

(案)

添加物評価書

ブタナール

2007年1月

食品安全委員会 添加物専門調査会

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
ブタナ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	1
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.....	4
(3) 発がん性.....	4
(4) その他.....	5
5．摂取量の推定.....	5
6．安全マージンの算出.....	5
7．構造クラスに基づく評価.....	5
8．JECFA における評価	5
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」 ^{b)} に基づく評価	5
10．評価結果.....	5
【引用文献】	6
香料構造クラス分類	8

1 審議の経緯

2
3 平成17年12月19日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響
4 評価について要請、関係書類の接受
5 平成17年12月22日 第125回食品安全委員会(要請事項説明)
6 平成18年12月19日 第39回添加物専門調査会
7 平成19年1月26日 第40回添加物専門調査会

8
9 食品安全委員会委員

10
11 平成18年6月30日まで

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

平成18年12月20日まで

委員長 寺田 雅昭
委員長代理 見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

12
13 平成18年12月21日から

委員長 見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

14
15 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

16
17 座長 福島 昭治
18 座長代理 山添 康
19 石塚 真由美
20 井上 和秀
21 今井田克己
22 江馬 眞
23 大野 泰雄
24 久保田 紀久枝
25 中島 恵美
26 西川 秋佳
27 林 眞
28 三森 国敏
29 吉池 信男

ブタナ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

1. はじめに

ブタナールは、りんご、洋梨等の果物や豆類に天然に含まれているほか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、発酵によっても生成するある。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風味を向上させる香りを再現するために添加されている²⁾。

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、FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (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、米国及び欧州連合 (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、ブタナ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 12 月 19 日、関係書類を接受)。

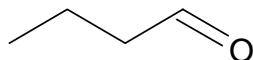
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

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

性状：無色透明で、強い刺激臭を有する。

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

大腸菌 (*Escherichia 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 26 mg/ml) の結果は、高用量域でのみ、架橋形成を誘導した⁹⁾。

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然

1 変異試験が標準的な方法で行われており、(最高用量1,000 µg/plate)³⁾、細菌(*S. typhimurium* TA98、
2 TA100, TA1535, TA1537)を用いた復帰突然変異試験(水溶液：最高用量10,000 µg/plate、及び
3 DMSO溶液：最高用量3,333 µg/plate)⁴⁾、細菌(*S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537)
4 を用いた復帰突然変異試験(用量216 µg/plate)⁵⁾及び用量不明であるが、細菌(*S. typhimurium*
5 TA98, TA100)を用いて行われた試験⁶⁾においてS9mixの有無にかかわらず陰性であった^{3), 4), 5)}。
6 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7.2 mg/ml)においては、
7 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)}。
8 チャイニーズ・ハムスター肺細胞(V79)を用いた前進突然変異試験(最高用量2.16 mg/ml)
9 の結果は陽性を示した¹⁴⁾。
10 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試験(最高用量90 µg
11 /ml、±S9mix)は陽性を示した¹⁶⁾が、ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験(16 µg/ml
12 で24及び48時間処理)においては、陰性であった¹⁷⁾。
13 チャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHO細胞)を用いた染色体異常試験(最高用量135 µg/ml、
14 ±S9mix)は陰性であった¹⁶⁾。しかし、チャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHO細胞)を用
15 いた染色体異常試験(最高用量1.2 mg/ml：限界用量の10 mMを超えている)においてはでは、
16 S9mixの有無にかかわらず陽性であった⁷⁾。
17 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2,000 ppm、注射10,000 ppm)
18 は、陰性であった¹⁵⁾。
19 B6C3F₁マウスを用いた、90日間の反復投与毒性試験の際に行われた末梢血小核試験(最高
20 用量1.2 g/kg (限界用量は1.0 g/kg)体重/日、コーンオイル溶液、強制経口投与)の結果は陰性
21 であった⁸⁾。
22 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
23 架橋試験(最高用量26 mg/ml)の結果は、高用量域でのみ、架橋形成を誘導した⁹⁾。
24 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
25 切断がみられ、0.75 mMの二塩化銅の存在下で、本物質0.3~0.5 mMの濃度(21.2~36 µg/ml)
26 で高次らせん状のDNAが減少して2本鎖切断が増加し、1 mM(72.1 µg/ml)で90%、3 mM(212
27 µg/ml)ではほぼ完全に高次らせん状DNAが消失した¹⁰⁾。また、0.1 mMの二塩化銅の存在下
28 でのアガロースゲル電気泳動試験では、25 mM(1,800 µg/ml)の濃度ですべてのDNA分子が2
29 本鎖切断された¹¹⁾。
30 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7.2 mg/ml)においては、
31 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)}。
32 チャイニーズ・ハムスター肺細胞(V79)を用いた前進突然変異試験(最高用量2.16 mg/ml)
33 の結果は陽性を示した¹⁴⁾。
34 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2,000 ppm、注射10,000 ppm)
35 は、陰性であった¹⁵⁾。
36 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試験(最高用量90 µg
37 /ml、±S9mix)は陽性を示したが、染色体異常試験(最高用量135 µg/ml、±S9mix)は陰性であっ
38 た¹⁶⁾。ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験(16 µg/mlで24及び48時間処理)におい
39 ては、陰性であった¹⁷⁾。
40 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2 g/kg)において、精子

1 形成時の染色体損傷がみられたとの報告がある^{18), 19)}。

2 なお、経済協力開発機構 (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
3 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
4 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
5 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
6 化学物質とすることはできないとしている²⁰⁾。

7 以上より、染色体異常遺伝毒性試験の一部等で陽性の結果が得られているが、非常に高用量
8 下での反応であり、充分高用量まで試験されたマウス in vivo の小核試験の結果が陰性である
9 ことを考慮して総合的に判断すると、本物質は少なくとも香料として用いられるような低用量
10 域では、生体にとって特段問題となるような変異原性遺伝毒性はないものと考えられる。

11 (2) 反復投与毒性

12 SD ラット (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、10、
13 30、100、300 mg/kg 体重/日) において、病理組織学的検査では 300 mg/kg 体重/日投与群で前胃
14 / 腺胃の境界縁に、雌の 300 mg/kg 体重/日投与群では前胃にも軽度の扁平上皮過形成が認めら
15 れた。この試験の結果においては尿検査で雌の 300 mg/kg 体重/日投与群において毒性学的意義
16 の明らかでない pH の有意な低値が認められた。が、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 100
17 mg/kg 体重/日と考えられる²¹⁾。

18 F344 ラット (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 13 週間反復投与毒性試験 (0、75、
19 150、300、600、1,200 mg/kg 体重/日、週 5 日間) において、用量相関的に死亡率の増加、体重
20 増加抑制がみられた。病理組織学的検査において、1,200 mg/kg 体重/日投与群で前胃 / 腺胃に
21 おける潰瘍性の病変が、雄の 300/75 mg/kg 体重/日 以上の投与群及び雌の 600 mg/kg 体重/日以上
22 のを除く投与群の鼻腔に炎症病変が観察された。血液学的検査、生化学的検査、尿検査におい
23 て雄の 600 mg/kg 体重/日投与群にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)の上昇が、雌の
24 600 mg/kg 体重/日投与群にアルカリホスファターゼ ALPの減少がみられた^{22), 23), 24)}。以上より、
25 National Toxicology Program (NTP) では病理組織学的病変における無影響量 (NOEL) を雄で
26 150 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日²⁴⁾としている。

27 B6C3F₁ マウス (各群雌雄各 10 匹) への強制経口投与による 13 週間反復投与毒性試験 (0、
28 75、150、300、600、1,200 mg/kg 体重/日、週 5 日間) において、150、300、1,200 mg/kg 体重/
29 日投与群に死亡がみられた。1,200 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制がみられた。
30 病理組織学的検査において 300、600、1,200 mg/kg 体重/日投与群で鼻腔に炎症性変化が観察さ
31 れた^{22), 23), 24)}。以上より、NTP では病理組織学的病変における NOEL を 300 mg/kg 体重/日²⁴⁾と
32 している。

33 以上の3つの反復投与試験の結果があるが、F344 ラット及び B6C3F₁ マウスを用いた試験は、
34 週 5 日間の投与という変則的な投与方法であり、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する
35 指針」²⁵⁾に準じていないことから参考データとする。したがって、SD ラットの 90 日間反復投
36 与毒性試験に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とする。

37 (3) 発がん性

38 入手可能な文献情報中に、発がん性を示唆するデータはなかった。ような知見は見当たらず、
39

1 国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、 European Chemicals Bureau (ECB)、
2 U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、 ~~National Toxicology Program (NTP)~~) でも、発がん性
3 の評価はされていない。

4 5 (4) その他

6 内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

7 8 5 . 摂取量の推定

9 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
10 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 21 及び 23
11 μg^2)。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
12 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、我が国での本物質の推
13 定摂取量は、おおよそ 21 から 23 μg の範囲になると想定される。なお食品中にもともと存在す
14 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約 443 倍であるとの報告があ
15 る²⁶⁾。

16 17 6 . 安全マージンの算出

18 90 日間反復投与試験の NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (21 ~ 23 μg /ヒ
19 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 (0.00042
20 ~ 0.00046 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 217,400 ~ 238,100 が得られる。

21 22 7 . 構造クラスに基づく評価

23 本物質は構造クラス に分類される^{b)}。生体内では、生体成分と同一経路で代謝され、それ
24 らは主として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⁾。

25 26 8 . JECFA における評価

27 JECFA では、1997 年に飽和脂肪族非環式分岐鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類の
28 グループとして評価され、同じくクラス に分類されている。推定摂取量 (21 ~ 23 μg /ヒト/日)
29 は、クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の懸念
30 はないとしている²⁷⁾。

31 32 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」^{b)}に基づく評価

33 本物質は、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。また、クラス に分類
34 され、安全マージン (217,400 ~ 238,100) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンと
35 される 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される摂取量 (21 ~ 23 μg /ヒト/日) はクラス の摂取
36 許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を超えていない。

37 38 10 . 評価結果

39 ブタナールは、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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

【引用文献】

- 1) TNO Nutrition and food Research Institute. Qualitative and quantitative data seventh edition. *Volatile Compounds in Food*. (1996).
- 2) RIFM-FEMA Database. Material Information on Butyraldehyde. (2005年入手)(非公表)
- 3) Dillon D, Combes R, Zeiger E. The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*. (1998) 13: 19-26.
- 4) Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B, Zeiger E. Salmonella mutagenicity tests: Results from the testing of 270 chemicals. *Environmental Mutagenesis*. (1986) 8: 1-119. (抜粋)
- 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, Endo R. Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. *Mutation Research*. (1978) 54: 251-252.
- 7) 中央労働災害防止協会. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験. 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」. p.85-107.
- 8) Witt KL, Knapton A, Wehr CM, Hook GJ, Mirsalis J, Shelby MD, MacGregor JT. Micronucleated erythrocyte frequency in peripheral blood of B6C3F₁ mice from short-term, prechronic, and chronic studies of the NTP carcinogenesis bioassay program. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. (2000) 36: 163-194.
- 9) Kuykendall JR, Bogdanffy MS. Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutation Research*. (1992) 283: 131-136.
- 10) Becker TW, Krieger G, Witte I. DNA single and double strand breaks induced by aliphatic and aromatic aldehydes in combination with copper(II). *Free Radical Research*. (1995) 24: 325-332.
- 11) Becker TW, Krieger G, Witte I. Different DNA damaging species as a result of oxidation of *n*-butyraldehyde and *iso*-butyraldehyde by Cu(II). *Free Radical Research*. (1998) 29: 25-34.
- 12) Martelli A, Canonero R, Cavanna M, Ceradelli M, Marinari UM. Cytotoxic and genotoxic effects of five *n*-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutation Research*. (1994) 323: 121-126.
- 13) Martelli A. Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *in vivo*. (1997) 11: 189-194.
- 14) Brambilla G, Cajelli E, Canonero R, Martelli A, Marinari UM. Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of *n*-alkanals produced by lipid peroxidation. *Mutagenesis*. (1989) 4: 277-279.
- 15) Valencia R, Mason JM, Woodruff RC, Zimmering S. Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environmental Mutagenesis*. (1985) 7: 325-348.
- 16) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpou J, Margolin BH, Resnick MA, Anderson B, Zeiger E. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in chinese hamster ovary cells: evaluations of 108 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. (1987) 10: 1-35, 45, 46.
- 17) Obe G, Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. (1979) 4: 91-94.
- 18) Moutschen-Dahmen J, Moutschen-Dahmen M, Houbrechts N, Colizzi A. Cyto-toxicité et

- 1 mutagénicité de deux aldéhydes: crotonaldéhyde et butyraldéhyde chez la souris. *Bulletin de la*
2 *Société Royale des Sciences de Liège*. (1976) 45: 58-72.
- 3 19) Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of
4 formaldehyde and related compounds. *Mutation Research*. (1977) 39: 317-362.
- 5 20) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Profile. Butyraldehyde (accessed 2005
6 Aug.)
7 <http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Status/DownloadFile.ASP?CASNUM=123728&StatusCode=SIA>
8 [RC&DataNo=1](http://cs3-hq.oecd.org/scripts/hpv/Status/DownloadFile.ASP?CASNUM=123728&StatusCode=SIA)
9 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
10 年アクセス) http://www.jetoc.or.jp/HP_SIDS/htmlfiles/123-72-8.htm
- 11 21) 株式会社化合物安全性研究所. ブタナールのラットにおける90日間反復経口投与毒性試験.
12 (厚生労働省委託試験) (2004).
- 13 ~~22) IUCLED Dataset, OECD HPV Chemicals Programme, SIDS Dossier, not evaluated by European~~
14 ~~Commission, Year 2000 CD-ROM edition, EUROPEAN COMMISSION European Chemicals Bureau~~
- 15 23) Wolfe GW, Rodwin M, French JE, Parker GA. Thirteen week subchronic toxicity study of
16 Butyraldehyde in F344 rats and B6C3F1 mice. *The Toxicologist*. (1987) 7: 209.
- 17 24) National Toxicology Program. Pathology working group(PWG) review of butyraldehyde by gavage
18 in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice 90-day study. NTP Data Unit. (1987).
- 19 25) 日本香料工業会. 食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本にお
20 ける食品香料化合物の使用量実態調査). 平成14年度厚生労働科学研究報告書.
- 21 26) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials.
22 *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12: 27-56.
- 23 27) The forty-ninth meeting of JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants.
24 Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids. WHO Food Additives Series
25 40. (1998).
- 26 a) 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日衛化第29号厚生省生
27 活衛生局長通知.
- 28 b) 香料安全性評価法検討会. 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(最終
29 報告・再訂正版). 平成15年11月4日

香料構造クラス分類 (ブタナル)

YES : → , NO :→

