

3-メチル-2-ブタノールの概要

1. はじめに

3-メチル-2-ブタノールは、フルーティーでフレッシュな香気を有し、カラバッシュナツメグ、ぶどう、いちご等の果物、ムール貝、チーズ、ココア等の食品に天然に含まれている成分であり^{1),2)}、欧米では焼菓子、ジャム・ゼリー、ハード・キャンディー、アルコール飲料、冷凍乳製品類、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている³⁾。

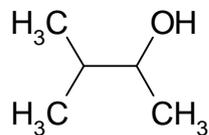
2. 名称等

名称：3-メチル-2-ブタノール

英名：3-Methyl-2-butanol

英文別名：3-Methylbutan-2-ol、Methylisopropyl carbinol

構造式：



化学式：C₅H₁₂O

分子量：88.15

CAS 番号：598-75-4

3. 安全性に係る知見の概要

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)、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、JECFA モノグラフ内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性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) 反復投与毒性

5週齢のSD系ラット（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、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日ⁱ）では、いずれの投与群においても被験物質投与に関連した死亡は認められず、また、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見において、いずれの群でも被験物質の投与に関連した毒性影響は認められなかった⁴⁾。

この結果から、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、最高用量であ

ⁱ EU 及び米国における使用量調査結果に対して安全マージンを確保するために、算定した推定摂取量に対して1,000、10,000、100,000倍に相当する3用量群で試験を実施した。

る2 mg/kg 体重/日と考えられる。

(2) 発がん性

発がん性の試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP))でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌（サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5,000µg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁵⁾。

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 882µg/mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁶⁾。

ヒト肺がん上皮細胞を用いた DNA 損傷試験（コメットアッセイ、最高用量 7,900µg/mL）で陰性、また、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験（最高用量 7,900µg/mL）では、陰性であった⁷⁾。

以上の結果から、本物質には香料として使用において問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

表 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 [2006年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	[+/-S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	5
染色体異常試験 [2006年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター肺繊維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6時間)処理、+/-S9*1] 0、221、441、882µg/mL*2	陰性	6
		[連続(24時間)処理、-S9*1] 0、221、441、882µg/mL*2	陰性	
DNA 損傷試験 (コメットアッセイ)[2001年]	ヒト肺がん上皮細胞 (A549 細胞)	0、4000、7900µg/mL*3	陰性	7
小核試験 [2001年]	チャイニーズ・ハムスター(V79 細胞)	0、4000、7900µg/mL*3	陰性	7

*1 : +/-S9 ; 代謝活性化系存在及び非存在下 -S9 ; 代謝活性化系非存在下

*2 : 221、441、882 µg/mL はそれぞれ 2.5、5、10mM に相当。

*3 : 4,000、7,900µg/mL はそれぞれ 45、90mM に相当。代謝活性化系の検討はない。

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかった。

4. 摂取量の推定

本物質の香料として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 (Per Capita intake Times Ten) 法ⁱⁱによる1987年、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0.2 μ g及び1 μ gとなる⁸⁾。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、これまでの調査から香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度である⁹⁾ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ0.2~1 μ g/ヒト/日 の範囲になると推定される。

なお、食品中にもともと存在する成分としての本物質の米国内での消費量は36,487kg という報告²⁾があり、これは香料としての米国での使用量が1987年は0.9kg という報告³⁾から、米国において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40,541倍であると試算できる。

5. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 2mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(0.2~1 μ 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1kgあたりの推定摂取量(0.000004~0.00002mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン100,000~500,000が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は、単純な脂肪族化合物で、ヒドロキシル基以外の官能基を持たないことから、構造クラスIに分類される^{8),10)}。また、本物質は、飽和脂肪族非環式二級アルコールである。これらは一般に消化管で吸収され、通常投与後1~2時間以内に血中濃度が最高に達し、グルクロン酸抱合を受けて血中から速やかに消失し、主に尿中に排泄されるとされている。⁸⁾

7. JECFAにおける評価

本物質は、1998年第51回JECFA会議で、飽和脂肪族非環式二級アルコール類、ケトン類及び関連の飽和・不飽和エステル類の一つとして評価され、推定摂取量(0.2~1 μ g/ヒト/日)が、クラスIの摂取許容値(1,800 μ g/ヒト/日)を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁸⁾。

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」¹¹⁾に基づく

ⁱⁱ [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の1割で消費] $\times 10$ で求めた。年間使用量は米国が0.9kg(1987年)、欧州が4kg(1995年)、人口は米国が2.4億人、欧州が3.2億人、報告率は米国、欧州とも0.6とすると、推定摂取量は0.171 \cdots 、0.570 \cdots (μ g/ヒト/日)となる。年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に1回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。

評価

本物質の代謝産物は生体成分であり、それらはグルクロン酸抱合されて、尿中に比較的速やかに排出されることから、生体にとって特段問題となるような毒性は無いものと考えられる。90日間反復投与毒性試験のNOAELから計算した安全マージン(100,000~500,000)は同試験の適切な安全マージン1,000を上回っていること、想定される推定摂取量(0.2~1 μ g/ヒト/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 μ g/ヒト/日)を下回ること、さらにその他の毒性を懸念される知見が見られなかったこと、香料からの暴露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) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 10.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 2) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. 12(4), 27-56.
- 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 3-Methyl-2-butanol (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 4) 3-メチル-2-ブタノールのラットにおける90日間反復経口投与試験(2004) (財)化学物質評価研究機構(厚生労働省委託試験)
- 5) 3-メチル-2-ブタノールの細菌を用いる復帰突然変異試験(2006) (株)化合物安全性研究所(厚生労働省委託試験)
- 6) 3-メチル-2-ブタノールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(2006) (財)食品農医薬品安全性評価センター(厚生労働省委託試験)
- 7) Kreja L., Seidel H.J. (2002), Evaluation of the genotoxic potential of some microbial volatile organic compounds (MVOC) with the comet assay, the micronucleus assay and the HPRT gene mutation assay. *Mutation Research*. 513: 143-150
- 8) 第51回JECFA WHO Food Additives Series 42, Saturated aliphatic acyclic secondary alcohols, ketones, and related saturated and unsaturated esters.(1999)
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je01.htm>

- 9) 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
- 10) 3-メチル-2-ブタノールの構造クラス (要請者作成資料)
- 11) 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 (最終報告・再訂正版). 平成15年11月4日

No.	項目	内容
(1)	名称	3-メチル-2-ブタノール
	一般的名称	3-Methyl-2-butanol
	別名	3-Methylbutan-2-ol、Methylisopropyl carbinol
	CAS番号	598-75-4
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1984年のGRAS 13に公表された ¹⁾ 。 本成分は、1998年第51回JECFA会議で、飽和脂肪族非環式二級アルコール類、ケトン類及び関連の飽和・不飽和エステル類の一つとして評価され、推定摂取量はクラスIの摂取許容値を下回るなど、香料としての使用において安全性の懸念はないと評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	300
(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	3703
	CoE番号	なし
	FDA	なし
	EULレジスター	FL No. 02.111
	使用量データ	0.9kg(米国、1987年)、4kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本成分はフルーティでフレッシュな香気を有し、食品に幅広く存在する成分であり、種々な加工食品において香りを再現し、風味を向上する際に必要不可欠な物質である。本成分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、種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	カラバッシュナツメグ、ぶどう、いちご等の果物、ムール貝、チーズ、ココア等の食品中に存在が確認されている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 5.0ppm、焼菓子 20.0ppm、冷凍乳製品類 5.0ppm、ジャム・ゼリー 10.0ppm、ハード・キャンディ 10.0ppm、清涼飲料 1.0ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology(1984) Vol.38. No.10, pp66-89. 2) WHO Food Additives Series 42.Safety Evaluation of Certain Food Additives(1999) (Report of 51th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je01.htm 3) RIFM-FEMA Database(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Version 10.1.1 TNO Quality of Life(未公表)