

(案)

添加物評価書

1-メチルナフタレン

2015年1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>	3
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 主成分の名称	5
3. 分子式	5
4. 分子量	5
5. 構造式	5
6. 国際機関等における評価	5
(1) JECFA における評価	5
(2) 欧州における評価	6
(3) 米国における評価	6
7. 評価要請の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 遺伝毒性	7
2. 反復投与毒性	10
3. 発がん性	14
4. 生殖発生毒性	17
5. その他	18
6. 摂取量の推定	18
7. 安全マージンの算出	18
8. 構造クラスに基づく評価	19
III. 食品健康影響評価	19
<別紙1：香料構造クラス分類（1-メチルナフタレン）>	20
<別紙2：略称>	21
<参照>	22

1 <審議の経緯>

2 2014年11月5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1105第1号）、関係書類の
4 接受

5 2014年11月11日 第537回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2014年12月12日 第137回添加物専門調査会

7 2015年1月14日 第138回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

10

11

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

穉山 浩

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

今井田 克己

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

祖父江 友孝

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

北條 仁

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8

添加物（香料）「1-メチルナフタレン」（CAS 登録番号：90-12-0）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。

評価に用いた試験成績は、遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

久保田専門委員、穂山専門委員：【第 137 回と同様です】

この案で問題ありません。構造式を公定書の記載に合わせております。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料（参照 1）【委員会資料】

5 2. 主成分の名称

6 和名：1-メチルナフタレン

7 英名：1-Methylnaphthalene

8 CAS 登録番号：90-12-0（参照 2、3）【本体、1】

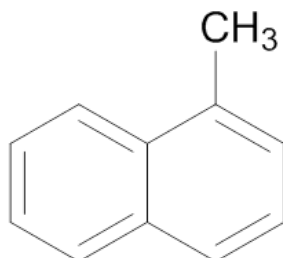
10 3. 分子式

11 $C_{11}H_{10}$ （参照 2、3）【本体、1】

13 4. 分子量

14 142.20（参照 2）【本体】

16 5. 構造式



19
20（参照 2、3）【本体、1】

21
22 6. 国際機関等における評価

23 (1) JECFA における評価

24 2004 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA⁽¹⁾）は、添加物
25（香料）「1-メチルナフタレン」を芳香族炭化水素のグループとして評価し、
26 推定摂取量は、構造クラスⅢの摂取許容値（9088 μg/人/日）を下回るため、
27 添加物（香料）「1-メチルナフタレン」は、現状の摂取レベルにおいて安全性
28 に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 4）【21】

事務局より：

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 2 に名称等を示す。

誤記を修正しました。

（２）欧州における評価

2011年、欧州食品安全機関（EFSA）は添加物（香料）「1-メチルナフタレン」について、本物質が無毒性物質に代謝されると結論付けられないとして、「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としている。（参照 5）【9】

なお、EFSAでは後述（p10）のⅡ．２．の反復投与毒性試験の知見は参照していない。

（３）米国における評価

2005年、アメリカ毒性物質疾病登録機関（ATSDR）は、汚染物質としての環境暴露も含め、1-メチルナフタレンの毒性プロファイルをまとめている。ATSDRは、後述（p1312）のマウス81週間慢性毒性／発がん性併合試験において雌に認められた肺胞たんぱく症の増加に係るLOAEL 0.075%（71.6 mg/kg 体重/日）を根拠に、不確実係数 1,000⁽²⁾を適用し、経口の最小リスクレベル（MRL）⁽³⁾として 0.07 mg/kg 体重/日を提案している。（参照 6）【24】

7. 評価要請の経緯

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。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。（参照 2）【本体】

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、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、厚生労働省において添加物（香料）「1-メチルナフタレン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の

² 種差による10、個体差による10、LOAELによる10とされている。

³ 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ある。特定の期間、毎日暴露した場合でも、特に問題となる健康影響（注：発がん性は対象外）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。

1 規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされた
2 ものである。

3
4 なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用
5 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
6 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
7 について（最終報告・再訂正版）（平成 15 年 11 月 4 日）」に基づき、資料の整
8 理が行われている。（参照 7）【25】

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 1. 遺伝毒性

13 添加物（香料）「1-メチルナフタレン」に関する遺伝毒性の試験成績は、表 1 のと
14 おりである。

15 事務局より：

第 137 回の議論を踏まえ、修正いたしました。

山田専門委員、戸塚専門委員：

前進突然変異試験（Kaden ら（1979）（参照 8）【7】）の記載について、原著
を確認し、修正いたしました。

16

表1 添加物（香料）「1-メチルナフタレン」に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 及び TA100)	最高用量 4,270 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Florin ら (1980) (参照 9) 【3】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA1535 及び TA1537)	最高用量 427 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Florin ら (1980) (参照 <u>9-8</u>) 【3】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100 及び TA1535)	最高用量 100 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	USA- National Toxicology Program Database (1990) (参照 10) 【4】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98 及び TA100)	最高用量 200 µg/plate	陰性 (代謝活性化系存在下) 代謝活性化系非存在下では、 50、100、200 µg/plate で毒性が見られた。	Onodera ら (1980) (参照 11) 【5】
		細菌 (<i>S. typhimurium</i> TA98 及び TA100)	最高用量 142.2 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	Kubo ら (2002) (参照 12) 【6】
	前進突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TM677)	0、99、 498、853、 992 µg/mL (0、0.7、 3.5、7 mM)	弱い陽性 ⁽⁴⁾ (代謝活性化系存在下。被験物質に2時間暴露：6 mM ⁽⁵⁾ 及び7 mMで突然変異が検出された。) ⁽⁶⁾	Kaden ら (1979) (参照 13) 【7】
遺伝子突然変異試験 (<i>in vivo</i> 、GLP)	トランスジェニックマウス (B6C3F1 系 <i>gpt delta</i> 、各群雌雄10匹、肺)	雄：最高用量 0、120、220 mg/kg 体重/日、 雌：最高用量 0、170、280 mg/kg 体重/日 (13週混餌投与 ⁽⁷⁾ (飼料中濃度として、÷最高用量0、0.075、0.15%))	陰性	Jin ら (2012) (参照 14) 【14】	

⁴ ただし、この陽性は、細胞毒性が強く起きている用量で認められたものであり、陽性であっても、その用量

染色体異常	姉妹染色体交換試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリリンパ球	(代謝活性化系非存在下) 最高用量 284 µg/mL (代謝活性化系存在下) 最高用量 284 µg/mL	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず) ⁽⁸⁾	Kulka ら (1998) (参照 15) 【8】
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	ヒトリリンパ球	(代謝活性化系非存在下) 最高用量 284 µg/mL (代謝活性化系存在下) 最高用量 284 µg/mL	陰性	Kulka ら (1998) (参照 <u>15-4</u>) 【8】
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i> , GLP)	チャイニーズ・ハムスター、雌肺由来細胞 (CHL/IU 細胞)	(代謝活性化系非存在下。6 時間処理) 最高用量 0.067 mg/mL	陰性	厚生労働省委託試験報告 (2006) (参照 16) 【10】
(代謝活性化系存在下。6 時間処理) 0、0.010、0.016、0.023 mg/mL			陽性 (高濃度 (0.023 mg/mL) 群で、構造異常の増加が認められた。)		
(代謝活性化系存在下。24 時間処理) 最高用量 0.044 mg/mL			陰性		
小核試験 (<i>in vivo</i> , GLP)	マウス (BDF ₁ 、各群 6 匹、骨髄)	最高用量 0、 <u>250、500、</u> 1,000 mg/kg 体重/日を 2 日間強制経口投与	陰性	厚生労働省委託試験報告 (2007) (参照 17) 【12】	

1

~~と変異頻度から考えると非常に弱い陽性であると推測される。ただし、強い細胞毒性が認められる用量での陽性であり、誤った結論を出さないために、毒性が観察された時の結果を入れずに評価すると、化合物の投与による変異の増加は認められず、陰性であるとの記載がある。~~

⁵ 原著の換算の通り。

⁶ 同様に実施された試験において、その程度はベンゾピレンの 100 分の 1 であったとされている。

⁷ ~~単回投与ではなく、反復投与されている。~~

⁸ 代謝活性化系存在下で、姉妹染色体分体交換 (SCE) 頻度に増加が認められたが、Kulka らは、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する United Kingdom Environmental Mutagen Society (UKEMS) のガイドラインに基づき、本結果を陰性と判定している。EFSA では、経済協力開発機構

1 1-メチルナフタレンは、バクテリアを用いた復帰突然変異試験では陰性であ
2 ったが、前進突然変異試験では陽性であった。しかしながら、この陽性は、強
3 しい細胞毒性が起き~~ている~~ている用量で認められたものであり、さらに、その用
4 量における変異頻度から考えると、非常に弱い陽性であると推測される。

5 染色体異常試験は、チャイニーズ・ハムスター細胞を用いた系では代謝活性
6 化系存在下の短時間処理の場合に陽性であったが、同試験の長時間処理では陰
7 性であった。更に、ヒトリンパ球を用いた場合では代謝活性化系の有無にかか
8 わらず陰性であった。

9 このように、*in vitro* の試験系では判定が矛盾していたが、経口投与による
10 *in vivo* 小核試験は陰性であった。後述 (p1312) の発がん性試験で細気管支肺
11 胞腺腫が観察された肺における遺伝毒性についてトランスジェニックマウスを
12 用いて確認した結果、陰性であった。これは、細気管支肺胞腺腫の原因が1-メ
13 チルナフタレンによる遺伝毒性ではない可能性を示唆している。

14 以上より、本専門調査会としては、添加物（香料）「1-メチルナフタレン」
15 には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

事務局より：

第 137 回でのご議論を踏まえ、TG マウスの試験結果に関するご判断「後述の
～示唆している」までの文案については、発がん性の審議結果を踏まえてご検討
をお願いします。

山田専門委員：

後述 (p14) の発がん性試験の所見「雄の 0.15%投与群で、細気管支肺胞腺腫の
増加」を毒性所見ととらないとしても、削除されないのであれば、遺伝毒性の関
連部分の記述はこのまま残しても齟齬は無いのではと考えます。

毒性学的意義があるかどうかと観察されたことは別だと思っからです。

16 2. 反復投与毒性

17 (1) ラット 90 日間反復経口投与毒性試験（厚生労働省委託試験報告（2013）、 18 GLP） 19

事務局より：

反復毒性試験について、第 137 回のご議論を踏まえ、修正いたしました。

20 SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に 1-メチルナフタレンを~~表 2 表 2~~のよう
21 な投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施されている。
22
23

24 表 2 用量設定

(OECD) と National Toxicology Program (NTP) の基準をもとに本結果を陽性としている。

用量設定	0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

1
2 その結果、以下の所見が認められたとされているが、いずれも用量相関性
3 がなく、相応する病理組織学的変化が認められないことから、ため毒性と判
4 断しなかった。(参照 18) 【15】

- 5
6
- 7 雄の 0.02 mg/kg 体重/日投与群で、尿中のたんぱく及び比重の高値、
8 尿量の低値
 - 9 雌の 0.02 mg/kg 体重/日投与群で、好中球数の低値
 - 10 雄の 0.2 mg/kg 体重/日投与群で、血中の総たんぱくの低値
 - 11 雌の 0.2 mg/kg 体重/日投与群で、血中のアルカリフォスファターゼの
12 低値

13 本専門調査会としては、本試験における NOAEL を最高用量である 2
14 mg/kg 体重/日と判断した。

15 (2) 参考資料

【本知見の取扱いについて】

事務局より：

前回の調査会では、本試験を参考資料とするか否かについて議論がございました。

事務局において、他の調査会において審議された評価書を確認いたしました。が、*gpt delta* マウス/ラットの反復投与毒性試験の結果から NOAEL を判断した例はございませんでした。

また、OECD ガイドライン(488)は、遺伝毒性試験としてのガイドラインでございます。

したがって、前回調査会と同様、参考資料とさせていただきます。

塚本専門委員：

OECD ガイドライン(488)は遺伝毒性試験としてのガイドラインですが、遺伝子変異のデータが信用に値するならば、同じ動物を用いた病理所見も評価可能なのではないかと思います。

挿入遺伝子による挿入部位の遺伝子の破壊あるいはその周囲の遺伝子の発現変化の可能性はありますが、特定の *inbred* の動物を使えば、種々の特定の反応をするので、そのような特性を理解した上で使用すれば問題ないと考えます。

17
18 以降の知見については、トランスジェニックマウスを用いた試験であるこ

1 とから、1-メチルナフタレンの反復投与毒性を検討する資料には適当ではな
2 いが、参考資料として記載する。

3
4 a. *gpt delta* マウス 13 週間反復投与毒性試験 (Jin ら (2012)、GLP)

5 B6C3F1 系 *gpt delta* マウス (雌雄各 10 匹) に 1-メチルナフタレンを表
6 3 のような投与群を設定して、90 日間混餌投与する試験が実施されている。

7
8 表 3 用量設定

用量設定	0、0.075、0.15%
(mg/kg 体重/日	0、120、220 mg/kg 体重/日 (雄)
として換算)	0、170、280 mg/kg 体重/日 (雌)

9
10 その結果、以下の所見が認められたとされているが、いずれも軽微な変化
11 で、用量相関性及び相応する病理組織学的変化はなく、対照群にも認められ
12 たものであったため、本専門調査会としては、毒性とは判断しなかった。

13 なお、肺に対して増殖細胞核抗原 (PCNA) 免疫染色を行った結果、単位
14 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
15 意な差はみられなかったとされている。(参照 14-1-3) 【14】

- 16
17 ・ 雄の 0.075%投与群で、心臓及び脾臓の絶対重量と脾臓の相対重量の減
18 少血液中カルシウム濃度の増加
19 ・ 雌の 0.075%投与群で、好塩基球数の増加
20 ・ 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の減少、血
21 液中カルシウム濃度の増加、血液中リン脂質値の減少、アスパラギン酸
22 アミノ基転移酵素値 (AST) 及びアラニンアミノ基転移酵素値 (ALT)
23 の増加
24 ・ 雄の 0.15%投与群で、心臓の相対重量の減少、好中球分葉核球比の増
25 加、肝臓の単細胞壊死頻度の増加
26 ・ 雌の 0.15%投与群で、肝臓と心臓の絶対重量の減少、好塩基球数の増
27 加、リン脂質と総コレステロールの減少、Cl の増加
28

29
30 塚本専門委員：【第 137 回と同様です】

31 PCNA のデータをもって 1-メチルナフタレンの毒性や発癌性に言及することは
32 難しいと思います。

33 他の所見については、いずれも軽微な変化で用量相関性はなく、対照群にも認
34 められ、毒性とは判断しませんでした。

35 高橋専門委員：【第 137 回と同様です】

PCNA 免疫染色データに対する評価はせずに記載のみで十分だと思いますので、この文面で問題ないと思います。

1

中江専門委員：【第 137 回と同様です】

記載されている変化は、対照群に比べて統計学的有意差があるのでしょうか。それがあるとしたら、「対照群にも認められた」ことは、当該変化の毒性学的意義の有無を判断する材料にならないので、言及すべきではありません。また、これらの変化を毒性ととらない理由は、軽微であることと、(一次的な)用量相関性が無いことだけなののでしょうか。相応する病理(組織)学的変化がないことを理由に加えなくていいのでしょうか。

肺における単位面積当たり PCNA 陽性細胞数については、被験物質投与による影響がないなら、記載する必要がないと考えます。

2

肝臓の単細胞壊死頻度の増加、ALT, AST の上昇について

事務局より：

第 137 回調査会において、高橋専門委員より、「肝臓の単細胞壊死頻度の増加」は毒性ととるべきではとのコメントがありました。本所見を毒性所見とするべきかご検討をお願いいたします。

高橋専門委員：

雄の 0.15%投与群では ALT, AST の上昇がみられるとともに組織学的にも肝における肝細胞壊死が有意に増加していることから、毒性所見としてとるべきであると考えます。

塚本専門委員：

雄 0.15%投与群で AST、ALT の有意な高値が認められていますが、雌では AST、ALT の有意な変化はありません。(Table 3)。

雄 0.15%投与群で肝 single cell necrosis の有意な上昇が見られていますが、focal necrosis はありません。雌では control でも 70%と高値で focal necrosis も見られていますが、投与に起因する増加は見られていません。(Table 6)。著者らは、用量相関性はなく毒性とは評価しないとしています。

雄での肝 single cell necrosis がどの程度の変化が不明だが、雄での変化は雌の背景データの範囲内であり、著者らの結論を尊重し、余り重要視する必要はないのではないかと考えます。

NOAEL は最高用量の 0.15%とします。

中江専門委員：

通常は、取るべきでしょう。

なお、これを取ると、少なくとも雄では、血液中のアスパラギン酸アミノ基転移酵素活性及びアラニンアミノ基転移酵素活性の増加も毒性と取ることになります。そうすると、壊死がなくても、雌の当該酵素活性の増加も、毒性と取った方がいいことになります。

ただし、そもそも参考資料なのだったら、著者らの考えを書くだけでいいのではないのでしょうか。調査会としての判断が必要でしょうか。

また、「肝臓の単細胞壊死頻度の増加」をどう扱うかにより、まとめの文章も修正が必要と考えます。

3. 発がん性

(1) マウス 81 週間慢性毒性／発がん性併合試験 (Murata ら (1993))

B6C3F1 系マウス (雌雄各 50 匹) に 1-メチルナフタレンを表 4 表 4 のような投与群を設定して、81 週間混餌投与する試験が実施されている。

表 4 用量設定

用量設定	0、0.075、0.15%
(mg/kg 体重/日	0、71.6、140 mg/kg 体重/日 (雄)
で換算)	0、75.1、144 mg/kg 体重/日 (雌)

その結果、以下の所見が認められたとされている。(参照 19) 【16】

- ・ 雄の 0.075%投与群で、中性脂肪の増加
- ・ 雌の 0.075%投与群で、細気管支肺胞腺腫の増加
- ・ 0.075%投与群で、単球の増加、肺胞たんぱく症の増加
- ・ 0.15%投与群で、単球の増加、肺胞たんぱく症の増加
- ・ 雄の 0.15%投与群で、細気管支肺胞腺腫の増加
- ・ 雌の 0.15%投与群で、リン脂質の増加

細気管支肺胞腺腫の増加に関して

塚本専門委員：

Haseman ら(1998)(参照 20)【追加 1】は、National Toxicology Program (NTP) の 2 年の試験で、B6C3F1 の雄には、16%程度(range 4-30%)の肺腺腫が発生したと報告しています。Murata ら(1993)の 81 週間の試験では、0.075、0.15% 1-メチルナフタレン投与群で肺腺腫発生率に有意な上昇が認められますが、ほぼ背景データの範囲内と考えられます。また、用量相関性もありません(Table 2, 文献 16)。

アメリカ毒性物質疾病登録機関 (ATSDR、2005 年) (参照 6) 【文献 24】 p. 25 では、雄 pulmonary adenoma の significant increase があるとしていますが、

LOAEL の判断には pulmonary alveolar proteinosis のみを使っています。また、p.45 (3.2.1 Inhalation Exposure、3.2.1.7 Cancer) では、「naphthalene vapors (Adkins et al. 1986)で腫瘍発生数の有意な増加があった。しかし、本実験の対照群の腫瘍発生頻度が、他の同時に行った8つの実験の対照群や過去の実験の対照群と比較して有意に低値であった。」としています。

以上のことから、Murataら(1993)の81週間の試験で、0.075、0.15% 1-メチルナフタレン投与群の肺腺腫発生率が、Hasemanら(1998) (参照20)【追加1】の背景データ内であることから、それを積極的に毒性と判断するべきではないと考えます。

高橋専門委員：

非常に解釈が難しいと思います。背景データの範囲内であるということから発がん性はないと前回述べましたが、実際には同一ロット実験群間で明らかな有意差が出ている事から、発がん性ありとするべきではないのかと思っています。しかし以前の調査会で背景データの範囲内ということでも有意差があったデータでも毒性ととらなかった事があったと記憶していますので、今回の場合も同様にこのデータを完全に無視してよいのか議論が必要と思います。

中江専門委員：【第137回と同様です】

背景データの範囲内であることは、必ずしも毒性学的意義がないことを意味しません。用量相関性がないというのは、本当にそうでしょうか。このことについては、慎重に評価する必要があります。

1

肺胞たんぱく症の増加、単球、中性脂肪、リン脂質の増加に関して

塚本専門委員：

Murataら(1993) (参照19)【16】は、用量相関性はなく(0.075%群の方が0.15%群より高値)対照群にも認められるとしており、有意な毒性所見としてとっていないようです(Table 3)。

ATSDR (参照6)【文献24】では、LOAELの根拠としていますが、肺に高率に腺腫の発生する動物の背景病変をどこまで有意にとるかは疑問です。個人的には、毒性ととる気にはなりません、逆に懸念はないとする根拠も不足しています。

0.075%投与群、0.15%投与群で、好中球(Stab cell)の増加、リンパ球の減少、単球の増加がありますが、白血球数には著変ないため、毒性とは評価しませんでした。

雄の0.075%投与群で中性脂肪の増加、雌の0.15%投与群でリン脂質の増加など見られますが、いずれも軽微な変化であり、毒性とは取りませんでした。

高橋専門委員：

用量相関性がないことから毒性とはとらないと前回述べましたが、単球の増加、中性脂肪、リン脂質の増加なども伴っており、やはり毒性所見としてとるべきであると考えます。したがって、LOAEL 0.075% (雄 71.6mg/kg 体重/日、雌 75.1 mg/kg 体重/日)と判断します。

所見については、

- ・ 0.075%, 0.15%投与群で、単球の増加、肺胞タンパク症の増加
- ・ 雌の 0.075%, 0.15%投与群で、中性脂肪の増加
- ・ 雌の 0.15%投与群で、リン脂質の増加

を毒性所見とし、

- ・ 雄の 0.075%, 0.15%投与群で、細気管支肺胞腺腫の増加

を所見とすべきと考えます。

中江専門委員：【第 137 回と同様です】

対照群に散発的にみられることは、被験物質投与による有意な発生頻度の増加の毒性学的意義がないことの根拠になりません。用量相関性がないというのは、本当にそうでしょうか。このことについては、慎重に評価する必要があります。

単球の増加、中性脂肪、リン脂質の増加については、(一次的) 用量相関性のなさとか、「軽微」なこととか、相応する病理学的変化がないとか、そのあたりを理由に、毒性としないということなのではないでしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

本専門調査会としては、0.075%及び0.15%の1-メチルナフタレン投与群でみられた有意な肺腺腫発生率の上昇はほぼ背景データの範囲内⁹⁾と考えられ、(参照 2 0)【追加 1】用量相関性もないことから毒性とは判断しなかった。

肺胞たんぱく症については、Murata らが、用量相関性はなく、対照群にも散発的に認められるとしていることを踏まえ、毒性とは判断しなかった。

したがって、本専門調査会としては、1-メチルナフタレンに発がん性はないと判断した。

追加文献について

事務局より：

山添委員から論文の提供がありました (Rasmussen et al. (1986))。【追加 3】

塚本専門委員：

⁹ Haseman らは、NTP の 2 年間発がん性試験で、B6C3F1 系マウスの雄には、16%程度 (4~30%の範囲) の肺腺腫が発生したと報告している。(参照 2 0)【追加 1】

「1-メチルナフタレンは、1 又は 2 mmol/kg 体重（142 又は 284 mg/kg 体重/日）を腹腔内単回投与した場合、主に細気管支 Clara 細胞に、次いで線毛上皮に細胞障害性を有する。肝臓には変化は来していない。」

本論文の1-メチルナフタレンの記載をまとめると上記の様になると思います。腹腔内投与なので、参考資料に留めたいと考えますが、肺障害性があることは重要な情報だと思います。細胞障害性とその後の細胞増殖を見ているので、急性毒性の項目でしょうか。

中江専門委員：

参考資料として、発がん性の項目でなく、反復投与毒性（単回投与ですけど）の項目に記載するのがいいと思います。また、細胞増殖の誘導は肺の組織傷害に起因する二次的な変化なのでそれほど重要視すべきでなく、記載するなら、一義的な肺の組織傷害そのものの様相について記載すべきでしょう。

1

2

4. 生殖発生毒性

3

(1) ラット発生毒性試験（野田ら（1982））

4

Wistar ラット（各群妊娠雌 22～24 匹）にメチルナフタレン¹⁰を表 5 のような投与群を設定して、出生前の検査（対象は妊娠子宮や生存胎児等）を実施する妊娠雌（14～16 匹）は妊娠 0 日から妊娠 19 日まで、出生後の検査（対象は新生児等）を実施する妊娠雌（8～9 匹）は妊娠 0 日から出産するまで、強制経口投与する試験が実施されている。

5

6

7

8

9

10

表 5 用量設定

用量設定	0、0.016、0.063、0.25 mL/kg 体重/日
------	-------------------------------

11

12

その結果、母動物に対する毒性及び発生毒性は認められなかったとされている。（参照 21）【17】

13

14

15

16

17

本専門調査会としては、用量及び投与期間の設定が不十分であるため、発生毒性の有無については判断できないが、本試験における NOAEL を最高用量である 0.25 mL/kg 体重/日と判断した。

18

北條専門委員、宇佐見専門委員：【第 137 回と同様です】

この案で問題ありません。

19

北條専門委員：【第 137 回と同様です】

¹⁰ 置換基の位置に関する記載なし。

当該試験は、適切な投与期間を設定すれば、もう少し高い用量でも試験が実施できた可能性が考えられ、潜在的な発生毒性を検出できていないことも考慮されたので、発生毒性の有無は判断できないとしました。

しかし、当該試験の条件下における結果としては、母動物に対する一般毒性および発生毒性に関する NOAEL は 0.25 mL/kg と言及することは可能です。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

5. その他

評価要請者は、1-メチルナフタレンについて、内分泌かく乱性に関する報告は見つからなかったとしている。(参照 2) 【本体】

6. 摂取量の推定

添加物(香料)「1-メチルナフタレン」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 Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による 1995 年の米国⁽¹¹⁾及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 0.06 µg 及び 0.9 µg である。(参照 2、22) 【本体、21】

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との情報があることから、我が国での添加物(香料)「1-メチルナフタレン」の推定摂取量は、およそ 0.06 µg から 0.9 µg までの範囲になると推定される。(参照 23) 【18】

なお、米国において、食品中にもともと存在する成分としての 1-メチルナフタレンの摂取量は、意図的に添加された場合の 545 倍であるとの報告がある。(参照 24) 【19】

事務局より：【第 137 回と同様です】

申請資料【本体】には EPA の MRL とのマージンに関する記載がありますが、評価と関連が薄いため、本評価書案には記載しておりません。

21

森田専門委員：【第 137 回と同様です】

この案で問題ありません。

22
23
24
25

7. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における雌雄の NOAEL 2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.06~0.9 µg/人/日) を体重 55.1 kg で割ることで算出され

¹¹ 1995 年及び 2005 年の米国における年間消費量は、それぞれ 0.4 kg 及び 0.05 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.06 µg 及び 0.007 µg となる。本評価では、これらのうちの最大値である 1995 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

1 推定摂取量 (0.0000012~0.000018 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージ
2 ン 110,000~1,660,000 が得られる。(参照 2) 【本体】

3 4 8. 構造クラスに基づく評価

5 「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、1-
6 メチルナフタレンは構造クラスⅢに分類される。(参照 2 2、2 5) 【20、21】

7 1-メチルナフタレンは、芳香族炭化水素に分類され、食品中に存在する成分
8 である。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
9 クロン酸抱合又はグルタチオン抱合を受ける経路と、芳香環が水酸化された後、
10 グルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受ける経路が想定されており、いずれの代謝
11 産物も最終的には尿中又は胆汁中に排泄されるとされている。(参照 5、2 2、
12 2 6、2 7) 【9、21、22、23】

13
14 Sapota ら (1996) の報告によれば、³H で標識した 1-メチルナフタレン (10
15 mg/kg) を Wistar ラットに単回腹腔内投与したところ、72 時間後に投与量の
16 65%以上が尿中に、5%が糞便中に排泄されたとされている。尿中からは、1-メ
17 チルナフタレンとその代謝産物である 1-ナフチルカルボン酸及び 1-ヒドロキシ
18 -2-メチルナフタレンが検出されたとされている。(参照 2 8) 【追加 2】

19 事務局より：

山添委員から 1-メチルナフタレンの体内動態に係る文献 (Sapota ら (1996)
【追加 2】) の提供がありました。

伊藤専門委員、石井専門委員：

この案で問題ありません。

20 21 22 Ⅲ. 食品健康影響評価

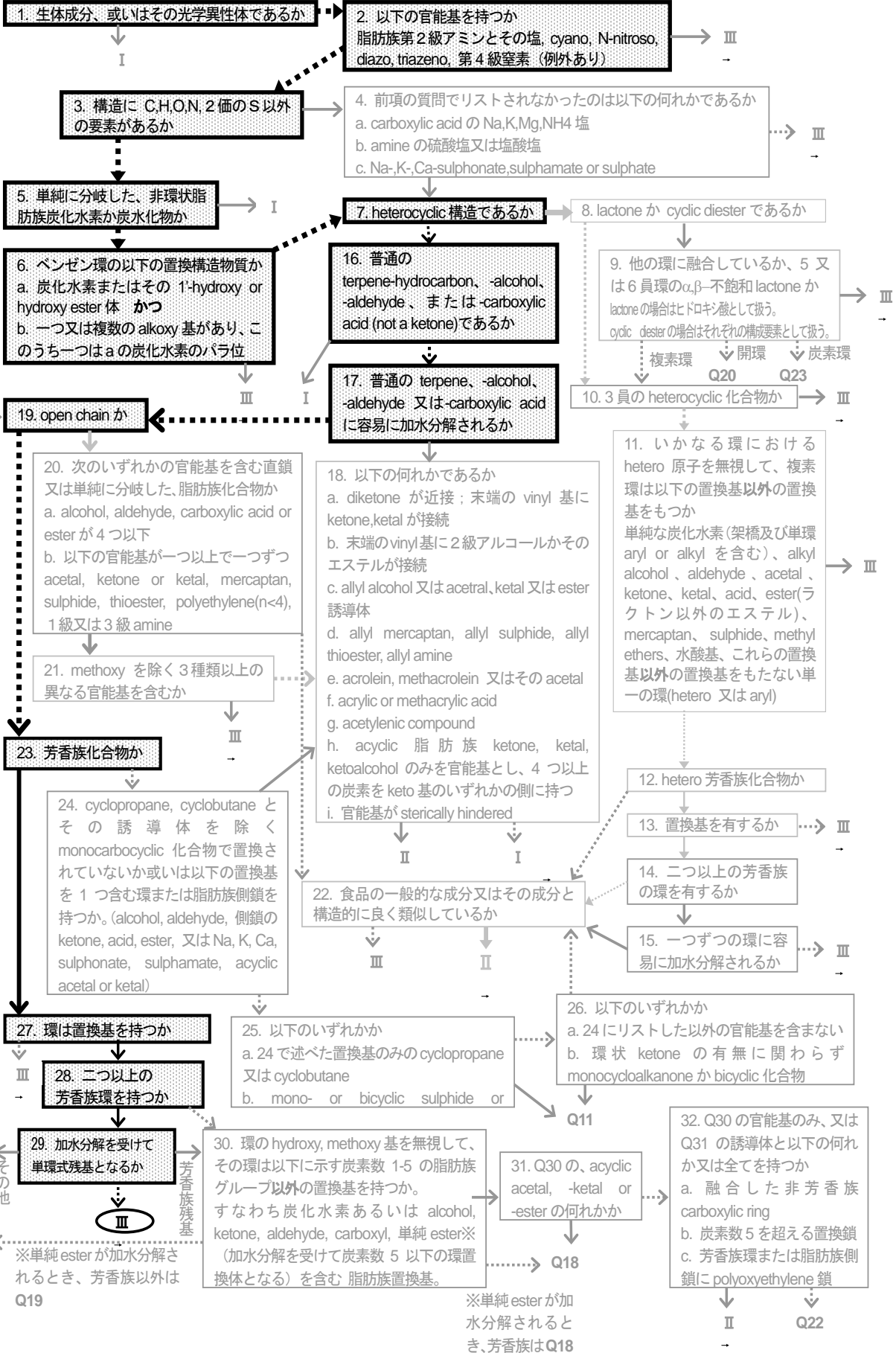
23 本専門調査会としては、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体に
24 にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。また、「国際的に汎用されている香
25 料の安全性評価の方法について」(参照 2 2、2 5) 【20、21】に基づき、1-メチル
26 ナフタレンは、構造クラスⅢに分類され、安全マージン (110,000~1,660,000) は
27 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想
28 定される推定摂取量 (0.06~0.9 µg/人/日) が構造クラスⅢの摂取許容値 (90 µg/人/
29 日) を下回ることを確認した。

30 以上より、本専門調査会としては、添加物 (香料) 「1-メチルナフタレン」は、食
31 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た。

→ : Yes
 ---> : No

<別紙 1 : 香料構造クラス分類 (1-メチルナフタレン) >

START



- 1 <別紙 2 : 略称>
- 2 (略)
- 3
- 4

1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「1-メチルナフタレン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第537回食品安全委員会(平成26年11月11日)【委員会資料】
- 2 厚生労働省, 1-メチルナフタレンの概要, 【本体】
- 3 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) . 【1】
- 4 第63回 JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of certain food additives 【21】
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 5 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.]. 【9】
- 6 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) 【24】
- 7 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 【25】
- 8 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), 4152-9. 【7】
- 9 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), 219-32. 【3】
- 10 USA National Toxicology Program Database on 1-Methylnaphthalene (1990) (website accessed in Oct. 2011) 【4】
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

-
- ^{1 1} 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) 【5】
- ^{1 2} Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H.: Mutagenicity characteristics of 255 environmental chemicals. Journal of Health Science, (2002) 48(6), 545-54 【6】
- ^{1 3} 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), 4152-9. 【7】
- ^{1 4} 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), 711-21. 【14】
- ^{1 5} 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), 208,155-8. 【8】
- ^{1 6} 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) 【10】
- ^{1 7} 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) 【12】
- ^{1 8} 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) 【15】
- ^{1 9} 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. 【16】
- ^{2 0} Joseph, K.H., James R.H., and Richard W.M.: Spontaneous neoplasm incidences in fischer 344 rats and B6C3F1 mice in two-year carcinogenicity studies: a national toxicology program update. Toxicol Pathol 1998; 26: 428-41 【追加 1】
- ^{2 1} 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 【17】
- ^{2 2} 第 63 回 JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of

certain food additives 【21】

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>

- ²³ 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 【18】
- ²⁴ Stofberg J. and Grundschober F.: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987)12(4), 27-56. 【19】
- ²⁵ 1-メチルナフタレンの構造クラス (要請者作成資料) 【20】
- ²⁶ 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. 【22】
- ²⁷ 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 【23】
- ²⁸ Sapota, A., Ligocka, D. and Czerski, B.: THE DISPOSITION AND METABOLISM OF 1-METHYLNAPHTHALENE AND 1-ETHYLNAPHTHALENE IN MALE WISTER ALBINO RATS: *Toxicol. Lett.*, (1996) 88(Supplement 1), 43. 【追加 2】