



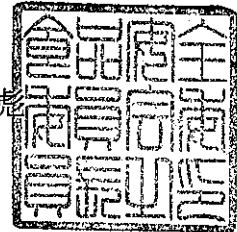
府食第296号
平成19年3月22日

厚生労働大臣

柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会

委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年12月19日付け厚生労働省発食安第1219010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ナ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。

添加物評価書

ブタナール

2007年3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関する審議結果 ...	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.....	3
(3) 発がん性.....	4
(4) その他.....	4
5 . 摂取量の推定.....	4
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.....	5
10 . 評価結果.....	5
【引用文献】	5
香料構造クラス分類	7

審議の経緯

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評価について要請、関係書類の接受
平成17年12月22日	第125回食品安全委員会(要請事項説明)
平成18年12月19日	第39回添加物専門調査会
平成19年1月26日	第40回添加物専門調査会
平成19年2月8日	第177回食品安全委員会(報告)
平成19年2月8日から3月9日	国民からの意見・情報の募集
平成19年3月19日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年3月22日	第183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

平成18年6月30日まで	平成18年12月20日まで
寺田 雅昭(委員長)	寺田 雅昭(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)
小泉 直子	小泉 直子
坂本 元子	長尾 拓
中村 靖彦	野村 一正
本間 清一	畑江 敬子
見上 彪	本間 清一

平成18年12月21日から
見上 彪(委員長)
小泉 直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一
*平成19年2月1日から

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

福島 昭治(座長)
山添 康(座長代理)
石塚 真由美
井上 和秀
今井田克己
江馬 眞
大野 泰雄
久保田 紀久枝
中島 恵美
西川 秋佳
林 眞
三森 国敏
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関する審議結果

1. はじめに

ブタナールは、りんご、洋梨等の果物や豆類等に天然に含まれているほか、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)。

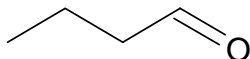
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」³⁾に基づき資料の整理が行われている。

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⁴⁾。

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA104, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験が標準的な方法で行われており、S9mix の有無にかかわらず陰性であった^{5), 6), 7)}。

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、

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^{8),9)}。

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) の結果は陽性を示した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/ml、±S9mix) は陽性を示した¹¹⁾が、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) においては、陰性であった¹²⁾。

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、±S9mix) は陰性であった¹¹⁾。しかし、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 1.2 mg/ml: 限界用量の 10 mM を超えている) においては、S9mix の有無にかかわらず陽性であった¹³⁾。

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) は、陰性であった¹⁴⁾。

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) の結果は陰性であった¹⁵⁾。

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、精子形成時の染色体損傷がみられたとの報告がある^{16),17)}。

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¹⁸⁾。

以上より、染色体異常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域では、生体にとって特段問題となるような変異原性はないものと考えられる。

(2) 反復投与毒性

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、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 / 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の明らかでない pH の有意な低値が認められた。本試験における無毒性量 (NOAEL) は 100 mg/kg 体重/日と考えられる¹⁹⁾。

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、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 / 腺胃における潰瘍性病変が、雄の 300 mg/kg 体重/日以上、及び雌の 600 mg/kg 体重/日以上投与群の鼻腔に炎症が観察された。血液学的検査、生化学的検査、尿検査において雄の 600 mg/kg 体重/日投与群に ALT の上昇が、雌の 600 mg/kg 体重/日投与群に ALP の減少がみられた^{20),21)}。

以上より、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 150 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日²¹⁾としている。

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、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/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。病理組織学的検査において 600、1,200 mg/kg 体重/日投与群で鼻腔に炎症性変化が観察された²⁰⁾。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²¹⁾としている。

以上の 3 つの反復投与試験の結果、SD ラットの 90 日間反復投与毒性試験に基づき、NOAEL を 100 mg/kg 体重/日とする。

(3) 発がん性

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。国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、NTP) でも、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 21 及び 23 µg²⁾。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²²⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、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 400 倍以上であるとの報告がある²³⁾。

6 . 安全マージンの算出

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 ~ 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。

7 . 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス に分類される³⁾。生体内では、生体成分と同一経路で代謝され、それらは主として二酸化炭素と水に分解され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排出される²⁴⁾。

8 . JECFA における評価

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) 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

はないとしている²⁴⁾。

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」³⁾に基づく評価

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 の摂取許容値 (1,800 µg/ヒト/日) を超えていない。

10. 評価結果

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。

【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) 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
- 4) Kuykendall JR, Bogdanffy MS. Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutation Research*. (1992) 283: 131-136.
- 5) 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.
- 6) 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)
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Martelli A. Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *in vivo*. (1997) 11: 189-194.
- 10) 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.
- 11) Galloway SM, Armstrong MJ, Reuben C, Colman S, Brown B, Cannon C, Bloom AD, Nakamura F, Ahmed M, Duk S, Rimpo 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.
- 12) Obe G, Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. (1979) 4: 91-94.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Moutschen-Dahmen J, Moutschen-Dahmen M, Houbrechts N, Colizzi A. Cyto-toxicité et mutagénicité de deux aldéhydes: crotonaldéhyde et butyraldéhyde chez la souris. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*. (1976) 45: 58-72.
- 17) Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutation Research*. (1977) 39: 317-362.
- 18) 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=SIA RC&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
- 19) 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. (厚生労働省委託試験) (2004).
- 20) Wolfe GW, Rodwin M, French JE, Parker GA. Thirteen week subchronic toxicity study of Butyraldehyde in F344 rats and B6C3F₁ mice. *The Toxicologist*. (1987) 7: 209.
- 21) National Toxicology Program. Pathology working group(PWG) review of butyraldehyde by gavage in Fischer 344 rats and B6C3F₁ mice 90-day study. NTP Data Unit. (1987).
- 22) 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.
- 23) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12: 27-56.
- 24) The forty-ninth meeting of JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids. WHO Food Additives Series 40. (1998).

香料構造クラス分類 (ブタナル)

YES : → , NO : ……→

