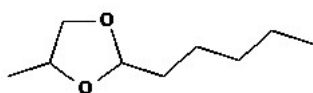


ヘキサナル プロピレングリコール アセタール

基本情報

英名 : hexanal propylene glycol acetal
CAS No. : 1599-49-1
SEQ No. : 1097
FEMA No. : 3630
JECFA No. : 928
別名 : 4-methyl-2-pentyl-1,3-dioxolane (IUPAC Name)
4-Methyl-2-pentyl-dioxolane
Hexaldehyde propylene glycol acetal
1,3-Dioxolane, 4-methyl-2-pentyl-
化学式 : $C_9H_{18}O_2$
分子量 : 158.24
構造式 :



1. 食品添加物名

エーテル類 (3類)

ヘキサナル プロピレングリコール アセタール

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 176.11 kg/年 (平成 27 年度実績) ¹⁾

推定摂取量 44.675 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

マウス（性別・系統不明）経口 LD₅₀ 6,802 mg/kg 体重²⁾

2) 90日間反復投与毒性試験

6週齢のF344/DuCr1Cr1jラット(1群雌雄各10匹)を用いて、0(溶媒:コーン油)、25、100、400 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³⁾。

その結果、雌雄とも全群で動物の死亡及び被験物質投与の影響と考えられる一般状態の異常所見は認められなかった。また、体重と摂餌量に被験物質投与の影響はみられず、媒体対照群と同様の推移を示した。腎臓に対する影響として、400 mg/kg 群の雌雄で腎臓相対重量が増加し、病理組織学的検査では、400 mg/kg 群の雄の全例に好酸体の程度の増強、近位尿細管の再生が認められた。また、尿細管腔内には細胞残屑が貯留したと思われる顆粒状円柱形成の発生が数例に認められた。一方、雌では全投与群で被験物質投与による病理組織学的変化はみられなかった。血液生化学検査では、雄でのみ腎臓への影響と関連する変化がみられた。100 mg/kg 群及び400 mg/kg 群で尿素窒素の高値、400 mg/kg 群でCreとCaの高値が認められた。なお、雄に認められた腎臓の好酸体は、雄ラットに特有に認められる α 2u-グロブリンの沈着であることが確認された(PAS染色陰性、 α 2u-グロブリン陽性)。雄の400 mg/kg でみられた近位尿細管の再生、顆粒状円柱形成及び血液生化学的検査での変化は、 α 2u-グロブリンの蓄積による腎臓障害に伴う変化であると考えられる。雄ラットにおける α 2u-グロブリンの沈着及びそれに伴う腎臓での変化は、ヒトへの外挿はできない変化であるが、尿細管上皮への傷害が認められている重篤性を考慮し、本試験における雄ラットに対する有害影響であると判断された。肝臓に対する影響として、400 mg/kg 群の雌雄で肝臓相対重量の高値が認められ、体重比は雄の100 mg/kg 群でも高値であった。血液生化学的検査では、肝臓の重量増加に関連すると考えられる変化として、400 mg/kg 群の雌雄でT-CHOとPLの高値、雄でTGの低値がみられ、被験物質投与による肝臓での脂質代謝への影響が示唆された。また、雄の400 mg/kg ではTPも高値を示した。更に、雌では100 mg/kg 以上の群でLDHの高値、400 mg/kg 群で γ -GTPの高値がみられ、雌では被験物質投与による有害影響は100 mg/kg 以上の群で認められた。病理組織学的検査では、肝臓の重量増加及び血液生化学的検査での変化に対応するような、肝細胞肥大などの病理組織学的変化は雌雄とも認められなかったが、上記の血液生化学的変化を伴う肝臓重量の高値は雌雄ラットに対する有害影響であると判断された。また、血液生化学的検査では、400 mg/kg 群の雌でCKの高値が認められた。心血管系や骨格筋等に病理組織学的変化は認められなかったものの、投与用量に対応した増加傾向がみられたことから、被験物質投与による有害影響であると

判断された。

以上の結果から、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールのラットへの 90 日間反復強制経口投与において、雄ラットでは腎臓への傷害性変化を示唆する尿素窒素の高値及び肝臓体重比の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められ、雌ラットでは肝臓への有害影響と考えられる LDH の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 25 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、代謝活性化非存在下の WP2 *uvrA*、TA98、TA1537 及び代謝活性化存在下の TA100 以外の菌株に対しては 625 µg/plate 以上の用量で、代謝活性化非存在下の TA100、TA1535 及び代謝活性化存在下の TA100 に対しては 313 µg/plate 以上の用量でそれぞれ生育阻害を示した。また、代謝活性化の有無にかかわらず被験物質の沈殿は観察されなかった。本被験物質は、代謝活性化の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を用量反応的に増加させず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数の 2 倍以上の増加も示さなかった。

以上の結果より、本試験条件下においてヘキサナール プロピレングリコール アセタールの遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定された⁴⁾。

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。本被験物質は、細胞増殖抑制試験において全ての処理条件で狭い濃度範囲で急激な細胞毒性を生じ、細胞増殖抑制試験 (再試験) では、短時間処理法の代謝活性化系非存在下は 500 µg/mL、代謝活性化系存在下は 600 µg/mL、連続処理法 24 時間処理は 500 µg/mL にて 50% 付近の増殖抑制が認められた。染色体異常試験は、短時間処理法の代謝活性化系非存在下及び連続処理法 24 時間処理では 550 µg/mL を最高用量とし、以下等差 50 の計 5 用量にて実施し、短時間処理法の代謝活性化系存在下では 650 µg/mL を最高用量とし、以下等差 100 の計 5 用量にて実施された。染色体標本の観察は、短時間処理法の代謝活性化系非存在下では 550 µg/mL にて 43.9%、代謝活性化系存在下では 650 µg/mL にて 54.0% の増殖抑制を示したことから、短時間処理法の代謝活性化系非存在下では 550 µg/mL を最高用量とした 4 用量 (400、450、500、550 µg/mL)、代謝活性化系存在下では 650 µg/mL を最高用量とした 4 用量 (350、450、550、650 µg/mL) にて行われた。連続処理法 24 時間処理では 500 µg/mL 以上の用量にて細胞が認められなかったこと、450 µg/mL にて 53.1% の増殖抑制を示したことから、450 µg/mL を最高用量とした 3 用量 (350、400、450 µg/mL) にて行われた。

被験物質処理による染色体の構造異常を有する細胞の出現頻度は、短時間処理法の

代謝活性化系存在下に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、倍数体の出現頻度では、短時間処理法の代謝活性化系非存在下及び代謝活性化系存在下にて、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。しかし、いずれの処理条件においても染色体の構造異常を有する細胞及び倍数体の出現頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。したがって、被験物質処理による染色体の構造異常を有する細胞及び倍数体の出現頻度は、生物学的に有意な増加を示していないと判断された。

以上の結果より、本試験条件下においてヘキサナール プロピレングリコール アセタールは CHL/IU 細胞において染色体異常誘発性を示さない（陰性）と判定された。

細菌を用いた復帰突然変異試験、及び染色体異常試験の結果、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールには遺伝毒性はないと考えられた⁴⁾。

遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陰性
染色体異常試験	陰性
総合判定	陰性

4) JECFA の評価

JECFA では、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールは構造クラス III に分類されており、推定摂取量は欧州で 0 µg/人/日、米国で 0.2 µg/人/日と構造クラス III 化合物の許容値である 90 µg/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⁵⁾。

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. E. J. Moran, O. D. Easterday & B. L. Boser (1980) Acute oral toxicity of Selected Flavour Chemicals. Drug and Chemical Toxicology 3: 249-258 [PMID:7449655].
3. 赤木純一、曹永暁、水田保子、小川久美子、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する90日間反復投与毒性試験、国立医薬品食品衛生研究所、2017年
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: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Food Additives Series: 48. IPCS, WHO, Geneva, 2002