

3,4-ヘキサンジオン

基本情報

英名： 3,4-hexanedione

CAS No.： 4437-51-8

SEQ No.： 1082

FEMA No.： 3168

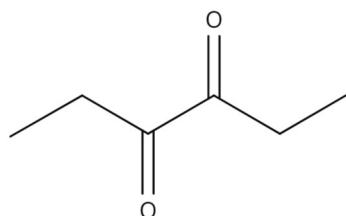
JECFA No.： 413

別名： —

化学式： $C_6H_{10}O_2$

分子量： 114.14

構造式：



1. 食品添加物名

ケトン類（5類）

3,4-ヘキサンジオン

2. 指定年月日

昭和 32 年 7 月 31 日（ケトン類を添加物として指定）

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 5.37 kg/年（平成 27 年度実績）¹⁾

推定摂取量 1.362 μg/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

急性毒性試験として経口投与の情報なし

2) 反復投与毒性試験

雌雄ラット (CD) に 17 mg/kg 体重の用量で 90 日間反復投与したとき、摂餌量、節水量、体重、血液学的検査、剖検、病理学的検査において投与に関連する所見は認められず、無影響量 (NOEL) は 17 mg/kg であったと報告されている (Posternak et al., 1969) ²⁾。

3) 遺伝毒性試験

3,4-ヘキサンジオンの遺伝子突然変異誘発性の有無を調べるため、細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。サルモネラ菌 (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、非代謝活性化条件下及び代謝活性化条件下で試験を行った。なお、被験物質 (純度 90.4%) の調整時に、溶媒としてジメチルスルホキシドを用い、純度換算を行った。

用量設定試験の結果に基づき、全ての検定菌について 6 用量を設定して本試験を行った。その結果、生育阻害は、非代謝活性化条件下及び代謝活性化条件下の全ての検定菌で認められた。被験物質に由来する沈殿は、非代謝活性化条件下及び代謝活性化条件下のいずれの用量においても認められなかった。陰性対照値の 2 倍以上となる変異コロニー数の増加は、非代謝活性化条件下での TA100 の 625 及び 1250 µg/plate の用量でみられ、用量依存性及び再現性が認められた。陽性結果が得られた検定菌に関して、変異コロニー数が陰性対照値の 2 倍以上に増加した用量について比活性を算出した。その結果、本被験物質について、最大比活性は 248 [TA100、非代謝活性化条件下、625 µg/plate (本試験)] であった。

以上の結果に基づき、3,4-ヘキサンジオンは、用いた試験系において遺伝子突然変異誘発性を有する (陽性) と判定した ³⁾。

3,4-ヘキサンジオンの生体内での染色体異常誘発性の有無を、マウス (CrI:CD1(ICR)系の雄) 骨髄を用いる小核試験において検討した。被験物質は純度 98.6%であり、溶媒はオリブ油 (溶解) とし、純度換算は行わなかった。

毒性予備試験は、雌雄マウスを用いて、被験物質を 250、500、1000 及び 2000 mg/kg 体重/日の用量で、1 日 1 回、24 時間間隔で 2 日間強制経口投与した。その結果、いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態として 500 及び 1000 mg/kg 投与群の雄で立毛が、1000 mg/kg 投与群の雌では自発運動の低下及び歩行失調がみられた。2000 mg/kg 投与群の雄雌では自発運動の低下、歩行失調及び立毛がみられ、さらに雄で自発運動の消失、腹臥位及び緩徐呼吸がみられた。毒性徴候に明らかな性

差はみられなかった。

毒性予備試験の結果に基づき、小核本試験は、陰性対照群（オリブ油）、被験物質投与群（500、1000 及び 2000 mg/kg 体重/日）、陽性対照群（マイトマイシン C）の計 5 群を設定し、雄マウスを用いて行った。陰性対照群及び被験物質投与群は、1 日 1 回、24 時間間隔で 2 日間強制経口投与した。陽性対照群は 2 mg/kg を単回腹腔内投与した。いずれの投与群も、最終投与後 24 時間に骨髓細胞塗抹標本を作製した。標本観察では、多染性赤血球（PCE）を個体あたり 4000 個観察し、小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現率を求めた。

その結果、被験物質投与群に死亡例はみられず、体重においても被験物質投与に起因すると思われる変動は観察されなかった。一般状態では、自発運動の低下、自発運動の消失、歩行失調、緩徐呼吸及び立毛がみられ、これらの症状は、用量に関連して頻度が増強し、毒性徴候が確認されたことから、投与量の妥当性が示された。標本観察では、いずれの被験物質投与群においても MNPCE の出現率は陰性対照背景データの上限（0.25%）を超えず、各群における PCE20000 個あたりの MNPCE の出現頻度に関しても Kastenbaum と Bowman の条件付き二項検定において陰性対照群の出現頻度との間に有意差は認められなかった。また、PCE の割合においても、各被験物質投与群に有意な差は認められなかった。陰性対照群の MNPCE 出現率は、陰性対照背景データの範囲内であった。一方、陽性対照である MMC 投与群では、PCE20000 個あたりの MNPCE の出現頻度は陰性対照群との間に有意な差が認められ、MNPCE の出現率についても陽性対照背景データの範囲内であったことから、試験の妥当性が確認された。

以上の結果から、本試験条件下では、3,4-ヘキサンジオンは、マウス骨髓細胞において染色体異常誘発作用を示さない（陰性）と結論した⁴⁾。

細菌を用いた復帰突然変異試験は陽性だが、類似した構造の 2,3-ペンタンジオンの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は陰性であった³⁾。本剤の *in vivo* 小核試験は陰性であった。したがって、3,4-ヘキサンジオンは生体にとって遺伝毒性はないものと考えられた。

遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陽性
<i>in vivo</i> 小核試験	陰性
総合判定	陰性

4) JECFA の評価

JECFA では、3,4-ヘキサンジオンは構造クラス II と判断されており、推定摂取量（欧州 33 µg/人/日、米国 0.76 µg/人/日）はクラス II 化合物の許容量である 540 µg/

人/日を下回っており²⁾、香料としての使用においては安全上の懸念はないとしている。

6. 検討結果

本剤の遺伝毒性の評価において、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は陽性を示したが、本剤と類似した構造を持つ 2,3-ペンタンジオンの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は陰性であったこと、本剤の *in vivo* 小核試験は陰性であったことを踏まえ、本剤の遺伝毒性は陰性と判断された。本剤の香料としての現在の使用において安全性上懸念される情報は既存の安全性情報や海外での評価結果等において示されていない。以上を踏まえ、香料としての使用においてはヒトでの安全性上の懸念はないと結論された。

7. 参考資料

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」、2017 年
2. WHO Food Additives Series No.42, 1999
3. 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
4. 杉山圭一、令和 3 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、2022 年 3 月 31 日