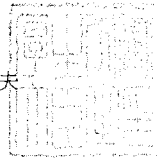


厚生労働省発食安0202第5号
平成23年2月2日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 3-メチル-2-ブテナールの添加物としての指定の可否について
2. 3-メチル-2-ブテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

3-メチル-2-ブテナールの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

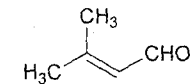
麦芽等の食品中に存在し、また、コーヒー、ココナッツ等の焙煎及びえび、豚肉、牛肉等の加熱調理により生成する成分である。

欧米では、焼菓子、ハード・キャンデー類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、製菓材料、冷凍乳製品類などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている。

1. 品目名：3-メチル-2-ブテナール
3-Methyl-2-butenal
〔CAS 番号：107-86-8〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₆H₈O 84.12

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

3-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー、ホップの食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である。欧米では、チューインガム、ハード・キャンデー類、焼菓子、ソフト・キャンデー類、製菓材料、ゼラチン・プリン類等の様々な加工食品において香りの再現、風味を向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

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22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第2号により食品安全委員会あて意見を求めた3-メチル-2-ブテナールに係る食品健康影響評価については、平成22年9月27日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成23年1月27日付け府食第62号で通知されている。

評価結果：3-メチル-2-ブテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1987 年の米国及び 1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.5 μ g 及び 3.9 μ g である。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ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.5 から 3.9 μ g の範囲になると推定される。

7. 新規指定について

3-メチル-2-ブテナールを食品衛生法第 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)

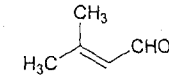
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(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、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

3-メチル-2-ブテナール (案)

3-Methyl-2-butenal



C₅H₈O

分子量 84.12

3-Methylbut-2-enal [107-86-8]

含 量 本品は、3-メチル-2-ブテナール (C₅H₈O) 97.0%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 $n_D^{20} = 1.458 \sim 1.464$

(2) 比重 $d_4^{25} = 0.870 \sim 0.875$

(3) 酸価 5.0 以下

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。ただし、カラムは、内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25~1 μ m の厚さで被覆したものを使用する。

3-メチル-2-ブテナールに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「99%以上」を規格値としている。欧米で香料として市販されている 2 社 2 製品を 8 機関で分析した結果、97.5~99.3%、平均 98.5%であった。またそのうち 1 製品の試薬含量規格は「97%以上」であった。本規格案は、流通実態を考慮し、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「97.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無色の液体；アーモンド様、ほのかなバター様香気」を規格としている。本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では 3-メチル-2-ブテナールの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)、赤外吸収スペクトル測定法(IR)を採用しているが、我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)で 3-メチル-2-ブテナールと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.458~1.464 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.458 \sim 1.464$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.870~0.875 (25/25℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $d_{25}^{25} = 0.870 \sim 0.875$ 」を採用した。
- (3) 酸価 JECFA は規格値を「3 以下」としているが、市販品 2 社 2 製品を 8 機関で分析した結果、2.1~3.0、平均 2.5 であった。本品は容易に空気酸化され 3-メチル-2-ブテノイック アシドとなり酸価が上がりやすく、また JECFA 及び公定書において、同様な脂肪族アルデヒド類(テルペン系以外)の酸価は 5.0~10.0 となっている。本規格案は以上のことを考慮し、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「5.0 以下」とした。

定量法

JECFA は GC 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、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(133~135℃)のため、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。なお、無極性カラムでは、不

純物の 3-メチル-2-ブテノールとの分離が困難な場合があるため、極性カラムを用いることとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

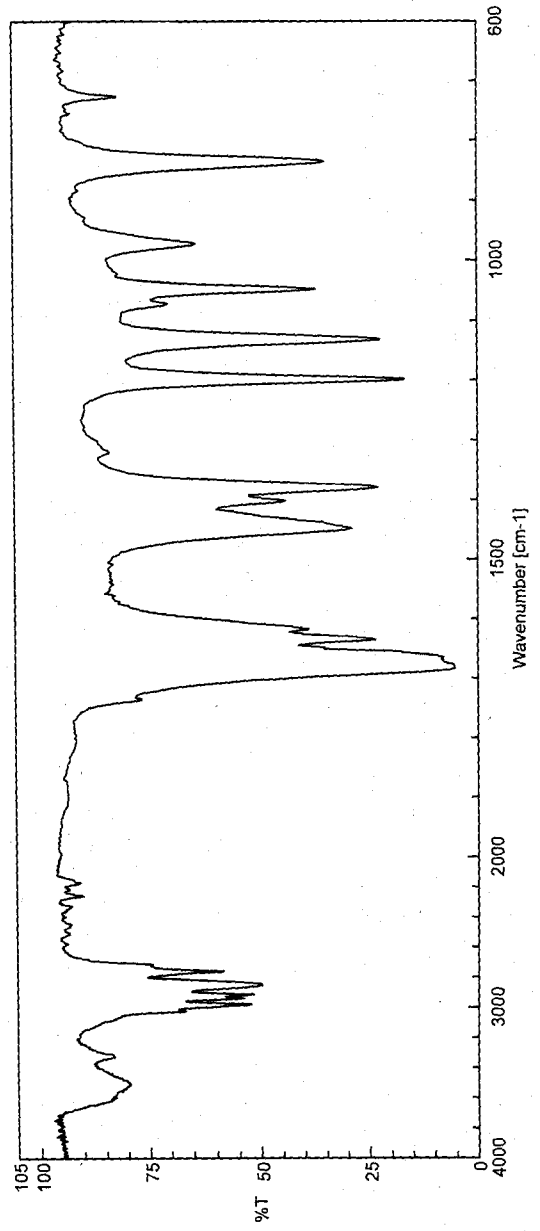
JECFA は、「溶解性：水に溶けにくい、油脂に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、GC による含量測定、純度試験として屈折率・比重・酸価を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

沸点の規格を JECFA は「133~135℃」としている。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り一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

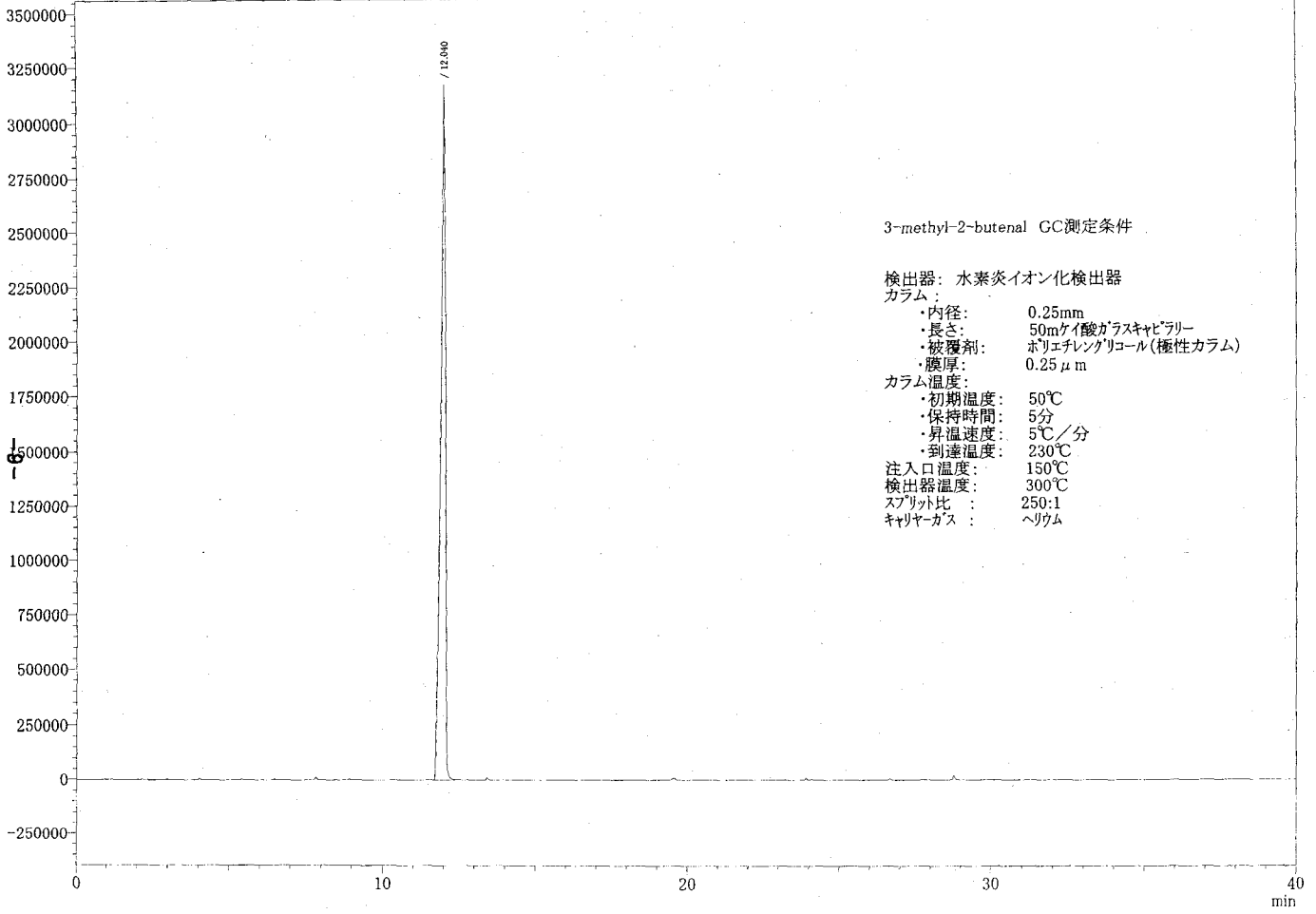
参照赤外吸収スペクトル

3-メチル-2-ブテナール



香料「3-メチル-2-ブテナール」の規格対比表

| | | 規格案 | JECFA |
|------------|-----|-------------------------|-------------------------|
| 含量 | | 97.0%以上 | 99%以上 |
| 性状 | | 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。 | 無色の液体;アーモンド様、ほのかなバター様香気 |
| 確認試験 | | IR法(参照スペクトル法) | NMR、IR(参照スペクトル法) |
| 純度試験 | 屈折率 | 1.458~1.464(20°C) | 1.458~1.464(20°C) |
| | 比重 | 0.870~0.875(25/25°C) | 0.870~0.875(25/25°C) |
| | 酸価 | 5.0以下 | 3以下 |
| 溶解性 | | (設定せず) | 水にわずかに溶ける。油脂に溶ける。 |
| エタノールへの溶解性 | | (設定せず) | 溶ける。 |
| 沸点 | | (設定せず) | 133~135°C |
| 定量法 | | GC法(2)、極性カラム | GC法 |



3-methyl-2-butenal GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- ・内径: 0.25mm
- ・長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
- ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- ・膜厚: 0.25 μm

カラム温度:

- ・初期温度: 50℃
- ・保持時間: 5分
- ・昇温速度: 5℃/分
- ・到達温度: 230℃

注入口温度: 150℃

検出器温度: 300℃

スプリット比: 250:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考2)

| 公定書物質名 | 純度 (公定書) | 純度 (JECFA) | 純度 (FCC) | 酸価 (公定書) | 酸価 (JECFA) | 酸価 (FCC) |
|---------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|---------------------|
| 脂肪酸 オクタール | 92.0% | 92% | 92.0% | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 脂肪酸 デカール | 93.0% | 92% | 92.0% | 10.0 | 10.0 | 10.0 |
| 脂肪酸 デセラルデヒド | 98.0% | 99% | 99.0% | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 脂肪酸 イノナリアルデヒド | 98.0% | 98% | 98.0% | 5.0 | 5.0 | 5.0 (methyl red TS) |
| 脂肪酸 ナリアルデヒド | 98.0% | 98% | 98.0% | 5.0 | 5.0 | 5.0 (methyl red TS) |



府食第62号
平成23年1月27日

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年9月9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
- 平成22年9月16日 第348回食品安全委員会（依頼事項説明）
- 平成22年9月27日 第89回食品安全委員会添加物専門調査会
- 平成22年11月25日 第357回食品安全委員会（報告）
- ～平成22年12月24日 食品安全委員会における国民からの意見聴取
- 平成23年1月27日 第364回食品安全委員会（報告）
- 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
- 平成23年2月2日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成23年2月9日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた3-メチルー2-ブテナールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

3-メチルー2-ブテナールは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
[委員]

| 氏名 | 所属 |
|--------|-------------------------------|
| 井手 速雄 | 東邦大学薬学部教授 |
| 井部 明広 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 小川 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長 |
| 鎌田 洋一 | 国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長 |
| 河村 葉子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長 |
| 北田 善三 | 畿央大学健康科学部教授 |
| 佐藤 恭子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長 |
| 中島 春紫 | 明治大学農学部農芸化学科教授 |
| 堀江 正一 | 大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長 |
| 山崎 壮 | 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 若林 敬二※ | 静岡県立大学食品栄養科学部客員教授 |

※部会長

添加物評価書

3-メチル-2-ブテナール

2011年1月

食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|-----------------------------------|----|
| ○審議の経緯..... | 2 |
| ○食品安全委員会委員名簿..... | 2 |
| ○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿..... | 2 |
| 要約..... | 3 |
| I. 評価対象品目の概要..... | 4 |
| 1. 用途..... | 4 |
| 2. 主成分の名称..... | 4 |
| 3. 分子式..... | 4 |
| 4. 分子量..... | 4 |
| 5. 構造式..... | 4 |
| 6. 評価要請の経緯..... | 4 |
| II. 安全性に係る知見の概要..... | 4 |
| 1. 反復投与毒性..... | 4 |
| 2. 発がん性..... | 5 |
| 3. 生殖発生毒性試験..... | 5 |
| 4. 遺伝毒性..... | 6 |
| (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験..... | 6 |
| (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験..... | 7 |
| (3) げっ歯類を用いる小核試験..... | 7 |
| (4) UDS (不定期 DNA 合成) 試験..... | 7 |
| (5) SOS クロモ試験..... | 7 |
| (6) その他..... | 8 |
| 5. その他..... | 8 |
| 6. 摂取量の推定..... | 8 |
| 7. 安全マージンの算出..... | 8 |
| 8. 構造クラスに基づく評価..... | 9 |
| 9. JECFA における評価..... | 9 |
| III. 食品健康影響評価..... | 9 |
| 別紙：香料構造クラス分類 (3-メチル-2-ブテナール)..... | 10 |
| 参照..... | 11 |

<審議の経緯>

2010年 9月10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0909第2号)、関係書類の接受

2010年 9月16日 第348回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年 9月27日 第89回添加物専門調査会

2010年11月25日 第357回食品安全委員会(報告)

2010年11月25日から2010年12月24日まで 国民からの御意見・情報の募集

2011年 1月25日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2011年 1月27日 第364回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで) (2011年1月7日から)

| | |
|--------------|---------------|
| 小泉 直子 (委員長) | 小泉 直子 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理) | 熊谷 進 (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村 一正 | 野村 一正 |
| 畑江 敬子 | 畑江 敬子 |
| 廣瀬 雅雄 | 廣瀬 雅雄 |
| 村田 容常 | 村田 容常 |

* 2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで) (2010年12月21日から)

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

要 約

添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」(CAS番号:107-86-8(3-メチル-2-ブテナールとして))について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。評価に用いた試験成績は、反復投与毒性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

食品安全委員会として、添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法により、添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン(10,000~80,000)は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.5~3.9 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)「3-メチル-2-ブテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：3-メチル-2-ブテナール

英名：3-Methyl-2-butenal, 3-Methylbut-2-enal

CAS 番号：107-86-8 (参照1)

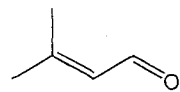
3. 分子式

C₅H₈O (参照1)

4. 分子量

84.12 (参照2)

5. 構造式



(参照1)

6. 評価要請の経緯

3-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー、ホップ等の食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である(参照3)。添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」は、欧米において、チューインガム、ハード・キャンデー類、焼菓子、ソフト・キャンデー類、製菓材料、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)。

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及びEU(欧州連合)諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「3-メチル-2-ブテナール」(0, 0.08, 0.8, 8 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、8 mg/kg 体重/日投与群の雄1例については、投与開始69日目に瀕死状態となったため屠殺された。これについて、試験担当者は、当該動物に切歯の欠損がみられたことから、切歯の脱落による出血と摂餌困難によるものであり、被験物質の投与に関連したものではないと推察している。血液学的検査では、8 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球数の高値及び平均赤血球ヘモグロビン量の低値が認められた。これについて、試験担当者は、ヘモグロビン量等関連する検査項目や造血器官の病理組織学的検査で変化が認められていないことから、被験物質の投与に関連したものではないとしている。器官重量については、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で前立腺の絶対重量及び相対重量の低値が認められたことについて、試験担当者は、病理組織学的検査で関連する変化は認められていないことから、被験物質の投与に関連した変化ではないとしている。剖検では、8 mg/kg 体重/日投与群の雄2例で精巣及び精巣上体の萎縮が認められた。病理組織学的検査では、これらの肉眼変化は精細管の萎縮、精巣上体の精子数の減少であった。これらについて、試験担当者は、発現例数が少なく、かつ、精巣及び精巣上体の重量に変化が認められなかったことから、被験物質の投与に関連したものではないとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である8 mg/kg 体重/日としている。(参照5、6、7)

食品安全委員会としては、8 mg/kg 体重/日投与群の2例にみられた精巣及び精巣上体の萎縮や、精巣上体の精子数の減少については、1例においては片側のみ発現しており、残る1例においても左右の精巣で病変の程度が異なることから、投与に関連して誘発された変化とはみなすべきではなく、本品目に精巣毒性作用はないと判定した。ただし、8 mg/kg 体重/日投与群の雄の前立腺重量の減少については、組織学的な異常はみられなかったとしているが、対照群に比べて絶対重量で23%、相対重量で26%減少していることから、投与との関連性が推察された。以上のことから、食品安全委員会としては、本試験におけるNOAELを0.8 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

評価要請者は、3-メチル-2-ブテナールについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等(IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency)及びNTP (National Toxicology Program))による発がん性評価も行われていないとしている。(参照2)

3. 生殖発生毒性試験

OECD(経済協力開発機構)のSIAR(SIDS (Screening Information Data Set) initial assessment report:スクリーニング用情報データセット初期評価報告書)における引用によれば、33~35日齢のWistarラット(各群雌雄各25匹)に3-メチル-2-ブテナール(0, 50, 200, 800 ppm; 0, 6, 21, 77 mg/kg 体重/日)を交配前から児動物の離乳までの18週間飲水投与する一世代生殖毒性試験(OECD TG415)が実施されている。その結果、親動物への影響に関し

ては、投与開始後 10 週（交配前）に 800 ppm 投与群の雌 1 例が死亡した。剖検の結果、腺胃粘膜のびらん/潰瘍が認められたが、SIAR では、当該病変が死因ではないとされている。摂餌量については、800 ppm 投与群の雄で投与開始後 4 週間低値が認められたが、その後は対照群と同様であった。また、摂水量については、800 ppm 投与群の交配前雌雄及び妊娠雌に低値が認められたが、SIAR では、被験物質の忌避が原因とされている。親動物の一般状態、体重並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められていない。親動物の生殖及び児動物の発生への影響に関しては、出生率について、800 ppm 投与群で低値が認められた。これについて、SIAR では、当該低値は 2 匹の母動物に各 4 匹の死産児があったことによるものであること、当該投与群の児動物の生存率及びほ育率への影響は認められないこと、当該低値は当該動物種の生物学的な変動の範囲内であることから、被験物質の投与に関連したものではないとされている。そのほか、交尾率、受胎率、妊娠期間、出産率、ほ育率並びに児動物の生存率、性比及び体重に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。また、児動物の一般状態及び剖検においても被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。以上より、SIAR では、NOAEL は親動物及び児動物ともに 800 ppm (77 mg/kg 体重/日) とされている。(参照 8)

食品安全委員会としては、本試験における親動物に対する NOAEL を本試験の最高用量である 800 ppm (77 mg/kg 体重/日) と評価し、児動物に対する NOAEL を 800 ppm における出生率低下に基づいて 200 ppm (21 mg/kg 体重/日) と評価した。

SIAR における引用によれば、Wistar ラット (各群雌 25 匹) に 3-メチル-2-ブテナール (0、50、150、300、450 mg/kg 体重/日) の懸濁液を交尾後 6~19 日に強制経口投与 (胃内挿管) する出生前発生毒性試験 (OECD TG414) が実施されている。母動物への影響に関しては、450 mg/kg 体重/日投与群において、腹這い位、流涎、流涙、無関心、立毛、摂餌量及び体重の減少等が認められた。妊娠 8~10 日には 5 例が死亡し、残る動物も瀕死状態となったため全て屠殺され、当該投与群はその後の試験から除外された。150 mg/kg 体重/日以上投与群において、一過性の流涎等が認められた。これについて、SIAR では、被験物質の味が原因であり、有害影響ではないとされている。また、50、150 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例に立毛がみられた。そのほか、300 mg/kg 体重/日以下の投与群の体重、摂餌量及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化は認められていない。また、受胎率、黄体数、着床数、吸収数、着床前/後胚損失率、生存胎児数並びに胎児の性比、体重及び生存率に被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。被験物質の投与に関連した奇形及び変異の増加は認められなかったとされている。以上より、SIAR では、NOAEL は母動物及び児動物ともに 300 mg/kg 体重/日であるとされている。(参照 8)

食品安全委員会としても、SIAR と同様、本試験における母動物及び児動物に対する NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と評価した。

4. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

SIAR における引用によれば、3-メチル-2-ブテナールについての細菌

(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 2.5 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の結果であったとされている。また、別途行われた、3-メチル-2-ブテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 6 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー数の増加が報告されている。SIAR では、後者の試験について、反応に一貫性がないこと及び用量相関性が明確ではないことが指摘されている。(参照 8)

添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」についての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvr4) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず TA100 においてのみ陽性の結果が報告されている。その他の菌株では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 6、7、9)

3-メチル-2-ブテナールについての細菌 (*S. typhimurium* TA100) を用いた復帰突然変異試験 (用量不詳) では、1 μ mole あたり 78 個の復帰突然変異コロニーを誘発したとされている。(参照 10)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」についての CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (観察対象とした最高用量: 代謝活性化系非存在下 0.11 mg/mL (1.3 mM); 代謝活性化系存在下 0.22 mg/mL (2.6 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されている。(参照 6、7、11)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

SIAR における引用によれば、3-メチル-2-ブテナールについての NMRI マウス (各群雌雄各 5 匹) への単回強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 700 mg/kg 体重) (OECD TG474) では、陰性の結果であったとされている。(参照 8)

添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」についての 9 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 1,000 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 7、12、13)

(4) UDS (不定期 DNA 合成) 試験

SIAR における引用によれば、3-メチル-2-ブテナールについての Wistar ラット (各群雄 3 匹) への単回強制経口投与 (胃内挿管) による *in vivo* UDS 試験 (最高用量 700 mg/kg 体重) (OECD TG486) では、陰性の結果が報告されている。(参照 8)

(5) SOS クロモ試験

3-メチル-2-ブテナールについての大腸菌 (*E. coli* PQ37) を用いた SOS クロモ試験 (用量不詳) では、投与群の β -ガラクトシダーゼの最大比活性が陰性対照群の 1.5 倍以上となり、SOS 修復の誘発が認められたことから、陽性の

結果が報告されている。(参照10、14)

(6) その他 (参考)

DNA付加体形成に関する試験において、3-メチル-2-ブテナール (0.2~2 mmol) と、2'-デオキシグアノシン又は2'-デオキシグアノシン-5'-リン酸 (いずれも0.4 mmol) とを *in vitro* で6日間加熱 (90°C) したところ、いずれにおいても付加体が形成されたと報告されている。(参照14、15)

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験では、一部の菌株において高用量で変異コロニーの出現率が増加したとの報告もあるが、総合的に評価すれば代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果であったと考える。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず構造異常の誘発が報告されている。しかし、同じ指標を *in vivo* で検出する、げっ歯類を用いた小核試験において、最大耐量まで検討したところ陰性の結果であり、*in vitro* で観察された染色体異常誘発性を *in vivo* で再現することができなかった。そのほか、大腸菌を用いたSOSクロモ試験においてSOS修復誘発が1.5倍以上増加したとの報告もあるが、ラットを用いた *in vivo* UDS試験において、最大耐量まで検討したところ陰性の結果であり、*in vivo* におけるDNA損傷性も認められなかった。なお、一部のヌクレオチド又はヌクレオシドとの付加体の形成については、生体内では起こりえない高温条件下で認められたものであり、生物学的には意義がなく、ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することができない。以上を総合的に考察すると、*in vitro* で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた *in vivo* 試験系では陰性の結果が報告されていることから、添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

5. その他

評価要請者は、3-メチル-2-ブテナールについて、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2)

6. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による1987年の米国及び1995年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、0.5 µg 及び3.9 µg である (参照1、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ことから (参照18)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.5 µg から3.9 µg までの範囲になると推定される。

7. 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 0.8 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.5~3.9 µg/人/日) を体重50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00001~0.00008 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン10,000

~80,000 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

3-メチル-2-ブテナールは構造クラスIに分類される。本物質の体内動態についての直接の知見はないが、カルボン酸に代謝され、さらにβ酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されると考えられている。(参照16、19)

9. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルのグループとして評価し、推定摂取量は構造クラスIの摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照16)

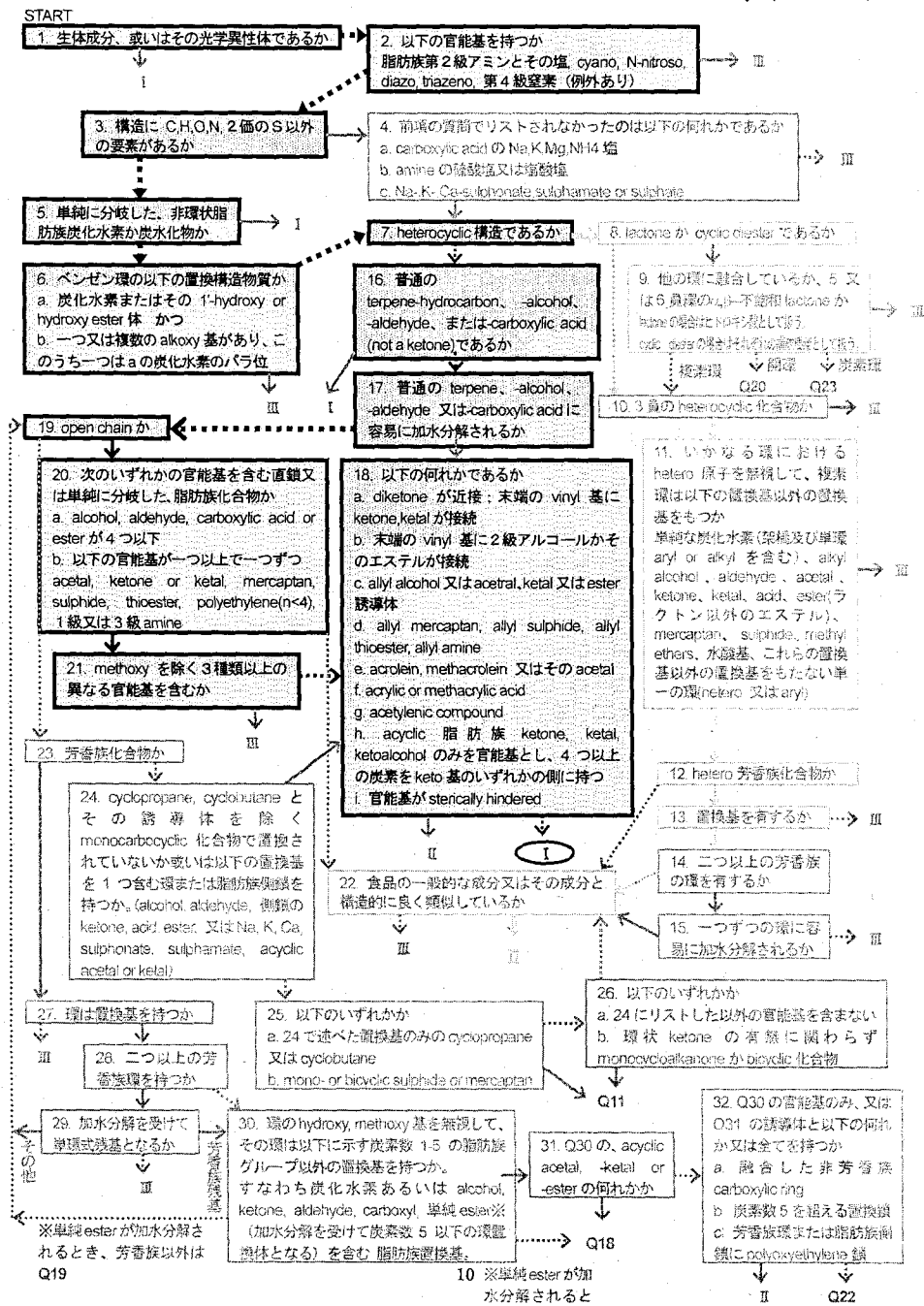
III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照4) により、添加物 (香料) 「3-メチル-2-ブテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン (10,000~80,000) は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (0.5~3.9 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) 「3-メチル-2-ブテナール」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (3-メチル-2-ブテナール)

YES: →, NO:>



< 参照 >

- RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Sep. 2010). (未公表)
- 3-メチル-2-ブテナールの概要 (要請者作成資料).
- Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Sep. 2010). (未公表)
- 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).
- (株)化合物安全性研究所, 平成 16 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 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 3-メチル-2-ブテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2005
- Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-methyl-2-butenal; product number, W364606; lot number, 27107BB).
- 被験物質 3-メチル-2-ブテナールの確認結果 (要請者作成資料).
- OECD and UNEP Chemicals (ed.), 3-Methyl-2-butenal, CAS N°:107-86-8 (SIDS initial assessment report for SIAM 17, Arona, Italy, 11-14 November 2003), UNEP Publications.
参考: <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/107868.pdf>
- (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 平成 16 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 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 3-メチル-2-ブテナールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験). 2005
- Eder E, Hoffman C, Bastian H, Deininger C and Scheckenbach S: Molecular mechanisms of DNA damage initiated by α,β -unsaturated carbonyl compounds as criteria for genotoxicity and mutagenicity. Environ Health Perspect 1990; 88: 99-106
- (財)食品農薬品安全性評価センター, 平成 16 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 3-メチル-2-ブテナールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2005
- (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 平成 17 年度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に係る試験・研究及び調査 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-3-メチル-2-ブテナールのマウスを用いる小核試験-（厚生労働省委託試験）. 2006
- 13 ジボダンジャパン(株), 品質試験成績書 (製品名, 3-methyl-2-butenal; ロット番号, 8004049179).
 - 14 Eder E, Scheckenbach S, Deininger C and Hoffman C: The possible role of α,β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1993; 67: 87-103
 - 15 Eder E and Hoffman C: Identification and characterization of deoxyguanosine adducts of mutagenic β -alkyl-substituted acrolein congeners. *Chem Res Toxicol* 1993; 6(4): 486-94
 - 16 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)*, Rome, 10-19 June 2003, WHO, Geneva, 2004.
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>
 - 17 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, 364.
 - 18 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「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)」報告書.
 - 19 3-メチル-2-ブテナールの構造クラス (要請者作成資料).