

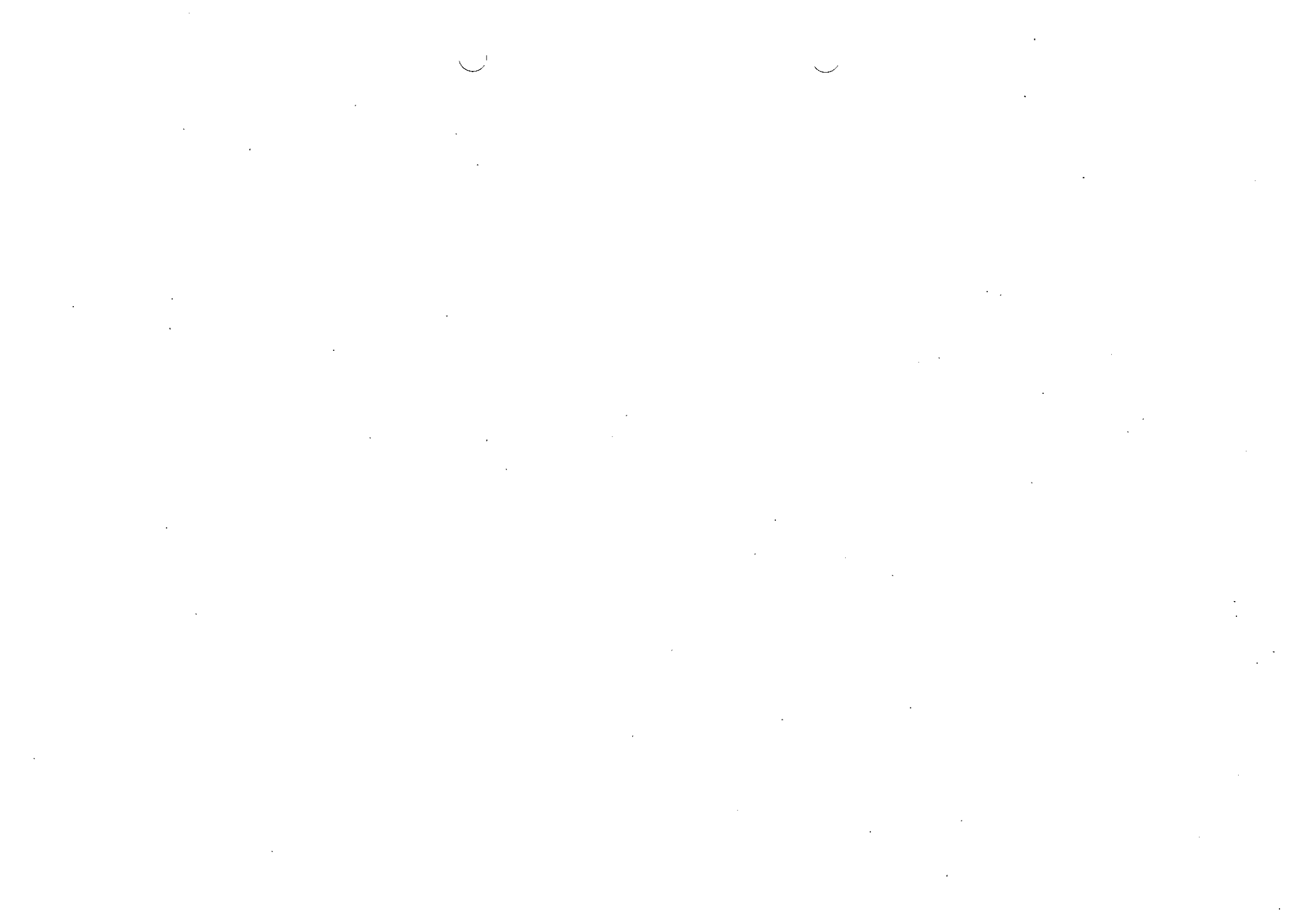
分科会 審議品目（添加物関係）

- ・ trans-2-ペンテナール（新規）・・・・・・・・・・ 1
- ・ リン酸-水素マグネシウム（新規）・・・・・・・・・・ 27

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

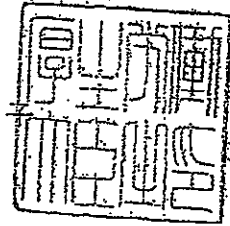
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0223第1号
平成24年2月23日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-ペンテナールとしての使用基準及び成分規格の設定について

平成24年5月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年2月23日付け厚生労働省発食安0223第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての指定の可否について
2. *trans*-2-ペンテナールの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

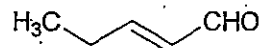
trans-2-ペンテナール¹の食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：*trans*-2-ペンテナール*trans*-2-Pentenal[CAS 番号²：1576-87-0]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₅H₈O 84.12

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

trans-2-ペンテナールは、バター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等の食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である。欧米では、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、アルコール飲料、清涼飲料など様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

¹ JECFA、EFSA、米国香料工業会の専門家パネルでは、異性体を区別しない 2-pentenal として香料の安全性が評価されているが、構造上 *cis* 体は安定に存在しにくいことが推測され、また安全性試験を行う際に調べた範囲では市場に *trans* 体が主成分となる製品しか確認できなかった。各試験に使用された被験物質の分析を行い、(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一致したこと等から、*trans*-2-ペンテナ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。食品安全委員会は、*trans*-2-ペンテナール (CAS 番号：1576-87-0) について食品健康影響評価を実施した。したがって、我が国においては、本品目について「*trans*-2-ペンテナール」として指定を行うこととした。

² JECFA は 2-ペンテナールの「764-39-6」を採用しているが、我が国においては *trans*-2-ペンテナールの「1576-87-0」とした。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 22 年 10 月 29 日付け厚生労働省発食安 1029 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めた *trans*-2-ペンテナールに係る食品健康影響評価については、平成 22 年 12 月 21 日及び平成 23 年 9 月 27 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 23 年 12 月 1 日付け府食第 945 号で通知されている。

評価結果：*trans*-2-ペンテナールは、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。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

添加物（香料）「2-ペンテナール」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 法による 1982 年の米国³及び 1995 年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量はそれぞれ 42 μg 及び 0.8 μg である。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定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ことから、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.8 μg から 42 μg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-ペンテナールの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 0.3 倍であると推定される。

7. 新規指定について

trans-2-ペンテナールを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

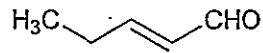
（使用基準案）

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

³ JECFA の評価で参照されている 1975 年、1982 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ 4 kg、210 kg 及び 1.3 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.5 μg 、42 μg 及び 0.2 μg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である 1982 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

trans-2-ペンテナール*trans*-2-Pentenal*(E)*-2-PentenalC₅H₈O

分子量 84.12

(2E)-Pent-2-enal [1576-87-0]

含 量 本品は、*trans*-2-ペンテナール (C₅H₈O) 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{21} = 1.440 \sim 1.447$

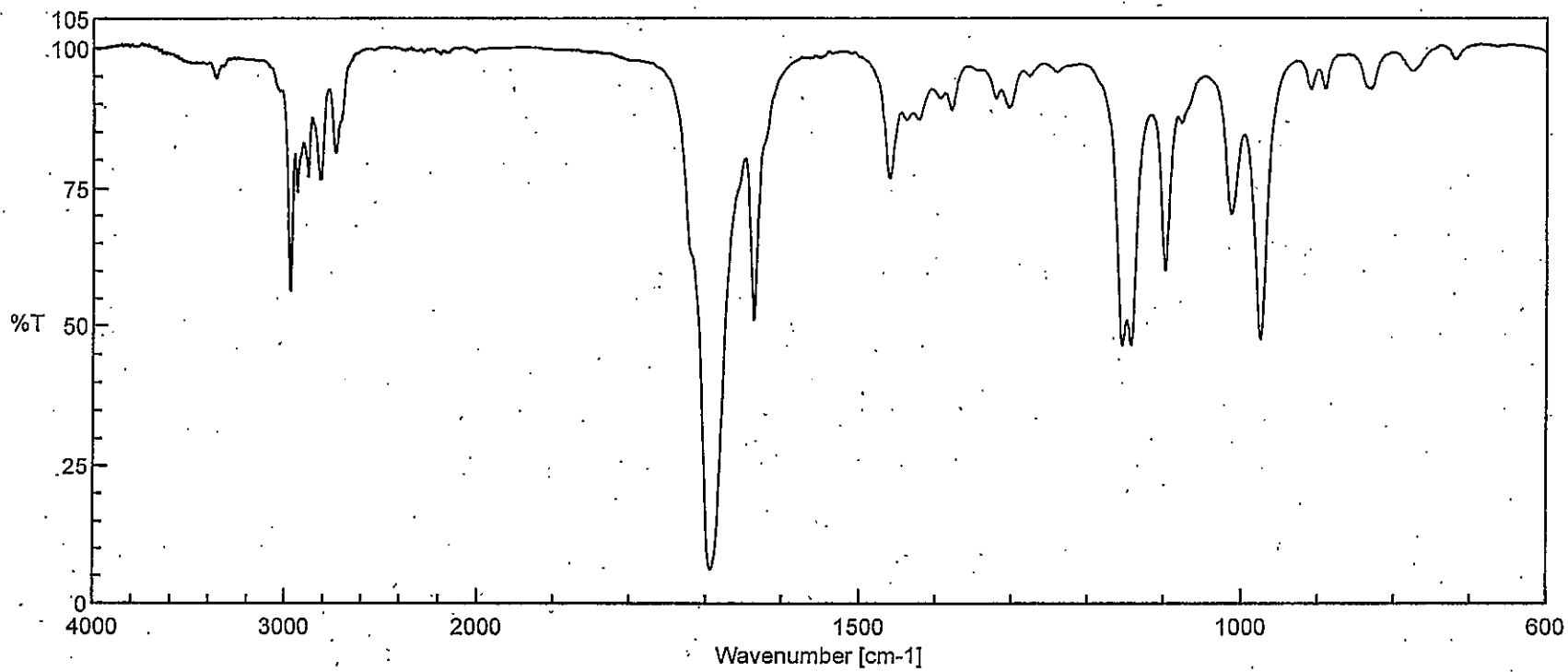
(2) 比重 $d_4^{21} = 0.850 \sim 0.858$

(3) 酸価 6.0 以下(香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは内径 0.25～0.53mm、長さ 50～60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを 0.25～1μm の厚さで被覆したものを用い、カラム温度は、50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で昇温し、230℃に到達後、19 分間保持し、流量は、被検成分のピークが 5～20 分の間に現れるように調整する。検液注入後、0～60 分の間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する被検成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。

trans-2-ペンテナール

参照赤外吸収スペクトル



trans-2-ペンテナールに係る成分規格等の設定根拠

分子量

JECFA は「84.11」としている。第8版公定書で採用した2005年国際原子量表の原子量で計算すると「84.12」となることから本規格案では、「84.12」を採用した。

含量

JECFA は2-ペンテナールとして「98%以上」を規格値としている。市販品4製品を8機関で分析した結果、2-ペンテナールとして96.4~99.1%、平均97.7%であり、*trans*-2-ペンテナールとして95.9~98.9%、平均97.1%であった。また、市販品の主な不純物は、GC/MSによりプロパナール ジエチルアセタール、*trans*-2-ブテナール、4-ペンテナール、2-メチル-2-ペンテナール、*cis*-2-ペンテナール、*trans*-2-ペンテノイックアシドと同定された。なお、*trans*-2-ペンテナールはアルデヒドであり、*trans*-2-ペンテノイックアシドは酸化により容易に生成する。本規格案では、市販品を考慮し、また、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「*trans*-2-ペンテナール (C₅H₈O) 95.0%以上」を採用した。

性状

JECFA は「無~淡黄色の液体；新鮮、鋭いグリーン、フルーツ様香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無~淡黄色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では2-ペンテナールの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料についてはIRを確認試験法として採用しており、実際にNMRで*trans*-2-ペンテナールと確認できた物質のIRスペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されているIRスペクトルとの同一性が確認されていること、2-ペンテナールについては、IRでは*cis*体と*trans*体の区別がつかないがGCで分離が可能であることから、本規格案ではIRを採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.440~1.447 (21°C)」としている。本規格案では国際整合性を考慮してJECFAが規格値としている「 $n_D^{21} = 1.440 \sim 1.447$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.850~0.856 (21/21°C)」としている。市販品4製品について、8機関で分析した結果、0.851~0.858、平均0.854(21/21°C)であった。本品は酸化されやすく*trans*-2-ペンテノイックアシドが生成すると比重は大きくなると思わ

れる。本規格案では国際整合性を考慮し、「 $d_{21}^{21} = 0.850 \sim 0.858$ 」とした。

- (3) 酸価 JECFA は規格値を「5 以下」としている。市販品 4 製品を 8 機関で分析した結果、2.8~5.7、平均値は 4.6 であった。そこで、本規格案では、流通実態を考慮して、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第 1 位までを有効数字とし「6.0」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、*trans*-2-ペンテナール(沸点 124℃)は、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により試験を行うと、保持時間の関係から、不純物である *trans*-2-ペンテノイックアシドを測定できない可能性が懸念される。故に、検液注入後、0~60 分の間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対する *trans*-2-ペンテナールのピーク面積百分率を求め、含量とするとし、操作条件(2)を基に、移動相の流量を「被検成分のピークが 5~20 分の間に現れるように調整する」と変更するとともに、カラム温度を「50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で、230℃に到達後、19 分間保持する」と変更した。なお、無極性カラムでは、異性体の *cis*-2-ペンテナールとの分離が困難な場合があるため、極性カラムを用いることとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水に不溶、プロピレングリコール、ほとんどの不揮発油に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重・酸価、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

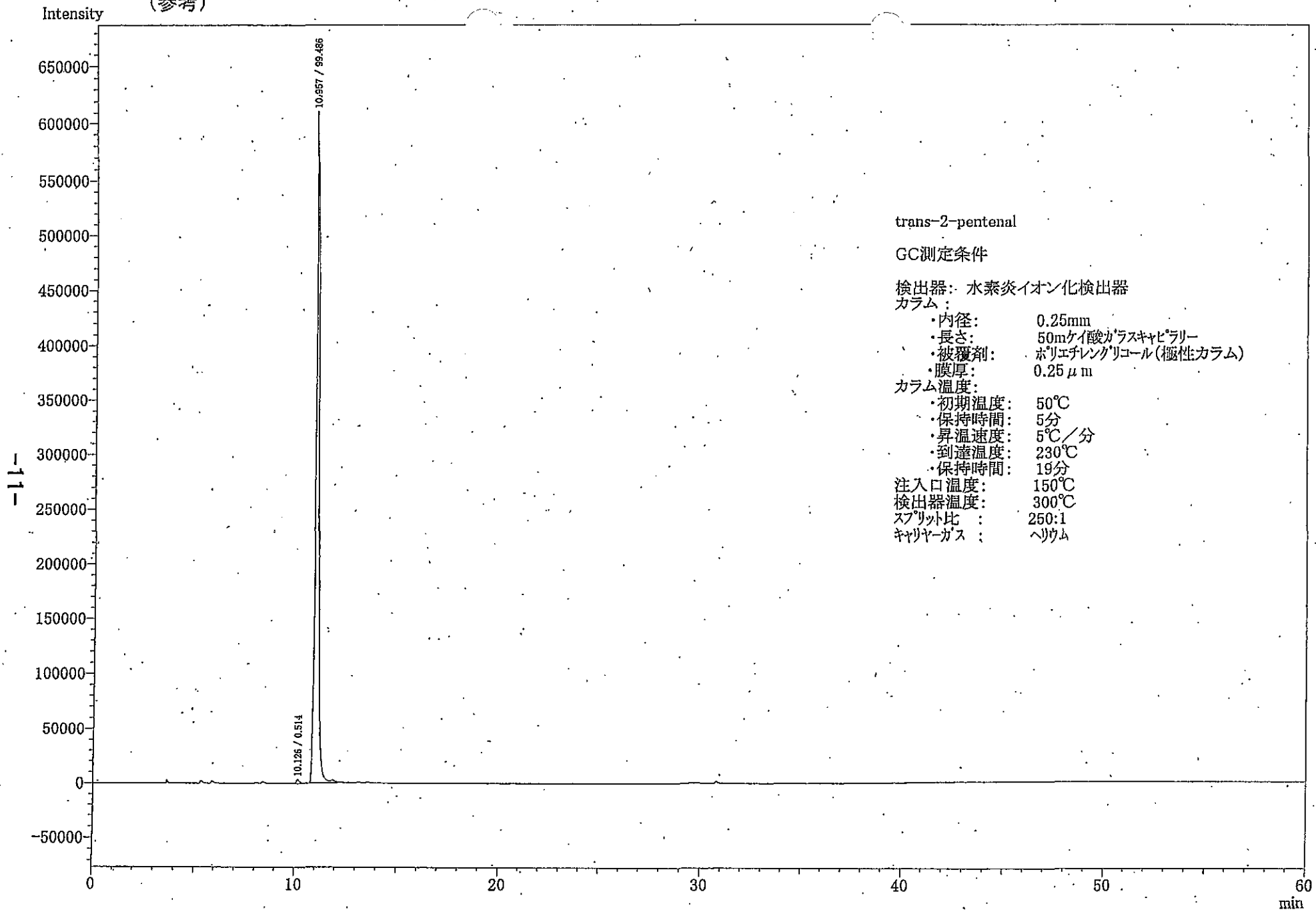
沸点

沸点の規格を JECFA は「124℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「*trans*-2-ペンテナール」の規格対比表

		規格案	JECFA
品名		<i>trans</i> -2-ペンテナール	2-ペンテナール
CAS番号		1576-87-0	764-39-6
分子量		84.12	84.11
含量		95.0%以上	98%以上
性状		本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	無～淡黄色の液体；新鮮、鋭いグリーン、フルーツ様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.440～1.447(21°C)	1.440～1.447(21°C)
	比重	0.850～0.858(21/21°C)	0.850～0.856(21/21°C)
	酸価	6.0	5
溶解性		(設定せず)	水に不溶、プロピレングリコール、ほとんどの不揮発油に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	溶ける。
沸点		(設定せず)	124°C
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



trans-2-pentenal

GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- ・内径: 0.25mm
- ・長さ: 50mケイ酸カラスキャピラリー
- ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- ・膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:

- ・初期温度: 50°C
- ・保持時間: 5分
- ・昇温速度: 5°C/分
- ・到達温度: 230°C
- ・保持時間: 19分

注入口温度: 150°C

検出器温度: 300°C

スプリット比: 250:1

キャリアガス: ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成22年10月29日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年11月4日	第354回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年12月21日	第91回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年9月27日	第99回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年10月20日 ～平成23年11月18日	第404回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年12月1日	第409回食品安全委員会（報告）
平成24年2月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年3月6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



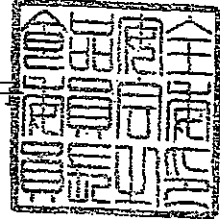
府食第945号
平成23年12月1日

厚生労働大臣

小宮山 洋子 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年10月29日付け厚生労働省発食安1029第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた *trans*-2-ペンテ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は別添のとおりです。

記

trans-2-ペンテナールは、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

trans-2-ペンテナール

2011年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	2
○要約.....	3
I. 評価対象品目の概要.....	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称.....	4
3. 分子式.....	4
4. 分子量.....	4
5. 構造式.....	4
6. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	4
1. 遺伝毒性.....	4
(1) DNA 損傷を指標とする試験.....	4
(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	5
(3) 染色体異常を指標とする試験.....	5
(4) その他(参考).....	5
2. 反復投与毒性.....	6
3. 発がん性.....	7
4. その他.....	7
5. 摂取量の推定.....	7
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFA における評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
別紙1: 香料構造クラス分類 (<i>trans</i> -2-ペンテナール).....	9
別紙2: 略称.....	10
参照.....	11

<審議の経緯>

2010年10月29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（厚生労働省発食安1029第1号）、関係書類の接受
2010年11月4日	第354回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年12月21日	第91回添加物専門調査会
2011年1月18日	補足資料の提出依頼
2011年9月6日	補足資料の接受
2011年9月27日	第99回添加物専門調査会
2011年10月20日	第404回食品安全委員会（報告）
2011年10月20日から	2011年11月18日まで・国民からの御意見・情報の募集
2011年11月25日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011年12月1日	第409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名簿>

(2011年1月6日まで)		(2011年1月7日から)	
小泉 直子	(委員長)	小泉 直子	(委員長)
見上 彪	(委員長代理)	熊谷 進	(委員長代理*)
長尾 拓		長尾 拓	
野村 一正		野村 一正	
畑江 敬子		畑江 敬子	
廣瀬 雅雄		廣瀬 雅雄	
村田 容常		村田 容常	

*2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)		(2010年12月21日から)		(2011年10月1日から)	
今井田 克己	(座長)	今井田 克己	(座長)	今井田 克己	(座長*)
山添 康	(座長代理)	梅村 隆志	(座長代理)	梅村 隆志	(座長代理*)
石塚 真由美		石塚 真由美		石塚 真由美	
伊藤 清美		伊藤 清美		伊藤 清美	
井上 和秀		井上 和秀		江馬 眞	
梅村 隆志		江馬 眞		久保田 紀久枝	
江馬 眞		久保田 紀久枝		塚本 徹哉	
久保田 紀久枝		塚本 徹哉		頭金 正博	
塚本 徹哉		頭金 正博		中江 大	
頭金 正博		中江 大		三森 国敏	
中江 大		林 眞		森田 明美	
林 眞		三森 国敏		山添 康	
三森 国敏		森田 明美		山田 雅巳	
森田 明美		山添 康			
山田 雅巳		山田 雅巳			

*2011年10月25日から

要 約

添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」（CAS 登録番号：1576-87-0（*trans*-2-ペンテナールとして））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性、遺伝毒性等に関するものである。

食品安全委員会としては、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会としては、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より、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン（2,000～70,000）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（0.8～42 µg/人/日）が構造クラスIの摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途 香料

2. 主成分の名称

和名：*trans*-2-ペンテナール

英名：*trans*-2-Pentenal、(*E*)-Pent-2-enal

CAS 登録番号：1576-87-0 (参照1)

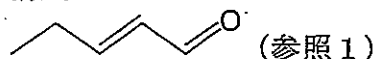
3. 分子式

C₅H₈O (参照1)

4. 分子量

84.12 (参照1)

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

trans-2-ペンテナールは、バター、後発酵茶、グアバ、トマト、紅茶等の食品中に存在し、また、鶏肉等の加熱調理により生成する成分である(参照2)。添加物(香料)「2-ペンテナール」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、アルコール飲料、清涼飲料等様々な加工食品に、香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている(参照2)。

厚生労働省は、2002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、①JECFA⁽¹⁾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、②米国及び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、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、厚生労働省において添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「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。(参照3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) DNA 損傷を指標とする試験

① SOSクロモ試験

Ederら(1992)及びEderら(1993a)の報告によれば、*trans*-2-ペン

¹本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

テナールについての大腸菌 (*E. coli* PQ37) を用いた SOS クロモ試験 (最高用量 0.36 mmol) が実施されている。その結果、投与群の β -ガラクトシダーゼの最大比活性が陰性対照群の 1.5 倍未満となり、SOS 修復の誘発は認められなかったとされている。(参照 4、5)

② その他

Kuykendall & Bogdanffy (1992) の報告によれば、 $[^3\text{H}]p\text{UC13}$ と子牛胸腺ヒストンを用いた DNA-たん白質架橋形成試験が実施されている。その結果、*trans*-2-ペンテナールについては、1 mM で pUC13 一分子当たり 0.16 個の架橋を形成したことから、その DNA-たん白質架橋形成能は、ホルムアルデヒド (1 mM で pUC13 一分子当たり 640 個の架橋を形成) よりも低いとされている。(参照 6)

(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

Eder ら (1992) 及び Eder ら (1993a) の報告によれば、*trans*-2-ペンテナールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA100) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.6 mg/plate (0.75 μL /plate)) が実施されており、代謝活性化系存在下で陽性の結果であったとされている。また、ブレインキューベーション時間を 30 分間から 90 分間に延長し、菌株濃度を約 3 倍に増やした場合 (最高用量 0.3 mg/plate (0.4 μL /plate)) においては、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果であったとされている。なお、後者の場合において、代謝活性化系存在下にエポキシドヒドロラーゼ阻害剤である TCPO を添加しても復帰突然変異コロニーの増加はなかったとされている。(参照 1、4、5)

② ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

Canonero ら (1990) の報告によれば、2-ペンテナールについての V79 を用いた遺伝子突然変異試験 (最高用量 0.3 mM) が実施されている。その結果、代謝活性化系非存在下で、6-TG 耐性を有する HGPRT 遺伝子座突然変異の頻度が用量に応じて増加し、最高用量群で対照群の約 9.5 倍になったが、ウアバイン耐性を有する Na/K ATPase 遺伝子座突然変異の頻度には変化が認められなかったとされている。(参照 7)

(3) 染色体異常を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告 (2006a) によれば、9 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) に添加物 (香料) 「*trans*-2-ペンテナール」を 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) する *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 125 mg/kg 体重/日) が実施されており、陰性の結果であったとされている。(参照 8、9、10)

(4) その他 (参考)

Eder ら (1993b) の報告によれば、DNA 付加体形成に関する試験において、*trans*-2-ペンテナール (0.2~2 mmol) と、2'-デオキシグアノシン又は 2'-デオキシグアノシン-5'-リン酸 (いずれも 0.4 mmol) とを *in vitro* で 5 日間加熱 (90°C) したところ、いずれにおいても付加体が形成されたとされている。

(参照 1 1)

生体高分子との反応性については、Kautiainen (1992) により、*trans*-2-ペンテナールをヒト赤血球溶解液に添加して37°Cで3時間インキュベートし、NaBH₄で還元して調べたところ、当該溶解液中のヘモグロビンのN-末端バリンの付加体形成が検出されたことも報告されている。(参照 1 2)

以上より、SOSクロモ試験では陰性の結果であり、DNA-たん白質架橋形成試験において架橋を形成したと報告されているが、その程度は低かった。また、微生物を用いた復帰突然変異試験では、OECDのテストガイドライン等の規定により近い条件下においては、代謝活性化系非存在下で陰性の結果が、代謝活性化系存在下では弱い陽性の結果が報告されている。ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験においては、代謝活性化系非存在下で突然変異の増加が報告されているが、より生体内の条件に近いと考えられる代謝活性化系存在下での試験結果は報告されていない。また、最大耐量まで実施された*in vivo*骨髄小核試験では陰性の結果であった。以上を総合的に考察すると、*in vitro*で一部陽性を示すものもあったが、最大耐量まで行われた*in vivo*試験系では陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2006b)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」(0、0.0136、0.136、1.36 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、血液学的検査では、0.136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で血小板数の減少がみられたとされている。これについて、試験担当者は、明らかな用量依存性がみられないことから偶発的変化であるとしている。器官重量については、0.0136 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で子宮の絶対重量及び相対重量の減少がみられた⁽²⁾とされている。これについて、試験担当者は、用量依存性が明らかでないこと、最高用量である1.36 mg/kg 体重/日投与群においても組織学的変化がみられなかったこと、最終と殺時に対照群で性周期⁽³⁾が発情前期(子宮重量が高値となる)の動物が偶発的に偏在していた⁽⁴⁾ことから、被験物質の投与による影響とは考えられないと判断している。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.36 mg/kg 体重/日としている(参照9、10、13、14、15)。食品安全委員会としては、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である1.36 mg/kg 体重/日と評価した。

² 評価要請者によれば、本試験での子宮の絶対重量及び相対重量については、Bartlettの等分散検定により等分散が認められ、一元配置分散分析で有意差が認められたことから、パラメトリックのDunnnettの多重比較検定を行ったとされている。

³ 卵巣、子宮及び陰の光学顕微鏡的観察により検査が行われている。

⁴ 最終と殺時に性周期が発情前期であった動物は、対照群で7/10匹であったのに対し、各投与群では2/10~3/10匹であったとされている。

3. 発がん性

評価要請者は、*trans*-2-ペンテナールについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (IARC、ECB、EPA 及び NTP) による発がん性評価も行われていないとしている。(参照 1)

4. その他

評価要請者は、*trans*-2-ペンテナールについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 1)

5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「2-ペンテナール」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 法による 1982 年の米国⁵⁾ 及び 1995 年の欧州における一人一日当たりの推定摂取量はそれぞれ 42 µg 及び 0.8 µg である (参照 2、16)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定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ことから (参照 17)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.8 µg から 42 µg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 2-ペンテナールの摂取量 (参照 18) は、意図的に添加された本物質の約 0.3 倍であると推定される (参照 2、16)。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 1.36 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.8~42 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.0008 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 2,000~70,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

trans-2-ペンテナールは構造クラス I に分類される。脂肪族直鎖 α, β-不飽和アルデヒドに属する本物質は、カルボン酸に代謝され、さらに β 酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されるほか、一部はグルタチオン抱合を受け、メルカプツール酸となって排泄されると考えられている (参照 16、19)。Grootveld ら (1998) の報告によれば、雄 Wistar ラットに本物質 (100 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) したとき、投与後 24 時間尿中に排泄された主な代謝物は、3-*S*-(*N*-アセチルシステイニル)-ペンタン-1-オールであったとされている (参照 20)。

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「2-ペンテナール」を直鎖脂肪族 α, β-不飽和アルデヒド、酸並びに関連のアルコール、アセタール及びエステルของกลุ่มとして評価し、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回するため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものでは

⁵⁾ JECFA の評価で参照されている 1975 年、1982 年及び 1995 年の米国における年間使用量は、それぞれ 4 kg、210 kg 及び 1.3 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.5 µg、42 µg 及び 0.2 µg となる。本評価では、安全側に立ち、これらのうちの最大値である 1982 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

ないとしている。(参照16)

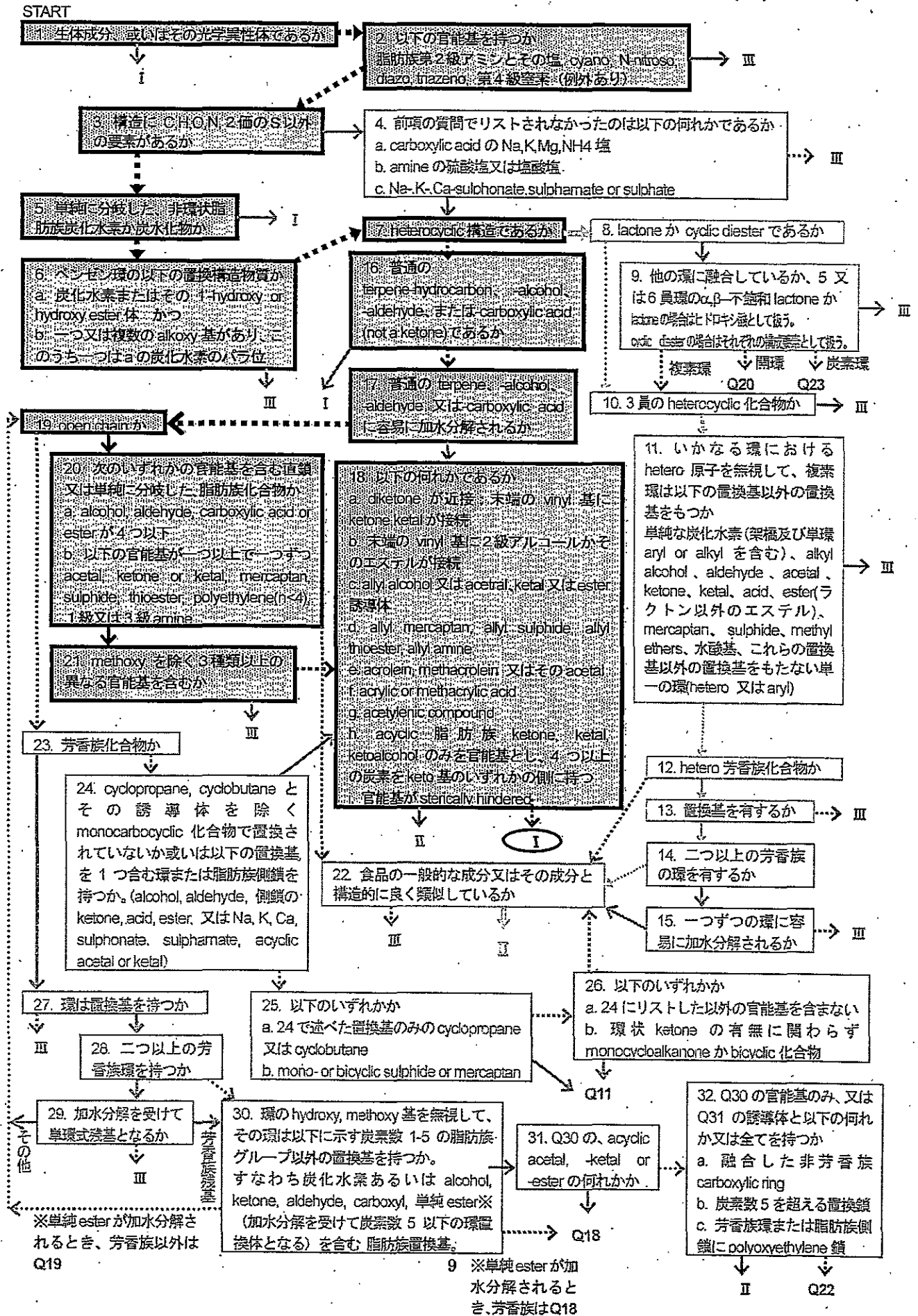
Ⅲ. 食品健康影響評価

食品安全委員会としては、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会としては、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(参照3)により、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン(2,000~70,000)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(0.8~42 µg/人/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 µg/人/日)を下回ることを確認した。

以上より、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」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。

<別紙1：香料構造クラス分類 (trans-2-ペンテナール) >

YES: →, NO:→



<別紙2：略称>

略称	名称等
ECB	European Chemicals Bureau
EPA	Environmental Protection Agency
EU	European Union：欧州連合
IARC	International Agency for Research on Cancer
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NTP	National Toxicology Program
OECD	経済協力開発機構
PCTT	Per Capita intake Times Ten
pUC13	<i>Escherichia coli</i> HB101 由来プラスミド
TCPO	1,1,1-トリクロロプロペン-2,3-オキシド
6-TG	6-チオグアニン
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株

<参照>

- 1 *trans*-2-ペンテナールの概要 (要請者作成資料).
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Oct. 2010). (未公表)
- 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 Eder E, Deininger C, Neudecker T and Deininger D: Mutagenicity of β -alkyl substituted acrolein congeners in the *Salmonella typhimurium* strain TA100 and genotoxicity testing in the SOS chromotest. *Environ Mol Mutagen* 1992; 19: 338-45
- 5 Eder E, Scheckenbach S, Deininger C and Hoffman C: The possible role of α , β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis. *Toxicol Lett* 1993a; 67: 87-103
- 6 Kuykendall JR and Bogdanffy MS: Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. *Mutat Res* 1992; 283: 131-6
- 7 Canonero R, Martelli A, Marinari UM and Brambilla G: Mutation induction in Chinese hamster lung V79 cells by five alk-2-enals produced by lipid peroxidation. *Mutat Res* 1990; 244: 153-6
- 8 (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 最終報告書 平成 17 年度国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験に係る試験・研究及び調査, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験—2-ペンテナールのマウスを用いる小核試験— (厚生労働省委託試験), 2006a.
- 9 Firmenich SA, Certificate of analysis (product, 988668 transpentenal; lot, 510396K; production date, 14-SEP-2005), Doc. Number: CA3030, Geneva, 08-Nov-2005.
- 10 被験物質 *trans*-2-ペンテナールの確認結果 (要請者作成資料).
- 11 Eder E and Hoffman C: Identification and characterization of deoxyguanosine adducts of mutagenic β -alkyl-substituted acrolein congeners. *Chem Res Toxicol* 1993b; 6(4): 486-94
- 12 Kautiainen A: Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact* 1992; 83: 55-63

- 13 (財)化学物質評価研究機構化学物質安全センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等, 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-2-ペンテ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), 2006b.
- 14 *trans*-2-ペンテナールの食品健康影響評価に係る補足資料 (要請者作成資料)
- 15 一般財団法人化学物質評価研究機構日田事業所, 最終報告書, 2-ペンテナールのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (補遺), 2011.
- 16 Aliphatic, linear α , β -unsaturated aldehydes, acids and related alcohols, acetals and esters. In WHO (ed.), Food Additives Series: 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006; pp.317-83.
参考: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf
- 17 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度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). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成 14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003 年 4 月
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 18 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 19 *trans*-2-ペンテナールの構造クラス (要請者作成資料)
- 20 Grootveld M, Atherton MD, Sheerin AN, Hawkes J, Blake DR, Richens TE et al.: In vivo absorption, metabolism, and urinary excretion of α , β -unsaturated aldehydes in experimental animals, relevance to the development of cardiovascular diseases by the dietary ingestion of thermally stressed polyunsaturate-rich culinary oils. *J Clin Invest* 1998; 101(6): 1210-8