

丁香酚(Eugenol)增訂容許量建議及評估報告

中華民國 103 年

丁香酚(Eugenol)增訂容許量建議及評估報告

擬申請增訂組織容許量建議：

動物用藥	殘留物	動物種類	本案增訂組織/容許量
Eugenol	Eugenol and its isomers	魚	肌肉/皮 0.05 ppm

摘要

擬增訂 Eugenol 在魚肌肉/皮中藥物殘留容許量。Eugenol 一般認為是安全的，目前可作為牙科用黏合劑(Dental Cements)、食品調味劑與飼料添加劑。日本和紐西蘭登記為動物用藥品。1982 和 2006，JECFA 訂定 Eugenol 作為調味劑時的 ADI 值為 2.5 mg/kg bw/day。本評估報告依據日本報告，建議我國「暫定容許量標準」魚肌肉/皮 0.05 ppm。每人每日估算攝食量依國際標準食物籃：肌肉 0.3 kg，以此為攝食量標準，評估國人之取食風險，採用「暫定容許量標準」為曝露量，計算每日食用魚製品而攝取 Eugenol 之量為 15 µg，此值仍低於 ADI 值 2.5 mg/kg bw/day，顯示本評估報告擬增訂之魚肌肉/皮中 Eugenol 「暫定容許量標準」可被接受。

理化特性：

IUPAC Name：4-Allyl-2-methoxyphenol

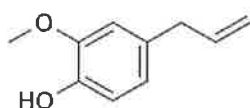
Density：1.06 g/cm³

CAS No. 97-53-0

Melting point：-7.5 °C (18.5°F; 265.6 K)

Flash point：104°C (219°F; 377 K)

化學結構：



化學式：C₁₀H₁₂O₂

分子量：164.2

物理狀態：液態

沸點 (°C)：254 C (489°F; 527 K)

酸度系數(pK_a)：10.19 at 25 °C

水分布系數對數：2.27

水溶性：微水溶

使用狀況：

Eugenol 通常由丁香或丁香油中萃取，而 acetic anhydride 是經由 acetylation 形成 acetate。此添加物可用於飼料及飲水中，且無停藥期。eugenol 之用量為 5 - 25 mg/kg 完全飼料。使用於飲水中則沒有建議劑量。

Eugenol 儲存於推薦環境(陰涼、乾燥、遠離熱源)之密封容器內能保存至少 24 個月。

含有 eugenol 的化合物添加於水中可用於麻醉魚類。因缺乏魚類在飼料及水暴露之相關資料，FEEDAP 小組認為該避免使用 eugenol 為魚飼料調味劑以示謹慎。

目前 eugenol 尚未核准作為動物用藥品。

畜禽安全性

標的動物安全性評估首要方法考慮飼料中使用含量相對於依據代謝體重的人類最高暴露劑量。Eugenol 之人體暴露資料為 950 µg/person/day。

表1概述人類暴露與所選的標的動物比較之結果。表1中的資料清楚地敘述標的動物攝入超過人類攝取量。因此，標的動物在飼料使用的濃度之安全性無法推估食品攝取的風險評估。

表1：人體暴露以及標的動物之調味劑使用比較

調味劑	飼料用量 (mg/kg)	人體暴露量 µg/mbw (kg ^{0.75})/day*	標的動物暴露量 µg/mbw (kg ^{0.75})/day		
			火雞	小豬	乳牛
Eugenol	25	44.1	1563	2632	3885

* mbw: 60公斤人類之代謝性體重(mtabolic body weight) (kg^{0.75}) = 21.56。

標的動物安全最高飼料濃度可以由 NOEL 推估。Eugenol 之 NOEL 為 300 mg/kg bw/day。Eugenol 之 NOEL 是依據 103 週試驗對雌大鼠體重效果之推估。目前無更多的毒理學報告挑戰此結論。Eugenol 之最高安全攝取量為 3 mg/kg bw/day。表 2 顯示標的動物的體重取自預設值與 eugenol 於標的動物之最高飼料安全濃度。

表2：eugenol於標的動物之最高飼料安全濃度

標的動物	預設值		最高安全攝取量/飼料安全濃度	
	體重(kg)	飼料攝取量 (g/d)	攝取量(mg/d)	mg/kg 飼料
小牛 (乳牛替代)	100	2000	300	150
肥育牛	400	8000	1200	150
肥育豬	100	3000	300	100
母豬	200	6000	600	100
乳牛	650	20000	1950	97
肥育火雞	12	400	36	91
小豬	20	1000	60	60
肥育雞	2	120	6	50
蛋雞	2	120	6	50

FEEDAP 小組認為 eugenol 使用量在 5 – 25 mg/kg 對所有畜禽動物皆安全，除魚類之外，安全邊際範圍為 2 – 6。

消費者安全性

Eugenol 作為食品調味劑之安全性已由 JECFA 和 EFSA 評估，目前無限制地允許作為食品添加劑。標的動物攝取 eugenol 必須考量可食組織及產品之殘留量，尤其是 eugenol 的 ADI 為 2.5 mg/kg bw/day。

Eugenol 於胃腸道快速吸收後，在人類、豬及齧齒類肝臟進行第二階段(phase II)結合，產生 glucuronide 及 sulfate 結合物之後，經由尿液排除。其次，少量複合物被代謝為極性產物，且在結合後也是主要由尿液排除。只有少量(<1%)以 eugenol 原型物排除。

Eugenol 之代謝途徑於哺乳類中皆大同小異，但缺少禽類代謝相關的資料報告。Eugenol 於哺乳動物之高效率代謝及排泄快速，排除其存積於組織而轉移至產品之可能性。Eugenol 於哺乳動物之使用不會增加攝取者之暴露，且不會對 ADI 造成顯著影響。故 FEEDAP 小組認為 eugenol 作為調味劑用於哺乳動物的最高用量，對於消費者是安全的。因缺少禽類代謝及殘留消退，排除了消費者對於此來源之暴露量之評估。

使用者安全性

Eugenol 可能對呼吸系統造成影響，主要是對呼吸系統之刺激及致敏感。Eugenol 也對眼睛和皮膚造成刺激敏感，也導致皮膚敏感化。

環境安全性

Allylhydroxybenzene類對昆蟲、蠕類、真菌類及線蟲類有廣泛的影響。對水生動物之急性毒性的L(E)C₅₀值範圍在5 – 30 mg/L。

Eugenol於標的動物內快速代謝，且只有少量百分比的原型物被排除，雖然排出的eugenol之glucuronide和sulfate結合物可能轉化回原型複合物。研究指出eugenol可輕易被生物分解，且於野外條件下半衰期短。eugenol之生物濃度因子估計 <200 ，故不會產生生物累積及二次中毒。

因缺乏糞便散播之暴露評估於土地毒性的研究，故對環境影響難以評估。依據標的動物體內代謝及生物分解快速，eugenol用於動物飼料中預估對於環境影響會很低。

基因毒性

在回復突變(reverse mutation)試驗中，Eugenol對不同鼠傷寒沙氏桿菌(*S. typhimurium*)菌株及大腸桿菌(*E. coli*)菌株給予一致性的陰性結果。DNA修復陰性結果也發生在枯草桿菌 M45 rec- (*B. subtilis* M45 rec-)及枯草菌種 H17 (*B. subtilis* H17 rec+)；在 *in vitro*，大鼠與小鼠肝臟細胞中的程序外 DNA 合成(unscheduled DNA synthesis)，當 eugenol 濃度 $\leq 164.2 \mu\text{g/mL}$ 與 eugenol acetate 濃度 $\leq 15 \mu\text{g/mL}$ 未觀察到任何基因毒性；但是一個陽性結果則是在 eugenol 濃度 $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ 發生於 Syrian 倉鼠胚胎細胞。在 *in vitro*，哺乳動物細胞中（小鼠淋巴瘤細胞中的正向突變、姐妹染色單體交換與染色體變異）的致變異性研究顯示，結果有細胞毒性或嚴重細胞週期延遲。哺乳動物細胞在培養系統中也許不會有解毒之代謝路徑可以利用，以排除上述的毒性。致變異性(微核球變化、染色體變異及突變)和基因毒性（程序外 DNA 合成與 DNA 斷裂）在 *in vivo* 的分析結果是陰性的，即使在很高劑量下(eugenol 劑量 $\leq 800 \text{ mg/kg bw}$ 腹腔注射、eugenol 劑量 $\leq 2680 \text{ mg/kg bw}$ 口服)。在微核誘發的兩份報告中，eugenol 劑量是 740 mg/kg bw 腹腔注射和 14794 mg/kg bw 口服。如果作為食用調味劑之類，eugenol 是不太可能對人類引起顯著致變異性或基因毒性的風險。

長期毒性

在1982，JECFA訂定Eugenol的ADI值為 2.5 mg/kg bw/day ，依據大鼠(10公10母)餵飼含有0、1000或10000 mg/kg 的Eugenol，連續19週，無任何的副作用於生長速率、血液學、器官重量和組織學。另外，大鼠一生的餵飼試驗額外提供資料評估人類的ADI。在2年的試驗，公大鼠餵飼3000 or 6000 mg/kg ，母大鼠餵飼6000 or 12,500 mg/kg ，連續103週，相當於公大鼠150 or 300 mg/kg bw/day ，母大鼠300 or 625 mg/kg bw/day 。唯一的效應是母大鼠在625 mg/kg bw/day 會影響體重，NOEL為300 mg/kg bw/day 。在2006，JECFA用此NOEL維持先前的ADI值為 2.5 mg/kg bw/day 。

致癌性

大鼠和小鼠已有Eugenol長期致癌性的研究。在一個限飼研究中含30組CD-1小鼠，限飼灌胃55隻公CD-1小鼠與59隻母的CD-1小鼠，之後腹腔注射給予52隻公CD-1，Eugenol不會引發小鼠致癌性。

在 B6C3F1 小鼠中，肝臟細胞腫瘤(癌症、腺瘤)發生率在對照組、低劑量組和高劑量組的公小鼠分別是 14/50、39/45 及 19/49；母小鼠分別是 2/50、7/49 及 9/49。在公小鼠，低劑量組會有統計上顯著增加肝臟細胞腫瘤的發生，但高劑量則不會。

母大鼠會增加子宮內膜基質息肉瘤發生率。對照組、低劑量組與高劑量組發生率分別為 6/40、6/50、及 16/50。公大鼠肺泡/支氣管腺瘤的發生率在對照組、低劑量組與高劑量組分別為 0/40、5/49 及 2/50。此腫瘤歷史性發生率在對照組中的 F-344 公大鼠為 6/299 (2%)，但腫瘤發生率在高劑量組或母大鼠無統計上顯著的增加。甲狀腺 C-細胞腺瘤發生率在母大鼠分別為：對照組 3/40、低劑量組 11/49 與高劑量組 2/50。低劑量組顯示統計顯著增加。在公大鼠，任何劑量不會增加此腫瘤的發生。美國 National Toxicology Program (NTP)認為 eugenol 對大鼠是無致癌性。

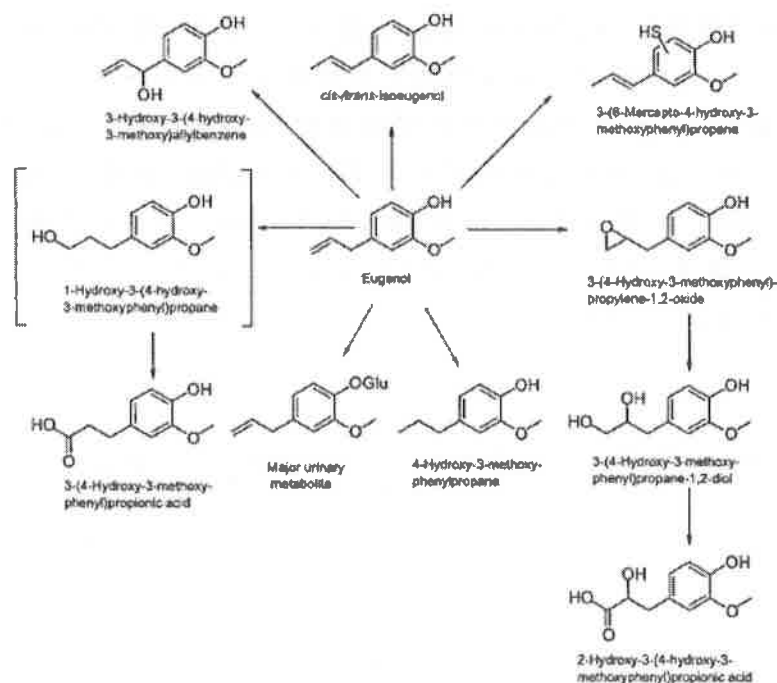
回顧 eugenol 的亞慢性和慢性研究，AFC 科學小組也認為 eugenol 有相對低的長期毒性，高劑量時的標的器官是肝臟。無致癌性效應的 NOEL 為 300 mg/kg bw/day。

目前有 3 個分別可用的 eugenol 致癌性試驗。2 個試驗是由 Miller 等人於 1983 執行，比較 eugenol 與一些 hydroxyallylbenzenes (致癌物是 safrole)造成肝臟致癌性的研究，結果顯示在兩個試驗中 eugenol 不會造成致癌。Safrole 已確定為致癌性。在此 2 個研究中，一次是口服給藥，另一次是腹腔注射。

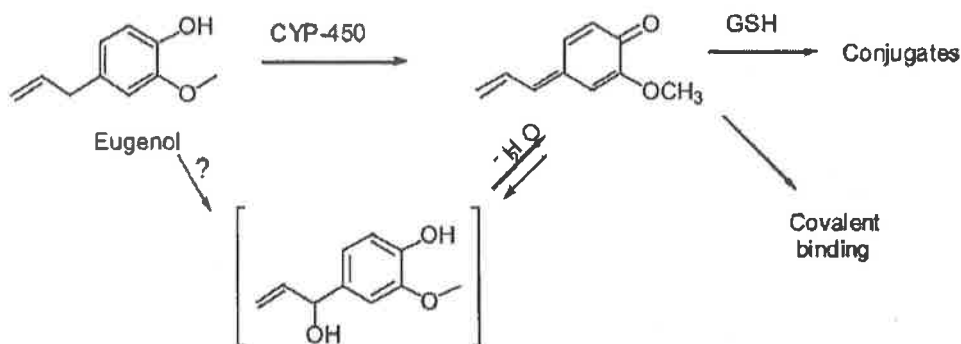
NTP 的研究顯示，在大鼠中未觀察到任何致癌效應。在小鼠品系中顯示肝臟細胞腫瘤的背景值，觀察到的肝細胞腫瘤發生率與背景值是一致的。因此該研究認為是陰性的結果。根據這些資料，AFC 科學小組認為 eugenol 非致癌性。

人體代謝

Eugenol 水解之後產生的 aromatic phenols 與 carboxylic acid 會立即吸收與代謝如下圖：



Eugenol 的氧化代謝途徑：



鱸形目石斑魚殘留試驗

Eugenol 使用於鱸形目石斑魚主要使用於運輸過程中的鎮靜麻醉，以減少損傷。其鎮靜麻醉濃度為 50 ppm，依據規範殘留試驗應使用有效劑量及其 2 倍劑量，即 50 及 100 ppm。Eugenol 使用於鱸形目石斑魚，以 50 ppm 和 100 ppm 藥浴後，待魚隻達“深度麻醉”後撈起，放入乾淨海水中恢復，並於各時段進行採樣，應用 HPLC 檢測分析，結果第 2 天只有高劑量組在肝臟中檢測到丁香酚 (0.3 ppm)，兩組在第 4 天時即無法檢測出丁香酚的殘留。

Eugenol 使用於鱸形目石斑魚殘留檢測分析試驗結果(短時間藥浴後放入乾淨海水中恢復)：

藥浴時間 (天)		2hr	1day	2day	4day	7day	10day	14day
低劑量 (50 ppm)	肌肉	0.2	0.1	0	0			
	肝臟	0.3	0.1	0	0			
	腎臟	0	0	0	0			
高劑量 (100ppm)	肌肉	0.4	0	0	0			
	肝臟	0.4	0	0.3	0			
	腎臟	0.5	0	0	0			

ADI 的設定

1982 和 2006，JECFA 訂定 Eugenol 作為調味劑時的 ADI 值為 2.5 mg/kg bw/day。

膳食評估

Eugenol 作為調味劑(flavouring agent)對人體不會造成致變異性與致癌性。故參考日本 MRL 標準與我國石斑魚殘留消退試驗，建議我國魚肌肉/皮殘留標準為 0.05 ppm。

ppm	肌肉/皮
魚	0.05

上表建議的 MRL 標準，如以國際標準食物籃之攝食量用來計算膳食攝入量評估，計算結果如下：

組織器官	攝食量(kg)	殘留限量(μg/kg)	攝取量(μg)
肌肉/皮	0.3	50	15

合計			15
----	--	--	----

由上表計算結果得知，每日食用魚肉製品而攝取 Eugenol 之暴露量合計為 15 µg，此值低於 ADI 值之上限 2500 µg/kg bw/day/person。

其他各國訂定之容許量

	美國	歐盟	加拿大	紐西蘭	澳洲	中國大陸	日本
魚	-	-	-	免訂	-	-	0.05

單位：ppm

日本：Salmoniformes (such as salmon and trout), Anguilliformes (such as eel), Perciformes (such as bonito, horse mackerel, mackerel, sea bass, sea bream and tuna), Other fish, Crustaceans.

紐西蘭：Eugenol and its isomers

評估後之建議及理由說明

1. Eugenol非致變異性與致癌性元素。
2. Eugenol作為調味劑時ADI值為2.5 mg/kg bw/ day/person.
- 3.可用HPLC作為殘留物監控 (LOQ=50 ppb)

參考文獻

Eugenol and Related Hydroxyallylbenzene derivatives. First draft prepared by Professor IG Sipes and Dr A Mattia.

Guidance for Industry #150. Concerns Related to the use of Clove Oil as an Anesthetic for Fish. 2007.

Scientific Opinion on the safety and efficacy of allylhydroxybenzenes (chemical group 18) when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal 2011;9(12):2440.

WHO Food Additives Series: 56.