

(案)

## 添加物評価書

# プロピオンアルデヒド

2009年2月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	2
○食品安全委員会委員名簿 .....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 .....	2
○要 約 .....	3
I. 評価対象品目の概要 .....	4
1. 用途 .....	4
2. 化学名 .....	4
3. 分子式 .....	4
4. 分子量 .....	4
5. 構造式 .....	4
6. 評価要請の経緯 .....	4
II. 安全性に係る知見の概要 .....	5
1. 反復投与毒性 .....	5
2. 発がん性 .....	5
3. 遺伝毒性 .....	5
4. その他 .....	7
5. 摂取量の推定 .....	7
6. 安全マージンの算出 .....	7
7. 構造クラスに基づく評価 .....	8
8. JECFA における評価 .....	8
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 .....	8
<別紙：香料構造クラス分類（プロピオンアルデヒド）> .....	9
<参照> .....	10

1 <審議の経緯>

2 2008年11月21日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価に  
3 ついて要請（厚生労働省発食安第1120004号）、関係書類  
4 の接受

5 2008年11月27日 第264回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2009年2月2日 第67回添加物専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）

小泉 直子（委員長代理）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

本間 清一

9

10 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島 昭治（座長）

山添 康（座長代理）

石塚 真由美

井上 和秀

今井田 克己

梅村 隆志

江馬 眞

久保田 紀久枝

頭金 正博

中江 大

中島 恵美

林 眞

三森 国敏

吉池 信男

<参考人>

森田 明美

11

12

13

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31

## 要 約

食品の香料に使用される添加物「プロピオンアルデヒド」(CAS 番号 : 123-38-6) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。 評価に供した試験成績は、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖毒性に関するものである。

## 1 I. 評価対象品目の概要

### 2 1. 用途

3 香料

### 5 2. 化学名（参照 2）

6 和名：プロピオンアルデヒド

7 英名：Propionaldehyde

8 CAS 番号：123-38-6

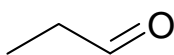
### 10 3. 分子式（参照 2）

11  $C_3H_6O$

### 13 4. 分子量（参照 2）

14 58.08

### 16 5. 構造式（参照 2）



### 19 6. 評価要請の経緯

20 プロピオンアルデヒドは、発酵、加熱等により生成し、酒類等に含まれるほか、  
21 果実、乳製品等に天然に存在する成分である（参照 1）。欧米では焼き菓子、ゼリ  
22 ー、清涼飲料、アルコール飲料、冷凍乳製品、ゼラチン・プリン類、ソフト・キ  
23 ャンディー類等、様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添  
24 加されている（参照 2）。

25 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承  
26 事項に従い、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全  
27 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米国及び欧  
28 州連合（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  
29 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、主体的に  
30 指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、香料の成分として、プロ  
31 ピオンアルデヒドについて評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本  
32 法に基づき、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。

33 なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に  
34 関する指針について」（平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知）  
35 にはよらず「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  
36 き資料の整理を行っている。（参照 28）

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

### 2 1. 反復投与毒性

3 5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）への強制経口投与による90日間反復  
4 投与毒性試験（0、1、10、100、1,000 mg/kg 体重/日）において、1,000 mg/kg  
5 投与群の雌に投与期間を通じて体重の低値がみられた。臓器重量に関しては、  
6 1,000mg/kg 投与群の雄で胸腺の重量及び比重量の有意な低値、雌においても減  
7 少傾向が認められた。また、雌の下垂体比重量の有意な高値がみられた。尿検査、  
8 剖検及び病理組織学的検査から、雌雄の最高用量群において、食道から空腸にわ  
9 たって壊死／潰瘍、細胞浸潤、出血等の変化が認められ、消化管への強い傷害性  
10 が観察された。雄の最高用量群では、精母細胞の変性、精巣の生殖細胞の減少等  
11 の生殖器への影響が認められ、また、摂水量及び尿量の高値並びに尿 pH の低値  
12 を伴う尿細管上皮細胞の変性、壊死、好塩基性化等の変化が観察され、雌におい  
13 ても尿 pH の低値、比重量の増加が観察され、腎臓への影響も認められた。胸腺  
14 の重量低下については、病理組織学的検査において最高用量群の雌雄ともに萎縮  
15 がみられたが、消化管傷害によるストレス性の二次的な変化の可能性が考えられ  
16 た。また、雌の下垂体比重量増加については、病理組織学的検査において変化は  
17 みられず、毒性学的意義は不明であった。

18 これら以外の全ての投与群の一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的  
19 検査及び眼科的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。こ  
20 れらの結果より、NOAELは100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照3）

### 22 2. 発がん性

23 発がん性試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research  
24 on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental  
25 Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)) による発がん  
26 性評価も行われていない。

### 28 3. 遺伝毒性

29 遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験を以下にまと  
30 めた。

31 細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535 及  
32 び TA1537）を用いた復帰突然変異試験では、0.1～10 mg/plate の用量で陰性の結  
33 果が報告されている。膜透過性に係る遺伝子が野生型の変異株 TA1950、TA1952、  
34 TA1534 を用いた試験では、TA1534 のみ代謝活性化系非存在下の用量 20 mM  
35 （1.16 mg/plate）以上で陽性とされたが、膜透過性が高く被験物質を細胞内によ  
36 り多く取り込みうると考えられる TA98 等が陰性であった前述の試験結果と矛盾  
37 していた。（参照4、5、6、7、8）

38 チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞（V79細胞）を用いた前進突然変異

1 試験（最高濃度 90 mM (5.2mg/mL)）で陽性、V79 細胞を用いた試験（1 μM  
2 (0.000058 mg/mL)）では陰性の結果が報告されている。（参照 16、17）

3 チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO-k1 細胞）を用いた DNA  
4 損傷試験（最高濃度 4.5 mM (0.26 mg/mL)）においては、用量依存的に DNA  
5 の 1 本鎖の切断が認められたが、DNA-DNA 架橋は認められないとされている。  
6 （参照 11）

7 大腸菌 (*Escherichia. coli* HB101) 由来のプラスミド (pUC13) DNA と子  
8 牛の胸腺ヒストンを用いた DNA-タンパク質架橋形成試験（最高濃度 250 mM  
9 (15 mg/mL)）では、1 架橋形成当たりに必要な濃度は 294mM (17mg/mL) と  
10 推定されており（参照 13）、EB ウイルスによる形質転換後のヒト Burkitt リン  
11 パ腫細胞を用いた DNA - タンパク質架橋試験（最高濃度 75 mM (4.4 mg/mL)）  
12 では、細胞毒性のみられた最高用量群においてのみ弱い架橋形成が認められたと  
13 されている（参照 12）。

14 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験（最高濃度 100 mM (5.8 mg/mL)）では、雄の  
15 ラット肝細胞を用いた試験、ヒト肝細胞を用いた試験とも陰性であったとされて  
16 いる。（参照 14、15）

17 チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた姉妹染色  
18 分体交換 (SCE) 試験（最高濃度 0.5 mg/mL）では代謝活性化の有無に関わらず  
19 陽性であったが（参照 18）、ヒトリンパ球を用いた試験（0.002% (0.016 mg/mL)  
20 で 24 時間及び 48 時間処理、0.003% (0.024 mg/mL) で 48 時間処理）において  
21 は陰性の結果が報告されている（参照 19）。

22 CHO 細胞、チャイニーズ・ハムスター胚二倍体細胞 (CHED 細胞) を用いた  
23 染色体異常試験（最高濃度 1.6 mg/mL）では、代謝活性化の有無に関わらずい  
24 ずれも陽性とされている。（参照 9、10）

25 7 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与（オリーブ油）に  
26 による GLP 下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 2,000 mg/kg 体重/日）  
27 では陰性の結果が報告されている。（参照 21）

28  
29 以上の結果から、TA1534を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られて  
30 いるが、①10 mMでは陰性にも関わらず、2倍の濃度でしかない20 mM又はそれ  
31 以上の濃度で極端に顕著な陽性が認められており、②TA1534と同様のフレーム  
32 シフト型の変異を検出する株として通常用いられ、TA1534と比べて一般に化学  
33 物質の膜透過性がより高いと考えられるTA98を用いた場合には10 mg/plateまで  
34 陰性の結果であった。よって、TA1534で陽性が得られたメカニズムについては  
35 疑問が残り、これをもって復帰突然変異試験結果が陽性であるとは判断できない。  
36 また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験等で陽性の結果が得られているも  
37 のの、現行ガイドラインの限界用量である2,000 mg/kg体重/日まで試験されたマ  
38 ウス *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。ラット肝細胞及びヒト肝細胞を用い

1 た*in vitro*不定期DNA合成 (UDS) 試験はいずれも陰性であった。したがって、  
2 本物質には、少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとつ  
3 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。

#### 4 5 4. その他

6 内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

7 CD ラット (各群雌雄各 15 匹) を用いて GLP 下で行われた吸入による反復投  
8 与・生殖毒性併合試験 (0、150、750、1,500 ppm、P 雄は 52 日間、P 雌は交配  
9 14 日前から妊娠 20 日までの最長 48 日間、6 時間/日、7 日/週暴露。その後 P  
10 雌は自然分娩から F1 出生後 4 日目まで F1 とともに暴露させず。)について、EPA  
11 がピアレビューを行っている。P 雌では、暴露第 1 週の 750 ppm 及び 1,500 ppm  
12 暴露群並びに妊娠前半の 1,500 ppm 暴露群で体重増加抑制がみられ、妊娠期間中  
13 の 1,500 ppm 暴露群で摂餌量の減少が認められた。P 雄では、1,500 ppm 投与群  
14 でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の上昇、単球数及び赤血球数の増加が  
15 認められたが、これらは脱水状態を示唆するものとされた。P 雌雄においてみら  
16 れた鼻腔の病変の程度は、150ppm 投与群において軽微、750ppm 投与群におい  
17 て軽度～中等度、1,500ppm 投与群において中等度～重度と用量に応じて増加し  
18 ていた。親が 1,500ppm 暴露群の F1 では、生後 4 日間における体重増加の有意  
19 な抑制がみられたが、観察期間が短いこと等から生物学的重要性はないものとさ  
20 れた。これらの結果より、LOAELは 150ppm (360mg/m<sup>3</sup>) とされている。

21 本試験は経口投与による試験成績ではないことから、食品健康影響評価には用  
22 いなかった。(参照 5、22、23)

#### 23 24 5. 摂取量の推定

25 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  
26 する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国  
27 及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 230、330 µg である  
28 (参照 2、24)。正確には、指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、  
29 既に指定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であるとの情  
30 報があることから (参照 25)、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 230 から  
31 330 µg の範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成  
32 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約 460 倍であると報  
33 告されている (参照 26)。

#### 34 35 6. 安全マージンの算出

36 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 100 mg/kg 体重/日と、想定される  
37 推定摂取量 (230～330 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取  
38 量 (0.0046～0.0066 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 15,000～22,000



1  が得られる。

2

3

### 7. 構造クラスに基づく評価

4

本物質は構造クラス I に分類される。本物質は、アルデヒドデヒドロゲナーゼによりプロピオン酸に代謝され、プロピオン酸は脂肪酸の代謝経路に入り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と考えられる。

5

6

(参照 5、25、27)

7

8

### 8. JECFA における評価

10

JECFA は、本物質を飽和脂肪族非環式直鎖状 1 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し、推定摂取量 (230~330 µg /人/日) は、構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg /人/日) を下回るため、本物質の香料としての安全性に問題はないとしている。(参照 24)

11

12

13

14

15

### 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

16

本物質の遺伝毒性試験において、TA1534 株を用いた復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、そのメカニズムについては疑問が残り、これをもって復帰突然変異試験結果が陽性であるとは判断できない。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験等で陽性の結果が得られているものの、現行ガイドラインの限界用量である 2,000 mg/kg 体重/日まで試験されたマウス *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。したがって、本物質には、少なくとも香料として用いられる用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

17

18

19

20

21

22

23

また、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 (参照 28) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (15,000~22,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (230~330 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回る。

24

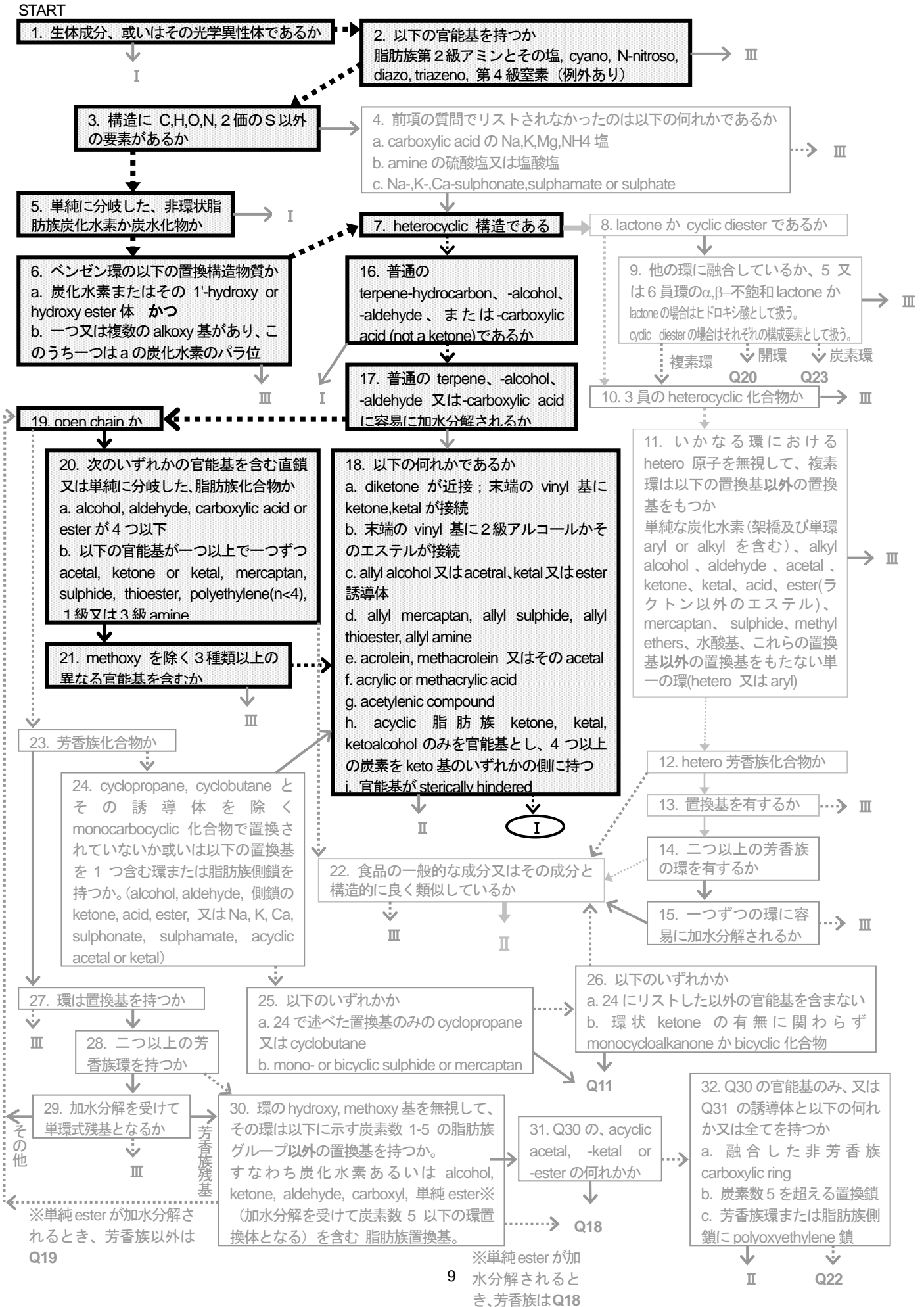
25

26

27

# 香料構造クラス分類 (プロピオンアルデヒド)

YES : —→ , NO : .....→



9 ※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

- 1 <参照>  
2 1 TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk  
3 Onderzoek) Nutrition and Food Research Institute. Volatile compounds in  
4 food, qualitative and quantitative data, seventh edition. (1996) .
- 5 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor  
6 and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in 2008) (未公  
7 表)
- 8 3 (株) ボゾリサーチセンター. 平成 15 年度食品・添加物等規格基準に関する  
9 試験検査等 ラットによるプロパナールの 90 日間反復強制経口投与毒性試験  
10 (厚生労働省委託試験) (2004)
- 11 4 Sampson, E.M. and Bobik, T.A. Microcompartments for B<sub>12</sub>-dependent  
12 1,2-propanediol degradation provide protection from DNA and cellular  
13 damage by a reactive metabolic intermediate. (2008) *J. Bacteriology* 190:  
14 2966-2971.
- 15 5 U.S. EPA. Toxicological review of propionaldehyde (CAS 123-38-6) in  
16 support of summary information on the integrated risk information system  
17 (IRIS) (September, 2008) .
- 18 6 Aeschbacher H.U., Wolleb U., Loeliger J., Spadone J.C. and Liardon R.  
19 Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee.  
20 (1989) *Food Chemistry and Toxicology*. 27(4): 227-232.
- 21 7 Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B. and Zeiger  
22 E.(1986) Salmonella mutagenicity tests: II. results from the testing of 270  
23 chemicals. *Environmental Mutagenesis* 8(Supplement 7) : 1-119.
- 24 8 Dillon D., Combes R. and Zeiger E. (1998) The effectiveness of *Salmonella*  
25 strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some  
26 aldehydes and peroxides. *Mutagenesis*. 13(1) :19-26.
- 27 9 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009) .
- 28 10 Furnus C.C., Ulrich M.A., Terreros M.C. and Dulout F.N. The induction of  
29 aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and  
30 chloral hydrate. (1990) *Mutagenesis*. 5(4): 323-326.
- 31 11 Marinari U.M., Ferro M., Sciaba L., Finollo R., Bassi A.M. and Brambilla  
32 G. DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese  
33 hamster ovary cells. (1984) *Cell Biochemistry and Function* 2: 243-248.
- 34 12 Costa M., Zhitkovich A. DNA-protein cross-links produced by various  
35 chemicals in cultured human lymphoma cells, *Journal of Toxicology and*  
36 *Environmental Health*, (1997) 50, 433-449.
- 37 13 Kuykendall J.R., Bogdanffy M.S. (1992) Efficiency of DNA-histone  
38 crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro.  
39 *Mutation Research*. 283: 131-136.

- 1 14 Martelli A., Canonero R., Cavanna M., Ceradelli M. and Marinari U.M.  
2 Cytotoxic and genotoxic effects of five *n*-alkanals in primary cultures of rat  
3 and human hepatocytes. (1994) *Mutation Research*. **323**(3): 121-126.
- 4 15 Martelli A. Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity  
5 assessment. (1997) *In Vivo*. **11**: 189-194.
- 6 16 Brambilla G., Cajelli E., Canonero R., Martelli A. and Marinari U.M.  
7 Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of *n*-alkanals produced by lipid  
8 peroxidation. (1989) *Mutagenesis*. **4**(4): 277-279.
- 9 17 Smith R.A., Cohen S.M. and Lawson T.A. Acrolein mutagenicity in the V79  
10 assay. (1990) *Carcinogenesis*. **11**(3): 497-498.
- 11 18 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009) .
- 12 19 Obe G. and Beek B. Mutagenic activity of aldehydes. (1979) *Drug and*  
13 *Alcohol Dependence*. **4**: 91-94.
- 14 20 Seoane A.I. and Dulout F.N. Use of the Anaphase-telophase test to detect  
15 aneugenic compounds: effects of propionaldehyde and cadmium chloride.  
16 (1994) *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*.  
17 **53**:924-929.
- 18 21 (財)残留農薬研究所. 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査  
19 等について プロパナールのマウスを用いた小核試験 (厚生労働省委託試験)  
20 (2006)
- 21 22 European Chemicals Bureau. IUCLID Dataset, propionaldehyde, Year  
22 2000 CD-ROM edition.
- 23 23 OECD. SIDS (Draft) Initial Assessment Report for SIAM 3, Williamsburg,  
24 Virginia, 13-15 February 1995.
- 25 24 WHO. Food Additives Series 40, saturated aliphatic acyclic linear primary  
26 alcohols, aldehydes, and acids. (Report of 49th JECFA meeting (1998)).  
27 参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>
- 28 25 新村嘉也 (日本香料工業会). 平成 14 年度厚生労働科学研究「食品用香料及  
29 び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究(日本における食品香料化合物  
30 の使用量実態調査)」報告書.
- 31 26 Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food  
32 predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. **12**(4):  
33 27-56.
- 34 27 プロピオンアルデヒドの構造クラス (要請者作成資料)
- 35 28 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法  
36 について (最終報告・再訂正版) (平成15年11月4日)