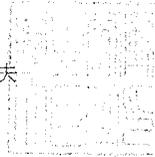


厚生労働省発食安0202第3号
平成23年2月2日

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-ブテノ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-ブテノ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

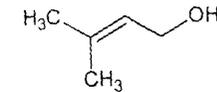
3-メチル-2-ブテノールの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：3-メチル-2-ブテノール
3-Methyl-2-butenol
〔CAS 番号：556-82-1〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_5H_{10}O$ 86.13

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

3-メチル-2-ブテノールは、ホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、アセロラ、ライチー、はちみつ等の食品中に存在する成分である。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、ゼラチン・プリン類、ジャム・ゼリー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。

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2月2日付け厚生労働省発食安0202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-ブテノールに係る食品健康影響評価については、平成22年2月23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22年4月28日付け府食第349号で通知されている。

評価結果：3-メチル-2-ブテノールは、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1995年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ3.8μg及び5.4μg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3.8から5.4μgの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての3-メチル-2-ブテノールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約212倍であると報告されている。

7. 新規指定について

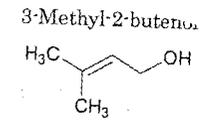
3-メチル-2-ブテノールを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(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。)



C₅H₁₀O

分子量 86.13

3-Methylbut-2-en-1-ol [556-82-1]

含 量 本品は、3-メチル-2-ブテノール(C₅H₁₀O)98.5%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 $n_D^{20} = 1.438 \sim 1.448$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.855 \sim 0.863$

(3) 酸価 1.0 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0.25~1μmの厚さで被覆したものを使用する。

3-メチル-2-ブテノ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。市販されている4社5製品について、9機関で分析を行ったところ、平均99.1%であったが、1製品について2機関で98.6%となり、JECFAの規格は満たしているものの、小数第1位までを有効数字とすると、規格から外れることになる。そこで、本規格案では、国際整合性を考慮してJECFA規格と同水準の規格値とするが、JECFA規格値の有効数字、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「98.5%以上」とした。

性状

JECFA は「液体；新鮮、フルーティ、グリーン、わずかにラベンダー様香気」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-ブテノ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)、質量分析法(MS)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-ブテノールと確認できた物質のIRスペクトルは、JECFA及び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「1.438~1.448 (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「 $n_D^{20} = 1.438 \sim 1.448$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.844~0.852 (25/25℃)」としているが、市販品4社5製品を9機関で分析した結果、0.859~0.862、平均0.860 (25/25℃)であった。これらのことより、JECFA規格は現在の実態に即していない可能性があり、再検討を依頼する必要があると考えられる。現時点においては、本規格案は流通実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.855 \sim 0.863$ 」とした。
- (3) 酸価 JECFA は規格値を「1以下」としている。本規格案では、国際整合性を考慮してJECFA規格と同水準の規格値とするが、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「1.0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(140℃)のため、香料試験法の9.香料のガスクロマトグラフィ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

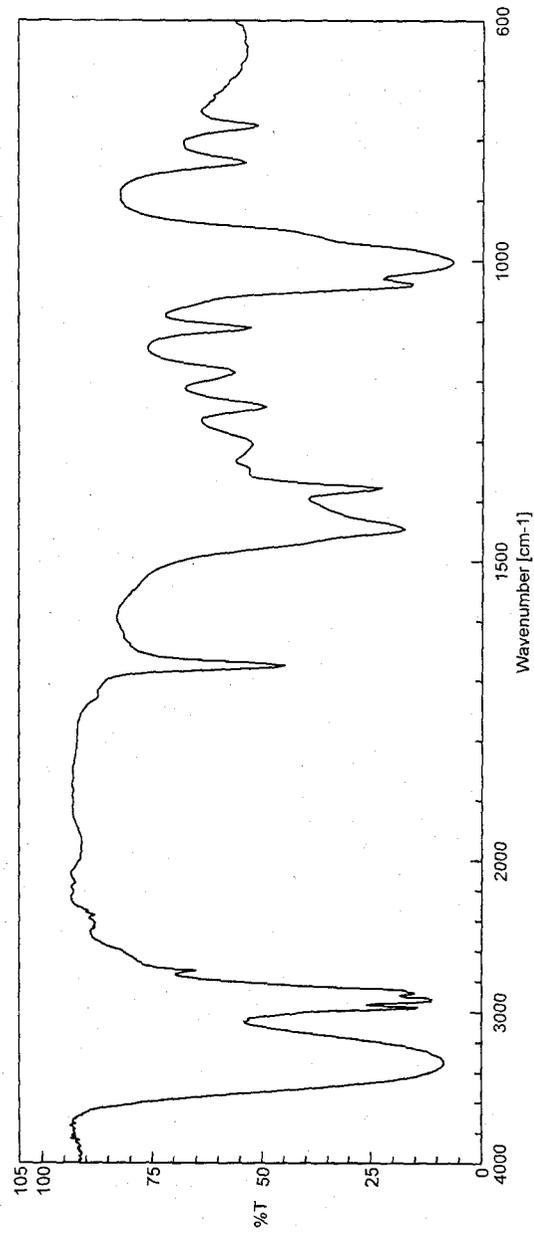
JECFA は、「溶解性：水に不溶、油脂に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案ではIRによる確認試験、GCによる含量測定、純度試験として屈折率・比重・酸価を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

沸点の規格をJECFAは「140℃」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

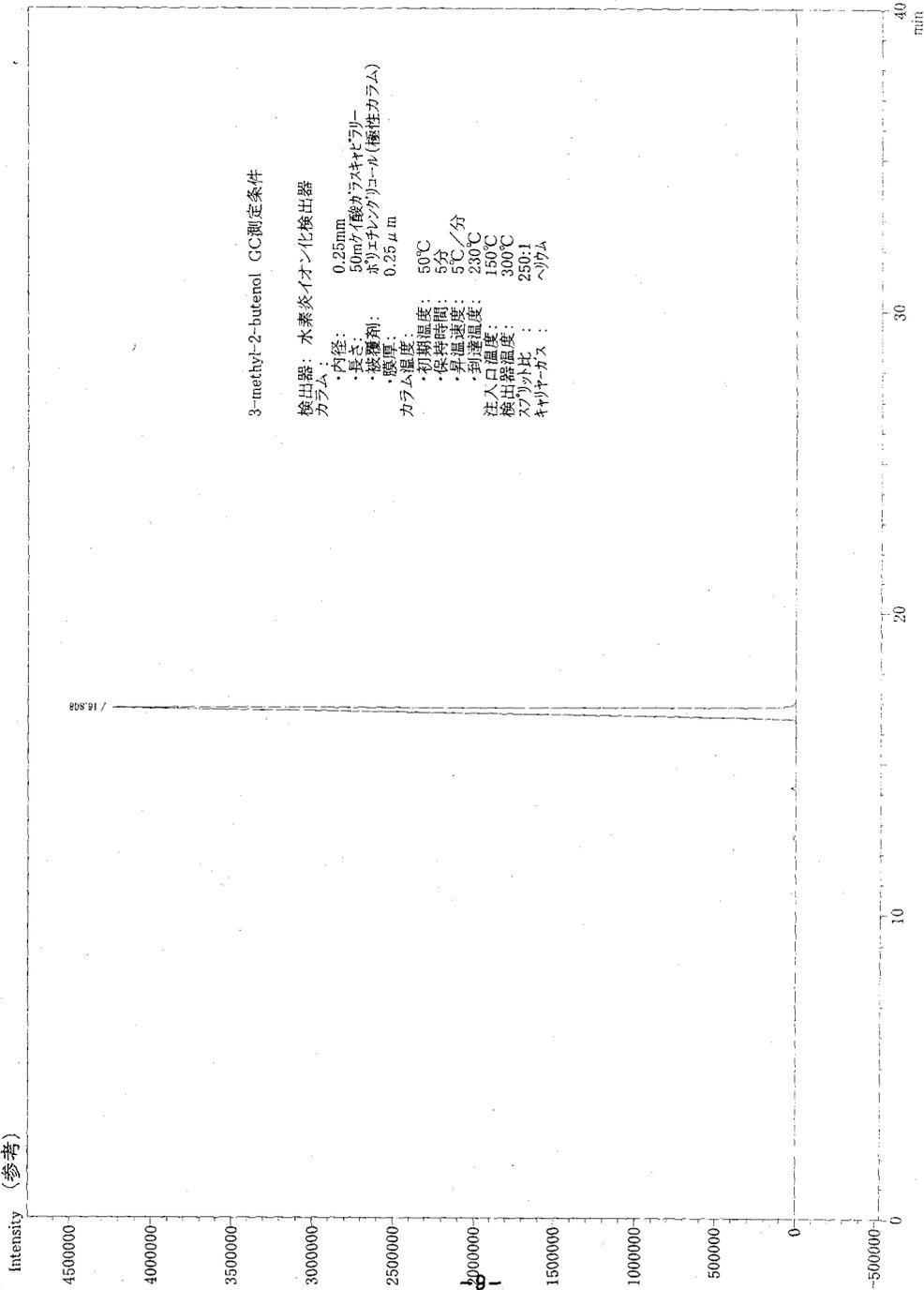
3-メチル-2-ブテノール



香料「3-メチル-2-ブテノール」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.5%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。	液体;新鮮、フルーティ、グリーン、わずかにラベンダー様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	HNMR、IR、MS(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.438~1.448(20°C)	1.438~1.448(20°C)
	比重	0.855~0.863(25/25°C)	0.844~0.852(25/25°C)
	酸価	1.0以下	1以下
溶解性		(設定せず)	水に不溶、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)	140°C
定量法		GC法(2)、極性カラム	GC法

(参考)



3-methyl-2-butenol 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 (酸カラム+シラリ-
ポリエチレン/シリコーン(極性カラム))
膜厚: 0.25 μm

カラム温度: 50℃
初期温度: 5分
保持時間: 5℃/分
昇温速度: 230℃
到達温度: 150℃
注入口温度: 300℃
検出器温度: 250℃
スプリット比: 1
キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

- 平成22年2月2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2月4日 第319回食品安全委員会 (依頼事項説明)
- 平成22年2月23日 第82回食品安全委員会添加物専門調査会
- 平成22年3月18日 第319回食品安全委員会 (報告)
- ～平成22年4月16日 食品安全委員会における国民からの意見聴取
- 平成22年4月28日 第330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

●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



資料2-3

府食第349号
平成22年4月28日

厚生労働大臣
長妻 昭 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2月2日付け厚生労働省発食安0202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-2-ブテノ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。

また、本件に関して行った国民からの御意見・情報の募集において、貴省に関する御意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

3-メチル-2-ブテノールは、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。

添加物評価書

3-メチル-2-ブテノール

2010年4月

食品安全委員会

目次

○審議の経緯	頁
○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	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) 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験	7
5. その他	7
6. 摂取量の推定	7
7. 安全マージンの算出	8
8. 構造クラスに基づく評価	8
9. JECFA における評価	8
III. 食品健康影響評価	8
<別紙：香料構造クラス分類（3-メチル-2-ブテノール）>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

2010年 2月 2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 0202 第 2号）、関係書類の接受
2010年 2月 4日	第 319 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 2月 23日	第 82 回添加物専門調査会
2010年 3月 18日	第 324 回食品安全委員会（報告）
2010年 3月 18日 から 2010年 4月 16日 まで	国民からの御意見・情報の募集
2010年 4月 26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
2010年 4月 28日	第 330 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>

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
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>

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

<参考人>

太田 敏博

要 約

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」（CAS 番号：556-82-1（3-メチル-2-ブテノールとして））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。

評価に供した試験成績は、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。

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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、構造クラス I に分類され、安全マージン（700,000～800,000）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（3.8～5.4 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。

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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-ブテノール

英名：3-Methyl-2-butenol, 3-Methyl-2-buten-1-ol, 3-Methylbut-2-en-1-ol

CAS 番号：556-82-1（参照1）

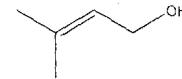
3. 分子式

C₅H₁₀O（参照1）

4. 分子量

86.13（参照1）

5. 構造式（参照1）



6. 評価要請の経緯

3-メチル-2-ブテノールは、ホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、アセロラ、ライチー、はちみつ等の食品中に存在する成分である（参照2）。添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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、ゼラチン・プリン類、ジャム・ゼリー等様々な加工食品において香りの再現、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、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」について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。

なお、香料については、厚生労働省は「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を行っている。（参照3）

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-ブテノール

ル) (0, 0.11, 1.1, 11 mg/kg 体重/日) を90日間強制経口投与(胃内挿管)したところ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である11 mg/kg 体重/日としている。(参照4、5、6)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを本試験の最高用量である11 mg/kg 体重/日と評価した。

Wistar ラット(各群雌雄各10匹)に3-メチル-2-ブテノール(0, 200, 1,000, 5,000 ppm; 雄0, 14.4, 65.4, 243.8, 雌0, 21.0, 82.1, 307.2 mg/kg 体重/日)を90日間飲水投与した。その結果、高用量群の雌雄において、摂餌量の有意な減少が認められ、中用量群の雌においても減少がみられた。また、高用量群の雌雄において、摂水量の有意な減少が投与期間を通じて認められ、中用量群の雌においても減少がみられた。これらについて、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)では、被験物質水溶液の強烈な味及び臭いによる忌避が原因である可能性が指摘されている。高用量群の雌雄においては、体重増加抑制が認められた。器官重量では、中用量群以上の雄の肝臓において、絶対重量の低値がみられたが、相対重量には変化はなかった。SIARでは、これは低体重を原因とするものであって、被験物質の投与に関連したものではないとされている。尿検査では、高用量群の雌雄において、比重の増加を伴う尿量の減少が認められた。これについてSIARでは、被験物質の投与に関連したものであるが、摂水量の減少を主たる原因とするものとされている。そのほか、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、眼科学的検査、その他の機能検査(FOB(機能観察総合検査)及び自発運動量測定)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みられなかったとされている。以上より、SIARでは、高用量群の雌雄において摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重増加抑制が認められたことから、NOAELは1,000 ppm(雄65.4, 雌82.1 mg/kg 体重/日)とされている。(参照7)

食品安全委員会としても、高用量群の雌雄においてみられた体重増加抑制については、被験物質の味及び臭いの忌避のために摂餌量及び摂水量が減少したことを原因の一つとするものであると考える。しかしながら、被験物質の投与方法は飲水投与であり、餌そのものには忌避要素がないことから、被験物質の毒性に起因するものである可能性を完全に否定することはできないと考える。したがって、食品安全委員会としては、本試験におけるNOAELを雄の65.4 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

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。

3. 生殖発生毒性

上記の飲水投与による90日間反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器(雄: 精巣、精巣上体及び前立腺、雌: 卵巣及び子宮)の重量測定及び病理組織学的検査並びに精子の検査が行われた。その結果、高用量群において、雄に低体重によると

考えられる精巣及び精巣上体の比重量の増加、雌に卵巣の絶対重量の低値が認められたが、病理組織学的検査では雌雄の生殖器に異常は認められなかった。精子検査でも被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。以上より、本試験の最高用量5,000 ppm(雄243.8, 雌307.2 mg/kg 体重/日)においても、被験物質の投与による生殖器への有害影響はないものと考えられる。(参照7)

Wistar ラット(各群雌25匹)に3-メチル-2-ブテノール(0, 50, 200, 600 mg/kg 体重/日)の懸濁液を妊娠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)が行われた。高用量群の母動物において、流産、流産、腹這位及び立毛が投与期間を通じて認められ、被験物質の投与によると考えられる死亡が1例みられ、さらに、摂餌量、体重、体重増加及び子宮重量を除いた補正体重の低下が認められた。受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児の性比、胎児体重、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率に被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。また、胎児の外表、骨格及び内臓の検査では、被験物質の投与に関連した変化は観察されなかった。以上より、母動物に対するNOAELは200 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは本試験の最高用量である600 mg/kg 体重/日と考えられた。発生毒性は認められなかった。(参照7)

食品安全委員会としては、生殖発生毒性試験におけるNOAELは、600 mg/kg 体重/日で観察された母体毒性に基づいて200 mg/kg 体重/日とした。また、本物質は生殖毒性及び催奇形性を含む発生毒性の指標に特段の影響は及ぼさないと考えた。

4. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

添加物(香料)「3-メチル-2-ブテノール」についての、細菌(*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537及び*Escherichia coli* WP2uvrA)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate)では、代謝活性化系非存在下のTA100株においてのみ陽性の結果が報告されている。試験担当者は、復帰突然変異コロニー数の増加が軽度であること及び2 mg/plate以上の高用量で認められていることを考慮すると、この陽性反応は強いものではないとしている。代謝活性化系存在下のTA100株では陰性の結果であり、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であったと報告されている。(参照5、6、8)

SIARにおいて、3-メチル-2-ブテノールについての細菌(*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535及びTA1537)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陰性の結果であったとされている。(参照7)

(2) 哺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-ブテノール」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(最高用量0.86 mg/mL(10 mM))では、代謝活性化系存在下で、中用量群(0.43 mg/mL)及び高用量群(0.86 mg/mL)に構造異常誘発性陽性の結果が報告され、高用量群では数的異常誘発性陽性の結果も報告されている。試験担当者は、生理学的限界

濃度である 10mM においても構造異常を有する細胞の出現率が 10%であり、数的異常を有する細胞（倍数体）の出現率も最高で 2%であることから、この陽性反応は弱いと考えられるとしている。代謝活性化系非存在下では陰性の結果が報告されている。（参照 5、6、9）

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」についての、9 週齢の BDF₁ マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 1,000 mg/kg 体重/日）では、最高用量群においてのみ、MNPCE（小核多染性赤血球）出現頻度の高値が認められた。なお、2,000 mg/kg 体重/日は全例が死亡する用量であった。試験担当者は、この高値が最大耐量である最高用量のみでの反応であり、MNPCE 出現頻度が当該試験施設の背景データの範囲（陰性対照の平均値±2σ）内であることから、被験物質の小核誘発性の生物学的意義は低いものと考えられるとしている。（参照 6、10、11）

なお、経口投与による試験ではないので参考データではあるが、SIAR において、3-メチル-2-ブテノールについての NMRI マウスへの 2 日間腹腔内投与による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 500 mg/kg 体重/日）では、陰性の結果であったとされている。（参照 7）

これらの結果を総合的に考察すると、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下の TA100 株のみに復帰突然変異コロニー数の弱い増加（陰性対照値の 2 倍程度）が認められているが、SIAR の試験では陰性と報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系存在下の高い用量群においてのみ染色体異常を有する細胞の弱い増加が認められている。一方、げっ歯類を用いた小核試験では最高用量群（1,000 mg/kg 体重/日）において MNPCE 出現頻度の有意な高値が認められているが、背景データの範囲内であること、さらに SIAR の腹腔内投与による試験では陰性の結果が報告されていることから、生物学的意義は低いものと考えられる。以上のことから、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

6. 摂取量の推定

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 3.8 μg 及び 5.4 μg である（参照 1、12）。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 13）、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 3.8 から 5.4 μg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 3-メチル-2-ブテノールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 212 倍であると報告されている（参照 12、14）。

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 65.4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（3.8～5.4 μg/人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量（0.00008～0.0001 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 700,000～800,000 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

3-メチル-2-ブテノールは構造クラス I に分類される（参照 12、15）。本物質は、アルデヒドを経て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と水に分解されるといわれている（参照 12）。

雄 Wistar ラット肝に、本物質の 65mM 水溶液を 90 分間灌流させた試験において、同水溶液中の乳酸/ピルビン酸比が上昇した（参照 16）。当該比の上昇は、エタノールを投与したとき、その酸化によって生じた NADH により起こることが一般的に知られている。このことから、本物質も肝臓においてエタノールと同様の酸化を受けるものと推測される。

また上記の試験では、灌流液中の GSH（還元型グルタチオン）の濃度が減少した（参照 16）ことから、本物質は、肝臓において酸化され、グルタチオン抱合も受けた後、排泄されるものと推測される。

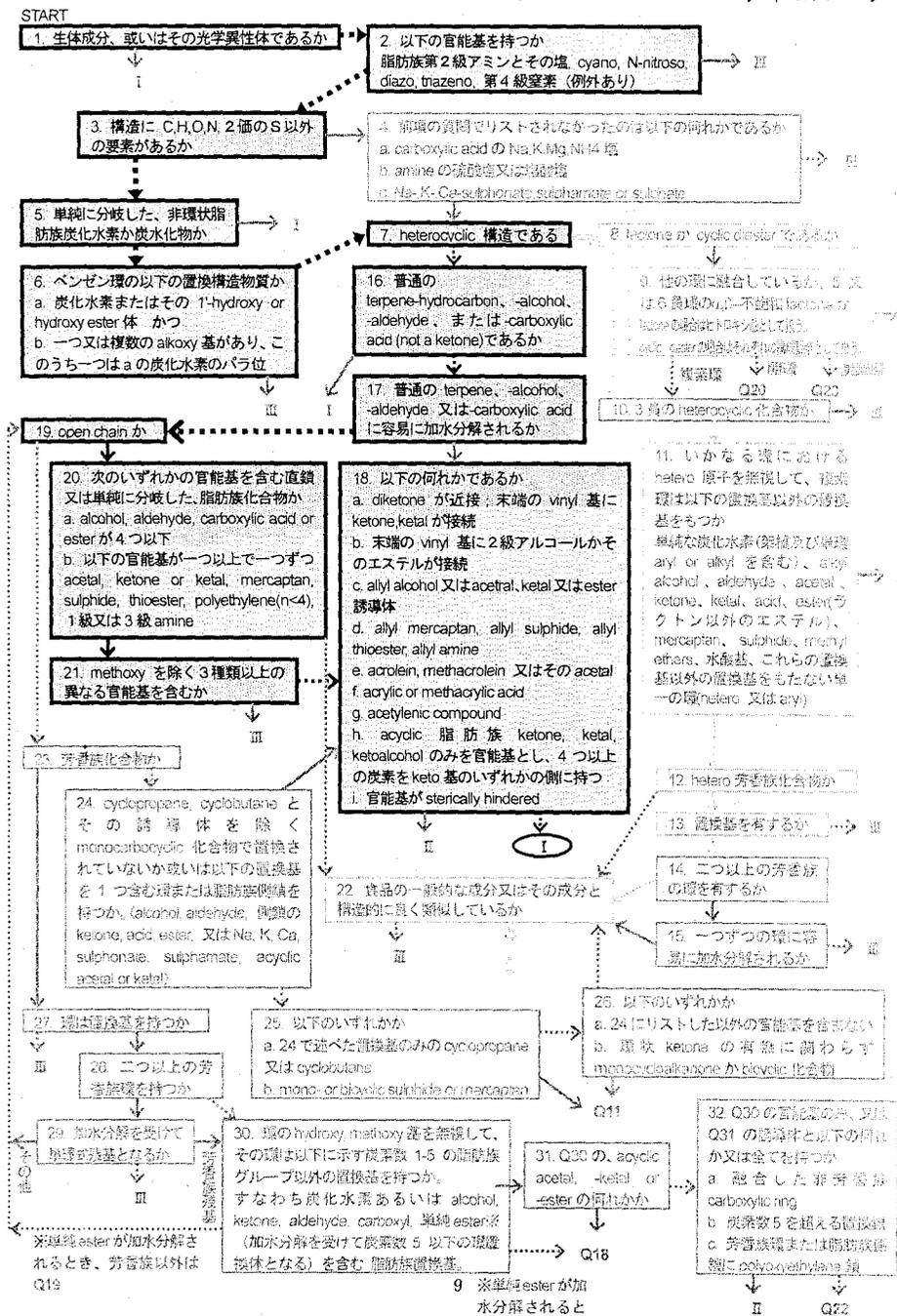
9. JECFA における評価

JECFA は、添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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ของกลุ่ม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上の懸念をもたらすものではないとしている。（参照 12）

III. 食品健康影響評価

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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（参照 3）により、構造クラス I に分類され、安全マージン（700,000～800,000）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（3.8～5.4 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。

添加物（香料）「3-メチル-2-ブテノール」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。



<参照>

- RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2010). (未公表)
- Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 11.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 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) 三菱化学安全科学研究所, 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-ブテノールのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 - (厚生労働省委託試験). 2005
- Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Certificate of analysis (product name, 3-methyl-2-buten-1-ol, 98+%; catalogue number, W364703; product lot number, S12747).
- 被験物質 3-メチル-2-ブテノールの確認結果 (要請者作成資料) .
- OECD and UNEP Chemicals (ed.), 3-Methylbut-2-en-1-ol, CAS No: 556-82-1 (SIDS Initial Assessment Report for SIAM 16, Paris, France, 27-30 May 2003), UNEP Publications.
参考: <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/556821.pdf>
- (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 3-メチル-2-ブテノ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
- (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 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 (厚生労働省委託試験). 2005
- (財) 食品農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 3-メチル-2-ブテノールのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-メチル-2-ブテン-1-オール, kosher ≥ 98%; product number, W364703; lot S27985).

-
- ¹² WHO, Food additives series: 52, aliphatic branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters (report of 61st JECFA meeting (2003)).
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Stoffberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- ¹⁵ 3-メチル-2-ブテノールの構造クラス (要請者作成資料).
- ¹⁶ Strubelt O, Deters M, Pentz R, Siegers CP and Younes M: The toxic and metabolic effects of 23 aliphatic alcohols in the isolated perfused rat liver. *Toxicological Science* 1999; 49: 133-42