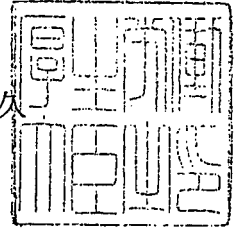




厚生労働省発食安第0426003号
平成 1 7 年 4 月 2 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

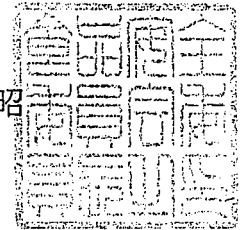
アセトアルデヒドの食品添加物としての指定の可否について



府食第716号
平成17年7月21日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



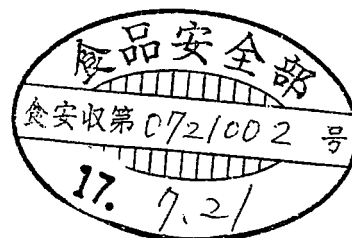
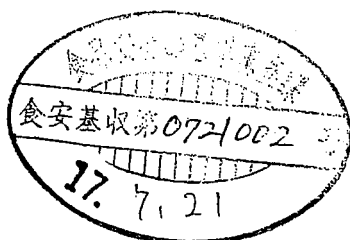
食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年11月21日付け厚生労働省発食安第1121001号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたアセトアルデヒドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。



アセトアルデヒドを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

アセトアルデヒドは、フルーツ様の香気を有し、果実及びフルーツジュース (0.2~230 ppm)、野菜 (0.2~400 ppm)、乳製品 (0.001~76 ppm)、パン (4.2~9.9 ppm) 等の食品に天然に含まれている^{1),2)}。また、茶及びソフトドリンク (0.2~0.6 ppm)、ビール (0.6~24 ppm)、ワイン (0.7~290 ppm)、蒸留酒 (0.5~104 ppm) 等の飲料にも含まれている²⁾。欧米では、清涼飲料 (平均使用量: 5.05 ppm)、キャンディー (平均使用量: ハード 9.29 ppm、ソフト 3.26 ppm) 等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている³⁾。

2. 背景等

厚生労働省は、平成 14 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、国が主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般この条件に該当する香料の成分として、アセトアルデヒドについて評価資料がまとまったことから、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである (平成 15 年 11 月 21 日、関係書類を接受)。

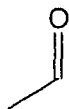
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称: アセトアルデヒド

英名: Acetaldehyde

構造式:



化学式: C_2H_4O

分子量: 44.1

CAS 番号: 75-07-0

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性の結果が報告されている⁴⁾が、酵母を含め真核生物においては多くの試験系において陽性の結果が報告されている。

動物個体を用いる試験系では、吸入による DNA 鎖切断⁵⁾、腹腔内投与による姉妹染色分体交換試験⁵⁾、腹腔内投与によるげっ歯類を用いた小核試験⁶⁾で陽性の結果の報告がある。一方、

腹腔内投与による生殖細胞の小核試験において陰性との報告もある⁵⁾。

なお、変異原性そのものを示す知見ではないものの、ヒトにおけるアルコール摂取によるアセトアルデヒドのDNA付加体形成について調べたところ、血中の顆粒球及びリンパ球で付加体の形成が認められたとの報告がある⁷⁾。

(2) 反復投与

雄のWistarラットへの11週間反復飲水投与試験(24匹、0、120、500 mg/kg体重/日)において、500 mg/kg体重/日では肝臓の小胞性脂肪滴変性等が認められたが、120 mg/kg体重/日投与群では影響は認められなかった⁸⁾。無毒性量(NOEL)は、120 mg/kg体重/日と考えられている。

Wistarラットへの飲水投与4週間反復投与試験(0、25、125、625 mg/kg体重/日)において、625 mg/kg体重/日投与群の雄で、腎重量が有意に増加した。625 mg/kg体重/日投与群において、前胃の粘膜肥厚がみられ、そのうち雌1例のみ組織学的に乳頭状過形成を示した⁹⁾。NOELは、125 mg/kg体重/日と考えられている。

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)ではラット吸入試験(0、750、1,500、3,000 ppm(11ヵ月後から1,000 ppmに減量)、6時間/日、5日/週、最長27ヵ月間)で鼻粘膜に、ハムスター吸入試験(2,500 ppm~1,650 ppmに減量、7時間/日、5日/週、52週間)で喉頭にがんの発生が認められる¹⁰⁾ため、グループ2B(ヒトに対して発がん性があるかもしれない)に分類されている⁵⁾。なお、本試験は、通常の食品添加物の評価として実施される経口投与試験ではなく、吸入試験である。

SDラットへの飲水投与一生涯発がん性試験(50、250、500、1,500、2,500 mg/L)¹¹⁾において、雌の50 mg/L及び雌雄の2,500 mg/L群で悪性腫瘍の発生が増加した。本試験において、総悪性腫瘍数の増加が認められているが、認められた腫瘍は散発的で、用量相関性及び標的性がみられないことから、発がん性の評価に当たっては参考データとする。

(4) 催奇形性

経口投与による試験データは見当たらない。

なお、経口投与以外の試験について以下のような報告があるが、これらは参考データとする。

ラットによる催奇形性試験(妊娠8-15日、50、75、100、150 mg/kg体重/日、腹腔内投与)において、すべての投与群で胚死亡及び奇形の発現の増加が認められた¹²⁾。

マウスを用いた催奇形性試験(妊娠7-9日、約31、62 mg/kg体重/日、静脈内投与)において、用量に依存した胚死亡及び奇形の増加がみられた^{10)、13)}。

マウスを用いた単回(妊娠6、7又は8日)あるいは反復(妊娠6-8日又は7-9日)静脈内投与による催奇形性試験(2%溶液0.1 ml/匹/日)において、奇形胎児の発現が認められている^{10)、14)}。

(5) その他

①内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

②神経毒性に関し、エタノール溶液の投与による幼若ラットの脳内におけるアセトアルデヒドのタンパク付加体の生成が確認されている¹⁵⁾が、タンパク付加体についての生物学的影響に関しては今後の研究の課題であり、現段階での判断はできないとされている¹⁶⁾。

5. 摂取量の推定

本物質の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 19,211 μg 及び 9,618 μg ^{3), 17)}。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9,618 から 19,211 μg の範囲にあると想定される。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の4倍との報告がある¹⁸⁾。

6. 安全マージンの算出

11 週間反復投与試験成績から得られる NOAEL 120 mg/kg 体重/日と、推定摂取量 (9,618~19,211 μg /ヒト/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.192~0.384 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 313~625 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその代謝産物は生体成分と同一物質であり、主な代謝産物は酢酸であり、さらに二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に比較的速やかに排泄され、クラス I に分類される¹⁷⁾。

8. JECFA における評価

JECFA では、1997年に飽和脂肪族非環式鎖状一級アルコール類、アルデヒド類、酸類のグループとして評価され、クラス I に分類され、NOAELは125 mg/kg体重/日 (ラット) が採用されている。推定摂取量 (9,700~11,000 μg /ヒト/日*) は、クラス I の摂取許容量 (1,800 μg /ヒト/日) を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないとされている¹⁷⁾。

* JECFAにおける評価に用いられた推定摂取量

9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」に基づく評価

本物質は、Ames 試験では陰性であったものの、その他の遺伝毒性試験等において陽性の結果が得られていることから、定性的には遺伝毒性を有するものと考えられる。また、クラス I に分類され、11 週間反復投与試験に基づく安全マージン (313~625) は、適切な安全マージン 1,000 を下回り、想定される推定摂取量 (9,618~19,211 μg /ヒト/日) は、クラス I の摂取許容値 (1,800 μg /ヒト/日) を超えている。

10. その他

アセトアルデヒドは水にも油にも極めて溶けやすく、経口で容易に吸収されるが、初回通過

効果によって大部分が肝臓で代謝、若しくは肝細胞の膜表面タンパクとの結合等により除去されることから、循環血中に入る量は極めて少ない。また一部は、食道粘膜、胃、結腸¹⁹⁾といった消化管内でもアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により代謝される⁸⁾。ALDH によるアセトアルデヒドから酢酸への代謝は、フリーラジカル又は他の毒性を有する中間代謝物の生成を伴うものではなく²⁾、ALDH 以外にもアルデヒド酸化酵素等による代謝といった別ルートも存在する²⁰⁾。

なお、ALDH は、成人のみでなく胎児及び幼児においても肝臓等で認められ^{21), 22), 23), 24)}、ヒト胎児の肝臓におけるアルデヒド酸化能は、成人の約 1/10~1/5 に相当するとの報告がある²⁵⁾。

アセトアルデヒドの生体内生成量については、測定に大きなばらつきがあるものの、正常人の血中濃度として 1.3 μM ²⁶⁾ 及び 3.9 μM ²⁷⁾ 程度のアセトアルデヒドが検出されるとの報告がある。過大な見積もりではあるが、わが国におけるアセトアルデヒドの一日当たりの想定される推定摂取量 (約 19 mg/ヒト/日) を一度に摂取し、かつ摂取したアセトアルデヒドが 100% 吸収され、また初回通過効果による代謝を受けずに体内に分布したとしても、血中濃度は 14 μM を超えることはないと考えられる。しかしながら、香料として使用される量 (濃度) 程度のアセトアルデヒドを含む食品を日常の食生活において摂取する状況は、この仮定とは大きく異なり、実際には、経口摂取したアセトアルデヒドの全てが直接体内に吸収されることはなく、消化管及び肝臓の ALDH 等で大部分が酢酸に代謝されると考えられる。

なお、ヒトのデータではないものの、哺乳類のアセトアルデヒドの代謝 (酸化) 速度は、肝臓 1 g あたり 0.75 $\mu\text{mol/分}$ との報告²⁾ もあり、ヒトでも同様とすると成人の肝臓 (約 1 kg) の処理能力は 750 $\mu\text{mol/分}$ (約 33 mg/分) であり、例え前述のような摂取状況 (約 19 mg/日を一度に摂取し、かつ 100% 吸収されるとした場合) であったとしても、肝臓において 1 分以内に代謝されると考えられ、初回通過効果によって循環血中に入る量は極めて少ないと考えられる。ちなみに、推定摂取量 (約 0.38 mg/kg 体重/日) の約 24 倍に相当する約 9 mg/kg 体重のアセトアルデヒドを雄ラットの胃内に一度に投与した後の全身循環血液中アセトアルデヒドの最高濃度は 10 μM 以下であった⁸⁾。

なお、ALDH の遺伝的多型性とアルコール代謝との関連が報告されており、日本人では ALDH II 型欠損のヒトが多いことが知られている。ALDH II 型の欠損により、アルコール感受性が高いヒトの場合は、感受性が低いヒトと比較して血中アルデヒド濃度が上昇しやすい可能性はあるが、別の代謝経路が補完的に働く^{20), 28)}ものと考えられる。

1.1 評価結果

アセトアルデヒドは、高用量の吸入暴露により発がん性を示す。Ames 試験では陰性であったものの、その他の遺伝毒性試験等において陽性の結果が得られていることから、定性的には遺伝毒性を有するものと考えられるが、今後は定量的評価も必要となろう。なお、発がん標的臓器における遺伝毒性に関する試験データは得られていない。

また、本物質の想定される推定摂取量はクラス I の摂取許容量を超えており、11 週間反復投与試験に基づく安全マージンは適切な安全マージン 1,000 を下回っている。

しかしながら、

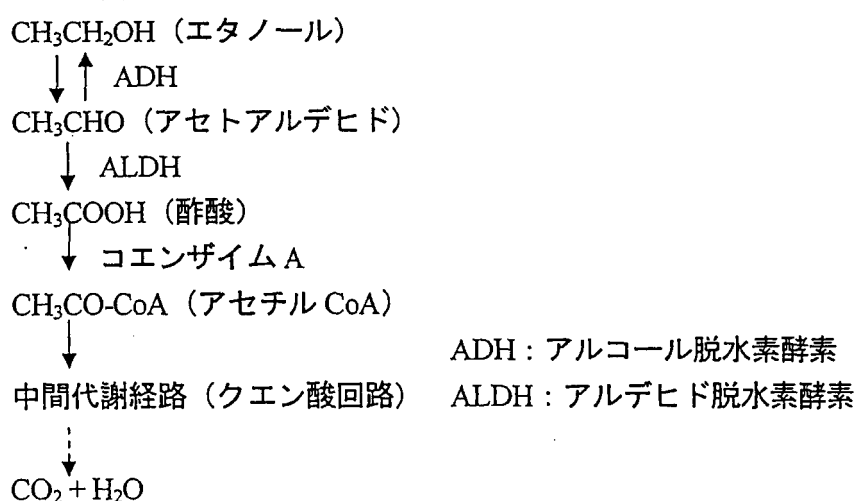
- ・ 吸入試験の用量は、想定されるヒトの暴露量より高いレベルであり、認められた発がん性

は細胞毒性の強いアセトアルデヒドの直接暴露によるものと推定される。

- ・ 本物質は、果物や酒類など日常の食品から摂取しており、その量は香料として意図的に添加されて摂取する量よりも多いと想定される。
- ・ 食品として摂取していると想定される量のレベルでは、消化管粘膜にあるアルデヒド脱水素酵素 (ALDH)により酢酸へと代謝を受けたり、タンパク質との結合により除去されること、また、たとえ消化管から吸収されたとしても肝臓における初回通過効果により大部分が代謝され、全身循環血中にはほとんど入らないと考えられる。
- ・ 本物質は生体成分であり、長年欧米における使用実績があり、香料としての使用による健康被害の報告はない。
- ・ JECFA では、本物質はクラス I に分類され、推定摂取量はクラス I の摂取許容量を上回るが、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため香料としての安全性の問題はないと評価されている。

以上を総合的に判断すると、アセトアルデヒドは、完全に生体成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されるため、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

(参考) アセトアルデヒドの主要な代謝経路²²⁾



【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Cantox Health Sciences International. Toxicity and risk assessment of acetaldehyde exposure from cosmetic products (2003)
- 3) RIFM/FEMA database Material information on acetaldehyde (非公表)
- 4) Dillon DM, McGregor DB, Combes RD, Zeiger E. Detection of mutagenicity in Salmonella of some aldehydes and peroxides. *Environ. Mol. Mutagen.* (1992) 19(suppl. 20): 15.

- 5) IARC (1999) vol 71, pg 319.
- 6) Ozawa S, Kimura Y, Hitotsumachi S. Acetaldehyde induces micronuclei in mice administered intraperitoneally. *Mam. Mutagen. Study Group Community* (1994) 2: 33-34.
- 7) Fang JL, Vaca CE. Detection of DNA adducts of acetaldehyde in peripheral white blood cells of alcohol abusers. *Carcinogenesis*. (1997) 18: 627-632.
- 8) Matysiak-Budnik T, Jokelainen K, Karkkainen P, Makisalo H, Ohisalo J, Salaspuro M. Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. *J. Pathol.* (1996) 178: 469-474.
- 9) Til HP, Woutersen RA, Falke HE. Short-term (4-week) oral toxicity study with acetaldehyde and formaldehyde in rats. (1986) Final report. Report No. V 86.588/250160. CIVO Institutes tno.
- 10) IARC (1985) vol 36, pg 101.
- 11) Soffritti M, Belpoggi F, Lambertini L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2002) 982: 87-105.
- 12) Padmanabhan RN, Sreenathan RN, Shamer S. Studies on the lethal and teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Cong. Anom.* (1983) 23: 13-23.
- 13) O'Shea KS, Kaufman MH. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *J. Anat.* (1979) 128: 65-76.
- 14) O'Shea KS, Kaufman MH. Effect of acetaldehyde on the neuroepithelium of early mouse embryos. *J. Anat.* (1981) 132: 107-118.
- 15) Hamby-Mason R, Chen JJ, Schenker S, Perez A, Henderson GI. Catalase mediates acetaldehyde formation from ethanol in fetal and neonatal rat brain. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* (1997) 21: 1063-1072.
- 16) WHO (1995) Environmental Health Criteria 167.
- 17) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40
- 18) Stofberg J, Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12: 27-56.
- 19) Yin S-J, Liao C-S, Lee Y-C, W C-W, J S-W. Genetic polymorphism and activities of human colon alcohol and aldehyde dehydrogenases: no gender and age differences. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (1994) 18: 1256-1260.
- 20) Nakao LS, Kadiiska MB, Mason RP, Grijalba MT, Augusto O. Metabolism of acetaldehyde to methyl and acetyl radicals: in vitro and in vivo electron paramagnetic resonance spin-trapping studies. *Free Radic. Biol. Med.* (2000) 29: 721-729.
- 21) Zorzano A, Herrera E. Decreased in vivo rate of ethanol metabolism in the suckling rat. *Alcohol Clin. Exp. Res.* (1989) 13: 527-532.
- 22) WHO IPCS Environmental Health Criteria 167 (1995) (抜粋)
- 23) Yoshida A, Shibuya A, Dave V, Nakayama M, Hayashi A. Developmental changes of aldehyde dehydrogenase isozymes in human livers: mitochondrial ALDH₂ isozyme is expressed in fetal livers. *Experientia.* (1990) 46: 747-750.
- 24) Stewart MJ, Malek K, Crabb DW. Distribution of messenger RNAs for aldehyde dehydrogenase 1, aldehyde dehydrogenase 2, and aldehyde dehydrogenase 5 in human tissues. *J. Investig. Med.* (1996)

44: 42-46.

25) Pikkarainen PH. Aldehyde-oxidizing capacity during development in human and rat liver. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* (1971) 49: 151-156.

26) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin. Chim. Acta.* (1983) 130: 117-122.

27) Fukunaga T, Sillanaukee P, Peter Eriksson CJ. Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. *Alcohol Alcohol.* (1993) 28: 535-541.

28) Yoshida A, Huang I-Y, Ikawa M. Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (1984) 81: 258-261.

香料構造クラス分類 (アセトアルデヒド)

YES : —→ , NO :→

