

ブタナールの概要

1. はじめに

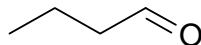
ブタナールは、りんご、洋梨等のフルーツ様香気を有し、糖およびタンパクを含有する食品の加熱により容易に生成する物質であり、醗酵によっても生成し、酒類や茶葉、パン類などの加工食品にも一般に含まれている成分である。また、果物、豆類などの食品に香気成分として天然に含まれていることでも知られている¹⁾。欧米では焼菓子、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りを再現するために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：ブタナール

英名：Butanal, Butyraldehyde

構造式：



化学式：C₄H₈O

分子量：72.11

CAS 番号：123-72-8

3. 安全性

厚生労働省が行った安全性試験の結果、National Library of Medicine(NLM : PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) 及び製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)の検索結果、並びに JECFA モノグラフ内容に基づき、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) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA100、TA102 及び TA104 を用いて用量 1,000µg/plate で行われた試験³⁾、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 を用いて水溶液で最高用量 10,000µg/plate 並びに DMSO 溶液で最高用量 3,333µg/plate で行われた試験⁴⁾、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いて用量 216µg/plate で行われた試験⁵⁾、並びに用量不明であるが、TA98 及び TA100 を用いて行われた試験⁶⁾) で、S9mix の有無にかかわらずいずれも陰性であった。

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 (最高用量 1.2mg/ml) では、S9mix の有無にかかわらず陽性であった⁷⁾。

B6C3F₁ マウスを用いた、90 日間の亜急性毒性試験の際に行われた末梢血小核試験 (最高用量 1.2g/kg 体重/日、コーンオイル溶液、強制経口投与) の結果は陰性であった⁸⁾。

大腸菌 (E. coli HB101) 由来のプラスミド DNA と子牛の胸腺ヒストンを用いた DNA - 蛋白架橋試験 (最高用量 26mg/ml) の結果は、高用量域でのみ、架橋形成を誘導した⁹⁾。

2価の銅イオンの存在下においては、用量に依存して PM2 DNA の 1 本鎖あるいは 2 本鎖の切断がみられ、0.75mM の二塩化銅の存在下で、本物質 0.3 ~ 0.5mM の濃度 (21.2 ~ 36µg/ml) で高次らせん状の DNA が減少して 2 本鎖切断が増加し、1mM (72.1µg/ml) で 90 ~ 98%、3mM (212µg/ml) で完全に高次らせん状 DNA が消失した¹⁰⁾。また、0.1mM の二塩化銅の存在下でのアガロースゲル電気泳動試験では、25mM (1800µg/ml) の濃度ですべての DNA 分子が 2 本鎖切断された¹¹⁾。

SD ラット及びヒト肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (最高用量 7.2mg/ml) においては、ラット肝細胞では弱い陽性、ヒト肝細胞では陰性であった^{12),13)}。

チャイニーズ・ハムスター-V79 の肺細胞を用いた (前進) 突然変異試験 (最高用量 2.16mg/ml) の結果は陽性を示した¹⁴⁾。

ショウジョウバエを使用した伴性劣性致死試験 (用量: 摂餌で 2,000ppm、注射で 10,000ppm) は、陰性であった¹⁵⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞) を用いた姉妹染色分体交換試験 (最高用量 90µg /ml、±S9mix) は陽性を示したが、染色体異常試験 (最高用量 135µg /ml、±S9mix) は陰性であった¹⁶⁾。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (16µg /ml で 24 及び 48 時間処理) においては、陰性であった¹⁷⁾。

Q 系マウス雄を使用した精子形態異常試験 (腹腔内注射、最高用量 2g/kg) において、精子形成時の染色体損傷がみられた^{18),19)}。

OECD の高生産量物質スクリーニング用データセットのための初期評価プロファイル SIAP (SIDS Initial Assessment Profile) によれば、本物質は、復帰突然変異試験で陰性を示し、ヒトのリンパ球染色体試験でも陰性であったが、Q 系マウス雄には精子形成の際に染色体損傷が認められた。これらのあいまいな結果から、本物質を特異的な変異原性化学物質とすることはできないとしている²⁰⁾。

以上の通り、遺伝毒性試験の一部で陽性の結果が得られているが、*in vivo* の小核試験の結果は陰性であることを考慮して総合的に判断すると、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与試験

雌雄の SD ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (0、10、30、100、300 mg/kg 体重/日、雌雄各群 10 匹、水溶液、強制経口投与) において、尿検査で雌の 100 及び 300mg/kg 群に毒性学的意義の明らかでない pH の有意な低値が、300mg/kg 群の雌雄に剖検所見で前胃/腺胃境界縁の肥厚、病理組織学的検査で前胃/腺胃の境界縁に扁平上皮過形成が認められた²¹⁾。この試験の結果においては、尿検査で雌の 100 及び 300mg/kg 群に毒性学的意義の明らかでない pH の有意な低値が認められるが、無毒性量 (NOAEL) は 100mg/kg 体重/日とした。

雌雄の F344 ラット及び B6C3F1 マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験 0、

75、150、300、600、1200mg/kg 体重/日、雌雄各群 10 匹、週 5 日間強制経口投与)において、ラットでの NOAEL を IUCLID は 75 mg/kg 体重/日とし^{22),23)}、NTP は病理組織学的病変における NOEL を雌で 300 mg/kg、雄で 150 mg/kg とした²⁴⁾。また、マウスでは IUCLID は NOAEL を 150 mg/kg 体重/日、NTP は病理組織学的病変における NOEL を 300mg/kg 体重/日とした^{22),23),24)}。

以上の 3 つの反復投与試験の結果があるが、海外で行われた試験は、週 5 日間の投与という変則的な投与方法であり、試験法ガイドラインに準じていないことから判断し、試験法ガイドライン（食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針：平成 8 年 3 月 22 日厚生省生活衛生局長通知、衛化第 29 号）に準拠して行われた我が国での試験の NOAEL を採用し、100 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

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

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した JECFA の PCTT 法に基づく、1995 年の米国およ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 21 μ g、23 μ g となる²⁾。我が国での推定摂取量は認可後の追跡調査により算出することが必要であるが、既に認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²⁵⁾ことから、本物質が我が国で認可された場合の推定摂取量も、21 μ g から 23 μ g 程度と想定される。

なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 443 倍であると報告されている²⁶⁾。

5 . 安全マージンの算出

本物質の 90 日間反復投与毒性試験の無毒性量 (NOAEL) 100mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (21 ~ 23 μ g /人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量(0.00042 ~ 0.00046mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン 217,000 ~ 238,000 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、それらは二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出される²⁷⁾ことから、構造クラス に分類される。

7 . JECFA における評価

JECFA においては、1997 年に飽和脂肪族非環式直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、推定摂取量(17~26 μg /人/日*)はクラス I の摂取許容値(1,800 μg /人/日)を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとしている²⁷⁾。

* 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

本物質の代謝産物は生体成分であり、それらは二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出される。生体内において特段問題となる毒性はないと考えられる。想定される推定摂取量(21~23 μg /人/日)がクラス I の摂取許容値(1,800 μg /人/日)を大幅に下回ること、反復投与試験の無毒性量から推定計算した安全マージン(217,000~238,000)は、90 日間反復投与試験の適切な安全マージン 1000 を大幅に上回ること、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。

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) RIFM-FEMA Database, Material Information on Butyraldehyde. Unpublished. (Accessed in 2005)
- 3) Dillon D.M. et al. (1998) The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*, **13**(1), 19-26.
- 4) Mortelmans K. et al.(1986) Salmonella mutagenicity tests: . Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental Mutagenesis* **8**, Suppl. 7
- 5) Florin I. , Rutberg L., Curvall M. and Enzell C.R. (1980) Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology*. (15), 219-232.
- 6) Sasaki Y. et al., (1978) Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. *Mutation Research*. **54** (2), 251-252.
- 7) 中央労働災害防止協会 平成 13 年度 「既存化学物質に係る変異原性の評価に関する調査研究:ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」 p.85-107.
- 8) Witt K.L. et al. (2000) Micronucleated Erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic and chronic studies of NTP carcinogenesis bioassay program. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **36**, 163-194.

- 9) Kuykendall J R. et al. (1992) Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutation Research* **283**, 131-136.
- 10) Becker T. W. et al. (1996) Single and double strand breaks induced by aliphatic and aromatic aldehydes in combination with Copper(), *Free Rad. Res.* **24**, (5)325-332.
- 11) Becker T. W. et al. (1998) Different DNA damaging species as a result of oxidation of *n*-butyraldehyde and *iso*-butyraldehyde by Cu(). *Free Rad. Res.* **29**, 25-34.
- 12) Martelli A. et al. (1994) Cytotoxic and genotoxic effects of five *n*-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutation Research* **323** (3), 121-126.
- 13) Martelli A. (1997) Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *in vivo* **11**, 189-194.
- 14) Brambilla G. et al. (1989) Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of *n*-alkanals produced by lipid peroxidation. *Mutagenesis*. **4**(4), 277-279.
- 15) Valencia R. et al. (1985) Chemical Mutagenesis Testing in Drosophila. . Results of 48 Coded Compounds Tested for the National Toxicology Program. *Environmental Mutagenesis* **7** , 325-348.
- 16) Galloway S.M. et al. (1987) Chromosome aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster Ovary Cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* **10**, (10) 1-175.
- 17) Obe G., Beek B. (1979) Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. **4**, 91-94.
- 18) Moutschen-Dahmen J. et al., (1976) Cytotoxicity and mutagenicity of two aldehydes:crotonaldehyde and butyraldehyde in the mouse. *Bull. Soc. R. Sci. Liege*. **45** (1~2), 58-72.
- 19) Auerbach C. et al. (1977) Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutation Research* **39**, 317-362.
- 20) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Profile. Butyraldehyde (accessed 2005 Aug.)
<http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Status/DownloadFile.ASP?CASNUM=123728&StatusCode=SIARC&DataNo=1>
 日本語版 : SIDS 初期評価プロファイル、ブチルアルデヒド、JETOC ウェブ サイト (2005 年アクセス)
http://www.jetoc.or.jp/HP_SIDS/htmlfiles/123-72-8.htm
- 21) ブタナールのラットにおける 90 日間反復投与毒性試験 (2004)、(株)化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 22) IUCLID Dataset, OECD HPV Chemicals Programme, SIDS Dossier, not evaluated by European Commission, Year 2000 CD-ROM edition, EUROPEAN COMMISSION European Chemicals Bureau
- 23) Wolfe G.W., et al., (1987) Thirteen week subchronic toxicity study of Butyraldehyde in F344 rats and B6C3F1 mice, *The Toxicologist* **7**, p209

- 24) Stefanski S. A., (1987) Pathology working group(PWG) review of butyraldehyde by gavage in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice 90-day study, NTP Data Unit
- 25) 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
- 26) Stofberg, J. and Grundschober, F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. **12**(4), 27-56.
- 27) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids.

(参考資料)

- 1) NTP Database よりダウンロードした遺伝毒性データ。(いずれも、オリジナル文献は、上記の引用文献リストにある。)
 - ・ Dillon 1998 の Ames 試験データ
 - ・ Mortelmans 1986 の Ames 試験データ
 - ・ Witt 2000 の小核試験データ
 - ・ Valencia 1985 の伴性劣性致死試験データ
 - ・ Galloway 1987 の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験データ
- 2) 吸入毒性データの検索結果

No.	項目	内容
(1)	名称	ブタナール
	一般的名称	Butanal, Butyraldehyde
	化学名	Butanal
	CAS番号	123-72-8
(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 ¹⁾ 。 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 I に分類され、クラス I の閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	86
	FEMA GRAS番号	2219
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	2219
	CoE番号	91
	FDA	21 CFR 172.515
	EULレジスター	FL No. 05.003
	使用量データ	156kg(米国)、186kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	16,865~222,857t(米国)、20,108~265,714t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はフルーツ様の香気を有する食品に通常に存在する成分であり、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	糖およびタンパクを含有する食品の加熱により容易に生成する物質。醗酵によっても生成し、酒類や茶葉、パン類などに含有される。また果物、豆類などの香気成分としても存在する。コーヒー、ココア、ピーナッツ、紅茶、ビール、ウイスキー、チーズ、ワイン、食パン、調理した食肉類、りんご、洋なしなどに顕著に認められる ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 0.77ppm、焼き菓子 0.05ppm、アイスクリーム 5.24ppm、ゼリー&プリン 9.25ppm、グレービーソース 2.41ppm、ミート製品 0.7ppm、清涼飲料 1.38ppm、ソフトキャンディ 5.46ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 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.