

2, 3-ペンタンジオン

基本情報

英名： 2, 3-Pentanedione

CAS No.： 600-14-6

SEQ No.： 58

FEMA No.： 2841

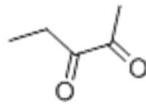
JECFA No.： 410

別名： Acetylpropionyl

化学式： $C_5H_8O_2$

分子量： 100.12

構造式：



1. 食品添加物名

ケトン類 (5類)

2, 3-ペンタンジオン

2. 指定年月日

昭和 23 年 7 月 13 日

3. 主な用途及び使用基準

1) 主な用途

香料

2) 使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

4. 摂取量等に関する情報

使用量 957.02 kg/年 (平成 27 年度実績) ¹⁾

推定摂取量 242.775 μ g/人/日 (平成 27 年度実績) ¹⁾

5. 安全性試験成績の概要

1) 急性毒性試験

経口投与の情報なし

2) 90 日間反復投与毒性試験

F344/DuCrj ラット (6 週齢、1 群雌雄各 10 匹/群) を用いた、2, 3-ペンタンジオン

の強制経口投与（溶媒：コーン油、0、3、30、100 mg/kg 体重/日）による 90 日間反復投与毒性試験が実施された²⁾。

その結果、対照群を含むいずれの群においても、投与期間中に死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量に被験物質投与による変化は見られなかった。血液学及び血液生化学検査では、軽微な変化が見られる項目があったが、明確な用量相関性が無く実験施設内の背景値内での軽微な変動であることから、いずれも生理的変動範囲内の変化と考えられた。臓器重量については、被験物質投与に起因する変化として、雄の 100 mg/kg 群で胸腺の実重量及び相対重量の低値が認められた。また、雌雄ともに 100 mg/kg 群で、肉眼的に前胃粘膜に白色隆起巣が散見され、組織学的には限局性扁平上皮過形成、過角化、びらん／潰瘍及び炎症細胞浸潤が高頻度に認められた。

以上の結果より、無毒性量（NOAEL）は雌雄とも中用量の 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌（TA100、TA1535、TA98、TA1537）、及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用い、プレインキュベーション法により、非代謝活性化及び代謝活性化条件下で復帰突然変異試験が実施された。

本被験物質は、代謝活性化の有無にかかわらず TA98、TA100、WP2 *uvrA* に対して復帰変異コロニー数を用量反応的に増加させ、代謝活性化の有無にかかわらず TA100 及び代謝活性化非存在下の TA98 については陰性対照の 2 倍以上の増加を示した。また、TA100 では試験及び確認試験において、TA98 では用量設定試験、本試験及び確認試験において、試験結果に再現性も得られた。代謝活性化非存在下の TA98 においても、用量設定試験で陰性対照と比較して 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が観察された。しかし、本試験及び確認試験では 2 倍以上の増加は観察されず、再現性は得られなかった。復帰変異コロニー数の増加は、TA98 の代謝活性化非存在下では全ての試験、代謝活性化存在下では用量設定試験において、代謝活性化の有無にかかわらず TA100 では全ての試験において、代謝活性化の有無にかかわらず WP2 *uvrA* では本試験及び確認試験において、背景データから算出した陰性対照の変動範囲の上限を超えた。一方、陽性対照は、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株に対して、復帰変異コロニー数を陰性対照の 2 倍以上に増加させた。陰性対照及び陽性対照の平均値は、用量設定試験及び本試験のいずれについても背景データから算出した変動範囲の範囲内であった。また、無菌試験の結果、雑菌の混入がないことが確認された。これらの結果から、試験が適切に実施されたと判断された。

以上の結果より、本被験物質の遺伝子突然変異誘発性は陽性と判定された。なお、最大比活性値は 323 [TA100、代謝活性化非存在下、474 µg/plate（確認試験）] であった³⁾。

2,3 - ペンタンジオンの染色体異常誘発性の有無について、チャイニーズ・ハムス

ター肺由来線維芽細胞株（CHL/IU 細胞）を用いて、短時間処理法の非代謝活性化、及び代謝活性化の両条件を設けた。また、連続処理法においては、24 時間連続処理を設けた。

細胞増殖抑制試験では、全ての培養系列で 50%を超える細胞増殖抑制が認められ、50%細胞増殖抑制濃度（IC₅₀）は、短時間処理法の非代謝活性化、及び代謝活性化条件下でそれぞれ 35 及び 150 µg/mL、連続処理法の 24 時間連続処理条件下で 40 µg/mL であった。また、全ての培養系列で被験物質の析出は認められなかった。これらの結果に基づき、短時間処理法の非代謝活性化条件下、及び連続処理条件下では、最高用量を 0.050 mg/mL とし、以下公比 2 で 0.0250、0.0125 及び 0.0063 mg/mL の計 4 用量を設定した。短時間処理法の代謝活性化条件下では、最高用量を 0.2000 mg/mL とし、以下公比 2 で 0.1000、0.050 及び 0.025 mg/mL の計 4 用量を設定した。その結果、短時間処理法の非代謝活性化条件下、及び連続処理条件下において、構造異常細胞の出現頻度が用量依存的に増加した。変異原性の強さに関する相対的比較値である D₂₀ 値は短時間処理法の非代謝活性化条件下、及び連続処理条件下でそれぞれ 0.260、及び 0.210 mg/mL と算出された。短時間処理法の代謝活性化条件下の構造異常細胞の出現頻度、及び全ての培養系列の数的異常細胞の出現頻度に明らかな増加は認められなかった。一方、各培養系列の陽性対照群では、構造異常細胞の出現頻度に顕著な増加が認められた。

なお、連続処理条件下の被験物質群の 1 用量で陰性対照群と比較して Fisher の正確確率検定で有意な増加が認められ、かつ Cochran-Armitage の傾向検定で用量依存的な増加が認められた。また、この用量はいずれも陰性対照群の背景データの 95%管理限界内又は C 管理図の管理下から外れており、陽性対照群は陰性対照群と比較して有意に増加した。陰性及び陽性対照群における構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は、背景データのポアソン分布の 95%管理限界内又は C 管理図の管理下に収まったため実験操作が適切に行われたと判断された。

以上の結果から、当該試験条件下における 2,3 - ペンタンジオンの染色体異常誘発性は陽性と判定された（最小 D₂₀ 値：0.210 mg/mL）³⁾。

2,3-ペンタンジオンの変異原性について、トランスジェニックマウス（MutaTM mouse）を用いて肝臓及び腺胃における遺伝子突然変異誘発性（レポーター遺伝子：*lacZ*）を検討した。

用量設定試験の結果を基に、最大耐量付近と考えられる 500 mg/kg 体重/日を最高用量とし、以下、250、125 及び 62.5 mg/kg 体重/日の用量で各群雄 6 匹に 1 日 1 回、28 日間連続強制経口投与した。500 mg/kg 体重/日群の Day 8 及び 15 において体重の減少傾向が認められた。また、500 mg/kg 体重/日群で投与 17 日目の投与後に 1 例の死亡が認められた。最終投与後 3 日に生存動物全例から肝臓及び腺胃を摘出した。

全ての投与群において、評価数 5 匹を確保することができたため、500、250 及び 125 mg/kg 体重/日の 3 用量の肝臓及び膵胃について、*lacZ* assay により遺伝子突然変異体頻度を算出した。その結果、2,3-ペンタンジオン投与群の肝臓及び膵胃のいずれにおいても陰性対照群と比較して遺伝子突然変異体頻度の統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照の *N*-エチル-*N*-ニトロソウレア (ENU、投与量 100 mg/kg 体重/日、腹腔内投与、1 日 1 回 2 日間) 投与群では、肝臓及び膵胃ともに陰性対照群と比較して統計学的に有意な遺伝子突然変異体頻度の増加が認められたことから、当該試験は適切に実施されたと判断された。

以上の結果から、当該試験条件下において、2,3-ペンタンジオンはトランスジェニックマウスの肝臓及び膵胃に対して遺伝子突然変異誘発性を示さないもの (陰性) と判定された⁴⁾。

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、並びにトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の結果、2,3-ペンタンジオンは生体にとって遺伝毒性はないと考えられた。

遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陽性
染色体異常試験	陽性
トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験	陰性
総合判定	陰性

4) JECFA の評価

JECFA では構造クラスは付与されていない⁵⁾。2, 3-ペンタンジオンは 2 量体を形成し、該当する 2 量体はアルコールに還元され排泄されるか、グルタチオン抱合されることが考えられることから安全性に懸念をもたらすものではないとしている⁶⁾。

6. 検討結果

香料としての現状の使用においては、人の健康影響に対する懸念はないと結論された。

引用文献

1. 近藤隆彦、香料使用量に関わる調査研究 (日本香料工業協会) : 平成29年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業) 「食品添加物の安全性確保のための研究」 分担研究 「香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究」
2. 木島綾希、石井雄二、高須伸二、梅村隆志、小川久美子 : 指定添加物 (香料) の安全性に関する試験 (2, 3-pentandioneのF344ラットにおける90日間亜慢性毒

性試験) 2015年

3. 本間正充：平成29年度 指定添加物等の安全性に関する試験報告書、2018年3月30日
4. 杉山圭一：令和2年度 指定添加物・既存添加物の安全性に関する試験報告書、2021年3月31日
5. JECFA : WHO Technical Report Series 913, Evaluation of Certain Food Additives, Report of 59th JECFA meeting, 2002
6. JECFA : WHO Food Additives Series, Evaluation of Certain Food Additives, Report of 51th JECFA meeting, 1998