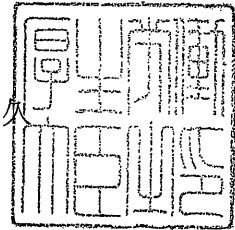


厚生労働省発食安第0714001号
平成 17 年 7 月 14 日

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

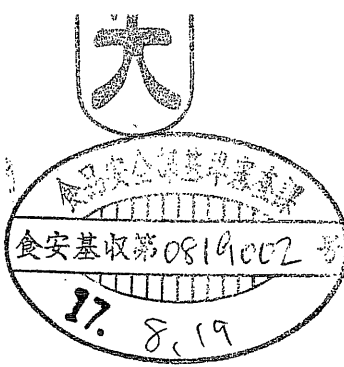
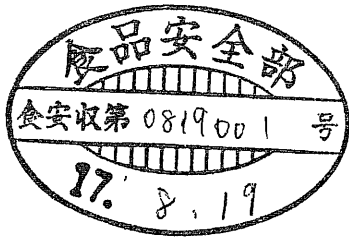


諮 問 書

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



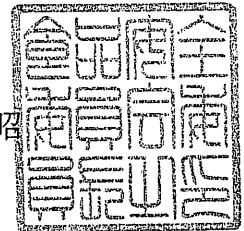
府食第 804 号
平成 17 年 8 月 18 日

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 17 年 3 月 7 日付け厚生労働省発食安第 0307001 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 2-エチル-3-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、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 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

2-エチル-3-メチルピラジンは、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。

2-エチル-3-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-エチル-3-メチルピラジンは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), 2)}。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、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、2-エチル-3-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）。

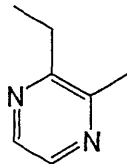
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2-エチル-3-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-3-methylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：15707-23-0

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/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 1.2 mg/mL、+/-S9mixの6時間及び-S9mixの24時間処理）の結果は陰性であった⁵⁾。

9週齢BDF₁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 300 mg/kg 体重/日×2）において、小核の誘発は認められなかった⁶⁾。

(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(対照群:0、雄:5.31 mg/kg 体重/日、雌:5.22 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(NOEL)は5.22 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9 µg 及び84 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、およそ9から84 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251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NOEL 5.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(9~84 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(0.18~1.68 µg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン3,107~29,000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。アルキル基(炭素数2以上)置換ピラジン類は、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクロームP-450によると考えられる酸化により、2級アルコールに代謝される⁸⁾。2級アルコールはさらに酸化されてケトンとなるが、細胞質のカルボニル還元酵素により還元されて2級アルコールに戻る^{8), 11), 12)}。アルキル基の酸化が進行しない構造では、代わってピラジン環が水酸化され、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^{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側鎖の酸化及び環の水酸化の両方の代謝経路が存在し、クラスII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IIに分類されてい

る。想定される推定摂取量 (9~84 µg/ヒト/日) は、クラスⅡ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、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスⅡに分類され、安全マージン (3,107~29,000) 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 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (9~84 µg/ヒト/日) はクラスⅡの摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

10. 評価結果

2-エチル-3-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) Stofberg J. Grundschober, F. 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): 253.
- 4) 2-エチル-3-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (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) 2-エチル-3-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) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 6) 2-エチル-3-メチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2004) (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)
- 7) Posternak J M. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) 7: 405-407.
- 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) Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 5th ed. 113-118 (1996).
- 12) Farrelly JG, Saavedra JE, Kupper RJ, Stewart ML. The metabolism of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine by microsomes and hepatocytes from Fischer 344 rats. *Carcinogenesis* (1987) 8: 1095-1099
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.

香料構造クラス分類 (2-エチル-3-メチルピラジン)

YES: →, NO:→

START

