

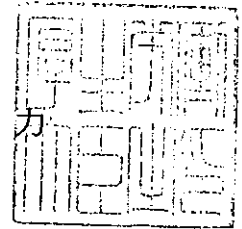
厚生労働省発食安第0407004号

平成16年4月7日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村伸正 殿

厚生労働大臣 坂口



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

イソブタノールの食品添加物としての指定の可否について

イソブタノールを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

1. はじめに

イソブタノールは果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれているほか、酒類やパン類等の加工食品にも一般に含まれている成分である¹⁾。欧米では清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

2. 背景等

厚生労働省は、平成14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、国が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。今般この条件に該当する香料の成分として、イソブタノールについて評価資料がまとまったことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成15年11月21日、関係書類を接受）。

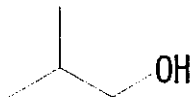
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：イソブタノール

英名：Isobutyl alcohol, Isobutanol

構造式：



化学式：C₄H₁₀O

分子量：74.1

CAS 番号：78-83-1

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, WP2uvrA、最高用量 5 mg/plate^{2), 3)}及びチャイニーズ・ハムスターCHL/IU細胞を用いた染色体異常試験（最高用量 0.74 mg/ml⁴⁾は、S9mixの有無にかかわらず陰性であった^{2), 3)}。

ラットへの胃内投与(用量は 1/5 LD₅₀ に相当)による骨髓細胞染色体異常 (polyploid, gap, aberration) が報告されている⁵⁾が、その詳細が報告されておらず、その実験方法及び結果の解釈には不備があると考えられるので評価の対象とすることはできないとされている。

in vivo の評価可能なデータはないが、得られたデータから本物質の遺伝毒性については、特段問題はないと判断される。

(2) 反復投与

Wistar 系雌雄ラットへの3ヶ月間反復投与試験（飲用水中0、1,000、4,000、16,000 ppm）において、16,000 ppm 投与群の雄で精巣萎縮が観察され、また精細管の変性（tubular degeneration）とライディッヒ細胞の過形成が報告されたが、対照群においても散見された変化であることから、本物質とはほぼ関係のない影響であると結論づけられている^{6), 7)}。無毒性量（NOAEL）は16,000 ppm（1,450 mg/kg 体重/日）と推定されている。

CD(SD)BR ラットへの13週間反復経口投与試験（0、100、316、1,000 mg/kg 体重/日）において、1,000 mg/kg 体重/日投与群に運動失調が観察された^{8), 9)}。NOAELは316 mg/kg 体重/日とされている。

(3) 発がん性

ラットへの経口投与試験（0.2 ml/kg (160 mg/kg 体重)、週2回）で発がん性に言及する報告がある¹⁰⁾が、詳細が不明であり、かつ、コントロール群のデータや生存期間等からみて、発がん性の懸念を惹起するものではないと考えられるとされている。JECFAにおいて、本試験のデータは非常に限られており、発がん性の評価には用いることができないとされている¹¹⁾。International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

5. 摂取量の推定

本物質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法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ290 µg 及び530 µg⁷⁾。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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¹²⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ290 µg から530 µg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の600倍との報告もある¹³⁾。

6. 安全マージンの算出

13週間反復投与試験のNOAEL 316 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（290～530 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される推定摂取量（0.0058～0.011 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン28,727～54,483が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質の代謝産物は生体成分であり、それらは二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出されることから、クラスIに分類される⁷⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式分岐鎖一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス I に分類されている。想定される推定摂取量 (290~530 µg/ヒト/日) は、クラス I の摂取許容量 (1,800 µg/ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている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

本物質は、クラス I に分類され、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、13 週間反復投与試験の無毒性量から計算した安全マージン (28,727~54,483) は、適切な安全マージン 1,000 を大幅に上回り、想定される推定摂取量 (290~530 µg/ヒト/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を超えていない。

10. 評価結果

イソブタノールを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と評価した。

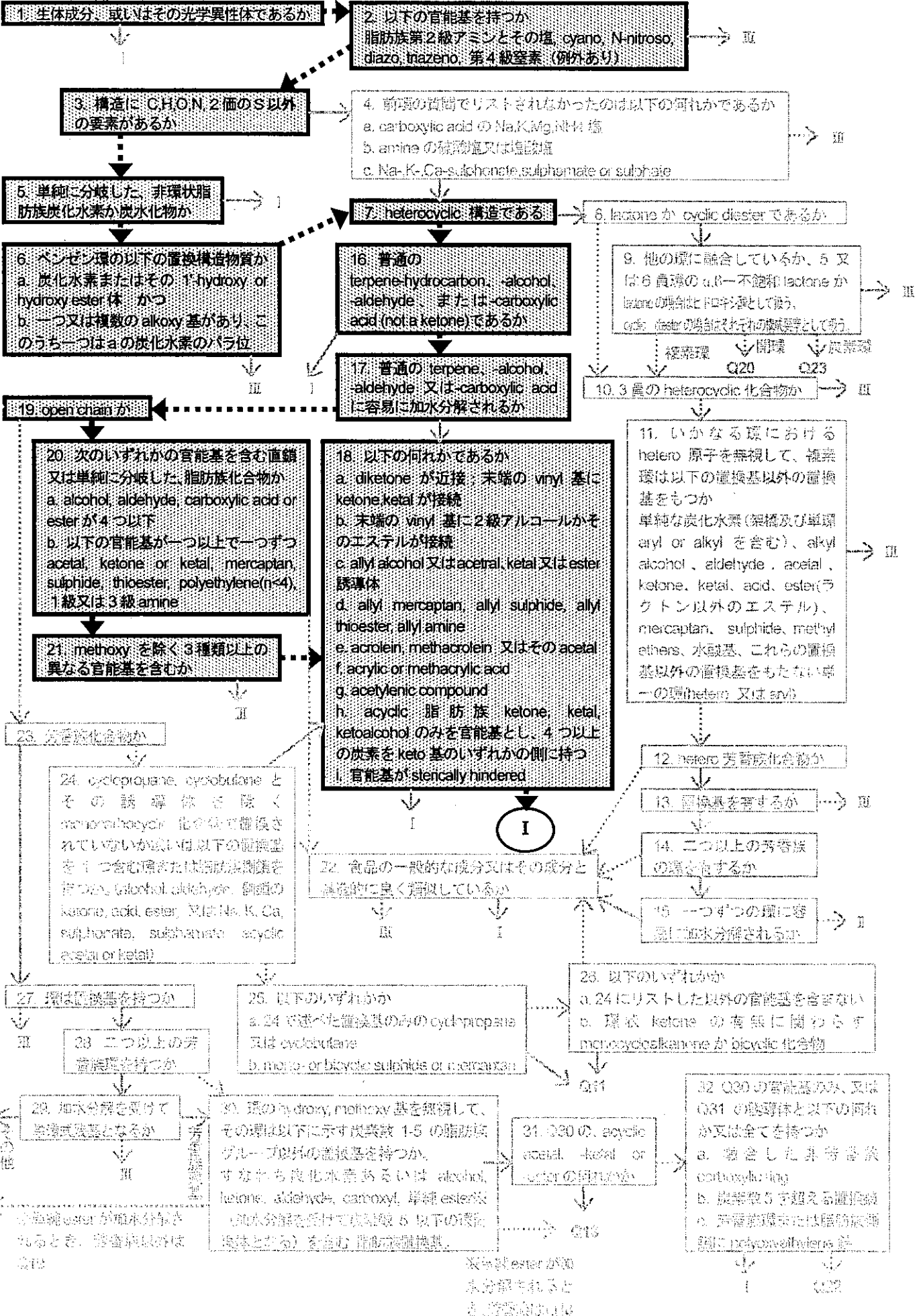
【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. by L.M.Nijssen et al. 7th ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environ. Mol. Mutagen.* (1988) 11(supp.12): 1-158.
- 3) Shimizu H, Takemura N, Goto S, Matsushita H. The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health.* (1985) 27: 400-419.
- 4) イソブタノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所 (2004 年)
- 5) Barilyak IR, Kozachuk SY. Investigation of the cytogenetic effect of a number of monohydric alcohols on rat bone marrow cells. *Cytol. Genet.* (1988) 22: 51-54.
- 6) Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K, Klimisch HJ. Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* (1997) 16: 722-726.
- 7) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40 (1998).
- 8) U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System : Isobutyl alcohol.
- 9) Tomplins EC. Rat oral subchronic toxicity study final report. isobutyl alcohol. (1987) Toxicity research laboratories. TRL study #032-002.
- 10) Gibel W, Lohs Kh, Wildner GP. Experimental study on carcinogenic activity of propanol-1, 2-methylpropanol-1, 3-methylbutanol-1. *Arch. Geschwulstforsch.* (1975) 45: 19-24.
- 11) 第 25 回 JECFA WHO Food Additives Series 16 (1981).
- 12) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 13) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.

香料構造クラス分類 (イソブタノール)

YES : → , NO :→

START



イソブタノールの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

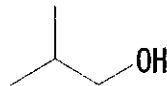
1. 品目名：イソブタノール

isobutanol

別名：2-methyl-1-propanol

[CAS 番号：78-83-1]

2. 構造式、分子式及び分子量

分子式及び分子量 C₄H₁₀O 74.12

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソブタノールは果物や野菜などの香気成分として食品に天然に含まれているほか、酒類やパン類等の加工食品にも一般に含まれている成分である。欧米では清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果（案）

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成15年11月21日付厚生労働省発食安第1121002号により食品安全委員会あて意見を求めたイソブタノールに係る食品健康影響評価については、平成16年3月24日の添加物専門調査会の議論により、以下の評価結果（案）が提案されている。

評価結果（案）：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。

6. 摂取量の推定

本物質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法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ290 μ g及び530 μ g。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ290 μ gから530 μ gの範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の600倍との報告もある。

7. 使用基準案

食品安全委員会において、香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

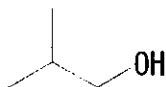
8. 成分規格案

平成16年4月8日の添加物部会において、一般試験法の16. 香料試験法に「9. 香料化合物のガスクロマトグラフ法」を追加することとされたことなどを踏まえ、別紙のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別添のとおり。)

イソブタノール

(別紙)

Isobutanol



C₄H₁₀O [78-83-1]
2-methyl-1-propanol

分子量 74.12

含 量 本品は、イソブタノール (C₄H₁₀O) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無色の透明な液体で、特有なにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル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 $n_D^{20}=1.392\sim 1.398$
(2) 比重 0.799~0.801 (25°C)
(3) 酸価 2.0 以下 (香料試験法)

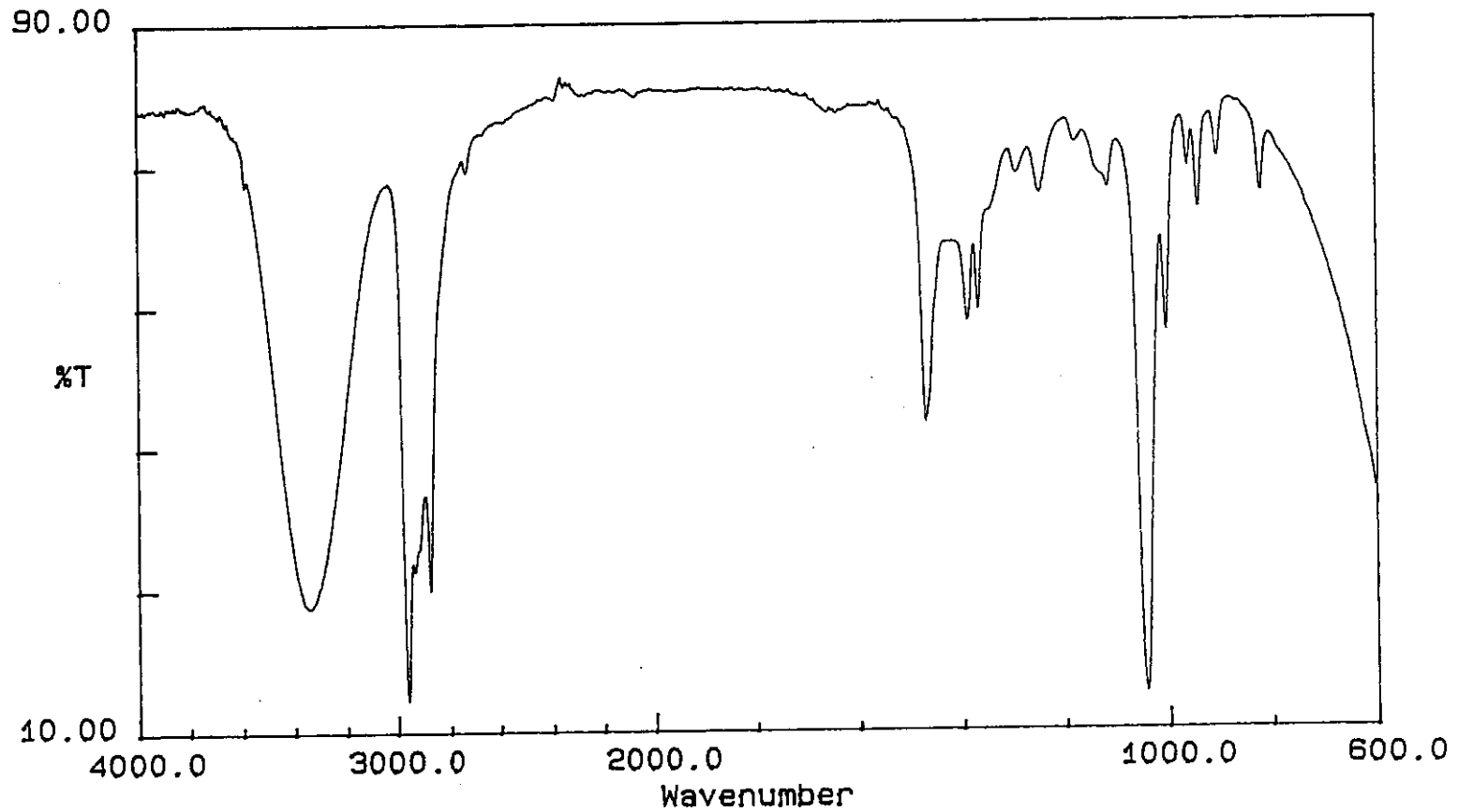
定 量 法

本品を香料試験法のガスクロマトグラフ法の第1法 操作条件(2)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル

JASCO FT/IR-5300

Date : 04/04/16 17:07
File Name :
Sample Name : 2ME-1-PROPANOL
Resolution : 4
Scans : 16
Gain : 2
Apodization : CS



(参考)

9. 香料化合物のガスクロマトグラフ法

装置

一般試験法7のガスクロマトグラフ法に準拠する。

操作法

一般試験法7のガスクロマトグラフ法に準拠し、別に規定するもののほか、次の方法による。なお、香料化合物が固体の場合、別に規定する溶媒に溶解した後、同様に操作する。

第1法 面積百分率法

この方法は、保存により不揮発成分等を生成せず、すべての成分がクロマトグラム上で分離することが明らかな香料化合物に用いる。試料注入後、0~40分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を100とし、それに対する香料成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。ただし、香料化合物が固体で溶媒に溶解する場合は、別に、溶媒により同様に試験を行い、溶媒由来のピークを確認後、溶媒由来のピークを除いたピーク面積の総和を100とする。

操作条件(1)

沸点が150°C以上の香料化合物に適用する。

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径0.25~0.53mm、長さ30m~60mのケイ酸ガラス製の細管に、ジメチルポリシロキサン(非極性カラム)またはポリエチレングリコール(極性カラム)を0.25~1 μmの厚さで被覆したもの。

カラム温度: 50°Cから毎分5°Cで昇温し、230°Cに到達後4分間保持する。

注入口温度 225~275°C

検出器温度 250~300°C

注入方式 スプリット30:1~250:1。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス：ヘリウムまたは窒素を用いる。被検香料化合物のピークの保持時間が5～20分の間になるように流量を調整する。

操作条件(2)

沸点が150℃未満の香料化合物に適用する。

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.25～0.53mm、長さ 30m～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ジメチルポリシロキサン（非極性カラム）またはポリエチレングリコール（極性カラム）を 0.25～1 μm の厚さで被覆したものを。

カラム温度：50℃で5分間保持した後、毎分5℃で、230℃まで昇温する。

注入口温度 125～175℃

検出器温度 250～300℃

注入方式 スプリット 30:1～250:1。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス：ヘリウムまたは窒素を用いる。被検香料化合物のピークの保持時間が5～20分の間になるように流量を調整する。

第二法 内標準法

この方法は、保存により不揮発成分等が生成し、クロマトグラム上に分離しない成分を含有する香料化合物に用いる。一点検量による内標準法であり、被検香料化合物になるべく近い保持時間を持ち、いずれのピークとも完全に分離する安定な物質を内標準物質とする。別に規定するもののほか、以下の方法による。被検香料化合物と内標準物質を、ピーク面積比がほぼ等しくなるように、それぞれ約 T_1 g 及び約 S_1 g を精密に量り、混合して試料溶液とする。別に、標準被検香料化合物と内標準物質を、同様にしてピーク面積比がほぼ等しくなるように、それぞれの約 T_2 g 及び約 S_2 g を精密に量り、混合して標準溶液とする。いずれの採取量も、試料溶液、標準溶液により得られるピーク面積値が、それぞれの検量線の直線性が得られる範囲内となるようにに設定する。試料溶液と標準溶液の適量を正確に量り、ガスクロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する、被検香料化合物のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求

め、標準被検香料化合物の含量を A% とするとき、次式により被検香料化合物の含量を求める。

$$\text{被検香料化合物の含量} = \frac{T_2 \times A}{T_1} \times \frac{S_1}{S_2} \times \frac{Q_T}{Q_S} \quad (\%)$$

通例、標準溶液の規定量を繰り返し注入し、得られたそれぞれのクロマトグラムから、内標準物質のピーク面積又はピーク高さに対する標準被検香料化合物のピーク面積又はピーク高さの比を求め、その相対標準偏差（変動係数）を求めて再現性を確かめる。

操作条件は、第一法と同様に、沸点が 150°C 以上の香料化合物では、操作条件 (1) に、沸点が 150°C 未満の香料化合物では、操作条件 (2) に従って試験を行う。

(別添)

イソブタノール規格設定の根拠

含量

JECFA、FCC での規格値はいずれも 98.0%以上としている。そこで、本規格案は「イソブタノール含量 98.0%以上」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値は 99.0%であった。

性状

JECFA、FCC いずれも「無色透明な液体」を規格としている。本品は特有の香気を持つことから、本規格案は「無色透明な液体で、特有なにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA、FCC いずれも確認試験を IR としていることから、本規格は IR による確認法とした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA の規格値は 1.392~1.398 (20℃) であるが、FCC では規格を定めていない。そこで、本規格案は JECFA 規格値と同じ「1.392~1.398 (20℃)」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値も 1.392~1.398 (20℃) であった。
- (2) 比重 JECFA 規格、FCC 規格とも規格値を 0.799~0.801 (25℃) としている。そこで、本規格案は JECFA 規格と同じ「0.799~0.801 (25℃)」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値は 0.799~0.801 (25℃) であった。
- (3) 酸価 JECFA 規格、FCC 規格ともに規格値を 2.0 としている。そこで、本規格案は JECFA 規格と同じ「2.0」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値も 2.0 であった。

定量法

JECFA、FCC の規格ではいずれも GC 試験法により含量測定を行っている。また香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及し、実務的には測定機器を含めた測定環境に問題が無いことなどから、本規格案は GC 法とした。

イソブタノールは、香料試験法の 9. ガスクロマトグラフ法の第 1 法 操作条件(2)により定量する。

沸点

規格項目「沸点」は設定しない。

一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の沸点溜分を得たものであり、その品質管理は官能検査や GC 法により実施されるため、沸点は香料化合物の品質規格管理項目として重要でなく、規格には「沸点」は設定しないこととした。

(参考)

これまでの経緯

平成 15 年 11 月 21 日	厚生労働大臣から食品安全委員会会長あてに食品添加物指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成 15 年 11 月 27 日	第 21 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 16 年 3 月 24 日	第 6 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 4 月 15 日	第 41 回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会において国民からの意見聴取開始
平成 16 年 4 月 23 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
鈴木 久乃	日本栄養士会会長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康・栄養調査研究部長
四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)