

5-メチルキノキサリンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

5-メチルキノキサリンは焦げ臭、ロースト臭、またコーヒー様、コーン様の加熱香気を有し、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、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている³⁾。

2. 背景等

厚生労働省は、平成14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、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、米国及び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、国が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、5-メチルキノキサリンについて評価資料がまとまったことから、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（平成17年3月7日、関係書類を接受）。

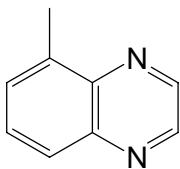
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 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

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate）において、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 0.72 mg/mL、+/- S9mixの6時間処理）において、細胞毒性のみられる最高濃度でS9mixの有無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雄マウスを用いた強制経口投与による*in vivo*小核試験（最高用量 500 mg/kg 体重/日×2、溶媒：オリーブ油）において、小核の誘発は認められなかった⁶⁾。

以上より、*In vitro* で観察された陽性反応は、細胞毒性がかなり強く認められる用量域での反応であること、また、十分高用量まで試験されたげっ歯類を用いる小核試験において陰性であったことを考慮すると、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る。

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 16 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、17.1 mg/kg 体重/日）において、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等について対照群との差は認められなかった^{7), 8)}。無毒性量（NOAEL）は 17.1 mg/kg 体重/日とされている。

(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。

5．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 JECFA の 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当りの推定摂取量は、それぞれ 1 µg 及び 26 µg⁸⁾。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、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 1 から 26 µg の範囲になると想定される。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 倍であるとの報告がある^{8), 10)}。

6．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 17.1 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（1～26 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される体重あたりの推定摂取量（0.02～0.52 µg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 32,885～855,000 が得られる。

7．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 環性複素環化合物では、単環化合物に比べ、ピラジン環が水酸化されやすく^{8), 11)}、キノキサリンのラット及びウサギ肝臓可溶性分画を用いた *in vitro* 試験においては、2-ヒドロキシキノキサリン及び 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にピラジン環の水酸化を受け、また、アルキル置換の単環ピラジン類と同様にメチル基の酸化を受け、水溶性のキノキサリンカルボン酸が生成すると予測されている^{8), 13)}。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には上記のような代謝経路が存在し¹⁴⁾、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 に分類される。

8 . 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、クラス に分類されている。想定される推定摂取量 (1 ~ 26 µg/ヒト/日) は、クラス の摂取許容値 (90 µg/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されている⁸⁾。

9 . 「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

本物質は、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。また、クラス に分類され、安全マージン (32,885 ~ 855,000) は 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量 (1 ~ 26 µg/ヒト/日) はクラス の摂取許容値 (90 µg/ヒト/日) を超えていない。

10 . 評価結果

5-メチルキノキサリンを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と評価した。

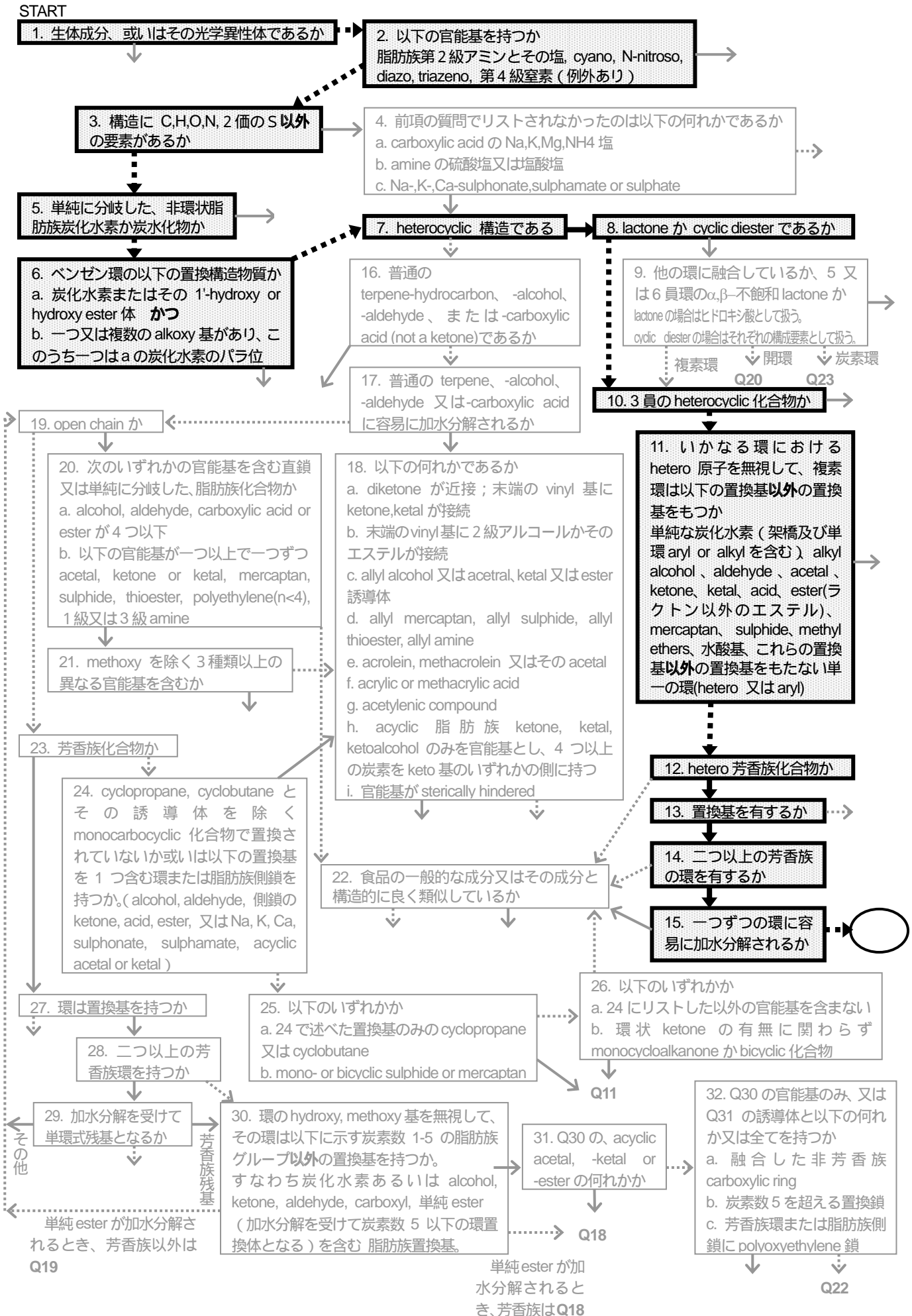
【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stofberg J. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12(4): 27.
- 3) Burdock, G. A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Vol , 3rd Edition (1995): 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. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) 13: 487-490.
- 8) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 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 TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 11) Beedham C. Molybdenum hydroxylases. In *Metabolism of Xenobiotics*. Edited by Gorrod JW, Oelschager H, Caldwell J. Taylor and Francis, London. Pb. 51-58 (1988).
- 12) Stublely C, Stell JG, Mathieson DW. The oxidation of azaheterocycles with mammalian liver alcohol

- oxidase. *Xenobiotica* (1979) 9: 475-484.
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.
- 14) Wallin H, Holme J.A, Becher G, Alexander J. Metabolism of the food carcinogen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline in isolated rat liver cells. *Carcinogenesis* (1989) 10: 1277.

香料構造クラス分類 (5-メチルキノキサリン)

YES : → , NO :→



Q19

単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

Q22