

trans-2-ペンテナールⁱの概要

1. はじめに

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¹⁾する成分である。「2-ペンテナール」は、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⁾。

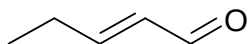
2. 名称等

名称：*trans*-2-ペンテナール

英名：*trans*-2-Pentenal

英文別名：(2*E*)-Pent-2-enal

構造式：



化学式： C_5H_8O

分子量：84.12

CAS 番号：1576-87-0

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ⁱⁱ、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、JECFA モノグラフの内容等に基づき、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）への当該添加物(*trans*-2-ペンテナ

ⁱ 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ること、また申請に必要な試験を行う際に調べた範囲では市場に *trans* 体の製品しか確認できなかったことなどから、*trans* 体として申請を行うこととしたものである。

ⁱⁱ 反復投与毒性試験（引用文献 3）及び小核試験（引用文献 10）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、試験機関において保存されていた被験物質の一部を譲り受けて分析を行い、(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⁴⁾⁵⁾。なお本被験物質は、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

ール)の強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、0.0136、0.136、1.36mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱ) では、いずれの投与群でも、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、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった^{3) 4) 5)}。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、1.36mg/kg 体重/日^{iv}と考えられる。

(2) 発がん性

発がん性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TA100) を用いた復帰突然変異試験の結果は陽性と陰性の結果が混在し一貫した結果が得られていない^{6) 7) 17)}。

大腸菌を用いた SOS クロモ試験 (最高用量 435nM) では陰性であった^{6) 7) 17)}。

マウス白血病由来L1210細胞を用いたアルカリ溶出法 (最高用量800μM) では陽性であった⁷⁾。

チャイニーズハムスターV79細胞を用いたHGPRT突然変異試験 (最高用量25 μg/mL) で陽性であったが、チャイニーズハムスターV79細胞を用いたウアバイン耐性突然変異試験 (最高用量25 μg/mL) では陰性であった⁸⁾。

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10mM) では陽性であった⁹⁾。

なお、*in vitro*の試験において、本物質はヘモグロビン¹⁶⁾、デオキシグアノシン¹⁸⁾及び2'-デオキシグアノシン-5'-モノリン酸¹⁸⁾と付加体を形成するとの報告がある。

9週齢の雄のICR系マウスを用いた当該添加物(*trans*-2-ペンテナール)の強制経口投与による*in vivo*小核試験 (最高用量125 mg/kg体重/日×2) では陰性であった¹⁰⁾。

以上のとおり、*in vitro* 試験のいくつかで陽性の結果が得られているが、充分高用量まで実施した動物を用いた小核試験においては陰性の結果が得られてい

ⁱⁱⁱ 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、算定した推定摂取量の最大値に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で実施した。具体的には、欧州の 1995 年の年間使用量 5.5kg²⁾を用い、欧州の人口を 3.7 億人として後述の PCTT 法により算出した推定摂取量 0.68μg/人/日に対し、日本人の平均体重 50kg で除し、これに安全マージンを乗じた。

^{iv} いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量を NOAEL とした。

ること、更に、香料は極めて低用量で使用されることなどから総合的に判断すれば、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。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1990 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100)	[+/-S9*1] 濃度、試験条件等詳細不明	陰性	17
	復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法) [1992 年]	<i>S.typhimurium</i> (TA100)	[30 分処理 : -S9*1] 64、85、128、213、298、340、425 µg/plate*2	陰性	6,7
			[30 分処理 : +S9*1] 64、85、213、 <u>298</u> *3、 <u>425</u> *3、638 µg/plate*4	陽性	
			[90 分処理、-S9*1、3-fold cell] 8.5、21、 <u>43</u> *5、 <u>64</u> *5、 <u>85</u> *5、 <u>128</u> *5、 <u>170</u> *5、213 µg/plate*6	陽性	
			[90 分処理、+S9*1、3-fold cell] 85、128、 <u>145</u> *5、 <u>170</u> *5、 <u>213</u> *5、 <u>255</u> *5、 <u>298</u> *5、 <u>340</u> *5 µg/plate*7	陽性	
	SOS クロモ試験 [1990 年]	<i>Escherichia coli</i> (PQ37、PM21*8)	詳細不明	陰性*9	17
	SOS クロモ試験 [1992 年]	<i>E. coli</i> (PQ37)	0.005、0.0059、0.0076、0.0094、0.0189、0.0248、0.0303、0.0366*10 µg/mL*11	陰性*12	6,7
	DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法) [1993 年]	マウス白血病由来 L1210 細胞	34、 <u>50</u> 、 <u>67</u> µg/mL*13	陽性*14	7
	HGPRT 突然変異試験 [1990 年]	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	[-S9*1] 2.5、8.4、25*13 µg/mL*15	陽性	8
	ウアバイン耐性 突然変異試験 [1990 年]	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	[-S9*1] 2.5、8.4、25 µg/mL*16	陰性	
<i>In vivo</i>	DNA-蛋白架橋試験 [1992 年]	<i>E. coli</i> HB101 由来のプラスミド DNA と子牛の胸腺ヒストン	0~841 µg/mL*17	陽性*18	9
	小核試験 [2006 年, GLP]	9 週齢の ICR 系マウス CrIj:CD1(ICR) 各群雄 5 匹	0、31.3、62.5、125mg/kg 体重/日、強制経口投与、2 日間、オリーブ油溶液	陰性	10

- 注) 下線：陽性と判定された用量。下線、イタリック体：擬陽性と判定された用量。
- *1：+S9；代謝活性化系存在下。-S9；代謝活性化系非存在下。
- *2：本物質の 1 μ L は d=0.85(文献 2)なので、約 850 μ g に相当。それぞれ、0.075、0.1、0.15、0.25、0.35、0.4、0.5 μ L/plate に相当。
- *3：復帰突然変異数が 2 倍程度増加した用量。
- *4：それぞれ、0.075、0.1、0.25、0.35、0.5、0.75 μ L/plate に相当。
- *5：復帰突然変異数が 2 倍以上で、用量依存的に復帰突然変異数が増加。
- *6：それぞれ、0.01、0.025、0.05、0.075、0.1、0.15、0.2、0.25 μ L/plate に相当。
- *7：それぞれ、0.1、0.15、0.17、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4 μ L/plate に相当。
- *8：方法部分には双方の系に関する試験方法の記載があるが、結果表にはどちらのデータかが記載されていない。
- *9：結果表(Table2)の脚注 b には、指標となる I_{max}(誘導ファクターの最大限量)について、「1.5 以下であれば遺伝毒性は有意」との記載があるが、「1.5 以上」の記載ミスであると考えられる。
- *10：細胞毒性が認められた用量。
- *11：順に 60、70、90、112、225、295、360、435nM に相当。
- *12：sfi A の誘導は認められなかった。435nM においては細胞増殖抑制が出現。
- *13：順に 400、600、800 μ M に相当。
- *14：600 μ M は弱陽性、800 μ M は陽性で細胞増殖抑制が出現。
- *15：相対生存率が 0.20 $\pm$ 0.07 と低いが文献中では特に問題とされていない。
- *16：順に 0.03、0.1、0.3mM に相当。
- *17：0～10mM に相当。
- *18：DPXL/PM/[ペンテナールの濃度]は 0.1594mM。低用量で架橋形成を誘導。
なお、DPXL/PM は、プラスミド 1 分子に対する DNA と蛋白の架橋数。

(4) その他

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。

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^vによる 1995 年の米

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

年間使用量(kg) ²⁾	米国		欧州
	1982 年	1995 年	
	210	1.3	5.5
人口(億人)	2.3	2.6	3.2
報告率	0.6	0.8	0.6
推定摂取量(μ g/人/日)	41.9...	0.171...	0.784...

注) 年間使用量は引用文献 2)の値を採用した(米国のおおもとのデータはポンドで報告されており²⁰⁾²¹⁾、値は 1982 年が 470 ポンド(213kg)、1995 年は 3 ポンド(1.36kg)である)。米国での 1982 年の報告率としては 0.6 を適用したが、これは、0.8 という値が 1995 年の米国の使用量調査の結果を踏まえて設定されたもので、それ以前の調査結果を用いた評価においては欧米ともに一律 0.6 が適用されていることに基づいている。年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また

国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、RIFM-FEMA データベースの 2-ペンテナールのデータ²⁾を元に算出するとそれぞれ 0.2 μ g、0.8 μ g となるが、1982 年に米国で 210kg との報告もあるため²⁾これを元に算出すると、42 μ g となる。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¹²⁾があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、過去の最大報告値から見積もっても 42 μ g/人/日程度であると推定される。

なお、米国における食品中にもともと存在する成分としての本物質の年間摂取量は 59.9kg/総人口¹³⁾と算出されており、香料としての意図的添加に基づく年間摂取量との比は、過去の最大報告値²⁾と比較した場合、約 0.3 倍となる^{vi}。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 1.36mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (42 μ g/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.0008 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1,700 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される^{11) 14)}。脂肪族直鎖 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に分類される食品成分である本物質は、主に β 酸化を受け、TCA 回路を経由して最終的に二酸化炭素に分解されることが考えられている。なお雄の Wistar アルビノラット(10 匹に本物質を 100mg/kg 体重胃管投与して尿中の代謝物をみたところ、主な代謝物として N-アセチルシステイン誘導体化されたアルコール (3-S-(N-acetylcysteinyl)-pentan-1-ol) が得られたという報告がある¹⁹⁾ことから、一部はグルタチオン抱合体又はさらにメルカプツール酸(N-アセチルシステイン誘導体)となって排泄される系も存在していると考えられる^{11) 19)}。

7. JECFA における評価

2004 年第 63 回 JECFA 会議で、脂肪族直鎖 α β 不飽和アルデヒド、酸並びに関連アルコール、アセタール及びエステルの一つとして 2-ペンテナールが評価され、想定される推定摂取量 (0.1~0.9 μ g/人/日) が、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μ g/人/日) を下回るなどから、香料としての使用において安全性

^v加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお JECFA モノグラフ¹¹⁾では、後出のとおり米国が 1kg、欧州が 6kg とされており、推定摂取量はそれぞれ 0.1、0.9 μ g/人/日と算出されている。

^{vi} JECFA モノグラフ¹¹⁾では、年間摂取量を 1(kg/総人口)としていることからこの値を 60 と算出している。引用文献¹³⁾は 1982 年の使用量を元にしていて、値は 212kg/総人口と報告されているため、この値は 0.281 と算出されている。なお 1982 年の米国の使用量の値が突出している理由は不明である。

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」¹⁵⁾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ないと考えられる。また、構造クラス I に分類され、安全マージン (1,700) 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 (42 μ g/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 μ g /人/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 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Nov. 2010)(未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Pentenal (website accessed in Nov. 2010) (未公表)
- 3) 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 (2006) (財)化学物質評価研究機構 化学物質安全センター (厚生労働省委託試験)
- 4) Firmenich SA Certificate of Analysis (Product: 988668 TRANSPENTENAL, LOT: 5I0396K)
- 5) 被験物質 *trans*-2-ペンテナールの確認結果
- 6) 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., *Environmental and Molecular Mutagenesis*, (1992) **19**, 338-345.
- 7) Eder, E., Scheckenbach, S., Deininger, C. and Hoffman, C. The possible role of α , β -unsaturated carbonyl compounds in mutagenesis and carcinogenesis., *Toxicology Letters*, (1993) **67**(1-3), 87-103.
- 8) Canonero, R., Martelli, A., Marinari, U.M. and Brambilla, G., Mutation induction in Chinese hamster lung V79 cells by five alk-2-enals produced by lipid peroxidation., *Mutation Research*, (1990) **224**(2), 153-156.
- 9) Kuykendall, J.R. and Bogdanffy, M.S. Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro., *Mutation Research*, (1992) **283**(2), 131-136.

- 10) 2-ペンテナールのマウスを用いる小核試験 (2006) (財)食品医薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 11) 第 63 回 JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of certain food additives
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.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. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12(4), 27-56.
- 14) *trans*-2-ペンテナールの構造クラス (要請者作成資料)
- 15) 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
- 16) Kautiainen A. Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interactions* (1992) 83, 55-63.
- 17) Eder E, Hoffmann C, Bastian H, Deininger C, and Scheckenbach S. Molecular mechanisms of DNA damage initiated by α, β -unsaturated carbonyl compounds as criteria for genotoxicity and mutagenicity. *Environmental Health Perspectives* (1990) 88, 99-106.
- 18) Eder E and Hoffman C. Identification and characterization of deoxyguanosine adducts of mutagenic β -alkyl-substituted acrolein congeners. *Chem. Res. Toxicol.* (1993) 6, 486-494.
- 19) Grootveld M, Atherton M D, Sheerin A N, Hawkes J, Blake D R, et al. In vivo absorption, metabolism, and urinary excretion of α, β -unsaturated aldehydes in experimental animals. *J Clin Invest.* (1998) 101(6), 1210-1218
- 20) Lucas CD, Putnam JM, and Hallagan JB. FLAVOR AND EXTRACT MANUFACTURERS' ASSOCIATION OF THE UNITED STATES 1995 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE SURVEY. FEMA. (1999) pp.3-9, 12-14, and 235.
- 21) Committee on Food Additives Survey Data, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences(ed.) 1987 Poundage and Technical Effects Update of Substances Added to Food, Washington, D.C.(1989) pp.5-9, 453, 659-663.

No.	項目	内容
(1)	名称	<i>trans</i> -2-ペンテナール
	一般的名称	<i>trans</i> -2-Pentenal
	別名	(2 <i>E</i>)-Pent-2-enal
	CAS番号	1576-87-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	2-pentenal(CAS 764-39-6)の評価結果を引用する。 FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ¹⁾ 。 本成分は、2004年第63回JECFA会議で、脂肪族直鎖 $\alpha\beta$ 不飽和アルデヒド、酸並びに関連アルコール、アセタール及びエステルの一つとして評価され、想定される推定摂取量(0.1~0.9 μ g/人/日)が、構造クラス I の摂取許容値(1,800 μ g/人/日)を下回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評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	1364 (2-pentenal(CAS 764-39-6))
(3)	外国の認可状況・使用状況	2-pentenalは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	3218 (2-pentenal(CAS 764-39-6))
	CoE番号	10375 (2-pentenal(CAS 764-39-6))
	CFR21掲載	なし
	EULレジスター	FL No. 05.102 (2-pentenal(CAS 764-39-6))
	使用量データ	210kg(米国、1982年:1995年は1.3kg)、5.5kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は食品に幅広く存在する成分であり、様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上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	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 ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例 (平均添加率) (2-pentenal(CAS 764-39-6))	焼菓子 7.08ppm、ソフト・キャンデー類 6.5ppm、冷凍乳製品類 3.7ppm、ゼラチン・ブリン類 2.32ppm、アルコール飲料 2ppm、清涼飲料 1.01ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1970) Vol.24, No.5, pp.25-34. 2) WHO Food Additives Series 54.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2006) (Report of 63rd JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Pentenal (website accessed in Nov. 2010) (未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Nov. 2010)(未公表)