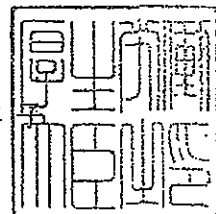




厚生労働省発食安1017第4号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



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. *trans*-2-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. *trans*-2-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

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

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23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第4号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、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。

記

1. *trans*-2-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. *trans*-2-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

trans-2-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

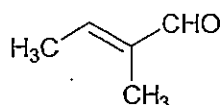
今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：*trans*-2-メチル-2-ブテナール¹*trans*-2-Methyl-2-butenal

〔CAS 番号：497-03-0〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₅H₈O 84.12

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

trans-2-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー等のきいちご類、パッションフルーツ、マウンテン・パパイヤ、たまねぎ、マルメロ等の食品中に存在し、また、牛肉等の加熱調理により生成する成分である。欧米において、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、チューインガム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。

¹ JECFA は、添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」（CAS 番号：1115-11-3（2-メチル-2-ブテナールとして））について、*cis*-体か *trans*-体かを区別せずに安全性評価を行っているが、国際的に汎用されている添加物（香料）「2-メチル-2-ブテナール」を入手し、分析したところ、*trans*-体が主成分であることが判明した。食品安全委員会は、*trans*-2-メチル-2-ブテナール（CAS 番号：497-03-0）について食品健康影響評価を実施した。したがって我が国においては、本品目について「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の指定を行うこととし、CAS 番号についても、JECFA は 2-メチル-2-ブテナールの「1115-11-3」を採用しているが、我が国においては *trans*-2-メチル-2-ブテナールの「497-03-0」とした。

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 23 年 1 月 4 日付け厚生労働省発食安 0104 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めた *trans*-2-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 23 年 1 月 18 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 4 月 21 日付け府食第 325 号で通知されている。

評価結果：*trans*-2-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。

添加物（香料）「*trans*-2-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 1982 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 1.2 μg 及び 0.7 μg 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、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.7 μg から 1.2 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 2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量 (3,870.9 kg/総人口/年) は、1982 年の添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の約 600 倍であると推定される。

7. 新規指定について

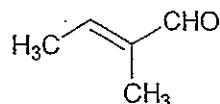
trans-2-メチル-2-ブテナールを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

（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。）

trans-2-メチル-2-ブテナール*trans*-2-Methyl-2-butenal*(E)*-2-Methyl-2-butenalC₅H₈O

分子量 84.12

(2E)-2-Methylbut-2-enal [497-03-0]

含 量 本品は、*trans*-2-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 $n_D^{20} = 1.445 \sim 1.450$

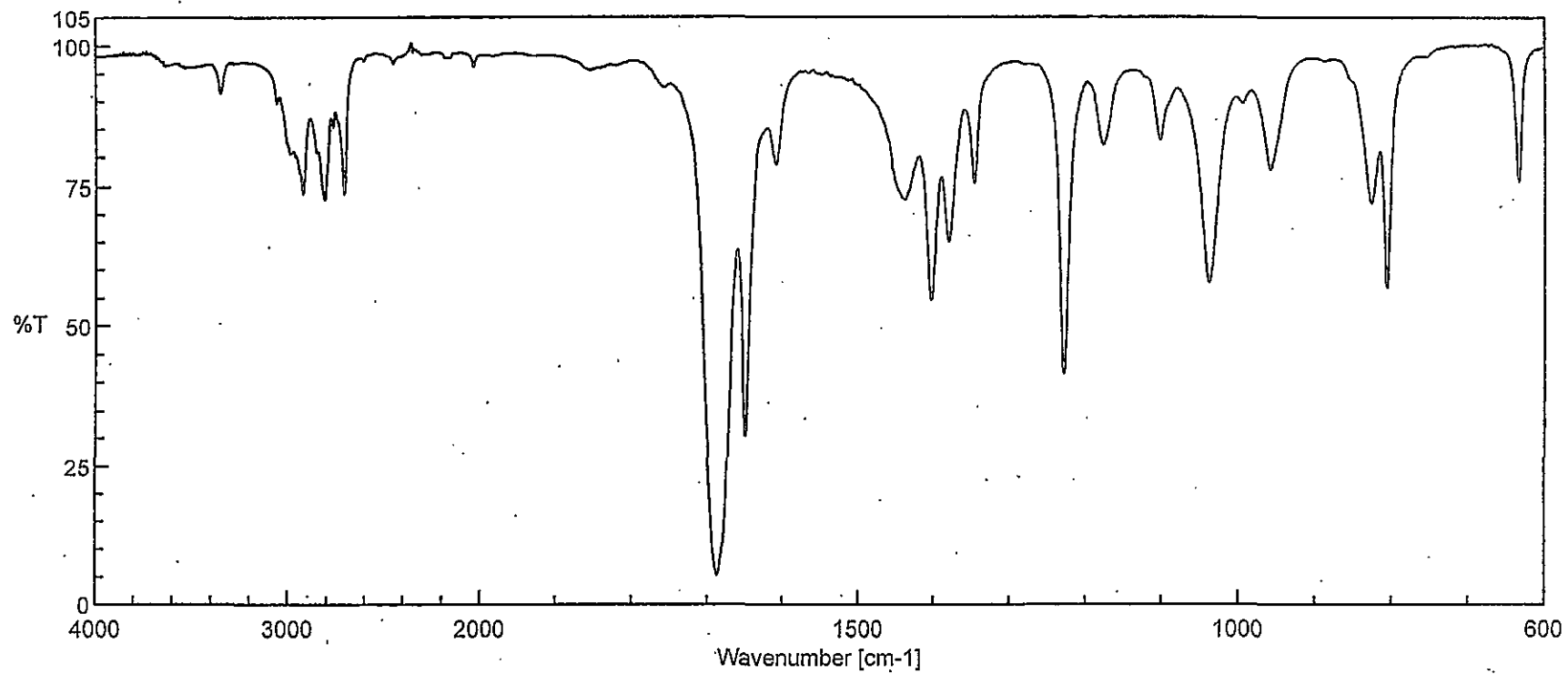
(2) 比重 $d_4^{20} = 0.866 \sim 0.873$

(3) 酸価 3.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 本品のアセトン溶液 (1→10) を検液とし、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 50~60m 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 0.5~1 μ m の厚さで被覆したものをを用い、カラム温度は、50°Cで 15 分間保持し、その後毎分 10°Cで昇温し、230°Cに到達後、27 分間保持し、流量は、被検成分のピークが 10~30 分間に現れるように調整する。検液注入後、0~60 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、それに対する被検成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。

trans-2-メチル-2-ブテナール

参照赤外吸収スペクトル



trans-2-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 2-メチル-2-ブテナールとして「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 1 製品を 8 機関で分析した結果、2-メチル-2-ブテナールとして、98.9～100.0%、平均 99.6%であった。この JECFA 規格を満たす製品について、4 社で *trans* 体と *cis* 体が分離する条件で分析した場合には、*trans*-2-メチル-2-ブテナールの含量は 98.1～99.0%であった。また、主な不純物は、GC/MS により *cis*-2-メチル-2-ブテナール (1～2%)、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシド (0.1～0.4%) と同定された。なお、*trans*-2-メチル-2-ブテナールはアルデヒドであり、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドは酸化により容易に生成する。本規格案では、市販品を考慮し、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「*trans*-2-メチル-2-ブテナールとして、97.0%以上」を採用した。

性状

JECFA は「無色の液体；鋭く強いグリーンのエーテル様香気」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 2-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、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、NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。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 で *trans*-2-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「1.445～1.450 (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「 $n_D^{20} = 1.445 \sim 1.450$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.868～0.873 (20/20℃)」としている。欧米で香料として使用されている 1 製品について、8 機関で分析した結果、0.867～0.868、平均 0.868 (20/20℃) であった。本品は酸化されやすく *trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドが生成すると比重は大きくなると思われる。また試薬会社の規格値は和光純薬 (純度規格 97.0%以上) では密度 0.864～0.871 g/mL at 20 °C (比重 0.866～0.873 (20/20℃))、東京化成 (純度規格 95.0%以上) では比重 0.8680～0.8720 であった。これらのことより JECFA 規格では、高純度品が規格から外れる可能性があることから、本規格案は市販品を考慮し、「 $d_{20}^{20} = 0.866 \sim 0.873$ 」とした。

- (3) 酸価 JECFA は規格値を「3 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「3.0 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。しかしながら、*trans*-2-メチル-2-ブテナール(沸点 117~118°C)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)により試験を行うと、*trans* 体、*cis* 体の分離が難しく、保持時間の関係から、不純物である *trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定できない可能性が懸念される。故に、*trans* 体と *cis* 体が分離し、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定できる条件を設定した。まず、*trans* 体と *cis* 体の分離のために、本品は液体香料であるが、希釈溶液を検液とした。なお、固体香料に用いていたエタノールではアセタールが生成するため、希釈溶媒はアセトンを用いた。また、操作条件(2)を基に、カラムの条件を絞り、カラム温度は 50°C で 15 分間保持し、その後毎分 10°C で昇温することとし、流量は被検成分のピークが 10~30 分の間に現れるように調整することとした。さらに、*trans*-2-メチル-2-ブテノイックアシドを測定するために、測定時間を 60 分間とした。

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：水にわずかに溶け、エーテル、ほとんどの油脂に溶ける」、「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、含量、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。

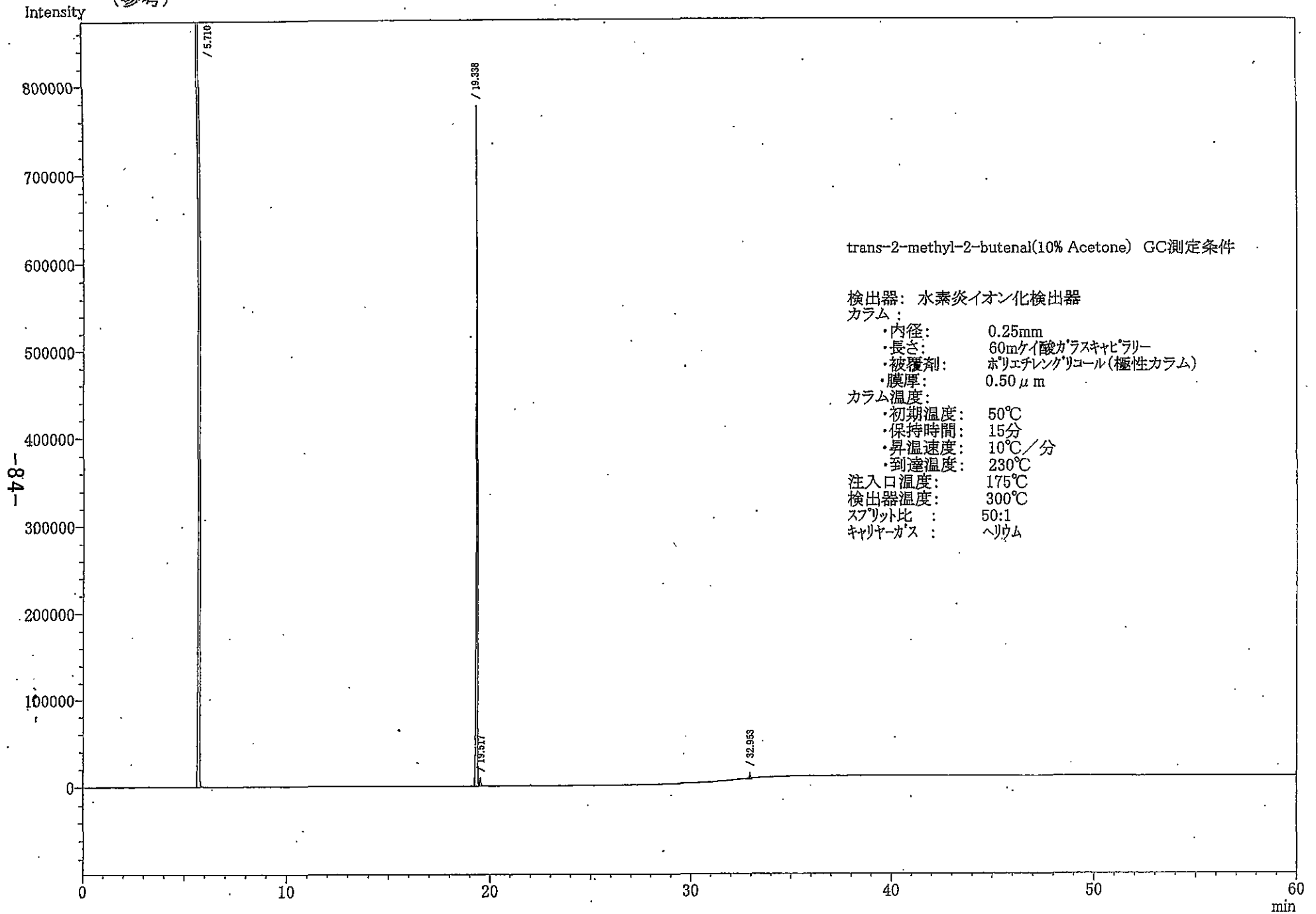
沸点

沸点の規格を JECFA は「117~118°C」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。

香料「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の規格対比表

		規格案	JECFA
品名		<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール	2-メチル-2-ブテナール
CAS番号		497-03-0	1115-11-3
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；鋭く強いグリーンのエーテル様香気
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	1.445~1.450(20°C)	1.445~1.450(20°C)
	比重	0.866~0.873(20/20°C)	0.868~0.873(20/20°C)
	酸価	3.0	3
溶解性		(設定せず)	水にわずかに溶け、エーテル、ほとんどの油脂に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	溶ける。
沸点		(設定せず)	117~118°C
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成23年1月4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23年1月6日	第361回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成23年1月18日	第92回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年2月3日 ～平成23年3月4日	第365回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年4月21日	第379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10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2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
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
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
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※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



府食第325号

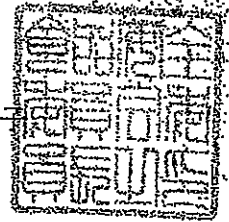
平成23年4月21日

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23年1月4日付け厚生労働省発食安0104第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた *trans*-2-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

trans-2-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。

添加物評価書

trans-2-メチル-2-ブテナール

2011年4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
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.....	5
1. 遺伝毒性.....	5
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	5
(2) 染色体異常を指標とする試験.....	5
2. 反復投与毒性.....	6
3. 発がん性.....	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定.....	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFAにおける評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
別紙：香料構造クラス分類 (<i>trans</i> -2-メチル-2-ブテナール).....	9
参照.....	10

<審議の経緯>

- 2011年 1月 4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 0104 第1号）、関係書類の
接受
2011年 1月 6日 第361回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 1月 18日 第92回添加物専門調査会
2011年 2月 3日 第365回食品安全委員会（報告）
2011年 2月 3日から2011年 3月 4日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年 4月 21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 4月 21日 第379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)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
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>

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

要 約

添加物（香料）「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」（CAS 番号：497-03-0（*trans*-2-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）「*trans*-2-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により、添加物（香料）「*trans*-2-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（60,000～100,000）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（0.7～1.2 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）「*trans*-2-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：*trans*-2-メチル-2-ブテナール

英名：*(E)*-2-Methyl-2-butenal、*(E)*-2-Methylbut-2-enal

CAS 番号：497-03-0

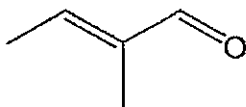
3. 分子式

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

trans-2-メチル-2-ブテナールは、ラズベリー等のきいちご類、パッションフルーツ、マウンテン・パパイヤ、たまねぎ、マルメロ等の食品中に存在し、また、牛肉等の加熱調理により生成する成分である(参照 3)。欧米において、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」¹⁾は、焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンデー類、チューインガム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)「*trans*-2-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

¹⁾ JECFAは、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」(CAS番号: 1115-11-3 (2-メチル-2-ブテナールとして))について、*cis*体か*trans*体を区別せずに安全性評価を行い、かつ、*cis*体及び*trans*体の合計で99%以上(GC/FIDピークエリア)という純度規格を設定している。他方、評価要請者によれば、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」を入手し、分析したところ、*trans*体であることが判明したとされている。以上より、評価要請者は、国際的に汎用されている添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」について我が国での添加物指定を行うに当たり、*trans*体として成分規格を設定することとし、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」として食品健康影響評価の依頼を行うこととしたとしている。

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. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli* WP2uvrA)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate)が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらずTA100においてのみ陽性であったが、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であったとされている。(参照5、6、7)

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについての細菌(*S. typhimurium* TA98及びTA100)を用いた復帰突然変異試験(最高用量10 mg/plate)が実施されている。その結果、TA100においてラット及びハムスター由来の代謝活性化系非存在下並びにハムスター由来の代謝活性化系存在下で陽性であったが、ラット由来の代謝活性化系存在下では陰性であったとされている。TA98では代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照8)

② マウスリンフォーマTK試験

Seifriedら(2006)の報告によれば、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについてのL5178Y tk⁺-3.7.2c(マウスリンパ腫由来培養細胞株)を用いたマウスリンフォーマTK試験(最高用量:代謝活性化系非存在下0.25 mg/mL(3 mM);代謝活性化系存在下0.075 mg/mL(1 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で非常に弱い陽性反応が認められたとされている。(参照8)

(2) 染色体異常を指標とする試験

① 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報告(2005b)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」についてのCHL/U(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0.42 mg/mL(5 mM);代謝活性化系存在下0.84 mg/mL(10 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性であったとされている。(参照6、7、9)

② げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告(2006)によれば、添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」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(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) が実施されており、陰性であったとされている。
(参照 6、7、10)

以上より、微生物を用いた復帰突然変異試験において、TA100で陽性の結果が複数得られているがいずれも強いものではなく、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。また、マウスリンフォーマTK試験での変異頻度は非常に弱いものであった。一方、ほ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の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた *in vivo* 骨髄小核試験で陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「*trans*-2-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。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2005c)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」(0、0.0124、0.124、1.24 mg/kg 体重/日)を90日間反復強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、剖検では1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に大脳の脳室拡張がみられ、病理組織学的検査でも大脳の脳室拡張として認められたとされている。これについて、試験担当者は、他に病理組織学的検査で脳に対する所見がみられず、当該変化は軽度の水頭症による先天性病変と考えられることから、被験物質による影響ではないとしている。また、剖検で1.24 mg/kg 体重/日投与群の雌1例に下垂体の嚢胞、他の雌1例に乳腺の結節がみられ、病理組織学的検査でもそれぞれ下垂体後葉の嚢胞形成、乳腺の膿瘍がみられたとされている。これについて、試験担当者は、自然発生病変としてしばしば観察されることから、被験物質の影響ではないとしている。病理組織学的検査においては、1.24 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に精巣の精母細胞の変性、成熟精子細胞の離出阻害がみられたとされている。これについて、試験担当者は、当該試験施設の背景所見においてもしばしばみられることから、偶発的な変化であるとしている。そのほか、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、眼科学的検査及び器官重量において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.24 mg/kg 体重/日としている。(参照 6、7、11)

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1.24 mg/kg 体重/日と評価した。

3. 発がん性

評価要請者は、*trans*-2-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)

4. その他

評価要請者は、*trans*-2-メチル-2-ブテナールについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照2)

5. 摂取量の推定

添加物(香料)「*trans*-2-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1982年の米国²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1.2 µg及び0.7 µgである。(参照1、12、13、14) 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(参照15)ことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.7 µgから1.2 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2-メチル-2-ブテナールの年間摂取量(3,870.9 kg/総人口/年)(参照16)は、1982年の添加物(香料)「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」の香料としての年間使用量の約600倍であると推定される。

6. 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 1.24 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量(0.7~1.2 µg/人/日)を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量(0.00001~0.00002 mg/kg体重/日)とを比較し、安全マージン60,000~100,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

trans-2-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推定される。(参照12、17)

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物(香料)「2-メチル-2-ブテナール」を飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪酸族のアルコール、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12)

III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物(香料)「*trans*-2-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により、添加物(香料)「*trans*-2-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(60,000~100,000)

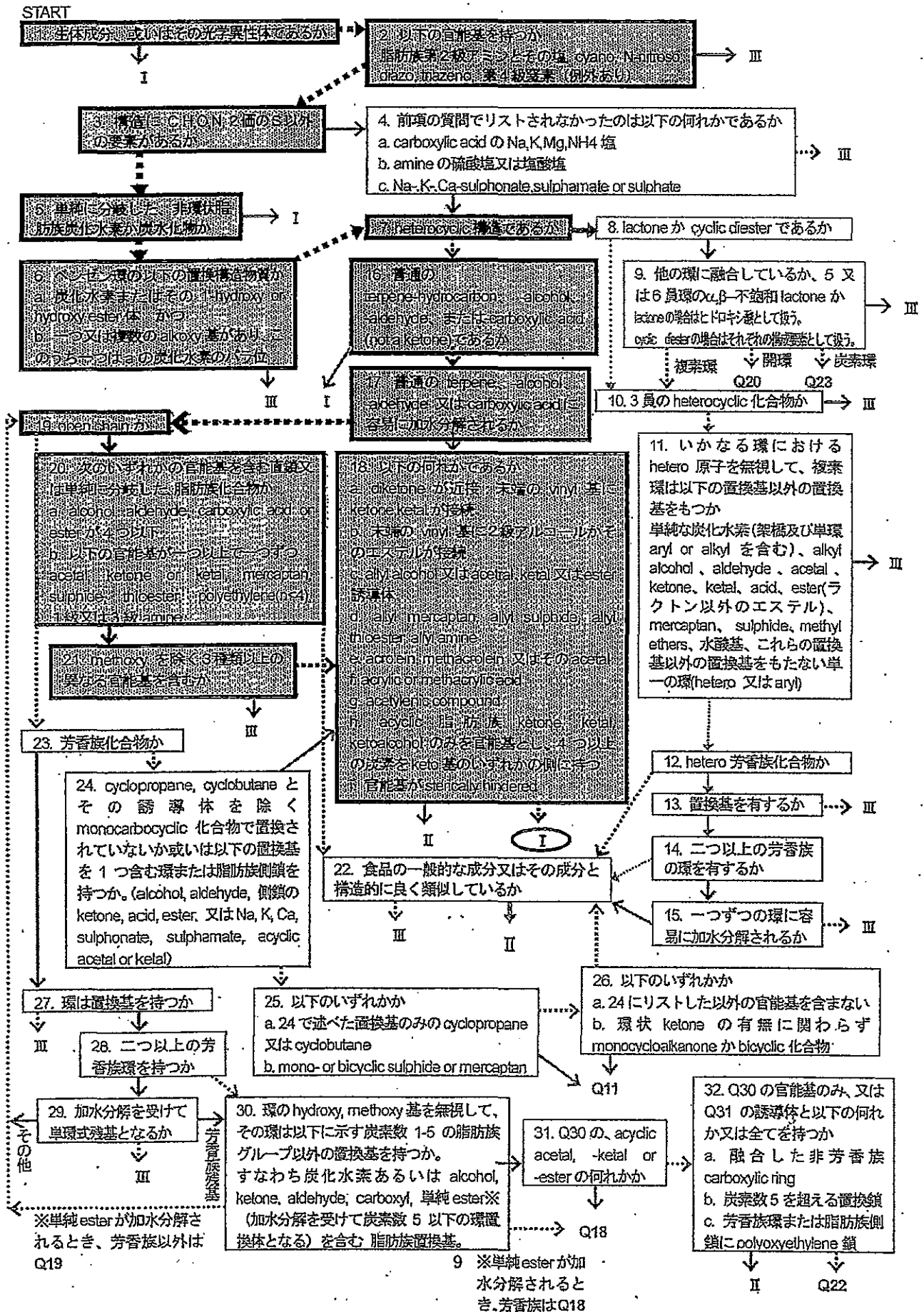
² JECFAの評価で参照されている1982年、1987年及び1995年の米国における年間使用量は、それぞれ6 kg、0.9 kg及び1.4 kgであるとされており、これらを基にPCTT法で一人一日あたりの推定摂取量を算出すると、1.2 µg、0.2 µg及び0.2 µgとなる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である1982年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとした。

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 (0.7~1.2 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料) 「*trans*-2-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 (trans-2-メチル-2-ブテナール)

YES: → , NO:→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2011). (未公表)
- 2 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの概要 (要請者作成資料).
- 3 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 Jan. 2011): (未公表)
- 4 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).
- 5 (財)食品農医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 2-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). 2005a
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, *trans*-2-methyl-2-butenal, 96+%; product number, W340707-SPEC; lot number, 02102HD), July 2005.
- 7 被験物質 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 Seifried HE, Seifried RM, Clarke JJ, Junghans TB and San RH: A compilation of two decades of mutagenicity test results with the Ames Salmonella typhimurium and L5178Y mouse lymphoma cell mutation assays. Chem Res Toxicol 2006; 19(5): 627-44
- 9 (財)食品農医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 2-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). 2005b
- 10 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 18 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 2-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
- 11 (財)化学物質評価研究機構化学物質安全センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 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-2-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). 2005c
- 12 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), Roma, 10-19 June 2003, WHO, Geneva, 2004

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je01.htm>

- 13 Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB(ed.), Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9, 12-14 and 312.
- 14 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 and 364.
- 15 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成14 年度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) . 米谷民雄 (分担研究者) , 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者 米谷民雄) 」) 平成14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 16 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56
- 17 *trans*-2-メチル-2-ブテナールの構造クラス (要請者作成資料) .