

2,3,5-トリメチルピラジン 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（案）

1．はじめに

2,3,5-トリ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食品中に天然に存在する成分である¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、キャンディー等、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。

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、2,3,5-トリ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 16 年 11 月 5 日、関係書類を接受）。

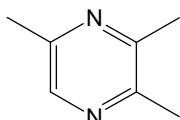
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3．名称等

名称：2,3,5-トリメチルピラジン

英名：2,3,5-Trimethylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：14667-55-1

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, WP2uvrA、最高用量 5,000 µg/plate²⁾及び TA98, TA100, TA102、最高用量 97.7 mg/plate³⁾）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

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 1.2 mg/mL、± S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間連続処理）の結果は陰性であった⁴⁾。

評価可能な *in vivo* のデータはないが、遺伝子突然変異と染色体異常誘発性を指標とした *in vitro* の試験が共に陰性であることから、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る。

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 15 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、18 mg/kg 体重/日）において、死亡は認められず、摂餌量、血液学的・血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理学的検査では対照群との差は認められなかった⁵⁾。無毒性量（NOAEL）は 18 mg/kg 体重/日以上と考えられる。

(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 46 μg 及び 120 μg ⁶⁾。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⁷⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 46 から 120 μg の範囲にあると想定される。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 65 倍であるとの報告がある⁸⁾。

6．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL を 18 mg/kg 体重/日とすると、想定される推定摂取量（46～120 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（0.00092～0.0024 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 7,500～19,565 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である⁹⁾。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^{10),11)}。メチル基置換のピラジン類について、雄の Wistar ラットへの 100 mg/kg の経口投与において、90%近いピラジン類が 24 時間以内にピラジン-2-カルボン酸に変換され、そのまま、もしくはグリシン抱合体（10～15%）として排泄される⁹⁾。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、酸化の代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス 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 Ⅲ に分類されている。想定される推定摂取量 (46 ~ 120 µg/ヒト/日) は、クラス Ⅲ の摂取許容値 (540 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⁶⁾。

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 (7,500 ~ 19,565) は 90 日反復投与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 (46 ~ 120 µg/ヒト/日) はクラス Ⅲ の摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

10 . 評価結果

2,3,5-トリ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) 2,3,5-トリメチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (株) 化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 3) Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger JC, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd Chem. Toxicol.* (1989) 27: 227-232.
- 4) 2,3,5-トリメチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2004) (財) 食品薬品安全センター-秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 5) Oser BL. 90-Day feeding study with 2,3,5-trimethyl pyrazine in rats. Unpublished report (1969). (非公表)
- 6) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 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) 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.
- 9) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 10) 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) 180: 411-434.
- 11) 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.

香料構造クラス分類 (2,3,5-トリメチルピラジン)

YES : —→ , NO :→

