

1-メチルナフタレンの概要

1. はじめに

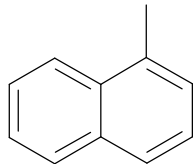
1-メチルナフタレンは、オリーブ油、ピーマン、パッションフルーツ(トケイソウ科の実)等の食品中に存在するほか、鮭等の加熱調理により生成する成分である¹⁾。欧米では、清涼飲料、肉製品、冷凍乳製品類、ソフト・キャンデー類等の様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：1-メチルナフタレン

英名：1-Methylnaphthalene

構造式：



化学式：C₁₁H₁₀

分子量：142.20

CAS 番号：90-12-0

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ⁱ、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、JECFA モノグラフの内容等に基づき、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) 遺伝毒性

細菌(サルモネラ菌 TA97⁴⁾、TA98^{3) 4) 5) 6)}、TA100^{3) 4) 5) 6)}、TA1535^{3) 4)}、TA1537³⁾のいずれか) を用いた各種の復帰突然変異試験では、代謝活性化系の有無にか

ⁱ 2種類の遺伝毒性試験(引用文献10)、ラット又は遺伝子改変マウスを用いた反復投与毒性試験(引用文献14)、15) が厚生労働省の委託により行われている。各試験に使用された被験物質については、試験機関において保存されていた被験物質の一部を譲り受け、あるいは同じ製品番号の別ロットの同等品を購入するなどして分析を行い、1-メチルナフタレンであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている²⁰⁾。なおこれらは、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

かわらず陰性であったが、*S. typhimurium* TM677 を用いた前進突然変異試験で、8-アザグアニン耐性比率が高用量群で増加した⁷⁾。

ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験(最高用量 284 µg/mL)では、代謝活性化系非存在下では陰性を示したが、活性化系存在下では姉妹染色分体交換の用量においても対照区と比較して有意に増加したが、高用量ではそれほど顕著ではなかった。著者らはこの結果について、「UKEMS の変異原性試験に関するガイドライン」の勧告に従い、陽性と判定するには対照区の少なくとも二倍の頻度増が必要として本結果を陰性と判定している⁸⁾。なお参考までに EFSA では、NTP の基準をもとに本結果を陽性としている⁹⁾。

同じくヒトリンパ球を用いて行われた染色体異常試験(最高用量 284 µg/mL)の結果は、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁸⁾。

チャイニーズ・ハムスターの培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量は、代謝活性化系非存在下の短時間処理群が 0.067mg/mL、代謝活性化系存在下の短時間処理群が 0.023 mg/mL、代謝活性化系非存在下の連続処理群が 0.044 mg/mL) では、代謝活性化系非存在下で短時間処理した場合は、陰性であった。代謝活性化系存在下で短時間処理した高濃度群で、構造異常の増加(出現率:20.0%)が認められた。この陽性結果の D₂₀ 値は 0.031 mg/mL、TR 値は 660 であり、染色体異常を誘発すると考えられた。なお、代謝活性化系非存在下で連続処理(最高用量 0.044mg/mL)した場合は陰性であった^{10) 11)}。

9 週齢の BDF₁ 系マウス(各群雄 5 匹)を用いた *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量 1000mg/kg 体重/日×2、強制経口投与)では陰性であった^{12) 13)}。

以上の結果から、遺伝毒性試験の一部で陽性の結果が報告されているが、十分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験では陰性であった。

また、6 週齢の B6C3F1 系 *gpt delta* マウス (雌雄各 10 匹) を用いた 13 週間反復投与試験における、肺組織を用いた *gpt* ならびに *spi* 変異体頻度の解析では、対照群と投与群との間に有意な差はみられておらず¹⁴⁾、*gpt delta* マウス肺において遺伝毒性を有しないことが示された。

これらのことから、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ような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 [1980 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9*1] 0、4.27、42.7、427、4270 µg/plate (0.03、0.3、3、30 µmol/plate)	陰性 *2	3
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535、 TA1537)	[+/-S9*1] 0、427µg/plate (3 µmol/plate)	陰性	

復帰突然変異試験 [1990 年] [プレインキューベ ーション法]	<i>S. typhimurium</i> (TA97)	[-S9*1] *3 0、0.3、1、3.3、10、33 µg/plate [+S9*1](ハムスター由来)*4 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate [+S9*1](ラット由来)*5 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate	陰性	4
	<i>S. typhimurium</i> (TA98)	[-S9*1] *6 0、0.3、1、3.3、10、33 µg/plate [+S9*1] (ハムスター及びラット 由来) 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate		
	<i>S. typhimurium</i> (TA100)	[-S9*1] *6 0、0.3、1、3.3、10、33 µg/plate [+S9*1] (ハムスター及びラット 由来) 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate		
	<i>S. typhimurium</i> (TA1535)	[-S9*1] *6 0、0.3、1、3.3、10、33 µg/plate [+S9*1] (ハムスター由来)*7 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate [+S9*1] (ラット由来)*8 0、1、3.3、10、33、100 µg/plate		
復帰突然変異試験 [1990年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+S9]*9 10、50、100、200 µg/plate	陰性	5
復帰突然変異試験 [2002 年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100)	[+/-S9*1] 0、1.4、142.2 µg/mL (0、0.01、1 mM)	陰性	6
前進突然変異試験 [1979 年]	<i>S. typhimurium</i> (TM677) (8-アザ グアニン感受性)	[+S9*1] 0、99、498、853µg/mL*13 (0、0.7、3.5、6mM*14)	陽性*10	7
姉妹染色分体交換 試験 [1988 年]	ヒトリリンパ球細胞	[-S9*1] 0、142、284 µg/mL (0、1、2mM)	陰性	8
		[+S9*1] 0、36、71、142、284 µg/mL (0、0.25、0.5、1、2mM)	陰性*11	
染色体異常試験 [1988 年]	ヒトリリンパ球細胞	[-S9*1] 0、142、284 µg/mL (0、1、2mM) [+S9*1] 0、36、71、142、284 µg/mL (0、0.25、0.5、1、2mM)	陰性	8
染色体異常試験 [2006 年、GLP]	チャイニーズ・ハ ムスター、雌肺由 来細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6 時間)処理、-S9*1] 0、0.030、0.044、0.067 mg/mL	陰性	10
		[短時間(6 時間)処理、+S9*1] 0、0.010、0.016、0.023 mg/mL	陽性 *12	
		[連続時間(24 時間)処理、 -S9*1]	陰性	

			0、0.020、0.030、0.044 mg/mL		
<i>in vivo</i>	骨髓小核試験 [2007 年、GLP]	9 週齢の BDF ₁ 系マウス(各群雄、投与数各 6 匹、評価数各 5 匹)	0、250、500、1000 mg/kg 体重/日 (2 日間、トウモロコシ油溶液、強制経口投与)	陰性	12
	マウス肺遺伝毒性試験 [2012 年]	6 週齢の B6C3F ₁ 系 <i>gpt delta</i> マウス (各群雌雄各 10 匹)	雄で 0、120、220 mg/kg 体重/日、雌で 0、170、280 mg/kg 体重/日(13 週、混餌投与(飼料中濃度 0、0.075、0.15%))	陰性	14

注) *1 : +/-S9 : 代謝活性化系存在及び非存在下。 +S9 : 代謝活性化系存在下。

-S9 : 代謝活性化系非存在下。

*2 : 427µg/plate (3µmol/plate) でバクテリアに対する細胞毒性が認められた。

*3 : 2 例中 1 例は 33µg/plate で弱い毒性、1 例は 0.3µg/plate でコンタミネーション

*4 : 10% の 100µg/plate でコンタミネーション

*5 : 10% の 100µg/plate と 30% の 33µg/plate でコンタミネーション、30% の 100µg/plate で弱い毒性

*6 : 2 例中 1 例は 33µg/plate で弱い毒性

*7 : 10% の 100µg/plate でコンタミネーション

*8 : 10% の 0、33µg/plate、30% の 1µg/plate でコンタミネーション

*9 : -S9 ではいずれの濃度も毒性が見られた。

*10 : 0.7~7mM (被験物質に 2 時間暴露 : 6mM 及び 7mM で変異原性が陽性)

*11 : SCE 頻度は有意差をもって増加していたが、著者らは、「UKEMS の変異原性試験に関するガイドライン」の勧告に従い、陽性と判定するには対照の少なくとも 2 倍の頻度増が必要として、本結果を陰性と判定している。EFSA では、NTP の基準をもとに本結果を陽性としている²²⁾。

*12 : 高濃度 (0.023 mg/mL) 群で、構造異常の増加 (出現率 : 20.0%) が認められた。
D₂₀ 値は 0.031 mg/mL、TR 値は 660。

*13 : mM 値からの換算値

*14 : 文献のグラフ及び表からの推測値

(2) 反復投与毒性

① 90 日間反復投与毒性試験

6 週齢の Crl:CD(SD)系 SPF ラット (各群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾)

ii 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため、算定した推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で実施した。具体的には、後述の PCTT 法により求めた推定摂取量が最大となる欧州の 1995 年の年間使用量 6kg より算出した推定摂取量に対し、日本人の平均体重 50 kg で除し、これに安全マージンを乗じた。

において、試験期間中に死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査及び尿検査において、被験物質の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼的病理学検査、器官重量及び病理組織学的検査において、雌雄ともに投与群と対照群との間に毒性学的に意義のある変化はみられなかった。

以上より、**CrI:CD(SD)**系ラットの雌雄に **2mg/kg** 体重/日の用量で 90 日間強制経口投与しても毒性学的に意義のある変化は認められなかった¹⁵⁾。

② 13 週間反復投与毒性試験

6 週齢の **B6C3F1** 系 *gpt delta* マウス（各群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与による 13 週間投与試験（飼料中濃度 0、0.075、0.15% [期間中の平均推定摂取量は雄で 0、120、220 mg/kg 体重/日、雌で 0、170、280 mg/kg 体重/日に相当]）において、試験期間中に死亡例は無く、体重増加抑制傾向も認められなかった。試験期間中（投与開始直後から）雄の 0.15%投与群と雌の投与群で摂餌量の低値が認められたが、雌雄どちらも、総合平均摂取量について投与群と対照群の間に明瞭な差異は見られなかった。臓器重量では、雄の 0.075%投与群および 0.15%投与群で心臓及び脾臓の絶対重量と脾臓の相対重量、また、雄の 0.15%投与群で心臓の相対重量が対照群に比べ有意に減少した。雌では 0.15%投与群で肝臓と心臓の絶対重量が対照群と比べ有意に減少した。血液学的検査では、雄では 0.15%投与群の好中球分葉核球比に、雌では全投与群の好塩基球数に、それぞれ有意な増加がみられた。血液生化学的検査では、雄の 0.075%投与群および 0.15%投与群で **Ca**、0.15%投与群でリン脂質が対照群に比べて有意に減少し、**AST**、**ALT** が有意に増加した。また、雌の 0.15%投与群でリン脂質と総コレステロールが対照群に比べ有意に減少し、**Cl** が有意に増加した。病理組織学的検査では、雄の 0.15%投与群で肝臓の単細胞壊死の頻度の有意な増加が見られたが、雌では対照群および投与群に同程度に観察された。

これらの臓器重量、血液生化学的検査および病理組織学的変化については、ごくわずかな変化であり毒性学的意義は乏しいと考えられた¹⁴⁾。

また、肺に対して **PCNA** 免疫染色を行った結果、単位面積あたりの **PCNA** 陽性細胞数は、雌雄ともに対照群と投与群との間に有意な差はみられなかった。

これらのことから、1-メチルナフタレンの無毒性量（**NOAEL**）は、**2mg/kg** 体重/日と考えられた。

(3) 発がん性

81 週間投与試験

6週齢のB6C3F1系マウス(各群雌雄各50匹)を用いた混餌投与による81週間投与試験(飼料中濃度0.075、0.15%[期間中の平均推定摂取量は雄で71.6、140 mg/kg 体重/日、雌で75.1、144 mg/kg 体重/日に相当])において、生存率は、雌雄とも対照群との間に差はみられなかった。体重は、雌雄の0.15%群で試験期間中(投与後10週目から)低値を示したが、試験終了時(雌については投与80週後、雄については72週後)には対照群との差はみられなかった。血液学的検査では、末梢血の白血球分類において、単球が雌雄ともに用量依存的に有意に増加し、血液生化学的検査では、雌の0.15%投与群のリン脂質および雌の0.075%以上投与群の中性脂肪が増加していた。病理組織学的検査では、明らかな用量相関性はないが、肺胞たんぱく症が対照群に比べ雌雄の全投与群で有意に増加した。雄の全投与群で細気管支/肺胞腺腫が対照群に比べ有意に増加したが、用量相関性はみられず、腺癌の発生に有意差は見られなかった。また、雌では肺腫瘍の増加はみられておらず、雄の肺における弱い発がん性が示唆された¹⁶⁾。

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。

(4) その他

①催奇形性試験¹⁷⁾

11週齢のWistar系ラット(各群雌6匹)を用いたメチルナフタレンⁱⁱⁱ⁾の強制経口投与による催奇形性試験(0、0.016、0.063、0.25mL/kg 体重/日)において、母動物一般状態、体重、摂餌量、摂水量及び剖検時の肉眼的所見において、被験物質の投与に起因すると考えられる変化は認められていない。

胎仔については外表、骨格、内臓のいずれにも奇形は認められていない。骨格変異、内臓異常、化骨進行度及び新生仔の発育の分化については投与群と対照群との間に有意差が散発的に認められているが、いずれも被験物質の投与量との間に相関性は認められておらず、催奇形性作用を有する可能性は極めて低いと考えられている。

②その他

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かった。

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

ⁱⁱⁱ⁾ 「メチルナフタレン」とのみ記載されており、置換基の位置に関する記載は無い。

する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法^{iv}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 0.06 μ g、0.9 μ g 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、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¹⁸⁾があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 0.06～0.9 μ g/人/日の範囲と推定される。

なお、米国において、本物質の食品中にもともと存在する成分としての摂取量は、意図的に添加された場合の 545 倍であるとの報告がある¹⁹⁾。

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 2mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.06～0.9 μ g/ヒト/日) を日本人平均体重 (55.1kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000011～0.000016mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 125,000～1,818,181 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスⅢに分類される^{20) 21)}。本物質は、芳香族炭化水素に分類され、食品中に存在する成分である。芳香族炭化水素類については、生体内ではメチル基が酸化された後、引き続いてグリシン抱合、グルクロン抱合又はグルタチオン抱合で代謝される経路と、芳香環が酸化された後、グルクロン抱合又は硫酸抱合で代謝される経路が想定されており、いずれも最終的には尿中に排泄される^{21) 22) 23)}。

米国環境有害物質・特定疾病対策庁(ATDSR)がとりまとめた毒性プロファイ

iv [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。
参考までに、最新の公表報告値(2005 年：米国)についても掲載した。

	米国(1995年)	米国(2005年)	欧州(1995年)
年間使用量(kg) ²⁾	0.4	0.05	6
人口(億人)	2.6	2.8	3.2
報告率	0.8	0.8	0.6
推定摂取量 (μ g/ヒト/日)	(計算値) 0.0592…	(計算値) 0.0068…	(計算値) 0.856…

注) 推定摂取量の計算上は影響はないが、引用文献 2) と 21) では米国の 1995 年の年間使用量の値(それぞれ 0.4kg、0.45kg)に齟齬がある。また引用文献 2) では米国の 2005 年の年間使用量は 0 と記載されている。米国香料工業会によれば、前者の齟齬は提出先の数値の取り扱いによるものとされている(おおよそのデータはポンドで報告されており²⁷⁾、1995 年の値は 1 ポンド(約 0.454kg)である)。DB 登録の具体的な作業を行っている RIFM では、これらの数値について小数点第二位での切り捨てを行っている模様である(2005 年についてもおおよそのデータはポンドで報告されており、値は 0.1 ポンド(約 0.045kg)であることを確認している²⁸⁾)。欧米の年間使用量に差があるが、その原因として香料物質の場合、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く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。

ル²⁴⁾では、本物質は2-メチルナフタレンと同様の代謝経路を経るものと推定されており、上記で想定されている代謝系のうち、メチル基の酸化が優位で起こるとされている。

7. 国際機関等における評価

JECFA では2004年第63回会合において、芳香族炭化水素のグループとして評価され、想定される推定摂取量(0.06~0.9 μ g /ヒト/日)は、クラスⅢの摂取許容値(90 μ g /ヒト/日)を下回るため、香料としての使用において安全性の懸念はないとされている²¹⁾。

EFSA は本物質について、具体的な文献の引用はしていないが本物質が毒性のある物質に代謝されることが明らかであるとして判断樹をB-側にとり、「NOAELを設定できる毒性データ」が得られるまで評価は保留する^{v)}としている⁹⁾。

米国環境有害物質・特定疾病対策庁(ATDSR)は、本物質について、ナフタレン、2-メチルナフタレンと共に汚染物質としての環境暴露も含めた総合的な安全性の初期評価を毒性プロファイルとしてまとめており、データを元に経口の慢性MRL(最小リスクレベル)^{vi)}として0.07mg/kg 体重/日を提案している²⁴⁾。

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」²⁵⁾に基づく評価

本物質は、クラスⅢに分類され、安全マージン(125,000~1,818,181)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(0.06~0.9 μ g /ヒト/日)が構造クラスⅢの摂取許容値(90 μ g /ヒト/日)を下回る。また、本物質は、食品中に含まれる成分であり、欧米では香料として使用されているにもかかわらず、これに由来する有害情報が得られていないことも加味すると、本物質を食品用の香料の用途として使用される場合、安全性に関する懸念はないものと考えられる。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 14.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Feb. 2014)(未公表).
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information

^{v)} なお、EFSA では3. (2)の反復投与毒性試験①, ②の知見は参照していない。

^{vi)} MRLは非発がん性のリスクに関し初期評価におけるスクリーニング目安値として設定される値で、特定の期間毎日ばく露した場合でも、特に問題となる健康影響(注：発がん性については対象外)が見られないであろう量を示す。根拠となるデータに応じ、経路として経口か吸入、期間は急性(1~14日)、亜慢性(14~364日未満)あるいは慢性(365日以上)で設定される。

on 1-Methylnaphthalene (website accessed in Feb. 2014) (未公表)

- 3) Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell, C.R. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. *Toxicology*, (1980) **18(3)**, 219-232.
- 4) USA National Toxicology Program Database on 1-Methylnaphthalene (1990) (website accessed in Oct. 2011)
参考 ; http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.salmonellaData&endpointlist=SA&study%5Fno=404676&cas%5Fno=90%2D12%2D0&activetab=detail
- 5) Onodera, S., Muratani, T., Igarashi, K., Fukuda, A. and Suzuki, S. Chemical changes of organic compounds in chlorinated water. XVII. Production of Mutagens in Reactions of Naphthalene Compounds with Hypochlorite in Aqueous solution. *EISEI KAGAKU*, (1990), **36(3)**
- 6) Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H. Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. *Journal of Health Science*, (2002) **48(6)**, 545-554.
- 7) Kaden, D.A., Hites, R.A. and Thilly, W.G. Mutagenicity of soot and associated polycyclic aromatic hydrocarbons to *Salmonella typhimurium*. *Cancer Research*, (1979) **39(10)**, 4152-4159.
- 8) Kulka, U., Schmid, E., Huber, R. and Bauchinger, M Analysis of the cytogenic effect in human lymphocytes induced by metabolically activated 1- and 2-methylnaphthalene., *Mutation Research*, (1998), **208**, 155-158.
- 9) EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 78, Revision 1 (FGE.78Rev1): Consideration of aliphatic and alicyclic and aromatic hydrocarbons evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to aliphatic and aromatic hydrocarbons evaluated by EFSA in FGE.25Rev2, The EFSA journal (2011), 9(6), 2178[69 pp.].
- 10) 1-メチルナフタレンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験(2006) (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 11) Firmenich SA Certificate of Analysis (Product: 959328 METHYL 1 NAPHTHALENE, LOT: 4I0396K)
- 12) 1-メチルナフタレンのマウスを用いる小核試験 (2007) (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)
- 13) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis(Product Name: 1-メチルナフタレン, ≥90%, Product Number: W319309、Product Brand: ALDRICH、LOT:04627JE) (website accessed in Mar. 2011)

- 14) Jin, M., Kijima, A., Suzuki, Y., Hibi, D., Inoue, T., Ishii, Y., Nohmi, T., Nishikawa, A., Ogawa, K. and Umemura, T. *In vivo* genotoxicity of 1-methylnaphthalene from comprehensive toxicity studies with B6C3F1 *gpt* delta mice. *J. Toxicol. Sci.*, (2012) **37**(4), 711-721.
- 15) 1-メチルナフタレンのラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (2013) (株) DIMS 医科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 16) Murata, Y., Denda, A., Maruyama, H. and Konishi, Y. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of 1-methylnaphthalene in B6C3F1 mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, (1993) **21**(1), 44-51.
- 17) 野田勉、森田茂、山田明男、大垣寿美子：家庭用品に使用される化学物質の安全性試験 (Ⅲ) 2-Chloroethylbenzoate 及び Methylnaphthalene のラットによる催奇形性試験. 大阪市環境科学研究所報告調査研究年報 1982 ; 44 : 83-90
- 18) 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
- 19) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987)**12**(4), 27-56.
- 20) 1-メチルナフタレンの構造クラス (要請者作成資料)
- 21) 第 63 回 JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of certain food additives
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 22) Sapota, A., Kilanowicz, A. and Czerski, B. Metabolic fate of selected methylnaphthalenes and their metabolites in rat. *Drug Metabolism Reviews*, (2001) **33**(Supplement 1), 173.
- 23) Lin, C.Y., Wheelock, A.M., Morin, D., Baldwin, R.M., Lee, M.G. et al. Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: Comparison with naphthalene and 1-nitro naphthalene, *Toxicology*, (2009) **260**(1-3), 16-27
- 24) U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, TOXICOLOGICAL PROFILE FOR NAPHTHALENE, 1-METHYLNAPHTHALENE, AND 2-METHYLNAPHTHALENE (2005)
- 25) 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
- 26) 1-メチルナフタレンの確認結果
- 27) Lucas CD, Putnam JM, and Hallagan JB. FLAVOR AND EXTRACT MANUFACTURERS' ASSOCIATION OF THE UNITED STATES 1995

POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE SURVEY. FEMA ; 1999, pp.3-9 and 12-14, and p.11 and 202 of Appendix 2.

28) Lucas Gavin, C., Williams, M.C., and Hallagan, J.B. 2005 Poundage and Technical Effects Survey Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States. (2008) pp.8 (Appendix 2 to Introduction) and p. 62 of Appendix 2

No.	項目	内容
(1)	名称	1-メチルナフタレン
	一般的名称	1-Methylnaphthalene
	CAS番号	90-12-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4に公表された ¹⁾ 。 2004年、第63回JECFA会合にて、本物質はクラスⅢに分類され、安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1335
(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	3193
	CoE番号	11009
	CFR21掲載	なし
	EULレジスター	FL No. 01.014
	使用量データ	0.4kg(米国、1995年)、6kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はオリーブ油、ピーマン、パッションフルーツ(トケイソウ科の実)等の食品中に存在するほか、鮭等の加熱調理により生成する成分である。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	オリーブ油、ピーマン、パッションフルーツ(トケイソウ科の実)等の食品中に存在するほか、鮭等の加熱調理により生成する成分である ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	清涼飲料 0.3ppm、肉製品 0.3ppm、冷凍乳製品類 0.3ppm、ソフト・キャンデー類 0.3ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology(1970) Vol.24.No.5, pp25-34. 2) 第63回JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of certain food additives http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 1-Methylnaphthalene (website accessed in Feb. 2014) (未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 15.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Feb. 2014)(未公表).