

(案)

添加物評価書

trans-2-ペンテナール

2010年11月

食品安全委員会添加物専門調査会

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.....	5
2. 反復投与毒性	6
3. 発がん性	6
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
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	8
別紙：香料構造クラス分類 (<i>trans</i> -2-ペンテナール)	9
参照.....	10

1 <審議の経緯>

2 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
3 ついて要請（厚生労働省発食安1029第1号）、関係書類の
4 接受

5 2010年11月4日 第354回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2010年11月12日 第90回添加物専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

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

9

10 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナール」（CAS 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。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 主成分の名称

6 和名：*trans*-2-ペンテナール

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

8 CAS 番号：1576-87-0（参照 1）

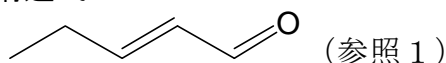
10 3. 分子式

11 C₅H₈O（参照 1）

13 4. 分子量

14 84.12（参照 2）

16 5. 構造式



19 6. 評価要請の経緯

20 *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
21 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 3）。添加
22 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、
23 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
24 品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1）。

25 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
26 事項に従い、① JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
27 Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）で国際的に安全性評価が終
28 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（欧州連
29 合）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
30 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
31 た検討を開始する方針を示している。今般、添加物（香料）「*trans*-2-ペンテナ
32 ル」について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、
33 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。

34 なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に
35 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）
36 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
37 き資料の整理を行っている。（参照 4）

40 II. 安全性に係る知見の概要

41 1. 遺伝毒性

42 (1) DNA 損傷を指標とする試験

43 ① SOS クロモ試験

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

1 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
2 用量 0.36 mmol) では、投与群の β -ガラクトシダーゼの最大比活性が陰性対
3 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。
4 (参照 5、6)

6 ②その他

7 Kuykendall & Bogdanffy (1992) の報告によれば、 $[^3\text{H}]$ -pUC13
8 (*Escherichia coli* HB101 由来プラスミド) と子牛胸腺ヒストンを用いた
9 DNA-たん白質架橋形成試験において、*trans-2*-ペンテナールについては、
10 1mM で pUC13 一分子あたり 0.16 個の架橋を形成したことから、その DNA-
11 たん白質架橋形成能は、ホルムアルデヒド (1 mM で pUC13 一分子あたり
12 640 個の架橋を形成) よりも低いとされている。(参照 7)

13 (2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

14 ①微生物を用いる復帰突然変異試験

15 Eder ら (1992) 及び Eder ら (1993a) の報告によれば、*trans-2*-ペンテ
16 ナールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA100) を用いた復帰突
17 然変異試験 (最高用量 0.6 mg/plate (0.75 $\mu\text{L}/\text{plate}$)) が実施されている。
18 その結果、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、
19 プレ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
20 3 倍に増やした場合 (最高用量 0.3 mg/plate (0.4 $\mu\text{L}/\text{plate}$)) においては、
21 代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されている。なお、後者
22 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
23 る TCPO (1,1,1-トリクロロプロペン-2,3-オキシド) を添加しても復帰突然
24 変異コロニーの増加はなかったとされている。(参照 2、5、6)

25 ②ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験

26 Canonero ら (1990) の報告によれば、2-ペンテナールについての V79 (チ
27 ャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた遺伝子突然変異試験 (最
28 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、
29 6-TG (6-チオグアニン) 耐性を有する HGPRT 遺伝子座突然変異の頻度が用
30 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
31 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
32 ったとされている。(参照 8)

33 (3) 染色体異常を指標とする試験

34 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
35 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
36 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、
37 陰性の結果であったとされている。(参照 9、10、11)

38 (4) その他 (参考)

39 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、
40 *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
41 キシグアノシン-5'-ーリン酸 (いずれも 0.4 mmol) とを *in vitro* で 5 日間加熱

1 (90℃) 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
2 照 1 2)

3
4 以上より、SOSクロモ試験では陰性の結果であり、DNA-たん白架橋形成試験に
5 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
6 を用いた復帰突然変異試験では、プレインキュベーション時間及び菌体数がガイ
7 ドライン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
8 果であった。他方、代謝活性化系存在下では陽性の結果が報告されているが、突
9 然変異コロニー数の増加は、細胞毒性がみられない最高の用量においても対照群
10 の2倍をやや上回る程度の弱いものであった。ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然
11 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
12 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
13 告されていない。したがって、本物質には、生体内で問題となるようなDNA損傷
14 性及び遺伝子突然変異誘発性の懸念はないものと考えられる。一方、最大耐量ま
15 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ことから、本物質には
16 生体内で問題となるような染色体異常誘発性の懸念はないものと考えられる。な
17 お、一部のヌクレオチド又はヌクレオシドとの付加体の形成については、生体内
18 では起こりえない高温条件下で認められたものであり、生物学的には意義がなく、
19 ヒトの健康に及ぼす影響について解釈することができない。以上を総合的に考察
20 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*
21 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
22 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
23 特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

24 25 2. 反復投与毒性

26 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
27 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
28 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
29 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
30 少がみられた。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
31 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
32 /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。これにつ
33 いて、試験担当者は、用量依存性が明らかでなく、最高用量である 1.36 mg/kg
34 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から、被験物質の影
35 響とは考えられないとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化
36 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
37 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、
38 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
39 いる。（参照 1 0、1 1、1 3）

40 41 3. 発がん性

42 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
43 ず、国際機関等（IARC（International Agency for Research on Cancer）、ECB
44 （European Chemicals Bureau）、EPA（Environmental Protection Agency）及
45 びNTP（National Toxicology Program））による発がん性評価も行われていない

1 としている。(参照 2)

2 3 4. その他

4 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
5 毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 2)

6 7 5. 摂取量の推定

8 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
9 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten)
10 法による 1982 年の米国¹及び 1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取
11 量は、それぞれ 42 µg 及び 0.8 µg である(参照 1、14)。正確には指定後の追
12 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
13 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 15)、我が国での本
14 品目の推定摂取量は、およそ 0.8 µg から 42 µg の範囲になると推定される。なお、
15 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
16 16)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 1、
17 14)。

18 19 6. 安全マージンの算出

20 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
21 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
22 (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
23 得られる。

24 25 7. 構造クラスに基づく評価

26 *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
27 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
28 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
29 プツール酸となって排泄されると考えられている(参照 14、17)。Grootveld
30 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
31 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
32 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
33 (参照 18)。なお、*trans*-2-ペンテナールを、ヒト赤血球溶解液に添加して 37℃
34 で 3 時間インキュベートし、NaBH₄ で還元したところ、当該溶解液中のヘモグ
35 ロビンの N-末端バリリンと付加体を形成したとの報告がある(参照 19)。

36 37 8. JECFA における評価

38 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
39 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のグループとして評
40 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、
41 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ないとし

¹ 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 法で一人一日あ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 年の一人一日あたりの推定摂取量を参照することとした。

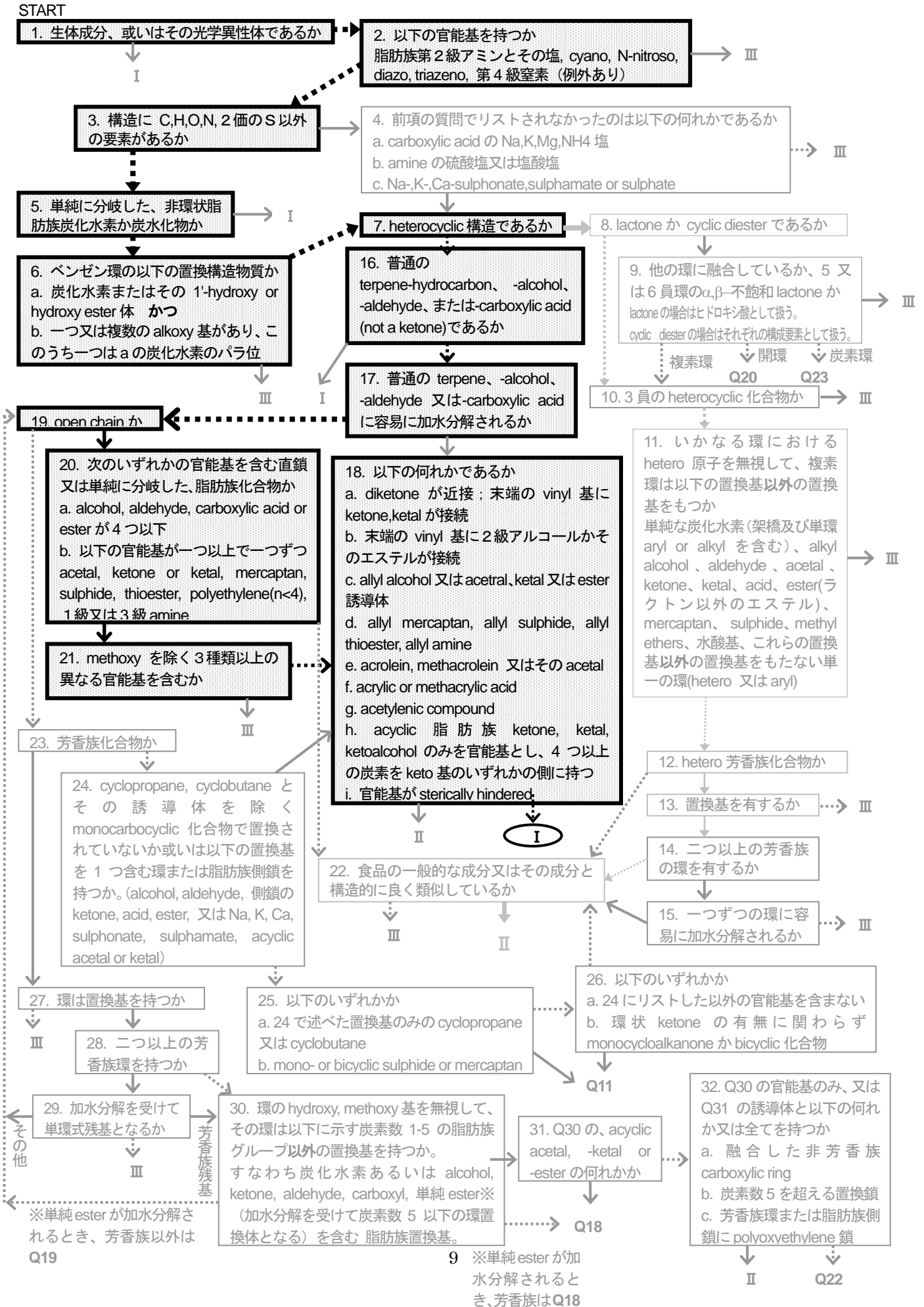
1 ている。(参照 1 4)

2
3 **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**

4 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
5 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。
6 また、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 4）に
7 より、構造クラス I に分類され、安全マージン（2,000～70,000）は 90 日間反復
8 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
9 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）
10 を下回る。

香料構造クラス分類 (trans-2-ペンテナール)

YES : → , NO :→



1 <参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Oct. 2010). (未公表) 【資料 2】
- 2 *trans*-2-ペンテナールの概要 (要請者作成資料). 【概要】
- 3 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) 【資料 1】
- 4 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). 【資料 15】
- 5 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 【資料 6】
- 6 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 【資料 7】
- 7 Kuykendall JR and Bogdanffy MS: Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. Mutat Res 1992; 283: 131-6 【資料 9】
- 8 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 【資料 8】
- 9 (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 【資料 10】
- 10 Firmenich SA, Certificate of analysis (product, 988668 transpentenal; lot, 510396K; production date, 14-SEP-2005), Doc. Number: CA3030, Geneva, 08-Nov-2005. 【資料 4】
- 11 被験物質 *trans*-2-ペンテナールの確認結果 (要請者作成資料) 【資料 5】
- 12 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 【資料 18】

-
- 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 【資料 3】
- 1⁴ 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. 【資料 11】
参考 : http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf
- 1⁵ 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 【資料 12】
参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 1⁶ Stoffberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56 【資料 13】
- 1⁷ *trans*-2-ペンテナールの構造クラス (要請者作成資料) . 【資料 14】
- 1⁸ 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 【資料 19】
- 1⁹ Kautiainen A: Determination of hemoglobin adducts from aldehydes formed during lipid peroxidation in vitro. *Chem Biol Interact* 1992; 83: 55-63 【資料 16】