

5 - メチルキノキサリンの概要

1．はじめに

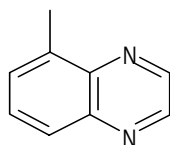
5 - メチルキノキサリンは、焦げ臭、ロースト臭を有し、コーヒー様、コーン様の加熱香気を有する成分であり、食品中に天然に存在、または加熱により生成する^{1),2)}。欧米では、アイスクリーム、肉製品、清涼飲料、ソフトキャンディーなど様々な加工食品において香りを再現するために添加されている³⁾。

2．名称等

名称：5-メチルキノキサリン

英名：5-Methylquinoxaline

構造式：



化学式：C₉H₈N₂

分子量：144.19

CAS 番号：13708-12-8

3．安全性

厚生労働省が行った安全性試験の結果、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

細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて最高用量 5,000µg/plate) で S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験(最高濃度 0.72mg/ml)では、S9mix の存在にかかわらず染色体異常誘発性が認められた⁵⁾。

8週齢 ICR 雄マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験(最高用量 500mg/kg/day、×2、オリーブ油溶液、経口投与) の結果は陰性であった⁶⁾。

以上の結果から、*in vitro* の染色体異常試験では染色体異常誘発性が認められたが、異常の誘発が認められたのは細胞毒性のみられる最高用量のみであり、高用量まで検討された *in vivo* 小核試験の結果が陰性であった。以上の結果から

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。

(2)反復投与

雌雄のラットを用いた混餌投与による 90 日間の反復投与試験 (17.1mg/kg 体重/日) において、体重、摂餌量、血液検査、臨床化学検査、臓器重量及び一般状態及び病理組織学的検査結果などについてコントロールとの差が認められなかった⁷⁾。この結果から、無毒性量 (NOAEL) を、17.1mg/kg 体重/日とした。

(3)発がん性

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

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

4．摂取量の推定

本物質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 PCTT 法による 1995 年の使用量調査に基づく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 1µg 及び 26µg⁸⁾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がある⁹⁾ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 1µg から 26µg の範囲にあると想定される。

なお、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 28 倍であると報告がある^{2),10)}。

5．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 17.1mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (1µg ~ 26µg /ヒト/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.00002 ~ 0.00052mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 32,885 ~ 855,000 が得られる。

6．構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。

2 環性の複素環化合物では、単環化合物に比べ、他の反応よりもピラジン環が水酸化され易く^{8),11)}、キノキサリンのラット肝臓アルデヒドオキシダーゼを用いた *in vitro* 試験においては、2-ヒドロキシキノキサリンおよび 2,3-ジヒドロキシキノキサリンが生成する^{8),12)}。5-メチルキノキサリンも同様のピラジン環の水

酸化を受けると予測される。また、アルキル置換の単環ピラジン類同様、メチル基の酸化による水溶性のキノキサリンカルボン酸の生成も予測される¹³⁾。環の水酸化に加え、メチル基の酸化によるカルボン酸を経てグリシン抱合により排泄される⁸⁾。

本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではなく、代謝経路は存在する¹⁴⁾が、芳香環が縮環しており効率良い経路であるか否かが不明なためクラス Ⅲ に分類される¹⁵⁾。

7. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、推定摂取量（1～26μg/ヒト/日）は、クラス Ⅲ の摂取許容値（90μg/ヒト/日）を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとしている⁸⁾。

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」に基づく評価

生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられること、90 日反復投与試験に基づく安全マージン（32,885～855,000）が 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1000 を大幅に上回ること、本物質の想定される推定摂取量（1～26μg/ヒト/日）が構造クラス Ⅲ の摂取許容値（90μg/ヒト/日）を超えていないことなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲において安全性の懸念がないと考えられる。

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By .Nijssen L.M et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stoffberg J., et al. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials, Perfumer & Flavorist, (12), No. 4
- 3) Burdoc, G. A., (1995) Fenaloli's Handbook of Flavor Ingredients, Vol Ⅱ, 3rd Edition, P. 561
- 4) 5 - メチルキノキサリンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財)化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 5) 5 - メチルキノキサリンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (財)化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 6) 5 - メチルキノキサリンのマウスを用いる小核試験 (2004) (財)化学物質評価研究機構 日田事業所 (厚生労働省委託試験)
- 7) Posternak J. M. (1969) Summaries of toxicological data. Food. Cosmet. Toxicol. 7, 405-407.
- 8) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48. Safety Evaluation

- of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives
- 9) 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
 - 10) Adams T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* 40, 429-451.
 - 11) Beedham C.(1988). Molybdenum Hydroxylases. In *Metabolism of Xenobiotics*. Edited by Gorrod J.W., Oelschager H., and Caldwell J. Taylor and Francis, London. Pb. 51-58.
 - 12) Stubbley C, et al., (1979) Oxidation of azaheterocycles with mammalian liver alcohol oxidase. *Xenobiotica* 9,475-484.
 - 13) Hawksworth G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, 5(7), 389-399.
 - 14) Wallin H. et.al. (1989) Metabolism of the food carcinogen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline in isolated rat liver cells. *Carcinogenesis* 10, 1277
 - 15) 5 - メチルキノキサリンの構造クラス

No.	項目	内容
(1)	名称	5-メチルキノキサリン
	一般的名称	5-Methylquinoxaline
	化学名	5-Methylquinoxaline
	CAS番号	13708-12-8
(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⁾ 。 2001年 第57回JECFA会議にてピラジン誘導体類のグループとして評価された。本物質はクラス に分類され、クラス の閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	798
	FEMA GRAS番号	3203
(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	3203
	CoE番号	2271
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.028
	使用量データ	4.5kg(米国)、182 kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	450t(米国)、18,200t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はコーヒーの香気成分として存在している。焦げ臭、ロースト臭のあるコーヒー、コーン様香気を持ち、種々の食品の香りを再現する際に必要不可欠な物質である。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	コーヒー中に香気成分としての存在が確認されている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	アイスクリーム 10ppm、肉製品 10ppm、清涼飲料 10ppm、ソフトキャンディ 10ppm ³⁾
(5)	安全性資料の入手状況 あるいは入手見込み	済み
(6)	参考資料	1) Food Technology.(1970) Vol. 24, No. 5, pp25-34. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.(出版待ち、Toxicological Monograph Draft 入手済み) 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.