

## プロパノールの食品健康影響評価に関する論点整理

## 1 . Hillbom らの論文（反復投与試験）の疑問点

## (1) 雄のみの実験である。

雄のラットだけを使っているということ自体は、代謝に雌雄差がなければある意味では問題ないという考えも成り立つ。

雌雄差があったとしても、なお十分な安全マージンがあるのではないか。

## (2) 文献 1 はページ等にミスがあり、投与量の記載についても疑問がある。

投与量の記載等に関しては、単純なミスと考えられ、文献 2 の記載は信頼しえるであろう。投与量は 3,000 mg/kg 体重/日と考えられる。

## (3) 当該試験は、肝臓に標的を絞っており、他の毒性が検索されていないのではないかという懸念がある。

もともと全ての毒性をみようとした実験ではなく、アルコールは肝毒性が顕著であるから、他種類のアルコールについて肝毒性があるのかどうかを検討する目的で行われた実験。

毒性が認められるのであれば、肝臓が標的になるであろうとの考え方は是認し得るのではないか。

しかしながら、他の臓器に毒性が出ないとは言えない。イソブタノールでも肝臓以外に変化が出ている。

肉眼的に消化管の状態を見ているようではある。

論文の記載の仕方にも奇妙な点もあり、きちんと調べてはいないようである。

## (4) US・EPA もリスクアセスメントの目的としては適切なデザインではないと評価している（1987 年）。

通常の毒性試験で使用されるよりも週齢の高いラット（4 か月齢）を使用している。

一方、EHC（1990 年）や最近のドイツのリスク評価（1996 年）においても、当該論文に基づき無毒性量が評価されている。

どこまで厳密に実験条件等を求めるかにもかかわってくる。ADI を設定する訳ではない。

## 2 安全マージンに関する考え方

無毒性量（NOAEL）を求める理由は、想定される推定摂取量と比較し、適切な安全マージンが確保されているか否かを確認する点にある。

プロパノールの欧米での使用実態から算出された想定される推定摂取量は、360 ~ 549 $\mu$ g/ヒト/日であり、Hillbom らの論文を採用した場合の安全マージンは 272,727 ~ 416,667。なお、推定摂取量から逆算すると、安全マージン 1,000 が確保される NOAEL は「11 mg/kg 体重日」に相当する。

(1) 十分な安全マージンが確保されていることが、Hillbom らの論文から論証しえるか否か。

十分な安全マージンが確保されている根拠としえる事項

- 1) Hillbom らの論文における NOAEL は 3,000 mg/kg 体重日であり、11 mg/kg 体重日の約 273 倍
- 2) 一般に、肝臓はアルコール類の標的臓器と考えられ、その肝臓で毒性が検出されていない

## 3 追加試験の要求の考え方

(1) 提出された論文に対する懸念から、適切な 90 日間投与毒性試験のデータを求めた上で、改めてプロパノールについて評価すべきか否か。

提出された試験成績からは、プロパノールに関する評価に必要な NOAEL を求められないと判断し、適切な試験を要求する。

提出された試験成績は必ずしも十分なものではないが、プロパノールについては、十分な安全マージンが確保されていると判断し、現時点で得られているデータに基づき評価する。

ただし、今後の類似案件については、追加試験を要求すべきか否かは、個別に得られているデータをもとにケースバイケースで判断する。

( 参考 1 )

「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」では、「推定される摂取量と比較する許容量については、JECFA 法で採用されている構造クラス毎の許容量が参考となるが、新たに指定するにはそれのみをもって香料の安全性を評価することは必ずしも十分ではないと考えられることなどから、短期間の反復投与試験ではあっても評価対象物質毎の反復投与試験における NOAEL が求められることがより適当であるので、反復投与試験データを求めることとする。その際、JECFA や欧米における取り扱いも踏まえ、推定される摂取量と NOAEL の安全マージンについては、90 日反復投与試験の NOAEL については 1000、生涯にわたる反復投与試験の NOAEL にあっては 100 を目安とする。」とされている。また、「塩違いの場合や速やかに同一の物質に代謝される場合など、合理的な理由がある場合には、類縁物質の試験データの利用など、必ずしも当該評価対象物質に係る上記の試験データを求めるものではない。」とされている。

( 参考 2 )

文献 1 Hillbom ME, Franssila K, Forsand OA. Effects of chronic ingestion of some lower aliphatic alcohols in rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* (1974) 9: 177-180. 【 = プロパノール引用文献 7】

雄ラットへの飲水投与 4 ヶ月間反復投与試験 (1 M プロパノール溶液<sup>1</sup>) では、わずかな体重増加抑制がみられたが、肝臓において変化はみられなかった。また、雄ラットに 1 M のイソブタノール溶液<sup>2</sup>を 4 ヶ月間飲水投与したところ、肝臓への影響は認められなかった。

1 プロパノールの用量換算

第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40 では、60 mg/kg 体重/日と換算しているが、原著にはこの算出の根拠は見当たらない。原著の Table 1 の alcohol consumption (120 days: 4.8 ± 0.6 nmol/100 g/day) より算出すると、約 3 µg/kg 体重/日となる。

ただし、下記文献 2 の Table 1 の alcohol consumption の単位は、「mmol」であり、これから用量換算すると約 3,000 mg/kg 体重/日となる。

2 イソブタノールの用量換算

原著の Table 1 の alcohol consumption (120 days: 12.6 ± 2.7 nmol/100 g/day) より算出すると約 9 µg/kg 体重/日となるが、「nmol」ではなく「mmol」とすると約 9,000 mg/kg 体重/日となる。

文献2 Hillbom ME, Franssila K, Forsand OA. Effects of chronic ingestion of some lower aliphatic alcohols in rats. *Japan. J. Stud. Alcohol.* (1974) 9: 101-108.

雄ラットに1 M又は2 Mのプロパノール溶液を4又は2ヶ月間飲水投与したところ、肝臓に有害な影響は認められなかった。

また、雄ラットに2 Mのイソブタノール溶液を2ヶ月間、あるいは1 Mのイソブタノール溶液を4又は6ヶ月間飲水投与したところ、全ての用量で腸管内出血が認められたが、肝臓に有害な影響は認められなかった。なお、イソブタノールの摂取では摂餌量及び摂水量の増加が認められた。

文献3 International Program on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 102. 1-Propanol. (抜粋)

雄ラット(6匹)(系統不特定)を用いた4ヶ月間の飲水投与試験(1M=60,090mg/l)において、摂餌量、体重増加量、肝組織学的検査は、コントロールと同程度であった。著者は、3 mg/kg 体重/日としているが、飲水量を20 ml/日、体重を400 gと仮定すると、おおよそ3,000 mg/kg 体重/日とするのが、より適切と思われる。[85: Hillbom et al. *Res. Commun. Chem., Pathol. Pharmacol.* 1974【=上記文献1】]

原著には3 mg/kg 体重/日との記載は見当たらない。

文献4 U.S. Environmental Protection Agency Integrated Risk Information System :Isobutyl alcohol. (第6回添加物専門調査会「イソブタノール」添付資料6)

“Hillbom et al., 1974a”【=上記文献2】は、abstractしか入手できておらず、実験計画の適正さ等を評価するのに十分な情報がなかった。“Hillbom et al., 1974b”【=上記文献1】は、単一の濃度(1 M)のみでイソブタノールの影響をみており、イソブタノールの消化管損傷をLOAELとみなすことができる。しかし、この研究は、リスクアセスメントの目的としては適切なデザインではなく、より詳細かつ実験的な1986年のEPAの研究における胃、小腸及び大腸の病理学的検査では、Hillbom et al.が用いた用量の5～6倍でもHillbom et al.が報告している消化管の影響は再現できなかった。

文献5 Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA) der GDCh, 190 BUA-Stoffbericht: 1-Propanol(1996). (summary)

短鎖アルコールの反復投与は主として肝毒性を示す。1-プロパノールを13週間(25,720 mg/kg 体重/日)又は4ヶ月間(約3,000 mg/kg 体重/日)投与したところ、ミトコンドリアにおける変化と肝脂肪率のわずかな増加のみがみられ

た。このことから、NOAEL は 3,000 mg/kg 体重/日 (ラット 4 ヶ月間) と推定される。

Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA) は、1982 年に設立された既存化学物質に関する GDCh (Gesellschaft Deutscher Chemiker : ドイツ化学会) 諮問委員会。EU の HPV chemicals (高生産量化学物質) 点検計画を補う国家プロジェクトとして、年間の製造量が 100 ~ 1,000 t の化学物質を対象にリスク評価を実施している。