

5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンの概要

1. はじめに

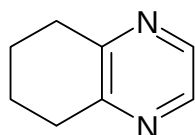
5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、パン、ココア、コーヒー等の食品中に存在し、また、ヘーゼルナッツ、ピーナッツ、ゴマ等の焙煎により生成する成分である¹⁾。欧米では清涼飲料、ソフト・キャンディー、スープ、ゼラチン・プリン類、朝食シリアル類、グレービーソース類など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン

英名：5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline

構造式：



化学式：C₈H₁₀N₂

分子量：134.18

CAS 番号：34413-35-9

3. 安全性に係る知見の概要

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、反復投与毒性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) 反復投与毒性

離乳したばかりの FDRL 系アルビノ・ラット（各群雌雄各 15 匹、但し臨床検査は各 8 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験（雄：18.6mg/kg 体重/日、雌：19.3mg/kg 体重/日）では、いずれの投与群でも、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、器官重量、病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった³⁾。この結果から、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、18.6mg/kg 体重/日と考えられる。

(2) 発がん性

発がん性の試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌（サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 $uvrA$ ）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5,000 μ g/plate）では、代謝活性化系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（最高用量 1,342 μ g/mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁵⁾。

以上の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [2005 年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 $uvrA$)	[+/-S9 ^{*1}] 0、156、313、625、1250、2500、5000 μ g/plate	陰性	4
	染色体異常試験 [2005 年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）	[短時間(6 時間)処理、+/-S9 ^{*1}] 0、168、336、671、1342 μ g/mL ^{*2} [連続(24 時間)処理、-S9 ^{*1}] 0、41.9、83.9、168、336、671、1342 μ g/mL ^{*3}	陰性 陰性	5

注) *1： +/-S9；代謝活性化系存在及び非存在の双方 -S9；代謝活性化系非存在下

*2：それぞれ 0、1.25、2.5、5.0、10mM に相当

*3：それぞれ 0、0.31、0.63、1.25、2.5、5.0、1010mM に相当

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかった。

4. 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 年の使

ⁱ [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。

	米国 (1995年)	欧州 (1995年)
--	------------	------------

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 8.7 μ g 及び 2.3 μ g²⁾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、これまでの調査から香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度であることから、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 2.3～8.7 μ g/ヒト/日の範囲になると推定される。

なお、本物質はパン、ココア、コーヒー、ヘーゼルナッツ、ピーナッツ、ゴマ等の食品に存在することが知られているが、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 18.6mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (2.3～8.7 μ g /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 (0.000046～0.00017mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 110,000～400,000 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は、飽和 6 員環が縮合したピラジン誘導体に分類される食品成分である。

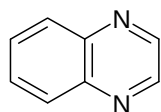
N-ヘテロ多環化合物は、一般に主に肝臓に存在するモリブデンヒドロキシダーゼ (キサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ) により水酸化が進行する。例えば、キノキサリンにウサギ肝臓アルデヒドオキシダーゼを作用させると、2-ヒドロキシキノキサリン及び 2,3-ジヒドロキシキノキサリンが生成する事が *in vitro* 試験により明らかにされている ^{11),ii)}。脂環構造が置換されているピラジン類の代謝では、環の様々な位置の酸化が進行する ^{11),12)}ことから、本物質においても同様の反応が起こるものと JECFA では推測している ⁶⁾。代謝生成物はそのまま、もしくはグルクロン酸抱合、グリシン抱合あるいは硫酸抱合を受けた後、排泄されると推測される ⁶⁾。

構造クラスの質問項目で判断すると構造クラスは、クラスⅢに分類される

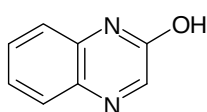
年間使用量(kg)	66	16
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(μ g/ヒト/日)	(計算値) 8.69・・・	(計算値) 2.28・・・

注) 年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお、年間使用量は 1995 年の調査に基づく。

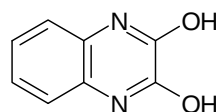
ii



キノキサリン



2-ヒドロキシキノキサリン



2,3-ジヒドロキシキノキサリン

6),8),9)。

なお、参考までに雄のSD系ラットの腹腔内投与（134.2mg/kg体重/日×3）により、本物質はCYP2B、CYP3A及びCYP2Eの複合インデュサーであることを示唆する文献がある^{6),10)}。

7. JECFA における評価

本物質は、2001 年第 57 回 JECFA 会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量（8μg/ヒト/日）ⁱⁱⁱが、クラスⅢの摂取許容値（90μg/ヒト/日）を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁶⁾。

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」⁹⁾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 日間反復投与毒性試験に基づく安全マージン（110,000～400,000）が 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 1000 を上回ること、本物質の想定される推定摂取量（2.3～8.7μg/ヒト/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90μg/ヒト/日）を下回ることなどから、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。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 10.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 3) Oser, B. L. (1970) 90-day Feeding study with 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaline in rats. (未公表)

ⁱⁱⁱ JECFA 報告書では、本物質の欧州での年間使用量は NR（報告なし）となっており、その推定摂取量の欄が 8μg/日、0.1μg/kg 体重/日とあるのは誤りで、米国の年間使用量 66kg に対する値と思われる（文献 6）。一方、RIFM/FEMA データベースの米国での年間使用量が 64kg とあるが（文献 2）、米国内での調査がポンドで行われていることから、換算による誤差と思われる。更に、欧州での年間使用量は RFM/FEMA データベースでは 16kg となっている（文献 2）。

- 4) 5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2005) (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)
- 5) 5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2005) (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)
- 6) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 7) 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
- 8) 5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンの構造クラス (要請者作成資料)
- 9) 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
- 10) Japenga, A.C., Davies, S., Price, R.J. & Lake, B.G. (1993) Effect of treatment with pyrazine and some derivatives on cytochrome P450 and some enzyme activities in rat liver. *Xenobiotica*, **23**, 169-179.
- 11) Stubbley C, Stell JGP and Mathieson DW (1979) Oxidation of azaheterocycles with mammalian liver aldehyde oxidase. *Xenobiotica*, **9**,475-484.
- 12) 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.

No.	項目	内容
(1)	名称	5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン
	一般的名称	5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline
	CAS番号	34413-35-9
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1972年のGRAS 5 に公表された ¹⁾ 。 本成分は、2001年第57回JECFA会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量が、クラスⅢの摂取許容値を下回るなど、香料としての使用において安全性の懸念はないと評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	952
(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	3321
	CoE番号	721
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.015
	使用量データ	66kg(米国、1995年)、16kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本成分はローストナッツ様の加熱香気を有し、食品に幅広く存在する成分であり、種々な加工食品において香りを再現し、風味を向上する際に必要不可欠な物質である。本成分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	ローストナッツ様の加熱香気を有し、パン、ココア、コーヒー等の食品中に存在し、また、ヘーゼルナッツ、ピーナッツ、ゴマ等の焙煎により生成する成分である ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	朝食シリアル類 2.00ppm、シーズニングスパイス 2.00ppm、ソフトキャンディ 5.00ppm、ゼラチン・プリン類 2.00ppm、グレービーソース類 2.00ppm、乳製品 1.00ppm、清涼飲料 5.00ppm、スープ 2.00ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1972) Vol.26, No.5, pp.25-34. 2) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001) (Report of 57th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm 3) RIFM-FEMA Database(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Version 10.1.1 TNO Quality of Life(未公表)