



府食第96号
平成25年2月13日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 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2月28日付け厚生労働省発食安0228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アンモニウムイソバレレート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

アンモニウムイソバレレート

2013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.....	3
○要約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. 評価要請の経緯.....	5
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 遺伝毒性.....	6
(1) アンモニウムイソバレレート.....	6
(2) イソ吉草酸.....	7
2. 反復投与毒性.....	7
(1) アンモニウムイソバレレート.....	7
(2) イソ吉草酸.....	8
3. 発がん性.....	9
4. その他.....	9
5. 摂取量の推定.....	10
(1) アンモニウムイソバレレート.....	10
(2) イソ吉草酸.....	10
6. 安全マージンの算出.....	10
7. 構造クラスに基づく評価.....	10
8. JECFAにおける評価.....	11
III. 食品健康影響評価.....	11
別紙1：香料構造クラス分類（アンモニウム イソバレレート）.....	12
別紙2：略称.....	13

参照..... 14

<審議の経緯>

2011年 2月28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0228第1号）、関係書類の接受
2011年 3月 3日	第369回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 4月26日	第94回添加物専門調査会
2011年 5月31日	第95回添加物専門調査会
2011年 6月 8日	補足資料の提出依頼
2012年 5月23日	補足資料の接受
2012年11月15日	第112回添加物専門調査会
2012年12月17日	第458回食品安全委員会（報告）
2012年12月18日から 2013年 2月13日	2013年1月16日まで 国民からの御意見・情報の募集 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>

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

(2011年9月30日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」（CAS 登録番号：7563-33-9（アンモニウムイソバレレートとして））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、アンモニウムイソバレレート等を被験物質とした遺伝毒性及び反復投与毒性等に関するものである。

本専門調査会としては、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」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、「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）」に基づき、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は構造クラス I に分類され、その安全マージン（2,000～8,000）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（18～95 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）「アンモニウムイソバレレート」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：アンモニウムイソバレレート

英名：Ammonium isovalerate

CAS 登録番号：7563-33-9（参照 1）

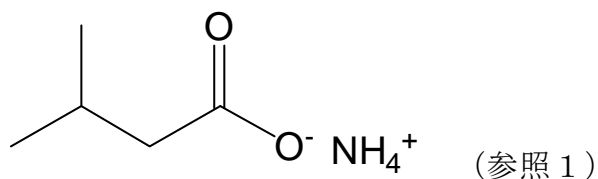
3. 分子式

$C_5H_{13}NO_2$ （参照 1）

4. 分子量

119.16（参照 1）

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

アンモニウムイソバレレートは、食品中に天然に存在することが確認されていない成分であるとされている。（参照 2）

添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」は、欧米において、肉製品、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、清涼飲料、ゼラチン・プリン類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、3）

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、①Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）^①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、主体的に指

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 2 に名称等を示す。

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）「アンモニウムイソバレレート」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、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（最終報告・再訂正版）（平成 15 年 11 月 4 日）」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

アンモニウムイソバレレートはイソ吉草酸とアンモニアの塩であることから、ヒトの体内で解離し、イソ吉草酸とアンモニアを生成すると考えられる。よってここでは、イソ吉草酸に係る知見についても参照することとする。

なお、アンモニアは、ヒトが食品を摂取することにより、消化管内において 1 日当たり十二指腸で 10 mg、結腸で約 3 g 産生されるとされている。産生されたアンモニアはほとんどが吸収された後、門脈循環に入るとされている。健常なヒトではアンモニウムイオンは肝臓で速やかに尿素に変換され、尿中に排泄されるとされている（参照 5）。添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」を摂取することで体内に取り込まれるアンモニアの量は、ヒトにおいて食事から産生されるアンモニアの量の変動の範囲内と考えられ、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられることから、ここではアンモニアに係る知見は参照しなかった。

1. 遺伝毒性

(1) アンモニウムイソバレレート

① 遺伝子突然変異を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告（2006a）によれば、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」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）が実施されており、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 6、7、8）

② 染色体異常を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告（2006b）によれば、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養

細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験(最高用量 1.2 mg/mL(10 mM))が実施されており、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 7、8、9)

(2) イソ吉草酸

評価要請者は、イソ吉草酸について、遺伝毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

以上より、添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」については、OECD等のテストガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」には、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

(1) アンモニウムイソバレレート

厚生労働省委託試験報告(2006c)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)「アンモニウムイソバレレート」(0、0.314、3.14、31.4 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、体重について、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で被験物質投与第3週、第5週、第6週及び第7週に有意な低値が認められたとされている。これについて、試験担当者は、被験物質投与第7週以降に対照群との間に明らかな差は認められていないことから、被験物質投与との関連性はないとしている。眼科学的検査においては、3.14 mg/kg 体重/日投与群及び31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄それぞれ1匹に角膜の限局性混濁(両側性)が認められたとされている。これについて、試験担当者は、試験に用いた動物種に時折観察される変化であることから、被験物質投与との関連性はないとしている。剖検においては、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌1匹に腺胃暗赤色巣が認められたとされている。これについて、試験担当者は、出現状況又は病理組織学的性状から被験物質投与との関連性はないとしている。病理組織学的検査においては、3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄1匹、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄8匹及び雌4匹に胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められたとされている。これについて、試験担当者は、背景データの頻度を逸脱しており、被験物質投与との関連性が疑われるとしている。また、対照群1匹、0.314 mg/kg 体重/日投与群の雄3匹並びに31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄8匹及び雌2匹に胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤が認められたとされている。これについて、試験担当者は、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に認められた変化については、その発現頻度から被験物質投与と

の関連性が疑われるとしている。また、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腺胃のびらんが認められたとされている。これについて、試験担当者は、背景データにもみられる頻度であるが、被験物質投与の影響を否定する根拠がないことから、被験物質投与との関連性が疑われるとしている。上述の胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められた雌 4 匹と腺胃のびらんが認められた雌 1 匹は別の動物であったとしている。そのほか、一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量において、被験物質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、雄については、3.14 mg/kg 体重/日以上投与群に認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成を考慮して 0.314 mg/kg 体重/日、雌については、31.4 mg/kg 体重/日投与群に認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成及び胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤を考慮して 3.14 mg/kg 体重/日としている（参照 7、8、10、11）。本専門調査会としては、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた体重の低値については、被験物質投与第 7 週以降に対象群との間に明らかな差が認められていないことに加え、用量依存性が認められないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。31.4 mg/kg 体重/日の雌で認められた腺胃のびらんについては背景データの範囲内であることから、偶発的な変化であると判断した。また、31.4 mg/kg 体重/日の雌雄の投与群でみられた粘膜下組織の細胞浸潤については、被験物質投与との関連性が否定できないと判断した。3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 匹及び雌 4 匹で認められた胃の境界縁の扁平上皮過形成については、3.14 mg/kg 体重/日の雄 1 匹については、背景データの範囲内であることから偶発的な変化であると判断し、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 匹及び雌 4 匹については、被験物質投与との関連性が否定できないと判断した。以上より、本専門調査会としては、本試験における胃の境界縁の扁平上皮過形成及び胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤に係る NOAEL を、雌雄ともに 3.14 mg/kg 体重/日と考えた。

(2) イソ吉草酸

Oser (1957) の報告によれば、27～29 日齢のラット（各群雄 11 匹、雌 12 匹）に対照群のほか、イソ吉草酸／ぎ酸アミル／酢酸アミル／プロピオン酸アミル／酪酸アミル／イソ吉草酸アミルの混合物（イソ吉草酸として 0、25 ppm；雄 0、5.1 mg/kg 体重/日、雌 0、5.9 mg/kg 体重/日）を 12 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、対照群の雌 1 匹及び投与群の雄 1 匹が死亡したが、剖検の結果から呼吸器系の疾患によるものであったとされている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査（血色素）、尿検査（ブドウ糖及びアルブミン）及び器官重量（肝臓及び腎臓）において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている（参照 12）。

本専門調査会としても、本試験において被験物質投与に関連した変化は認められないものと判断した。

Amoore ら (1978) の報告によれば、4 週齢の SD ラット (各群雄 5~6 匹) にイソ吉草酸 (0、5%) を 90 日間混餌反復投与する試験が実施されている。その結果、血液学的検査において、血色素の低下が認められたとされている。尿検査においては、pH の増加が認められたとされている。これについて Amoore らは、多量のナトリウム摂取により、過剰なナトリウムが尿に排泄されるために緩衝能を変化させたためとしている。そのほか、体重、摂餌量、血液生化学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかったとされている。Amoore らは、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 5% としている。(参照 1 3) 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を、5% (2,500 mg/kg 体重/日²⁾) と考えた。

3. 発がん性

評価要請者は、アンモニウムイソバレレート及びイソ吉草酸について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (国際癌研究機関 (IARC)、欧州化学品局 (ECB)、米国環境保護庁 (EPA) 及び米国国家毒性プログラム (NTP)) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 1)

4. その他

評価要請者は、アンモニウムイソバレレートについて、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。また、評価要請者は、イソ吉草酸について、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

イソ吉草酸について、ほ乳動物を用いた生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

BIBRA (1988) における引用によれば、Epstein (1977) は、ヒト 31 例にイソ吉草酸 1% 含有ワセリンを用いて、連続 48 時間パッチテストを合計 5 回行い、その後 10~14 日間後に再度 48 時間のパッチテストを行う試験が実施され

² JECFA で用いられている換算値 (IPCS: EHC70) を用いて摂餌量を推定。

動物種	最終体重 (g)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット (老)	400	20	50

ている。その結果、局所反応はなかったとされている。(参照 1 4)

5. 摂取量の推定

(1) アンモニウムイソバレレート

添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」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 Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による1975年の米国³⁾及び1995年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ95 µg 及び18 µg である(参照3、15、16、17)。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18)ことから、我が国での添加物(香料)「アンモニウムイソバレレート」の推定摂取量は、およそ18 µg から95 µg までの範囲になると推定される。

(2) イソ吉草酸

添加物(香料)「イソバレリック アシド」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年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ279 µg 及び476 µg である(参照16、19、20)。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としてのイソ吉草酸の年間摂取量(160,833 kg/総人口/年)(参照21)は、1995年の添加物(香料)「イソバレリック アシド」としての年間使用量の約80倍であると推定される。

一方、我が国における生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「イソバレリック アシド」の PCTT 法による2005年の一人一日当たりの推定摂取量は159 µg であるとされている。(参照22)

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 3.14 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(18~95 µg/人/日)を体重50 kg で割ることで算出される推定摂取量(0.0004~0.002 mg/kg 体重/日)とを比較し、安全マージン2,000~8,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

「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、ア

³⁾ JECFA の評価で参照されている1975年、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435 kg、13 kg、177 kg及び118 kg であるとされており、これらを基にPCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、95 µg、3 µg、34 µg及び16 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1975年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

アンモニウムイソバレレートは構造クラス I に分類される。本物質の体内動態についての直接的な知見はないが、本物質はイソ吉草酸とアンモニアの塩であることから、体内でイソ吉草酸とアンモニアに解離すると考えられる。生成したイソ吉草酸は、コレステロールや脂肪酸の合成に用いられるか、又は β 酸化を受けて最終的に水と二酸化炭素に分解されると推定される。(参照 1、15、20、23)

Bergen ら (1982) の報告によれば、ラット肝臓から調製したミトコンドリアにおいて、高濃度のイソ吉草酸 (1.19 mM) 前処置 (5 分間) はグルタミン酸、 α -ケトグルタル酸又はコハク酸を基質とした state 3 の酸素消費を抑制し、state 4 の酸素消費をわずかに促進したとされている。(参照 24)

Hine & Tanaka (1984) の報告によれば、先天的ロイシン代謝障害を有する患者の尿より、イソ吉草酸グリシン抱合体、イソ吉草酸グルクロン酸抱合体及び 3-ヒドロキシイソ吉草酸が検出されたとされている。(参照 25)

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」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 (16~18 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) 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に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 15)

III. 食品健康影響評価

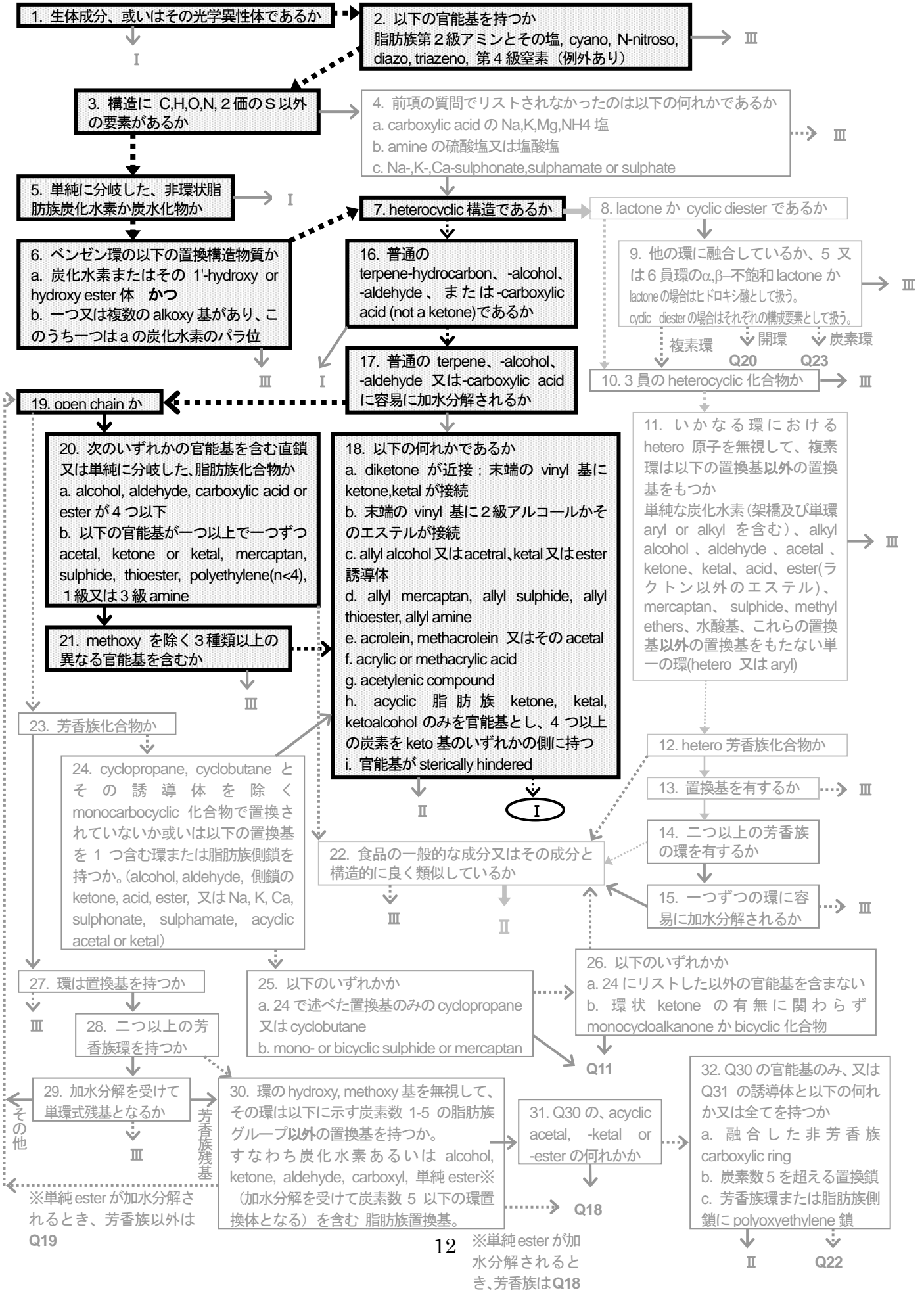
本専門調査会としては、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」は構造クラス I に分類され、その安全マージン (2,000~8,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (18~95 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「アンモニウムイソバレレート」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る。

別紙：香料構造クラス分類（アンモニウムイソバレート）

YES : → , NO :→

START



※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

12 ※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

<別紙2：略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究 機関
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
PCTT	Per Capita intake Times Ten

<参照>

- 1 アンモニウムイソバレレート の概要 (要請者作成資料).
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.3, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Apr. 2011). (未公表)
- 3 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material information on Ammonium isovalerate (website accessed in Apr. 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 European Food Safety Authority (EFSA): Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 46 (FGE.46): Ammonia and two ammonium salts from chemical group 30, adopted on 6 March 2008. The EFSA Journal 2009; *ON-955*: 1, 5, 14, 15, 23 and 24.
- 6 (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 アンモニウムイソバレレートの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験) . 2006a
- 7 Penta Manufacturing Company, Certificate of analysis(Ammonium Isovalerate lot No. 85725) 14 February 2006.
- 8 被験物質アンモニウムイソバレレートの確認結果 (要請者作成資料).
- 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 アンモニウムイソバレレートのは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) . 2006b
- 10 (株)ボゾリサーチセンター, 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-ラットによるアンモニウムイソバレレートの 90 日間反復強制経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験) . 2006c
- 11 アンモニウムイソバレレートの食品健康影響評価に係る補足資料 (要請者作成資料)
- 12 Oser BL: Toxicological screening of Components of Food Flavors Class II. Amyl Esters of Allphatic Acids. Reputed by Food Reserch Laboratories.,

The Trubek Laboratories. Inc., East Rutherford, New Jersey, USA, 1957

- ^{1 3} Amoores JE, Gumbann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavor: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants, *Chem Senses* 1978; 3(3): 307-17
- ^{1 4} BIBRA Information Services Ltd. (ed.), Toxicity Profile, Isovaleric acid and its common salts, 1988
- ^{1 5} 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 6} 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, 12-4 and p.11, 157 of Appendix 2.
- ^{1 7} 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 p.37 of Appendix I.
- ^{1 8} 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 9} RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material information on Isovaleric acid (website accessed in Apr. 2011). (未公表)
- ^{2 0} Saturated aliphatic acyclic branched-chain primary alcohols, aldehydes, and acids. In WHO (ed.), Food Additives Series: 40, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Roma, 17-26 June 1997 , WHO, Geneva, 1998.
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

-
- ^{2 1} Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- ^{2 2} 長谷川徳次郎（日本香料工業会）：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・摂取量に関わる調査研究（第2回使用量実態調査）（調査対象期間：2005年1月～12月）．佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」），平成18年度分担研究報告書「食品添加物規格、生産量統計の国際比較及び香料規格に関する調査研究」，2007年3月
参考： <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- ^{2 3} アンモニウムイソバレレート の構造クラス（要請者作成資料）．
- ^{2 4} Bergen BJ, Stumpf DA, Haas R, Parks JK, and Eguren LA: A mechanism of toxicity of isovaleric acid in rat liver mitochondria. *Biochem Med* 1982; 27(2): 154-60
- ^{2 5} Hine DG and Tanaka K: The identification and the excretion pattern of isovaleryl glucuronide in the urine of patients with isovaleric acidemia. *Pediatr Res* 1984; 18(6): 508-12

アンモニウムイソバレレート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24年12月18日～平成25年1月16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>1. 当該合成化学物質の最も基本的性状は、当該物質は揮発性物質です。</p> <p>2. 従って、変異原性試験において、試験管内濃度は変化した濃度状況での試験なのか、GLP上、試験の成立に対し懸念を表明せざるをえません。古い文献において、GLPで行われた試験なのか。もし、そうであれば当該物質の揮発性に配慮した試験だったのか確認を有すると思います。過去の揮発性化学物質の変異原性試験において、揮発性に考慮した変異原性試験した結果、陽性に転じた事例が多々存在します。揮発性物質の変異原性試験に経験豊富な試験機関で再試験が必要なのではないでしょうか。</p> <p>3. 上記と同様に、反復経口試験もGLP上からすると、投与した濃度をどのようにして確認したのか問題提起されております。</p> <p>4. 寧ろ28日間反復吸入毒性で確認試験をすべきと考えます。</p> <p>5. 国民の健康を守る行政側としては、当該合成揮発性物質に対し、慎重な判断をして下さい。</p>	<p>遺伝毒性の評価に用いた厚生労働省委託試験報告（2006a、b）によれば、微生物を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験は、GLPを遵守して実施されたものであり、被験物質液は調製後速やかに使用されたものとされています。また、アンモニウムイソバレレートに関する国内外の文献を精査した結果、遺伝毒性が陽性のものは認められませんでした。</p> <p>また、反復投与毒性の評価に用いた厚生労働省委託試験報告（2006a、c）によれば、90日間反復強制経口投与試験は、ガイドライン等に準拠して実施されたものであり、被験物質液は調製後7日以内に使用され、投与第1週と第13週の投与に用いる被験物質液の濃度確認を行ったところ、いずれも適正濃度であることが確認されたとされています。</p> <p>いずれにせよ、評価書案に記載のとおり、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」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及び反復投与毒性は認められないものと考えており、これらについて再試験の必要はないと判断しました。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>本品目のような添加物（香料）への曝露については、吸入によるものも皆無とはいえませんが、経口摂取による消化管を通じたものが大部分を占めると考えられることから、当該品目の安全性について経口投与における知見を基に安全性評価を行っています。なお、国際的にも、添加物（香料）の安全性評価は、経口投与での知見を基に行われています。</p>