

1-ペンテン-3-オールの概要

1. はじめに

1-ペンテン-3-オールは、緑茶、後発酵茶、紅茶、グアバ、ほうじ茶、あんず等の食品に含まれている成分であり¹⁾、欧米では焼菓子、ソフト・キャンディー類、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、アルコール飲料等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⁾。

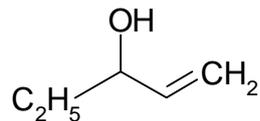
2. 名称等

名称：1-ペンテン-3-オール

英名：1-Penten-3-ol

英名別名：Ethyl vinyl carbinol

構造式：



化学式：C₅H₁₀O

分子量：86.13

CAS 番号：616-25-1

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ⁱ⁾、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、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)の検索結果、JECFA モノグラフ内容等に基づき、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）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0、0.05、0.5、5 mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾）では、いずれの投与群で

ⁱ⁾ 反復投与毒性試験（引用文献 3)）、および 3 種類の遺伝毒性試験（引用文献 6)、7)、8)、8-2)）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、試験機関から一部ロットに関し保管試料の一部を譲り受けて機器分析を行い、(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よく一致したこと等から、1-ペンテン-3-オ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⁾⁹⁾。

ⁱⁱ⁾ 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⁷⁾

も被験物質投与に関連した死亡は認められず、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、いずれの群でも被験物質の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 5 mg/kg 体重/日と考えられるⁱⁱⁱ⁾。

(2) 発がん性

発がん性の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 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2^{uvrA}) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000 µg/plate) で TA1537 の代謝活性化系非存在下において 4,000µg/plate 以上の用量で弱い陽性を示した^{4) 6)}。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量は、短時間処理の代謝活性化系非存在下は 862µg/mL、代謝活性化系存在下は 422 µg/mL) では、代謝活性化系存在下で構造異常の誘発が認められたが、数的異常誘発性は認められなかった。(代謝活性化系存在下 D₂₀ 値 0.350 mg/mL、TR 値 53.3)^{4) 7),iv)}。

7 週齢の ICR 系マウス (各群雄 5 匹) を用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 300 mg/kg 体重/日 × 2、強制経口投与) では陰性であった^{8) 8-2) 9)}。

以上より、本物質は細菌を用いた復帰突然変異試験の一部で陽性の結果、及び動物細胞を用いた染色体異常試験の一部で構造異常誘発が認められたが、前者では陰性対照値の 2 倍以上に増加した変異コロニー数が背景データの変動範囲内であり、かつ最大比活性が極めて低いこと、後者では、陽性が見られた処理

✓ 推定摂取量に対して 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、後述の PCTT 法により算出した推定摂取量が最大となる欧州の 1995 年の値を基に、日本人の体重を 50 kg として体重 1 kg あたりの推定摂取量を算出し、投与量を 0.05、0.5、5 mg/kg 体重/日と設定した

iii) いずれの用量においても被験物質に関連する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。

iv) 参考までに、陽性対照の MMC の D₂₀ 値は 0.000032 mg/mL、TR 値は 1000000 であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093 mg/mL、TR 値は 4200 である。出展：祖父尼俊雄 (監修) 染色体異常試験データ集 改定 1998 年版、(株) エル・アイ・シー

における用量反応の勾配が急で陽性反応を示す用量範囲は狭いものであった事から、いずれの結果もその効果は弱いものと結論付けられている。また十分高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 小核試験では陰性であることを考慮して総合的に判断すると、本物質には少なくとも香料として用いられるような低用量域では、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 [2005年、GLP] (プレインキュベーション法) | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98) | [-S9*1] 0、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate | 陰性 | 6 |
| | | | [+S9*1] 0、156、313、625、1250、 2500、5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA100) | [-S9*1] 0、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | | [+S9*1] 0、156、313、625、1250、 2500、5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA1535) | [-S9*1] 0、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | | [+S9*1] 0、156、313、625、1250、 2500、5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA1537) | [-S9*1] 0、1000、2000、3000、 <u>4000</u> 、 <u>5000</u> µg/plate | 陽性 | |
| | | | [+S9*1] 0、78.1、156、313、625、 1250、2500、5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>) | [-S9*1] 0、313、625、1250、2500、 5000 µg/plate | 陰性 | |
| | | | [+S9*1] 0、156、313、625、1250、 2500、5000 µg/plate | 陰性 | |

| | | | | | |
|----------------|------------------------|--------------------------------------|---|------------|----------|
| | 染色体異常試験 [2005年、GLP] | チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞(CHL/IU細胞) | [短時間(6時間)処理、-S9*1] 0、422、603、862 µg/mL [短時間(6時間)処理、+S9*1] 0、207、 <u>296</u> 、 <u>422</u> µg/mL*2 | 陰性 陽性*3 | 7 |
| <i>In vivo</i> | 小核試験 [2006年、GLP] | 7週齢のICR系マウス (CrIj:CD1(ICR)、各群雄5匹) | 0、37.5、75、150、300 mg/kg 体重/日(2日間、オリーブ油溶液、強制経口投与) | 陰性 | 8 8-2 |

注) 下線：陽性と判定された用量。下線、イタリック体：疑陽性と判定された用量。

(復帰突然変異試験では、陰性対照の2倍を超えるコロニー数を陽性と判定。

染色体異常試験では、5~10%の発生率は疑陽性、10%以上は陽性と判定。)

*1： +S9；代謝活性化系存在下で実施。 -S9；代謝活性化系非存在下で実施。

*2：細胞計数による細胞相対増殖率が陰性対象群の50%未満になる最低用量422 µg/mLを最高用量として連続する3用量を評価対象とした。

*3：D₂₀値0.350 mg/mL、TR値53.3 [構造異常]。短時間処理群において陽性結果が得られたため連続処理群での染色体異常の観察は行われず。

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これを疑わせる報告は見当たらない。

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) 法による1995年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、1.2 µg及び2.4 µgとなる^{10v}。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、これまでの調査から香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度である¹¹ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ1.2~2.4 µg/人/日の範囲になると推定される。

なおもともと存在する成分としての本物質の食品中の存在量は総計で5,300 kgと推算されており¹²、JECFAでは、意図的に添加された本物質との摂取量の比は580倍(米国)あるいは310倍(欧州)と報告されている^{10vi}。

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

| | 米国 | 欧州 |
|---------------|----------------|----------------|
| 年間使用量(kg) | 9.1 | 17 |
| 人口(億人) | 2.6 | 3.2 |
| 報告率 | 0.8 | 0.6 |
| 推定摂取量(µg/人/日) | (計算値) 1.198... | (計算値) 2.425... |

vi 文献12)ではこの値は米国で1,473倍と報告されているが、これは算出のもととなった使用量の調査年の違い(12)は1982年、10)は1995年)によるものである。

5. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 5 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量の目安 (1.2~2.4 µg/人/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.000024~0.000048 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000~210,000 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は、単純な脂肪族化合物で、ヒドロキシル基以外の官能基を持たないが末端のビニル基に 2 級アルコールが結合しているため、構造クラス II に分類される^{10) 13)}。また、本物質は生体内でグルクロン酸抱合を受けるか、あるいは 2 級アルコールが酸化され不飽和ケトンとなってグルタチオン抱合される。グルクロン酸抱合体はそのまま、またグルタチオン抱合体は対応するメルカプツール酸 (N-アセチルシステイン誘導体) となって、いずれも尿中に排出される¹⁰⁾。

7. JECFA における評価

本物質は、2002 年第 59 回 JECFA 会議で、脂肪族二級アルコール類、ケトン類及び関連エステル類の一つとして評価され、推定摂取量 (1.2~2.4 µg/人/日) が、クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた¹⁰⁾。

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」¹⁴⁾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ような毒性は無いものと考えられる。また、クラス II に分類^{10) 13)}され、安全マージン (100,000~210,000) 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 (1.2~2.4 µg/人/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/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 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Feb. 2010) (未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 1-Penten-3-ol (website accessed in Feb. 2010) (未公表)

- 3) 1-ペンテン-3-オールのマウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (2005) (財)化学物質評価研究機構 (厚生労働省委託試験)
- 4) SIGMA-ALDRICH: Certificate of Analysis (Product Name 1-Penten-3-ol, Product Number W35,840-1, Lot 09226PO)
- 5) 被験物質1-ペンテン-3-オールの確認結果
- 6) 1-ペンテン-3-オールの細菌を用いる復帰突然試験 (2005) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 7) 1-ペンテン-3-オールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2005) (財)食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 8) 1-ペンテン-3-オールのマウスを用いる小核試験 (2006) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 8-2) 「1-ペンテン-3-オールのマウス小核試験(試験番号：B051684)」の用量設定試験 (2006) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 9) SIGMA-ALDRICH JAPAN KK: Certificate of analysis (PO
NBR:4500453193SAFC, Product number W358401-SPEC, Product name 1-Penten-3-ol, 98+%, Lot number 06915KD)
- 10) WHO Food Additives Series 50(2002), Safety evaluation of certain food additives (Report of 59th JECFA meeting)
参考： <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je15.htm>
- 11) 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
- 12) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. 12(4), 27-56.
- 13) 1-ペンテン-3-オールの構造クラス (要請者作成資料)
- 14) 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

| No. | 項目 | 内容 |
|-----|---------------------|---|
| (1) | 名称 | 1-ペンテン-3-オール |
| | 一般的名称 | 1-Penten-3-ol |
| | 化学名 | Pent-1-en-3-ol |
| | CAS番号 | 616-25-1 |
| (2) | JECFA等の国際的評価機関の結果 | FEXPANにより評価され1978年のGRAS 11に公表された ¹⁾ 。 2002年 第59回JECFA会議にて脂肪族二級アルコール類、ケトン類、および関連エステル類のグループとして評価された。本物質はクラスⅡに分類され、クラスⅡの閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。 |
| | JECFA番号 | 1150 |
| (3) | 外国の認可状況・使用状況 | 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 | 3584 |
| | CoE番号 | 11717 |
| | CFR21掲載 | 172.515 |
| | EULレジスター | FL No. 02.099 |
| | 使用量データ | 9.1kg(米国、1995年)、17kg(EU、1995年) ²⁾ |
| (4) | 我が国での添加物としての必要性 | 本物質は食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現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 | 緑茶、後発酵茶、紅茶、グアバ、ほうじ茶、あんず等の食品中に存在が確認されている ³⁾ 。 |
| | 米国での食品への使用例(平均的添加率) | 焼菓子(5.75ppm)、ソフト・キャンディー類(2.00ppm)、清涼飲料(1.8ppm)、冷凍乳製品類(1.75ppm)、ゼラチン・プリン類(1.75ppm)、アルコール飲料(1.00ppm)等 ⁴⁾ |
| (5) | 参考資料 | 1) Food Technology. (1978) Vol.32, No.2, pp.60-70. 2) WHO Food Additives Series 50(2002), Safety evaluation of certain food additives (Report of 59th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v50je15.htm 3) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in 2010)(未公表) 4) RIFM-FEMA Database(website accessed in 2010)(未公表) |