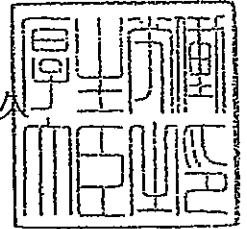


厚生労働省発食安第1019001号
平成 1 6 年 1 0 月 1 9 日

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

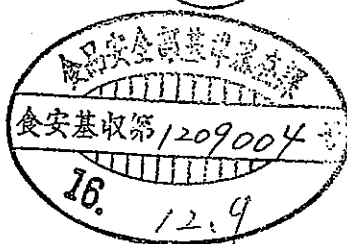
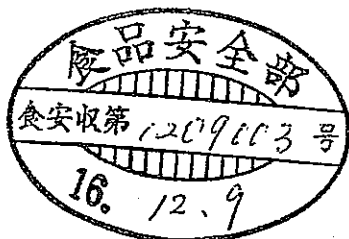


諮問書

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

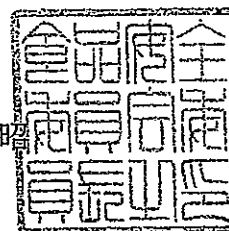
イソプロパノールの食品添加物としての指定の可否について



府食第1235号
平成16年12月9日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年12月15日付け厚生労働省発食安第1215002号をもって、貴省より当委員会に対し意見を求められたイソプロパ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通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

イソプロパノールを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念はないと考えられる。

イソプロパ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

1. はじめに

イソプロパノールは、特異な香気を有し、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

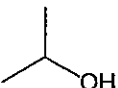
厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、イソプロパノールについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである（平成 15 年 12 月 15 日、関係書類を接受）。

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：イソプロパノール

英名：Isopropanol, Isopropyl alcohol

構造式：

化学式：C₃H₈O

分子量：60.1

CAS 番号：67-63-0

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, WP2uvrA、最高用量 5 mg/plate^{2),3)}及び TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、最高用量 10 mg/plate⁴⁾）及びチャイニーズハムスター卵巣 CHO 細胞を用いた前進突然変異試験（Hprt、最高濃度 5 mg/ml）^{5),6),7)}は、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

また、ICR マウス（雌雄各 5 匹）の腹腔内投与による *in vivo* 骨髄小核試験（350、1,173、2,500 mg/kg 溶液）は陰性であった⁶⁾。ラットへの胃内投与（用量は 1/5 LD₅₀に相当）による骨髄細胞染色体異常（polyploid, gap, aberration）が報告されている⁸⁾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 vitro の試験がすべて陰性であること、及び *in vivo* 骨髓小核試験が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

雄の Wistar ラットへの飲水投与による 12 週間反復投与試験 (0、870、1,280、1,680、2,520 mg/kg 体重/日) において、2,520 mg/kg 体重/日投与群で精巣重量の増加、1,680 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎重量の増加、1,280 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量及び腎重量の増加が認められ、腎臓の近位尿細管に硝子円柱／硝子滴の形成等がみられた。肝重量の増加は本物質又は代謝物 (アセトン) による酵素誘導のため、また、腎臓中での硝子質の形成等は雄ラットに特有の α_2 -グロブリンに関係したためと考えられている⁹⁾。無毒性量 (NOAEL) は 870 mg/kg 体重/日と推定されている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC) では、ヒト及び実験動物で発がん性に関して十分な証拠がないため、グループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている¹⁰⁾。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) 繁殖試験及び催奇形性試験

SD ラットへの強制経口投与による 2 世代繁殖試験 (100、500、1,000 mg/kg 体重/日) の結果、親動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝実重量増加 (雄 P1、雌 P2)、肝比重量増加 (雄 P1)、腎比重量増加 (雄 P2、雌 P1、P2)、小葉中心性肝細胞肥大 (雄 P2) 及び交尾率の低下 (雄 P2) がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加 (雄 P2、雌 P1、P2) が認められた。児動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で生後 4 日までの低体重 (F1、F2)、500 mg/kg 体重/日以上投与群で離乳前の生存率低下 (F1、F2) が認められた¹¹⁾。親及び児動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられる。

SD ラット (400、800、1,200 mg/kg 体重/日) と NZW ウサギ (120、240、480 mg/kg 体重/日) の器官形成期における強制経口投与による催奇形性試験の結果、ラットでは 800 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の死亡及び胎児体重低下が観察されており、ウサギでは 480 mg/kg 体重/日群で母動物の死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたが、胎児に対する影響は観察されなかった¹²⁾。ラットにおける母体毒性及び発生毒性の NOAEL は 400 mg/kg 体重/日、ウサギにおける母体毒性の NOAEL は 240 mg/kg 体重/日、発生毒性の NOAEL は 480 mg/kg 体重/日と考えられる。ラット及びウサギにおける催奇形作用は認められなかった。

(5) 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それぞれ

10,968 μg 及び 85,510 μg ^{7),13)}。欧州の香料工業会の報告によれば、欧州での使用実態は香料としての使用だけでなく、担体溶剤としての使用及び宗教上の理由によるエタノールの代替品としての使用分も含まれていると考えられる¹⁴⁾ため、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、我が国での香料としての推定摂取量は米国と同程度の 10,968 μg 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 0.7 倍程度との報告もある¹⁵⁾。

6. 安全マージンの算出

2 世代繁殖試験成績の NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (10,968 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 (0.219 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 457 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその酸化代謝産物 (アセトン) は生体成分であり、アセトン又はそのままの形で呼気及び尿中に、及びグルクロン酸抱合等により尿中に比較的速やかに排出される⁷⁾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、1998 年に飽和脂肪族非環式鎖状二級アルコール類、ケトン類及び関連の飽和・不飽和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。推定摂取量 (9,900 μg /ヒト/日*) がクラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を上回るものの、本物質又はその代謝物は生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、香料としての安全性の問題はないとされている⁷⁾。

* 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、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る。繁殖試験に基づく安全マージンは 457 であり、本物質の想定される推定摂取量 (10,968 μg /ヒト/日) はクラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を超えている。

10. その他

イソプロパノールの通常の生体内における血中濃度及び体内動態に関するパラメーターは、個人差もあいまって、大きなばらつきがあると考えられるが、正常人において 1.95 μM 以下の濃度で検出されたという報告がある¹⁶⁾。一方、過大な見積もりではあるが、わが国におけるイソプロパノールの一日当たりの想定される推定摂取量 (約 11 mg/ヒト/日) を一度に摂取し、かつ摂取したイソプロパノールが 100% 吸収され、また代謝されずに体内に分布したと仮定すると、血中濃度は 8.1 μM に達すると算出される。

入手資料から得られたイソプロパノールの血中半減期のデータには、ばらつきがあるものの経口摂取の場合の平均的なレベルと考えられる 4.8 時間¹⁷⁾を試算に用いると、摂取後、9.8 時間後には、イソプロパノールの血中濃度は正常人の血中濃度レベル以下にまで低下すると考えら

れる。

香料として使用される量（濃度）程度のイソプロパノールを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なり、また経口摂取の場合、イソプロパノールは消化管内での抱合及び肝臓における初回通過効果による代謝を受けることから、体内でイソプロパノール濃度が異常に上昇するとは考えられない。

1.1. 評価結果

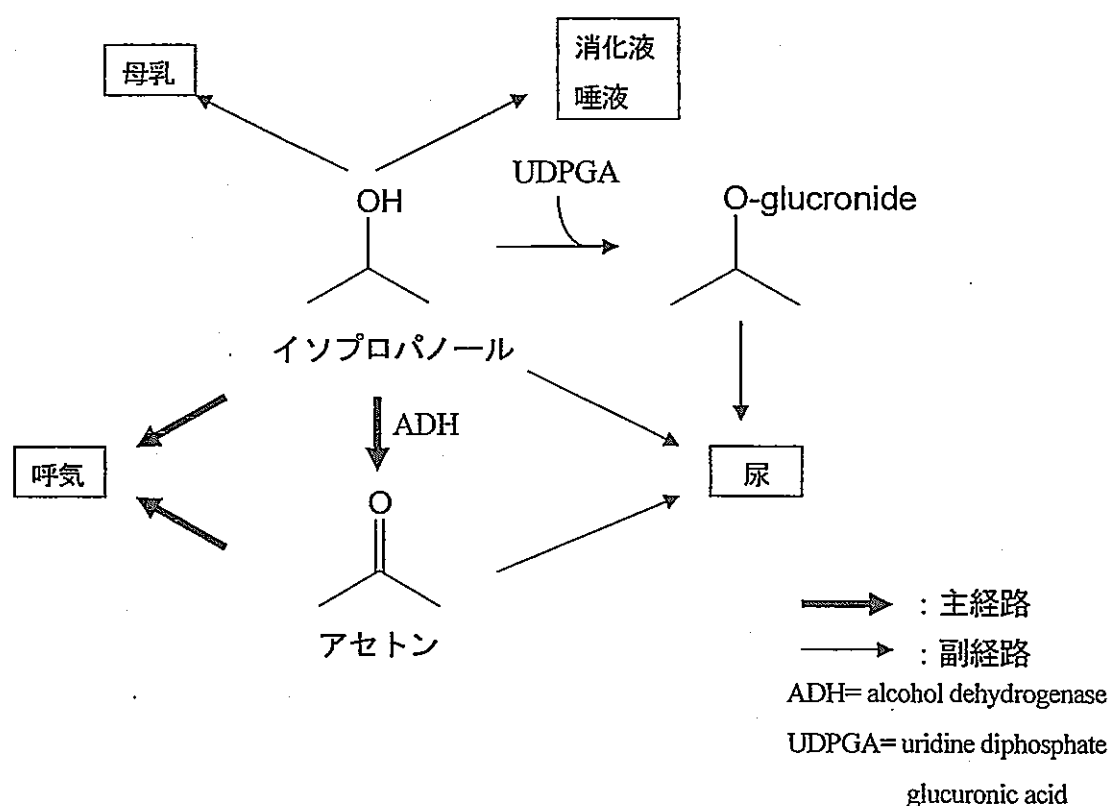
イソプロパノールは、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。本物質の想定される推定摂取量は、クラス I の摂取許容量を超えているが、適切な安全マージン 100 を上回っており、また、本物質及びその代謝物は、生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を著しく超えることはないと予測されることから、本物質を食品の着香の目的で使用する場合にあっては、安全性に懸念がないと考えられる。

【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) Florin I, Rutberg L, Curvall M, Enzell CR. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*. (1980) 18: 219-232.
- 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) Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests. V. Results from the testing of 311 chemicals. *Environ. Mol. Mutag.* (1992) 19: 2-141.
- 5) Chemical Manufacturers' Association (1990) Unpublished submission to the United States Environmental Protection Agency.
- 6) Kapp RW, Marino DJ, Gardiner TH, Maston LW, McKee RH, Tyler TR, Ivett JK, Young RR. In vitro and in vivo assays of isopropanol for mutagenicity. *Environ. Mol. Mutag.* (1993) 22: 93-100.
- 7) 第 51 回 JECFA WHO Food Additives Series 42.
- 8) 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.
- 9) Pilegaard K, Ladefoged O. Toxic effects in rats of twelve weeks' dosing of 2-propanol, and neurotoxicity measured by densitometric measurements of glial fibrillary acidic protein in the dorsal hippocampus. *In Vivo*. (1993) 7: 325-330.
- 10) IARC Monograph Vol. 71 (1999) (p-1027) (Summary).
- 11) Bevan C, Tyler TR, Gardiner TH, Kapp RW Jr, Andrew SL, Beyer BK. Two-generation reproduction toxicity study with isopropanol in rats. *J. Appl. Toxicol.* (1995) 15: 117-123.
- 12) Tyl RW, Maston LW, Marr MC, Myers CB, Slauter RW, Gardiner TH, Strother PE, McKee RH, Tyler TR. Developmental toxicity evaluation of isopropanol by gavage in rats and rabbits. *Fund. Appl. Toxicol.* (1994) 22: 139-151.
- 13) RIFM/FEMA database, Material information on propyl alcohol.

- 14) Propan-2-ol (Isopropyl alcohol; IPA) ; Unpublished dossier to SCF by EFFA in 2002.
- 15) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 16) Ernstgard L, Sjogren B, Warholm M, Johanson G. Sex differences in the toxicokinetics of inhaled solvent vapors in humans 2. 2-propanol. *Toxicol Appl Pharmacol.* (2003) 193: 158-167.
- 17) Zuba D, Piekoszewski W, Pach J, Winnik L, Parczewski A. Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol.* (2002) 26: 17-22.

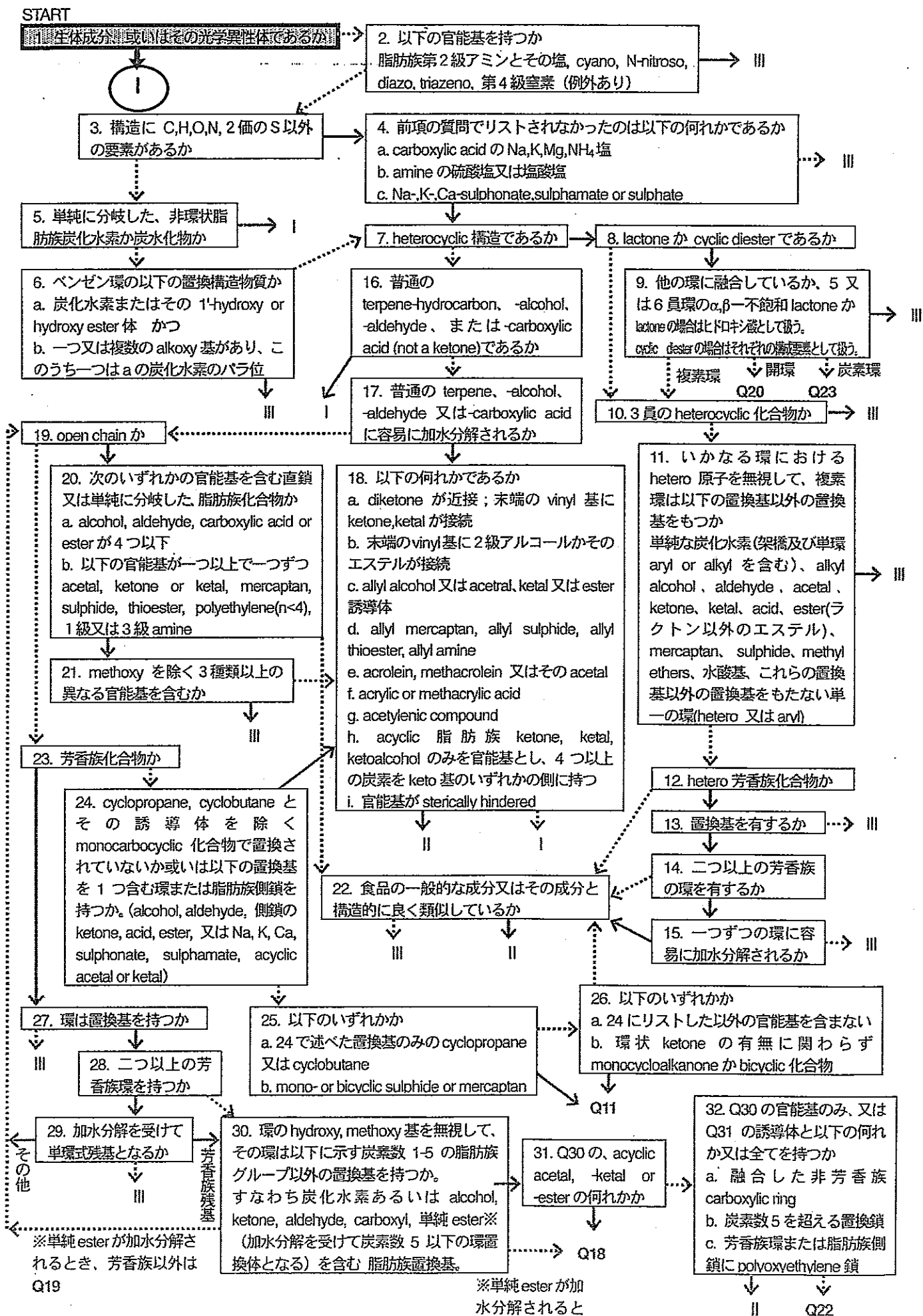
(参考) ほ乳動物におけるイソプロパノールの代謝及び排泄



参考資料 : International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 103: 2-Propanol

香料構造クラス分類 (イソプロパノール)

YES : → , NO :→



平成 16 年 11 月 15 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 16 年 10 月 19 日厚生労働省発食安第 1019001 号をもって厚生労働大臣から諮問されたイソプロパノールの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソプロパノールの食品添加物の指定に関する部会報告書

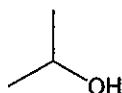
1. 品目名：イソプロパノール

Isopropanol, Isopropyl alcohol

別名：2-propanol

[CAS 番号：67-63-0]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 C_3H_8O 60.1

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

イソプロパノールは、特異な香気を有し、果物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 12 月 15 日付け厚生労働省発食安第 1215002 号により食品安全委員会あて意見を求めたイソプロパノールに係る食品健康影響評価については、平成 16 年 10 月 5 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たりの推定摂取量は、それぞれ 10,968 μg 及び 85,510 μg 。欧州の香料工業会の報告によれば、欧州での使用実態は香料としての使用だけでなく、担体溶剤としての使用及び宗教上の理由によるエタノールの代替品としての使用分も含まれていると考えられるため、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、我が国での香料としての推定摂取量は米国と同程度の 10,968 μg 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 0.7 倍程度との報告もある。

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)

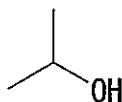
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(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)

イソプロパノール
Isopropanol



C_3H_8O
2-propanol [67-63-0]

分子量 60.10

含 量 本品は、イソプロパノール (C_3H_8O) 99.7%以上を含む。

性 状 本品は、無色の透明な液体で、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 $n_D^{20}=1.374\sim1.380$

(2) 比重 0.784~0.788

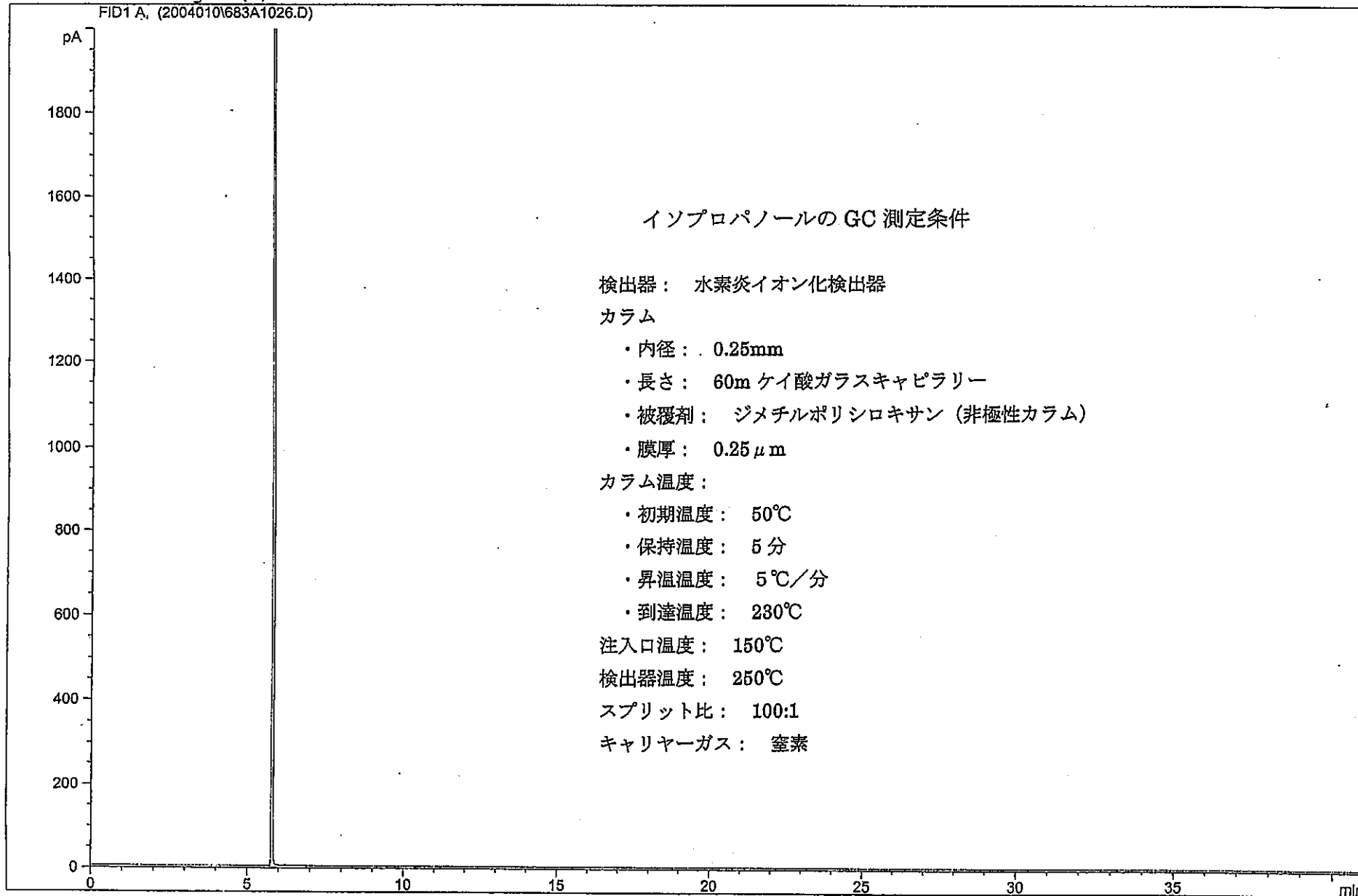
(3) 遊離酸 本品 15.0 ml に新たに煮沸して冷却した水 50 ml 及びフェノールフタレイン試液 2 滴を加え、これに 0.01 mol/l 水酸化ナトリウム液 0.20 ml を加えるとき、液は赤色を呈する。

水 分 0.20%以下 (10 g, 直接滴定)

定 量 法 本品を香料試験法中のガスクロマトグラフィーの第 1 法操作条件 (2) により定量する。

Current Chromatogram (s)

FID1 A, (2004010\683A1026.D)



イソプロパノール規格設定の根拠

含 量

JECFA での香料規格値は 99.7%以上となっている。FCC では香料としての規格は無いが食添規格（抽出溶媒用）の規格値は JECFA 同様 99.7%以上と定めている。

本規格案では高含量な規格値ではあるが、国際的に使用されている規格値であることから「イソプロパノール含量 99.7%以上」とすることを妥当として採用した。

性 状

JECFA は「無色透明な液体で、特有なにおいがある。」を規格としている。また、FCC でも食添規格（抽出溶媒用）ではあるが同じく「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」としている。本規格案でも「無色透明な液体で、特有なにおいがある。」とすることが妥当として採用した。

確認試験

JECFA は確認試験を IR としている。一方 FCC での食添規格（抽出溶媒用）では硫酸水銀を使用する確認試験である。硫酸水銀は有害試液であることから本規格案では IR による確認法を採用した。

純度試験

(1) 屈折率 JECFA の香料用規格値は 1.374~1.380 (20℃) である。FCC での食添規格（抽出溶媒用）では規格値を定めていない。本規格案は JECFA 香料規格値「1.374~1.380 (20℃)」を採用した。

(2) 比 重 JECFA では香料用規格値を 0.785 (20℃) と一点のみにて示している。一方同じく JECFA での食添規格（抽出溶媒用）では 0.784~0.788 (20℃) を規格値としている。FCC の食添規格（抽出溶媒用）では規格値を定めていない。また、薬局方では 0.785~0.788 (20℃) を規格値としている。

本規格案では国際的流通品も考慮して JECFA での食添規格である規格値「0.784~0.788 (20℃)」を採用した。

(3) 遊離酸 JECFA の香料用規格値は 10ppm（酢酸として）以下としている。FCC では香料としての規格は定めていないが、食添規格（抽出溶媒用）としての規格値を 10ppm（酢酸として）以下としている。本規格案も 10ppm 以下とすることを妥当とし、JECFA、FCC 同様下記試験法を採用した。

「本品 15.0 ml に新たに煮沸して冷却した水 50 ml 及びフェノールフタレイン試液

2滴を加え、これに0.01 mol/l 水酸化ナトリウム液0.20 mlを加えるとき、液は赤色を呈する。」

水分

JECFA の香料用規格値は 0.20%以下としている。FCG ではでは香料としての規格は無いが、食添規格（抽出溶媒）としては 0.20%以下と定めている。本規格案でも 0.20%以下（10 g、直接滴定）とすることが妥当として採用した。

定量法

JECFA の香料用規格では GC 試験法により含量測定を行っている。一方香料業界及び香料を利用する加工食品メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、実務的にも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。

「香料試験法のガスクロマトグラフィーの第 1 法操作条件 (2) により定量する。」

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 状

本品は安定したアルコール化合物で、普通の室温保管条件下では容易に重合や酸化されることはない。又、GC 測定装置が香料業界や香料を利用する加工食品業界ばかりでなく公的試験機関にも広く普及している現状において、不純物量の数値化確認が難しい溶状の重要性は低いことから採用しないこととした。

沸 点

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 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ことから採用しないこととした。

鉛

香料の規格設定では、その使用量が少ないことから、基本的には金属の限度規格は不必要と考えられる。さらに、本品をアセチレンの間接水和法により製造する方法では、使用する硫酸は、現在は鉛室にて二酸化硫黄を硝酸で酸化する方法のものは無く、五酸化バナジウムにより酸化する方法に変わっているため、鉛が混入することは考えにくい。また、金属触媒を使用してアセチレンを直接水和する方法でも鉛の混入は無い。したがって、本項目は不要として採用しないことにした。

(参考)

これまでの経緯

平成 15 年 12 月 15 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 15 年 12 月 18 日	第 24 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 9 日	第 7 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 9 月 8 日	第 12 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 10 月 5 日	第 13 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 10 月 21 日	第 66 回食品安全委員会（報告）
平成 16 年 10 月 21 日	食品安全委員会において国民からの意見聴取
～平成 16 年 11 月 17 日	
平成 16 年 10 月 28 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	女子栄養大学名誉教授
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
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)