

## ブタノールの概要

## 1. はじめに

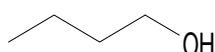
ブタノールは、フルーツ様の香気を有し、果実等の食品に天然に含まれている成分であり<sup>1)</sup>、欧米では清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するために添加されている<sup>2)</sup>。

## 2. 名称等

名称：ブタノール

英名：Butanol, Butyl alcohol

構造式：



化学式：C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>O

分子量：74.12

CAS 番号：71-36-3

## 3. 安全性

厚生労働省が行った試験結果、National Library of Medicine (NLM : PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果、JECFA モノグラフ内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

## (1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて最高用量 5,000µg/plate)<sup>3)</sup> 及び (サルモネラ菌 TA102 を用いて最高用量 5,000µg/plate)<sup>4)</sup> で、S9 mix の有無にかかわらず陰性であった。また、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 で行った復帰突然変異試験で陰性の結果が得られたとの報告がある<sup>5)</sup>。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 0.70mg/ml、±S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間処理) の結果は陰性であった<sup>6)</sup>。さらに、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験 (CHO、最高濃度 0.1%、- S9mix、7 日間)<sup>7)</sup> 及び *in vitro* 小核試験 (V79、最高濃度 50 µl/ml、±S9mix)<sup>8)</sup> のいずれもが陰性であったとの報告がある。

9 週齢 ICR 系雄マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 2,000mg/kg/day ×2、オリーブ油溶液、経口投与) の結果は陰性であった<sup>9)</sup>。

以上の結果から、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る。

## (2)反復投与

雄のラットを用いた、混餌投与による28日間の反復投与試験(0、88.9、304.9、940mg/kg 体重/日)において、体重増加、摂餌および摂水量等異常は認められなかったが、すべての投与群で副腎重量がコントロール群と比較して有意に増加した<sup>10)</sup>。JECFAはこの結果から、無影響量(NOEL)を940mg/kg 体重/日としている<sup>11)</sup>。

SDラットを用いた、強制経口投与による13週間反復投与試験(0、30、125、500 mg/kg 体重/日)において、雌雄の高用量群で運動失調及び自発運動低下の発症率が試験開始7週日以降上昇し、また、雌の高用量群の中間検査(6週目)で赤血球数、血球容積及びヘモグロビン値の軽度な減少が認められた<sup>12)</sup>。この試験において高用量群で観察された運動失調等については、投与の2~3分後にあらわれ、1時間以内に消失していること、また、赤血球のパラメータの変化についても雄では認められず、最終検査ではいずれの群でも認められていないことを考慮すると、これらを毒性影響とみなす必要はないと考えられるので、無毒性量(NOEL)を500 mg/kg 体重/日とした。

## (3)発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、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)その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

ラットを用いた飲水投与による発生毒性試験(316、1,454、5,654mg/kg 体重/day)の結果では、母動物の妊娠維持に及ぼす影響及び胎児の生存に及ぼす影響はいずれの群でも見られなかったが、母体毒性として摂餌量及び摂水量減少、体重増加抑制が認められた5,654mg/kg 体重/day 群においてのみ胎児体重の減少、骨格変異の出現頻度の上昇等が見られた。以上の結果から、母体動物に対するNOELは1,454mg/kg 体重/day、発生毒性に対するNOELは1,454mg/kg 体重/dayと結論された<sup>13)</sup>。

なお、別の発生毒性試験では、胎児の脳室拡張が認められたと報告されているが<sup>14)</sup>、国内で2004年に行われた試験<sup>13)</sup>では、これらの異常は認められなかった。

## 4. 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あたりの推定摂取量はそれぞれ800µg及び1,640µg<sup>15)</sup>となる。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、既に許可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<sup>16)</sup>ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 800 $\mu$ g から 1,640 $\mu$ g の範囲にあると想定される。

なお、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 83 倍であると報告がある<sup>17)</sup>。

#### 5 . 安全マージンの算出

13 週間反復投与試験成績の NOAEL 500mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (800 $\mu$ g ~ 1,640 $\mu$ g/ヒト/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.0160mg ~ 0.0328mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 15,244 ~ 31,250 が得られる。

#### 6 . 構造クラスに基づく評価

本物質の代謝産物は生体成分であり、主な代謝産物はブタノールであって、またこれらは最終的には二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排出される<sup>11)</sup>ことから、構造クラス に分類される。

#### 7 . JECFA における評価

JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類及び脂肪酸類のグループとして評価され、クラス に分類されている。推定摂取量 (1,900 $\mu$ g ~ 8,100 $\mu$ g/ヒト/日<sup>\*</sup>) はクラス の摂取許容値 (1,800 $\mu$ g/ヒト/日) を上回るが、香料としての安全性の問題はないとされている<sup>11)</sup>。

\* JECFA における評価に用いられた推定摂取量

#### 8 . 「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、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る。13 週間反復投与試験結果に基づく安全マージンは 15,244 ~ 31,250 と大きいこと、想定される推定摂取量 (800 $\mu$ g ~ 1,640 $\mu$ g /ヒト/日) が構造クラス の摂取許容値 (1,800 $\mu$ g/ヒト/日) を超えないこと、遺伝毒性はないと考えられること、香料からの摂取量は自然に食品に含まれるものから摂取する量に比べて著しく少ないと考えられることなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲においては安全性に懸念がないと考えられる。

1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7<sup>th</sup>.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.

2) Burdoc, G. A., (1995) Fenaloli's Handbook of Flavor Ingredients, Vol , 3<sup>rd</sup> Edition, P.77

3) ブタノールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財)食品薬品安全センター-秦野研究所 (厚生労働省委託試験)

- 4) Müller W., Engelhart G., Herbold B., Jäckh R. and Jung R. (1993) Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environmental Health perspectives*, 101(suppl. 3), 33-36.
- 5) J. McCann, et al. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella/microsome* test: Assay of 300 chemicals., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(12), 5135-5139
- 6) ブタ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 (2004) (財) 食品薬品安全センター-秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 7) Obe G. and Ristow H. (1977) Acetaldehyde, but not ethanol, induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells in vitro. *Mutation Res.* 56(2), 211-213.
- 8) Lasne, C., et al. (1984) The in vitro micronucleus assay for detection of cytogenetic effects induced by mutagen-carcinogens: comparison with the in vitro sister-chromatid exchange assay. *Mutation Res.* 130, 273-282.
- 9) ブタノールのマウスを用いる小核試験 (2004) (財) 食品薬品安全センター-秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 10) Bio-Fax Industrial Bio-test Lab. Inc. (1969) 1810 Frontage Road Northbrook. III. 60062 Data Sheet No.2-5/69: n-Butyl alcohol. Unpublished.
- 11) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40.
- 12) The Office of Solid Waste, (1987) Rat Oral Subchronic Study of Normal Butanol, US EPA's Integrated Risk Information System.
- 13) 1-butanol のラットにおける胚・胎児発生への影響に関する飲水投与試験 (2004) (株)イナリサーチ (厚生労働省委託試験)
- 14) Sitarek, K., et al., (1994) Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring., *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health.*, 7(4), 365-370.
- 15) RIFM-FEMA Database, Material Information on Butyl alcohol. Unpublished
- 16) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 17) Stofberg, J. and Grundschober, F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* 12(4), 27-56.

No.	項目	内容
(1)	名称	ブタノール
	一般的名称	Butanol, Butyl alcohol
	化学名	1-Butanol
	CAS番号	71-36-3
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1965年のGRAS 3に公表された <sup>1)</sup> 。1997年 第49回JECFA会議にて飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価された。本物質はクラスに分類され、推定摂取量はクラスの閾値を越えていたが、完全に生体内成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されたためステップA4で安全性に懸念なしと判断された <sup>2)</sup> 。
	JECFA番号	85
	FEMA GRAS番号	2178
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	2178
	CoE番号	52
	FDA	21CFR 172.515
	EUレジスター	FL No. 02.004
	使用量データ	6,075kg(米国)、13,289kg(EU) <sup>3)</sup>
	推定食品数量	197,112 ~ 871,592t(米国)、431,181 ~ 1,906,599t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はベリー類等フルーツ、コニャック等の酒類、加熱された加工食品、乳製品等々200種類以上の食品の香気成分としての存在している。フーズル様香気を持ち、種々の食品の香りを再現する際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	ペパーミント、リンゴ、ベリー類、トロピカルフルーツ、コニャックやラム等の酒類、クックドアスパラガスや加熱バター等の加熱加工食品、乳製品等々自然界に幅広く存在し、200種類以上の食品の香気成分としての存在が確認されている <sup>4)</sup> 。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 11.09ppm、焼き菓子 30.82ppm、アイスクリーム 13.89ppm、ゼリー & プリン 22.15ppm、ハードキャンディ 28.12ppm、清涼飲料 6.97ppm、ソフトキャンディ 24.95ppm <sup>3)</sup>
(5)	安全性資料の入手状況 あるいは入手見込み	済み
(6)	参考資料	1) Food Technology(1965) Vol.19.No.2, pp151-197. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.