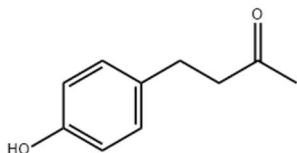


ラズベリーケトン

基本情報

英名： Raspberry ketone
CAS No.： 5471-51-2
SEQ No.： 2268
FEMA No.： 2588
JECFA No.： 728
別名： 2-Butanone, 4-(p-hydroxyphenyl)-
2-Butanone, 4-(4-hydroxyphenyl)-
Frambinone
p-Hydroxybenzyl acetone
1-(p-Hydroxyphenyl)-3-butanone
4-(4-Hydroxyphenyl)-2-butanone
4-(p-Hydroxyphenyl)-2-butanone
Oxyphenalon
Rheosmin
化学式： $C_{10}H_{12}O_2$
分子量： 164.22
構造式：



1. 食品添加物名

ケトン類 (5類)
ラズベリーケトン

2. 指定年月日

昭和 23 年 7 月 13 日 (高級ケトン類として指定)
昭和 32 年 7 月 31 日 (ケトン類に名称変更)

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 2273.43 kg/年 (平成 27 年度実績) ¹⁾

推定摂取量 576.720 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

ラット (CFE 雄) 経口 LD₅₀ 1,320mg/kg 体重 (95%CI: 0.78-2.24 g/kg 体重) ²⁾

(CFE 雌) 経口 LD₅₀ 1,400mg/kg 体重 (95%CI: 0.92-2.13 g/kg 体重) ²⁾

ラット (系統・雌雄不明) 経口 LD₅₀ > 5,000mg/kg 体重 ³⁾

2) 90 日間反復投与毒性試験

離乳後の CFE ラット雌雄各群 15 匹に 0、0.1、0.2、0.4 及び 1.0%のラズベリーケトン を 13 週間混餌投与した。投与群における被験物質の平均摂取量は雄で 65、128、240、678 mg/kg 体重/日、雌で 74、156、311、727 mg/kg 体重/日であった。雄の 1.0% 群で有意な体重増加抑制が見られたが、摂餌量及び飲水量は全ての群で同程度であった。臓器重量については、雄の 0.4%群では肝臓、腎臓、1.0%群ではそれに加えて副腎の相対重量のわずかな増加が見られた。病理組織学的所見では、1.0%群に対照群との差は見られなかった。以上の結果から、無作用量 (NOEL) は 0.2%群の平均摂取量 (雄 128 mg/kg 体重/日、雌 156 mg/kg 体重/日) より約 100 mg/kg 体重/日と判断された ^{2,3)}。

約 8 週齢の Sprague-Dawley ラット雌雄各群 10 匹を用いた 90 日間の混餌亜慢性毒性試験が実施された。ラズベリーケトン を平均摂取量 0、70、275、700 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した。700 mg/kg 体重/日群の雄では体重増加の有意な減少が認められた。摂餌量は試験開始後 2 週間に 275 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でわずかに (しかし統計的に有意に) 減少したことを除いて、全ての用量群で対照群と差異はなかった。雌雄の 275 mg/kg 体重/日以上投与群では肝臓相対重量の有意な増加、雌の 275 mg/kg 体重/日以上投与群では ALT と AST の増加が、雄の 700 mg/kg 体重/日投与群では ALT と AST の増加が、雌雄の 700 mg/kg 体重/日群では ALP の有意な増加が認められたが、肝臓の病理組織学的検査ではどの用量でも肝変性や壊死の証拠は見られなかった。無毒性量 (NOAEL) は 270 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄における肝臓の変化 (血清中肝酵素及び肝臓重量の増加) に基づき、70 mg/kg 体重/日とされた ^{4,9)}。

3) 遺伝毒性試験

ラズベリーケト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。検定菌として、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試験が実施された。用量設定試験の結果に基づき、以下の用量を設定して本試験を行った。

(非代謝活性化条件下)

全ての検定菌 : 313、625、1,250、2,500 及び 5,000 µg/plate

(代謝活性化条件下)

TA100 : 156、313、625、1,250、2,500 及び 5,000 µg/plate

TA1535、WP2 *uvrA*、TA98 及び TA1537 : 313、625、1,250、2,500 及び 5,000 µg/plate

その結果、TA1535 の代謝活性化条件下においては、1,250 µg/plate 以上の用量で陰性対照値の 2 倍以上となる変異コロニー数の増加が認められ、その増加には用量依存性が認められた。全ての検定菌の非代謝活性化条件下と、TA100、WP2*uvrA*、TA98 及び TA1537 の代謝活性化条件下においては、陰性対照値の 2 倍以上となる変異コロニー数の増加は認められなかった。TA1535 の代謝活性化条件下については、用量設定試験と本試験の結果が異なることから、確認試験を行なった結果、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、その増加には再現性が確認された。

以上の結果に基づき、ラズベリーケトンは、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) と判定された。なお、最大比活性は 10 [TA1535、代謝活性化条件下、1,500 µg/plate (確認試験)] であった。

ラズベリーケトンの染色体異常誘発能の有無を検討するため、チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験を実施した。

用量を設定するための予備試験として、最高用量を 1,650 µg/mL、以下公比 2 で計 8 用量を設定した細胞増殖抑制試験を実施した。その結果、短時間処理法の非代謝活性化条件下では 1,650 µg/mL、代謝活性化条件下では 51.6 µg/mL 以上、連続処理法では 206 µg/mL 以上の用量で 50%以上の細胞増殖抑制作用が認められた。そのため、染色体異常試験における処理用量は、短時間処理法の非代謝活性化条件下では 1,000 µg/mL、代謝活性化条件下では 50.0 µg/mL を最高用量とし以下公比 1.2 でそれぞれ希釈した計 5 用量、及び連続処理法では 220 µg/mL を最高用量とし以下公比 1.3 で希釈した計 5 用量を設定し、試験を実施した。

染色体異常試験の結果、染色体構造異常の一つの指標であるギャップを含まない染色体異常を有する異常細胞の出現率 (%) について、短時間処理法の非代謝活性化条件下では 694、833 及び 1,000 µg/mL の用量で疑陽性 (5%以上 10%未満) を示した。また、代謝活性化条件下では 24.1 µg/mL の用量で疑陽性を、28.9、34.7、41.7 及び 50.0 µg/mL の用量で陽性 (10%以上) をそれぞれ示した。非代謝活性化条件下においては 10%以上の異常細胞の出現率を示す用量は認められなかったが、用量の増加に伴

い異常細胞の増加が認められた。また、代謝活性化条件下では用量依存的な異常細胞の出現率の増加が認められたことから総合的に陽性と判定された。D₂₀ 値（観察細胞の 20%に異常がみられる濃度）は 0.035 mg/mL と算出された。なお、いずれの処理法においても、陰性対照群における染色体異常を有する細胞の出現率、及び倍数体の出現率は 5%未満を示し、陽性対照群においては染色体異常を有する細胞の出現率の顕著な増加が認められたことから、試験は適切に実施されたと考えられた。

以上の結果から、ラズベリーケトン⁵⁾は本試験条件下において染色体構造異常誘発能を有すると結論した⁵⁾。

ラズベリーケトンの変異原性について、トランスジェニックマウス(MutaTMMouse)を用いて肝臓及び胃(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ガイドライン上定められた 1,000 mg/kg 体重/日を最高用量とし、500、250 及び 125mg/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。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。1,000 mg/kg 体重/日群において 1 例の死亡が認められたが、評価数 5 匹を確保することができたため、1,000、500 及び 250mg/kg 体重/日の 3 用量の肝臓及び腺胃について、*lacZ* assay により遺伝子突然変異頻度を求めた。

その結果、ラズベリーケトン投与群の肝臓及び腺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、肝臓及び腺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、ラズベリーケトンはトランスジェニックマウスの肝臓及び腺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⁶⁾。

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験は陽性だったが、それぞれの *in vitro* 試験の陽性結果については、復帰突然変異試験の最大比活性値は 10、また染色体異常試験の D₂₀ 値は 0.035 mg/mL であり、強い遺伝毒性物質に分類されるものではない。一方、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る。したがって、ラズベリーケトンは *in vitro* では遺伝毒性を有するが、生体にとって遺伝毒性は無いものと考えられた。

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 2000 年の第 55 回会合において、ラズベリーケトンの一日一人あたり摂取量はヨーロッパで 2.8 mg、アメリカ合衆国で 3.8 mg であり、構造クラス I の摂取量閾値である 1.8 mg/人/日を超過しているが、JECFA ではラットを用いた 13 週試験⁷⁾について、雄の 0.4%群で見られた肝臓及び腎臓の相対重量増加は体重減少に伴うものであるとして NOEL を 0.4%群における平均摂取量である 280 mg/kg 体重/日と判断しており、推定摂取量(ヨーロッパ 46 µg/kg 体重/日、アメリカ合衆国 63 µg/kg 体重/日)とのマージンが 1000 倍以上であることから、現在の摂取量では安全性に懸念はないと評価している^{7,8)}。2010 年の第 73 回会合においては、4)に基づき NOAEL を 70 mg/kg 体重/日としている⁹⁾。

6. 検討結果

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

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. Gaunt IF, Sharratt M, Colley J, Lansdown ABG, Grasso P. Acute and short-term toxicity of p-hydroxybenzyl acetone in rats. *Food and Cosmetics Toxicology* (1970) 8, 349-358.
3. *Fragrance raw materials monographs: 4-(p-hydroxyphenyl)-2-butanone*. *Food and Cosmetics Toxicology* (1978) 16, 781-782.
4. Api AM, et al. RIFM fragrance ingredient safety assessment, 4-(p-hydroxyphenyl)-2-butanone, CAS Registry Number 5471-51-2. *Food and Chemical Toxicology* (2019) 134, 110948.
5. 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
6. 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
7. JECFA (2001) WHO Technical Report Series 901: Evaluation of certain food

additives and contaminants (Fifty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives).

8. JECFA (2001) WHO food additives series 46: Phenol and phenol derivatives (Fifty-fifth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives).
9. JECFA (2011) WHO food additives series 64: Safety evaluation of certain food additives and contaminants (Seventy-third report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives).