

項目	内容
名称	アセトアルデヒド
一般的名称	Acetaldehyde
英名	Acetaldehyde Ethanal
CAS番号	75-07-0
指定日	平成18年5月16日 官報
消費者庁*	—
厚生労働省*	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 平成17年9月8日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会 平成17年6月23日 アセトアルデヒドは、官報告示後に事務連絡により一部の規格値が訂正されています
食品安全委員会	第104回 食品安全委員会 平成17年7月21日 評価書と文 英文 第20回 添加物専門調査会 平成17年4月13日 第18回 添加物専門調査会 平成17年2月23日 第8回 添加物専門調査会 平成16年4月27日 第7回 添加物専門調査会 平成16年4月9日 第5回 添加物専門調査会 平成16年3月3日
JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXSPANにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された <sup>1)</sup> 。 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 <sup>2)</sup> 。
JECFA番号	80
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
EUレジスター	FL No. 05.001
使用量データ	145,850kg(米国)、77,931kg(EU) <sup>3)</sup>
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。
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 <sup>4)</sup> 。
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 <sup>3)</sup>
参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Fourty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. <a href="http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040ie10.htm">http://www.inchem.org/documents/iecfa/iecmono/v040ie10.htm</a> 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.

\*食品表示等に関する通知は、平成21年9月1日より消費者庁へ移管されました  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/other/ikan.html>

## ○ 厚生労働省令 第百二十号

食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十条の規定に基づき、食品衛生法施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

平成十八年五月十六日

厚生労働大臣 川崎 二郎

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令

食品衛生法施行規則（昭和二十三年厚生省令第二十三号）の一部を次のように改正する。

別表第一中第三百五十七号を第三百六十号とし、第三百十三号から第三百五十六号までを三号ずつ繰り下げ、第三百十二号を第三百十四号とし、同号の次に次の一号を加える。

三百十五 5-メチルキノキサリン

別表第一中第三百十一号を第三百十三号とし、第四十九号から第三百十号までを二号ずつ繰り下げ、第四十八号を第四十九号とし、同号の次に次の一号を加える。

五十 2-エチル-3-メチルピラジン

別表第一中第四十七号を第四十八号とし、第十四号から第四十六号までを一号ずつ繰り下げ、第十三号の次に次の一号を加える。

十四 アセトアルデヒド

### 附 則

この省令は、公布の日から施行する。

## ○ 厚生労働省告示 第三百六十五号

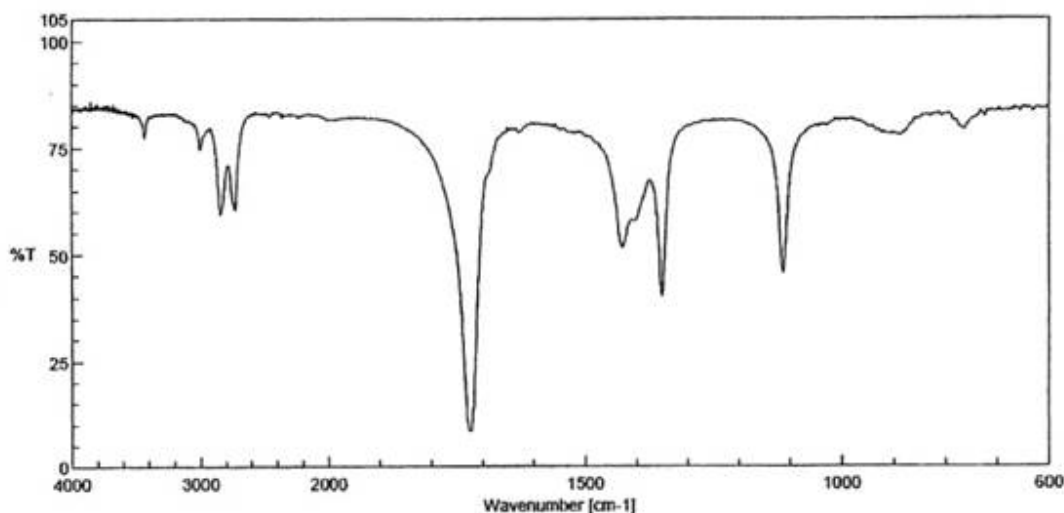
食品衛生法(昭和二十二年法律第二百三十三号)第十一条第一項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準(昭和三十四年厚生省告示第三百七十号)の一部を次のように改正する。

平成十八年五月十六日

厚生労働大臣 川崎 二郎

第2 添加物の部C 試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルのアセトアルデヒドの目の次に次の一目を加える。

### アセトアルデヒド



第2 添加物の部D 成分規格・保存基準各条の項アセスルフアムカリウムの目の次に次の一目を加える。

### アセトアルデヒド

Acetaldehyde

Ethanal



C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O 分子量 44.05

Acetaldehyde[75-07-0]

含 量 本品は、アセトアルデヒド(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)99.0%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  $n_D^{20} = 1.330 \sim 1.334$

(2) 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の操作条件(2)により定量する。ただし、検液は、5℃で少なくとも 30 分間冷却したマイクロシリンジを用いて注入する。

保存基準 密封容器にほとんど全満し、空気を不活性ガスで置換し、5℃以下で保存する。

第2 添加物の部F 使用基準の項アセスルファムカリウムの目の次に次の一目を加える。

**アセトアルデヒド**

アセトアルデヒドは、着香の目的以外に使用してはならない。

# 第8版食品添加物公定書正誤表〔その2〕

(平成21年4月9日厚生労働省食品安全部基準審査課事務連絡)

訂正箇所	誤	正
211頁21行 [N-アセチルグルコサミンの定量法(計算式)]	$\times 100(\%)$	$\times 2.5 \times 100(\%)$
211頁下2行 [アセトアルデヒドの含量]	本品は、アセトアルデヒド( $C_2H_4O$ ) <u>99.0%以上</u> を含む。	本品は、アセトアルデヒド( $C_2H_4O$ ) <u>98.0%以上</u> を含む。
212頁3行 [アセトアルデヒドの純度試験(1)屈折率]	屈折率 $n_D^{20} = \underline{1.330 \sim 1.334}$	屈折率 $n_D^{20} = \underline{1.330 \sim 1.364}$
280頁15行 [カードランの確認試験(3)]	本品の2%懸濁液10mlに硫酸5mlを加えて水浴中で30分間加熱した後、冷却する。この液1mlに水100ml及び炭酸バリウムを加えて中和した後、 $900 \times g$ で10分間遠心分離する。この上澄液1mlにフェーリング試液5mlを加えて水浴中で5分間加熱するとき、赤色の沈殿を生じる。	本品の2%懸濁液10mlに硫酸5mlを加えて水浴中で30分間加熱した後、冷却する。この液1mlに水100ml及び炭酸バリウムを加えて中和した後、 $900 \times g$ で10分間遠心分離する。この上澄液5mlにフェーリング試液5mlを加えて水浴中で5分間加熱するとき、赤色の沈殿を生じる。
291頁16行 [ $\beta$ -カロテンの純度試験(2) 溶状]	溶状 澄明(0.10g, アセトン/シクロヘキサン混液(1:1) 10ml)	溶状 澄明(0.010g, アセトン/シクロヘキサン混液(1:1) 10ml)
367頁13行 [酢酸 l-メンチルの純度試験(2)比旋光度]	比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -70 \sim -75^\circ$	旋光度 $\alpha_D^{20} = -70 \sim -75^\circ$
395頁12行 [1, 8-シネオールの純度試験(2)比旋光度]	比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -3.0 \sim +10.0^\circ$	旋光度 $\alpha_D^{20} = -3.0 \sim +10.0^\circ$
493頁下9行 [トウガラシ色素の確認試験(4)]	このスポットの色は、5%亜硝酸ナトリウム溶液を噴霧し、続けて0.5mol/L硫酸を噴霧するとき、 <u>直ちに消える。</u>	このスポットの色は、5%亜硝酸ナトリウム溶液を噴霧し、続けて0.5mol/L硫酸を噴霧するとき、 <u>直ちに脱色される。</u>
521頁下13行 [ニンジンカロテンの確認試験(2)]	(1)で調製したアセトン/シクロヘキサン混液(1:1)溶液をアセトンで希釈した溶液(1→25) 5mlに5%硝酸ナトリウム溶液1mlを加え、続けて0.5mol/L硫酸1mlを添加するとき、液は直ちに脱色される。	(1)で調製したアセトン/シクロヘキサン混液(1:1)溶液をアセトンで希釈した溶液(1→25) 5mlに5%亜硝酸ナトリウム溶液1mlを加え、続けて0.5mol/L硫酸1mlを添加するとき、液は直ちに脱色される。
595頁15行 [l-ペリラルデヒドの純度試験(2)比旋光度]	比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -110.0 \sim -150.0^\circ$	旋光度 $\alpha_D^{20} = -110.0 \sim -150.0^\circ$
608頁下8行 [マリーゴールド色素の確認試験(3)]	このスポットの色は、5%亜硝酸ナトリウム溶液を噴霧し、次に0.5mol/L硫酸を噴霧するとき、 <u>直ちに消える。</u>	このスポットの色は、5%亜硝酸ナトリウム溶液を噴霧し、次に0.5mol/L硫酸を噴霧するとき、 <u>直ちに脱色される。</u>
629頁下5行 [ラカンカ抽出物の純度試験(2)ヒ素]	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として1.0 $\mu g/g$ 以下(2.0g, <u>第1法</u> , 装置B)	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> として1.0 $\mu g/g$ 以下(2.0g, <u>第3法</u> , 装置B)
－ [イソブチルアルデヒドの純度試験(2)比重] *	比重 $d_{25}^{25} = \underline{0.783 \sim 0.788}$	比重 $d_{25}^{25} = \underline{0.783 \sim 0.791}$

\* 平成19年8月3日厚生労働省告示第281号の正誤表



食安発第 0516001 号  
平成 18 年 5 月 16 日

各 都道府県知事  
保健所設置市長  
特別区長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、  
添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令(平成 18 年厚生労働省令第 120 号)及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件(平成 18 年厚生労働省告示第 365 号)が本日公布、施行・適用され、これにより食品衛生法施行規則(昭和 23 年厚生省令第 23 号。以下「省令」という。)及び食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号。以下「告示」という。)の一部が改正されたので、下記の事項に留意の上、その運用に遺憾のなきよう取り計らわれない。

## 記

### 第 1 改正の概要

#### 1 省令関係

食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号。以下「法」という。)第 10 条の規定に基づき、アセトアルデヒド、2-エチル-3-メチルピラジン及び 5-メチルキノキサリンを省令別表第 1 に追加すること。

#### 2 告示関係

法第 11 条第 1 項の規定に基づき、アセトアルデヒド、2-エチル-3-メチルピラジン及び 5-メチルキノキサリンの成分規格及び使用基準を設定すること。

### 第 2 施行・適用期日

#### 1 省令関係

公布日から施行すること。

#### 2 告示関係

公布日から適用すること。

### 第3 運用上の注意

#### 1 使用基準関係

アセトアルデヒド、2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンについては、「着香の目的以外に使用してはならない。」との使用基準を設定することから、有機溶剤として使用する等の着香の目的以外の使用は認められないこと。

#### 2 添加物の表示関係

アセトアルデヒド、2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリン並びにそれを含む食品及び添加物製剤については、法第19条第1項の規定に基づき添加物の表示を行うよう、関係業者に対して指導されたいこと。

なお、今回の省令及び告示の改正に伴い、平成8年5月23日付け衛化第56号厚生省生活衛生局長通知「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の別紙4「各一括名の定義及びその添加物の範囲」の7香料の(3)に「アセトアルデヒド」、「2-エチル-3-メチルピラジン」及び「5-メチルキノキサリン」を加える。

(参考)

改正後の別紙4「各一括名の定義及びその添加物の範囲」の7香料の(3)は、次のとおり。

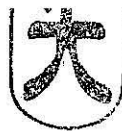
(3) 添加物の範囲 以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。

アセトアルデヒド	アセト酢酸エチル
アセトフェノン	アニスアルデヒド
アミルアルコール	$\alpha$ -アミルシンナムアルデヒド
アントラニル酸メチル	イオノン
イソアミルアルコール	イソオイゲノール
イソ吉草酸イソアミル	イソ吉草酸エチル
イソチオシアネート類	イソチオシアン酸アリル
イソブタノール	イソプロパノール
インドール及びその誘導体	$\gamma$ -ウンデカラクトン
エステル類	
2-エチル-3,5-ジメチルピラジン及び2-エチル-3,6-ジメチルピラジンの混合物	
エチルバニリン	2-エチル-3-メチルピラジン
エーテル類	オイゲノール
オクタナール	オクタン酸エチル
ギ酸イソアミル	ギ酸グラニル
ギ酸シトロネリル	ケイ皮酸
ケイ皮酸エチル	ケイ皮酸メチル
ケトン類	グラニオール
酢酸イソアミル	酢酸エチル
酢酸グラニル	酢酸シクロヘキシル
酢酸シトロネリル	酢酸シンナミル
酢酸テルピニル	酢酸フェネチル
酢酸ブチル	酢酸ベンジル

酢酸 1-メンチル  
サリチル酸メチル  
シトラール  
シトロネロール  
脂肪酸類  
脂肪族高級アルデヒド類  
シンナミルアルコール  
チオエーテル類  
デカナール  
デカン酸エチル  
テルピネオール  
2,3,5-トリメチルピラジン  
バニリン  
ヒドロキシシトロネラール  
ピペロナル  
フェニル酢酸イソブチル  
フェノールエーテル類  
フルフラール及びその誘導体  
プロピオン酸  
プロピオン酸エチル  
ヘキサン酸  
ヘキサン酸エチル  
1-ペリルアルデヒド  
ベンズアルデヒド  
芳香族アルデヒド類  
マルトール  
5-メチルキノキサリン  
dl-メントール  
酪酸  
酪酸エチル  
酪酸ブチル  
リナロオール

酢酸リナリル  
シクロヘキシルプロピオン酸アリル  
シトロネラール  
1,8-シオネール  
脂肪族高級アルコール類  
脂肪族高級炭化水素類  
シンナムアルデヒド  
チオール類  
デカノール  
2,3,5,6-テトラメチルピラジン  
テルペン系炭化水素類  
γ-ノナラクトン  
パラメチルアセトフェノン  
ヒドロキシシトロネラールジメチルアセタール  
フェニル酢酸イソamil  
フェニル酢酸エチル  
フェノール類  
プロパノール  
プロピオン酸イソamil  
プロピオン酸ベンジル  
ヘキサン酸アリル  
ヘプタン酸エチル  
ベンジルアルコール  
芳香族アルコール類  
d-ボルネオール  
N-メチルアントラニル酸メチル  
メチルβ-ナフチルケトン  
l-メントール  
酪酸イソamil  
酪酸シクロヘキシル  
ラクトン類  
別添2に掲げる添加物





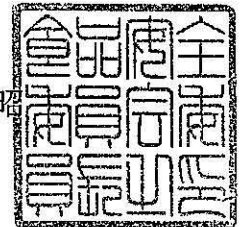
府食第716号  
平成17年7月21日

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<sup>1),2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

### 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)。

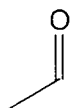
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

### 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<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>、腹腔内投与による姉妹染色分体交換試験<sup>5)</sup>、腹腔内投与によるげっ歯類を用いた小核試験<sup>6)</sup>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<sup>5)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

## (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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>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<sup>5)</sup>。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と生涯発がん性試験(50、250、500、1,500、2,500 mg/L)<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>。

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<sup>10)、13)</sup>。

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<sup>10)、14)</sup>。

## (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<sup>15)</sup>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<sup>16)</sup>。

## 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  $\mu\text{g}$  及び 9,618  $\mu\text{g}$ <sup>3), 17)</sup>。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、およそ 9,618 から 19,211  $\mu\text{g}$  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<sup>18)</sup>。

## 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  $\mu\text{g}$ /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<sup>17)</sup>。

## 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  $\mu\text{g}$ /ヒト/日\*) は、クラス I の摂取許容量 (1,800  $\mu\text{g}$ /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<sup>17)</sup>。

\* 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  $\mu\text{g}$ /ヒト/日) は、クラス I の摂取許容値 (1,800  $\mu\text{g}$ /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<sup>19)</sup>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<sup>8)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>20)</sup>。

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<sup>21), 22), 23), 24)</sup>、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<sup>25)</sup>。

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  $\mu\text{M}$ <sup>26)</sup> 及び 3.9  $\mu\text{M}$ <sup>27)</sup> 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  $\mu\text{M}$  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  $\mu\text{mol}/\text{分}$  との報告<sup>2)</sup> 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  $\mu\text{mol}/\text{分}$  (約 33 mg/分) であり、例えば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  $\mu\text{M}$  以下であった<sup>8)</sup>。

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<sup>20), 28)</sup>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、

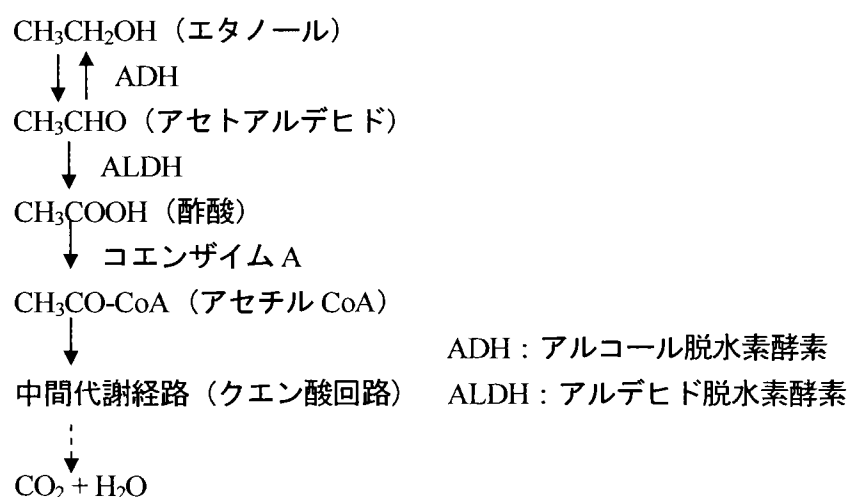
- ・ 吸入試験の用量は、想定されるヒトの暴露量より高いレベルであり、認められた発がん性

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<sup>22)</sup>



## 【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7<sup>th</sup>.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 ALDH<sub>2</sub> 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.

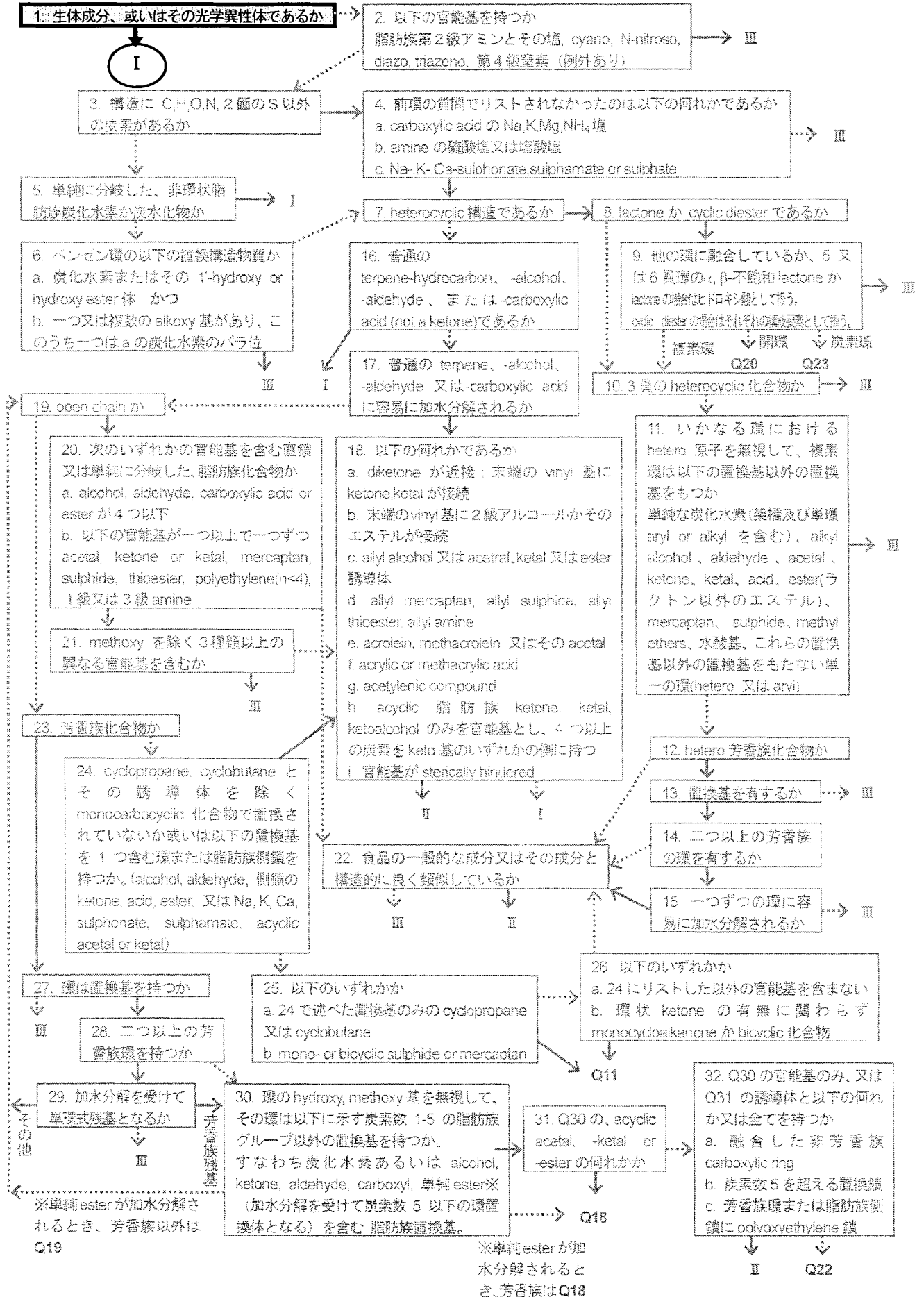
- 25) Pikkarainen PH. Aldehyde-oxidizing capacity during development in human and rat liver. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* (1971) 49: 151-156.
- 26) Lynch C, Lim CK, Thomas M, Peters TJ. Assay of blood and tissue aldehydes by HPLC analysis of their 2,4-dinitrophenylhydrazine adducts. *Clin. Chim. Acta.* (1983) 130: 117-122.
- 27) Fukunaga T, Sillanauke 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 : .....→

START



# Evaluation Report of Food Additives

# Acetaldehyde

July 2005

Food Safety Commission

# Evaluation Results on the Health Risk Assessment of Acetaldehyde as Food Additive

## 1. Introduction

Acetaldehyde has a fruity aroma, and is naturally contained in foods such as fruits and fruit juice (0.2-230 ppm), vegetables (0.2-400 ppm), dairy products (0.001-76 ppm) and bread (4.2-9.9 ppm) <sup>1), 2)</sup>. In addition, acetaldehyde is contained in beverages such as tea and soft drinks (0.2-0.6 ppm), beer (0.6-24 ppm), wine (0.7-290 ppm) and spirits (0.5-104 ppm) <sup>2)</sup>. In Europe and the United States, it is added to reproduce flavors in various processed foods such as soft drinks (average usage: 5.05 ppm) and candy (average usage: hard type: 9.29 ppm, soft type 3.26 ppm) <sup>3)</sup>.

## 2. Background

The Ministry of Health, Labour and Welfare, in accordance with the matters approved by the Subcommittee of the Pharmaceutical Affairs and Food Sanitation Council in July 2002, is indicating a policy to start, without waiting for requests of designation from companies and others, a study initiated by the government for the designation of food additives, (1) for which a safety evaluation was completed internationally in the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) to ensure their safety to a certain extent, (2) whose use has been approved widely in the U.S., European Union (EU) member states, etc., and for which are considered to have high demands internationally. This time, evaluation data of acetaldehyde as a flavoring agent was collected, and the assessment of the effect of food on health was requested to the Food Safety Commission. (The related documents were received on November 21, 2003.)

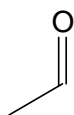
Data on flavors are compiled based not on the "Guidelines for Designation of Food Additives and for Revision of Standards for Use of Food Additives" set out by the Ministry of Health, Labour and Welfare, but on the "Japanese Safety Evaluation Methods for the Flavor Additives Used Widely as well as Internationally".

## 3. Name, etc.

Name: Acetaldehyde

English name: Acetaldehyde

Structural formula:



Chemical formula: C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O

Molecular weight: 44.1 g/mol

CAS number: 75-07-0

## 4. Safety

### (1) Genotoxicity

Negative genotoxicity results were reported in the microbial reverse mutation tests <sup>4)</sup>, while positive

results were reported in many test methods using eukaryotes including yeast.

With regard to the test methods using animals, DNA strand breakage by inhalation exposure<sup>5)</sup> is reported, and, in sister chromatid exchange tests using intraperitoneal administration<sup>5)</sup> as well as in micronucleus tests with rodents using intraperitoneal administration<sup>6)</sup> positive results are reported. On the other hand, negative results are reported in micronucleus tests with germ cells by intraperitoneal administration<sup>5)</sup>.

In addition, it is reported in one paper that DNA adduct formation was observed in granulocytes and lymphocytes in the blood in a test of DNA adduct formation by acetaldehyde through alcohol intake in humans,<sup>7)</sup> however, it should be noted that this was not a finding that itself indicates mutagenicity

## (2) Repeated-dose toxicity

In an 11-week repeated-dose (in drinking water) study (24 male Wistar rats; 0, 120 and 500 mg/kg body weight/day), some degeneration such as that of vesiculate lipid droplets in the liver was observed in the 500 mg/kg body weight/day group, but no effects were observed in the 120 mg/kg body weight/day treated group<sup>8)</sup>. The no observed adverse effect levels (NOAEL) was estimated at 120 mg/kg body weight/day.

In a 4-week repeated-dose (in drinking water) study (0, 25, 125 and 625 mg/kg body weight/day) to Wistar rats, kidney weights were significantly increased in male rats in the 625 mg/kg body weight/day administration group. Mucosal hypertrophy of the anterior stomach was observed in the 625 mg/kg body weight/day administration group, and only one female rat among them indicated papillary hyperplasia histologically<sup>9)</sup>. The NOAEL was estimated to be 125 mg/kg body weight/day.

## (3) Carcinogenicity

Since cancer development was observed in the nasal mucosa in a rat inhalation test (0, 750, 1,500 and 3,000 ppm (dose reduction to 1,000 ppm at 11 months), 6 hours/day, 5 days/week and 27 weeks at the longest) and in the larynx in a hamster inhalation test (dose reduction to 2,500-1,650 ppm, 7 hours/day, 5 days/week, 52 weeks) in the tests carried out by the International Agency for Research on Cancer (IARC)<sup>10)</sup>, acetaldehyde was classified into Group 2B (possibly carcinogenic to humans)<sup>5)</sup>. It should be noted that this was not an oral administration test, conducted to evaluate usual food additives, but an inhalation test.

In a lifetime carcinogenicity test by administering the substance to SD rats in drinking water (50, 250, 500, 1,500 and 2,500 mg/L)<sup>11)</sup>, the cases of developing malignant tumors were increased in the 50 mg/L female and 2,500 mg/L male/female groups. In this test, although the total number of the cases of malignant tumors was increased, the observed tumors were so sporadic that neither dose relationship nor target characteristics was observed, thus, these results were used as reference data for the evaluation of carcinogenesis.

## (4) Developmental toxicity

There is no test data using oral administration.

The following reports are available for the tests other than those using oral administration, but they

are used as reference data.

In the developmental toxicity study in rats (8-15 day pregnancy, 50, 75, 100 and 150 mg/kg body weight/day, intraperitoneal injection), the incidence of embryonic death and fetal malformations was increased in all the treated groups.<sup>12)</sup>

In the developmental toxicity study in mice (7-9 day pregnancy, approximately 31 and 62 mg/kg body weight/day, intravenous injection), the dose-related increases in incidence of embryonic death and fetal malformations was observed<sup>10), 13)</sup>.

In the developmental toxicity study by single (6, 7 or 8 day pregnancy) or repeated (6-8 or 7-9 day pregnancy) intravenous injection to mice (0.1 mL of 2% solution/mouse/day), the malformed fetuses were observed<sup>10), 14)</sup>.

#### (5) Others

(1) There are no reports in which endocrine disruption was suspected.

(2) Regarding neurotoxicity, it has been identified that protein adduct formation by acetaldehyde through administration of ethanol solution was observed in the brains of infant rats<sup>15)</sup>. However, the biological effects of protein adduct should merit further research in future, and thus, it is considered that the effects cannot be assessed at this time.<sup>16)</sup>

#### 5. Estimation of the intake

The estimated daily per capita intake are 19,211 µg and 9,618 µg in U.S. and Europe, respectively, based on the PCTT method of JECFA using a hypothesis that 10% of the population consumes the whole amount of the annual usage of this substance as a flavoring agent<sup>3), 17)</sup>. Confirmation by a follow-up survey after approval is considered necessary in terms of accuracy, but the estimated intake in Japan can be estimated approximately in the range between 9,618 µg and 19,211 µg since those of the already-approved flavoring agent in Japan are reported comparable to those in the U.S. and Europe. In addition, the volume of intake of this substance as an ingredient contained naturally in food is 4-fold larger than that of this substance added for flavoring purposes<sup>18)</sup>.

#### 6. Calculation of safety margin

The estimated intake (0.192-0.384 mg/kg weight/day), calculated by dividing the estimated amount of intake (9,618-19,211 µg/person/day) by Japanese average body weight (50 kg), is compared with the NOAEL of 120 mg/kg weight/day in an 11-week repeated-dose toxicity study, and subsequently, a safety margin of 313-625 can be obtained.

#### 7. Evaluation based on structure class

This substance is classified into structure class I since the substance itself and its metabolites are as same as the biogenic substances. The main metabolite is acetic acid, which is further metabolized into carbon dioxide and water which are to be eliminated relatively rapidly into the urine and the breath<sup>17)</sup>.

#### 8. Evaluation by JECFA

This substance was evaluated by JECFA in 1997 as a group of saturated-fat acyclic branched chain primary alcohol, aldehydes and acids, and was classified into class I. The NOAEL of 125 mg/kg body weight/day (rat) was used. The estimated intake (9,700-11,000 µg/person/day\*) exceeds the acceptable intake of class I (1,800 µg/person/day). However, the substance is completely metabolized into biogenic substances, and its level is not predicted to exceed the physiological range; therefore, the substance is considered to be free of any safety concern as a flavoring agent <sup>17)</sup>.

\* Estimated intake used for the evaluation by JECFA

#### 9. Evaluation based on "Japanese Safety Evaluation Methods for the Flavor Additives Used Widely as well as Internationally"

A negative result was obtained in an Ames test on this substance, however, positive results were obtained in other genotoxicity tests; therefore, the substance was considered to have only qualitative genotoxicity. It should be noted that the substance is classified into Class I, that the safety margin (313-625) which is based on an 11-week repeated-dose toxicity study is below the appropriate safety margin (1000), and that the estimated intake (9,618-19,211 µg/person/day) exceeds the acceptable intake of Class I substances (1,800 µg/person/day).

#### 10. Others

Acetaldehyde is extremely soluble in both water and oil and easily absorbed orally, but only minimal amount enters the circulating blood since the majority of it is metabolized by the initial pass effect in the liver or removed by binding to membrane-surface proteins in hepatocytes. Besides, a part of it is also metabolized by aldehyde dehydrogenase (ALDH) within the gastrointestinal tracts including the esophageal mucous membrane, stomach and colon <sup>8), 19)</sup>. Metabolism by ALDH from acetaldehyde to acetic acid does not generate intermediate metabolites that contain free radicals or substances with other toxicity <sup>2)</sup>, and different routes including a metabolic route via aldehyde oxidase also exist besides that of ALDH <sup>20)</sup>.

ALDH exists in livers and other organs of adults as well as of fetuses and infants <sup>21), 22), 23), 24)</sup>, and one report indicates that the aldehyde oxidation ability in the livers of human fetuses was equivalent to about 1/10-1/5 of that in adults <sup>25)</sup>.

Although the measurements of the amounts of *in vivo* acetaldehyde synthesis vary widely, some reports state that approximately 1.3 µM<sup>26)</sup> and 3.9 µM<sup>27)</sup> of blood acetaldehyde levels can be detected in healthy persons. Though the following values are overestimates, the blood level is not considered to exceed 14 µM even if the estimated daily intake of acetaldehyde in Japan (approximately 19 mg/person/day) is consumed at a time, and if 100% of it is absorbed and distributed in the body without being metabolized by the first pass effect. However, the situation, in which the level of acetaldehyde, equivalent to that used as a flavoring ingredient, is consumed in daily dietary life, is far from being applicable to the above hypothesis. In fact, not all the orally-ingested acetaldehyde is absorbed directly into the body, the majority of it is supposed to change into acetic acid via metabolism by ALDH and other enzymes in the gastrointestinal tracts and liver.

Another report indicates that the metabolic (oxidative) rate of acetaldehyde in nonhuman mammals

is 0.75  $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$  liver <sup>2)</sup>. If the rate in humans is assumed to be comparable to this, the processing capacity in the liver of human adults (approximately 1 kg) is 750  $\mu\text{mol}/\text{min}$  (approximately 33 mg/min); thus, acetaldehyde is considered to be metabolized in the liver within 1 minute even if the intake status is as described above (i.e., approximately 19 mg/day is consumed at a time, and 100% is absorbed), and thus, only minimal amount is considered to enter circulating blood by the first pass effect. In this regard, the maximum level of acetaldehyde in the systemically circulating blood was  $\leq 10$   $\mu\text{M}$  after approximately 9 mg/kg body weight of acetaldehyde (equivalent to about 24-fold amount of estimated intake (approximately 0.38 mg/kg body weight/day)) was administered into the stomach of male rats <sup>8)</sup>.

In addition, a relationship between the genetic polymorphism of ALDH and alcohol metabolism has been reported. It is known that ALDH II type deficiency is more common among Japanese. Although ALDH II type deficiency is likely to increase the blood aldehyde levels in more susceptible humans than in less susceptible ones, another metabolic pathway is considered to function in a complementary manner <sup>20), 28)</sup>.

## 11. Evaluation results

High-dose inhalation exposure of acetaldehyde has carcinogenicity. A negative result was obtained in an Ames test, while positive results were obtained in other genotoxicity tests. Therefore, this substance is considered to have qualitative genotoxicity, but quantitative evaluation will be needed in the future. Test data on genotoxicity in cancer-target organs has not been obtained.

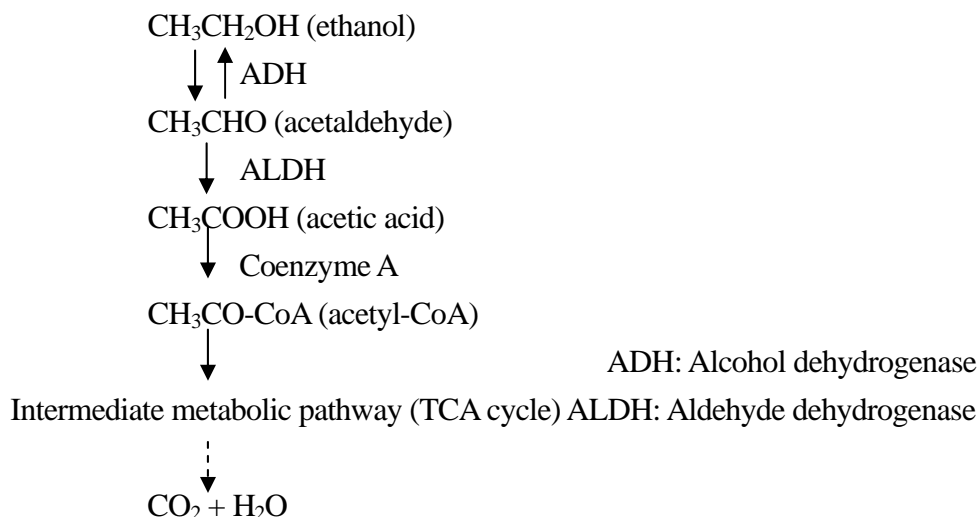
In addition, the estimated intake of this substance exceeded the acceptable intake of class I substances, and the safety margin based on the 11-week repeated-dose toxicity study is below the appropriate safety margin (1,000).

However,

- The dose in the inhalation test is at a higher level than that of the estimated exposure in humans, thus, the observed carcinogenesis was presumed to have resulted from the direct exposure to highly cytotoxic acetaldehyde.
- This substance is consumed from daily foods such as fruit and alcoholic beverages, and the volume of intake is supposed to be larger than that being consumed as flavoring agent.
- The volume presumed to be consumed from food is metabolized by aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the gastrointestinal mucosa and eliminated after binding with proteins. In addition, the majority is metabolized by the first pass effect in the liver even if absorbed from the gastrointestinal tract. Therefore, a limited amount is believed to enter the systemically-circulating blood.
- This substance is a biogenic substance, used for a long time in the U.S. and Europe, and no health hazards have been reported due to its use as a flavor.
- According to the evaluation carried out by the JECFA, the substance is classified into class I, and the estimated intake exceeds the acceptable intake of class I, however, this substance is free of safety problems as a flavoring agent because it is presumed to be metabolized completely into biogenic substances and its level do not exceed the physiological range.

By evaluating the above results and reports comprehensively, acetaldehyde is considered to be free of safety concerns when used as a flavoring agent as it is completely metabolized into biogenic substances, and thus, its level is presumed not to exceed the physiological range.

(Reference) Major metabolic pathway of acetaldehyde <sup>22)</sup>



#### [References]

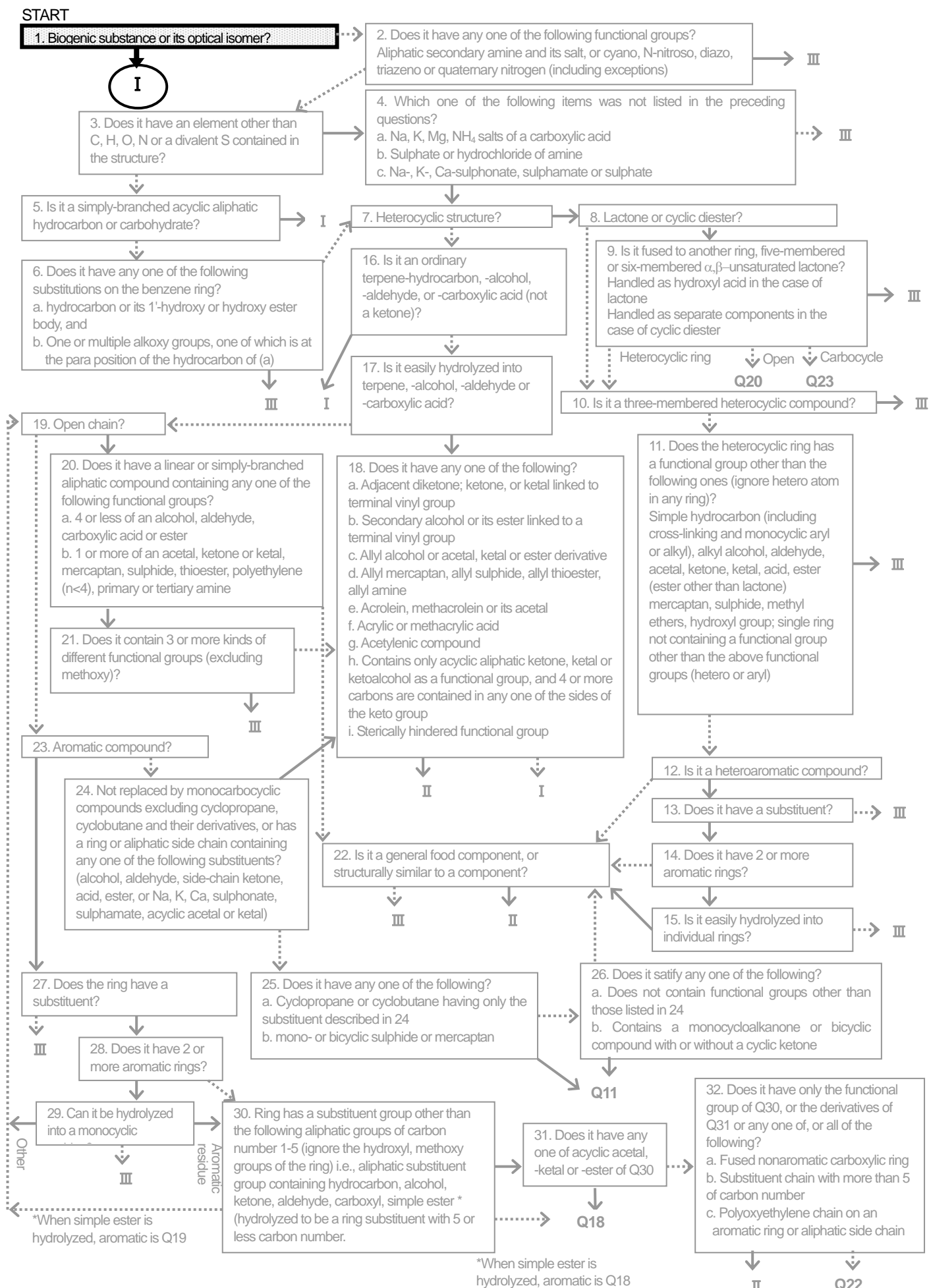
- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7<sup>th</sup>.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Cantox Health Sciences International. Toxicity and risk assessment of acetaldehyde exposure from cosmetic products (2003)
- 3) RIFM/FEMA database Material information on acetaldehyde (unpublished data)
- 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) WHO Food Additives Series 40, 49th Meeting of JECFA
  - 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) (excerpt)
  - 23) Yoshida A, Shibuya A, Dave V, Nakayama M, Hayashi A. Developmental changes of aldehyde dehydrogenase isozymes in human livers: mitochondrial ALDH<sub>2</sub> 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.

# Classification of structures of flavoring ingredients (Acetaldehyde)

YES → NO : .....→



アセトアルデヒドに係る食品健康影響評価について

〈審議の経緯〉

平成15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、関係書類の接受
平成15年11月27日	第21回食品安全委員会(要望事項説明)
平成16年3月3日	第5回添加物専門調査会
平成16年4月9日	第7回添加物専門調査会
平成16年4月27日	第8回添加物専門調査会
平成17年2月23日	第18回添加物専門調査会
平成17年4月13日	第20回添加物専門調査会
平成17年6月16日	第99回食品安全委員会(報告)
平成17年6月16日から7月13日	国民からの意見聴取
平成17年7月20日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

座長	福島昭治
座長代理	山添 康
	井上和秀
	今井田克己
	江馬 眞
	大野泰雄
	西川秋佳
	林 眞
	三森国敏
	吉池信男