

分科会 審議事項（食品添加物関係）

- ・ 1-メチルナフタレン 1-1 ~ 1-35

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



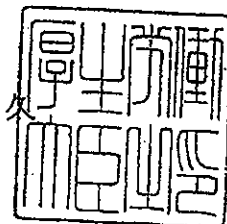
厚生労働省発食安0331第27号

平成27年3月31日

薬事・食品衛生審議会

会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭 久



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. 1-メチルナフタレンの添加物としての指定の可否について
2. 1-メチルナフタレンの添加物としての規格基準の設定について

(案)

平成27年〇月〇日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会

会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成27年3月31日付け厚生労働省発食安0331第27号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 1-メチルナフタレンの添加物としての指定の可否について
2. 1-メチルナフタレンの添加物としての規格基準の設定について

1-メチルナフタレンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めてきたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

和名：1-メチルナフタレン

英名：1-Methylnaphthalene

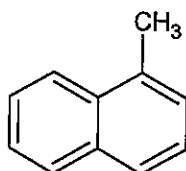
化学名：1-Methylnaphthalene

CAS 番号：90-12-0

INS 番号：なし

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_{11}H_{10}$ 142.20

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

(1) 概要

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。

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議(JECFA)では、2004年の第63回会合において、香料として評価を行っており、「安全性の懸念はない。」とされている。

(2) 諸外国での使用状況

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。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定のため、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 26 年 11 月 5 日付け厚生労働省発食安 1105 第 1 号により食品安全委員会に意見を求めた 1-メチルナフタレンに係る食品健康影響評価については、同委員会において添加物専門調査会の審議結果（案）が以下のとおり公表されている（平成 27 年 3 月 18 日から平成 27 年 4 月 16 日まで、パブリックコメントによる意見募集を実施）。

【食品健康影響評価（添加物評価書（案）抜粋）】

本専門調査会としては、遺伝毒性、反復投与毒性においては、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。

発がん性については、81 週間慢性毒性／発がん性併合試験において、1-メチルナフタレンに弱い発がん性があるものの、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用いた遺伝子突然変異試験で確認した結果、陰性であったことから、1-メチルナフタレンに認められた弱い発がん性は、遺伝毒性メカニズムによるものではなく、閾値の設定が可能であると判断した。さらに、本試験において、マウス肺に認められた弱い発がん性はマウス特異的なものであることが示唆された。

81 週間慢性毒性／発がん性併合試験で得られた LOAEL（雄で 71.6 mg/kg 体重/日、雌で 75.1 mg/kg 体重/日）と 90 日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を比較し、安全マージンの判断に当たっては、90 日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を用いることが妥当と判断した。

「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（参照 2 2、2 5）に基づき、1-メチルナフタレンは、構造クラスⅢに分類され、安全マージン（110,000～1,660,000）は 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 μg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 μg/人/日）を下回ることを確認した。

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。

6. 摂取量の推計

食品安全委員会の評価の結果（案）によると次のとおりである。

【摂取量の推計（添加物評価書（案）抜粋）】

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⁽¹⁴⁾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、25)

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 26)

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 27)

7. 新規指定について

1-メチルナフタレンについては、食品安全委員会における食品健康影響評価(案)を踏まえ、食品衛生法(昭和22年法律第233号)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。

8. 規格基準の設定について

同法第11条第1項の規定に基づく規格基準については、次のとおり設定することが適当である。

(1) 使用基準について

使用基準(案)

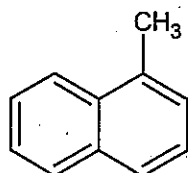
1-メチルナフタレンは、着香の目的以外に使用してはならない。

(2) 成分規格について

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 規格との対比表は別紙3のとおり)。

1-メチルナフタレン (案)

1-Methylnaphthalene



$C_{11}H_{10}$

分子量 142.20

1-Methylnaphthalene [90-12-0]

含 量 本品は、1-メチルナフタレン ($C_{11}H_{10}$) 96.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～微黄色の透明な液体で、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 $n_D^{20} = 1.612 \sim 1.618$

(2) 比重 $d_4^{25} = 1.017 \sim 1.025$

(3) 酸価 1.0 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(1)により定量する。ただし、カラム温度は、150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24 分間保持する。

1-メチルナフタレンに係る成分規格等の設定根拠

JECFA 規格（香料）（以下、JECFA）及び第8版食品添加物公定書を参考とし成分規格案を設定した。

含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。市販品6社6製品を9機関で分析した結果、96.20～99.72%（平均 97.81%）であった。本規格案は流通実態を考慮し、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「96.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無～微黄色の透明な液体；土、フェノールのような香気」を規格としている。本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感じるとは限らないことから、本規格案では「無～微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では確認試験に核磁気共鳴分光法（NMR）を採用しているが、我が国では、関係事業者等において NMR は汎用されていないことを踏まえ、これまで指定された香料と同様に赤外吸収スペクトル測定法（IR）を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.612～1.618 (20℃)」としている。市販品6社6製品を9機関で分析した結果、1.616～1.618（平均 1.617、20℃）であった。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「 $n_D^{20} = 1.612 \sim 1.618$ 」とした。
- (2) 比重 JECFA は「1.020～1.025 (25/25℃)」としているが、市販品6社6製品を9機関で分析した結果、1.019～1.024（平均 1.022、25℃/25℃）であった。本規格案は流通実態を考慮し、「1.017～1.025 (25/25℃)」とした。
- (3) 酸価 JECFA は 1.0 以下としている。市販品6社6製品を9機関で分析した結果、いずれの結果も 0.1 以下であった。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「1.0 以下」とした。

定量法

JECFA は GC 法としている。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、GC 法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、1-メチルナフタレンは、沸点が 241～245℃と高く、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(1)により定量する際、1-メチルナフタレンのピークを5～20分間に現れるように流量調整することが困難な場合が懸念されるため、操作条件のカラム温度を「150℃から毎分5℃で昇温し、230℃に到達後、24分間保持する」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、溶解性について、水に不溶、油、エタノールに溶けるとしているが、本規格案では IR による確認試験、純度試験（屈折率、比重、酸価）、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

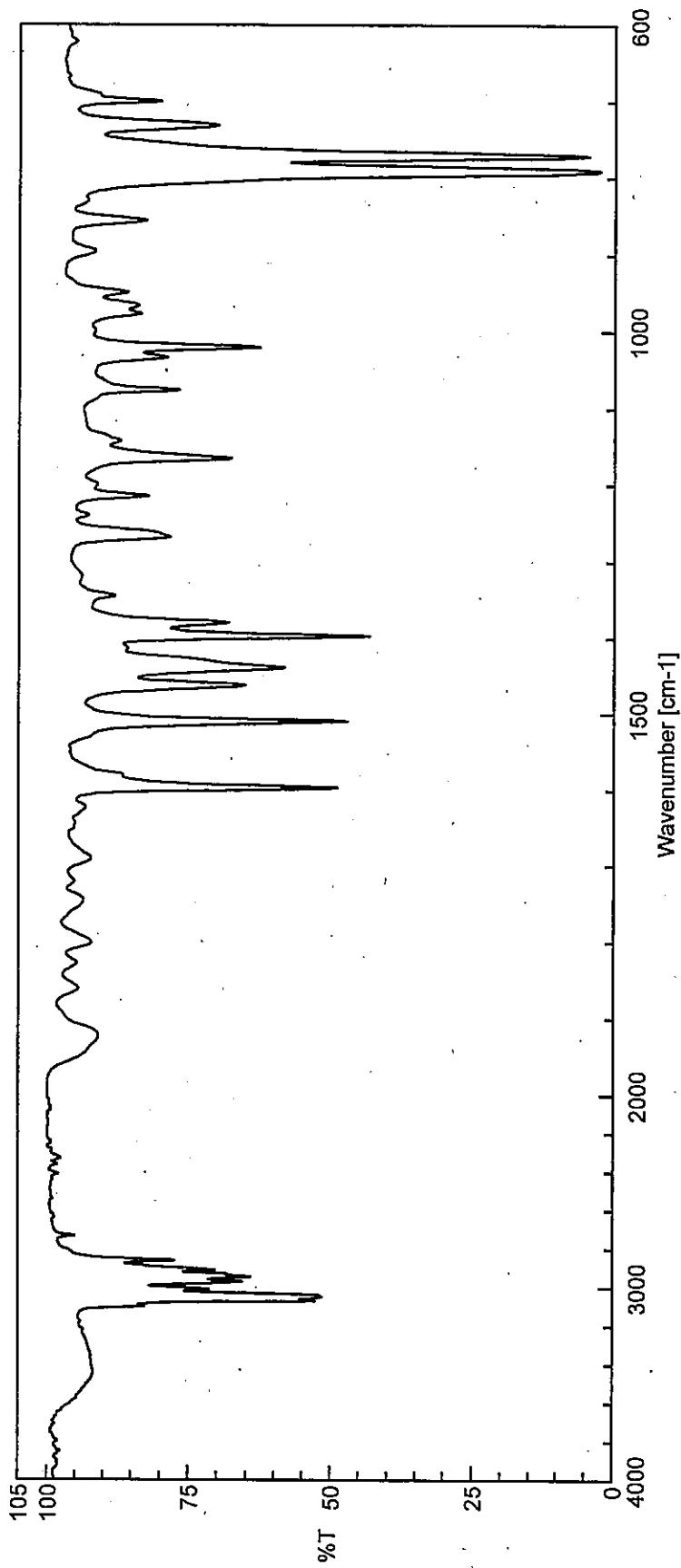
沸点

沸点の規格を JECFA は「241～245℃」としている。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り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、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「1-メチルナフタレン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		96.0%以上	97%以上
性状		本品は、無～微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	無～微黄色の液体；土、フェノールのような香気
確認試験		IR法(液膜法, 参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.612～1.618(20℃)	1.612～1.618(20℃)
	比重	1.017～1.025(25/25℃)	1.020～1.025(25/25℃)
	酸価	1.0以下	1.0以下
溶解性		(設定せず)	水に不溶、油、エタノールに溶ける。
沸点		(設定せず)	241～245℃
定量法		GC法	GC法

1-メチルナフタレン



Intensity

1300000
1200000
1100000
1000000
900000
800000
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
-100000

17.609 / 98.953

18.198 / 0.570

16.748 / 0.477

0

10

20

30

40

min

1-methylnaphthalene GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器
カラム:

- 内径: 0.25mm
- 長さ: 50mケイ酸ガラスキヤピラリー
- 被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
- 膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:

- 初期温度: 100°C
- 保持時間: 0分
- 昇温速度: 5°C/分
- 到達温度: 230°C

注入口温度:

- 250°C
- 検出器温度: 300°C
- スプリット比: 200:1
- キャリヤガス: ヘリウム

これまでの経緯

平成26年11月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長宛てに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価を依頼
平成26年11月11日	第537回食品安全委員会(要請事項説明)
平成26年12月12日	第137回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年1月14日	第138回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年2月5日	第139回食品安全委員会添加物専門調査会
平成27年3月17日	第553回食品安全委員会(報告)
平成27年3月18日	食品安全委員会における国民からの意見募集 (~平成27年4月16日)
平成27年3月31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年4月24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

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石見 佳子	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所国立健康・栄養研究所食品保健機能研究部長
井手 速雄	東邦大学薬学部名誉教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	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
鎌田 洋一	岩手大学農学部共同獣医学科教授
杉本 直樹	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
戸塚 ゆ加里	国立研究開発法人国立がん研究センター発がんシステム研究分野ユニット長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
二村 睦子	日本生活協同組合連合会環境事業推進部部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
若林 敬二※	静岡県立大学特任教授

※部会長

添加物専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた 1-メチルナフタレンに係る食品健康影響評価（平成 26 年 11 月 5 日付け厚生労働省発食安 1105 第 1 号）については、平成 27 年 2 月 5 日に開催された第 139 回添加物専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 1-メチルナフタレンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 27 年 3 月 17 日（火）開催の食品安全委員会（第 553 回会合）の翌日の平成 27 年 3 月 18 日（水）から平成 27 年 4 月 16 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

添加物評価書

1-メチルナフタレン

2015年3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.....	5
(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.....	10
4. 生殖発生毒性.....	12
5. その他.....	14
6. 摂取量の推定.....	14
7. 安全マージンの算出.....	15
8. 構造クラスに基づく評価.....	15
III. 食品健康影響評価.....	15
<別紙1：香料構造クラス分類（1-メチルナフタレン）>.....	17
<別紙2：略称>.....	18
<参照>.....	19

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安1105第1号）、関係書類の接受
2014年11月11日	第537回食品安全委員会（要請事項説明）
2014年12月12日	第137回添加物専門調査会
2015年1月14日	第138回添加物専門調査会
2015年2月5日	第139回添加物専門調査会
2015年3月17日	第553回食品安全委員会（報告）

<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

<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)

穂山 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

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、発がん性等に関するものである。

本専門調査会としては、遺伝毒性、反復投与毒性においては、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えた。

発がん性については、81週間慢性毒性／発がん性併合試験において、1-メチルナフタレンに弱い発がん性があるものの、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用いた遺伝子突然変異試験で確認した結果、陰性であったことから、1-メチルナフタレンに認められた弱い発がん性は、遺伝毒性メカニズムによるものではなく、閾値の設定が可能であると判断した。さらに、本試験において、マウス肺に認められた弱い発がん性はマウス特異的なものであることが示唆された。

81週間慢性毒性／発がん性併合試験で得られた LOAEL（雄で 71.6 mg/kg 体重/日、雌で 75.1 mg/kg 体重/日）と 90日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を比較し、安全マージンの判断に当たっては、90日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を用いることが妥当と判断した。

「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（平成 15 年 11 月 4 日）」に基づき、1-メチルナフタレンは、構造クラスⅢに分類され、安全マージン（110,000～1,660,000）は 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 µg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認した。

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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料（参照 1）

2. 主成分の名称

和名：1-メチルナフタレン

英名：1-Methylnaphthalene

CAS 登録番号：90-12-0（参照 2、3）

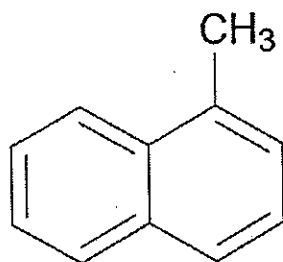
3. 分子式

$C_{11}H_{10}$ （参照 2、3）

4. 分子量

142.20（参照 2）

5. 構造式



（参照 2、3）

6. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

2004 年、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA⁽¹⁾）は、添加物（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、推定摂取量は、構造クラスⅢの摂取許容値（90 μg/人/日）を下回るため、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に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 4）

(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

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。

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としている。(参照5)

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(p10)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)

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)

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ものである。

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

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。

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(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の整理が行われている。(参照7)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

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のとおりである。

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 8)
		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 8)
		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)	National Toxicology Program Database (1990) (参照 9)
		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 10)
	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 11)	
前進突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	細菌 (<i>S. typhimurium</i> TM677)	0、99、498、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：原著では6 mM以上で有意に陽性であると判断されている。) ⁵⁾	Kaden ら (1979) (参照 12)	
遺伝子突然変異試験 (<i>in vivo</i>)	トランスジェニックマウス (B6C3F1系 <i>gpt</i> delta、各群雌雄10匹、肺)	雄：0、120、220 mg/kg 体重/日、 雌：0、170、280 mg/kg 体重/日 (13週混餌投与 (飼料中濃度として、0、0.075、0.15%))	陰性	Jin ら (2012) (参照 13)	

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。

5 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。

染色体異常	姉妹染色分体交換試験 (<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) ⁶⁾	Kulka ら (1998) (参照 1 4)
	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 1 4)
	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 1 5)
			(代謝活性化系存在下。6 時間処理) 0、0.010、0.016、0.023 mg/mL	染色体の構造異常の増加; 0.023 mg/mL	
小核試験 (<i>in vivo</i> , GLP)	マウス (BDF ₁ 、各群 6 匹、骨髄)	0、250、500、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 1 6)	

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、強い細胞毒性が起きている用量で認められたものであり、さらに、その用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。

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

⁶⁾ 代謝活性化系存在下で、姉妹染色分体交換 (SCE) 頻度が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 (OECD) と National Toxicology Program (NTP) の基準をもとに本結果を陽性としている。

性であった。さらに、ヒトリンパ球を用いた場合には代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

また、経口投与による *in vivo* 小核試験は陰性であり、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用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験で確認した結果、陰性であった。

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」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。

2. 反復投与毒性

(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）、GLP）

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に 1-メチルナフタレンを表 2 のよう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。

表 2 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日 ⁽⁷⁾
------	--

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、毒性と判断しなかった。（参照 17）

- ・ 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、尿量の低値
- ・ 雌の 0.02 mg/kg 体重/日投与群で、好中球数の低値
- ・ 雄の 0.2 mg/kg 体重/日投与群で、血中の総たんぱくの低値
- ・ 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低値

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 mg/kg 体重/日と判断した。

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 3-1 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。

⁷ 原著によれば、1-メチルナフタレンの推定摂取量の 1,000、10,000、100,000 倍に相当する投与量（0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日）で用量設定がなされている。

表 3-1 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.075、0.15%
(mg/kg 体重/日として換算) (8)	0、71.6、140 mg/kg 体重/日 (雄) 0、75.1、144 mg/kg 体重/日 (雌)

その結果、各投与群で認められた毒性所見は表 3-2 のとおりである。なお、雌の 0.075%以上投与群で、中性脂肪の増加が認められたとされているが、雌雄とも 0.15%投与群で脂質について有意差が認められないこと、雄の 0.15%投与群において中性脂肪について有意差が認められないことから、毒性と判断しなかった。(参照 18)

表 3-2 毒性所見

投与群	毒性所見	
	雄	雌
0.15%		リン脂質の増加
	細気管支肺胞腺腫の増加	
	単球の増加、肺胞たんぱく症の増加	
0.075%	細気管支肺胞腺腫の増加	
	単球の増加、肺胞たんぱく症の増加	

本専門調査会としては、本試験における LOAEL は雄で 71.6 mg/kg 体重/日、雌で 75.1 mg/kg 体重/日であり、1-メチルナフタレンは肺において弱い発がん性を示すものと判断した。

また、本専門調査会としては、上述 (p8) のとおり、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用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験で確認した結果、陰性であったことから、1-メチルナフタレンに認められた弱い発がん性は、遺伝毒性メカニズムによるものではなく、閾値の設定が可能であると判断した。

さらに、後述 (p12) の *gpt delta* マウス 13 週間反復投与毒性試験⁸⁾において、肺に対して増殖細胞核抗原 (PCNA) 免疫染色を行った結果、単位面積当たりの 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とされていることから、本専門調査会としては、1-メチルナフタレンが肺に対する発がんプロモーション作用を持つとは考えにくい

⁸⁾ 原著には、試験期間中の体重あたりの 1-メチルナフタレン総摂取量が記載されている。総摂取量を 81 週間 (567 日) で除し、1 日当たりの体重あたり摂取量に換算した。

と判断した。

なお、Shultzら（2001）の報告によれば、マウス気道では CYP2F2 が高発現しており、ナフタレン類⁽¹⁰⁾が代謝されやすく、細胞毒性を持つ中間体に代謝されるとされている。（参照 19）Hukkanen（2000）の報告によれば、ヒトでは CYP2F2 が機能していないとされており⁽¹¹⁾、（参照 20）また、Forkert（2010）の報告によれば、CYP2F subfamily は、種に対して 1 種類しか発現しておらず、ヒトは 2F1、マウスは 2F2 が発現しているとされている。（参照 21）

さらに、Lanzaら（1999）の報告によれば、CYP2F2 の働きによって生成される中間体は、CYP2F1 の働きによって生成される中間体とは立体構造が異なるとされている。（参照 22）この Lanzaら（1999）の報告等を参照にした ATSDR（2005）の報告によれば、CYP2F1 と CYP2F2 との代謝経路の差異は、肺に対するナフタレン類の感受性の種差と関連があるとされている。マウスでは *1R,2S*-naphthalene oxide に、ラットでは *1S,2R*-naphthalene oxide に代謝され、このような中間体の違いが、ラットよりもマウスでナフタレン類の肺障害性が強く惹起されることの根拠となっている。ヒトではラットと同様に *1S,2R*-naphthalene oxide に代謝されることが知られている。（参照 6）

本専門調査会としては、ヒトにおいてはラットと同様にナフタレン類に対する肺障害性が低いものと推察され、本試験にみられたマウス肺に対する弱い発がん性は、マウス特異的なものであることが示唆されると考えた。

（2）参考資料

以降の知見については、発がん性のメカニズムを確認するための試験であることから、1-メチルナフタレンの発がん性の有無を検討する資料としては適当ではないが、参考資料として記載する。

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

B6C3F1 系 *gpt delta* マウス（雌雄各 10 匹）に 1-メチルナフタレンを表 4 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。

⁹ 前段の「トランスジェニックマウスを用いた *in vivo* 遺伝子突然変異試験」と同じ試験である。

¹⁰ ただし、本文献では、ナフタレン類のうち、1-ニトロナフタレン、2-メチルナフタレンに対する酵素活性について検討されており、1-メチルナフタレンについては検討されていない。

¹¹ 本文献では、ヒトにおいて、CYP2F subfamily のうち、機能する可能性があるのは CYP2F1 のみであると報告されている。

表 4 用量設定

用量設定	0 (対照群)、0.075、0.15%
(mg/kg 体重/日 として換算) ⁽¹²⁾	0、120、220 mg/kg 体重/日 (雄) 0、170、280 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が、Jin らは、用量相関性がないこと等から毒性学的意義のある所見ではないとしている。(参照 1 3)

- ・ 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少、血液中カルシウム濃度の増加
- ・ 雌の 0.075%投与群で、好塩基球数の増加
- ・ 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) の増加
- ・ 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加、肝臓の単細胞壊死頻度の増加
- ・ 雌の 0.15%投与群で、肝臓と心臓の絶対重量の減少、好塩基球数の増加、リン脂質と総コレステロールの減少、Cl の増加

4. 生殖発生毒性

<参考資料>

以降の知見については、置換基の位置が不明であること、用量及び投与期間の設定が不十分であること等実験の詳細が不明であることから、1-メチルナフタレンの毒性を検討する資料にはならないものであるが、参考資料として記載する。

a. ラット発生毒性試験 (野田ら (1982))

Wistar ラット (各群妊娠雌 22~24 匹) にメチルナフタレン⁽¹³⁾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。

表 5 用量設定

¹² Jin らの換算値を記載した。

¹³ 置換基の位置に関する記載なし。

用量設定	0 (対照群)、0.016、0.063、0.25 mL/kg 体重/日
------	-------------------------------------

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 2 3)

5. その他

(1) 内分泌かく乱性

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)

(2) マウス単回腹腔内投与毒性試験 (Rasmussen ら (1986))

以降の知見については、1-メチルナフタレンを腹腔内単回投与した試験であることから、1-メチルナフタレンの経口投与による反復投与毒性を検討する資料としては適当ではないが、その他資料として記載する。(参照 2 4)

Swiss-Webstar マウスに1-メチルナフタレンを表 6 のような投与群を設定して、腹腔内単回投与する試験が実施されている。

表 6 用量設定

用量設定	0 (対照群)、1、2 mmol/kg 体重
(mg/kg 体重/日として換算)	0、142、284 mg/kg 体重/日

その結果、以下の所見が認められたとされている。

- ・ 主に細気管支 Clara 細胞、次いで線毛上皮への細胞障害性

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¹⁴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、2 5)

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

¹⁴ 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。

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 2 6)

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 2 7)

7. 安全マージンの算出

81 週間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた LOAEL (雄で 71.6 mg/kg 体重/日、雌で 75.1 mg/kg 体重/日) と 90 日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日と比較し、より短期の投与期間の試験から得られた値ではあるものの、比較対象の値に比べて、十分低いと考えられることから、安全マージンの判断に当たっては、90 日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を用いることが妥当と判断した。

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

8. 構造クラスに基づく評価

「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-メチルナフタレンは構造クラスⅢに分類される。(参照 2 5、2 8)

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、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 5、2 9、3 0)

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 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 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-2-メチルナフタレンが検出されたとされている。(参照 3 1)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、遺伝毒性、反復投与毒性においては、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考え

た。

発がん性については、81週間慢性毒性/発がん性併合試験において、1-メチルナフタレンに弱い発がん性があるものの、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用いた遺伝子突然変異試験で確認した結果、陰性であったことから、1-メチルナフタレンに認められた弱い発がん性は、遺伝毒性メカニズムによるものではなく、閾値の設定が可能であると判断した。さらに、本試験において、マウス肺に認められた弱い発がん性はマウス特異的なものであることが示唆された。

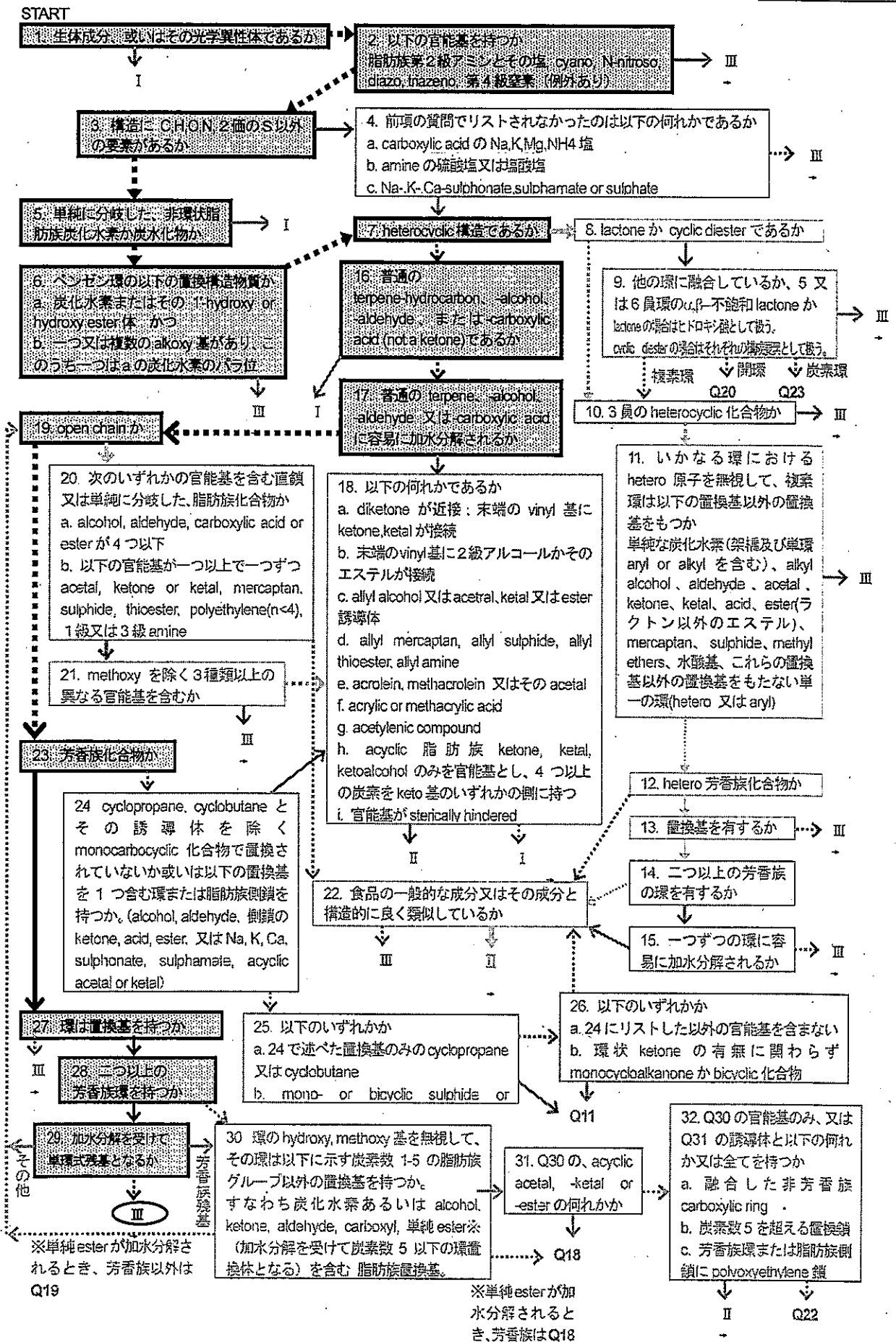
81週間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた LOAEL (雄で 71.6 mg/kg 体重/日、雌で 75.1 mg/kg 体重/日) と 90日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を比較し、安全マージンの判断に当たっては、90日間反復投与毒性試験で得られた NOAEL 2 mg/kg 体重/日を用いることが妥当と判断した。

「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」(参照 22、25) に基づき、1-メチルナフタレンは、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 µg/人/日)が構造クラスⅢの摂取許容値(90 µg/人/日)を下回ることを確認した。

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）>



<別紙 2 : 略称>

略称	名称等
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノ基転移酵素値
AST	aspartic aminotransferase : アスパラギン酸アミノ基転移酵素値
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry : アメリカ毒性物質疾病登録機関
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EU	European Union : 欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	minimal risk level : 最小リスクレベル
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PCNA	proliferating cell nuclear antigen : 増殖細胞核抗原
PCTT	Per Capita intake Times Ten
SCE	sister chromatid exchange : 姉妹染色体分体交換
UKEMS	United Kingdom Environmental Mutagen Society

<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)
- 2 厚生労働省, 1-メチルナフタレンの概要,
- 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) .
- 4 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>
- 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.].
- 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)
- 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
- 8 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.
- 9 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
- 10 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)
- 11 Kubo, T., Urano, K. and Utsumi, H.: Mutagenicity characteristics of 255

-
- environmental chemicals. *Journal of Health Science*, (2002) 48(6), 545-54
- ¹² 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.
- ¹³ 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 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.
- ¹⁵ 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)
- ¹⁶ 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)
- ¹⁷ 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)
- ¹⁸ 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.
- ¹⁹ Shultz, M. A., Morin, D., Chang, A., and Buckpitt, A.: Metabolic capabilities of CYP2F2 with various pulmonary toxicants and its relative abundance in mouse lung subcompartments. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, (2001) 296, 510-9.
- ²⁰ Hukkanen, J.: Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in human lung. *Acta Universitatis Ouluensis D Medica*, (2000) 621
- ²¹ Forkert, P.: Mechanisms of chemically induced respiratory toxicities, 13-22
- ²² Lanza, D. L., Code, E., Crespi, L.C., Gonzalez, F. J., Yost, G.S.: Specific dehydrogenation of 3-methylindole and epoxidation of naphthalene by recombinant human CYP2F1 expressed in lymphoblastoid cells. *Drug Metabolism and Disposition*; (1999) 27(7), 798-803
- ²³ 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

-
- ²⁴ Rasmussen, R.E., Do, D.H., Kim, T.S., Dearden, L.C.: Comparative cytotoxicity of naphthalene and its monomethyl- and mononitro-derivatives in the mouse lung. *Journal of Applied Toxicology*. (1986); 6(1):13-20.
- ²⁵ 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>
- ²⁶ 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
- ²⁷ Stofberg, J. and Grundschober, F.: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987)12(4), 27-56.
- ²⁸ 1-メチルナフタレンの構造クラス (要請者作成資料)
- ²⁹ 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.
- ³⁰ 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
- ³¹ 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.