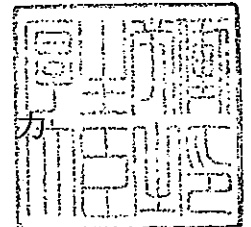


厚生労働省発食安第0329001号
平成16年3月29日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口



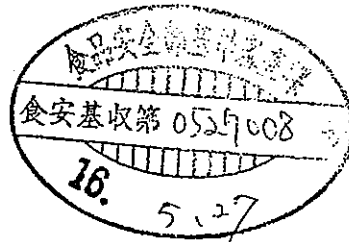
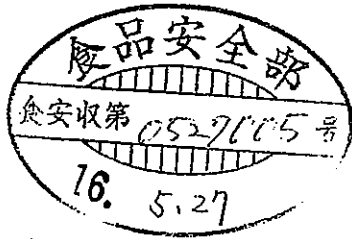
諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. グルコン酸亜鉛の使用基準改正について
2. グルコン酸銅の使用基準改正について
3. 2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について
4. 2, 3, 5, 6-テトラメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について

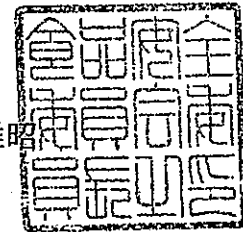




府食第592号
平成16年5月27日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



2,3,5,6-テトラメチルピラジンに係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年11月21日付け厚生労働省発食安第1121004号をもって厚生労働大臣から当委員会に対して意見を求められた 2,3,5,6-テトラメチルピラジ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通知します。

なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

2,3,5,6-テトラメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念はないと考えられる。



2,3,5,6-テトラメチルピラジ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

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ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⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

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。今般この条件に該当する香料の成分として、2,3,5,6-テトラメチルピラジ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15年11月21日、関係書類を接受）。

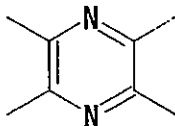
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2,3,5,6-テトラメチルピラジン

英名：2,3,5,6-Tetramethylpyrazine

構造式：



化学式：C₈H₁₂N₂

分子量：136.22

CAS 番号：1124-11-4

4. 安全性

(1) 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typh.* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異試験において0~10,000 µg/plate で陰性であった²⁾。また、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験において、1,150 µg/ml で陰性であった²⁾。

(2) 反復投与

雌雄ラットへの混餌投与90日間反復投与試験（雄50 mg/kg 体重/日、雌55 mg/kg 体重/日）において、雄では、対照群との差が認められず、雌では、55 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑

制、食事効率の低下は認められたが、病理学的な所見は認められなかった³⁾。本試験の結果から無毒性量 (NOAEL) は 50 mg/kg 体重/日と考えられている。

(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 19 µg 及び 8 µg⁴⁾。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、既に認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⁵⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 8 µg から 19 µg の範囲にあると想定される。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 54 倍との報告もある⁶⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 50 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (8~19 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推定摂取量 (0.00016~0.00038 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 131,579~312,500 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。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸類⁷⁾、あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸類である⁸⁾。ピラジン-2-カルボン酸はヒト及びイヌなどの動物において、また 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される^{9),10)}。

本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、他のメチル基置換誘導体と同様の代謝経路が存在し、経口毒性が低いことが示唆されることよりクラス II に分類される¹¹⁾。

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 II に分類されている。想定される推定摂取量 (8~19 µg/ヒト/日) は、クラス II の摂取許容量 (540 µg/ヒト/日) を大幅に下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている⁴⁾。

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

本物質はクラス II に分類され、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、

また、90日間反復投与試験結果に基づく安全マージン(131,579~312,500)が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(8~19 µg/人/日)がクラスIIの摂取許容量(540 µg/ヒト/日)を越えていない。

10. その他

薬理作用から本物質の添加物としての使用について疑問を呈する論文¹²⁾もあったが、香料としての使用において考えられる濃度よりも論文の実験条件は高い濃度であり、香料として使う限りにおいては問題はないと考えられた。

11. 評価結果

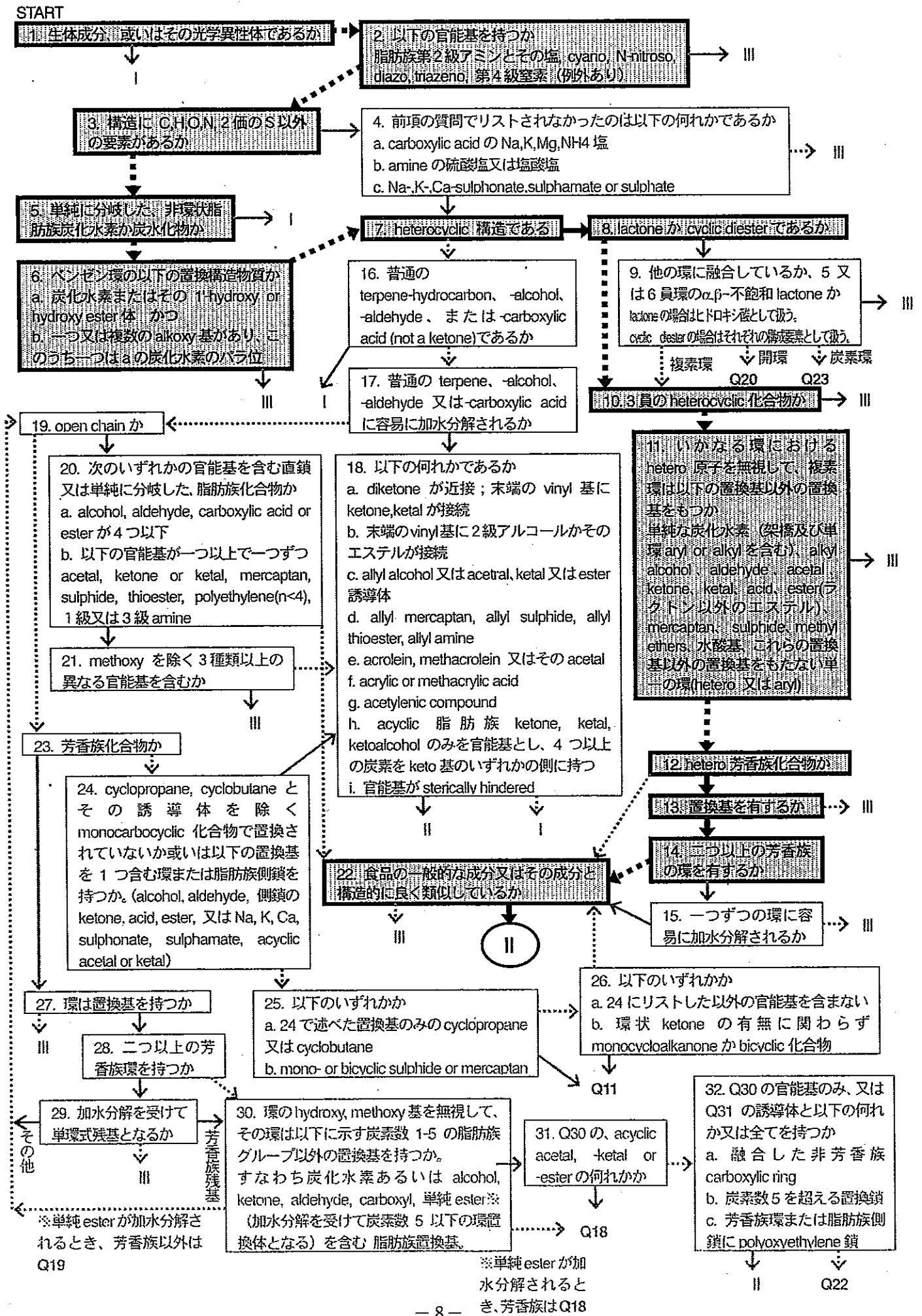
2,3,5,6-テトラメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

【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) Heck JD, Vollmuth TA, Cifone MA, Jagannath DR, Myhr B, Curren RD. An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. *The Toxicologist*. (1989) 9: 257.
- 3) Oser BL. 90-Day feeding study with 2,3,5,6-tetramethyl pyrazine in rats. Unpublished report. (1969).
- 4) 第57回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)
- 5) 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
- 6) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JJ, 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.
- 7) Ye Y, Wang S, Jiang J. Studies on the metabolites of tetramethylpyrazine in human urine. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* (1996) 18: 288-291.
- 8) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 9) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 176: 411-434.
- 10) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.
- 11) アルキルピラジン類の構造クラス
- 12) Grisold M, Koppel H, Gasser R. First description of the effect of a non-sulfonylurea compound, tetramethylpyrazine, on coronary response to desoxyglucose-induced ischemia. *Acta. Med. Austriaca.* (1998) 25: 16-20.

香料構造クラス分類 (2,3,5,6-テトラメチルピラジン)

YES : → , NO :→



平成 16 年 6 月 10 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

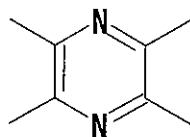
平成 16 年 3 月 29 日厚生労働省発食安第 0329001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 2,3,5,6-テトラメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



2,3,5,6-テトラメチルピラジンの食品添加物の指定に関する 部会報告書

1. 品目名：2,3,5,6-テトラメチルピラジン
(2,3,5,6-tetramethylpyrazine)
別名：Tetramethyl-1,4-diazine [CAS 番号：1124-11-4]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量：C₈H₁₂N₂ 136.20

3. 用途
香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ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。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品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。

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 15 年 11 月 21 日付厚生労働省発食安第 11210004 号により食品安全委員会あて意見を求めた 2,3,5,6-テトラメチルピラジンに係る食品健康影響評価について、平成 16 年 5 月 27 日府食 592 号によって食品安全委員会から厚生労働大臣あて以下のとおり評価結果が通知されている。
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

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 法に基づく、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 19 μ g 及び 8 μ g。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、既に認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 8 μ g から 19 μ g の範囲にあると想定される。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 54 倍との報告もある。

7. 使用基準案

食品安全委員会において、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

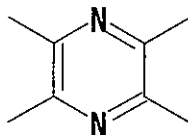
たことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

8. 成分規格案

一般試験法に16. 香料試験法として、9. 香料化合物のガスクロマトグラフ法を追加し、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)

2,3,5,6-テトラメチルピラジン
2,3,5,6-Tetramethylpyrazine



$C_8H_{12}N_2$

分子量 136.20

Tetramethyl-1,4-diazine [1124-11-4]

含 量 本品は、2,3,5,6-テトラメチルピラジン ($C_8H_{12}N_2$) 95.0%以上を含む。

性 状 本品は、白色の結晶又は粉末で、特有なにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中のペースト法により測定し、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 融点 85~90°C

定量法 本品 0.20 g を正確に量り、エタノールを加えて溶かし、正確に 20 ml とし、香料試験法のガスクロマトグラフ法の第 1 法 操作条件(1)により定量する。

B 一般試験法

16. 香料試験法 に以下の試験法を追加する。

9. 香料化合物のガスクロマトグラフ法

装置

一般試験法7のガスクロマトグラフ法に準拠する。

操作法

一般試験法7のガスクロマトグラフ法に準拠し、別に規定するもののほか、次の方法による。なお、香料化合物が固体の場合、別に規定する溶媒に溶解した後、同様に操作する。

第1法 面積百分率法

この方法は、保存により不揮発成分等を生成せず、すべての成分がクロマトグラム上で分離することが明らかな香料化合物に用いる。試料注入後、0~40分間に現れるすべての成分のピーク面積の総和を100とし、それに対する香料成分のピーク面積百分率を求め、含量とする。ただし、香料化合物が固体で溶媒に溶解する場合は、別に、溶媒により同様に試験を行い、溶媒由来のピークを確認後、溶媒由来のピークを除いたピーク面積の総和を100とする。

操作条件(1)

沸点が150°C以上の香料化合物に適用する。

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径0.25~0.53mm、長さ30m~60mのケイ酸ガラス製の細管に、ジメチルポリシロキサン(非極性カラム)またはポリエチレングリコール(極性カラム)を0.25~1 μ mの厚さで被覆したもの。

カラム温度: 50°Cから毎分5°Cで昇温し、230°Cに到達後4分間保持する。

注入口温度 225~275°C

検出器温度 250~300°C

注入方式 スプリット 30:1~250:1。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス：ヘリウムまたは窒素を用いる。被検香料化合物のピークの保持時間が5~20分の間になるように流量を調整する。

操作条件(2)

沸点が150℃未満の香料化合物に適用する。

検出器 水素炎イオン化検出器

カラム 内径 0.25~0.53mm、長さ 30m~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ジメチルポリシロキサン（非極性カラム）またはポリエチレングリコール（極性カラム）を 0.25~1 μm の厚さで被覆したもの。

カラム温度：50℃で5分間保持した後、毎分5℃で、230℃まで昇温する。

注入口温度 125~175℃

検出器温度 250~300℃

注入方式 スプリット 30:1~250:1。ただし、いずれの成分もカラムの許容範囲を超えないように設定する。

キャリアーガス：ヘリウムまたは窒素を用いる。被検香料化合物のピークの保持時間が5~20分の間になるように流量を調整する。

第二法 内標準法

この方法は、保存により不揮発成分等が生成し、クロマトグラム上に分離しない成分を含有する香料化合物に用いる。一点検量による内標準法であり、被検香料化合物になるべく近い保持時間を持ち、いずれのピークとも完全に分離する安定な物質を内標準物質とする。別に規定するもののほか、以下の方法による。被検香料化合物と内標準物質を、ピーク面積比がほぼ等しくなるように、それぞれ約 T_1 g 及び約 S_1 g を精密に量り、混合して試料溶液とする。別に、標準被検香料化合物と内標準物質を、同様にしてピーク面積比がほぼ等しくなるように、それぞれの約 T_2 g 及び約 S_2 g を精密に量り、混合して標準溶液とする。いずれの採取量も、試料溶液、標準溶液により得られるピーク面積値が、それぞれの検量線の直線性が得られる範囲内となるようにに設定する。試料溶液と

標準溶液の適量を正確に量り、ガスクロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク面積に対する、被検香料化合物のピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求め、標準被検香料化合物の含量を $A\%$ とするとき、次式により被検香料化合物の含量を求める。

$$\text{被検香料化合物の含量} = \frac{T_2 \times A}{T_1} \times \frac{S_1}{S_2} \times \frac{Q_T}{Q_S} \quad (\%)$$

通例、標準溶液の規定量を繰り返し注入し、得られたそれぞれのクロマトグラムから、内標準物質のピーク面積又はピーク高さに対する標準被検香料化合物のピーク面積又はピーク高さの比を求め、その相対標準偏差（変動係数）を求めて再現性を確かめる。

操作条件は、第一法と同様に、沸点が 150°C 以上の香料化合物では、操作条件(1)に、沸点が 150°C 未満の香料化合物では、操作条件(2)に従って試験を行う。

2,3,5,6-テトラメチルピラジン規格の設定根拠

含量

JECFA、FCC での規格はいずれも 95.0%以上としており、本規格案も「2,3,5,6-テトラメチルピラジン含量 95.0%以上」とした。なお、米国での流通品の 1 例の規格は 98.0%であった。

性状

JECFA、FCC いずれも「白色の結晶又は粉末」としていることから、本規格案も「白色の結晶又は粉末」とした。

確認試験

JECFA、FCC いずれも確認試験を IR によることとしていることから、本規格も IR による確認法とした。

純度試験

融点 JECFA、FCC いずれも 85~90°Cを規格範囲としていることから、本規格案も「85~90°C」とした。

定量

食品添加物公定書中の香料試験法の含量測定法ではピラジン類の含量を測定することはできない。

JECFA、FCCの規格ではいずれも GC 試験法により含量測定を行っている。また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、実務的には測定機器を含めた測定環境に問題が無いことなどから、本規格案でも GC 法を採用することとした。

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、香料試験法のクロマトグラフ法の第 1 法操作条件 (1) により定量する。

沸点

規格項目「沸点」は設定しない。

本品のように結晶又は粉末状の香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留をして得るか、又は適当な溶媒を使った再結晶法等により一般に製造される。このような結晶又は粉末状の香料化合物の不純物は一般に、融点及び GC にて検査を行い、沸点で不純物を検査することは行わないので、定量法を GC 法とすることをもって、規格には「沸点」は設定しないこととした。

(参考)

これまでの経緯

平成 15 年 11 月 21 日	厚生労働大臣から食品安全委員会会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 15 年 11 月 27 日	第 21 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 16 年 3 月 3 日	第 5 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 16 年 4 月 1 日	第 39 回食品安全委員会（報告）
～平成 16 年 4 月 28 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 16 年 4 月 8 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成 16 年 6 月 10 日	
平成 16 年 5 月 10 日～	世界貿易機関協定に基づく WTO 通報 （意見提出期限：平成 16 年 7 月 26 日）
平成 16 年 5 月 27 日	食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

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
鈴木 久乃	日本栄養士会会長
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
成田 弘子	日本大学短期大学部非常勤講師
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
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 健康・栄養調査研究部長
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)

2. 3. 5. 6 - テトラメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否に対して
寄せられたコメントについて

1. 募集期間 平成 16 年 5 月 10 日～平成 16 年 6 月 10 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
2. 提出された意見数 なし

(参考)

食品安全委員会におけるご意見・情報の募集について

1. 実施期間 平成 16 年 4 月 1 日～平成 16 年 4 月 28 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通

食品安全委員会へ提出された御意見・情報の概要等

御意見・情報の概要	当省の考え方 (案)
<p>本物質はアーモンド様の加熱香気を有する食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現する上で、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。</p>	<p>省令の改正等の必要な手続きをすみやかに行ってまいりたい。</p>
(参考) 食品安全委員会の回答	
<p>食品安全委員会では、科学的に食品健康影響評価を実施しています。</p> <p>当委員会の審議結果を受け、リスク管理機関である厚生労働省が食品添加物の指定、規格・基準の設定等について検討を行い、適切な措置を行うこととなります。</p> <p>頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見であり、担当のリスク管理機関である厚生労働省に転達いたします。</p>	