは最終食品中濃度 0.5g/kg 以下の規制があるとされる
12 (文献 21)。本品はその後、清涼飲料 (soft drinks) に加える香料物質の担体溶剤と
13 しての使用 (使用最高濃度 : 600 mg/kg) について、香料工業会から申請がなされ、EFSA
14 の食品添加物科学パネル (Scientific Panel on Food Additives) において評価され
15 た。許容 1 日摂取量 ADI 2.4 mg/kg 体重が設定されたが (従来は、1.5 mg/kg 体重)、
16 清涼飲料全体に認めると、一人平均摂取量 (英国、1.3 mg/kg 体重/日) は上記 ADI 以
17 下であるものの、97.5 パーセント推定摂取量 (5.4 mg/kg 体重/日) は ADI を超えること、
18 また、成分規格について規格項目の追加 (重金属、芳香族炭化水素) の勧告がなされ
19 (2005 年、文献 22)、欧州連合としてはこれまで認可されていない。

20 英国では清涼飲料、スカッシュ (希釈後) への使用濃度をそれぞれ、600ppm、200ppm
21 以下とする勧告が食品基準庁 (Food Standard Agency) より出されている。

22 英国に於ける食品添加物の摂取量調査において (英国政府農林水産食糧省、
23 1984-1986 年調査)、イソプロパノールの摂取量は 44.5 mg/人/日と報告されている (文
24 献 47)。

25

3. 物理化学的性質及び成分規格案

1) 物理化学的性質等 (文献 21、29、32、41)

(1) 名称

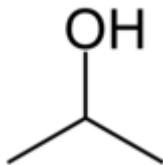
イソプロパノール (Isopropyl alcohol, 別名 Isopropanol, Propan-2-ol, 1-Methyl ethanol)

CAS 番号 67-63-0; INS No 1519

(2) 化学式及び分子量

化学式: C_3H_8O , 分子量 60.10

構造式:



(3) 性状及び性質

透明、無色、流動性の液体で特有の香気がある。沸点 $bp_{760} 82.5^{\circ}C$ 、凝固点 $-88.5^{\circ}C$ 。引火点 $11.7^{\circ}C$ 、比重 $d_{20}^{20} 0.7863$ 。屈折率 $n_D^{20} 1.377-1.380$ 。水、エタノール、エーテル、その他有機溶媒に良く溶ける。蒸気を吸入すると麻酔性・粘膜刺激性がある。目に入ると角膜を侵す。エタノールよりやや毒性が強いが、中毒の危険性は少ない。

(4) 製造方法

プロピレンの水和反応で製造される。触媒の存在下に水蒸気をあて直接水和する直接水和法と硫酸化後、加水分解を行なう間接水和法とがある。

(5) 安定性

常温で引火する。蒸気は空気と爆発性混合ガスをつくる。従って、本品の取り扱いには十分な注意が必要である。

2) 成分規格案・他の規格との対比表及び成分規格案の設定根拠 (文献 8、27、32)

(1) 成分規格案

イソプロパノール

別名 2-プロパノール

Isopropanol

Propan-2-ol

C_3H_8O

分子量 60.10

CAS [67-63-0]

含量 本品は、イソプロパノール (C_3H_8O) 99.7%以上を含む。

性状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.374 \sim 1.380$

(2) 比重 0.784~0.788

(3) 蒸留試験 81~83 °Cで94vol%以上を留出する。

(4) 遊離酸

本品 15.0 ml に新たに煮沸し冷却した水 50 ml 及びフェノールフタレイン試液 2 滴を加え、これに 0.01 mol/L 水酸化ナトリウム溶液 0.20 ml を加えるとき、液は、赤色に変わる。

(5) 蒸発残留物 0.002 w/v%以下

(6) 鉛 1 μ g/g 以下

水分 0.20%以下 (10 g, 直接滴定)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件 (2) により定量する。

1 (2) 他の規格との対比表

	本規格案	公定書 (香料) (文献 27)	JECFA (文献 32)	JECFA(香料) (文献 49)	FCC(Food Chemical Codex) (文献 8)	局方 (文献 34)
用途	抽出溶媒	香料	抽出溶媒	香料	抽出溶媒	殺菌剤
含量	99.7%以上	99.7%以上	99.5%以上	99.7%以上	99.7%以上	無し
確認試験						
IR スペクトル	採用	採用	採用せず	採用	採用せず	採用せず
溶解性	採用せず	採用せず	採用		性状に記載	性状に記載
沈殿反応	採用せず	採用せず	採用せず	採用せず	採用せず	採用
K ₂ Cr ₂ O ₇ の反応	採用せず	採用せず	採用せず	採用せず	採用せず	採用
屈折率	純度試験に	純度試験に	1.377～1.380	1.374～1.380	約 1.377	採用せず
比重	純度試験に	純度試験に	0.784～0.788	0.785 (20℃)	純度試験に	0.785～0.788
純度試験						
屈折率	1.374～1.380	1.374～1.380	確認試験に	-----	確認試験に	採用せず
比重	0.784～0.788	0.784～0.788	確認試験に	-----	0.7840 以下	0.785～0.788
蒸留試験	81～83℃で 94vol%以上	規格無し	82.3℃を含む 1℃以内	82.0～82.4	82.3℃を含む 1℃以内	81～83℃で 94vol%以上蒸発
遊離酸	酢酸としてほぼ 0.001%以下	酢酸としてほぼ 0.001%以下	0.002%以下と記載 (酢酸として)	10 mg/kg 以下;	酢酸として 10 mg/kg 以下 8 mg/kg くらい	酢酸としてほぼ 0.002%以下
蒸発残留物	0.002w/v%以下	規格無し	0.002 w/v%以下	10 mg/kg 以下;	10 mg/kg 以下	0.005 w/v%以下
揮発性不純物	規格無し	規格無し	合計 0.5%以下 各エーテル 0.1%以下	規格無し	規格無し	規格無し
水への溶解度	規格無し	規格無し	確認試験	確認試験	規格有り	規格有り
KMnO ₄ 消費量	規格無し	規格無し	規格無し	規格無し	規格有り	規格無し
鉛	1 μg/g 以下	規格無し	1 mg/kg 以下	=<1 mg/kg	1 mg/kg 以下	規格無し
水分	0.20% 以下	0.20% 以下	0.20% 以下	=<0.2%	0.2% 以下	0.75 w/v%以下

1 (3) 規格設定の根拠

2 現行の、イソプロパノールの規格は、香料としての使用を想定したものであるので、これに、
3 蒸留試験、蒸発残留物、鉛の規格を付け加えた。

4 局方規格は、外用殺菌剤としての規格であり、食品添加物として食用に供するものとは異な
5 っている。

6 ただし、蒸留試験は、JECFA や FCC (米国 food chemical codex) と定義が異なっているの
7 で、規格値は、局方に一致させた。

8 遊離酸の測定は、JECFA と FCC では、全く同じ方法を用いているが、規格値が異なっている。
9 JECFA の規格値は、方法がこのままであれば誤りであり、FCC の数値がほぼ正しい。判定は、
10 色の変化を目視する方法であるので、規格を数値で規制することは好ましくないと考え、本規
11 格案には数値は入れていないが、比較のために、規格の対比表には数値を入れた。

12 揮発性不純物については、JECFA では、合計 0.5%以下、各エーテル 0.1%以下という規格で
13 あるが、定量法が不明確であり、FCC では取り入れていないため、本規格案では設定してい
14 ない。

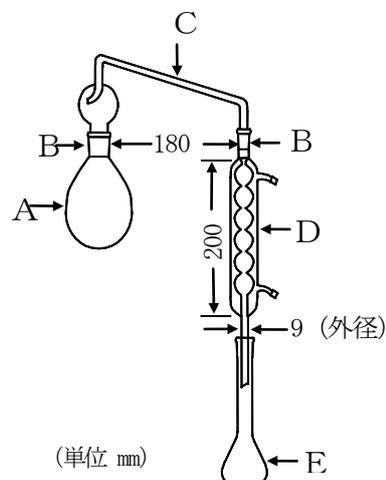
15 EFSA パネル意見書 (文献 22) で勧告されている純度規格に芳香族炭化水素類を追加するこ
16 とについては国際整合性の観点から採用しなかった。

17 18 3) 食品中のイソプロパノールの分析 (文献 36)

19 (i) 装置

20 概略は次の図による。

- 21
22 A : ナス型フラスコ (300 ml)
23 B : すり合わせ連結部
24 C : しぶき止め付き蒸留管
25 D : 冷却器
26 E : メスフラスコ (100 ml)



27 (ii) 操作法

30 試料約 2 g をナス型フラスコ A に精密に量り、水 200 ml、数個の沸騰石及びシ
31 リコーン樹脂約 1 ml を入れ、よく混和する。内標準溶液 4 ml を正確に量り、メ
32 スフラスコ E に入れ、装置を組み立てる。すり合わせ連結部を水でぬらす。泡が
33 しぶき止め付き蒸留管 C に入らないように調整しながら 1 分間に 2 ~ 3 ml の留
34 出速度で、留分が約 90 ml になるまで蒸留する。この留分に水を加えて正確に 100
35 ml とし、検液とする。ただし、内標準溶液は *tert*-ブタノール溶液 (1→1,000)
36 とする。別にイソプロパノール約 0.5 g を精密に量り、水を加えて正確に 50 ml

1 とする。この液 5 ml を正確に量り、水を加えて正確に 50 ml とする。この液 2 ml
2 及び内標準溶液 4 ml を正確に量り、水を加えて正確に 100 ml とし、標準液とす
3 る。検液及び標準液をそれぞれ 2.0 μ l ずつ量り、次の操作条件でガスクロマト
4 グラフィーを行う。検液及び標準液の *tert*-ブタノールのピーク面積に対するイ
5 ソプロパノールのピーク面積比 Q_T 及び Q_S を求め、以下の式により、イソプロパ
6 ノールの量を求める。

7
8
9
10
11
12

$$\text{イソプロパノールの量} = \frac{\text{イソプロパノールの採取量 (g)}}{\text{試料の採取量 (g)}} \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

13 操作条件

14 検出器 水素炎イオン化検出器

15 カラム充てん剤 180~250 μ m のガスクロマトグラフィー用スチレン-ジビ
16 ニルベンゼン系多孔性樹脂

17 カラム管 内径 3 mm, 長さ 2 m のガラス管

18 カラム温度 120 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

19 注入口温度 200 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

20 キャリヤーガス 窒素又はヘリウム

21 流量 イソプロパノールの保持時間が約 10 分になるように調整する。

22

4. 有効性及び必要性

1) 食品添加物としての有効性及び他の同種の添加物との効果の比較

(1) 基礎的知見

イソプロパノールは低級アルコールとして香気があり、香料物質である。また、水や各種の有機溶媒を良く溶かし高純度のものが比較的安価に入手できるので、食品添加物（例えば天然由来の着色料、香辛料抽出物、増粘安定剤など）の抽出溶媒として欧米並びに我が国において使用されている（第2章2、文献50）。また、欧米では魚肉タンパク濃縮物、トウモロコシ胚芽油、ホップ抽出物等の食品や食品素材の製造時の溶媒としての使用が認められている（第2章2）が、我が国では未認可である。食品の抽出溶媒にはイソプロパノール以外に、水、グリセリン、プロピレングリコール、エタノール、酢酸エチル、アセトン、ヘキササンなどがあり、物性（溶質溶解の特異性、沸点など）、官能（匂、味覚）、毒性などの観点から適切なものが選択される。英国、フランスなどでは、香料等の担体溶剤としても使用されているが、欧州連合としては認められていない（文献22、39、50、第2章2）。

(2) 食品への利用

イソプロパノールの食品抽出溶媒としての欧米における使用の実態は第2章2)に記した規制情報、魚肉タンパク濃縮物製造への利用開発の状況を世界食糧農業機関（FAO）がまとめた資料（文献64）、オキアミタンパク抽出に係る国内研究（文献66）のほかは適切な情報を得ることは出来なかった。そこで、ここでは我が国におけるイソプロパノールの食品抽出溶媒として利用の可能性について、魚肉抽出への利用を中心に考察する。

魚肉は有用なタンパク質源で、我が国では水さらし抽出を経て、すり身に加工し、各種の水産練り製品を製造する技術が確立している。一方、魚肉は腐敗や油脂酸化による異臭（ランシッド）の問題があり、国際的には従来利用が進んでいなかったようで、近年、低級アルコール類（エチルアルコール、イソプロパノール）や塩素系有機溶媒を用い原料中の油脂分を除去しタンパク質濃度を高めた魚肉タンパク質濃縮物が欧米で開発され、ベーカリー、麺類、ソース、インスタント灰汁に食品、シリアル、栄養補助食品、スープなどへの利用が試みられている。但し、未だ開発の段階で大きな市場を形成するには至っていないと見られる（文献64）。

我が国において魚肉タンパクはすり身のほか、加熱、水抽出、自己消化、酵素等による加水分解などを経て旨味、香り成分も含めた魚肉エキスに加工し調味液としても利用されている。この利用において、カツオ節エキスは抽出時に含水エタノールを使用する場合があることから（文献65）、イソプロパノールはかようなエキス類製造時の抽出溶媒としての利用の可能性がある。また、オキアミなど従来食用としての利用は限定されていた魚類のタンパク質の有効利用の研究の一環として、イソプロパノールを用いたタンパク質抽出研究がなされている（文献66）。

コーン胚芽油はコーンスターチ製造時分離する胚芽を原料として、圧搾法で搾油して得ら

1 れる粗性オイルを蒸留や溶媒を用いて精製される。抽出溶媒として米国ではイソプロパノール
2 の使用が認められているが実使用は確認できない。イソプロパノールは水溶解性があり、また、
3 沸点が比較的高いため実用性は低いと考えられる。前述のようにイソプロパノールは米国にお
4 いて、ホップ抽出物、改変ホップ抽出物の製造加工時の抽出溶媒として認められている（第2
5 章2）（2）参照）。NAS/NRC による生産量報告によれば（1970-1987年、文献63）、ホップ抽
6 出物は1,140,000ポンド（約500トン）（1982年）、改変ホップ抽出物は934,000ポンド（約
7 420トン）（1982年）の出荷が報告されている。我が国においてホップ抽出物は一般飲食物添
8 加物であるが、ビール醸造時はホップ自身が用いられホップ抽出物の使用は確認出来ない。但
9 し、ビールの定義上はホップ抽出物の使用も可能と思われる（酒税法第3条第12号）。一方、
10 改変ホップ抽出物は食品添加物として未認可であり、ビール醸造用途に用いられる可能性は少
11 ないと思われる。

12

13 2) 食品中での安定性

14 イソプロパノールは脂肪族アルコール（第二級）であり、化学的には、カルボン酸類と硫酸
15 などの酸触媒下で脱水縮合してエステルを生成、アセトアルデヒドとの反応によりアセタール
16 を生成、過マンガン酸カリウムなどによる酸化でアセトンを生じる反応などが知られており、
17 EFSA パネル意見書（文献22）でも触れられている。これらの反応が起きる条件は特殊であり、
18 通常食品中では安定と思われる。

19

20 3) 食品中の栄養成分に及ぼす影響

21 本物質は酸化・還元等に係る官能基や化学的に不安定な結合はなく、食品中の糖質、タンパ
22 ク質、油脂、脂肪酸、ビタミン、ミネラル等への影響はなく、従って食品の抽出溶媒として使
23 用されると考えられる。実際、脂質、脂溶性ビタミン類への影響を示唆する知見は確認できな
24 かった。

25 アルコール及びアセトン類は、タンパク質を変性させる場合があり（文献51）、抽出溶媒と
26 して使用される過程でイソプロパノールが食品中のタンパク質を変性させる可能性がある。し
27 かし、仮に変性が起きたとしてもタンパク質の立体構造の変化であり、化学構造は変わらず、
28 該当食品摂取後消化によりアミノ酸に分解されるので、タンパク質としての栄養価に影響があ
29 るとは考え難い。

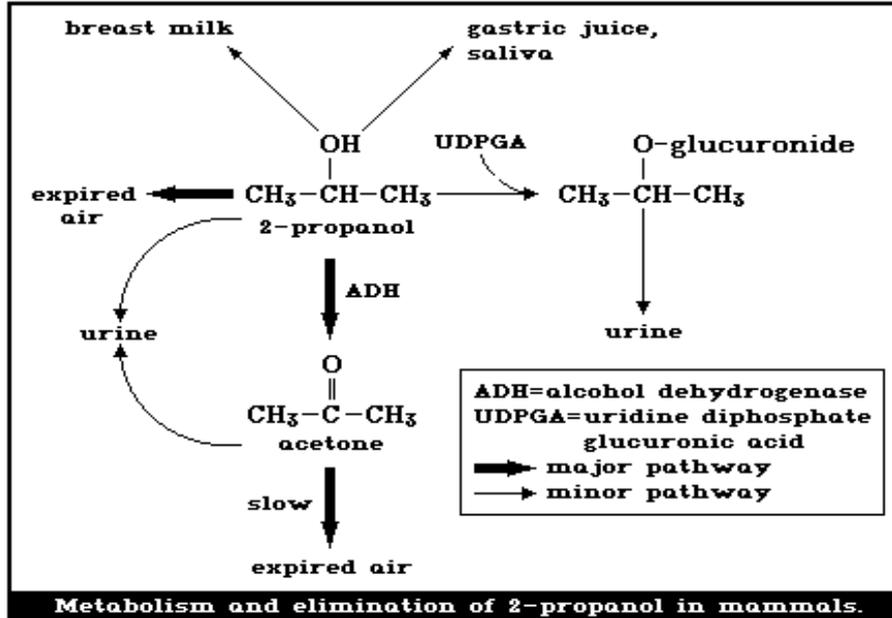
30

31

5. 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

1) まとめ

摂取後イソプロパノール (2-プロパノール) は速やかに吸収される (30 分以内に 80%)。高投与量では腸管での吸収は遅れる (文献 4)。



【 図 1 】 (文献 5)

哺乳類でのイソプロパノールの代謝及び排泄の経路を【 図 1 】に要約した (文献 5)。適切な収支研究が行われていないのでアセトンへの酸化の程度は不明であるが、吸収されたイソプロパノールの 20-50%は未変化のまま排泄される (文献 4)。大部分のイソプロパノールは肝臓中、肝アルコールデヒドロゲナーゼ (ADH) によりアセトンに代謝され、緩やかに、主として肺 (全アセトンの 40%)、腎臓、その他唾液、胃液 (少量) 中に排泄される。一部のアセトンは更に酢酸、蟻酸、最終的には炭酸ガスにまで代謝される (文献 4)。イソプロパノールに対する肝 ADH の親和性はエタノールに対するよりも低いことから、ADH によるアセトンへの代謝は、エタノールに比べむしろ緩やかである。in vitro の系において、ラット肝ミクロソーム酸化酵素もまたイソプロパノールを酸化する (文献 5)。

血液脳関門をエタノールの 2 倍の速度で通過する (文献 5)。

イソプロパノールは生物分解を受けやすく、生物濃縮されないと予想される (生物濃縮係数、0.5) (文献 5)。

2) 個別データ

(1) 吸収

①ヒト以外の動物

1 イヌ、ウサギ、及びラットに対し、種々の経路による曝露で血中に0.5時間後に検出される
2 (文献5)。

3 イヌへの2940 mg イソプロパノール/kg 体重/水の単回経口投与により血中最高濃度、2950
4 μg イソプロパノール/L が0.5-2時間以内に観察された。血中濃度は投与量と直接関係する。
5 ラットに2000及び6000 mg イソプロパノール/kg 体重/水を経口投与したところ、それぞれの
6 血中ピーク濃度は1080 μg イソプロパノール/L (1時間後) 及び4800-6000 μg イソプロパノ
7 ール/L (8時間後) であった。このことは高投与量で腸管吸収が遅れることを意味する (文献
8 5)。

9 ②ヒト

10 10名の被験者に2時間に亘りオレンジジュースに溶解した3.75 mg イソプロパノール/kg
11 体重 (1200 mg エタノール/kg 体重と一緒に) を投与した。投与の終点時点ではフリーのイソ
12 プロパノールの平均血中ピーク濃度は0.83 \pm 0.34 (平均値 \pm SD) mg/L であった。曝露1
13 時間後、血液をアリルスルファターゼを加えインキュベートすると2.27 \pm 1.43 mg イソプロ
14 パノール/L の平均ピーク濃度が観察された (文献5)。

16 (2) 代謝

17 ①ヒト以外の動物

18 ラット、イヌ及びウサギにおいて、イソプロパノールはアセトンに代謝され、経口投与 (0.2、
19 1.0 ml) によりイソプロパノール及びその代謝物であるアセトンの血中濃度は投与量に比例し
20 て増加した (文献5)。

21 750-1300 mg/kg 体重をウサギに静注したところ、64-84%がアセトンに変換された。また
22 3000 mg/kg 体重をウサギに経口投与した結果、10.2%が尿中に β -イソプロピル-グルクロニ
23 ドとして見出された (文献5)。

24 ラット肝ミクロソーム酸化酵素もまたイソプロパノールを酸化できる (文献5)。

25 ②ヒト

26 10人の被験者に3.75 mg イソプロパノール及び1200 mg エタノール/kg 体重をオレンジジュ
27 ースに混ぜて、2時間に亘り与えたところイソプロパノールが血中 (一部サルフェートとして)
28 及び尿中に (一部、グルクロニドとして) 検出された。イソプロパノールの全尿中排泄量は投
29 与量の1.9%であった (文献5)。 *in vitro* の研究でヒトにおいて基質としてのイソプロパノ
30 ールのADH活性はエタノールの9-10%であった (文献5)。

31 この物質に曝露されたことのない人の検屍結果から、イソプロパノールの内因的生成が証明
32 された。このこと及びラットでの研究からイソプロパノールは肝ADHにより、特に高濃度のア
33 セトン及び高いNADH/NAD⁺比が生じた場合にアセトンの還元により生成する。そのような状況
34 は糖尿病、飢餓、高脂肪食、慢性アルコール中毒、脱水症状の場合である (文献5)。

35 スウェーデンの産業曝露限量 (350 mg/m³ ; 米国では400ppm : 930 mg/m³) を、男子8名
36 と女子9名に、2時間の軽度の身体運動下で曝露し、曝露24時間後まで吸入気中、血中、唾

1 液中及び尿中のイソプロパノールと代謝物アセトンを測定した。女子は、イソプロパノールの
2 吸気吸入量は低く、分布容積が小さかった。イソプロパノールの半減期がやや短く、見かけの
3 総クリアランスは高かった。女子では、吸入 10 分後のイソプロパノールの血中レベルが 4 倍
4 も高かった。女子では、空気対照実験でのアセトン血中濃度は、男子より著明に高く、イソプ
5 ロパノール暴露でもやや高かった。性差が顕著なのは、アセトンの血中濃度/呼気中濃度比が
6 男子で 10 倍高く、イソプロパノールの肺代謝に性差があることが示唆された。イソプロパノ
7 ール暴露による唾液中のアセトン濃度は、女子が男子の 100 倍も高く、男子は清浄空気対照実
8 験で唾液中にはそれほど排泄されていなかった。

9 トキシコキネティクス解析の結果、代謝に関する遺伝子型や表現型の差によるトキシコキネ
10 ティクス上の相違はなかった。本研究で、イソプロパノールの吸入トキシコキネティクスに性
11 差が存在することが示された。性差のほとんどは男女の解剖学的相違によるものであるが、清
12 浄空気およびイソプロパノール暴露における唾液中のアセトン濃度の性差は何によるものか
13 は説明できない（文献 68）。

14 イソプロパノールの急性中毒例では、いずれもアセトンへの代謝が認められており、アセトン
15 の消失半減期が長いことが示されている（文献 68、69、70、71、72、73）。

17 (3) 脳血液関門の透過性

18 イソプロパノールの脳血液関門の透過性をアカゲサル及びウサギで調べた結果、これら 3 化
19 合物の脳血液関門の透過性は 5 (イソプロパノール)、2.5 (エタノール) 及び 1.8×10^{-4} (H_2O)
20 cm/秒と算出された（文献 5）。 ^{14}C -標識アルコール類及び ^{15}O -標識水を用いてそれらの血液脳
21 関門透過をアカゲザルと比較したところ、それらは血液能関門を容易に通過するものでないが、
22 イソプロパノールが大きく、エタノール、メタノール、水の順であった。（文献 74）。ヒト
23 急性中毒症例において、中枢神経症状が認められているが、症状は急速に消失している（文献
24 69）また、新生児でも検出されたことから、胎盤移行もありうる（文献 69）

26 (4) 排泄

27 ①ヒト以外の動物

28 イソプロパノール及びアセトン共に尿中排泄は少ない。ラット、ウサギ、イヌのいずれにお
29 いても投与量の 4%以下である。主たる排泄経路は肺である。その他、イソプロパノールはイ
30 ヌヌでは胃液、及び唾液を経て、ラットでは母乳を経て排泄される（文献 5）。

31 イソプロパノールの実験動物の血中からの消失は 1500 mg/kg の投与量では一次式による。
32 ラットではイソプロパノールの半減期は 500 mg/kg 体重の腹腔内投与量では 1.5 時間であり、
33 1500 mg/kg 体重の投与量では 2.5 時間に増加した。このことは代謝用量に限りがあることを
34 示している。ラットにイソプロパノールとエタノールを同時投与すると、イソプロパノールの
35 血中半減期は約 5 倍に増加した：即ち両化合物は ADH の基質となっており、イソプロパノール
36 よりもエタノールの方が良い基質となっていることを示している。イソプロパノールの生体内

1 変換及び生成したアセトンの除去共に緩慢な過程である。種々の動物に対し異なる経路による
2 単回曝露後、血中アセトンは曝露後短時間で観測されたものの、濃度ピークは曝露開始数時間
3 後にして初めて観察された。イヌ及びラットでのアセトンの排泄は、半減期 11 及び 5 時間の
4 一次式による（文献 5）。

5 イソプロパノールのイヌ及びラットへの長期投与により、イソプロパノールの排泄速度は増
6 加した（文献 5）。

7 ウサギでは、イソプロパノールのグルクロン酸抱合体が比較的多く（投与量の約 10%程度）尿
8 中に排泄される（文献 75）。

9 ②ヒト

10 ヒトではアセトンは未変化のまま、主として肺、少量ではあるが腎を経て排泄される。肺胞
11 中の空気、血液、及び尿中のアセトン濃度はイソプロパノールへの曝露の程度及び曝露期間の
12 増加と共に増加する（文献 5）。体からイソプロパノール及びアセトンの離脱消失は一次式で
13 表され、ヒトの半減期はそれぞれ 2.5—6.4 時間及び 22 時間である（文献 5）。

14 エタノールと同時投与した時にのみイソプロパノールが血中に検出されたことは同時投与
15 によるイソプロパノール排泄の遅延を示している（文献 5）。

16

17

6. 安全性

1) 単回投与毒性試験

イソプロパノールの急性毒性に関しては、ラット、マウス、ウサギおよびイヌに経口投与した試験が実施されており、下記に示すLD₅₀値以外に詳細は報告されていないが、各動物におけるLD₅₀値から（文献4、5、52）、本化合物の急性経口毒性は弱いものと考えられる。

被験物質	動物種 (性別)	投与経路	LD ₅₀ 値 (g/kg 体重)	文献
イソプロパノール	ラット(不明)	経口	4.42~5.84	4
		経口	5.28	5
		経口	5.84	5、52
		経口	5.50	5
	SD ラット(雄)	経口	4.71	5
	マウス(不明)	経口	4.80	4
		経口	4.48	5
	ウサギ(不明)	経口	7.90	4
		経口	5.03	5
	ウサギ(雄)	経口	7.99	5
	イヌ(雄)	経口	4.83	5

2) 反復投与毒性試験

(1) まとめ

イソプロパノールの反復投与に関しては、添加物に関する食品健康影響評価指針に基づいた試験成績を見出すことは出来なかったが、Wistar 系雄性ラット (3ヶ月齢) に0 (対照群)、1、2、3 および5%の濃度 (0、870、1280、1680、2520 mg/kg 体重に相当) で12週間飲水投与した試験が実施されており、2%以上の投与群で肝臓および腎臓の比重量の増加が認められ、組織学的検査では腎臓の近位尿細管に硝子円柱の形成および硝子滴沈着が認められていた。3%以上の投与群では、副腎の比重量が増加し、5%投与群では精巣の比重量も増加していた。また、この試験では神経毒性評価のためにGFAP (glial fibrillary acidic protein : グリア線維性酸性タンパク質) 免疫染色を施し、背側海馬を観察したが、対照群と5%群との間に神経毒性を示唆する染色性の違いは認められなかったと報告されている。以上のことより、無影響量 (NOEL) は870 mg/kg 体重と報告されている (文献3、20、22)。

なお、上記以外に経口投与による毒性試験成績を見出すことは出来なかったが、吸入暴露による発がん性試験 (文献42) [後述4) 発がん性試験参照] が実施され、500、2500 および5000ppmの濃度で、ラットには104週間、マウスには78週間の曝露が行われている。投与経路が異なる

1 るため、個別の項での記載はせず、同試験で報告されている全身毒性を、慢性毒性の参考とし
2 て記載する。本試験においてイソプロパノールは、2500ppm以上の濃度でラットおよびマウス
3 を一時的に昏睡させ、雄ラットの5000ppm群では、暴露100週までに全例が死亡した。しかし、
4 体重は、マウスおよびラットのいずれにおいても2500ppm以上の曝露群において増加がみられ
5 た。血液学的検査ではラットおよびマウスとも被験物質暴露による影響は認められていない。
6 ラットについて13、17および24ヶ月間の暴露後に実施した尿検査では、腎機能障害を示唆す
7 る変化（浸透圧の低下、尿量、総蛋白、血糖の増加）が、雄で2500ppm以上の群において、雌
8 では5000ppm群において認められた。試験途中ならびに終了後の剖検において、ラットでは肝
9 および腎重量の増加が雄あるいは雌の2500ppm以上の群で、マウスでは雌雄とも肝重量の増加
10 が曝露群で濃度に関連して認められた。剖検時の肉眼的検査では雄マウスの2500ppm以上の群
11 で精嚢が肥大しており、組織学的には精嚢腺が拡張していた。また、組織学的検査では雌雄マ
12 ウスの曝露群で軽微な尿細管の蛋白症が観察され、雌マウスの5000ppm群では尿細管の拡張も
13 認められた。ラットでは雌雄とも2500ppm以上の群において腎臓への鉍質沈着、尿細管の拡張、
14 糸球体硬化症、間質性腎症、間質の線維化、水腎症ならびに移行上皮の過形成等を特徴とする
15 腎病変の発生頻度と病変の程度が増加してみられた。そして、慢性の腎臓疾患が5000ppm群の
16 主な死因であり、また、雄の2500ppm以上の群で観察された多くの死亡も理解できると考察し
17 ている。以上より、本吸入試験での無影響量(NOEL)はラットおよびマウスとも500ppm群と報
18 告されている。

19

20 (2) 個別データ

21 ①雄ラットにおける飲水投与による12週間反復投与毒性試験

22 3ヶ月齢のWistar系雄性ラット(22匹/群)に0(対照群)、1、2、3および5%の濃度(0、
23 870、1280、1680、2520 mg/kg 体重に相当)でイソプロパノールを12週間飲水投与した。5%
24 投与群においては試験開始後1週間における飲水量が減少し、1匹が脱水状態で死亡したこと
25 から、次の1週間は被験物質濃度を4%として投与した後、再度5%に戻して試験終了まで投
26 与した。その結果、3%および5%投与群で飲水量は減少し、体重も対照群に比べ有意に低値
27 を示した。一般状態では5%投与群の動物に手を触れた際に過敏な反応を示した以外に明らか
28 な変化は認められなかった。臓器重量では2%以上の投与群で肝臓および腎臓ならびに3%以
29 上の投与群で副腎の比重量が用量に関連して有意に増加し、また、5%群では精巣の比重量が
30 有意に増加した。腎臓、肝臓、心臓、脾臓、精巣および副腎について実施した組織学的検査で
31 は腎臓の近位尿細管に硝子円柱の形成および硝子滴沈着が用量に関連して観察された他には、
32 被験物質投与による明らかな影響は認められなかった(文献3、20、22)。なお、肝比重量の
33 増加は本物質あるいは代謝物(アセトン)による酵素誘導のため、また、腎尿細管での硝子円
34 柱/硝子滴沈着は雄ラットに特有な α 2u-グロブリンが関係していると考察している(文献20)。

35 さらに、神経毒性の有無を検討するために、GFAP免疫染色を施し、背側海馬での染色性の程
36 度を観察しているが、神経毒性を示唆する染色性の違いは対照群と5%群との間に認められな

1 かった (文献 20)。

2 以上のことより JECFA ならびに EFSA は無影響量 (NOEL) /無毒性量 (NOAEL) を 1%群 (870
3 mg/kg 体重) と報告している (文献 3、22)。

4

5 3) 変異原性試験

6 (1) まとめ

7 イソプロパノールについては、*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 および TA1537
8 または TA97, TA1538 あるいは *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いた復帰変異試験が、100～
9 10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の 5 用量段階、0～5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の 6 用量段階ま
10 たは 0.0763～5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の 9 用量段階で行われており、代謝活性化の有無に
11 かかわらず陰性の結果が得られている。チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO) による 6-TG
12 抵抗性を指標とした遺伝子突然変異試験が、0.5～5.0 mg/ml の用量範囲の 6 または 8 用量段
13 階で行われており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られている。チャイニー
14 ズ・ハムスター培養細胞株 (V79) を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験が、3.3、10.0、33.3、
15 100.0 mM の 4 用量段階で行われており、代謝活性化の有無にかかわらず陰性の結果が得られ
16 ている。マウス骨髄小核試験が 350、1173 および 2500 mg/kg の 3 用量で単回腹腔内投与後 24、
17 48、72 時間に標本を作製して行われている。2500 mg/kg の 48 および 72 時間後では有意な体
18 重の減少がみられたが、いずれの標本作製時間においても小核をもつ多染性赤血球の頻度に有
19 意な増加はみられず、多染性赤血球と正染性赤血球の比率にも有意な変化はみられず、陰性の
20 結果が得られている。ラット骨髄染色体異常試験が、LD₅₀ の 1/5 の 1 用量で単回経口投与後 48
21 時間に標本を作製して行われている。染色体構造異常をもつ細胞の出現頻度 (1.2%) および倍数
22 体の出現頻度 (1.0%) が陰性対照値よりも高いとしているが、得られた異常出現頻度は極めて低
23 いもので、陰性対照の背景データの範囲内にある可能性が考えられ、また 1 用量のみのため用
24 量相関性の有無の判断もできないことから、本論文内容については評価の対象とする程の意義
25 はないものと判断される。

26 イソプロパノールについては、*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* を用いた
27 復帰変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チ
28 ャイニーズ・ハムスター培養細胞株 (V79) を用いた姉妹染色分体交換 (SCE) 試験およびマウス骨
29 髄小核試験において、いずれも陰性の結果が報告されている。以上の成績を基にすると、イソ
30 プロパノールについて変異原性の面から安全性を懸念すべき点は見出されていないと判断さ
31 れる。

32

33 (2) 個別データ

34 イソプロパノールについての *Salmonella typhimurium* TA97, TA98, TA100, TA1535 および
35 TA1537 を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用いて、ラットおよびシリ
36 アン・ハムスター肝由来の S9 mix (最終濃度 10% および 30%) 存在下および非存在下で、100

1 ~10,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲の5用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が
2 得られている(文献13)。

3 イソプロパノールについての *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537,
4 TA1538 および *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーシ
5 ョン法を用いて、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、10~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の
6 用量範囲の6用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。(文献14)。

7 イソプロパノールについての *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 および TA1537
8 を用いた復帰変異試験では、スポット法を用いてラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在
9 下で、3 $\mu\text{mol}/\text{plate}$ の1用量で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている(文
10 献37)。

11 イソプロパノールについての *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 およ
12 び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いた復帰変異試験では、プレインキュベーション法を用い
13 て、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下で、0.0763~5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の用量範囲
14 の9用量段階で試験が行われており、いずれも陰性の結果が得られている。(文献53)。

15 イソプロパノールについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いた6-TG 抵抗
16 性を指標とした遺伝子突然変異試験では、ラット肝由来の S9 mix 存在下および非存在下の4
17 時間処理で試験が行われている。非代謝活性化法では0.5~5.0 mg/ml の用量範囲の6用量段
18 階で試験が行われ、2.0 mg/ml で突然変異頻度の増加がみられたため、2回目の試験が1.5と
19 2.5 mg/ml の2用量を加えた8用量段階で試験が行われている。溶媒対照の1つと4.0 mg/ml
20 で突然変異頻度の増加がみられたため、3回目の試験が1.0~5.0 mg/ml の5用量段階に4.5
21 mg/ml の用量を加えた6用量段階で試験が行われ、全ての用量で突然変異頻度の明らかな増加
22 はみられなかった。1回目と2回目の試験でみられた増加傾向は陰性対照値の背景データの範
23 囲内であり、再現性が認められなかったことから偶発的なものと考えられている。代謝活性化
24 法では0.5~5.0 mg/ml の用量範囲の6用量段階で試験が行われ、4.0 mg/ml で突然変異頻度
25 の増加がみられたため、2回目の試験が3.5と4.5 mg/ml の2用量を加えた8用量段階で試験
26 が行われ、全ての用量で突然変異頻度の明らかな増加はみられなかった。1回目の試験でみら
27 れた増加傾向は陰性対照値の背景データの範囲内であり、再現性が認められなかったことから
28 偶発的なものと考えられている。最終的に試験結果は陰性と判断されている(文献17、18)。

29 イソプロパノールについてのチャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いた姉妹染色
30 分体交換(SCE)試験では、3.3、10.0、33.3、100.0 mM の4用量段階で、ラット肝由来の S9 mix
31 存在下および非存在下の3時間処理後28時間に標本作製して試験が行われており、いずれも
32 陰性の結果が得られている(文献38)。

33 イソプロパノールについてのマウス骨髄小核試験は、各群30匹(雌雄それぞれ15匹)のマ
34 ウスを用いて、単回腹腔内投与後24、48、72時間に標本作製して試験が行われている。予備
35 試験の毒性兆候を指標に、350、1173および3,500 mg/kg の3用量段階で試験を行ったが、最
36 高用量の3,500 mg/kg では40匹(雌雄それぞれ20匹)を用いたにもかかわらず全匹が投与

1 24 時間後までに死亡したため、2500 mg/kg の用量を追加して試験が行われた。2500 mg/kg の
2 用量では 24 時間後では死亡はみられなかったが、48 時間後までに 30 匹中 3 匹が死亡、72 時
3 間後までにさらに 3 匹が死亡した。350 および 1173 mg/kg ではいずれも死亡はみられなかつ
4 た。2500 mg/kg の 48 および 72 時間後では有意な体重の減少がみられたが、いずれにおいて
5 も小核をもつ多染性赤血球の頻度に有意な増加はみられず、多染性赤血球と正染性赤血球の比
6 率にも有意な変化はみられず、陰性の結果が得られている（文献 18）。

7 イソプロパノールについてのラット骨髄染色体異常試験では、LD₅₀ の 1/5 の 1 用量で単回経口
8 投与後 48 時間に標本を作製して試験が行われている。染色体構造異常をもつ細胞の出現頻度
9 は 1.2% で無処理陰性対照値 (0.0%) よりも高く、倍数体の出現頻度は 1.0% で無処理陰性対照値
10 (0.5%) よりも高いとしている。得られた異常出現頻度は極めて低いもので、陰性対照の背景デ
11 ータ（記載がない）の範囲内にある可能性が考えられ、また 1 用量のみのため用量相関性の有
12 無の判断もできない。これらのことを踏まえると、本論文内容については評価の対象とする程
13 の意義はないものと判断される（文献 15）。

14 15 **4) 発がん性試験**

16 イソプロパノールの発がん性に関しては、食品添加物としての見地のみならず、この物質の
17 発がん性の有無の見地からも、適切な報告を見出せなかったことが、すでに、「食品安全委員
18 会添加物専門調査会（第 6 回会合）議事次第」（2004 年）（文献 10）に記載があり、IARC にお
19 いては、IARC の Isopropanol の Summary & Evaluation , Vol. 71（1999 年）（文献 9）におい
20 てヒト及び実験動物での発がん性に関して十分な証拠が無く、そのためグループ 3
21 （Isopropanol is not classifiable as to its carcinogenicity to humans）に分類してい
22 る。

23 実験動物による試験として、CD-1 マウス（78 週間）及び F344 ラット（104 週間）に対する
24 吸入曝露実験による発がん性試験（文献 25、42）があり、マウスではまったく陰性の結果が
25 得られている。一方、雄ラットでは精巣に間細胞腫の軽度な増加が認められたが、F344 ラッ
26 トはこの腫瘍の好発系であるので、この知見はヒトにおける発がん性評価の適切な証拠とは言
27 えないとしている。

28 29 **5) 生殖発生毒性試験**

30 イソプロパノールの生殖発生毒性については、GLP に準拠して強制経口投与による繁殖試験
31（文献 16）ならびに催奇形性試験（文献 19）が実施され、得られた成績は香料としての食品
32 健康影響評価でも用いられている（文献 12）。また、GLP に準拠して、飲水投与による発生毒
33 性試験ならびに一世代生殖毒性／胚胎児毒性併合試験が British Industrial Biological
34 Research Association (BIBRA) によって実施されていたが、試験成績は公表されていなかった。
35 2008 年に、これらの試験成績が総説（文献 76）の中で公表され、強制経口投与による試験成
36 績と比較考察されている。神経発生毒性についても、EPA 神経発生毒性試験ガイドラインに従

1 った神経発生毒性試験も行われ（文献 26）、イソプロパノールは、生殖毒性、発生毒性ならび
2 に神経発生毒性のいずれについても、標準的な方法を用いて一定の基準で実施された経口投与
3 による試験の成績を利用できるようになった。一方、国際機関では、1998 年の JECFA による
4 評価（文献 3）において生殖発生毒性は個別に評価されていないものの、上記の強制経口投与
5 による催奇形性試験（文献 19）の他に、1945 年に報告された飲水投与によるラット二世世代試
6 験（文献 77）、および 1978 年に報告された雌雄の交雑ラットにイソプロパノールを飲水投与
7 して、生殖発生ならびに出生児への影響を調べた一連の試験（文献 78）の成績が紹介されて
8 いる。また、1990 年に公表された WHO による Environmental Health Criteria (EHC) 103（文
9 献 5）には、1945 年の二世世代試験、1978 年の生殖発生ならびに出生児への影響を調べた一連
10 の試験（文献 78）ならびに 1988 年に報告された吸入曝露による催奇形性試験（文献 79）が引
11 用されており、吸入曝露による催奇形性試験の成績（文献 79）に基づき生殖発生毒性が評価
12 され、IPCS の Poisons Information Monographs (PIM) 290、Environmental Health Criteria (EHC) 103、OECD 評価書にもそれが反映されている（文献 4、5、6）。これら国際機関における
13 評価で紹介された文献について原著を確認したところ、強制経口投与による催奇形性試験（文
14 献 19）を除き、必ずしも標準的な方法で実施された試験ではなかった。上記のように、イソ
15 プロパノールノ生殖発生毒性については、現在、現行の基準に近い方法で行われた試験成績を
16 利用できることから、本報告ではそれらについて考察することとした。

17

18 (1) 生殖毒性

19 GLP に準拠して Sprague-Dawley 系ラット（雌雄各 30 匹/群）に、0、100、500 および 1000
20 mg/kg 体重/日の用量のイソプロパノールを胃管で経口投与して二世世代繁殖試験が行われてい
21 る（文献 16）。この試験では、離乳後の出生児にも同様の投与を継続して育成し、成熟後に交
22 配させ、得られた出生児が離乳するまで投与を継続しているが、雌雄ともに親動物では 500
23 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で肝臓比重量が増加し、1000 mg/kg 体重/日投与群では肝臓実重
24 量および腎臓比重量も増加している。これらのうち 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄親動物の
25 肝臓組織には小葉中心性肝細胞肥大が認められている。出生児では新生児期における生存率の
26 有意な低下が 500 mg/kg 体重/日以上以上の投与群で認められているが、著者らは、500 mg/kg 体
27 重/日投与群における生存率の低下は軽度で生物学的な意義は乏しいと考察している。100
28 mg/kg 体重/日投与群では一般毒性学的な影響は認められていない。生殖能力に関しては、交
29 尾に関連する生殖指標に投与の影響は認められていないものの、1000 mg/kg 体重/日投与群
30 における第二世代の雄の交尾率が対照群と比較して有意な低値を示したことから、生殖毒性の
31 無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と推定されている（文献 16）。反復投与毒性に関する無毒性量
32 は、本報告に記載されていないが、児動物の新生児期における生存率が低下し、また、雌雄
33 親動物の肝臓比重量が増加していることから、内閣府食品安全委員会におけるイソプロパノ
34 ルの香料としての健康影響評価（文献 12）では、反復投与に関する無毒性量を、100 mg/kg 体
35 重/日と推定している。

36

1 GLP に準拠して一世代生殖毒性／胚胎児毒性併合試験が行われ、その成績が総説（文献 76）
2 で紹介されている。この試験では、各群雄 10 匹、雌 30 匹の Wistar 系ラットに、イソプロパ
3 ノールを 0、0.5、1.0、2.0%の濃度で飲水に混入して摂取させ、妊娠 19 日に帝王切開し、残
4 りの動物を自然分娩させ、出生児を離乳後まで観察している。総説では、イソプロパノール投
5 与の影響として、雄親動物では 2.0%投与群の飲水量低下、体重増加抑制、赤血球数の軽度な
6 減少、腎臓の絶対重量および比重量の増加、肝臓および脾臓の比重量の増加、ならびに 1.0%
7 以上の投与群の赤血球容積の有意な増加を認め、雌親動物では 1.0%以上の投与群における飲
8 水量の低下、全ての投与群における摂餌量の低下ならびに体重減少、2.0%投与群の肝臓の絶対
9 および比重量の増加ならびに腎臓絶対重量の増加を認めている。生殖能力には投与の影響を認
10 めていないが、妊娠 19 日の帝王切開では、2.0%投与群で着床前総死亡数の有意な増加、胎児
11 体重の低下傾向、ならびに内臓奇形を伴わない全身浮腫の出現増加を認めている。自然分娩に
12 より得られた出生児については、2.0%投与群における生存率の低下ならびに体重の有意な低値、
13 全ての投与群の雌雄出生児における肝臓比重量の増加を認めている。総説では本試験における
14 最小毒性量（LOAEL）を 2273 mg/kg 体重/日、無毒性量（NOAEL）を 1947 mg/kg 体重/日と推定
15 している。さらに総説において著者らは、強制経口投与におけるイソプロパノールの無毒性量
16 について、ラットにおける神経発生毒性試験（文献 26）において、1200 mg/kg 体重/日投与
17 群の母動物に死亡が認められていることから母動物に対する無毒性量を 700 mg/kg 体重/日と
18 考察している。また、神経発生毒性試験（文献 26）において出生児に影響が認められなかつ
19 たものの、母動物に対する影響は間接的に出生児にも及ぶと考え、結果の重大性を考慮して、
20 経口投与による出生児の無毒性量は、神経発生毒性試験（文献 26）における母動物の無毒性
21 量である 700 mg/kg 体重/日と考察している（文献 76）。

22

23 (2) 発生毒性

24 ラットおよびウサギにおける催奇形性試験（文献 19）が報告されている。この試験では、
25 イソプロパノールを、ラット（Sprague-Dawley 系、25 匹/群）には、0、400、800 あるいは
26 1200 mg/kg 体重/日の用量を妊娠 6 日から 15 日まで、また、ウサギ（New Zealand White 種、
27 15 匹/群）には、0、120、240 あるいは 480 mg/kg 体重/日の用量を妊娠 6 日から 18 日まで、
28 いずれも胃管で毎日経口投与している。ラットは妊娠 20 日に、ウサギは妊娠 30 日に帝王切開
29 して、胎児の外表、内臓および骨格を検査しているが、いずれの動物種に対しても催奇形性は
30 ないと結論され、ラットにおける無毒性量は、母動物および胎児ともに 400 mg/kg 体重/日で
31 あり、ウサギでは、母動物は 240 mg/kg 体重/日、胎児は 480 mg/kg 体重/日と結論されている
32（文献 19）。

33 GLP に準拠して、各群 20 匹の Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 6 日から 16 日までイソプロパ
34 ノールを 0、0.5、1.25、2.5%の濃度で飲水に混入して摂取させ、妊娠 20 日に帝王切開した発
35 生毒性試験の成績が総説（文献 76）で紹介されている。母動物に対して、1.25%以上の濃度の
36 イソプロパノールは飲水量および摂餌量を低下させ、投与期間中の体重増加を全ての投与群で

1 低下させている。また、胎児には、1.25%以上の濃度により体重を低下させ、全ての投与群で
2 化骨の遅延を示唆する骨格変異が認められているが、奇形は認められていない。母動物による
3 イソプロパノールの平均摂取量は、それぞれ 596、1242、1605 mg/kg 体重/日と推定されてい
4 る（文献 76）。

5 6 (3) 神経発生毒性

7 EPA 神経発生毒性試験ガイドラインに準拠し、妊娠ラット (Sprague-Dawley 系、31-35 匹/
8 群) に、0、200、700 および 1200 mg/kg 体重/日のイソプロパノールを、妊娠 6 日から分娩
9 後 21 日まで胃管で経口投与して神経発生毒性が検討されている（文献 26）。この試験では、
10 高用量群において母動物が 1 例死亡したために、母動物の無毒性量は 700 mg/kg 体重/日と推
11 定されているが、出生児については、生存に影響は認められず、行動試験および性成熟にも影
12 響は認められていない。また、器官重量および病理学的検査でも影響は認められないことから、
13 神経発生毒性に関する無毒性量は 1200 mg/kg 体重/日と推定されている。

14 15 個別データ

16 ①ラットにおける二世代繁殖試験 (GLP 準拠、文献 16)

17 雌雄各 30 匹/群の Sprague-Dawley 系ラット (P1 動物) に、イソプロパノール (純度 99.9%)
18 を、0、100、500 および 1000 mg/kg 体重/日の用量で 10 週間以上にわたり毎日 1 回胃管で経
19 口投与した後、雌は同群内の雄と 1 週間を限度として最大 3 回交配させている。雌動物は、交
20 配、妊娠および哺育期間中も投与を継続し、雄動物は、交配期間中ならびに、これらの雄と交
21 尾した雌が全て分娩を終えるまで投与を継続した。出生児 (F1 世代) は、生後 21 日に、各腹か
22 ら雌雄各 2 匹を選んで離乳させ、親動物と同じ用量を毎日経口投与して 10-13 週間育成した後、
23 500 mg/kg 体重/日以下の投与群では雌雄各 30 匹を選び、1000 mg/kg 体重/日投与群では雌
24 雄各 26 匹選んで P2 動物として交配させて、出生児 (F2) を得た。その結果、500 mg/kg 体重/
25 日以上投与群で肝臓比重量が増加し (P1 雌、P2 雌雄)、1000 mg/kg 体重/日投与群では、
26 肝臓実重量 (P1 雄、P2 雌) および腎臓比重量 (P1 雌、P2 雌雄) も増加した。また、P1 雄動
27 物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で腎臓に病理組織学変化 (硝子滴の蓄積等) が観察さ
28 れ、P2 雄動物では同様の変化が 100 mg/kg 体重/日投与群でも認められたが、これは、ラッ
29 トの雄に固有の $\alpha_2\mu$ -グロブリンの蓄積による変化であると考察されている。この他、1000
30 mg/kg 体重/日投与群の P2 雄動物には、肝細胞の小葉中心性肥大を認める例もあった。

31 F1 出生児では出生後早期の時期における生存率が 500 mg/kg 体重/日以上投与群で有意
32 に低下している。なお、著者らは、500 mg/kg 体重/日投与群における生存率の低下は軽度で
33 生物学的な意義は乏しいと評している。また、出生後早期の時期における出生児体重の低下が
34 1000 mg/kg 体重/日投与群の F1 雄ならびに F2 雌雄に認められている。1000 mg/kg 体重/日
35 投与群では 70 例中 18 例の F1 出生児が、P2 動物として選択される前に死亡あるいは剖検され
36 たと報告されている。剖検ではいずれの世代の出生児にも被験物質投与に関連した異常は観察

1 されていない。繁殖性については、1000 mg/kg 体重/日投与群のP2 雄における交尾率が対照
2 群と比較して統計学的に有意に低い値を示した。しかし、いずれの世代においても、生殖器官
3 の組織所見には被験物質に関連した変化は認められず、交尾率以外の生殖能力指標には生物学
4 的意義のある差は認められなかった。これらの成績を基に、著者らは、生殖毒性に関する無毒
5 性量を 500 mg/kg 体重/日と結論している。

6
7 ②ラットにおける飲水投与による一世代生殖毒性/胎児毒性併合試験 (GLP 準拠、BIBRA)
8 各群雄 10 匹、雌 30 匹の Wistar 系ラットに、イソプロパノールを 0、0.5、1.0、2.0%の濃
9 度で飲水に混入して摂取させ、各群 10 匹の雌動物を妊娠 19 日に帝王切開し、残りの 20 匹を
10 自然分娩させ、出生児を離乳後まで観察した一世代生殖毒性/胎児毒性併合試験の成績が、
11 総説 (文献 76) で紹介されている。総説では、イソプロパノール投与の影響として、雄親動
12 物では 2.0%投与群の飲水量低下、体重増加抑制、赤血球数の軽度な減少、腎臓の絶対重量お
13 よび比重量の増加、肝臓および脾臓の比重量の増加、ならびに 1.0%以上の投与群の赤血球容
14 積の有意な増加を認めている。また、雌親動物では 1.0%以上の投与群における飲水量の低下、
15 全ての投与群における摂餌量の低下ならびに体重減少、2.0%投与群の肝臓の絶対および比重量
16 の増加ならびに腎臓絶対重量の増加を認めている。生殖能力には投与の影響を認めていないが、
17 妊娠 19 日の帝王切開では、2.0%投与群で着床前総死亡数の有意な増加、胎児体重の低下傾向、
18 ならびに内臓奇形を伴わない全身浮腫の出現増加を認めている。自然分娩により得られた出生
19 児については、2.0%投与群における生存率の低下ならびに体重の有意な低値、全ての投与群の
20 雌雄出生児における肝臓比重量の増加が投与の影響として認められている。また、総説の表で
21 は 2.0%投与群における精巣比重量の有意な増加も示されているが、生殖器官についてのみ実
22 施されている病理組織学検査で異常は認められていない。著者らは、飲水量からイソプロパノ
23 ールの親動物における摂取量を下表のように算出し、本試験における無毒性量を、出生児の生
24 存率低下が認められなかった 1947 mg/kg 体重/日と考察している。さらに著者らは、強制経
25 口投与によるイソプロパノールの無毒性量についても言及し、出生児の生存率低下は、ラット
26 における二世代繁殖試験 (文献 16) では 1000 mg/kg 体重/日投与群で認められ、ラットにお
27 ける神経発生毒性試験 (文献 26) では、生存率低下は認められていないものの、生存率低下
28 の要因となる母動物の死亡が 1200 mg/kg 体重/日投与群で認められていることから、無毒性
29 量は母動物における無毒性量の 700 mg/kg 体重/日投与と考察している。なお、ラットにおけ
30 る二世代繁殖試験 (文献 16) で報告されている雄における生殖毒性について著者らは、交配
31 方法による影響の可能性を示唆している。

イソプロパノール平均摂取量 (mg/kg 体重/日)		飲水中のイソプロパノール濃度(%)		
		0.5	1.0	2.0
雄	交配前	383	686	1107
	投与全期間	347.0	625.4	1030.4
雌	交配前	455.6	835.1	1206.1
	妊娠期	668.4	1329.6	1901.8
	分娩後	1052.8	1947.8	2768.3

1

2 ③ラットにおける経口投与による催奇形性試験 (GLP 準拠、文献 19)

3 25 匹/群の Sprague-Dawley 系妊娠ラットに、イソプロパノールを 0、400、800 あるいは 1200
4 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠 6 日から 15 日まで毎日経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開して、
5 胎児の外表、内臓および骨格を検査した。妊娠率は高く、流産あるいは早産により、試験から
6 除外する例はなかった。1200 mg/kg 投与群では 2 例がまた 800 mg/kg 投与群では 1 例が途中
7 死亡した。1200 mg/kg 投与群では妊娠 0-20 日の体重増加量が対照群と比較して有意な低値を
8 示し、帝王切開時に摘出した受胎産物を含んだ子宮重量も有意な低値を示した。22-25 腹/群
9 の胎児を調べた結果、800 mg/kg 以上の投与群において胎児体重が対照群と比較して有意な低
10 値を示した。しかし、奇形の増加はいずれの投与群にも認められなかった。

11

12 ④ウサギにおける経口投与による催奇形性試験 (GLP 準拠、文献 19)

13 イソプロパノールを、ウサギ (New Zealand White 種、15 匹/群) に、0、120、240 あるいは
14 480 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日から 18 日まで、胃管で毎日経口投与し、妊娠 30 日に
15 帝王切開して、胎児の外表、内臓および骨格を検査した。母動物は 480 mg/kg 体重/日投与群
16 において 4 匹死亡し、摂餌量の有意な低下ならびに体重増加も有意に抑制された。また、480
17 mg/kg 体重/日投与群の母動物には、紅潮あるいは耳介の温熱といった末梢血管拡張性の臨床
18 症状が観察された。しかし、生殖指標に関しては、用量間で差は認められなかった。胎児につ
19 いては、480 mg/kg 体重/日投与群では 11 腹/群、その他の用量群では 13-15 腹/群を検査
20 したが、着床前あるいは着床後死亡率、胎児の性比および体重に投与の影響は認められなかつ
21 た。また、全例の胎児について、外表、骨格および内臓を検査したが、イソプロパノールの催
22 奇形性を示唆する変化は認められなかった。これらの結果から、ウサギにおける無毒性量は、
23 母動物では 240 mg/kg 体重/日、胎児では 480 mg/kg 体重/日と推定されている。

24

25 ⑤ラットにおける飲水投与による催奇形性試験 (GLP 準拠、BIBRA)

26 GLP に準拠して、各群 20 匹の Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 6 日から 16 日までイソプロパ
27 ノールを 0、0.5、1.25、2.5%の濃度で飲水に混入して摂取させ、妊娠 20 日に帝王切開した発
28 生毒性試験の成績が総説 (文献 76) で紹介されている。母動物に対して、1.25%以上の濃度の
29 イソプロパノールは飲水量および摂餌量を低下させ、投与期間中の体重増加を全ての投与群で

1 低下させているが、投与中止後は回復し、帝王切開時の剖検で異常は観察されていない。胎児
2 では、1.25%以上の投与群において体重が有意に低下し、骨格検査において化骨の遅延を示唆
3 する骨格変異が、全ての投与群の動物に認められていたが、奇形は認められていないことが記
4 載されている。母動物によるイソプロパノールの平均摂取量は、それぞれ 596、1242、1605 mg/kg
5 体重/日と推定されている。

6
7 ⑥ラットにおける経口投与による神経発生毒性試験（EPA 神経発生毒性試験ガイドライン準
8 拠、文献 26）

9 妊娠ラット（Sprague-Dawley 系、31-35 匹/群）に、0、200、700 および 1200 mg/kg 体重
10 /日のイソプロパノールを、妊娠 6 日から胃管で経口投与して自然分娩させ、分娩後 21 日ま
11 で投与を継続した。その間、母動物は、体重および摂餌量を測定した。出生児については、生
12 存児数を数え、性別を観察して、生後 0、4、7、13、17、21、36、59 および 68 日に体重を測
13 定した。また、生後 4 日に同腹生児数を 8 匹に調整し、22 日に離乳した。離乳に際して、各
14 腹の雌雄各 1 匹を母動物とともに剖検した。剖検に供した離乳時のうち、6 匹/群については
15 灌流固定を施し、中枢ならびに抹消神経系の病理組織学検査を行った。残りの動物については
16 脳を 4 つの部分に分けて重量を測定した。母動物については肝臓および腎臓の各重量を測定し
17 た。その結果、母動物は 1200 mg/kg 体重/日投与群において 1 例が分娩後 15 日に死亡した他
18 に異常は認められず、体重増加および摂餌量にもイソプロパノール投与の影響は認められな
19 かった。また、出生児の生存、体重増加、性比、性成熟にイソプロパノール投与の影響は認めら
20 れなかった。出生児の神経行動発達については、自発運動量を生後 13、17、21、47 および 58
21 日に測定し、聴覚驚愕反応を生後 22 および 68 日に観察し、能動的回避試験を生後 60-64 日に
22 実施したが、いずれの試験においても生物学的に有意な所見は認められていない。また、離乳
23 後に、精巣下降あるいは膣開口の日齢を調べたが影響は認められず、生後 68 日に剖検して生
24 後 22 日と同様の検査を行ったが、器官重量にも変化は認められず、病理組織学検査におい
25 てもイソプロパノール投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。これらのことから、
26 1200 mg/kg 体重/日までのイソプロパノールに神経発生毒性を誘発する証拠は認められない
27 と結論されている。

28 29 **まとめ**

30 イソプロパノールの生殖発生毒性に関しては、GLP 基準による毒性試験が行われ、ラットに
31 おける二世世代繁殖試験（文献 16）において、1000 mg/kg 体重/日投与群の P2 世代の雄のみに
32 交尾率の低下が認められた他に繁殖に影響は認められず、無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と推
33 定されている。また、ラットには 1200 mg/kg 体重/日まで、ウサギには 480 mg/kg 体重/日
34 までの用量を投与しても催奇形性は認められず（文献 19）、ラットに 1200 mg/kg 体重/日ま
35 での投与しても神経発生毒性は認められていない（文献 26）。従って、通常の用量のイソプロパ
36 ノールの経口摂取により生殖発生毒性が生じる可能性は乏しいと考えられる。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

6) 一般薬理試験

イソプロパノールの一般薬理試験データは見出すことが出来ない。しかし、ヒトに経口的または経肺的に投与された時の急性効果についてはそれが高度のアルコール中毒または昏睡を引き起こすとされており、家兎における 2280 mg/kg (ED₅₀) 経口投与ではアルコールの約 2 倍の中毒を示すとされている (文献 5)。また、ヒトでの亜急性の試験 (毎日 2.6 又は 6.4 mg/kg 体重の経口投与、8 名、6 週間) では、血球、血清、尿に何ら影響が認められず主観的症状も変化は無いことが示されている (文献 25)。

また、イソプロパノールは医薬品 (文献 34) として、また、定量用試薬イソプロパノール (2-プロパノール) (文献 35) として現局方に収載されている薬品であるが、その一般薬理試験に関する直接的データ見られない。しかし、薬効薬理などの部に、皮膚からゆるやかに吸収される本薬は消毒用としてエタノールの代わりに用いられ、微生物のたん白質の変性凝固、代謝障害、溶菌により殺菌作用を示し、最適濃度は 50~60% と考えられ、エタノールの 2 倍の効力があると記されている。また、本薬は栄養型細菌 (グラム陽性菌、グラム陰性菌)、酵母菌、ウイルスなどには有効だが、芽胞及び一部のウイルスには殺菌作用は期待できないとされている (文献 34)。

7) ヒトについての知見

イソプロパノールのヒト影響についての報告は散見されたが、食品添加物としての経口摂取による有害事象の報告は見出すことができなかった。

誤飲、職業性曝露などによるイソプロパノールの急性中毒例では、嘔気、嘔吐、下痢、傾眠、昏睡、意識消失などの症状が起こるとの報告がある (文献 4)。

イソプロパノールは眼に対する刺激性が強く、角膜の損傷を惹起し、経気道曝露でも、400ppm の濃度において気道粘膜の刺激、傾眠、歩行困難がみられると記載されている (文献 4)。

太田らは 2 種のアルコール系溶剤、エタノールおよびイソプロパノールについて吸入曝露あるいは経皮曝露による作業者の肝に及ぼす影響を 4 種の肝機能検査値、血漿 GOT, GPT, γ -GTP および OCT (オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ) を指標にして調査している (文献 80)。この調査は 2 箇所の産業現場 (A 工場および B 工場) において実施され、検査値を A 工場では曝露群と全従業員の間で、B 工場では常時取扱い群、交代取扱い群、非取扱い群の間で比較されている。いずれの作業現場の調査についても曝露濃度および曝露期間に関する明確な記載はないが、経過的にエタノールおよびイソプロパノールによる肝機能の有害影響はみられなかったと述べられている。

イソプロパノールはエタノールの代替品として医療現場においては殺菌消毒剤のかたちで広く使用されていることから、井上らは医療担当者への指針として、イソプロパノールのヒトに対する影響を要約している (文献 11)。

(1) イソプロパノールによる中毒症状は速やかに発現する。通常 30-60 分以内に発症し、

1 数時間以内に極期に達する。重症例では早期から、昏睡、呼吸麻痺、低血圧をきたす。
2 (2) 中枢神経への影響として、めまい、ふらつき、錯乱、意識障害がみられ、昏睡状態にお
3 ちいる。瞳孔は縮小する。重症例では深部反射は消失する。
4 (3) 消化管への刺激症期は早期に出現し、腹痛、嘔吐がみられる。吐血をきたすこともある。
5 (4) 大量曝露例では、末梢血管が拡張し、低血圧が起こる。
6 (5) 重篤な中毒例では血液透析が救命処置として有効であり、輸液で改善しない低血圧、肺
7 機能障害を合併した昏睡、血中のイソプロパノールの濃度が推定 400 mg/dl 以上の場合、血液
8 透析の対象となる。

9 比較的低用量の反復経口摂取によるヒト対象試験として、1 群 8 例の成人に対して 1 日当り
10 2.6 mg/kg, および 6.4 mg/kg のイソプロパノールを 6 週間連日投与した試験データが公表さ
11 れ、血液検査、尿検査、肝機能検査、眼検査に異常は見られなかったと述べられている (文献
12 3)。

13 発がん性についての疫学調査として、強い酸処理工程によるイソプロパノールの製造現場に
14 おいて、副鼻腔がんおよび喉頭がんの発生が増加したとの症例対照試験のデータが報告されて
15 いるが、IARC ではこの知見を証拠不十分としている (文献 9)。
16

7. 国際委員会などにおける安全性評価

1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価

JECFA は 1998 年の第 51 回会議において、イソプロパノールについて、食品の抽出溶媒、担体溶剤 (carrier solvent) および食品に直接添加される香料物質として、その安全性を評価している (文献 2)。香料物質としての使用については、この物質を飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類、ケトン類及び関連の飽和・不飽和エステル類のグループとして評価し、クラス I に分類し、推定摂取量を 9,900 μg /ヒト/日としている。この値はクラス I 物質での摂取許容量 1,800 μg /ヒト/日を上回るが、本物質又はその代謝物が体内において速やかに生体成分に代謝されるため香料としての安全性の問題はないとしている (文献 3)。抽出溶媒、担体溶剤 (carrier solvent) としての用途については、ADI は設定されていないが、現状での特定用途における使用に関しては毒性学的見地から許容できると評価している (文献 2)。

2) 米国 FDA における評価

FDA はイソプロパノール (Propan-2-ol) を合成香料もしくは補助剤 (Adjuvant) として食品に添加する際の要件について、使用目的に必要な最少量を用いるか、もしくは GMP に準拠して使用すると条件下で安全に使用しようとしている (文献 7)。ほか、一定の食品成分の抽出溶媒としての使用 (文献 28、54、55、56)、一定の天然原料からの着色料、増粘安定剤の製造時の抽出溶媒としての使用も認めている (文献 44、45、46、57、58)。但し、これらの使用に関して安全性を評価した公表資料は入手出来なかった。これらの用途への使用は古くから認められており特段の有害報告も確認されていないことから、これまで評価されて来なかったと考えられる。

3) 欧州連合 (EU) における評価

EU 食品科学委員会 (SCF) は 1981 年の第 29 回会合においてイソプロパノール (Propan-2-ol) の食品抽出溶媒としての安全性を代謝研究、経口反復投与試験、生殖毒性試験のデータに基づいて評価しているが、これら試験に用いられている被験物質の規格が不備なため、データの解釈が困難と指摘している。その結果、イソプロパノール (Propan-2-ol) については 1.5 mg/kg 体重/日の暫定 ADI の設定に留め (設定根拠は公表されていない)、抽出溶媒としての使用は暫定的に許容可能との判断を示している (文献 23、24)。また、イソプロパノールの食品香料としての使用は、欧州評議会 (Council of Europe) による香料物質評価 (1979 年、文献 59) 並びに JECFA による香料物質グループ評価 (1998 年、文献 2) に基づいて許容されている (文献 60)。

欧州香料工業会 (EFFA) はイソプロパノールの体内動態 (Pharmacokinetics) に大きな種差がみられないことから、安全係数を 50 に下げ、その値を比較的適切に実施されている生殖毒

1 性試験でのNOAELに適用してADIを求めることを提案している（文献21）。
2 欧州食品法の制定に伴い食品科学委員会(SCF)の役割を引き継いだ欧州食品安全機関(EFSA)
3 は文献情報に基づき、2005年の報告書の中で、イソプロパノールの安全性に関し次の見解を
4 述べている（文献22）。イソプロパノールは遺伝毒性を示さないと判断する。イソプロパノ
5 ールの無毒性量についてのデータとして、12週間のラット経口毒性試験で870 mg/kg、家兔に
6 よる生殖発生毒性試験の母体影響で240 mg/kg、胎児影響で480 mg/kgの値が示されている。
7 EFSAはこれらの中から、最も感受性の高い家兔の母体影響についての値、240 mg/kg/dayを選
8 択し、安全係数100を適用してイソプロパノールについて2.4 mg/kg 体重/日のADIを設定し
9 ている（文献22）。
10
11

8. 安全性評価と ADI の試算

文献情報に基づいてイソプロパノールを食品添加物として使用する際の安全性について検討した。

イソプロパノールの単回経口投与による毒性は低く〔6. 1) 参照〕、ラットによる反復経口毒性試験においても、著明な器官毒性の発現はなく、大量投与群に腎近位尿細管上皮細胞の硝子滴変化と硝子円柱の形成、肝と腎重量の増加が記載されているに過ぎない〔6. 2) 参照〕。イソプロパノールについては、遺伝毒性は陰性で、催奇形性も観察されていない。発がん性に関しては経口投与による試験成績を見出すことは出来なかったが、吸入暴露による 24 ヶ月試験においては腫瘍の誘発は認められていない〔6. 3), 4), 5) 参照〕。ヒトに対する有害影響についても、眼粘膜および気道粘膜に対する刺激性と誤飲などによる急性中毒例が報告されているのみである。

以上の観点から、イソプロパノールを食品添加物として使用する際の安全性を動物試験データから評価しうると判断し、ラット二世世代繁殖試験での親動物に対する無毒性量 100 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、イソプロパノールに対し 1.0 mg/kg 体重/日の ADI を設定した。

9. 推定摂取量

イソプロパノールは現在わが国において、食品添加物として指定されているが、用途は着香の目的に限られ、食品を製造、加工時する時の溶媒・溶剤目的での使用は出来ない（第1章、第2章参照）。

一方、本品は動植物など天然素材から食品添加物を製造・加工する時の溶媒・溶剤目的での使用は可能で、一部の着色料、酸化防止剤、増粘安定剤等の食品添加物の製造・加工に使用されている。なお、この使用が想定される食品添加物については、イソプロパノールの残留限度が食品添加物の製造基準（文献50）若しくは成分規格（文献36、43）で設定されている。

このような背景から以下に、現状の我が国の規定の下での摂取量、次に、一般食品の抽出溶媒としての使用が可能となった場合の摂取量増加の程度を考察し、さらに、当委員会設定の許容一日摂取量と比較する。但し、食品を製造・加工する時の溶媒・溶剤目的での使用に関しては、対象となる食品の種類・範囲、量など推定の根拠になる情報が乏しくおおまかな推定である。

1) 我が国の現状の規定下での推定摂取量

(1) 着香目的使用

国内における食品用香料物質の実績使用量調査が日本香料工業会により実施されている。直近の平成18年度報告（調査対象期間 2005年1月から12月）によれば、イソプロパノールの年間使用量は173.3kgの結果が得られ、推定摂取量は44 μ g/人/日と算出されている（人口1.2億、報告率0.9）（文献61）。イソプロパノールの新規指定（2005年4月28日）を考慮すると、年間摂取量は上記の推定摂取量に12/7を乗じた値（本品の新規指定は（2005年（平成17年）4月28日）であり5月から12月まで7ヵ月分の使用が報告されている。年間使用量は12ヵ月分に外挿すべく、係数12/7を乗じた）、75 μ g/人/日とするのが適当と思われる。

(2) 食品添加物製造・加工時使用

製造基準として残留限度が規定されている既存添加物並びに食品添加物公定書において成分規格として残留限度が規定されている食品添加物それぞれについて、仮に残留上限値まで含まれると仮定し、生産量統計（文献48、62）をもとに最大摂取量を推定する。

- ① 製造基準（文献50）によりイソプロパノール（2-プロパノール）の残留限度が設定されている既存添加物由来の推定摂取量

既存添加物	出荷量（製造、輸入合計量、トン）（文献48）
ウコン色素	266.3
オレガノ抽出物	0

1	オレンジ色素	0
2	カラシ抽出物	44.6
3	カンゾウ抽出物	73.7
4	カンゾウ油性抽出物	0.3
5	クチナシ黄色素	1432.4
6	クローブ抽出物	0.4
7	香辛料抽出物	178.3
8	ゴマ油不けん化物	0
9	シソ抽出物	3.3
10	ショウガ抽出物	0
11	精油除去ウイキョウ抽出物	0
12	セイヨウワサビ抽出物	0.9
13	セージ抽出物	0
14	タマネギ色素	2.4
15	タマリンド色素	131.6
16	タンニン(抽出物)	12
17	トウガラシ色素	1831.4
18	トウガラシ水性抽出物	20.0
19	ニガヨモギ抽出物	0
20	ニンジンカロテン	4.1
21	ニンニク抽出物	0
22	ペパー抽出物	22.0
23	ローズマリー抽出物	20.4
24	ワサビ抽出物	0.006
25	天然香料	— (*)
26	合計	4053.1

27

28 * 調査対象外品目

29

30 調査対象品目由来の残留量の合計 (最大推定量) :

31 残留限量 : $50 \mu\text{g/g}$ (g/ト)

32 残留由来の推定最大年間量 : $4053.1 \times 50 = 202,655 \text{ g} = 203 \text{ kg}$

33 一人1日最大摂取推定量 : $203 \times 10^6 \div 365 \div 12.7 \times 10^7 = 0.00429 \text{ mg/人/日}$

34

35 ② 食品添加物公定書規格 (文献 36、43) としてイソプロパノール (2-プロパノール)
36 の残留限度が設定されている食品添加物由来の推定摂取量

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

添加物	出荷量*	残留限度	残留量
	(トン)	(%)	(kg)
カロブビーンガム	2, 0 3 3. 8	1. 0	2 0, 3 3 0
精製カラギナン**	1, 4 3 7. 0	0. 1 0	1, 4 3 7
加工ユーケマ藻類	1 0. 0	0. 1 0	1 0
キサントンガム	2, 6 5 5. 3	0. 0 5	1, 3 2 8
グアーガム	2, 9 1 2. 4	1. 0	2 9, 1 2 4
ジェランガム	2 4 8. 0	0. 0 7 5	1 8 6
ショ糖脂肪酸エステル	3, 5 0 0. 0	0. 0 3 5	1, 2 2 5
ペクチン	2, 9 4 3. 8	1. 0	2 9, 4 3 8
マクロホモプシスガム	0	0. 5	0
ラムザンガム	0	0. 1	0
合 計			8 4, 8 4 4

* ショ糖脂肪酸エステル：文献 62； その他：文献 48

** イソプロパノール残留限度濃度は精製カラギナンではメタノールとの合計で、またショ糖脂肪酸エステルでは、酢酸エチル及びプロピレングリコールとの合計量として設定されている。仮に、両添加物ではイソプロパノールのみが含まれていると仮定して、残留量を算定した（上記表中他の添加物では、イソプロパノール単独で残留濃度が設定されている）。

調査対象品目由来の残留量の合計（最大推定量）、一人1日最大摂取推定量：

$$83,078 \times 10^6 \div 365 \div 12.7 \times 10^7 = 1.79 \text{ mg/人/日}$$

上記①と②の合計は1.79 mg/人/日であり、前記の香料物質としての使用に基づく推定摂取量、0.075 mg/人/日と合計し1.87 mgである。

ほかに、天然香料由来があるが、天然香料の製造方法は多岐にわたり、また、溶媒も多種あり、イソプロパノール使用に係る消費量を推定できる資料はない。仮に天然香料全体の国内使用量を約2万トンとし（国内生産量プラス輸入量マイナス輸出量、文献 67）この内イソプロパノール使用に係る量が1割（香料業界関係者から聴取）とすると2千トンで、これに由来する一人1日摂取量は0.00212 mg/人/日である。

さらに食品素材由来及び飲料水由来が加わり得るが、適切な根拠資料はなく算定は困難である。従ってこれら由来の摂取量の算定は省略し、現状のイソプロパノールの摂取量は、約2 mg/人/日と推定する。

1 **2) 使用基準 (案) での推定摂取量**

2 新たに加わる食品の製造・加工時の抽出溶媒として使用に由来する摂取量は、食品の種類、
3 範囲、量、並びに、残留限度の上限によって異なる。第4章1)(2)で述べた魚肉タンパク
4 濃縮物、魚肉エキスなどの食品を中心に、仮に、合計10,000トン*の食品中に上限値10mg/kg
5 のイソプロパノールが残留すると仮定すると、当該残留にもとづく1人一日摂取量は以下のよ
6 うである：

7 残留量の総量： $10,000 \times 10 = 100,000 \text{ g} = 100 \text{ kg}$

8 一人一日摂取量： $100 \times 10^6 \div 365 \div 12.7 \times 10^7 = 0.0021 \text{ mg/人/日}$

9 また、仮に100,000トン*の食品に使用されたとすると、0.021mg/人/日であり、前記の現
10 在推定摂取量約2mg/人/日の約1%である。

11 従って、食品の抽出溶媒として使用されたものに由来する摂取量は、前記の現在の推定摂取
12 量2mg/人/日からの増加は少なく、改訂使用基準下においても、イソプロパノールの1人一
13 日推定摂取量は約2mg(体重50kgとして、0.04mg/kg体重/日)と考えられる。

14
15 この推定量の許容一日摂取量比率は、前述の一日摂取量(案)1.0mg/kg体重/日に対して(第
16 8章)4%である

17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

*注：10,000トン、100,000トンと仮定し概算を行なった根拠

27 イソプロパノールが食品抽出溶媒として国内で認められた場合、主用途として、抽出タンパク及び魚介エキス調味料、
28 さらに、ホップ等の香味素材の抽出溶媒として使用(酒類、清涼飲料)や健康食品素材の抽出溶媒としての使用が考
29 えられる。タンパク関係の市場規模は、大豆タンパク約4.5万トン/年、小麦グルテン約2.2万トン/年、卵タンパク
30 約8千トン/年、カゼイン約6千トン/年などと報告されている(文献81)。調味料関係の市場規模は、カツオエキスが、
31 輸入量1千5百トン/年と報告されている(文献65)。これら用途に、他の食品への利用可能性を考慮して1万トン、
32 10万トンの使用量を仮定し、両方のケースについて概算を行なった。

10. 使用基準案

イソプロパノールは米国においては香料のほかスパイスオレオレジン（残留限度：50ppm）、レモン油（残留限度：6ppm）、ホップ類抽出物（残留限度：2%W/W）など一定の食品及び食品添加物の抽出溶媒としての使用が認められている（第2章参照）。

欧州連合では許容一日摂取量（2.4 mg/kg 体重/日）が設定され、香料及び食品成分の抽出溶媒（残留限度：10 mg/kg）として使用が認められているが、米国と異なり対象食品成分の特定はなされていない。欧州の香料工業会は上記のほか清涼飲料に使用する香料製剤の担体溶剤としての使用を提案したが、認可した場合の推定摂取量が多すぎるとしてこれまで欧州連合としては認可されていない（第2章参照）。

第9章イソプロパノールの推定摂取量の項で記したように、使用基準案での推定摂取量（食品の抽出溶媒（残留限度：10mg/kg）として使用されたものに由来の摂取量）は、現在の摂取量（食品添加物の製造時に使用され食品添加物製品に残留するもの及び直接香料として使用されるものに由来の摂取量）に比べると僅かであると考えられる。

上記の状況に基づき本品の使用基準は、欧州連合の現在の使用基準（残留限度：10 mg/kg）に準拠した基準を設定するのが適当と思われる。但し、既存添加物及び天然香料の製造又は加工時の残留限度に関する現在の規定はそのままとする。なお、英国など多数の欧州国で従来同様に使用されている担体溶剤としての使用を認めた規則は、欧州連合として、また、米国でも確認出来ないことから、使用基準に含めないこととする。

現在の使用基準：イソプロパノールは、着香の目的以外に使用してはならない。

改正案：イソプロパノールは、着香の目的及び食品成分を抽出する目的以外に使用してはならない。食品成分の抽出にあつては10 mg/kg を超えて残存しないように使用しなければならない。

引用文献一覧[イソプロパノール]

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
1	JECFA	Summary of Evaluations Performed by the JECFA , Isopropyl Alcohol	IPCS INCHEM http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecfa/jecval/jec_1214.htm 【110915現在】
2	Fifty-first Report of the JECFA (1998)	Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Technical Report Series No.891, 1-11, 49-69, 147-159, 2000
3	Fifty-first Report of the JECFA (1998)	Safety Evaluation of Certain Food Additives (抜粋)	WHO Food Additives Series 42 pp.235-265, 1999
4	IPCS INCHEM	Poisons Information Monograph 290, Isopropyl alcohol	IPCS INCHEM (PIM290) http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim290.htm 【110915現在】
5	IPCS INCHEM	Environmental Health Criteria 103, 2-Propanol	IPCS INCHEM (EHC: 103, 1990) http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc103.htm 【110915現在】
6	OECD	OECD Screening Information Data Set, 2-Propanol	UNEP Chemicals, http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/67630.pdf 【110915現在】
7	FDA	§ 172.515 Synthetic Flavoring Substances and Adjuvants	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.57-61
8	Institute of Medicine of the National Academies	Isopropyl Alcohol	Food Chemical Codex Fifth Edition, pp.235, 2004
9	International Agency for Research on Cancer (IARC)	Isopropanol	IARC Summaries & Evaluations Vol.71, pp.1027-1036, 1999
10		イソプロパノールの概要	食品安全委員会添加物専門調査会(第6回会合) 配布資料 平成16年3月24日
11	井上尚英, 榎田裕之	イソプロピルアルコールによる中毒	臨床と研究 80巻3号, 75-77, 平成15年3月
12	厚生労働省医薬食品局食品安全部長	食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について	食安発第0428001号, 平成17年4月28日 (各都道府県知事・各保健所設置市長・各特別区長宛)
13	Zeiger,E., Anderson,B., Haworth,S., Lawlor,T., Mortelmans,K.	Salmonella Mutagenicity Tests: V. Results from the Testing of 311 Chemical (抜粋)	Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol.19, Suppl. 21, pp.2-22, 89, 1992
14	Shimizu,H., Suzuki,Y., Takemura,N., Goto,S., Matsushita,H.	The Results of Microbial Mutation Test for Forty-three Industrial Chemicals	Jpn J Ind Health, Vol.27, pp.400-419, 1985
15	Barilyak,I.R., Kozachuk,S.Yu.	Investigation of the Cytogenetic Effect of a Number of Monohydric Alcohols on Rat Bone Marrow Cells	Cytology and Genetics, Vol.22, No.2, pp.49-52, 1988
16	Bevan,C., Tyler,T.R., Gardiner,T.H., Kapp,R.W.Jr., Andrews,L., Beyer,B.K.	Two-generation Reproduction Toxicity Study with Isopropanol in Rats	Journal of Applied Toxicology, Vol.15(2), pp.117-123, 1995
17	Young,R.R.	Mutagenicity Test on Isopropanol in the CHO/HGPRT Forward Mutation Assay with Independent Repeat	Chemical Manufacturers Association (CMA), 1990 Hazleton Laboratory
18	Kapp,R.W.Jr, Marino,D.J., Gardiner,T.H., Maston,L.W., McKee,R.H., Tyler,T.R., Ivett,J.L., Young,R.R.	In Vitro and Vivo Assays of Isopropanol for Mutagenicity	Environmental and Molecular Mutagenesis, Vol.22, pp.93-100, 1993
19	Tyl,R.W., Masten,L.W., Marr,M.C., Myers,C.B., Slauter,R.W., Gardiner,T.H., Strother,D.E., McKee,R.H., Tyler,T.R.	Developmental Toxicity Evaluation of Isopropanol by Gavage in Rats and Rabbits	Fundamental and Applied Toxicology, Vol.22, pp.139-151, 1994
20	Pilegaard,K., Ladefoged,O.	Toxic Effects in Rats of Twelve Weeks' Dosing of 2-Propanol, and Neurotoxicity Measured by Densitometric Measurements of Glial Fibrillary Acidic Protein in the Dorsal Hippocampus	In Vivo, Vol.7, No.4,pp.325-330, 1993
21	European Flavour & Fragrance Association (EFFA)	Propan-2-ol (Isopropyl Alcohol; IPA)	EFFA未公表資料
22	European Food Safety Authority (EFSA)	Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on Request from the Commission Related to Propan-2-ol as a Carrier Solvent for Flavourings	The EFSA Journal 202, pp.1-10, 2005 (Question Number EFSA-Q-2003-136, Adopted on 23 Feb 2005)
23	Commission of the EC (SCF)	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Twenty-ninth Series, pp.1-14, 1991
24	Commission of the EC (SCF)	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Eleventh Series, pp.1-7, ref.pp.1-5, 1981
25	Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHHA)	Chronic Toxicity Summary Isopropanol	All Chronic Reference Exposure Levels Adopted by OEHHHA as of February 2005, http://www.oehha.ca.gov/air/chronic_rels/pdf/67630.pdf 【110915現在】
26	Bates,H.K., McKee,R.H., Bieler,G.S., Gardiner,T.H., Gill,M.W., Strother,D.E., Masten,L.W.	Developmental Neurotoxicity Evaluation of Orally Administered Isopropanol in Rats	Fundamental and Applied Toxicology, Vol.22, pp.152-158, 1994
27		イソプロパノール (Isopropanol)	第8版 食品添加物公定書, pp.242-243, 2007

引用文献一覧[イソプロパノール]

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
28	FDA	§ 173.240 Isopropyl Alcohol	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.136
29		イソプロピルアルコール	14705の化学商品, pp.375-376, 2005, 化学工業日報社
30		イソプロパノール (Isopropanol)	医薬部外品原料規格Ⅱ, pp.461-462, 2006, 薬事日報社
31	日本医薬品添加剤協会編	イソプロパノール	医薬品添加物事典, pp.26, 2007, 薬事日報社
32	JECFA	Propan-2-ol	Online Edition: "Combined Compendium of Food Additive Specifications" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-355.pdf 【110915現在】
33	National Research Council, Washington, DC Prepared for : FDA	1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food	NTIS PB91-127266, pp.308, 657, 659-663, Dec 89
34	日本薬局方解説書編集委員会 編	イソプロパノール (Isopropanol)	第十五改正 日本薬局方解説書 C-450-453, 2006 廣川書店
35	日本薬局方解説書編集委員会 編	日局15一般試験法 (2)試薬・試液/2-プロパノール	第十五改正 日本薬局方解説書 B-996-997, 2006 廣川書店
36		加工ユーケマ藻類	第8版 食品添加物公定書, pp.272-274, 2007
37	Florin,I., Rutberg,L., Curvall,M., Enzell,C.R.	Screening of Tobacco Smoke Constituents for Mutagenicity Using the Ames' Test	Toxicology, Vol.15, pp.219-232, 1980
38	Von Der Hude,W., Scheutwinkel,M., Gramlich,U., Fissler,B., Basler,A.	Genotoxicity of Three-Carbon Compounds Evaluated in the SCE In Vitro	Environ Mol Mutag, Vol.9, pp.401-410, 1987
39	The Council of the European Communities	Extraction Solvents Used in the Production of Foodstuffs and Food Ingredients	Council Directive 88/344/EEC, 13 June 1988
40	The Council of the European Communities	Extraction Solvents Used in the Production of Foodstuffs and Food Ingredients	Council Directive 92/115/EEC, 17 December 1992 ・ OJL141/3-141/11, 2009/32/EC, 23 April 2009
41	化学大辞典編集委員会編	イソプロピルアルコール	化学大辞典, pp.638, 1978, 共立出版
42	Burleigh-Flayer,H., Garman,R., Neptun,D., Bevan,C., Gardiner,T., Kapp,R., Tyler,T., Wright,G.	Isopropanol Vapor Inhalation Oncogenicity Study in Fischer 344 Rats and CD-1 Mice	Fundamental and Applied Toxicology, Vol.36, pp.95-111, 1997
43		カロブピンガム, 精製カラギナン, キサンタンガム, グァーガム, ジェランガム, ショ糖脂肪酸エステル, ペクチン, マクロホモブシスガム, ラムザンガム	第8版 食品添加物公定書, pp.292-293, 453-454, 300-302, 307-308, 380-381, 434-437, 585-588, 607-608, 634-635, 2007
44	FDA	§ 73.30 Annatto Extract	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.341
45	FDA	§ 73.345 Paprika Oleoresin	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.353-354
46	FDA	§ 172.665 Gellan Gum	21CFRCh.1 (4-1-07 Edition) pp.70
47	Ministry of Agriculture, Fisheries and Food	Dietary Intake of Food Additives in the UK: Initial Surveillance	Food Surveillance Paper No.37, 1993, HMSO
48	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 (その2 既存添加物品目の生産量統計:最終報告) 表6 前前回(H11年対象)と前回(H14年対象)と今回(H17年対象)の統計 比較	平成19年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業), 平成20年3月31日
49	JECFA	Isopropyl Alcohol	Online Edition: "Specifications for Flavourings" http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-flav/details.html?flavId=3138 【110915現在】
50		E 製造基準	第8版 食品添加物公定書, pp.675-676, 2007
51	Fourteenth Report of the JECFA (1970)	Evaluation of Food Additives Specifications for the Identity and Purity of Food Additives and their Toxicological Evaluation: Some Extraction Solvents and Certain Other Substances; and a Review of the Technological Efficacy of Some antimicrobial Agents	WHO Technical Report Series No.462, pp.10-11, 1971
52	Smyth, H.F., Carpenter, C.P.	Further Experience With the Range Finding Test in the Industrial Toxicology Laboratory	J. Ind. Hyg. Toxicol., Vol.30, pp.63-70, 1948

引用文献一覧[イソプロパノール]

No.	著者等	タイトル	出典・研究施設等
53	労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修	労働安全衛生法有害性調査に基づく既存化学物質変異原性試験データ集 [2-Propanol]	労働安全衛生法有害性調査に基づく既存化学物質変異原性試験データ集補遺版 pp.84, 176, 平成9年2月, 社団法人日本化学物質安全・情報センター
54	FDA	§ 73.315 Corn Endosperm Oil	21CFR Ch.1 (4-1-10 Edition) pp.356-357
55	FDA	§ 172.385 Whole Fish Protein Concentrate	21CFR Ch.1 (4-1-09 Edition) pp.54-55
56	FDA	§ 172.560 Modified Hop Extract	21CFR Ch.1 (4-1-09 Edition) pp.66-67
57	FDA	§ 73.615 Turmeric Oleoresin	21CFR Ch.1 (4-1-10 Edition) pp.362
58	FDA	§ 172.695 Xanthan Gum	21CFR Ch.1 (4-1-09 Edition) pp.72-73
59	Commission of the EC (SCF)	Report of the Scientific Committee for Food (抜粋)	Report of the SCF Ninth Series, pp.7-9, 1979
60	Commission Regulation (EC) No.1565/2000 of 18 July 2000	Laying Down the Measures Necessary for the Adoption of an Evaluation Programme in Application of Regulation (EC) No. 2232/96 of the European Parliament and of the Council	OJL180/8-180/12, 19.7.2000
61	日本香料工業会: 研究者代表 長谷川徳二郎	平成18年度 我が国で使用している食品香料化合物の生産使用量・摂取量に関する調査研究(第2回使用量実態調査)(調査対象期間:2005年1月~12月)	我が国で使用している食品香料化合物の生産使用量・摂取量に関する調査研究, pp.6-8, 13-14, 平成19年3月
62	日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ	生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 (その1 指定添加物品目:第8回最終報告)	平成19年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業), 平成20年3月31日
63	National Research Council, Washington, DC Prepared for: FDA	1987 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE OF SUBSTANCES ADDED TO FOOD	NTIS PB91-127266, pp.278, 659, 662-663, Dec 89
64	FAO	Fish Protein Concentrate	FAO Corporate Document Repository http://www.fao.org/wairdocs/tan/x5917E/x5917e01.htm 【110915現在】
65		天然系調味料	食品添加物総覧2000年版, pp.64-67, 2000, 食品化学新聞社
66	桑野和民, 関山教子, 永井恵美子, 津久井亜紀夫, 三田村俊雄	オキアミたんぱく質濃縮物(KPC)製造時のたんぱく質回収法の検討	東京家政学院大学紀要, 第18号, pp.69-74, 1978
67		食品香料	食品添加物総覧2004年版, pp.99-104, 2004 食品化学新聞社
68	Ernstgard,L., Sjogren,B., Warholm,M., Johanson,G.	Sex Differences in the Toxicokinetics of Inhaled Solvent Vapors in Humans 2, 2-propanol	Toxicol Appl Pharmacol Vol.193, pp158-167, 2003
69	Wood,JN., Carney,J., Szczepanski,K., Calello,DP., Hurt,H.	Transplacental Isopropanol Exposure: Case Report and Review of Metabolic Principles	J Perinatol, Vol.27, pp183-185, 2007
70	Daniel,D.R., McAnalley,B.H., Garriott,J.C.	Isopropyl Alcohol Metabolism After Acute Intoxication in Humans	J Anal Toxicol, Vol.5, pp.110-112, 1981
71	Natowicz,M., Donahue,J., Gorman,L., Kane,M., McKissick,J., Shaw,L.	Pharmacokinetic Analysis of a Case of Isopropanol Intoxication	Clin Chem, Vol.31, pp.326-328, 1985
72	Pappas,A.A., Ackerman,B.H., Olsen,K.M., Taylor,E.H.	Isopropanol Ingestion: a Report of Six Episodes with Isopropanol and Acetone Serum Concentration Time Data	Clin Toxicol, Vol.29, pp.11-21, 1991
73	Zuba,D., Piekoszewski,W., Pach,J., Winnik,L., Parczewski,A.	Concentration of Ethanol and Other Volatile Compounds in the Blood of Acutely Poisoned Alcoholics	Alcohol, Vol.26, pp.17-22, 2002
74	Raichle,M.E., Eichling,J.O., Straatmann,M.G., Welch,M.J., Larson,K.B., Ter-Pogossian,M.M.	Blood-brain Barrier Permeability of 11C-labeled Alcohols and 15O-labeled Water	Am J Physiology, Vol.230, pp.543-552, 1976
75	Kamil,I.A., Smith,J.N., Williams,R.T.	The Metabolism of Aliphatic Alcohols, The Glucuronic Acid Conjugation of Acyclic Aliphatic Alcohols	Biochem J, Vol.53, pp.129-36, 1953
76	Faber,W.D., Pavkov,K.L., Gingell,R.	Review of Reproductive and Developmental Toxicity Studies with Isopropanol.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, Vol.83(5), pp.459-476, 2008
77	Lehman,A.J., Schwerma,H., Rickards,E.	Isopropyl Alcohol: Acquired Tolerance in Dogs, Rate of Disappearance from the Blood Stream in Various Species, and Effects on Successive Generation of Rats	J Pharmacol Exp Ther, Vol.85, pp.61-69, 1945
78	Antonova,V.I., Salmina,Z.A.	Maximum Permissible Concentration of Isopropyl Alcohol in Water Bodies with Regard to its actions on Gonads and Progeny	Gig i Sanit, Vol.1, pp. 8-11, 1978
79	Nelson,B.K., Brightwell,W.S., Mackenzie-Taylor,D.R., Khan,A., Burg,J.R., Weigel,W.W.	Teratogenicity of n-Propanol and Isopropanol Administered at High Inhalation Concentrations to Rats	Fd Chem Toxicol, Vol.26, pp.247-254, 1988
80	太田武夫, 遠藤浩, 森修治, 甲田茂樹, 尾瀬裕	エタノールおよびイソプロパノール溶剤使用者の肝機能検査成績	岡大医短紀要, 3, pp.93-970, 1992
81		タンパク素材の市場動向	月間フードケミカル 303号, pp.46-47, 2010年7月 食品化学新聞社