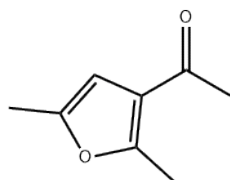


1

2 **3-アセチル-2,5-ジメチルフラン**3 **基本情報**

4	英名：	3-acetyl-2,5-dimethylfuran
5	CAS No.：	10599-70-9
6	SEQ No.：	63
7	FEMA No.：	3391
8	JECFA No.：	1506
9	別名：	2,5-dimethyl-3-acetylfuran
10		1-(2,5-dimethylfuran-3-yl)ethanone
11		3-acetyl-2,5-dimethyl furan
12		Ethanone, 1-(2,5-dimethyl-3-furanyl)-
13		1-(2,5-dimethyl-3-furyl)ethan-1-one
14		2,5-dimethyl-3-acetylfuran
15		1-(2,5-dimethyl-3-furyl)ethanone
16	化学式：	$C_8H_{10}O_2$
17	分子量：	138.16
18	構造式：	

19
2021 **1. 食品添加物名**

22 ケトン類

23 3-アセチル-2,5-ジメチルフラン

24

25 **2. 指定年月日**

26 昭和 32 年 7 月 31 日 (ケトン類を添加物として指定)

27 平成 15 年 5 月 20 日 (3-アセチル-2,5-ジメチルフランがケトン類に該当すること
28 を通知)

29

30 3. 用途及び使用基準

31 1) 用途

32 香料

33 2) 使用基準

34 着香の目的以外に使用してはならない。

35

36 4. 摂取量等に関する情報¹⁾

37

	年間使用量 (kg)	推定摂取量 (µg/人/日)
2001 年	0.02	0.006
2005 年	0	-
2010 年	0.02	0.005
2015 年	0.1	0.025
2020 年	0	-

38 ※2020 年のデータ以外は平成 29 年度「食品添加物の安全性確保のための研究」(研究代表者：国立医
39 薬品食品衛生研究所食品添加物部長 佐藤 恭子) より抜粋

40 ※2020 年のデータは日本香料工業会調べ

41

42 5. 安全性試験成績の概要

43 1) 急性毒性試験

44 情報なし

45

46 2) 反復投与毒性試験

47 ラットを用いた 3-アセチル-2,5-ジメチルフランの 14 日間反復投与毒性試験の結果、
48 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であると評価されている^{2,3)}。(詳細不明)

49

50 6 週齢の雄性 F344 *gpt delta* ラット各群 10 匹にコーン油に混じた 3-アセチル-2,5-ジ
51 メチルフランを 0, 30 または 300 mg/kg 体重/日の濃度で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与
52 し一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量測
53 定、肉眼病理学的検査及び病理組織学的検査を実施した⁴⁾。その結果、300 mg/kg 体重/
54 日投与群の全例で投与 1 週目から鼻出血が認められたが、症状は投与 3 週目以降には観
55 察されなかった。300 mg/kg 体重/日投与群において、投与 1 週目から投与終了時まで統

56 計学的に有意な体重増加抑制が認められた。摂餌量は被験物質投与群において低下する
57 傾向が認められた。血液学的検査の結果、30 mg/kg 体重/日以上投与群の赤血球数、300
58 mg/kg 体重/日投与群のヘモグロビン濃度および好酸球比の有意な低値が認められた。ま
59 た、300 mg/kg 体重/日投与群の血小板数、好中球比は有意な高値を示した。血清生化学
60 的検査の結果、30 mg/kg 体重/日以上投与群において、総蛋白、トリグリセリド、総コ
61 レステロール及びリン脂質の有意な低値、A/G 比の有意な高値が認められた。臓器重量に
62 においては 300 mg/kg 体重/日投与群の肝臓および腎臓の絶対および相対重量はいずれも有
63 意な高値を示した。病理組織学的検査の結果、300 mg/kg 体重/日投与群の肝臓における
64 軽度の小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔における嗅上皮の変性/壊死、呼吸上皮化生および鉍
65 質沈着が認められた。(群構成等が限られていることから参考データ)

66 また、本試験において、肝前がん病変とされる GST-P 陽性細胞巢の定量解析を実施し
67 た結果、300 mg/kg 体重/日投与群において数および面積の有意な増加が認められた⁴⁾。
68

69 3) 遺伝毒性試験

70 3-アセチル-2,5-ジメチルフランの遺伝子突然変異誘発性について、サルモネラ菌
71 (TA100、TA1535、TA98、TA1537)、および大腸菌(WP2 *uvrA*)を用い、プレインキュ
72 ベーション法により復帰突然変異試験を行った⁵⁾。試験は代謝活性化非存在下及び代謝活
73 性化存在下の用量設定試験及び本試験により実施し、用量設定試及び本試験での試験結果
74 の再現性を確認した。

75 その結果、本被験物質は代謝活性化非存在下のTA98、TA100、WP2 *uvrA* 及び代謝活性
76 化存在下のTA100において背景データから算出した陰性対照の変動範囲を超える復帰変異
77 コロニー数の増加を示し、かつ、陰性対照の2倍以上に増加させ、用量反応性も認められ
78 た。また、用量設定試験及び本試験、または本試験及び確認試験において、試験結果に再
79 現性も得られた。その他の菌株については、いずれの試験においても復帰変異コロニー数
80 の用量反応的な増加は認められず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数の2倍以上の
81 増加も観察されなかった。

82 以上の結果より、本被験物質は遺伝子突然変異誘発性を有すると判断する(最大比活性
83 値: 1281(本試験における代謝活性化非存在下のTA100、741 µg/plate))。
84

85 6週齢の雄性 F344 *gpt delta* ラット各群 10匹にコーン油に混じた 3-アセチル-2,5-ジメ
86 チルフランを 0、30 または 300 mg/kg の濃度で 1日1回 13週間強制経口投与し、肝臓に
87 において *gpt assay* による *in vivo* 変異原性を検索した結果、300 mg/kg/day 投与群における
88 *gpt* 変異体頻度は対照群に比して有意な高値を示した。一方、*gpt* 変異体スペクトラム解析
89 ではいずれの変異パターンにおいても統計学的に有意な変化は認められなかった⁴⁾。
90

91 3-アセチル-2,5-ジメチルフランに対して実施された Ames 試験と *in vivo* 変異原性試験の

92 両遺伝毒性試験結果は陽性と判断され得ることから、3-アセチル-2,5-ジメチルフランは遺伝
93 毒性を有する可能性があると考えられた。

94

95 遺伝毒性試験のまとめ

96 Ames 試験 陽性

97 *In vivo* 変異原性試験 陽性

98 総合判定 陽性

99

100 4) JECFA の評価

101 JECFA では、3-アセチル-2,5-ジメチルフランは構造クラスⅢに分類されており、
102 Single portion exposure technique (SPET 法)によって算出された推定摂取量は 200
103 µg/人/日で、クラス III 化合物の許容量である 90 µg/人/日を上回っている。しかし、
104 NOAEL (10 mg/kg 体重/日)と推定摂取量との間の暴露マージン (MOE) は 3000 であり、
105 現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている³⁾。

106

107 5) 諸外国における使用状況等

108 CAS Registry No. : 10599-70-9

109 JECFA No. : 1506 (No Safety concern ; 2018 年, 第 84-86 回, フラン類としての評価)

110 FEMA GRAS No. : 3391 (1973 年, GRAS 7)

111 EU FL No. : (13.066) (Non-support)

112 中国:食品用合成香料 (S1215)

113 韓国:合成香料 (A016)

114

115 海外の年間使用量 (2015 年) ※JECFA 第 86 回会議資料より

116 米国: 6 kg

117 欧州: 0 kg

118 ラテンアメリカ: 0.2kg

119

120 6. 検討結果

121 以上により、3-アセチル-2,5-ジメチルフランは、遺伝毒性発がん物質である懸念が否定で
122 きない。これまでの年間使用量に基づく、我が国の推定摂取量は最大で 0.025 µg/人/日であ
123 り、米国 FDA が毒性不明な化合物の発がん性に関する懸念の閾値として設定した 1.5 µg/
124 人/日を下回っているため、香料として使用されている状況からは、人における発がんの懸
125 念は高くはないと考えられる。

127 **引用文献**

- 128 1) 平成 29 年度「食品添加物の安全性確保のための研究」 (2020 年まで)
129
130 2) Van Miller J.P, Weaver EV (1987). Fourteen-day dietary minimum toxicity screen
131 (MTS) of 2-methyl-1-butanol blend, methyl-o-methoxy benzoate, 4,5,6,7-tetrahydro-3,6-
132 dimethylbenzofuran, 3-acetyl-2,5-dimethylfuran and furfuryl methyl ether in albino rats.
133 Unpublished report No. 50-526 from Bushy Run Research Center, Export, PA, USA.
134 Submitted to WHO by the International Organization of the Flavor Industry, Brussels,
135 Belgium.
136
137 3) JECFA. Evaluation of certain food additives. Eighty-second report of the Joint
138 FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2018 WHO Technical Report Series,
139 no.1014. p84-98.
140
141 4) 高須伸二等：香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と，その標準
142 的安全性評価法の確立に関する研究，肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による
143 香料等の評価 令和 2 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）報
144 告書
145
146 5) 加藤雅之：シミックファーマサイエンス株式会社，3-acetyl-2,5-dimethylfuran の細菌
147 を用いる復帰突然変異試験，2019 年
148