

## ブタ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ついて（案）

### 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る<sup>1)</sup>。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、ゼリー・プリン、清涼飲料等、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<sup>2)</sup>。

### 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、JECFA 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、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。今般香料の成分として、ブタノールについて評価資料がまとまったことから、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（平成 17 年 3 月 7 日、関係書類を接受）。

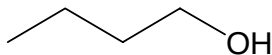
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

### 3．名称等

名称：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

### 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 5,000 µg/plate<sup>3)</sup>及び TA102、最高用量 5,000 µg/plate<sup>4)</sup>）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。また、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 を用いた復帰突然変異試験で陰性との報告がある<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 0.70 mg/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>。また、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、0.1%7 日間、- S9mix<sup>7)</sup>及び小核試験（V79、最高濃度 50 µg/mL、± S9mix<sup>8)</sup>）の結果はいずれも陰性であった。

9 週齢 ICR 雄マウスを用いた強制経口投与による *in vivo* 小核試験（最高用量 2,000 mg/kg 体

重/日×2、溶媒：オリーブ油)において、小核の誘発は認められなかった<sup>9)</sup>。

## (2) 反復投与

雄ラット(各群 10 匹)への混餌投与による 28 日間反復投与試験(0、88.9、304.9、940 mg/kg 体重/日)において、体重増加及び摂餌量等に異常は認められなかったが、全ての投与群で副腎比重量が対照群に比べて有意に増加したが剖検において投与による影響は認められなかった<sup>10)</sup>。JECFA は、本試験における無影響量(NOEL)は 940 mg/kg 体重/日としている<sup>11)</sup>。

SD ラット(各群 30 匹)への水溶液の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、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で運動失調及び運動機能の低下の発症率が試験開始 7 週目以降に上昇し、雌では中間検査(6 週目)において赤血球数、血球容積及びヘモグロビン値のわずかな低下が認められた<sup>12)</sup>。その他、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血清生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等に対照群との差は認められなかった。本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 分後に現われ、1 時間以内に消失していること、また、赤血球パラメータの変化については、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)は 500 mg/kg 体重/日と考えられる。

## (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) 発生毒性

ラットへの飲水投与による発生毒性試験(316、1,454、5,654 mg/kg 体重/日)において、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投与群でもみられなかったが、5,654 mg/kg 体重/日投与群で、母体毒性として摂餌量及び摂水量の減少、体重増加抑制が認められ、また、胎児への影響として胎児体重の減少、骨格変異の出現頻度の上昇等がみられた。以上から、母体動物及び発生毒性に対する NOEL は 1,454 mg/kg 体重/日と結論されている<sup>13)</sup>。

なお、別の発生毒性試験では腎盂拡張等が認められたと報告されている<sup>14)</sup>が、2004 年の上記試験ではこれらの異常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 800 及び 1,640 µg<sup>15)</sup>。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、我が国での本物質

の推定摂取量は、おおよそ 800 から 1,640  $\mu\text{g}$  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 倍であるとの報告がある<sup>17)</sup>。

## 6．安全マージンの算出

13 週間反復投与試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (800 ~ 1,640  $\mu\text{g}$ /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 (0.0160 ~ 0.0328 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 15,244 ~ 31,250 が得られる。

## 7．構造クラスに基づく評価

本物質は生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に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。

## 8．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、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。想定される推定摂取量 (1,900 ~ 8,100  $\mu\text{g}$ /ヒト/日\*) は、クラス の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$ /ヒト/日) を上回るが、本物質は完全に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ことから、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

## 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 に分類され、安全マージン (15,244 ~ 31,250) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (800 ~ 1,640  $\mu\text{g}$ /ヒト/日) はクラス の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$ /ヒト/日) を超えていない。

## 【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) Burdock, G. A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Vol , 3<sup>rd</sup> Edition (1995): 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, Jackh R, Jung R. Evaluation of mutagenicity testing with *Salmonella typhimurium* TA102 in three different laboratories. *Environ. Health Perspect.* (1993) 101 (suppl. 3): 33-36.
- 5) McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1975) 72: 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, Ristow H. Acetaldehyde, but not ethanol, induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells *in vitro*. *Mutat. Res.* (1977) 56: 211-213.
- 8) Lasne C, Gu ZW, Venegas W, Chouroulinkov I. The *in vitro* micronucleus assay for detection of cytogenetic effects induced by mutagen-carcinogens: comparison with the *in vitro* sister-chromatid exchange assay. *Mutat. Res.* (1984) 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. (非公表)
- 11) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40.
- 12) The Office of Solid Waste. Rat oral subchronic study of normal butanol. US EPA's Integrated Risk Information System (1987).
- 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, Berlinska B, Baranski B. Assessment of the effect of *n*-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* (1994) 7: 365-370.
- 15) RIFM-FEMA Database, Material information on Butyl alcohol. (非公表)
- 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, Grundschober, F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist.* (1987) 12: 27-56.

## 香料構造クラス分類 (ブタノール)

YES :  $\longrightarrow$  , NO :  $\cdots\cdots\longrightarrow$

