

3-メチル-2-ブテノールの概要

1. はじめに

3-メチル-2-ブテノールは、ホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、アセロラ、ライチー、はちみつ等の食品に含まれている成分であり¹⁾、欧米ではチューインガム、ハード・キャンディー類、焼菓子、ソフト・キャンディー類、ゼラチン・プリン類、ジャム・ゼリーなどの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²⁾。

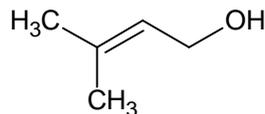
2. 名称等

名称：3-メチル-2-ブテノール

英名：3-Methyl-2-butenol

英名別名：3-Methyl-2-buten-1-ol、Prenol、Dimethylallyl alcohol、
gamma,gamma-Dimethylallyl alcohol、3,3-Dimethylallyl alcohol、
2-Methyl-2-buten-4-ol、3-Methylcrotyl alcohol、Prenyl alcohol

構造式：



化学式：C₅H₁₀O

分子量：86.13

CAS 番号：556-82-1

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ⁱ⁾、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、0.11、1.1、11 mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾）では、いずれの投与群

ⁱ⁾ 反復投与毒性試験（引用文献 3）、および 3 種類の遺伝毒性試験（引用文献 6）、7）、8）が厚生労働省の委託により行われている。なお、各試験に使用された被験物質については、試験機関から保管試料の一部を譲り受けて機器分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンがよく一致したこと等から、3-メチル-2-ブテノールであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾。

ⁱⁱ⁾ 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため、算定した⁷⁾

で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、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、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³⁾⁴⁾⁵⁾。

また、OECD の SIDS Initial Assessment Report では、Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）への飲水投与による GLP の 90 日間反復投与毒性試験（0、200、1,000、5,000ppmⁱⁱⁱ⁾）において、1,000ppm、5,000ppm 群での有意な食餌及び飲水消費量の減少と、それに起因する 5,000ppm 群での体重及び体重の増加量の有意な減少がみられたが、それ以外の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としている⁶⁾。

以上の試験結果から、それぞれの試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、前者の試験が 11mg/kg 体重/日、後者の試験が雄 65.4、雌 82.1mg/kg 体重/日（各々 1,000ppm 投与に相当：脚注 iii 参照）と考えられる。双方とも GLP に基づく雌雄両群に関する試験であることから、本物質の NOAEL としては後者のより低いほうの値である 65.4 mg/kg 体重/日を採用した。

(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、TA100 のみ代謝活性化系非存在下において陽性であったが、それ以外はすべてにおいて陰性であった⁴⁾⁵⁾⁷⁾。

チャイニーズ・ハムスターの培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高用量 860µg/mL）で、構造異常について、代謝活性化系存在下で陽性を示したが、非存在下では陰性であった。しかしその遺伝毒性は弱いものであった（代謝活性化系存在下 D₂₀ 値 1.8 mg/ml、TR 値 5.2 [構造異常]）^{iv,4)5)8)}。

✓ 推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量を設定した。具体的には、年間使用量が最大となる 1995 年の欧州の年間使用量 38kg を基に、JECFA に準じ当時の欧州の人口を 3.2 億人として、後述の PCTT 法により推定摂取量を算出した結果から、投与量を 0.11、1.1、11mg/kg 体重/日と設定した。

ⁱⁱⁱ 各濃度群の摂取量 (mg/kg 体重/日) に関しては、200ppm 群の雄では 14.4、雌では 21.0、1,000ppm 群の雄では 65.4、雌では 82.1、更に、5,000ppm 群の雄では 243.8、雌では 307.2 に相当すると記載されている。

^{iv} 参考までに陽性対照の MMC の D₂₀ 値は 0.000032mg/mL、TR 値は 1000000 であり CP の D₂₀ 値は 0.0093mg/mL、TR 値は 4200 である。出展：祖父尼俊雄（監修）染色体異常試験データ集 改定 1998 年版、(株) エル・アイ・シー

9週齢のBDF₁マウス(各群雄5匹)への強制経口投与による骨髄小核試験(最高用量1,000mg/kg 体重/日×2)では、MNPCE(小核多染性赤血球)の出現頻度が用量依存的に増加したが、陰性対照群との有意差が認められたのは最高用量群のみであった。一方、PCE比(観察全赤血球中の多染性赤血球の割合)には統計学的に有意な減少は認められなかった。報告書では、本物質は小核誘発性を有するとしつつも、それが最大耐量のみでの反応であり、かつMNPCEの出現頻度が背景データの範囲内であることから、その生物学的意義は低いものと結論付けている⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。

表 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照	
In vitro	復帰突然変異試験 [1983年] プレインキュベーション法・プレート法	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、100、1535、1537)	[±S9*1] 0,20,100,500,2500,5000µg/plate	陰性	6
	改良復帰突然変異試験 [1983年] サスペンション法	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、100)	[±S9*1] 0,20,100,500,2500,5000µg/plate	陰性	6
In vitro	復帰突然変異試験 [2005年、GLP] プレインキュベーション法	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98)	[-S9*1]0、156、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	7
			[+S9*1] 0、156、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	
			[確認1,2回目、-S9*1] 0、2566、2822、3105、3415、3757、4132、4545、5000 µg/plate	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100)	[-S9*1] 0、474、664、930、 <u>1302</u> 、 <u>1822</u> 、 <u>2551</u> 、 <u>3571</u> 、5000 µg/plate	陽性	
			[+S9*1] 0、930、1302、1822、2551、3571、5000µg/plate	陰性	
			[確認1回目、-S9*1] 0、969、1163、1395、1674、 <u>2009</u> 、 <u>2411</u> 、 <u>2894</u> 、 <u>3472</u> 、4167、5000 µg/plate	陽性	

			[確認1,2回目、+S9*1] 0、2566、2822、3105、3415、3757、 4132、4545、5000 µg/plate	陰性	
		<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA1535)	[±S9*1] 0、156、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate	陰性	
		<i>S.</i> <i>typhimurium</i> (TA1537)	[±S9*1] 0、156、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate	陰性	
		<i>Escherichia</i> <i>coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	[±S9*1] 0、156、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate	陰性	
	染色体異常試験 [2005年、 GLP]	チャイニー ズ・ハムスタ ー培養細胞 (CHL/IU)	[短時間(6時間)処理、-S9*1] 0、220、430、860µg/mL*2	陰性	8
[短時間(6時間)処理、+S9*1] 0、220、 <u>430</u> 、 <u>860</u> µg/mL*2			陽性 *3		
[連続(24時間)処理、-S9*1] 0、220、430、860µg/mL*2			陰性		
<i>In vivo</i> (参考)	小核試験 [1997年、 GLP]	5-8週齢の NMRI マウス (各群雄各5匹)	0、125、250、500 mg/kg 体重/ 日 (2日間、オリーブ油溶液、皮 下注射)	陰性	6
<i>In vivo</i>	小核試験 [2006年、 GLP]	9週齢のBDF ₁ (C57BL/6× DBA/2)マウス (各群雄、投 与数6~7匹、 評価数5匹)	0、250、500、1000 mg/kg 体重/ 日 (2日間、トウモロコシ油溶液、 強制経口投与)	*4	9

注) 下線：陽性と判定された用量。

(復帰突然変異試験では、陰性対照の2倍を超えるコロニー数を陽性と判定。
染色体異常試験では、5~10%の発生率は疑陽性、10%以上は陽性と判定。)

*1: +S9; 代謝活性化系存在下で実施。 -S9; 代謝活性化系非存在下で実施。 +/-S9;
双方の実験条件下で実施。

*2: 最高処理濃度 860 µg/mL とし、公比 2 で 4 濃度群設定、観察は、陰性対照と 3
濃度群について行った。

*3: 構造異常は、0.43mg/mL 群で 6.0%、0.86mg/mL 群で 10%に認められた。また、
倍数性細胞は全ての濃度群で 1.4~2.0%に認められた。これらの陽性判定について、
構造異常の D₂₀ 値は 1.8mg/mL、倍数性細胞の D₂₀ 値は 15mg/mL が、また、TR
値は 5.2 が求められた。なお、倍数性細胞の D₂₀ 値は最高用量 0.86mg/mL の 10
倍以上であることから対象外。

*4: MNPCE の出現頻度は、用量依存的な増加傾向がみられたが、統計学的有意差
は最大耐量である 1000mg/kg 体重/日(最高用量)で認められたのみであり、かつバ
ックグラウンドデータの範囲内と認められた。また PCE 比に陰性対照群との有意

差は見られなかった。

以上の試験のうち、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の一部で陽性の結果が得られているが、前者では陽性反応が直接法の高用量のみに観察されたもので復帰変異コロニー数の増加が軽度であること、また後者では構造以上を有する細胞の出現率が生理的限界濃度において 10.0%であり、かつ倍数性細胞の出現率が最高でも 2.0%であってその機構も閾値が存在すると考えられることなどから、いずれも軽度なものと結論づけられている。また十分高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 小核試験では、小核誘発性を有するもののその生物学的意義は低いと結論づけられていること、また参考として示した皮下注射による *in vivo* 小核試験では陰性の結果が得られている⁶⁾ことを考慮して総合的に判断すると、本物質には少なくとも香料として用いられるような低用量域では、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。

なお、OECD の SIDS Initial Assessment Report では、遺伝毒性の結論として、本物質は細菌を用いた復帰突然変異試験及び改良復帰突然変異試験（それぞれ最高用量 5,000µg/plate）で、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性で、さらに、NMRI マウスの *in vivo* 小核試験（最高用量 500 mg/kg 体重/日×2、腹腔内投与）において陰性であることから、遺伝毒性の懸念はないとしている⁶⁾。

(4) その他

内分泌かく乱性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。催奇形性に関しては、OECD のガイドライン 414 に基づく GLP の試験が 2001 年に行われている。未交尾の成獣(生後 70-84 日)Wistar ラット (CrlGl x BrlHan:WI) の雌に受胎後から予定分娩日の一日前(受胎後 6-19 日)まで本物質の強制経口投与(各群 25 匹、投与量 0、50、200、600mg/kg 体重/日)が行われた。最高用量において母体に本物質の投与に関連する影響が観察されたが、そのほかには本物質の投与によると結論付けられる影響が観察されなかったことから、本試験条件下における母体に関する NOAEL は 200mg/kg 体重、胎児に関する NOAEL は 600mg/kg 体重超と結論づけられている。OECD の SIDS Initial Assessment Report では、本試験の結果、及び前出のラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験において最高試験濃度(5,000ppm: 摂取量換算では、雄の 243.8 mg/kg 体重/日、雌の 307.2mg/kg 体重/日)まで生殖器官に影響が認められていないこともあわせ、本物質が選択的に生殖毒性や胎児毒性を起こす懸念はないとしている⁶⁾。

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あたりの推定摂取量は、3.8µg 及

び 5.4 μ g となる ^{11)v}。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 ¹²⁾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は、おおよそ 3.8～5.4 μ g/人/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食品中の存在量は、総計で 6,156kg と推算されており ¹³⁾、JECFA では、意図的に添加された本物質との摂取量の比は 212 倍(米国)と報告されている ^{11)vi}。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験の NOAEL65.4mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (3.8～5.4 μ g/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.000076～0.00011mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 590,000～860,000 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 ¹¹⁾¹⁴⁾。

雄 Wistar ラット肝に、本物質の 65mM 水溶液を 90 分間灌流させた試験において、同水溶液中の乳酸/ピルビン酸比が上昇した ¹⁵⁾。当該比の上昇は、エタノールを投与したとき、その酸化によって生じた NADH により起こることが一般的に知られている。このことから、本物質も肝臓においてエタノールと同様の酸化を受けるものと推測される。また上記の試験では、灌流液中の GSH (還元型グルタチオン) の濃度が減少した ¹⁵⁾ことから、本物質は、肝臓において酸化を受けた後にグルタチオン抱合による排出も受けるものと推測される。

なお JECFA の報告書は、本物質の属する短鎖分岐脂肪族アルコールは生体内で β 酸化を受け、TCA サイクルを経由し、最終的には二酸化炭素と水に分解されるとしている ¹¹⁾。

7. JECFA における評価

本物質は、2003 年第 61 回 JECFA 会議で、脂肪族分岐飽和・不飽和アルコール、アルデヒド、脂肪酸及び関連エステルの一つとして評価され、推定摂取量 (3.8～5.4 μ g/人/日) が、クラス I の摂取許容値 (1,800 μ g/人/日) を下回ること

v [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。

	米国	欧州
年間使用量(kg)	29	38
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(μ g/人/日)	(計算値) 3.819…	(計算値) 5.422…

vi 文献 13) ではこの値は米国で 61,564 倍と報告されているが、これは算出のもととなった使用量の調査年の違い (13)は 1982 年、11)は 1995 年) によるものである。

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¹¹⁾。

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」¹⁶⁾に基づく評価

本物質は香料としての使用において生体にとって特段問題となる毒性は無いと考えられる。また、クラス I に分類¹¹⁾¹⁴⁾され、安全マージン (590,000～860,000) は 90 日間反復投与毒性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 (3.8～5.4 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回る。

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 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Feb. 2010)(未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 3-Methyl-2-butenol (website accessed in Feb. 2010) (未公表)
- 3) 3-メチル-2-ブテノールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (2005) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 4) SIGMA-ALDRICH CHEMIE GMBH: CERTIFICATE OF ANALYSIS (Product Name 3-METHYL-2-BUTEN-1-OL, 98+%, Catalogue Number W364703, Product Lot Number S12747)
- 5) 被験物質 3-メチル-2-ブテノールの確認結果
- 6) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Report For SIAM 16(Published in May 2005). 3-Methyl-2-en-1-ol
参考 : <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/556821.pdf>
- 7) 3-メチル-2-ブテノールの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2005) (株)化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 8) 3-メチル-2-ブテ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 (2005) (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)
- 9) 3-メチル-2-ブテノールのマウスを用いる小核試験 (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)
- 10) SIGMA-ALDRICH: Certificate of Analysis (Product Name 3-メチル-2-

ブテン-1-オール, Kosher, $\geq 98\%$, Product Number W364703, Lot S27985)

- 11) WHO Food Additives Series 52(2004), Safety evaluation of certain food additives (Report of 61st JECFA meeting)

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je15.htm>

<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166052X.pdf>

- 12) 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
- 13) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. **12**(4), 27-56.
- 14) 3-メチル-2-ブテノールの構造クラス (要請者作成資料)
- 15) Strubelt O. et al. The toxic and metabolic effects of 23 aliphatic alcohols in the isolated perfused rat liver. (1999) *Toxicological Sciences*. **49**, 133-142.
- 16) 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-ブテノール
	一般的名称	3-Methyl-2-butenol
	化学名	3-Methyl-2-buten-1-ol
	CAS番号	556-82-1
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1979年のGRAS 12に公表された ¹⁾ 。2003年 第61回JECFA会議にて脂肪族分岐鎖飽和及び不飽和アルコール類、アルデヒド類、カルボン酸類、及び関連のエステル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	1200
(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	3647
	CoE番号	11795
	CFR21掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 02.109
	使用量データ	29kg(米国、1995年)、38kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はコーヒー、果実等の食品の香気成分として存在している物質で、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	ホップ油、コーヒー、ラズベリー等のきいちご類、アセロラ、ライチー、はちみつなどの食品の香気成分としての存在が確認されている ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均的添加率)	チューインガム (20.0ppm)、ハード・キャンディー類 (5.0ppm)、焼菓子 (3.0ppm)、ソフト・キャンディー類 (2.5ppm)、ゼラチン・プリン類(2.0ppm)、ジャム・ゼリー (2.0ppm)等 ⁴⁾ 。
(5)	参考資料	1) Food Technology(1979) Vol.33.No.7, pp65-73. 2) WHO Food Additives Series 52(2004), Safety evaluation of certain food additives (Report of 61st JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v52je15.htm 3) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in 2010)(未公表) 4) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 3-Methyl-2-butenol (website accessed in 2010)(未公表)