



資料 1-3

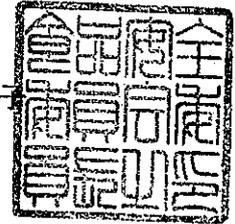
府 食 第 9 4 5 号
平成 2 3 年 1 2 月 1 日

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 2 2 年 1 0 月 2 9 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 1 0 2 9 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 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)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
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)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2011年10月1日から)

今井田 克己 (座長*)
梅村 隆志 (座長代理*)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
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 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）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)

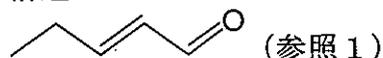
3. 分子式

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、 $[^3\text{H}]$ pUC13 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、プレートインキュベーション時間を 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℃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变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、子宮及び膈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、メルカプト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グループとして評価し、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

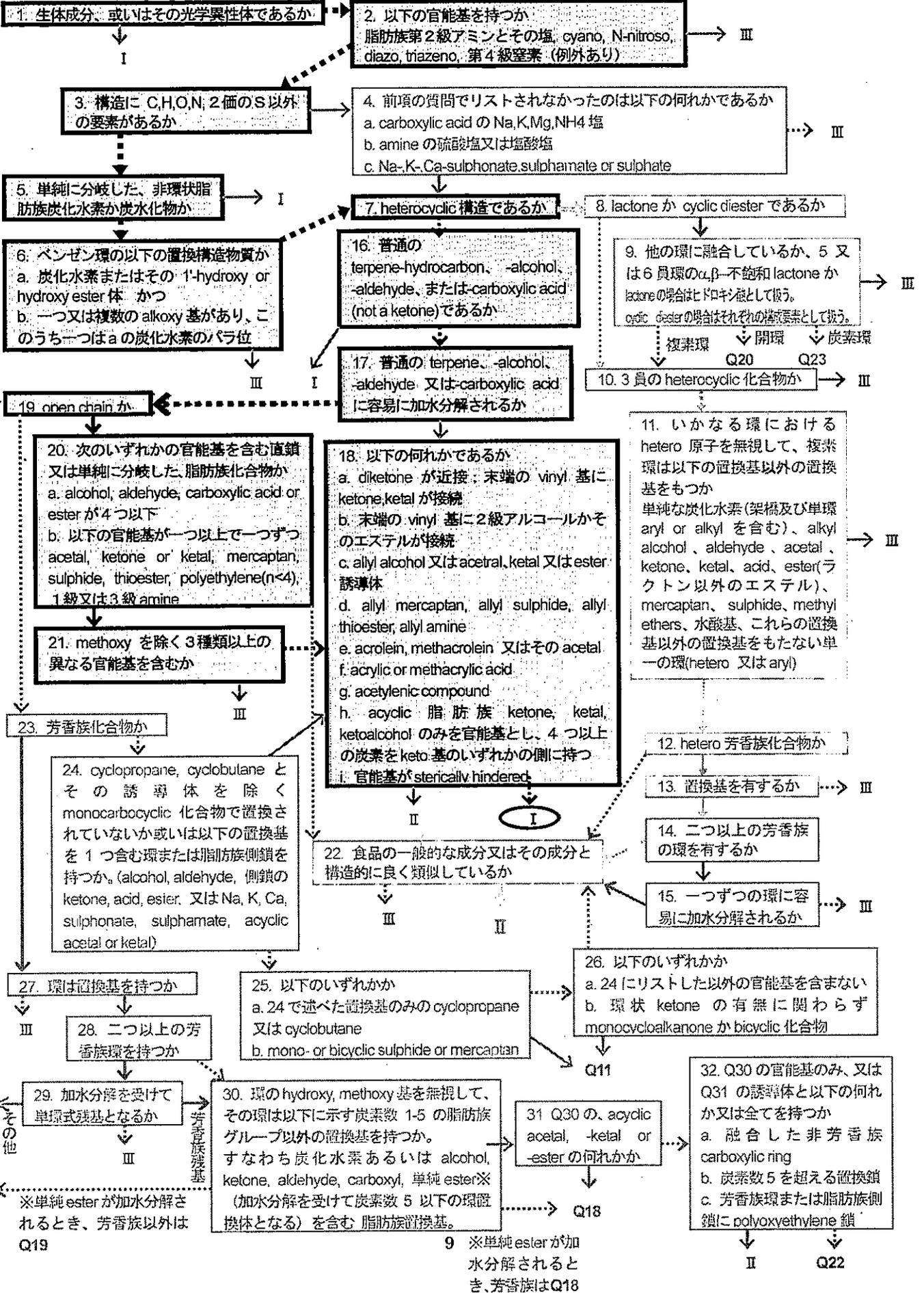
食品安全委員会としては、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、食品安全委員会としては、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照3)により、添加物(香料)「*trans*-2-ペンテナール」は構造クラスIに分類され、その安全マージン(2,000~70,000)は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(0.8~42 µg/人/日)が構造クラスIの摂取許容値(1,800 µg/人/日)を下回ることを確認した。

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 :→

START



<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 Natuurwetenschappelijk 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