

イソアミルアルコールの新規指定の可否について

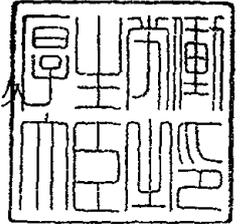


厚生労働省発食安第0121001号

平成17年1月21日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久



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

ヒドロキシプロピルセルロース、アミルアルコール、イソアミルアルコール及び2,3,5-トリメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について

イソアミルアルコ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

イソアミルアルコールはラム酒又はウイスキー様の香気を有し、果実、野菜、乳製品、酒類等の食品に天然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。今般香料の成分として、イソアミルアルコ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16年11月5日、関係書類を接受）。

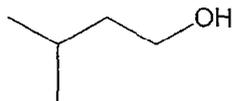
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：イソアミルアルコール

英名：Isoamyl alcohol, 3-Methylbutanol

構造式：



化学式：C₅H₁₂O

分子量：88.15

CAS 番号：123-51-3

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate）において、S9mixの有無にかかわらず陰性であった²⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.90 mg/mL、±S9mixの6時間及び−S9mixの24時間連続処理）の結果は陰性であった³⁾。

ICR雄マウスを用いた*in vivo*小核試験（500、1,000、2,000 mg/kg体重/日）において、小核の誘発は認められなかった⁴⁾。

標準的な組み合わせの遺伝毒性試験において全て陰性であることから、特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与

雌雄 Ash/CSE ラット（各群 15 匹）への強制経口投与による 17 週間反復投与試験（0、150、500、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）において、高用量群の雄では有意な体重増加抑制が観察されたが、試験の全期間を通じては 10%未満の減少であった。血液検査、尿検査、臓器重量測定、病理組織学的検査において、投与における影響は認められなかった⁵⁾。著者らは、本試験における無毒性量（no-untoward-effect level）は 1,000 mg/kg 体重/日としているが、高用量群における体重増加抑制を考慮し、無毒性量（NOAEL）は 500 mg/kg 体重/日と考えられる。

雌雄 Wistar アルビノラット（各群 20 匹）への飲水投与による 53～56 週間反復投与試験（最大 2,000 mg/kg 体重/日）において、明らかな異常は認められなかった⁶⁾。

Wistar ラット（雌雄各 10 匹）への飲水投与による 90 日間反復投与試験（0、1,000、4,000、16,000 ppm）において、16,000 ppm 投与群の雄で赤血球数のわずかな増加並びに平均血球容積及び平均ヘモグロビン量のわずかな減少がみられた⁷⁾。4,000 ppm 投与群の雄で認められた赤血球数の変化は、その他の関連するパラメータの変動を伴うものではないことから、NOAEL は、雄で 4,000 ppm（295 mg/kg 体重/日）、雌で 16,000 ppm（1,431 mg/kg 体重/日）と考えられる。

(3) 発がん性

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。

なお、本物質に関しては、ラットへの経口投与試験（0.1 mL/kg（80 mg/kg 体重）、週 2 回）で悪性腫瘍の発生が報告されている場合もある^{8), 9), 10)}が、発生部位が一定でなく散発的であり、定量・定性的にも不正確な試験であって、この物質の発がん性を評価するのに適した方法とは言えないとされている。

(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 法による 1995 年の使用量調査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 2,194 μg 及び 1,581 μg ^{11), 12)}。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¹³⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 1,581 から 2,194 μg の範囲にあると想定される。なお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 95 倍であるとの報告がある¹⁴⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の雄の NOAEL 295 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（1,581～2,194 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（0.0316～0.0439 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 6,720～9,335 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排出される¹¹⁾ことから、構造クラス I に分類される。

8. JECFA における評価

JECFA では、1996 年にイソアミルアルコール及び関連エステル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 (1,185~1,566 µg/ヒト/日*) は、クラス I の摂取許容値 (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¹¹⁾。

* JECFA における評価に用いられた推定摂取量

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、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る。また、クラス I に分類され、安全マージン (6,720~9,335) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回る。想定される推定摂取量 (1,581~2,194 µg/ヒト/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を上回る可能性がある。

10. その他

本物質の代謝過程においては、アルコール脱水素酵素及びアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) が関与しており¹¹⁾、特に ALDH については遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が知られている¹⁵⁾。日本人では、ALDH II 型欠損のヒトが多いことが知られているが、別の酵素が補完的に働くことも報告されており、遺伝的な背景の違いを考慮しても、ヒトにおいて適応可能な代謝経路が存在すると考えられる。

11. 評価結果

イソアミルアルコールは、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る。本物質の想定される推定摂取量は、クラス I の摂取許容値を超える可能性があるが、安全マージンは 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回っていること、本物質は幅広い食品にもともと存在する成分であり、食事から日常的に摂取しているものと考えられ、その摂取量は意図的に添加される本物質の摂取量よりかなり多いと想定される情報もあること、並びにヒトにおいて明確な代謝経路が存在しており、体内で速やかに生体成分と同一物質に代謝されることなどから総合的に判断し、イソアミルアルコ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】

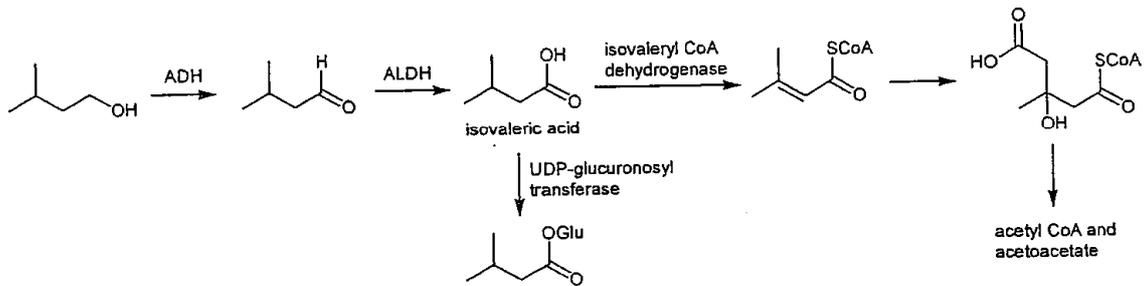
- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) イソアミルアルコールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財) 食品薬品安全センタ

一 秦野研究所（厚生労働省委託試験）

- 3) イソアミルアルコ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 (2004) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所（厚生労働省委託試験）
- 4) イソアミルアルコールのマウスを用いる小核試験 (2004) (財) 食品薬品安全センター秦野研究所（厚生労働省委託試験）
- 5) Carpanini FMB, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gangolli SD. Short-term toxicity of isoamyl alcohol in rats. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1973) 11: 713-724.
- 6) Johannsen E, Purchase IFH. Kaffircorn malting and brewing studies. XXI: The effect of the fusel oils of Bantu beer on rat liver. *S. Afr. Med. J.* (1969) 43: 326-328.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Synder R. (ed.) Ethyl browning's toxicity and metabolism of industrial solvents. Second edition. Vol. 3 Alcohol and esters. New York, Elsevier, 125 (1992).
- 10) American conference of governmental industrial hygienists, Inc. Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6th ed. Vol. I, II, III. Cincinnati OH: ACGIH, 812 (1991).
- 11) 第46回 JECFA 資料、Drafted by FEMA, Unpublished. (非公表)
- 12) RIFM/FEMA database, Material information on isoamyl alcohol. (非公表)
- 13) 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
- 14) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 15) Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1984) 81: 258-261.

(参考) ほ乳類におけるイソアミルアルコールの代謝経路¹¹⁾

イソアミルアルコールは速やかにイソ吉草酸（ヒトのロイシン代謝における中間代謝物）に酸化され、ロイシンの代謝経路及びトリカルボン酸回路（TCA サイクル）を経て、二酸化炭素に完全に代謝される。



ADH : アルコール脱水素酵素

ALDH : アルデヒド脱水素酵素

isovaleryl CoA dehydrogenase : 吉草酸 CoA 脱水素酵素

UDP-glucuronosyl transferase : UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ

Glu : グルクロン酸

acetyl CoA : アセチル CoA

acetoacetate : アセト酢酸

イソアミルアルコールの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

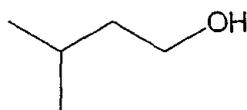
1. 品目名：イソアミルアルコール

Isoamyl alcohol

別名：3-Methylbutanol

[CAS 番号：123-51-3]

2. 構造式、分子式及び分子量

分子式及び分子量 $C_5H_{12}O$ 88.15

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソアミルアルコールは、ラム酒又はウイスキー様の香気を有し、果実、野菜、乳製品、酒類等の食品に天然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に添加されている。

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16年11月5日付け厚生労働省発食安第1105001号により食品安全委員会あて意見を求めたイソアミルアルコールに係る食品健康影響評価については、平成17年1月14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

上記の食品安全委員会の評価結果（案）によると次のとおりである。

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法による1995年の使用量調査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、2,194 μg 及び1,581 μg 。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1,581 から2,194 μg の範囲にあると想定される。なお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95倍であるとの報告がある。

7. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

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。

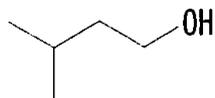
(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2 のとおり。)

(別紙1)

イソアミルアルコール

Isoamylalcohol



$C_5H_{12}O$

分子量 88.15

3-Methyl-1-butanol [123-51-3]

含 量 本品は、イソアミルアルコール ($C_5H_{12}O$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

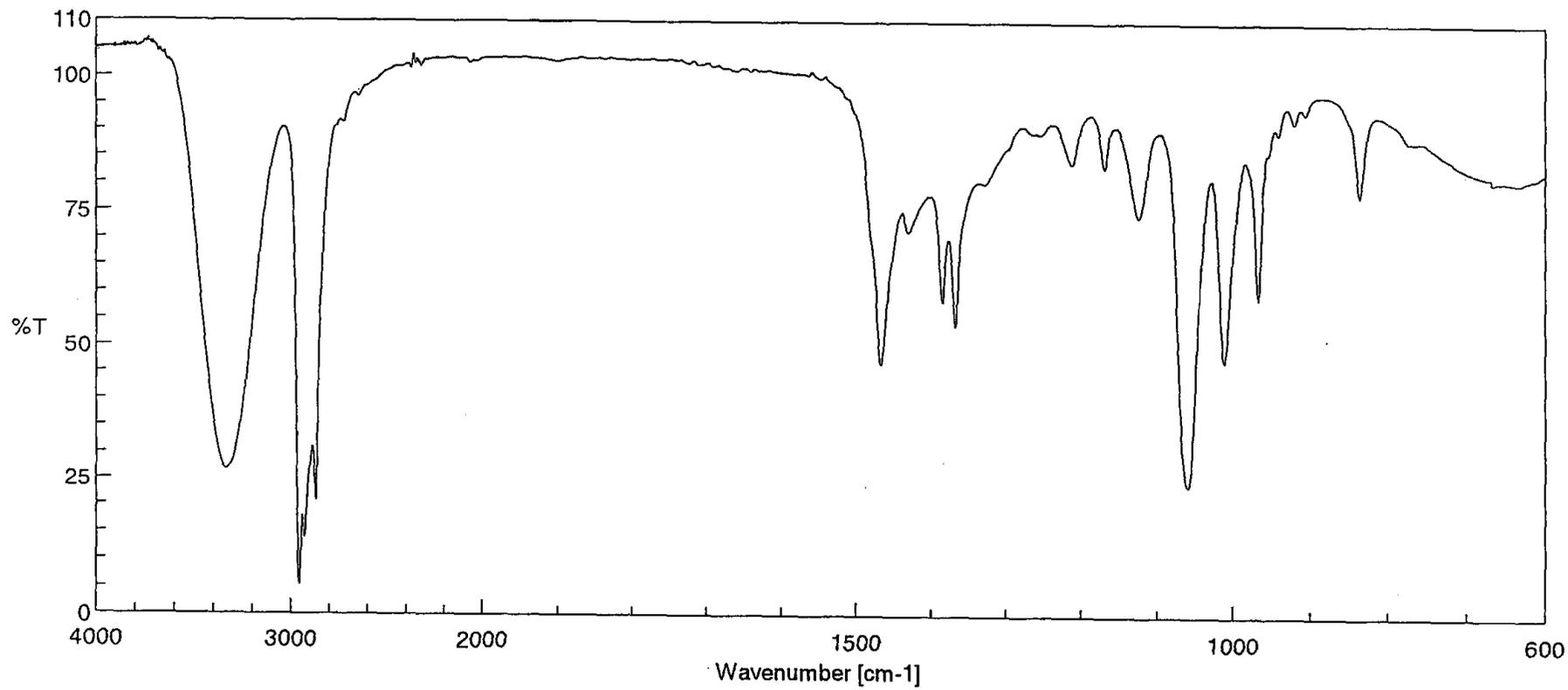
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20}=1.404\sim1.410$

(2) 比重 0.806～0.813 (25℃)

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。

参照赤外吸収スペクトル (イソアミルアルコール)



イソアミルアルコール規格設定の根拠

含量

JECFA、FCCとも規格値を98.0%以上としている。そこで、本規格案は「イソアミルアルコール含量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%以上であった。

性状

JECFA、FCCいずれも「無色～淡黄色の透明な液体」を規格としている。本品は特有の香りを持つところから本規格案としては「無色～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFAでは確認試験にIRを採用しているが、FCCでは規格がない。本規格案はIRによる確認法とした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA、FCCいずれも規格値を1.405～1.410(20℃)としている。一方、米国での流通品1例の規格値は1.404～1.408(20℃)であったことから、本規格案は「1.404～1.410(20℃)」とした。
- (2) 比重 JECFA、FCCいずれも規格値を0.807～0.813(25℃)としている。一方国内メーカー2社の規格値ではそれぞれ0.808～0.813(20℃)、0.806～0.810(20℃)とあることから、本規格案は「0.806～0.813(25℃)」とした。

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装置が広く普及しており、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でもGC法を採用することとした。

イソアミルアルコールは、香料試験法の9.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。

(参考)

これまでの経緯

| | |
|-------------------|---|
| 平成 16 年 11 月 5 日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員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 16 年 11 月 11 日 | 第 69 回食品安全委員会 (依頼事項説明) |
| 平成 17 年 1 月 14 日 | 第 16 回食品安全委員会添加物専門調査会 |
| 平成 17 年 1 月 21 日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成 17 年 2 月 10 日 | 第 81 回食品安全委員会 (報告) |
| ～平成 17 年 3 月 9 日 | 食品安全委員会において国民からの意見聴取開始 |
| 平成 17 年 2 月 24 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]

| | | |
|---|--------|--------------------------|
| | 石田 裕美 | 女子栄養大学助教授 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 堀江 正一 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| | 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・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| | 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)

イソアミルアルコールのガスクロマトグラム

