

(案)

添加物評価書

6-メチルキノリン

2009年4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..... | 2 |
| ○要 約..... | 3 |
| I. 評価対象品目の概要..... | 4 |
| 1. 用途..... | 4 |
| 2. 化学名..... | 4 |
| 3. 分子式..... | 4 |
| 4. 分子量..... | 4 |
| 5. 構造式..... | 4 |
| 6. 評価要請の経緯..... | 4 |
| II. 安全性に係る知見の概要..... | 5 |
| 1. 反復投与毒性..... | 5 |
| 2. 発がん性..... | 5 |
| 3. 遺伝毒性..... | 5 |
| 4. その他..... | 6 |
| 5. 摂取量の推定..... | 6 |
| 6. 安全マージンの算出..... | 6 |
| 7. 構造クラスに基づく評価..... | 7 |
| 8. JECFA における評価..... | 8 |
| III. 食品健康影響評価..... | 8 |
| <別紙：香料構造クラス分類（6-メチルキノリン）>..... | 9 |
| <参照>..... | 10 |

<審議の経緯>

2008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（厚生労働省発食安第1120005号）、関係書類の接受

2008年11月27日 第264回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年3月23日 第69回添加物専門調査会

2009年4月9日 第281回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

<参考人>

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「6-メチルキノリン」(CAS 番号：91-62-3) 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。

評価に供した試験成績は、反復投与毒性、発がん性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、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られる。また、本専門調査会として、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より、構造クラスⅢに分類され、安全マージン(28,000~11,000,000)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(0.01 µg~4 µg/人/日)は構造クラスⅢの摂取許容値(90 µg/人/日)を下回ることを確認した。

6-メチルキノリンは、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られる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名 (参照 1、2)

和名：6-メチルキノリン

英名：6-Methylquinoline

CAS 番号：91-62-3

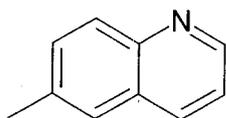
3. 分子式 (参照 1)

$C_{10}H_9N$

4. 分子量 (参照 1)

143.19

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

6-メチルキノリンは、ウイスキーに含まれる（製造工程においてピート（泥炭）の煙で乾燥させた麦芽に含まれるといわれている。）成分である（参照 1、3、4）。欧米では焼菓子、清涼飲料、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、ソフト・キャンディー類等様々な加工食品に、風味の向上等の目的で添加されている（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、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）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、香料の成分として 6-メチルキノリンについて評価資料がまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、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。

なお、香料については、厚生労働省は「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」に基づき資料の整理を行っている。（参照 5）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

CD ラット（雌雄）への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験（雄 0、2.2 mg/kg 体重/日、雌 0、2.7 mg/kg 体重/日）では、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は、本試験での雄の最高用量である 2.2 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 6）

2. 発がん性

8 週齢の F344 ラット（各群雌雄各 43~46 匹）への混餌投与による 104 週間の発がん性試験（0、0.05% ; 0、25 mg/kg 体重/日¹）において、被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていない。（参照 7）

なお、国際機関（International Agency for Research on Cancer（IARC）、European Chemicals Bureau（ECB）、U. S. Environmental Protection Agency（EPA）及び National Toxicology Program（NTP））による発がん性評価は行われていない。

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験において、代謝活性化系存在下で陽性の結果が報告されている。代謝活性化系非存在下ではいずれも陰性であった。（参照 8、9、10、11、12、13、14）

ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster*）を用いた伴性劣性致死試験（10 mM（1.4 mg/mL））では、陰性とされた。（参照 10）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験においては、代謝活性化系存在下（最高濃度 0.25 mg/mL）では陽性、代謝活性化系非存在下（最高濃度 0.17 mg/mL）では陰性の結果が報告されている。（参照 15）

チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞（CHO 細胞）を用いた姉妹染色分体交換試験（最高濃度 0.17 mg/mL）では、代謝活性化の有無に関わらず陽性とされた。（参照 16）

SD ラットより摘出した肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験（最高濃度 500 µM（0.07 mg/mL））では、陰性とされた。（参照 17）

9 週齢の BDF₁ マウス（各群雄各 6 匹）への 2 日間強制経口投与（コーン油）

¹ JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定。（参照 18）

| 種 | 体重 (kg) | 一日摂餌量 (g/動物/日) |
|---------|---------|----------------|
| ラット (老) | 0.40 | 20 |

による GLP 下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 900 mg/kg 体重/日）では陰性の結果が報告されている（参照 19）。また、10～14 週齢の NMRI マウス（各群雌雄各 4～6 匹）への単回腹腔内投与（オリーブ油）による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 572 mg/kg 体重）でも陰性とされた（参照 10）。

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験において代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られているものの、ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験では陰性であった。当該 UDS 試験については、4-メチル体のほか、復帰突然変異試験では 6-メチル体よりも作用の弱い 8-メチル体が陽性となっていることから、生体内においては、遺伝毒性のある物質に代謝されにくいのか、又は遺伝毒性のある物質に代謝されてもさらに他の物質に速やかに代謝されるものと推察された。さらに、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験においても代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られているが、高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。したがって、発がん性試験において被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていないことも勘案すると、本物質には、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遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

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 (Per Capita intake Times Ten) 法による 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 0.01 µg、4 µg である（参照 20）。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（参照 21）、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.01 から 4 µg の範囲になると推定される。なお、本物質の香料としての摂取量と、食品中にもともと存在する成分としての摂取量との比に関する情報は得られていない。

6. 安全マージンの算出

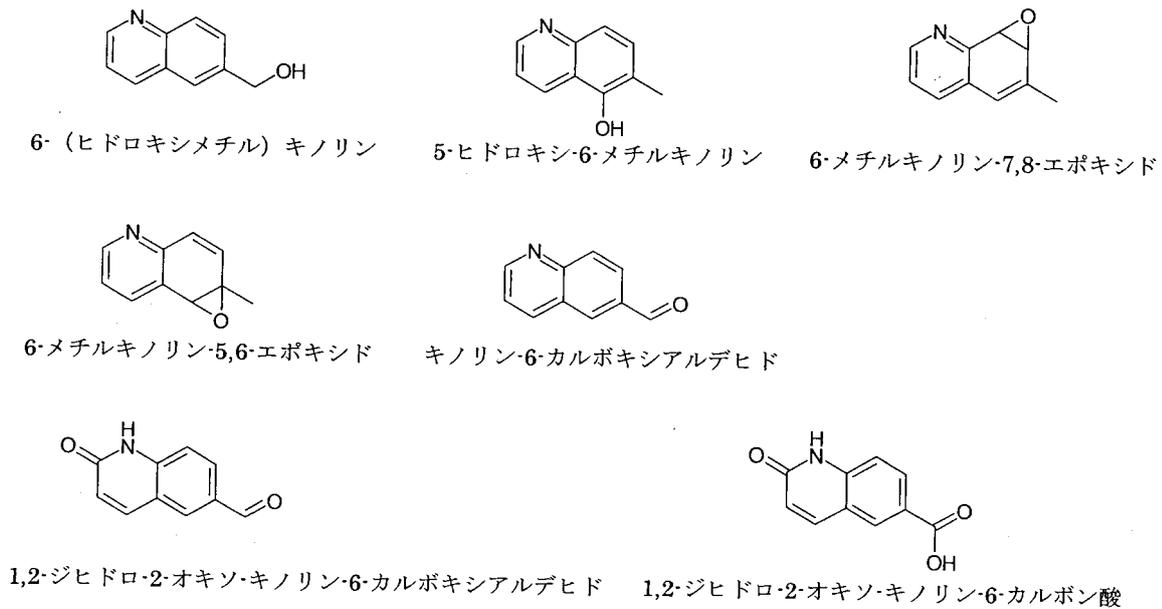
90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 2.2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.01～4 µg /人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000002～0.00008 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 28,000～11,000,000 が得られる。

7. 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には、主として側鎖のアルキル基の酸化を受けるほか、環のエポキシ化及び環の水酸化を受ける代謝経路があるとされている（参照 20）。本物質は、アルデヒドオキシダーゼにより、メチル基が酸化されてキノリン-6-カルボキシアルデヒドとなった後、2位の炭素が酸化を受け、1,2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリン-6-カルボキシアルデヒド、さらに 1,2-ジヒドロ-2-オキソ-キノリン-6-カルボン酸に代謝されるとの報告がある（参照 22）。本物質をラット肝ミクロソームと反応させる *in vitro* 試験においては、6-（ヒドロキシメチル）キノリンと 6-メチルキノリン-5,6-エポキシドが主要な代謝物であった。フェノバルビタールによる誘導を行ったラット肝ミクロソームを用いた場合は、6-メチルキノリン-5,6-エポキシドを生成する割合が増した。一方、3-メチルコラントレンで誘導したラット肝ミクロソームを用いた場合は、6-（ヒドロキシメチル）キノリンに加えて5-ヒドロキシ-6-メチルキノリンが主に認められたほか、6-メチルキノリン-7,8-エポキシド、6-メチルキノリン-5,6-エポキシドが代謝物として特定された（参照 20、23）。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や硫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と考えられる（参照 20）。

本物質及びその推定代謝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ものの、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構造クラスⅢに分類される。（参照 20、23、24）

図 6-メチルキノリンのラット肝との反応で生じる代謝物



8. JECFA における評価

JECFA は、本物質をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、遺伝毒性に関して「6-メチルキノリンについては、代謝活性化系存在下の復帰突然変異試験で陽性の結果が得られているが、*in vivo* 試験では陰性の結果が得られており、含窒素ヘテロ芳香族誘導体の速やかな吸収、分布、生体内変換及び排泄のための十分な解毒メカニズムが存在することを示唆して」おり、「入手可能な証拠に基づくと遺伝毒性の可能性を示さない」とし、推定摂取量（0.01～4 µg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回るため、本物質の香料としての安全性に問題はないとしている。（参照 20）

Ⅲ. 食品健康影響評価

遺伝毒性に関しては、代謝活性化系存在下の細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られているものの、ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験や、高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 骨髄小核試験では陰性であった。さらに、安全マージンの算出において参照した 90 日間反復投与毒性試験の約 10 倍の高用量による発がん性試験においても被験物質投与に関連する腫瘍の発生は認められていない。

したがって、本物質には、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られる。

また、本専門調査会として、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（参照 5）により、構造クラスⅢに分類され、安全マージン（28,000～11,000,000）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（0.01 µg～4 µg/人/日）は構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認した。

6-メチルキノリンは、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られる。

<参照>

- 1 TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek) Nutrition and Food Research Institute: Volatile compounds in food (website accessed in October, 2005) (未公表)
- 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in 2008) (未公表)
- 3 Nishimura K, Masuda M: Minor constituents of whisky fusel oils. 1. basic, phenolic and lactonic compounds. *Journal of Food Science*. 1971; 36: 819-822
- 4 Viro M: Heterocyclic nitrogen compounds in whisky and beer. *Chromatographia* 1984; 19: 448-451
- 5 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)
- 6 Posternak J.M and Linder A: Summaries of toxicological data. *Fd. Cosmet. Toxicol.* 1969; 7: 405-407
- 7 Fukushima S, Ishihara Y, Nishio O, Ogiso T, Shirai T. et al.: Carcinogenicities of quinoline derivatives in F344 rats. *Cancer Letters* 1981; 14(2): 115-123
- 8 Nagao M, Yahagi T, Seino Y, Sugimura T and Ito N: Mutagenicities of quinoline and its derivatives. *Mutation Research* 1977; 42: 335-342
- 9 Dong M, Schmeltz I, LaVoie E and Hoffmann D: Aza-arenes in the respiratory environment: analysis and assays for mutagenicity. *Carcinogenesis Vol. 3: Polynuclear Aromatic Hydrocarbons* 1978; 97-108.
- 10 Wild D, King M.T, Gocke E and 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
- 11 Takahashi K, Kamiya M, Sengoku Y, Kohda K and Kawazoe Y: Deprivation of the mutagenic property of quinoline: inhibition of mutagenic metabolism by fluorine substitution. *Chem. Pharm. Bull* 1988; 36(11): 4630-4633
- 12 Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T and Mortelmans K: Salmonella mutagenicity tests : v. results from the testing of 311 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 1992; 19(suppl. 21): 2-141
- 13 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=salmonella.overallresults&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SA
- 14 Debnath A.K, Lopez de Compadre R.L and 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

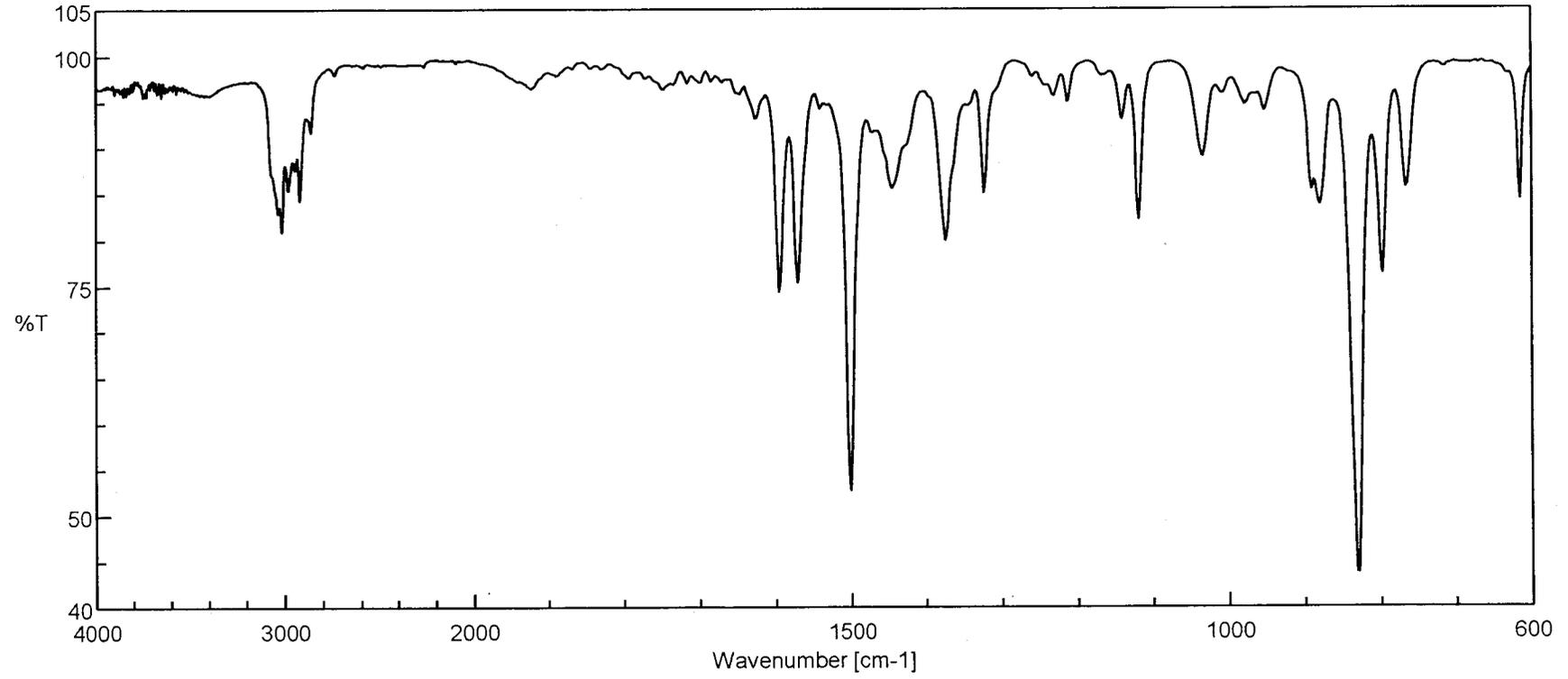
- 15 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitroca.cadata&endpointlist=CAB&study%5Fno=741114&cas%5Fno=91%2D62%2D3&crumbspot=1
- 16 National Toxicology Program website(accessed in January, 2009)
参考 : http://ntp-apps.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=invitrosce.scedata&study_no=741114&cas_no=91%2D62%2D3&endpointlist=SCE
- 17 La Voie E.J, Defauw J, Fealy M, Way B.M and McQueen C.A: Genotoxicity of fluoroquinolones and methylquinolones. *Carcinogenesis* 1991; 12(2): 217-220
- 18 IPCS. Environmental Health Criteria 70, Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food 1987
- 19 (財)食品農医薬品安全性評価センター: 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査について 6-メチルキノリンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験)。2004
- 20 WHO: Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives(report of 63rd JECFA meeting (2004))
- 21 新村嘉也 (日本香料工業会) : 平成 14 年度厚生労働科学研究「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書
- 22 Beedham C: Molybdenum hydroxylases as drug-metabolizing enzymes. *Drug Metabolism Reviews* 1985; 16(1&2): 119-156
- 23 Scharping C.E, Duke C.C, Holder G.M and Larden D: The hepatic metabolism of two methylquinolones. *Carcinogenesis* 1993; 14(5): 1041-1047
- 24 6-メチルキノリンの構造クラス (要請者作成資料)

(参考資料)

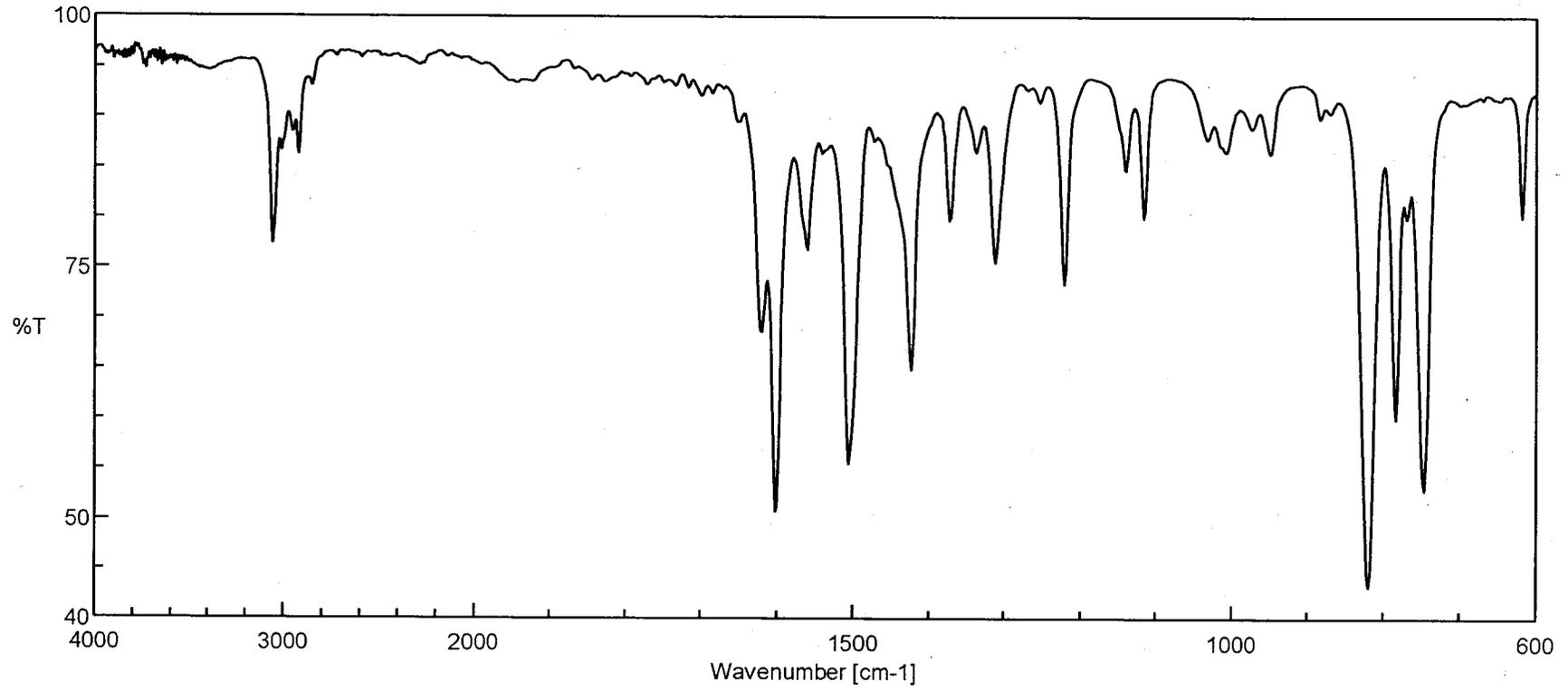
6-メチルキノリン及び各異性体の赤外吸収スペクトル

(国立医薬品食品衛生研究所測定による)

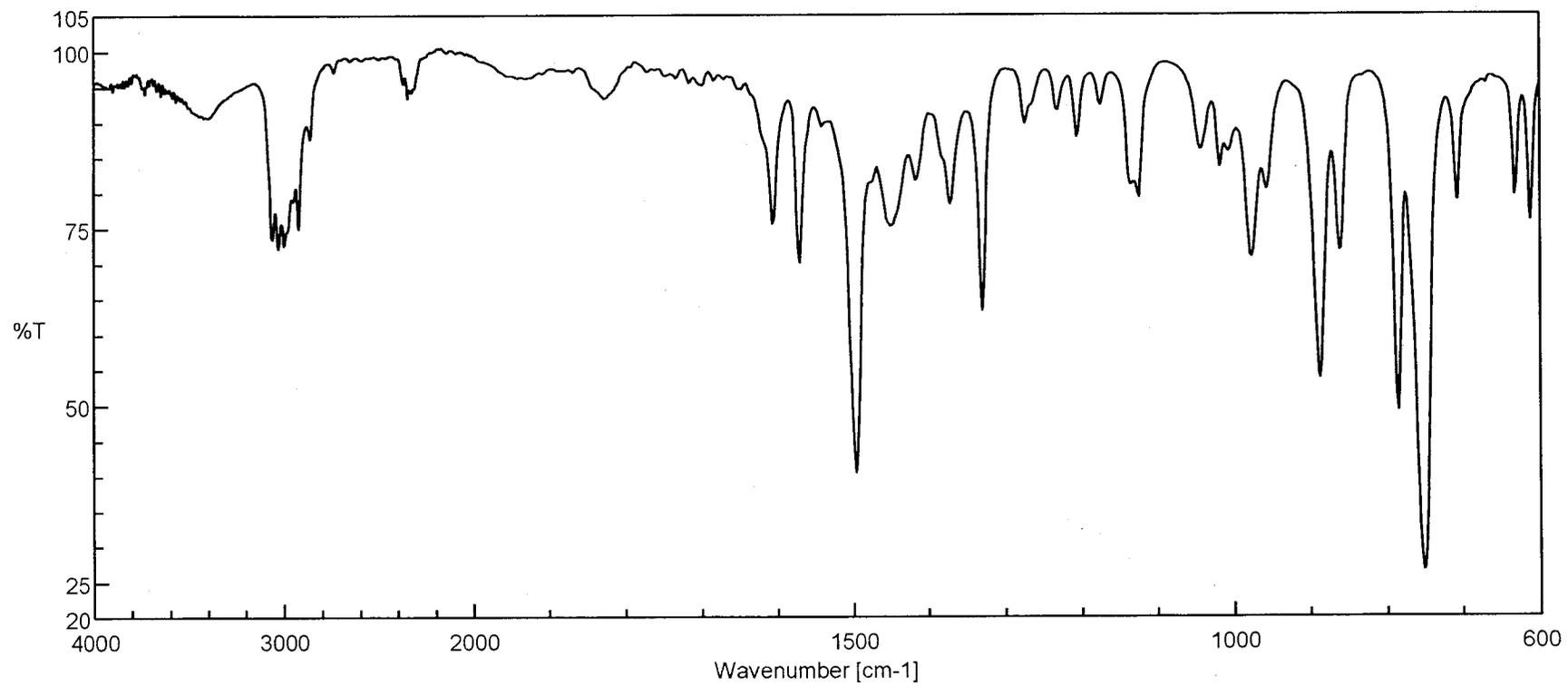
6-メチルキノリン



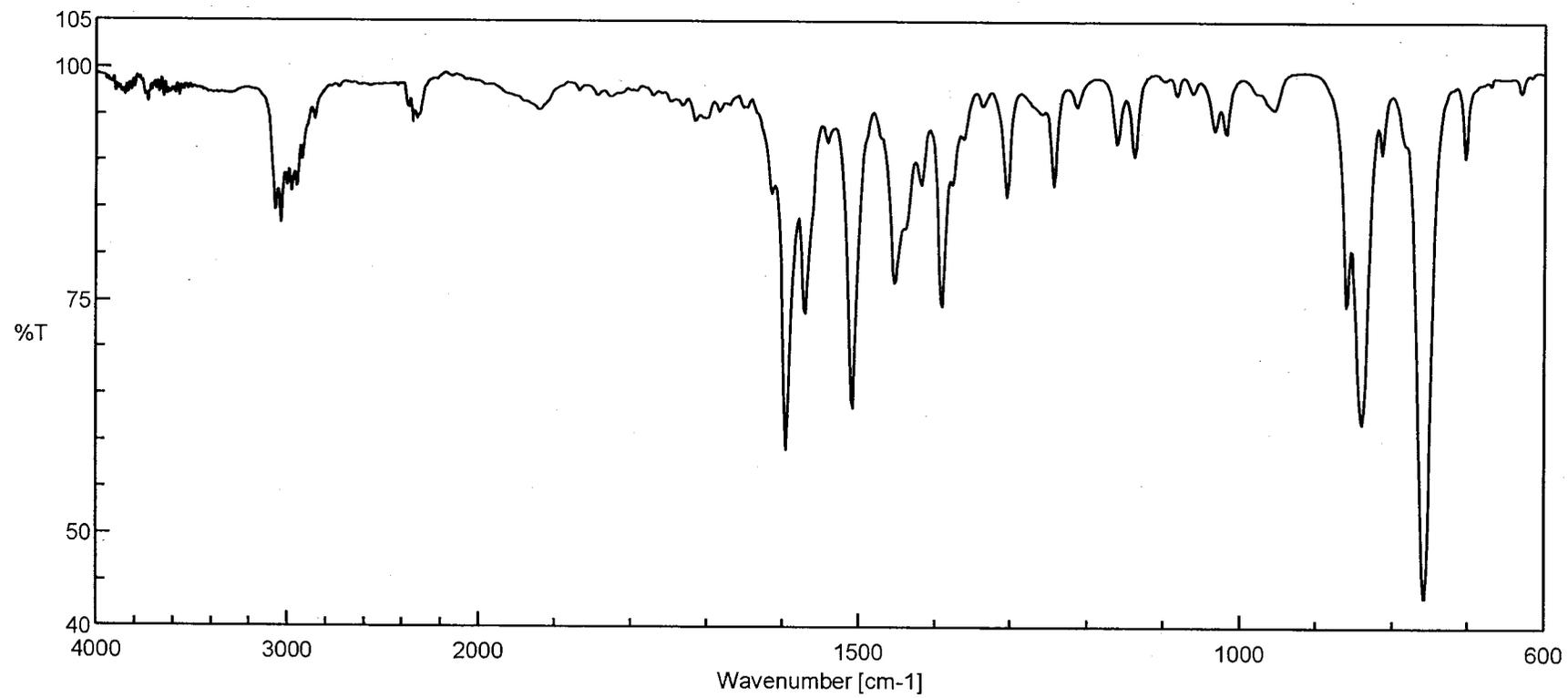
2-メチルキリン



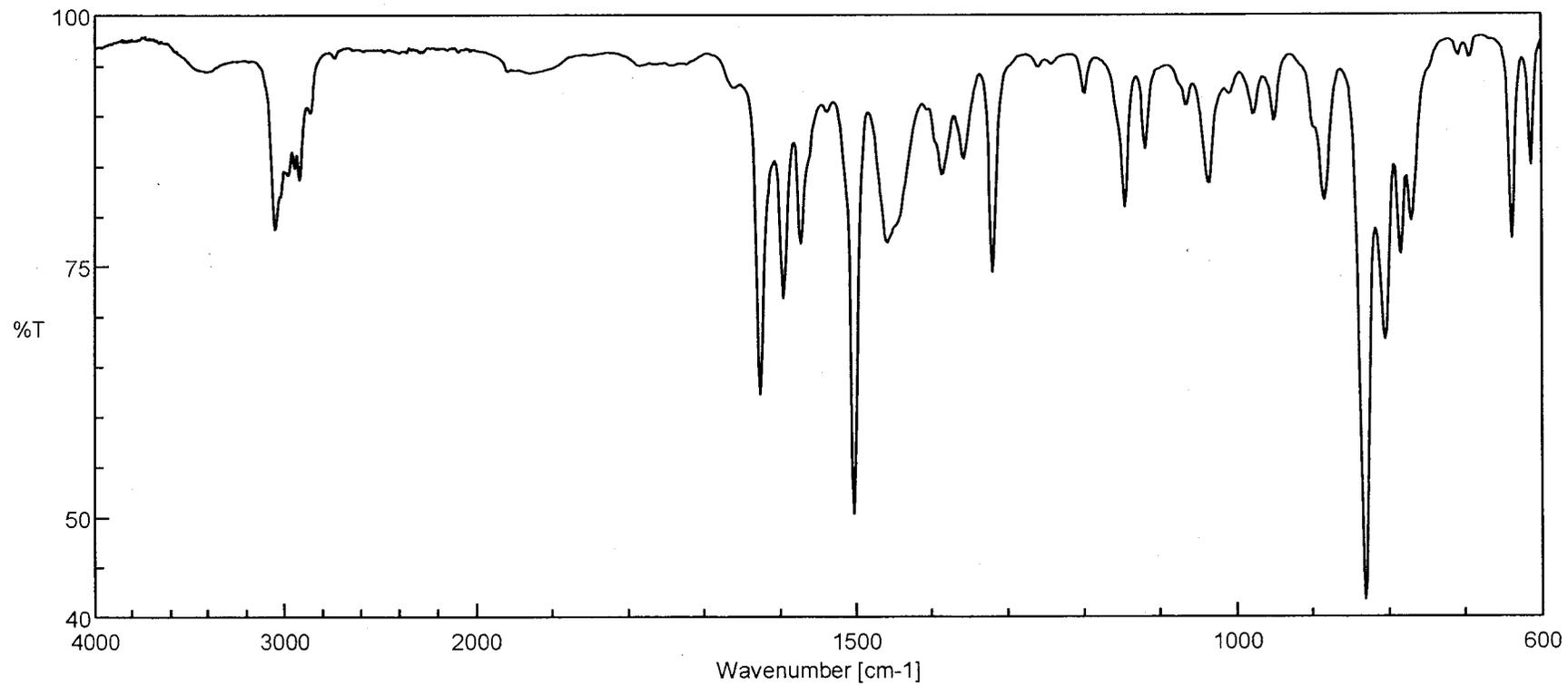
3-メチルキノリン



4-メチルキノリン



7-メチルキノリン (5-メチルキノリン25%含有)



8-メチルキノリン

