

バレルアルデヒドの概要

1. はじめに

バレルアルデヒドは、酒類や茶葉、パン類などに含まれていることで知られるほか、果物、穀類、豆類、乳製品等の様々な食品の香気成分として存在することが知られている¹⁾。欧米では清涼飲料、キャンディー、焼き菓子、アイスクリーム等、様々な加工食品において風味を向上させるために添加されている。

2. 名称等

名称：バレルアルデヒド

英名：Valeraldehyde（慣用名、JECFA 名）、Pentanal（IUPAC 名）

構造式：



化学式：C₅H₁₀O

分子量：86.13

CAS 番号：110-62-3

3. 安全性

厚生労働省が行った安全性試験の結果、National Library of Medicine (NLM : PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) 及び製品評価技術基盤機構(NITE)データベースの検索結果、米国 EPA の IRIS(Integrated Risk Information System)の検索結果、並びに JECFA モノグラフ内容に基づき、遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 遺伝毒性試験

細菌を用いた 3 つの復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA97、TA98、TA100 及び TA1535 を用いて最高用量 2000µg/plate で行われた試験²⁾、サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 を用いて用量 258µg/plate で行われた試験³⁾、及び用量不明であるが、TA98 及び TA100 を用いて行われた試験⁴⁾) で S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

7 週齢 ICR 系雄マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量 2,000mg/kg 体重/日×2、オリーブ油溶液、強制経口投与)の結果は陰性であった⁵⁾。

チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞を用いた DNA 損傷試験 (最高用量 388mg/ml) においては、用量に依存して DNA の 1 本鎖を切断したが、DNA 架橋はなかった⁶⁾。

2 価の銅イオンの存在下においては、用量に依存して PM2 DNA の 1 本鎖あるいは 2 本鎖の切断がみられ、0.75mM の二塩化銅の存在下で、本物質 0.3~

0.5mM の濃度 (25.8~43.1mg/ml) で高次らせん状の DNA が減少して 2 本鎖切断が増加し、1mM (86.1mg/ml) で 90~98%、3mM (258mg/ml) で高次らせん状 DNA がほとんど消失した⁷⁾。

Rec-assay (枯草菌 H17、M45、最高用量 -S9mix で 178µg/ml、+S9mix で 440µg/ml) で S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁸⁾が、サルモネラ菌 (融合遺伝子 *umuC'-lacZ* を持つプラスミドを含む TA1535、用量 492.6µg/ml、± S9mix) を用いた *umu* 試験では、-S9mix で陰性、+S9mix で擬陽性であった⁹⁾。

ラット及びヒト肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (最高用量 2.58mg/ml) においては、ラット肝細胞では弱い陽性、ヒト肝細胞では陰性であった^{10)・11)}。

チャイニーズ・ハムスター V79 の肺細胞を用いた (前進) 突然変異試験 (最高用量 2.58mg/ml) の結果は陽性を示した¹²⁾。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験 (16µg/ml で 24 時間処理、16 及び 24µg/ml で 48 時間処理) においては陰性であった¹³⁾。

以上の通り、本物質の遺伝毒性試験は、細菌を用いた試験では陰性、動物の培養細胞を用いた試験では陽性とするものと陰性とするものがあるが、十分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験が陰性であることを考慮に入れて総合的に判断すると、本物質は少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与試験

雌雄の SD ラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (0、30、100、300、1,000mg/kg 体重/日、コーンオイル溶液、強制経口投与) において、一般状態、体重推移、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検所見においていずれの群でも被検物質の投与に起因した変化は認められなかった。組織学的検査で 100 mg/kg 体重以上を投与した群の雄及び 300mg/kg 体重以上を投与した群の雌に前胃の扁平上皮細胞のびまん性過形成が用量依存的に見られた¹⁴⁾。この結果から、無毒性量 (NOAEL) は 30mg/kg 体重/日とした。(なお、試験実施施設では、無毒性量 (NOAEL) を雄では 30mg/kg 体重/日、雌では 100mg/kg 体重/日としている。)

(3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では発がん性の評価はされていない。

(4) その他

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

4. 摂取量の推定

本物質の年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定した JECFA の PCTT 法に基づく 1995 年の米国および 2004 年*の欧州における一人一日あ

たりの推定摂取量は、それぞれ 8.8 μg ¹⁵⁾、86.4 μg ¹⁶⁾となる。我が国での推定摂取量は、認可後の追跡調査により算出することが必要であるが、既に認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¹⁷⁾ことから、本物質が我が国で認可された場合の推定摂取量も、8.8 μg から 86.4 μg 程度と想定される。

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それよりも 140 倍ほどであると報告されている¹⁸⁾。

*欧州における 1995 年の摂取量が米国に比べて極端に多く、異常な値であったため、2004 年の調査結果（未公表）を特別に入手し、その値を用いた。

5. 安全マージンの算出

本物質の 90 日間反復投与試験の無毒性量（NOAEL）30mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（8.8～86.4 μg /人/日）を日本人平均体重（50kg）で割ることで算出される推定摂取量（0.000176～0.00172mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 17,400～170,000 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は速やかに生体成分と同一物質に代謝され、これらは最終的に二酸化炭素と水に代謝され、尿中及び呼気中に排泄されることから¹⁹⁾、構造クラス I に分類される¹⁹⁾。

7. JECFA における評価

JECFA においては、1997 年に飽和脂肪族非環式直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、推定摂取量(8.7～3,000 μg /人/日*)はクラス I の摂取許容値(1,800 μg /人/日)を上回るが、完全に生体成分に代謝されることから、香料としての安全性の問題はないとしている¹⁹⁾。

*JECFA における評価に用いられた推定摂取量

8. 「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

本物質の代謝産物は生体成分であり、それらは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ることから、生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。90 日間反復投与試験成績より得られる無毒性量から算出した安全マージン（17,400～170,000）が 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回ること、想定される推定摂取量（8.8～86.4 μg /人/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 μg /人/日）を大幅に下回ること、その他の毒性を懸念される知見が見られなかったこと、香料からの摂取量は自然に食品に含まれるものから摂取する量に比べて著しく少ないと考えられることなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲において安全性の懸念がないと考えられる。

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) NTP Database Search Application, Genetic Toxicity Study Options: Salmonella Study, Completed 1988, Downloaded following URL in Aug. 2006.
http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.studyDetails&study_no=768372&cas_no=110-62-3&endpoint_list=SA
- 3) Florin I. , Rutberg L., Curvall M. and Enzell C.R. (1980) Screening of Tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames test. *Toxicology* . (15), 219-232.
- 4) Sasaki Y. et al.. (1978) Mutagenicity of aldehydes in Salmonella. *Mutation Research*. **54**(2), 251-252.
- 5) バレラルデヒドのマウスを用いた小核試験 (2006) (財)残留農薬研究所 (厚生労働省委託試験)
- 6) Marinari U.M. et al. (1984) DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. *Cell Biochemistry and Function*. **2**, 243-248.
- 7) Becker T.W. et al. (1996) DNA single and double strand breaks induced by aliphatic and aromatic aldehydes in combination with Copper(II). *Free Radical Research*. **24** (5) 325-332.
- 8) Matsui S. et al. (1989) The bacillus subtilis/microsome rec-assay for the detection of DNA damaging substances which may occur in chlorinated and ozonated waters. *Water Science and Technology*. **21**, 875-887.
- 9) Ono Y. et al. (1991) The evaluation of genotoxicity using DNA repairing test for chemicals produced in chlorination and ozonation processes. *Water Science and Technology*. **23**, 329-338.
- 10) Martelli A. et al. (1994) Cytotoxic and genotoxic effects of five n-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutation Research*. **323**(3),121-126.
- 11) Martelli A. et al. (1997) Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *in vivo*. **11**, 189-194.
- 12) Brambilla G. et al. (1989) Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of n-alkanals produced by lipid peroxidation. *Mutagenesis*. **4**(4), 277-279.
- 13) Obe G. et al. (1979) Mutagenic Activity of Aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence*. **4** , 91-94.
- 14) バレラルデヒドのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験 (2004) (財)食品薬品安全センター秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 15) RIFM-FEMA Database. Material Information on Valeraldehyde.

Unpublished.

- 16) Private Communication of European Flavour & Fragrance Association, EU poundage result for n-valeraldehyde and isovaleraldehyde. (Unpublished)
- 17) 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」 日本香料工業会
- 18) Stofberg J. and Grundschober F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. **12**(4), 27-56.
- 19) 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids

(参考資料)

- 1) Summary of data for chemical selection n-Valeraldehyde CAS NO. 110-62-3. NTP Report of Chemical Selection Working Group
- 2) OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 21(18-20, October, 2005), UNEP PUBLICATIONS.

No.	項目	内容
(1)	名称	バレラルデヒド ¹⁾
	一般的名称	Valeraldehyde
	化学名	Pentanal
	CAS番号	110-62-3
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された ¹⁾ 。1997年 第49回JECFA会議にて飽和脂肪族非環式直鎖1級アルコール、アルデヒドおよび酸のグループとして評価され、本物質はクラス I に分類され、クラス I の閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	89
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	3098
	CoE番号	93
	FDA	21 CFR 172.515
	EUレジスター	FL No. 05.005
	使用量データ	67kg(米国), 21,058kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	1,229~6,700,000t(米国), 386,244~2,105,800,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は醗酵、加熱などにより食品に通常に生成する成分であり、種々の食品の香りを再現する際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。
	天然での存在	醗酵によって生成し、酒類や茶葉、パン類などに含有される。また果物、穀類、豆類、乳製品などの香気成分としても存在する。コーヒー、ピーナッツ、紅茶、ビール、ウイスキー、ワイン、チーズ、かつお節、食パン、調理した食肉類、りんご、ぶどう、いちご、トマト、米、大豆、牛乳、バターなどに顕著に認められる ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 4.53ppm、アイスクリーム 4.91ppm、肉製品 0.01ppm、油脂 0.10ppm、ハードキャンディ 54.52ppm、ソフトキャンディ 4.32ppm、ゼリー & プリン 0.82ppm、乳製品 0.50ppm、清涼飲料 1.70ppm、アルコール飲料 1.00ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol. 19, No. 2, pp.151-197. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.