

(案)

## 添加物評価書

5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン

2009年7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 .....	5
5. 摂取量の推定 .....	5
6. 安全マージンの算出 .....	6
7. 構造クラスに基づく評価 .....	6
8. JECFA における評価 .....	6
III. 食品健康影響評価 .....	6
<別紙：香料構造クラス分類（5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノキサリン）> .....	8
<参照> .....	9

＜審議の経緯＞

2009年 3月 13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 0312002 号）、関係書類の接受

2009年 3月 19日 第 278 回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年 6月 29日 第 73 回添加物専門調査会

2009年 7月 16日 第 294 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009年 6月 30日まで）

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

（2009年 7月 1日から）

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
廣瀬 雅雄  
畑江 敬子  
村田 容常

\*2009年 7月 9日から

＜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＞

伊藤 清美  
森田 明美  
山田 雅巳

## 要 約

食品の香料に使用される添加物「5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン」(CAS 番号:34413-35-9)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と考えられる。また、本調査会として、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(100,000~400,000)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(2.3~8.7 µg /人/日)が構造クラスⅢの摂取許容値(90 µg /人/日)を下回ることを確認した。

5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンは、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）

和名：5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン

英名：5,6,7,8-Tetrahydroquinoxaline

CAS 番号：34413-35-9

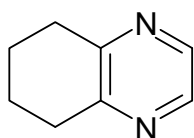
### 3. 分子式（参照 1）

$C_8H_{10}N_2$

### 4. 分子量（参照 1）

134.18

### 5. 構造式（参照 1）



### 6. 評価要請の経緯

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（参照 2）。欧米では清涼飲料、ソフト・キャンディー類、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等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1）。

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、5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンについて評価資料が取り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3)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

離乳 FDRL-Wistar ラット (各群雌雄各 15 匹) への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験 (0、19 mg/kg 体重/日) では、一般状態、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 (肝臓及び腎臓のみ) 並びに剖検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 (参照 4)。これらの結果より、NOAEL は、本試験での最高用量である 19 mg/kg 体重/日と考えられた。

### 2. 発がん性

発がん性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) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

### 3. 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 5)

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高濃度 1.3 mg/mL) では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 6)

以上の結果から、本物質には、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 8.7 µg 及び 2.3 µg

である（参照 1、7）。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 8）、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 2.3 から 8.7  $\mu\text{g}$  の範囲になると推定される。

## 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 19 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（2.3~8.7  $\mu\text{g}$ /人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量（0.00005~0.0002 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 100,000~400,000 が得られる。

## 7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスⅢに分類される。ピラジン誘導体に分類される食品成分である。一般に細胞質（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及びアルデヒドオキシダーゼ）は、水由来酸素原子（例：水酸化物イオン）による *N*-ヘテロ多環化合物の窒素原子に隣接した炭素原子への求核反応を促進する。例えば、キノキサリンにウサギ又はラットの肝ホモジネート上清を作用させると 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を生成することが報告されている。本物質においても、類似の反応が生じると推定される。一方、本物質は大量に腹腔内投与した場合（134.2 mg/kg 体重/日×3 日間）、ラット肝において CYP2E1 を誘導するとの報告もある。代謝産物はそのまま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合された後に排泄されると推定される。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される。（参照 3、7、9、10、11、12）

## 8. JECFA における評価

JECFA は、本物質をピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスⅢの摂取許容値（90  $\mu\text{g}$ /人/日）を下回るため、当該グループの物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。（参照 7）

## Ⅲ. 食品健康影響評価

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と考えられる。

また、本調査会として、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 3）により、構造クラスⅢに分類され、安全マージン（100,000~400,000）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

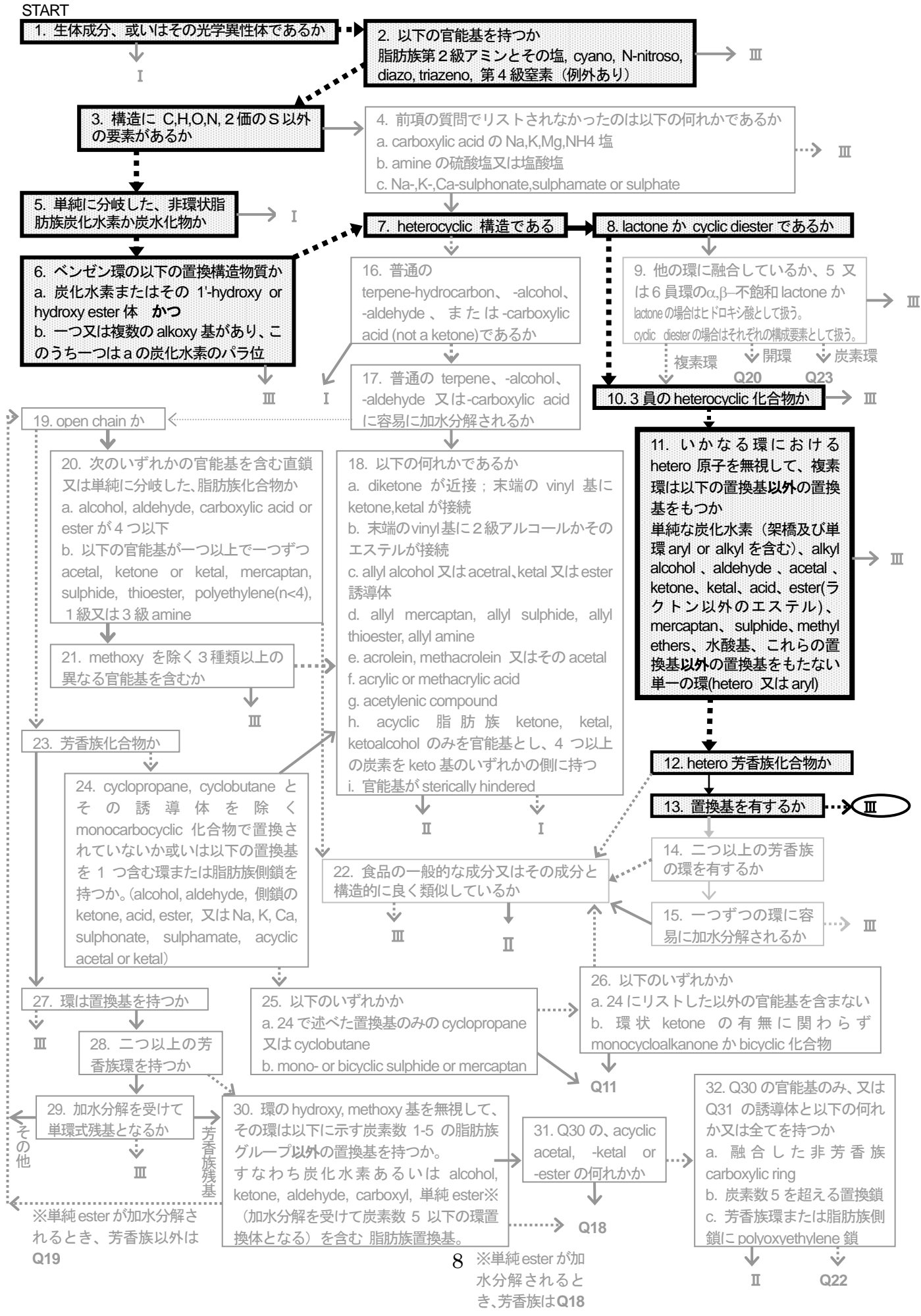
想定される推定摂取量（2.3~8.7  $\mu\text{g}$  /人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90  $\mu\text{g}$  /人/日）を下回ることを確認した。

5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリンは、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。



# 香料構造クラス分類 (5,6,7,8-テトラヒドロキノキサリン)

YES : → , NO : .....→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 10.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Apr. 2009) (未公表)
- 3 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)
- 4 Oser BL: 90-day feeding studies with 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaline (cyclohexapyrazine) in rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories Inc., Maspeth, New York, USA, 1970 (未公表)
- 5 (財)食品農医薬品安全性評価センター: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(厚生労働省委託試験)。2005
- 6 (財)食品農医薬品安全性評価センター: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(厚生労働省委託試験)。2005
- 7 WHO: Food additives series: 48, safety evaluation of certain food additives and contaminants, pyrazine derivatives (report of 57th JECFA meeting (2001))  
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 8 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
- 9 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)
- 10 Japenga AC, Davies S, Price RJ and Lake BG: Effect of treatment with pyrazine and some derivatives on cytochrome P450 and some enzyme activities in rat liver. *Xenobiotica* 1993; 23(2): 169-179
- 11 Stubbley C, Stell JGP and Mathieson DW: The oxidation of azaheterocycles with mammalian liver aldehyde oxidase. *Xenobiotica* 1979; 9(8): 475-484
- 12 Beedham C: Molybdenum hydroxylases. In Gorrod JW, Oelschager H and Caldwell J (ed.), *metabolism of xenobiotics*, Taylor and Francis, London, 1988; p.51-58.