

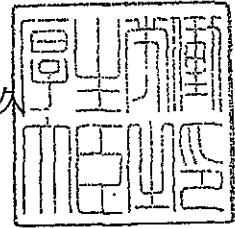
厚生労働省発食安第1003001号

平成 1 7 年 1 0 月 3 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

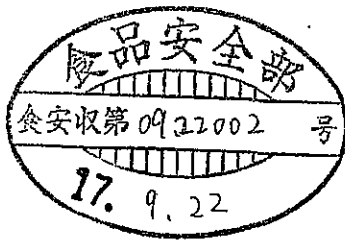


諮 問 書

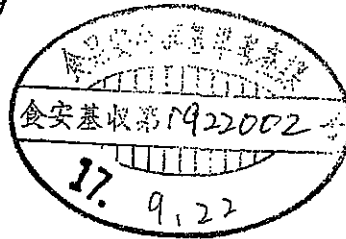
食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

ブタノールの食品添加物としての指定の可否について



資料 1-2



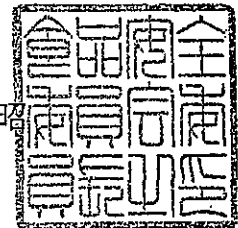
府食第936号  
平成17年9月22日

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17年3月7日付け厚生労働省発食安第0307002号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたブタ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、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をまとめたものは別添のとおりです。

### 記

ブタノールは、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

# ブタノール

2005年9月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ 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関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 名称等	2
4. 安全性	2
(1) 遺伝毒性	2
(2) 反復投与毒性	3
(3) 発がん性	3
(4) 発生毒性	3
(5) その他	3
5. 摂取量の推定	3
6. 安全マージンの算出	4
7. 構造クラスに基づく評価	4
8. JECFA における評価	4
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	4
10. 評価結果	4
・ 引用文献	4
・ 香料構造クラス分類	6

〈審議の経緯〉

平成17年3月7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、関係書類の接受
平成17年3月10日	第85回食品安全委員会(要望事項説明)
平成17年6月14日	第22回添加物専門調査会
平成17年7月22日	第23回添加物専門調査会
平成17年8月18日	第107回食品安全委員会(報告)
平成17年8月18日から9月14日	国民からの意見聴取
平成17年9月22日	第112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〉

委員長	寺田雅昭
委員長代理	寺尾允男
	小泉直子
	坂本元子
	中村靖彦
	本間清一
	見上 彪

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

座 長	福島昭治
座長代理	山添 康
	井上和秀
	今井田克己
	江馬 眞
	大野泰雄
	西川秋佳
	林 眞
	三森国敏
	吉池信男

# 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関する審議結果

## 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、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)。

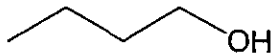
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 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, WP2*uvrA*, 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/TU 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>。

以上から、ブタノールに遺伝毒性はないものとする。

## (2) 反復投与毒性

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。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)を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、それらの症状は、投与開始後2~3分で現れ、1時間弱持続した。また、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軽度ではあるが有意な減少が認められた<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。本試験において雌の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分後に発現し、1時間以内に消失したが、症状が出現した7週目以降も継続して認められていることから、投与に関連する毒性と考え、無毒性量(NOEL)を125 mg/kg 体重/日とする。

## (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

ラットへの妊娠0日から20日まで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。5,654 mg/kg 体重/日投与群では、母動物への影響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低値、骨格変異の出現頻度の上昇等がみられた。以上から、母動物及び胚・胎児に対するNOELはいずれも1,454 mg/kg 体重/日と結論されている<sup>13)</sup>。

なお、別の発生毒性に関する報告では、胎児に脳室拡張、水頭症、腎盂拡張等がみられている<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 125 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体重あたりの推定摂取量 (16.0~32.8  $\mu\text{g}$ /kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 3,811~7,813 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 I 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 I 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 I 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。なお、8,100  $\mu\text{g}$ /ヒト/日は、1987 年の米国における一人一日当りの推定摂取量であり、溶剤としての使用量を含めたブタノールの全消費量をもとに算出された値である。

## 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、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラス I に分類され、安全マージン (3,811~7,813) 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 I の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$ /ヒト/日) を超えていない。

## 10. 評価結果

ブタノールを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

### 【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 II, 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) Ema M, Hara H, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E. Evaluation of developmental toxicity of 1-butanol given to rats in drinking water throughout pregnancy. *Food Chem Toxicol.* (2005) 43: 325-331.
- 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. (2005 年入手) (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 : → , NO : .....→

