

6-メチルキノリンの概要（厚生労働省提出資料）

1. はじめに

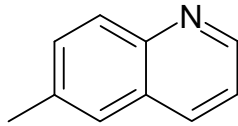
6-メチルキノリンは、ウイスキーに天然に含まれる成分である¹⁾。欧米ではゼリー、プリン、ソフト・キャンディー、焼き菓子、清涼飲料、アイスクリームなど様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：6-メチルキノリン

英名：6-Methylquinoline、p-Methylquinoline、p-Toluquinoline

構造式：



化学式：C₁₀H₉N

分子量：143.19

CAS 番号：91-62-3

3. 安全性に係る知見の概要

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)、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、JECFA モノグラフ内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性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) 反復投与毒性

雌雄の CD 系ラットへの混餌投与による 90 日間の反復投与毒性試験（雄 2.2mg/kg 体重/日、雌 2.7mg/kg 体重/日）において、いずれの投与群においても一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、器官重量及び病理組織学的検査について明らかな毒性変化は認められなかった³⁾。この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は 2.2mg/kg 体重/日と考えられる。

(2) 発がん性

8 週齢の雌雄の F344 系ラットを用いた 104 週間の 0.05%ⁱ⁾混餌投与試験にお

ⁱ⁾ JECFA で用いられている食餌中の濃度と摂取量のおおよその関係（下表）から食餌中の 0.05%は、概ね 25mg/kg 体重/日に相当する。

いて、本物質に起因した腫瘍の増加は認められなかった⁴⁾。

なお、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))では、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium*TA98、TA100) を用いた複数の復帰突然変異試験^{5),6),7),8),9),10),11)}で、代謝活性化系存在下で TA100 株は何れの試験でも陽性であるが、TA98 株は試験により陽性が認められないものがあつた。また、代謝活性化系非存在下では何れの試験も陰性であつた。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.25mg/mL) で、代謝活性化系の非存在下では陰性、代謝活性化系の存在下 (0.13 mg/mL 以上) では陽性であつた¹²⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞) を用いた姉妹染色分体試験 (最高用量 0.17 mg/mL) の結果は、代謝活性化系の非存在下 (0.017mg/mL 以上) 及び存在下 (0.017 mg/mL 以上) で陽性であつた¹³⁾。

ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験 (用量 1.4mg/mL) の結果は、陰性であつた⁷⁾。

9 週齢の雄の BDF₁ 系マウスへの強制経口投与による骨髄小核試験(最高用量 900mg/kg 体重/日×2)の結果は陰性であつた¹⁴⁾。また、10~14 週齢の雌雄の NMRI 系マウスへの腹腔内投与による骨髄小核試験 (最高用量 572mg/kg 体重/日) の結果も陰性であつた⁷⁾。

以上の結果から、*in vitro* の試験で陽性の結果が得られているが、十分高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 小核試験はいずれも陰性であること、更に発がん性試験で陰性の結果が得られていることを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遺伝毒性はないものと考えられる。

表 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験[1977年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98)	0, 143, 286, 573, 1000µg/plate (-S9*1)	陰性	5
		0, 286, 573 , 1000µg/plate (+S9*1)	陽性*2	
	<i>S. typhimurium</i>	0, 107, 286, 1000µg/plate	陰性	

動物	体重(kg)	一日食餌摂取量(g)
ラット (老)	0.40	20

	(TA100)	(-S9*1) 0、 <u>143、286、573、1000</u> µg/ plate (+S9*1)	陽性*3		
復帰突然変異 試験[1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA100)	0、 <u>100、200、400、600</u> µg/plate(+S9*1)	陽性*4	6	
復帰突然変異 試験[1983年]	<i>S. typhimurium</i> (TA100)	20、86、400、902 µg/plate (-S9*1)	陰性	7	
		0、 <u>29、57、86、129、215、 415、601、759、1002</u> µg/plate (+S9*1)	陽性*5		
		0、 <u>57、86、129、215、415、 601</u> µg/plate (プレインキ ュベーション、+S9*1)	陽性*6		
復帰突然変異 試験[1988年]	<i>S. typhimurium</i> (TA100)	0、 <u>143、286、430、573、 716</u> µg/plate(+S9*1)	陽性*7	8	
復帰突然変異 試験 [1992年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98)	0、10、33、100、333、 666µg/plate(-S9*1)	陰性	9	
		0、100、 <u>166、333、666、 1000</u> µg/plate(+S9*1 : ラッ ト肝 30%)	陽性*8		
		0、100、166、333、666、 1000 µg/plate(+S9*1 : ラッ ト肝 10%)	陰性		
		0、100、166、333、666、 1000 µg/plate(+S9*1 : ラッ ト肝 5%)	陰性		
		0、10、33、 <u>100、166、333</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスタ ー肝 30%)	陽性*9		
		<i>S. typhimurium</i> (TA100)	0、10、33、100、333、 666µg/plate(-S9*1)		陰性
			0、3、10、33、66、 <u>100</u> µg/plate (+S9*1 : ラット肝 30%)		陽性*10
0、3、10、33、66、 <u>100</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスタ ー肝)	陽性*11				
復帰突然変異 試験 [1986年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98)	0、33、100、333、1000、 1666µg/plate(-S9*1)	陰性	10	
		0、10、33、100、333、 666µg/plate(-S9*1)	陰性		
		0、3、10、33、100、333 µg/plate (+S9*1 : ラット肝 30%)	陰性		
		0、100、166、333、666、 1000µg/plate (+S9*1 : ラッ ト肝 30%)	陰性		

			0、100、 <u>166</u> 、333、666、1000µg/plate (+S9*1 : ラット肝 30%)	陽性*12	
			0、100、166、333、666、1000 µg/plate(+S9*1 : ラット肝 10%)	陰性	
			0、100、166、333、666、1000 µg/plate(+S9*1 : ラット肝 5%)	陰性	
			0、10、33、 <u>100</u> 、 <u>166</u> 、 <u>333</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスター肝 30%)	陽性*13	
			0、10、33、 <u>100</u> 、 <u>166</u> 、 <u>333</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスター肝 30%)	陽性*13	
		<i>S. typhimurium</i> (TA100)	0、33、100、333、1000、1666µg/plate(-S9*1)	陰性	
			0、10、33、100、333、666µg/plate(-S9*1)	陰性	
			0、3、10、33、 <u>100</u> 、 <u>333</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスター肝 30%)	陽性*14	
			0、3、10、33、66、 <u>100</u> µg/plate(+S9*1 : ラット肝 30%)	陽性*15	
			0、10、33、 <u>100</u> 、 <u>166</u> 、 <u>333</u> µg/plate(+S9*1 : ハムスター肝 30%)	陽性*16	
			0、3、10、33、66、 <u>100</u> µg/plate(+S9*1 : ラット肝 30%)	陽性*17	
	復帰突然変異試験 [1992年]	<i>S. typhimurium</i> (TA100)*12	0、3.3、10、 <u>33</u> 、 <u>100</u> 、 <u>333</u> µg/plate(+S9*1)	陽性*18	11
	染色体異常試験 [1986年]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞)	0、52.7、69.9、174.8 µg/mL (-S9*1)	陰性	12
0、50.3、125.5、 <u>250.9</u> µg/mL (+S9*1)			陽性*19		
0、149.3、199.1、 <u>248.9</u> µg/mL (+S9*1)			陽性*20		
	姉妹染色分体交換試験 [1986年]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞)	0、0.02、0.05、 <u>16.7</u> µg/mL (-S9*1)	陽性*21	13
0、 <u>16.6</u> 、 <u>25.1</u> 、 <u>33</u> µg/mL (-S9*1)			陽性*22		
0、 <u>16.7</u> 、 <u>50.1</u> 、 <u>166.9</u> µg/mL (+S9*1)			陽性*23		
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死試験 [1983年]	ショウジョウバエ	1.4mg/mL(10mM)、水溶液	陰性	7

	小核試験 [2006年、 GLP]	9週齢のBDF ₁ 系 マウス (C57BL/6× DBA/2 各群雄、投 与数6匹、評価数 5匹)	0、225、450、900 mg/kg 体重/日 (2日間、コーン油 溶液、強制経口投与)	陰性	14
	小核試験 [1983年]	10～14週齢の雌 雄のNMRI系マ ウス (各群4～6 匹)	0、286、429、572mg/kg 体 重/日 (オリーブオイル溶 液、腹腔内投与)	陰性	7

注) 下線: 復帰突然変異試験においては、変異コロニー数が、対象の変異コロニー数の2倍を超えた用量。また、染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験においては、それぞれの指標が20%を超えた用量。

- *1: -S9; 代謝活性化系非存在下 +S9; 代謝活性化系存在下 +/-S9; 代謝活性化系存在及び非存在下
- *2: 変異コロニー数は、286、573µg/plate の双方の用量で同程度に増加。1,000µg/plate では減少。
- *3: 変異コロニー数は、573µg/plate の用量まで用量依存的に増加。1,000µg/plate では減少。
- *4: 変異コロニー数は、100µg/plate 以上で2倍以上。200µg/plate まで用量依存的に増加し、それ以降の用量では徐々に減少。
- *5: 変異コロニー数は、29µg/plate 以上で2倍以上。129µg/plate まで用量依存的に増加し、それ以降601µg/plate までほぼプラトーであり、それ以降の高濃度では徐々に減少。
- *6: 変異コロニー数は、57µg/plate 以上で2倍以上。415µg/plate まで用量依存的に増加し、それ以降の高濃度では減少。
- *7: 変異コロニー数は、143µg/plate 以上で2倍以上。286µg/plate まで用量依存的に増加し、それ以降716µg/plate までほぼプラトー。
- *8: 変異コロニー数は166µg/plate で約2.1倍。なお、データソースは文献10と同一と思量される。
- *9: 変異コロニー数は100µg/plate 以上で2倍以上。333µg/plate まで用量依存的に増加。なお、データソースは文献10と同一と思量される。
- *10: 変異コロニー数は100µg/plate で約3.4倍。なお、データソースは文献10と同一と思量される。
- *11: 変異コロニー数は100µg/plate で約2.5倍。なお、データソースは文献10と同一と思量される。
- *12: 変異コロニー数は166µg/plate で約2.1倍。
- *13: 変異コロニー数は100µg/plate 以上で2倍以上。333µg/plate まで用量依存的に増加。
- *14: 変異コロニー数は100µg/plate 以上で2倍以上。333µg/plate まで用量依存的に増加。
- *15: 変異コロニー数は100µg/plate で約3.4倍。
- *16: 変異コロニー数は100µg/plate 以上で2倍以上。333µg/plate まで用量依存的に増加。
- *17: 変異コロニー数は100µg/plate で約2.5倍。
- *18: 変異コロニー数は33µg/plate 以上で2倍以上。333µg/plate まで用量依存的に増加。TA98での代謝活性化系の有無、及びTA100の代謝活性化系非存在下でも試験がなされたようであるが、用量についての記載がない。
- *19: 染色体異常の総数が125.5µg/mL以上で20%以上増加。250.9µg/mLまで用量依

存的に増加。374.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が出現。

*20：染色体異常の総数が149.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で20%以上増加。248.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで用量依存的に増加。299.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が出現。

*21：姉妹染色分体交換が16.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で25%。50.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が出現。

*22：姉妹染色分体交換が16.6～33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、24～44%程度まで用量依存的に増加。50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性が出現。

*23：姉妹染色分体交換が16.7～166.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、144～300%程度まで用量依存的に増加。

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関して、これに関しては、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ⁱⁱによる1995年の使用量調査に基づく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0.01及び4 μg ¹⁵⁾となる。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、これまでの調査から香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度である¹⁶⁾ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ0.01～4 $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ の範囲になると推定される。

なお、本物質はウイスキーにもともと存在する成分として知られている¹⁷⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

5. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験成績のNOAEL 2.2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01～4 $\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出さ

ⁱⁱ [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の1割で消費] $\times 10$ で求めた。

調査年	米国		欧州
	1987	1995	1995
年間使用量(kg)	0.4	0.1	31
人口(億人)	2.4	2.6	3.2
報告率	0.6	0.8	0.6
推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$)	(計算値) 0.0761 \dots	(計算値) 0.0131 \dots	(計算値) 4.4235 \dots

注) 推定摂取量が米国と欧州で大きな差 (400倍) があるが、元々摂取量の大きい方の欧州の値でも低い使用レベルであり、このような低い使用レベルにおいては、地域により、年により差が大きくなる可能性がある。その原因として、それぞれの地域における年間の使用量から算出するPCTT法においては、使用量の少ない香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に1回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多いため、地域や年による変動が大きくなるものと考えられる。なお、欧州で1987年は調査されていない。

れる体重1 kgあたりの推定摂取量(0.0000002~0.00008mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン28,000~11,000,000が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は、アルキル置換基を持つキノリン誘導体である。

このようなキノリン誘導体は、側鎖のアルキル基の酸化、環のエポキシ化、及び環の水酸化が起こる¹⁵⁾。本物質のラット肝臓ミクロゾームで培養した *in vitro* 試験においては、6-ヒドロキシメチルキノリン、5-ヒドロキシ-6-メチルキノリン及び6-メチルキノリン-7,8-オキサイドが主な代謝産物であり、他の少量の代謝産物として、6-メチルキノリン-5,6-オキサイド、キノリン-6-カルボキシアルデヒド及びキノリン-6-カルボン酸が含まれる^{15),17)}と報告されている。したがって、本物質の主な代謝経路は、メチル基の酸化及び環の酸化とそれに引き続くグルクロン酸抱合による尿中への排泄と、環のエポキシ化とそれに続くグルタチオン等との抱合による無毒化¹⁵⁾と考えられる。

本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではなく、キノリン環の水酸化等の代謝経路が存在するが、二つ以上の芳香環を有し、一つずつの環に容易に加水分解されないことよりクラスⅢに分類される^{15),17),18)}。

7. JECFA における評価

JECFA では、2004年にピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価しており、遺伝毒性に関して「6-メチルキノリンは代謝活性系存在下で陽性の結果が得られてはいるが、*in vivo*では陰性の結果を示しており、これは含窒素の複素環式芳香族誘導体を急速に吸収、分布、生体内変化、そして排出させる十分な解毒メカニズムが存在することを示唆している。」こと、更に「入手可能な証拠に基づく、このグループ22に属するピリジン、ピロール、キノリン誘導体は遺伝毒性の可能性を示さない。」と評価し、総括して推定摂取量(0.01~4µg/ヒト/日)は、クラスⅢの摂取許容値(90µg/ヒト/日)を下回ることから、本物質は香料として使用する場合に安全性の問題はないとしている¹⁵⁾。

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」¹⁹⁾に基づく評価

本物質は、着香の目的で使用される範囲において特段問題となる毒性は示さないと考えられる。90日間反復投与毒性試験に基づく安全マージン(28,000~11,000,000)が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を上回ること、発がん性は認められないこと、本物質の想定される推定摂取量(0.01µg~4µg/ヒト/日)が構造クラスⅢの摂取許容値(90µg/ヒト/日)を下回る。

引用文献

- 1) TNO Volatile Compounds in Food 8.2, 6-Methylquinoline, (accessed on 2005 Oct.), TNO Website. (未公表)
- 2) RIFM-FEMA Database (Accessed in 2008). Material Information on 6-Methylquinoline. (未公表)
- 3) Posternak J M. and Linder A Summaries of Toxicological Data. Food. Cosmet. *Toxicol.* (1969)**7**, 405-407.
- 4) Fukushima S. Ishihara Y., Nishino O., Ogiso T., Shirai T et al, Carcinogenicities of quinoline derivatives in F344 rats., *Cancer Letters*, (1981) **14**(2), 115-123.
- 5) Nagao M., Yahagi T., Seino Y., Sugimura T., Ito N. Mutagenicities of quinoline and its derivatives, *Mutation Research* (1977), **42**, 335-342.
- 6) Dong M., Schmeltz I., LaVoie E., Hoffmann D., Aza-Arenes in the respiratory Environment : Analysis and Assays for Mutagenicity, *Carcinogenesis*, (1978) **Vol. 3: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons**, 97-108.
- 7) Wild D., King M.T., Gocke E., Eckhardt K., Study of artificial flavouring substances for mutagenicity in the Salmonella/Microsome, BASC and micronucleus tests, *Fd. Chem. Toxic*, (1983) **21**(6), 707-719.
- 8) Takahashi K., Kamiya M., Sengoku Y., Kohda K., Kawazoe Y., Deprivation of the mutagenic property of quinoline: Inhibition of mutagenic metabolism by fluorine substitution, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, (1988) **36**(11) 4630-4633.
- 9) Zeiger E., Anderson B., Haworth S., Lawlor T., Mortelmans K, Salmonella mutagenicity tests : Results from the testing of 311 chemicals, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, (1992) **19**(suppl. **21**), 2-141.
- 10) National Toxicology Program, NTP Studies on 6-methylquinoline > Salmonella study over view, NTP Website (1986)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SA
- 11) Debnath A K., Lopez de Compadre R.L., Hansch C., Mutagenicity of quinolines in Salmonella typhimurium TA100. A QSAR study based on hydrophobicity and molecular orbital determinants, *Mutation Research*, (1992) **280**, 55-65.
- 12) National Toxicology Program, NTP Studies on 6-methylquinoline > Genetic Toxicity Study Options: in Vitro Cytogenetics – Chromosome

Abberations, NTP Website (1986)

参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitroca.cadata&endpointlist=CAB&study%5Fno=741114&cas%5Fno=91%2D62%2D3&crumbspot=1

13) National Toxicology Program, NTP Studies on 6-methylquinoline > Genetic Toxicity Study Options: in Vitro Cytogenetics – Sister Chromatid Exchanges, NTP Website(1986)

参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitrosce.scedata&study_no=741114&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SCE

14) 6-メチルキノリンのマウスを用いる小核試験 (2005) (財)食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)

15) 第 63 回 JECFA 資料、Safety Evaluation of Pyridine, Pyrrole and Quinoline Derivatives Used as Flavouring Agents (2004-1), Drafted and prepared by the Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States.

参考 : http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660546_eng.pdf

16) 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

17) Scharping C. E., Duke C.C., Holder G.M., Larden D. ., The hepatic metabolism of two methylquinolines., *Carcinogenesis* (1993) 14(5), 1041-1047.

18) 6-メチルキノリンの構造クラス (要請者作成資料)

19) 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