

## 5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナール

### 基本情報

英名： 5-Methyl-2-phenyl-2-hexenal

CAS No.： 21834-92-4

SEQ No.： 1750

FEMA No.： 3199

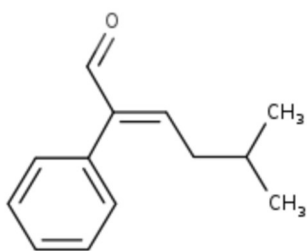
JECFA No.： 1472

別名： 2-Hexenal, 5-methyl-2-phenyl-  
2-Phenyl-5-methylhex-2-enal  
Benzeneacetaldehyde, alpha-(3-methylbutylidene)-

化学式：  $C_{13}H_{16}O$

分子量： 188.27

構造式：



### 1. 食品添加物名

芳香族アルデヒド類（17類）

5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナール

### 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 231.09 kg/年（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

推定摂取量 58.623 μg/人/日（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

## 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

6週齢のF344/DuCrjラット(1群雌雄各10匹)を用いて、0(溶媒:コーン油)、8、24、70 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与による90日間反復投与毒性試験が実施された<sup>2)</sup>。投与用量は、国内での使用調査を基に算定した5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの推定摂取量の1,000倍、10,000倍及び100,000倍に相当する0.7、7及び70 mg/kg 体重/日で実施した用量設定試験の結果から設定された。その結果、雌雄ともに死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量に、投与に関連した毒性学的変化は認められなかった。血液学的検査及び血清生化学的検査では投与に起因する変化は認められなかった。器官重量の検索では、70 mg/kg 群では雄において精巣の絶対重量が、雌において肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められたが、病理組織学的検査において、投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの無毒性量(NOAEL)は、雌雄ともに高用量の70 mg/kg 体重/日と判断された。

### 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*)を用いた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全ての菌株に対して313 µg/plate以上の用量で生育阻害を示した。被験物質の沈殿については、代謝活性化の有無にかかわらずいずれの用量段階においても認められなかった。本被験物質は、代謝活性化非存在下のTA98、TA100に対して復帰変異コロニー数を用量依存的に増加させ、TA98では本試験において陰性対照の2倍以上の増加を示した。しかし、用量設定試験及び確認試験では陰性対照の2倍以上の増加は認められず、再現性は得られなかった。

以上の結果より、本試験条件下において5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定された<sup>3)</sup>。

チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)を用いた染色体異常試験が実施された。10 mM相当の1,880 µg/mLを最高用量とし、以下公比2で計7用量を設定した細胞増殖抑制試験を実施し、IC<sub>50</sub>を求めた。その結果、それぞれのIC<sub>50</sub>値は短時間処理法の非代謝活性化では81 µg/mL、代謝活性化では170 µg/mL、連続処理法では53 µg/mL未満であった。細胞増殖抑制試験の結果、いずれの処理法においても細胞毒性がみられたため、IC<sub>50</sub>以上の用量を被験物質の最高用量とし、短時間処理法の非代謝活性化では120 µg/mL、連続処理法では90 µg/mLをそれぞれ最高用量として公

差 10 で希釈した 9 用量を、短時間処理法の代謝活性化では 220  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を最高用量として公差 20 で希釈した 8 用量を染色体異常試験における処理用量として設定し、試験が実施された。染色体標本の観察は、短時間処理法の非代謝活性化では、60、70 及び 80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、連続処理法では 40、50 及び 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の用量で行われた。なお、短時間処理法の代謝活性化では  $\text{IC}_{50}$  以上の用量の中で最も低い 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  において、強い細胞毒性がみられており、その下位の用量である 180  $\mu\text{g}/\text{mL}$  における細胞増殖率は 53.6%と約 50%であったことから、180  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を最高用量とし、140、160 及び 180  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を被験物質の標本観察用量とされた。

構造異常を持つ細胞の出現頻度は、短時間処理法の代謝活性化では観察した全ての被験物質用量で 5%未満であったが、短時間処理法の非代謝活性化では最大で 8.5%と 5%を超え、構造異常の誘発が疑われた。連続処理法では、最大で 11.5%と 10%を超え、その出現に用量依存性がみられたため、構造異常は陽性と判定された。一方、数的異常細胞の出現頻度は、観察した全ての被験物質用量で 5%未満であったため、数的異常は陰性と判定された。

以上の結果から、5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールは、本試験条件下では数的異常を誘発しないものの、構造異常を誘発すると判断された<sup>3)</sup>。

5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの染色体異常誘発能の有無を検討するため、CrI:CD1(ICR)系マウスの骨髄細胞を用いて小核試験を実施された。

予備試験の結果、2 回目投与翌日までに 2,000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌 1 例の死亡が確認された。一般状態では自発運動の減少が 2,000  $\text{mg}/\text{kg}$  群の雌 1 例にみられ、腹臥・横臥が 2,000  $\text{mg}/\text{kg}$  群の雄 2 例、低温低下が 2,000  $\text{mg}/\text{kg}$  群の雄 1 例にみられた。したがって、本試験における投与量は、死亡例がみられず確実に骨髄塗抹標本の作製が可能と思われる 1,000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を高用量とし、以下公比 2 で除して、500 及び 250  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日の 3 用量が設定された。

5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの 250、500 及び 1,000  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日を約 24 時間間隔で 2 回経口投与し、2 回目投与後約 24 時間に骨髄塗抹標本を作製して観察が行われた。また、陰性対照としてコーン油を被験物質投与群と同じ用量及び同じ頻度で投与する群、陽性対照としてマイトマイシン C の 1  $\text{mg}/\text{kg}$  を腹腔内に 1 回投与する群を設定し、投与後所定の時間に骨髄塗抹標本を作製して観察が行われた。1 群当たりの動物数は雄 5 匹とされた。

その結果、各被験物質投与群の幼若赤血球 4,000 個中に占める小核を有する幼若赤血球の出現頻度は、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加を示さず、用量依存的な増加も認められなかった。また、各被験物質投与群における全赤血球 500 個中に占める幼若赤血球の出現頻度は、陰性対照群と比較して、統計学的に有意な変化を示さなかった。

なお、陽性対照群では小核を有する幼若赤血球の出現頻度が陰性対照群と比較して統計学的に有意 ( $P<0.05$ ) な増加を示した。更に、陰性対照群と陽性対照群の小核を有する幼若赤血球の出現頻度は、当施設における各々の背景データの Mean $\pm$ 3 S.D. の範囲内であったことから、試験は適切に実施されたことが示された。

以上の結果から、本試験条件下で 5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールは Crl:CD1(ICR)系マウスの骨髄細胞において、染色体異常誘発能は無い(陰性)と判定された<sup>4)</sup>。

以上の結果から、5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールは生体にとって懸念すべき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	陰性
染色体異常試験	陽性
小核試験	陰性
総合判定	陰性

#### 4) JECFA の評価

JECFA では、5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールは構造クラス II に分類されており、推定摂取量は構造クラス II 化合物の許容値である 540  $\mu$ g/人/日を下回っていることから、香料としての現状の使用においては安全上の懸念はないと評価されている<sup>5)</sup>。

## 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. 石井雄二、木島綾希、高須伸二、梅村隆志、小川久美子 : ラットを用いた5-メチル-2-フェニル-2-ヘキセナールの13週間亜慢性反復経口投与毒性試験、国立医薬品食品衛生研究所、2016
3. 本間正充 : 平成26年度 指定添加物等の安全性に関する試験報告書、2015年3月30日
4. 本間正充 : 平成28年度 指定添加物等の安全性に関する試験報告書、2017年3月30日
5. JECFA: WHO Food Additives Series 54, Safety evaluation of certain food additives