

## ビス (2-メチル-3-フリル) ジスルフィド

### 基本情報

英名 : bis (2-methyl-3-furyl) disulfide

CAS No. : 28588-75-2

SEQ No. : 246

FEMA No. : 3259

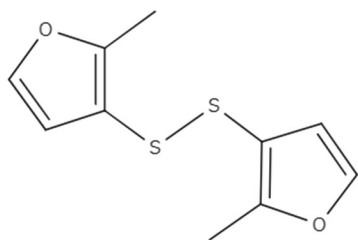
JECFA No. : 1066

別名 : —

化学式 :  $C_{10}H_{10}O_2S_2$

分子量 : 226.32

構造式 :



### 1. 食品添加物名

チオエーテル類 (10類)

ビス (2-メチル-3-フリル) ジスルフィド

### 2. 指定年月日

昭和 32 年 7 月 31 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 2.98 kg/年 (令和 2 年実績) <sup>1)</sup>

推定摂取量 0.756 μg/人/日 (令和 2 年実績より推定)

## 5. 安全性試験成績の概要

### 1) 急性毒性試験

マウス 経口 LD<sub>50</sub> 110 mg/kg<sup>2)</sup>

### 2) 反復投与毒性試験

投与量が上限 4 mg/kg の 1 用量群であること等限定的な情報として、雌雄ラット (Wistar ラット) に、ビス (2-メチル-3-フリル) ジスルフィドを 4 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間混餌投与した結果が報告されている<sup>2)</sup>。本剤投与の影響として、雌雄で体重増加量の減少、雄で摂餌量の減少、雄で肝臓及び腎臓の絶対重量の低値及び相対重量の高値が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査において異常は認められなかった。当該試験の結果から、NOEL は 4 mg/kg 体重/日未満と判断されたが、雌雄ラット (Wistar ラット) に 0.45 mg/kg 体重/日の用量でビス (2-メチル-3-フリル) ジスルフィドを 90 日間混餌投与したとき、投与による影響は認められなかったことから、無影響量 (NOEL) は 0.45 mg/kg 体重/日と判断されている<sup>2)</sup>。

### 3) 遺伝毒性試験

ビス (2-メチル-3-フリル) ジスルフィド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。検定菌として、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 99.6%) の溶媒はジメチルスルホキシドを用いた。

19.5、78.1、313、1,250 及び 5,000 µg/plate の 5 用量を設定して用量設定試験を行った。その結果、生育阻害は、非代謝活性化条件下の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 と非代謝活性化条件下のすべ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、非代謝活性化及び代謝活性化条件下のいずれの検定菌においても認められなかったが、陰性対照値の 1.72 倍となる変異コロニー数の増加は、TA100 の 19.5 µg/plate (代謝活性化条件下) の用量で認められた。

用量設定試験の結果に基づき、非代謝活性化条件下の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 については 7 用量、WP2 *uvrA* については 5 用量、代謝活性化条件下のすべての検定菌については 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の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 と代謝活性化条件下のすべ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、非代謝活性化及び代謝活性化条件下のいずれの検定菌に

においても認められなかったが、陰性対照値の 1.89 倍以上となる変異コロニー数の増加は、TA100 の 39.1  $\mu\text{g}/\text{plate}$  (代謝活性化条件下) の用量で認められ、用量依存性及び再現性が認められた。

以上の結果に基づき、用量設定試験及び本試験ともに陰性対照値の 1.7 倍以上となる変異コロニー数の用量依存的な増加が認められたものの、陰性対照値の 2 倍以上となる変異コロニー数の増加が認められなかったため、ビス(2-メチル-3-フリル)ジスルフィドは、用いた試験系において遺伝子突然変異誘発性を有しない(陰性)と判定した<sup>3)</sup>。

#### 遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陰性
染色体異常試験	評価なし
<i>in vivo</i> 小核試験	評価なし
総合判定	判定保留

#### 4) JECFA の評価

JECFA では、ビス(2-メチル-3-フリル)ジスルフィドは構造クラス II と判断されており、推定摂取量は欧州においては 0.3  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ 、米国においては 0.7  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ と、クラス II 化合物の許容量である 540  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を下回っている<sup>2)</sup>。また、NOEL と比較して 10,000 倍以上のマージンが確保されていることから、香料としての使用において安全上の懸念はないと判断されている。

## 6. 検討結果

ビス(2-メチル-3-フリル)ジスルフィドは、Ames 試験以外の遺伝毒性試験に関する情報の不足により遺伝毒性の総合判定が保留されている。香料としての適切な安全性評価のためにはフォローアップ試験として染色体異常試験を実施し、安全性を検討する必要がある。

## 7. 参考資料

1. 榊村聡：香料化合物及び天然香料物質の使用量調査研究（日本香料工業会）：令和 4 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）「食品添加物の試験法の検討及び摂取量に基づく安全性確保に向けた研究」分担研究「食品添加物生産量調査・香料使用量及び SPET 法による調査に基づく摂取量推計に関する研究」、2023
2. JECFA: Sulfur-substituted Furan Derivatives. WHO Food Additives Series 50. 2002
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