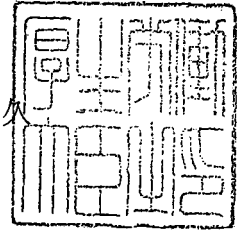


厚生労働省発食安第0714001号

平成 17年 7月 14日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

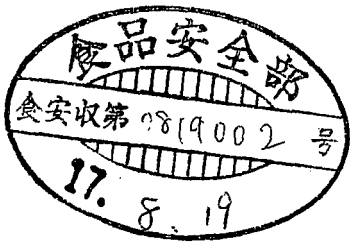


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

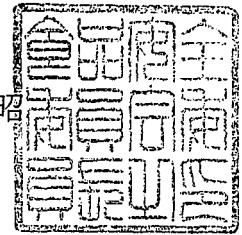
2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンの
食品添加物としての指定の可否について



府 食 第 8 0 5 号
平成 1 7 年 8 月 1 8 日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 7 年 3 月 7 日付け厚生労働省発食安第 0 3 0 7 0 0 1 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた 5-メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

5-メチルキノキサリンは、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。

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、①JECFA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）。

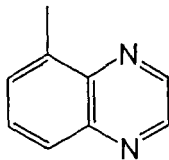
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

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Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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Ⅲ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。

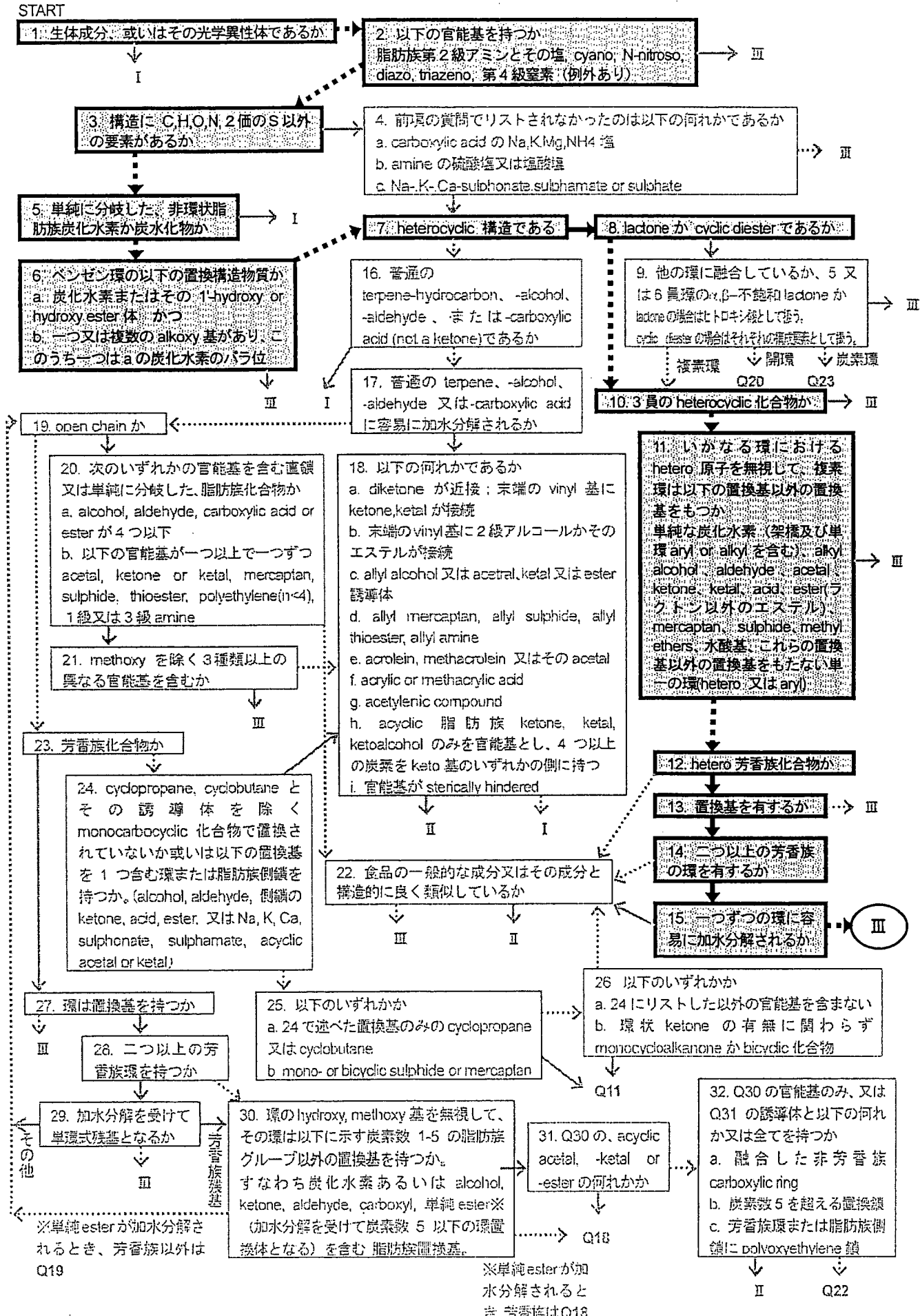
【引用文献】

- 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 II, 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) Stubbley 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 :→



平成 17 年 8 月 22 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

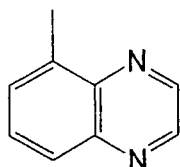
食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 17 年 7 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0714001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 5-メチルキノキサリンの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

5-メチルキノキサリンの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：5-メチルキノキサリン
5-Methylquinoxaline
[CAS 番号：13708-12-8]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量 $C_9H_8N_2$ 144.19

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

5-メチルキノキサリンは、焦げ臭、ロースト臭、またコーヒ様、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成分である。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。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年3月7日付け厚生労働省発食安第0307003号により食品安全委員会あて意見を求めた5-メチルキノキサリンに係る食品健康影響評価については、平成17年6月14日の添加物専門調査会の議論により、以下の評価結果が提案されている。

評価結果：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。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

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 µg。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、米国では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。

7. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

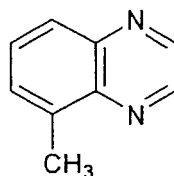
(成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2 のとおり。)

(別紙1)

5-メチルキノキサリン

5-Methylquinoxaline



$C_9H_8N_2$ [13708-12-8]

分子量 : 144.18

5-Methylquinoxaline

含 量 本品は、5-メチルキノキサリン ($C_9H_8N_2$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～だいたい色の液体又は結晶塊で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

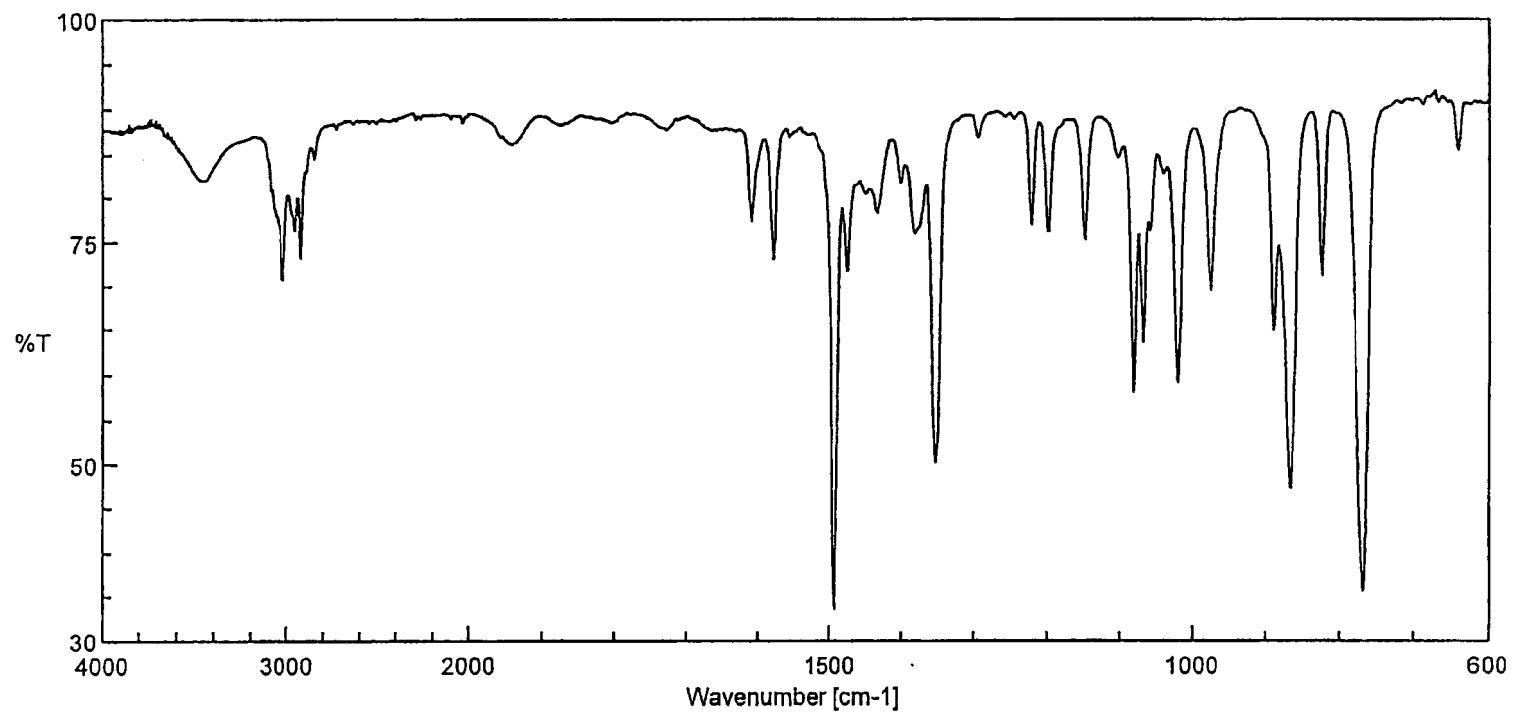
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.615 \sim 1.625$

(2) 比重 1.102～1.128 (25°C)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

参照赤外吸収スペクトル

5-メチルキノキサリン



5-メチルキノキサリン規格設定の根拠

含量

JECFA の規格にあわせ、「98.0%以上」を採用することとした。なお、FCG には5-メチルキノキサリンは未記載である。なお、海外での流通品2例の場合の規格値は、「99.0%以上」、又は「98.0%以上」とされている。

性状

JECFA は「無～淡黄色な液体で、焙煎した時のナッツ、コーヒー様の匂い (a burnt, roasted, nutty, coffee odour) がする。」としている。一方、海外流通品2例の場合は、本品の融点が20～21℃であり低温時に固体となることから、「琥珀色の液体～暗褐色の固体」、又は「無色～褐色の液体 (冷時固体) で、焙煎コーヒー、ナッツ様の匂いがする。」とされている。JECFA の規格及び本品の化学的性質に基づき、本規格案は「無～だいたい色の液体又は結晶塊で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA の規格にあわせ、IR による確認法を採用することとした。

純度試験

(1) 屈折率 JECFA では「1.616～1.624/20℃」とされている。海外での流通品2例の場合の規格値は、「1.618～1.622/20℃」、又は「1.615～1.625/20℃」とされている。本規格案では海外流通品も考慮し、「1.615～1.625/20℃」を採用することとした。

(2) 比重 JECFA の規格にあわせ、「1.102～1.128/25℃」を採用することとした。なお、海外での流通品の場合の規格値は「1.110～1.115/25℃」とされている。

定量法

JECFA、FCG の規格の規格にあわせ、GC 法を採用することとした。なお、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

5-メチルキノキサリンは、香料試験法の9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

平成 17 年 3 月 7 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成 17 年 3 月 10 日	第 85 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 17 年 6 月 14 日	第 22 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 7 月 7 日	第 102 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 8 月 3 日	食品安全委員会において国民からの意見聴取開始
平成 17 年 7 月 14 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 7 月 28 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

	石田 裕美	女子栄養大学助教授
	小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
	工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○	長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
	中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
	西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
	堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
	山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)