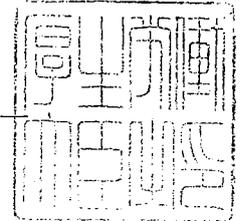


厚生労働省発食安第0421006号  
平成21年4月21日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. プロピオンアルデヒドの添加物としての指定の可否について
2. プロピオンアルデヒドの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

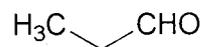


## プロピオンアルデヒドの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

1. 品目名：プロピオンアルデヒド  
Propionaldehyde、Propanal  
〔CAS 番号：123-38-6〕

## 2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：



## 3. 用途

香料

## 4. 概要及び諸外国での使用状況

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、果実、乳製品等に天然に存在する成分である。欧米では焼菓子、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加されている。

## 5. 食品安全委員会における評議結果

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 20 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1120004 号により食品安全委員会あて意見を求めたプロピオンアルデヒドに係る食品健康影響評価については、平成 21 年 2 月 2 日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成 21 年 4 月 2 日付けで通知されている。

評価結果：プロピオンアルデヒドは、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。

## 6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

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 (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国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  $\mu\text{g}$  である。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、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報があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 230 から 330  $\mu\text{g}$  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 倍であると報告されている。

## 7. 新規指定について

プロピオンアルデヒドを食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

### (使用基準案)

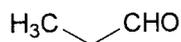
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

### (成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

プロピオンアルデヒド (案)

Propionaldehyde



$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$

分子量 58.08

Propanal [123-38-6]

含 量 本品は、プロピオンアルデヒド ( $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ) 97.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.360 \sim 1.380$

(2) 比重  $d_4^{25} = 0.796 \sim 0.814$

(3) 酸価 5.0 以下 (香料試験法)

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法により次の操作条件で定量する。なお、検液注入後、0~60 分の間に見えるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対するプロピオンアルデヒドのピーク面積百分率を求め、含量とする。

操作条件

検出器 水素炎イオン化検出器又は熱伝導度検出器

カラム 内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサン又はポリエチレングリコールを 0.25~1 $\mu$ m の厚さで被覆したもの。

カラム温度 50°C で 5 分間保持し、その後毎分 5°C で昇温し、230°C に到達後、19 分間保持する。

注入口温度 125~175°C

検出器温度 250~300°C

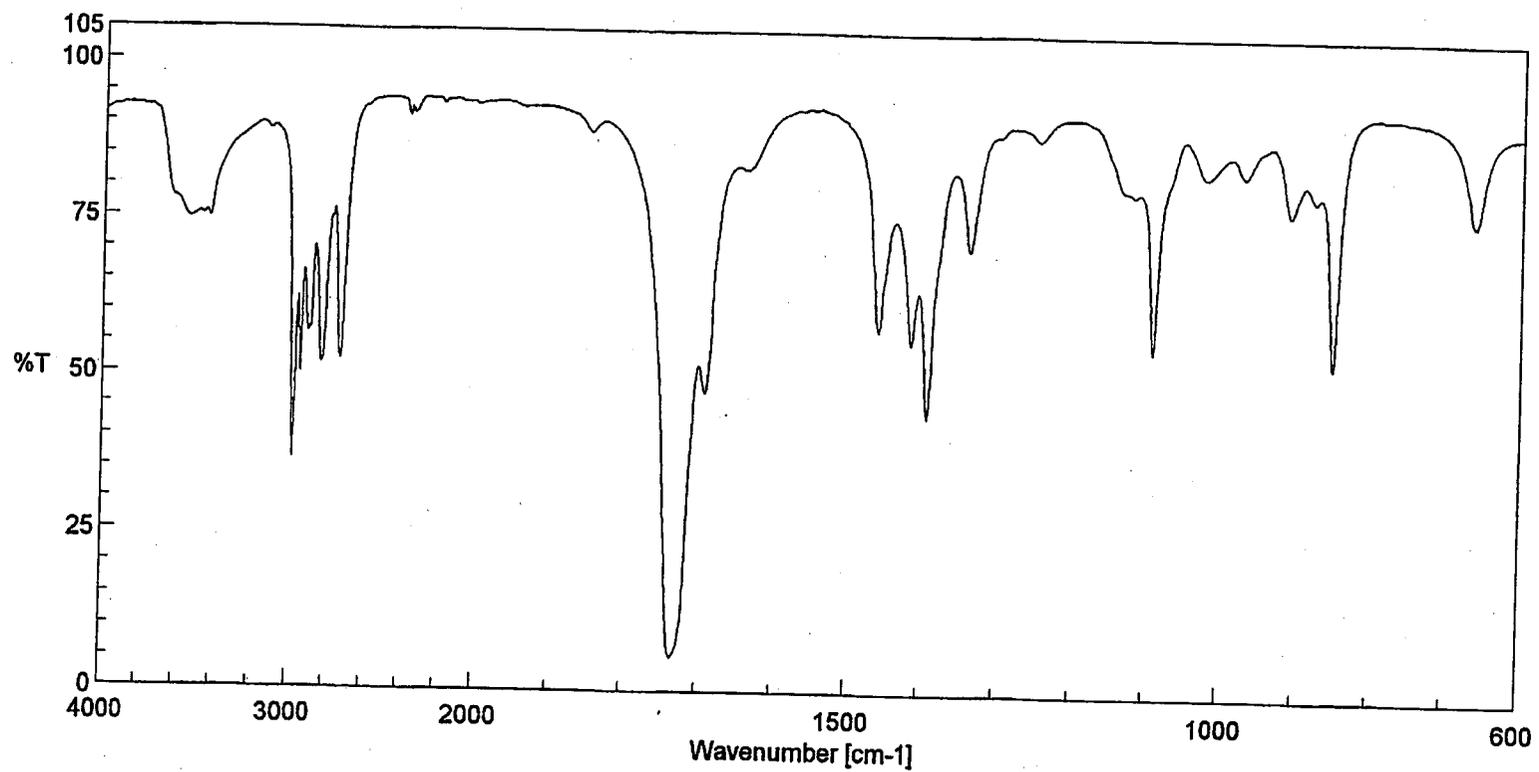
注入方式 スプリット (30 : 1~250 : 1)。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス ヘリウム又は窒素

流量 被検成分のピークが 5~10 分の間に見えるように調整する。

# 参照赤外吸収スペクトル

プロピオンアルデヒド



## プロピオンアルデヒドに係る成分規格等の設定根拠

## 含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「97.0%以上」とした。

## 性状

JECFA は「鋭い刺激性の香気の無色の流動性の液体」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

## 確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

## 純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は規格値を「1.360~1.380 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.360~1.380 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は規格値を「0.800~0.805 (25/25℃)」としている。市販品 9 社 22 製品を分析した結果、0.796~0.814 (25/25℃)、平均 0.806 であった。一方、プロピオン酸の比重は、0.990~0.994 (JECFA) であり、プロピオンアルデヒドトリマーの比重は 1.011 (25/25℃) であったことから、これらの化合物が増えることにより、比重は大きくなるものと考えられた。そこで、本規格案では、市販品の実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.796 \sim 0.814$ 」とした。
- (3) 酸価 JECFA は規格値を「5.0 以下」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「5.0 以下」とした。

## 定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。しかしながら、プロピオンアルデヒド (沸点 49℃) は、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により試験を行うと、保持時間の関係から、不純物であるプロピオン酸、プロピオンアルデヒドトリマーを測定できない可能性が懸念される。故に、「検液注入後、0~60 分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を 100 とし、それに対するプロピオンアルデヒドのピーク面積百分率を求め、含量とする」とした。また、操作条件(2)を基に、移動相の流量を「被検成分のピークが 5~10 分間に現れるように調整する」と変更するとともに、カラム温度を「50℃で 5 分間保持し、その後毎分 5℃で、230℃

に到達後、19 分間保持する」と変更することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

#### 溶解性

JECFA は「溶解性：アルコール、エーテル、水に溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として酸価、含量を規定しており、「溶解性」等の必要性は低いいため、採用しないこととした。

なお、実際には、アルコール、エーテル、水に極めて溶けやすい。

#### 沸点、蒸留範囲

JECFA は沸点の規格を「49℃」としている。また、蒸留範囲を 46～50℃としている。しかしながら、一般に香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点および蒸留範囲は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点および蒸留範囲に係る規格を採用しないこととした。

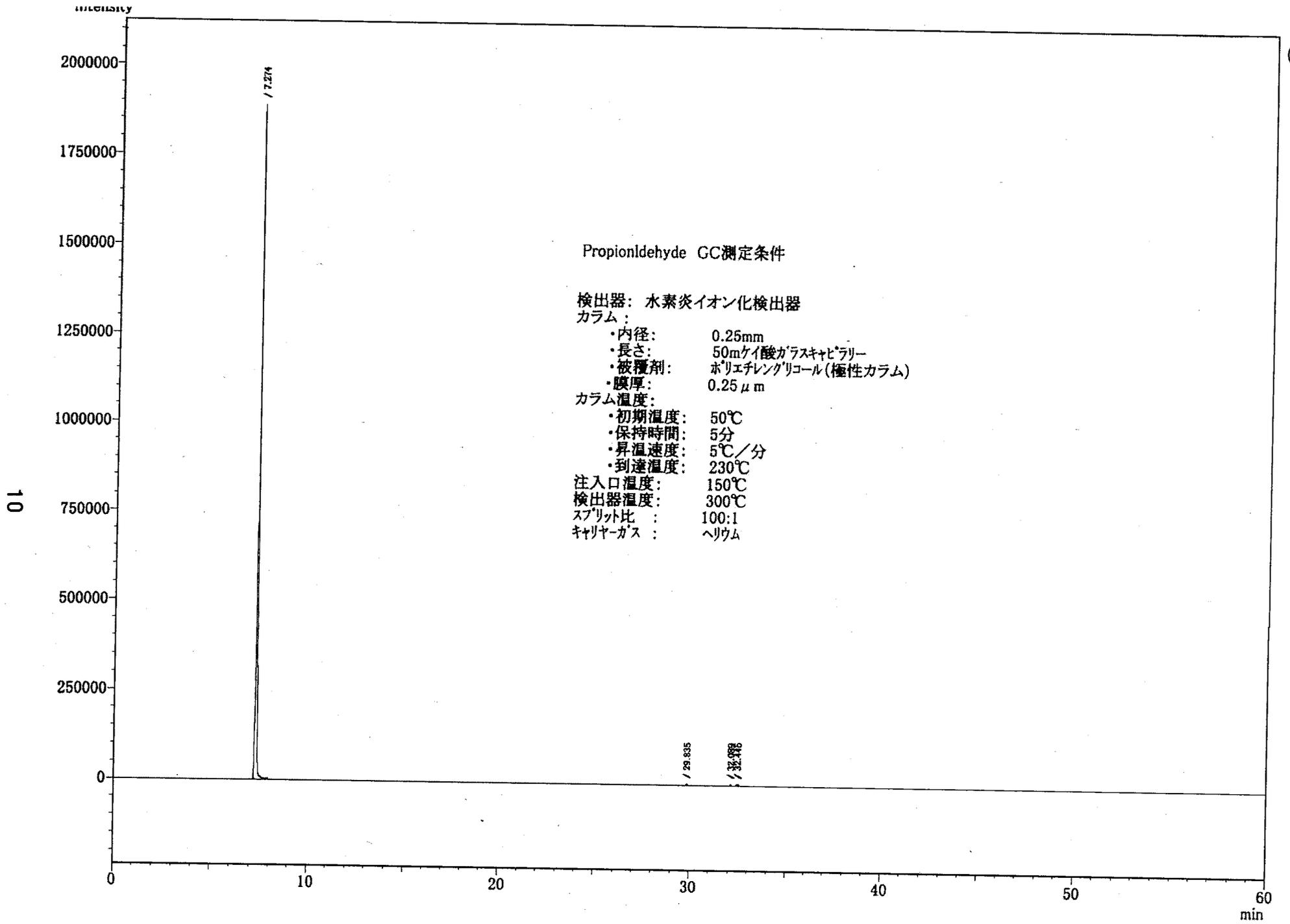
#### 水分

JECFA には水分含量 (2.5%以下) の規定がある。本品は蒸留精製され製造過程で生じる水は十分除去されていること、また水分含量は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では「水分」に係る規格を設定しないこととした。

香料「プロピオンアルデヒド」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		97.0%以上	97%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless, mobile liquid/sharp, pungent odour
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.360~1.380(20℃)	1.360~1.380(20℃)
	比重	0.796~0.814(25/25℃)	0.800~0.805(25/25℃)
	酸価	5.0以下	5.0以下
沸点		(設定せず)	49℃
溶解性		(設定せず)	アルコール、エーテル、水に溶ける
蒸留範囲		(設定せず)	46~50℃
水分		(設定せず)	2.5%以下
定量法		GC法(特定)	GC法

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成20年11月20日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成20年11月27日	第264回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成21年2月2日	第67回食品安全委員会添加物専門調査会
平成21年2月19日 ～平成21年3月20日	第274回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成21年4月2日	第280回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成21年4月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年4月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会（平成21年4月現在）

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	元国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部
村田 容常	お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
若林 敬二※	国立がんセンター研究所 所長

※部会長



府 食 第 3 1 1 号  
平 成 2 1 年 4 月 2 日

厚生労働大臣

舛添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年11月20日付け厚生労働省発食安第1120004号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプロピオン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は別添のとおりです。

記

プロピオンアルデヒドは、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。

# 添加物評価書

## プロピオンアルデヒド

2009年4月

食品安全委員会

## 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
III. 食品健康影響評価.....	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

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安第1120004号）、関係書類の接受

2008年11月27日 第264回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年2月2日 第67回添加物専門調査会

2009年2月19日 第274回食品安全委員会（報告）

2009年2月19日より2009年3月20日 国民からの御意見・情報の募集

2009年4月1日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2009年4月2日 第280回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<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

<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

## 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。

本物質には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、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。また、食品安全委員会として、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  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) を下回ることを確認した。

プロピオンアルデヒドは、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。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 化学名 (参照 1)

和名：プロピオンアルデヒド

英名：Propionaldehyde、Propanal

CAS 番号：123-38-6

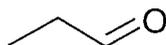
### 3. 分子式 (参照 1)

$C_3H_6O$

### 4. 分子量 (参照 1)

58.08

### 5. 構造式 (参照 1)



### 6. 評価要請の経緯

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、果実、乳製品等に天然に存在する成分である (参照 2)。欧米では焼菓子、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加されている (参照 1)。

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。

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) 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」に基づき資料の整理を行っている。(参照 3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

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 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、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、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が観察された。雄の最高用量群では、精巣の精細胞の減少と精母細胞の変性等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みられず、毒性学的意義は不明であった。

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。

これらの結果より、NOAELは100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照4）

### 2. 発がん性

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

### 3. 遺伝毒性

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めた。

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA104、TA1535及び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、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（1.16 mg/mL）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り多く取り込みうると考えられるTA98等で陰性であった前述の試験結果と矛盾していた。（参照5、6、7、8、9）

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

試験（最高濃度 90 mM (5.2 mg/mL)）で陽性、V79 細胞を用いた試験（1  $\mu$ M (0.000058 mg/mL)）では陰性の結果が報告されている。（参照 10、11）

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 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 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。（参照 12）

大腸菌 (*Escherichia coli* HB101) 由来のプラスミド (pUC13) DNA と子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 (15 mg/mL)）では、1 架橋形成当たりに必要な濃度は 294 mM (17 mg/mL) と推定されており（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)）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されている（参照 14）。

不定期 DNA 合成 (UDS) 試験（最高濃度 100 mM (5.8 mg/mL)）では、雄の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いる。（参照 15、16）

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陽性であったが（参照 17）、ヒトリンパ球を用いた試験（0.002% (0.016 mg/mL) で 24 時間及び 48 時間処理、0.003% (0.024 mg/mL) で 48 時間処理）においては陰性の結果が報告されている（参照 18）。

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ずれも陽性とされている。（参照 19、20）

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）では陰性の結果が報告されている。（参照 21）

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を用いた場合には約70 mM (10 mg/plate) まで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。ラット肝細胞及

びヒト肝細胞を用いたUDS試験はいずれも陰性であった。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。

#### 4. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

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与・生殖毒性併合試験（0、150、750、1,500 ppm、親動物の雄は52日間、雌は交配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。その後雌は児分娩後4日まで児動物とともに暴露させず。）について、EPAがピアレビューを行い、以下のように評価している。

親動物の雌では、暴露第1週の750 ppm及び1,500 ppm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、妊娠期間中の1,500 ppm暴露群で摂餌量の減少が認められた。親動物の雄では、1,500 ppm暴露群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。親動物の雌雄においてみられた鼻腔の病変の程度は、150 ppm暴露群において軽微、750 ppm暴露群において軽度～中等度、1,500 ppm暴露群において中等度～重度と用量に応じて増加していた。親動物が1,500 ppm暴露群の児動物では、生後4日間における体重増加の有意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意義はないものとされた。これらの結果より、LOAELは150 ppm（360 mg/m<sup>3</sup>）とされている。

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いなかった。（参照6、22、23）

#### 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（Per Capita intake Times Ten）法による1995年の米国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（参照1、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、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倍であると報告されている（参照26）。

#### 6. 安全マージンの算出

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

量 (0.0046~0.0066 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 15,000~22,000 が得られる。

#### 7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス I に分類される。本物質は、アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 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。(参照 6、25、27)

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 ALDH2 の活性が消失しているヒトが多いことが知られている。ALDH2 の活性消失により、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、少なくとも香料として用いられる低用量域では、別の代謝経路が補完的に働くものと考えられる。(参照 6、28、29、30)

#### 8. JECFA における評価

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)

### III. 食品健康影響評価

本物質の遺伝毒性試験において、TA1534 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低用量域では、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。

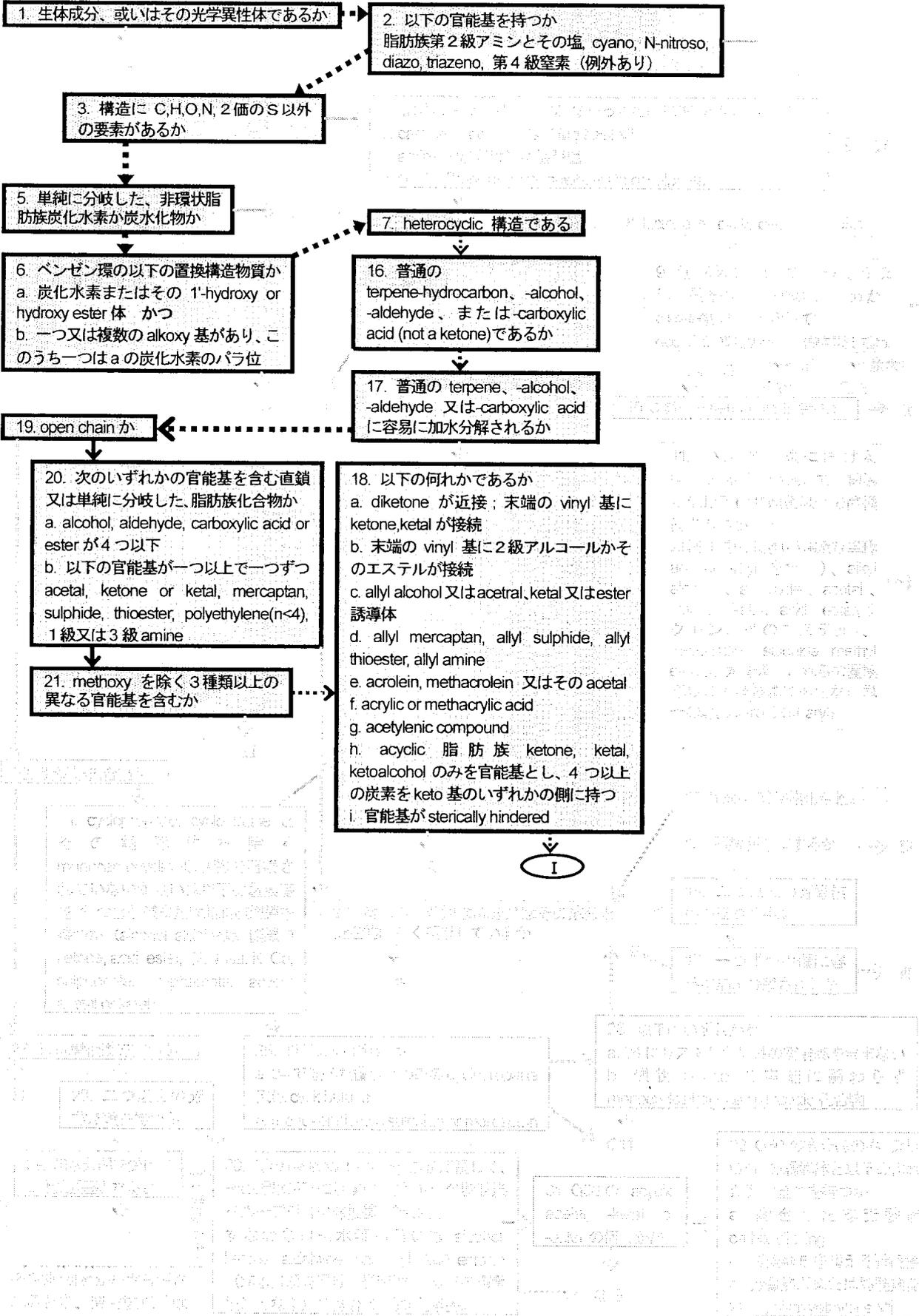
また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法 (参照 3) により、構造クラス I に分類され、安全マージン (15,000~22,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ、想定される推定摂取量 (230~330 µg/人/日) が構造クラス I の摂取許容値 (1,800 µg/人/日) を下回ることを確認した。

プロピオンアルデヒドは、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。

# 香料構造クラス分類 (プロピオンアルデヒド)

YES : —→ , NO : .....→

START



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in 2008) (未公表)
- 2 TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek) Nutrition and Food Research Institute: Volatile compounds in food, qualitative and quantitative data, seventh edition; 1996
- 3 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について(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)
- 4 (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(厚生労働省委託試験)。2004
- 5 Sampson EM and Bobik TA: Microcompartments for B<sub>12</sub>-dependent 1,2-propanediol degradation provide protection from DNA and cellular damage by a reactive metabolic intermediate. J Bacteriology 2008; 190: 2966-2971
- 6 U.S. EPA: Toxicological review of propionaldehyde (CAS 123-38-6) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS); 2008
- 7 Aeschbacher HU, Wolleb U, Loeliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chemistry and Toxicology 1989; 27(4): 227-232
- 8 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B and Zeiger E: Salmonella mutagenicity tests: II results from the testing of 270 chemicals. Environmental Mutagenesis 1986; 8(Supplement 7): 1-119
- 9 Dillon D, Combes R and Zeiger E: The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102 and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. Mutagenesis 1998; 13(1):19-26
- 10 Brambilla G, Cajelli E, Canonero R, Martelli A and Marinari UM: Mutagenicity in V79 Chinese hamster cells of *n*-alkanals produced by lipid peroxidation. Mutagenesis 1989; 4(4): 277-279
- 11 Smith RA, Cohen SM and Lawson TA: Acrolein mutagenicity in the V79 assay. Carcinogenesis 1990; 11(3): 497-498
- 12 Marinari UM, Ferro M, Sciaba L, Finollo R, Bassi AM and Brambilla G: DNA-damaging activity of biotic and xenobiotic aldehydes in Chinese hamster ovary cells. Cell Biochemistry and Function 1984; 2: 243-248
- 13 Kuykendall JR and Bogdanffy MS: Efficiency of DNA-histone crosslinking induced by saturated and unsaturated aldehydes in vitro. Mutation Research 1992; 283: 131-136

- 14 Costa M and Zhitkovich A: DNA-protein cross-links produced by various chemicals in cultured human lymphoma cells. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1997; 50: 433-449
- 15 Martelli A, Canonero R, Cavanna M, Ceradelli M and Marinari UM: Cytotoxic and genotoxic effects of five *n*-alkanals in primary cultures of rat and human hepatocytes. *Mutation Research* 1994; 323(3): 121-126
- 16 Martelli A: Primary human and rat hepatocytes in genotoxicity assessment. *In Vivo* 1997; 11: 189-194
- 17 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009)
- 18 Obe G and Beek B: Mutagenic activity of aldehydes. *Drug and Alcohol Dependence* 1979; 4: 91-94
- 19 National Toxicology Program website (accessed in January, 2009)
- 20 Furnus CC, Ulrich MA, Terreros MC and Dulout FN: The induction of aneuploidy in cultured Chinese hamster cells by propionaldehyde and chloral hydrate. *Mutagenesis* 1990; 5(4): 323-326
- 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)。2006
- 22 European Chemicals Bureau: IUCLID Dataset, propionaldehyde, year 2000 CD-ROM edition
- 23 OECD: SIDS (Draft) Initial Assessment Report for SIAM 3, Williamsburg, Virginia, 13-15 February 1995
- 24 WHO: Food Additives Series 40, saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes, and acids. (report of 49th JECFA meeting (1998))  
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v040je10.htm>
- 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の使用量実態調査)」報告書
- 26 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 27 プロピオンアルデヒドの構造クラス (要請者作成資料)
- 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
- 29 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

- 30 Wang RS, Nakajima T, Kawamoto T, et al.: Effects of Aldehyde dehydrogenase-2 genetic polymorphisms on metabolism of structurally different aldehydes in human liver. *Drug Metab Dispos* 2002; 30(1): 69-73