

アセトアルデヒドの概要



CAS 番号 75-07-0

アセトアルデヒドはフルーツ様の香気を有し果実等の食品に天然に含まれている成分であり、(資料 1)、欧米では清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において香りを再現するために添加されている。

1. 遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績

National Library of Medicine (NLM: PubMed, TOXLINE) 及び米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果 (資料 2)、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

多くの遺伝毒性試験が行われている。細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性の結果が報告されている (資料 3)。しかし、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においては、DNA 鎖切断、姉妹染色分体交換試験、げっ歯類を用いる小核試験で陽性の結果の報告がある (資料 4)。一方、生殖細胞の小核試験において陰性との報告もなされている。

In vitro と in vivo で共に陽性となっている姉妹染色分体交換試験は安全性評価における結果の解釈が確定しておらず、これのみをもって安全性を評価すべきではないと考える。しかし、げっ歯類を用いる小核試験の陽性結果は、2カ所の研究機関において独立に評価されたものであり、再現性もあることから無視することはできない。最終的には、がん原性をはじめとする他の毒性情報と共に、アルデヒド類は血漿中での半減期が短く (資料 5)、対応する有機酸 (アセトアルデヒドの場合は酢酸) に速やかに代謝される点、飲酒等により体内に生成する量的な関係等も勘案し、総合的に判断する必要があるものと考えられる。

(2) 反復投与試験

Wistar 系ラット 24 匹を用いた飲水投与による 11 週間の反復投与試験 (0, 120, 500mg/kg bw/日) において、500mg/kg bw/日では肝臓の小胞性脂肪滴変性等が認められたが、120mg/kg bw/日では影響は認められなかった (資料 6)。この結果から、NOAEL は 120mg/kg bw/日と考えられる。

一方、SPF ラット (Cpb:WU; Wistar) を用いた、飲水投与による 4 週間の反復投与試験 (0, 25, 125, 625mg/kg bw/日) において、雄の最高用量群で、腎重量が有意に増加していた。組織学的所見としては、唯一観察された影

響は高用量投与群(625mg/kg bw/日)における、前胃での粘膜肥厚であり、そのうち雌が1例のみ組織学的には、乳頭状過形成を示していた(資料7)。この実験結果から得られる NOAEL は 125mg/kg bw/日と考えられる。なお、JECFA における安全性評価は本試験結果の NOAEL 125 mg/kg bw/日 が採用されている。

(3) 発がん性試験

発がん性については International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) に報告がある。IARC ではラットの吸入試験で鼻粘膜に、ハムスターの吸入試験で喉頭のがんの発生が認められるため、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(資料8)。

SD ラットを用いた飲水投与による一生涯の発がん性試験 (2500・1500・500・250・50 mg/l) において悪性腫瘍の発生率が雌の 50 mg/l 群、雌雄の 2500 mg/l 群で有意に高かった(資料9)。

(4) 催奇形性試験

催奇形性試験に関しては腹腔内投与の結果ではあるが、妊娠 8-15 日(精子発見日=妊娠 1 日)の雌ラットに、50, 75, 100, 150 mg/kg を投与したところ、50 mg/kg 以上の投与群(すべての投与群)で奇形発現及び胚死亡の増加が認められた(資料10)。腹腔内投与が選択されたのは、アセトアルデヒドは経口投与によって腸管から吸収され肝臓を経て全身に分布する間に相当量が代謝され無毒化されるため、アセトアルデヒドの毒作用が検出できないおそれがあったためであると考えられる。アセトアルデヒドのように生体内代謝が速い化合物の場合には、投与ルートによって生物作用の大きさ(時に質も)が大きく変わることが知られており、一般的かつ経験的には、同一の作用を発現するのに静脈内投与での用量を 1 とすると、腹腔内投与はほぼ 1、皮下投与 3~10、経口投与 10~100 の用量が必要と考えられる。これから換算すると、腹腔内投与での 50mg/kg は経口投与での 500~5000mg/kg に相当するものと考えられる。50mg/kg 以上のアセトアルデヒド腹腔内投与の際に、母動物には何らの悪影響は認められておらず、アセトアルデヒドが生体内で極めて迅速に代謝されることを裏付けている。それにもかかわらず、胎児に催奇形的な影響が見られたのは、腹腔内投与の場合、直接血流中に入って全身に循環する部分と、直接子宮壁から胎胞まで拡散的に達する部分があると想定され、経口投与の場合大部分が一旦肝臓を経過する点と比較すると腹腔内投与の場合には胎児への毒性あるいは催奇形性が強調されているためと考えられる。したがって、観察されている脳形成異常は明らかにアセトアルデヒドの影響と考えられるが、腹腔内あるいは静脈内もしくは吸入など速やかに血管内にアセトアルデヒドが分布するような投与形態の際に特有の影響である。このようなことから、腹腔内投与でのアセトアルデヒドの催奇形性試験の成

績を、香料として経口的に摂取されるアセトアルデヒドの、可能性のある毒性を示すものとして扱うことは「適当ではない」と考えられる。

(5) その他の毒性試験

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。

神経毒性に関してはラットを用いたエタノール溶液のタンパク付加体の生成が確認されているが(資料 11)、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となっており、現段階での判断はできない(資料 12)。

(6) NOAEL の評価

以上の成績より、NOAEL は 11 週間反復投与試験の 120mg/kg bw/日 が適当と考えられる。

2. 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した JECFA の PCTT 法に基づく米国および欧州における一人一日あたりの推定摂取量(それぞれ 9,700 μ g、11,000 μ g、資料 5)より、我が国での本物質の推定摂取量も、9,700 μ g ~ 11,000 μ g と考えられる^(注)。なお、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 倍であると報告されている。(資料 13)。

注) 正確には認可後の追跡調査による確認が必要ではあるが、既にわが国で認可されている香料物質に関する推定摂取量と欧米でのそれを比較した結果(資料 14)を考慮すると、欧米の値と同程度と見込まれる。

3. 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無毒性量 (NOAEL) 120mg/kg bw/日と、推定摂取量 (9,700~11,000 μ g/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 (0.194~0.22mg/kg bw/日)と比較し、安全マージン 545~619 が得られる。

4. 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であり、主な代謝産物は酢酸であつて、またそれ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(資料 5)、クラス I に分類される。

5. JECFA における評価

JECFA においては、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、同じくクラス I に分類されている(資料 5)。推定される摂取量 (11,000 μ g/人/日)は、クラス I の摂取許容量 (1,800 μ g/人/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している。

6. 我が国における評価フローに従った総合評価

11 週間反復投与試験に基づく安全マージンが 545~619 であり、推定される摂取量 ($11,000 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラス I の摂取許容値 ($1,800 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を超えている。しかし、生体内でも産生される物質であること、体内で速やかに代謝、排泄されること、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は安全性に懸念がないと考えられる。

アセトアルデヒドは化学反応性物質であるので、濃度が高ければ生体物質と反応することは当然と思われる。したがって高用量（高濃度）では毒性を発揮することが予想され（腹腔内投与で高濃度に投与すれば当然毒性はでると考えられる）、投与条件次第では遺伝毒性を示すこともありうる。実際小核試験において、腹腔内投与であるものの陽性を示している。さらに IARC の評価では、ヒトへの発ガン性を疑わせる物質（Group 2B）として分類されており、また、催奇形性試験においては腹腔内投与において奇形発生および胚死亡が発生する。したがって、使用条件によっては危険性が考えられるので、「使用は禁止」というのは、結論の出し方としては一法であろう。殊に、アセトアルデヒド添加量が多いと指摘されるチューインガムなどによる口腔粘膜からの直接吸収による暴露、新生児、幼児、小児が摂取する食品中からのアセトアルデヒド平均的摂取量の一般成人との異同、体質的に飲酒できないと感じて飲酒しない成人（酵素型の変異個体を含む）が好んで摂取する食品中からのアセトアルデヒド平均的摂取量など、今までに疫学的に考察されていないと考えられる食経験問題は、今後、食品安全の面から考察する必要が有ると思われる。

しかしながら、ここで考慮しなければならないことは、アセトアルデヒドは実際に人間が長年にわたって日常摂取してきた様々な食品に含まれており、これら食品の香りを担う物質であるという点である。化学物質のリスクアセスメントにおいて、動物実験における NOAEL を安全係数でわって許容曝露量を求めるのは、医薬品と異なり、ヒトにおける安全性試験が不可能であるためでもある。一方、アセトアルデヒドの場合は、食品に含まれている程度の量においては、欧米ではもちろん我が国においても長期にわたり摂取されてきており、かつ、欧米では既に香料として汎用されている。しかしながら、アセトアルデヒドを含む食品による健康被害は報告されていない。この事実は、例え大量の摂取（摂取方法）によっては発がん性を示すことを疑わせるものであっても、香料としては使用可能としてよい根拠の一つとなるであろう。ただし、この場合重要なことは、あくまで、香料としての使用

が、食品中のアセトアルデヒドと比較しうる量（濃度）、方法であることが前提となる。

食品としてのアセトアルデヒド摂取量と、香料としての摂取量の比較によると、米国では食品からの摂取量が4倍多いというデータがある（資料13）。さらに個々の食品における濃度を比較すると、物によって大きなばらつきはあるが、香料としての使用量は食品に比べて同等かそれ以下である（資料1と資料2の比較）。

アセトアルデヒドのもう一つの重要な特性は、生体内における中間代謝物であるという事実である。エタノール代謝における生成は別にしても、生体にとって基本的なエネルギー代謝である糖代謝の過程においても少なからず生成しており、曝露は本来避け得ないものである。アセトアルデヒドの生体内生成量については、個人差もあいまって、測定値には大きなばらつきがあるものの、正常人の血中濃度として $0\sim 15\mu\text{M}$ 程度のアセトアルデヒドが検出されるという報告がある（資料15）。香料としてのアセトアルデヒドの濃度は多くて $40\mu\text{M}$ 程度であり、標準的には数 μM 程度である。一方アセトアルデヒドの代謝酵素、アルデヒド脱水素酵素のI型の K_m 値は $30\mu\text{M}$ 程度、II型の K_m 値は $0.3\mu\text{M}$ 程度と、基質濃度が低くとも代謝能を示す。またアセトアルデヒドは、水にも脂にも極めて溶けやすい特性を有しており、膜透過性も高く、蓄積性はない。また、経口摂取の場合、初回通過効果によって大部分が肝臓で代謝され、循環血中に入る量は極めて少ないことが実験的にも示されている（資料6）。したがって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摂取しても、体内アセトアルデヒド濃度が大きく上昇するとは思われない。ただし、アルコール感受性が高いヒトの場合は、II型が欠損していると言われていることから、感受性が低いヒトと比較して血中アルデヒド濃度は上昇しやすい可能性はある。しかし、香料としての使用量である限り、毒性を現すと考えられるような高濃度（数十 mM ）まで、一時的にせよ体内濃度が上昇するとは考えがたい。

これらのことから、アセトアルデヒドを着香の目的で使用される範囲においては安全性に懸念はないと考えられる。

資料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.

資料2 : RIFM/FEMA database Material information on acetaldehyde

資料3 : Dillon, D.M. et. Al., Detection of mutagenicity in Salmonella of some aldehydes and peroxides. Environmental Molecular Mutagenesis 19(suppl. 20), 15.

資料4 : Ozawa, S. et.al. (1994) Acetaldehyde induces micronuclei in

mice administered intraperitoneally. Mammal Mutagenesis. Study Group Community 2(1).

資料 5 : 第 49 回 JECFA WHO Food Additives Series 40

資料 6 : Matysiak-Budnik T. et.al. (1996) Hepatotoxicity and absorption of extrahepatic acetaldehyde in rats. J. Pathology 178(4), 469-474.

資料 7 : Til, H.P. et.al. (1988) Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. Fd. Chem. Toxicol. 26(5), 447-452.

資料 8 : IARC (1999) vol 71, pg 319.

資料 9 : Soffritti, M. et.al. (2002) Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 982, 87-105.

資料 10 : Padmanabhan, R. N. et al. (1983) Studies on the Lethal and Teratogenic Effects of Acetaldehyde in the Rat. Cong. Anom., 23, 13-23

資料 11 : Hamby-Mason, R. et al. (1997) Catalase Mediates Acetaldehyde Formation from Ethanol in Fetal and Neonatal Rat Brain. Alcoholism Clinical and Experimental Research 21(6), 1063-1072.

資料 12 : WHO (1995) Environmental Health Criteria 167.

資料 13 : Stoffberg, J. and Grundschober, F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perf. Flav. 12(4), 27-56.

資料 14 : 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

資料 15 : FUKUNAGA, T. et al. (1993) Problems involved in the determination of endogenous acetaldehyde in human blood. Alcohol. Alcohol. 28, 535-541

No.	項目	内容
(1)	名称	アセトアルデヒド
	一般的名称	Acetaldehyde
	化学名	Acetaldehyde
	CAS番号	75-07-0
	構造式	
(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。1997年 第49回JECFA会議にて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た。本物質はクラス I に分類され、推定摂取量はクラス I の閾値を越えていたが、完全に生体内成分に代謝され、かつそのレベルは生理的範囲を超えないと予測されたためステップA4で安全性に懸念なしと判断された。
	JECFA番号	80
	FEMA GRAS番号	2003
(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	2003
	CoE番号	89
	FDA	21 CFR 182.60
	EULレジスター	FL No. 05.001
	使用量データ	50,800kg(米国)、77,931kg(EU)
	推定食品数量	3,557,317～729,250,000t(米国)、1,900,756～389,655,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はフルーツ様の香気を有する食品に通常に存在する成分であり、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。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	アップル、バナナ、チェリー、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、ベリー、メロン、オニオン、ガーリック、ポテト、チーズ、バター、ヨーグルト、クリーム等、天然界に幅広く存在する。
	米国での食品への使用例	アルコール飲料 24.4ppm、焼き菓子 19.4ppm、ガム 41.0ppm、油脂 0.4ppm、アイスクリーム 17.8ppm、ゼリー&プリン 15.6ppm、グレービーソース 0.2ppm、ハードキャンディ 21.49ppm、マーガリン 0.7ppm、ミート製品 5.53ppm、清涼飲料 22.4ppm、ソフトキャンディ 8.47ppm