

## リナロールオキシド

### 基本情報

#### ① リナロールオキシド

英名 : Linalool oxide

CAS No. : 1365-19-1\*

SEQ No. : 1472\*\*

FEMA No : 該当なし

JECFA No. : 該当なし

化学式 :  $C_{10}H_{18}O_2$

分子量 : 170.28

構造式 : 特定せず

#### ② リナロールオキシド (フラノイド)

英名 : Linalool oxide (furanoid)

CAS No. : 60047-17-8

SEQ No. : (1472)\*\*

FEMA No : 3746

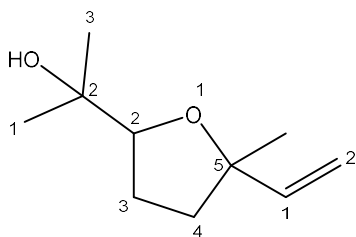
JECFA No. : 1454

化学名 : 2-(5-ethenyl-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)propan-2-ol

化学式 :  $C_{10}H_{18}O_2$

分子量 : 170.28

構造式 :



#### ③ リナロールオキシド (ピラノイド)

英名 : Linalool oxide (pyranoid)

CAS No. : 14049-11-7

SEQ No. : 2814

FEMA No : 4593

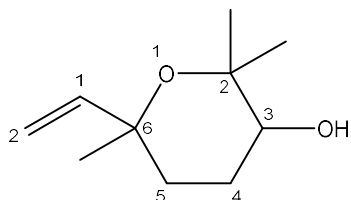
JECFA No. : 2135

化学名 : 6-Ethenyl-2,2,6-trimethyloxan-3-ol

化学式 :  $C_{10}H_{18}O_2$

分子量： 170.28

構造式：



\* Cas No.1365-19-1 は、リナロールオキシドのフラノイド（1 個の酸素原子を含む 5 員環）とピラノイド（1 個の酸素原子を含む 6 員環）の限定はされていない。

\*\* SEQ 1472 は、リナロールオキシドのフラノイドとピラノイドの両方を含む。

## 1. 食品添加物名

脂肪族高級アルコール類（7 類）

リナロールオキシド

## 2. 指定年月日

平成 15 年 5 月 20 日

## 3. 主な用途及び使用基準

### 1) 主な用途

香料

### 2) 使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

## 4. 摂取量等に関する情報

### ①リナロールオキシド（SEQ1472）

使用量 730.09 kg/年（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

推定摂取量 185.208 µg/人/日（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

### ②リナロールオキシド（フラノイド）（SEQ1472）

使用量 464.44 kg/年（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

推定摂取量 117.818 µg/人/日（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

### ③リナロールオキシド（ピラノイド）（SEQ2814）

使用量 587.2 kg/年（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

推定摂取量 148.960 µg/人/日（平成 27 年度実績）<sup>1)</sup>

（使用量調査は、リナロールオキシド（SEQ1472）とリナロールオキシド（フラノイド）

(SEQ1472、FEMA3746 (E 体、Z 体の区別のないフラノイドのみに限定) に区別されて行われた。)

## 5. 安全性試験成績の概要

### 1) 急性毒性試験

ラット経口 LD<sub>50</sub> 1,150 mg/kg<sup>2)</sup> (CAS No 60047-17-8)

ラット経口 LD<sub>50</sub> 1.924 mg/kg<sup>3)</sup> (CAS No 不明)

### 2) 90 日間反復投与毒性試験

6 週齢の雌雄 CrI:CD(SD)ラットにリナロールオキシド (フラノイド) を 0 (溶媒; コーン油)、80、250、800 mg/kg 体重/日の用量で 90 日間強制経口投与し、一般状態観察、体重・摂餌量・摂水量測定、眼科学検査、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、器官重量測定、剖検所見及び病理組織学的検査を実施した。

各投与群で認められた毒性所見を表 1 に示す。投与期間中に死亡動物はなく、摂餌量・摂水量、眼科学検査、尿検査、血液学検査及び剖検所見において、被験物質投与による明らかな毒性影響は認められなかった。一般状態観察において、雌雄 800 mg/kg 群で投与後の歩行異常が、雄 800 mg/kg 群で自発運動低下がみられた。また、雌 800 mg/kg 群及び雄 250 mg/kg 以上投与群において有意な体重増加抑制が認められた。血液生化学検査、器官重量及び病理組織学的検査において、肝臓及び腎臓に対する影響が示唆された。肝臓に関連する変化として、雌 800 mg/kg 群で肝絶対・相対重量、雄の全投与群で肝相対重量の有意な増加が認められ、病理組織学的に雌雄 800 mg/kg 群の全例で小葉中心性肝細胞肥大が観察された。雌 800 mg/kg 群の肝臓では、小葉周辺性小滴性脂肪変性の発生頻度が有意に増加し、血液生化学検査における T-CHO 及び PL の有意な高値が認められた。さらに、雌雄 800 mg/kg 群においてγ-GTP の有意な高値が認められた。また、雄 800 mg/kg 群及び雌 250 mg/kg 以上投与群で認められた GLU の低値、雄 800 mg/kg 群における TP の高値についても、肝機能への影響に関連する変化と判断された。一方、雄 80 mg/kg 群に認められた肝相対重量の増加は、絶対重量の増加及び関連する血液生化学検査値の変動を伴わないことから、適応性変化と考えられた。腎臓に関連する変化として、雌 800 mg/kg 群及び雄 250 mg/kg 以上投与群で相対重量の有意な高値が認められた。雄の全投与群で、腎臓における硝子滴の蓄積及び好塩基性尿細管が認められたが、免疫組織化学的検索によりこれらは雄ラット特異的なα<sub>2</sub>u グロブリンの沈着によるものであり、ヒトへの外挿性はないと判断された。しかしながら、相対重量増加は雌にもみられていること、血液生化学検査において雌雄 800 mg/kg 群にマグネシウムの有意な高値が認められたことから、800 mg/kg 群における変化は毒性影響である可能性を否定できないと考えられた。

以上より、250 mg/kg 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で GLU の低値が認

められたことから、本試験条件下におけるリナロールオキシドの無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに低用量の 80 mg/kg 体重/日と判断された<sup>4)</sup>。

表 1 90 日間反復投与毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行異常及び自発運動低下</li> <li>・<math>\gamma</math>-GTP、マグネシウム及び TP 増加</li> <li>・GLU 減少</li> <li>・腎相対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行異常</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・<math>\gamma</math>-GTP、マグネシウム、T-CHO 及び PL 増加</li> <li>・肝絶対及び相対重量増加</li> <li>・腎相対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・小葉周辺性小滴性肝細胞脂肪変性</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝相対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GLU 減少</li> </ul>
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### 3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537)、及び大腸菌 (WP2 *uvrA*) を用い、プレインキュベーション法により、非代謝活性化及び代謝活性化条件下で復帰突然変異試験が実施された。

本被験物質は、代謝活性化存在下の TA100 に対して復帰変異コロニー数を用量反応的に増加させた。この増加は、背景データから算出した陰性対照の変動範囲を超えた。また、用量設定試験、本試験及び確認試験において、試験結果に再現性も得られた。しかし、陰性対照と比較して 2 倍以上の増加を示さなかった。このことから、試験施設の最終報告書は本被験物質の遺伝子突然変異誘発性を *equivocal* としている。その他の菌株については、用量反応的な復帰変異コロニー数及び陰性対照と比較して復帰変異コロニー数の 2 倍以上の増加は、いずれの菌においても認められなかった。また、被験物質処理の用量あたりの復帰変異コロニー数は、全て背景データの変動範囲を超えなかった。一方、陽性対照は、代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株に対して、復帰変異コロニー数を陰性対照の 2 倍以上に増加させた。陰性対照及び陽性対照の平均値は、用量設定試験及び本試験のいずれについても背景データから算出した変動範囲の範囲内であった。また、無菌試験の結果、雑菌の混入がないことが確認された。これらの結果は、試験が適切に実施されたと判断された。

以上の結果より、本試験条件下において本被験物質の遺伝子突然変異誘発性は陰性と判定された<sup>5)</sup>。

リナロールオキシド (フラノイド) の染色体異常誘発性の有無について、チャイニー

ズ・ハムスター肺由来線維芽細胞株（CHL/IU 細胞）を用いて、短時間処理法の非代謝活性化、及び代謝活性化の両条件を設けた。また、連続処理法においては、24 時間連続処理を設けた。

細胞増殖抑制試験では、全ての培養系列で 50%を超える細胞増殖抑制及び被験物質の析出は認められなかった。これらの結果に基づき、短時間処理法の非代謝活性化条件下、及び代謝活性化条件下、並びに連続処理条件下の最高用量を 10 mM (1.703 mg/mL) とし、以下公比 2 で 0.851 及び 0.426 mg/mL の計 3 用量を設定した。その結果、全ての培養系列で陰性対照群と比較して染色体異常細胞の出現頻度に有意な増加は認められなかった。各陽性対照群では、構造異常細胞の出現頻度に顕著な増加が認められた。

なお、Fisher の正確確率検定で、被験物質群のいずれの用量においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度が陰性対照群と比較して有意な増加が認められず、Cochran-Armitage の傾向検定でも構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度に用量依存性の増加が認められなかった。また、陽性対照群の構造異常細胞の出現頻度が陰性対照群と比較して有意に増加した。陰性及び陽性対照群における構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は、背景データのポアソン分布の 95%管理限界内又は C 管理図の管理下に収まったため実験操作が適切に行われたと判断された。

以上の結果から、当該試験条件下におけるリナロールオキシド（フラノイド）の染色体異常誘発性は陰性と判定された<sup>5)</sup>。

細菌を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験の結果、リナロールオキシド（フラノイド）には遺伝毒性はないと考えられた。

#### 遺伝毒性試験のまとめ

Ames 試験	陰性
染色体異常試験	陰性
総合判定	陰性

#### 4) JECFA の評価

JECFA では、リナロールオキシド (CAS No 1365-19-1、JECFA No 1454、フラノイド) とリナロールオキシド ピラノイド (CAS No 14049-11-7、JECFA No 2135) に分けて評価されている。

リナロールオキシド（フラノイド）は構造クラス II と判断されており、推定摂取量は、欧州においては 85 µg/人/日、米国においては 14 µg/人/日と、クラス II 化合物の許容量である 540 µg/人/日を下回っている。そのため、現在の使用においては安全上の懸念はないとしている<sup>6)</sup>。

リナロールオキシド ピラノイドは構造クラス II と判断されており、Single

portion exposure technique (SPET 法)によって算出された推定摂取量は 600 µg/人/日で、クラス II 化合物の許容量である 540 µg/人/日を上回っている。そこで、Decision Tree に従って、当該物質あるいは類縁物質について安全なマージンを与える NOEL が存在するかが検討された (文献 7, p66 参照)。リナロールオキシド ピラノイドの類縁物質であるテトラヒドロ-4-メチル-2-(2-メチルプロペン-1-イル)ピラン (CAS No 16409-43-1、JECFA No 1237) の、ラットを用いた 90 日試験から得られた NOEL は 2.5 mg/kg 体重/日である<sup>7,8)</sup>。これを、リナロールオキシド ピラノイドの推定摂取量と比較すると、SPET 法による推定摂取量 (600 µg/人/日) に対しては 250 倍、Maximized survey-derived intake (MSDI 法)による推定摂取量 (45 µg/人/日) に対しては 3300 倍のマージンが得られる。そのため、現在の使用においては安全上の懸念はないとしている<sup>7,9)</sup>。

## 6. 検討結果

リナロールオキシドは、フラノイド、ピラノイドいずれについても、日本における推定摂取量をそれぞれ最大に見積もった場合でも、JECFA での許容量である 540 µg/人/日を下回っていた。なお、日本における最大推定摂取量として、フラノイドについては、構造異性体を区別していないリナロールオキシドが全量フラノイド型であった場合の推定摂取量 (185.208 µg/人/日) とリナロールオキシド (フラノイド) の推定摂取量 (117.818 µg/人/日) の合算値である 303.026 µg/人/日を、ピラノイドについては、構造異性体を区別していないリナロールオキシドが全量フラノイド型であった場合の推定摂取量 (185.208 µg/人/日) とリナロールオキシド (ピラノイド) の推定摂取量 (148.960 µg/人/日) の合算値である 334.168 µg/人/日がそれぞれ考慮された。

また、フラノイドについては、90 日間反復投与毒性試験によって得られた無毒性量 (NOAEL) と推定摂取量から計算された曝露マージンは  $10^4$  であった。

以上により、香料としての現状の使用において、人の健康影響に対する懸念はないものと結論された。

---

## 引用文献

1. 近藤隆彦、香料使用量に関わる調査研究 (日本香料工業協会) : 平成30年度厚生労働科学研究費補助金(食品の安全確保推進研究事業) 「食品添加物の安全性確保のための研究」 分担研究「香料規格及び食品添加物の摂取量推計に関する研究」
2. RTECS Number : OI7782000
3. JECFA : WHO Food Additive Series 54, Safety Evaluation of Certain Food Additives, 2006

4. 株式会社DIMS医科学研究所：指定添加物（香料）の安全性に関する試験（リナロールオキシドに関する90日間反復投与毒性試験），2018年
5. 本間正充：平成29年度 指定添加物等の安全性に関する試験報告書、2018年3月30日
6. JECFA : WHO Technical Report Series 928, Evaluation of Certain Food Additives, 2005
7. JECFA : WHO Food Additive Series 67, Safety Evaluation of Certain Food Additives, 2012
8. J M Posternak, A Linder, C A Vodoz: Toxicological tests on flavouring matters. Food Cosmet Toxicol. 7:405-7. 1969
9. JECFA : WHO Technical Report Series 974, Evaluation of Certain Food Additives, 2012