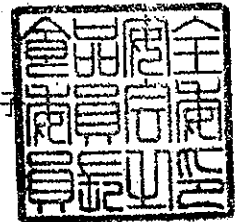




府 食 第 5 号
平成 2 3 年 1 月 6 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年8月12日付け厚生労働省発食安0812第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた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は別添のとおりです。

記

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。

添加物評価書

ピラジン

2011年1月

食品安全委員会

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. 主成分の名称.....	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.....	4
1. 反復投与毒性.....	4
2. 発がん性.....	5
3. 遺伝毒性.....	5
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	5
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	5
(3) マウスリンフォーマ TK 試験.....	5
(4) げっ歯類を用いる小核試験.....	6
(5) その他.....	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定.....	6
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.....	7
III. 食品健康影響評価.....	7
別紙：香料構造クラス分類（ピラジン）.....	8
参照.....	9

<審議の経緯>

2010年 8月16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 0812 第2号）、関係書類の接受
2010年 8月19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 8月31日	第88回添加物専門調査会
2010年 11月18日	第356回食品安全委員会（報告）
2010年 11月18日から	2010年 12月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年 1月 4日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011年 1月 6日	第361回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年 12月 21日まで)	(2010年 12月 22日から)
今井田 克己（座長）	今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）	梅村 隆志（座長代理）
石塚 真由美	石塚 真由美
伊藤 清美	伊藤 清美
井上 和秀	井上 和秀
梅村 隆志	江馬 眞
江馬 眞	久保田 紀久枝
久保田 紀久枝	塚本 徹哉
塚本 徹哉	頭金 正博
頭金 正博	中江 大
中江 大	林 眞
林 眞	三森 国敏
三森 国敏	森田 明美
森田 明美	山添 康
山田 雅巳	山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「ピラジン」(CAS 番号：290-37-9 (ピラジンとして)) 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。

評価に用いた試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

食品安全委員会として、添加物（香料）「ピラジン」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ものとする。また、食品安全委員会として、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、添加物（香料）「ピラジン」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン（800,000）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（0.2 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。

以上より、添加物（香料）「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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：ピラジン

英名：Pyrazine

CAS 番号：290-37-9 (参照 1)

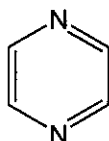
3. 分子式

$C_4H_4N_2$ (参照 1)

4. 分子量

80.09 (参照 2)

5. 構造式



(参照 1)

6. 評価要請の経緯

ピラジンは、麦芽等の食品中に存在し、また、コーヒー、ココナッツ等の焙煎及びえび、豚肉、牛肉等の加熱調理により生成する成分である (参照 3)。添加物 (香料)「ピラジン」は、欧米において、焼菓子、ハード・キャンデー類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、製菓材料、冷凍乳製品類等様々な加工食品に、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、①JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) 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 (欧州連合) 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、厚生労働省において添加物 (香料)「ピラジン」についての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、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「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、資料の整理が行われている。(参照 4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）に添加物（香料）「ピラジン」（0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日）を90日間強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、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、眼科学的検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。（参照5、6、7）

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを、本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

評価要請者は、ピラジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等（IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)）による発がん性評価も行われていないとしている。（参照2）

3. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピラジンについての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（用量不詳）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。（参照8）

ピラジンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100）を用いた復帰突然変異試験（用量不詳）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群の2倍以上の復帰突然変異は認められていない。（参照9）

ピラジンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 64.1 mg/plate (0.8 mmol/plate)）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群の2倍以上の復帰突然変異は認められていない。（参照10）

ピラジンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。（参照11）

ピラジンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 100 mg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず被験物質の投与に関連した復帰突然変異頻度の増加は認められていない。（参照12）

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

ピラジンについてのCHO（チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株）を用いた染色体異常試験（最高用量 25 mg/mL (312 mM)）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、染色体異常が誘発されているのは高用量のみであった。（参照12）

(3) マウスリンフォーマ TK 試験

ピラジンについての L5178Y tk⁺-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 10 mg/mL (125 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 1 1)

(4) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピラジン」についての 7 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与 (胃内挿管) による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 1,000 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 7、1 3、1 4)

(5) その他

ピラジンについての酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D5 株) を用いた交叉誘発性についての試験 (最高用量 60 mg/mL) では、交叉が誘発されたコロニーは認められなかったとされている。(参照 1 2)

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず、ガイドラインで定められている最高用量より高い用量群においてのみ染色体異常の誘発が認められている。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で復帰突然変異の増加は認められておらず、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物 (香料) 「ピラジン」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遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

評価要請者は、ピラジンについて、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としている。(参照 2)

5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「ピラジン」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) 法により米国の推定年間使用量及び 1995 年の欧州の年間使用量から算出される一人一日あたりの推定摂取量は、0.2 µg である (参照 1 5)。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 1 6)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.2 µg になると推定される。(参照 1 5)

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 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000004 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 800,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

ピラジンは構造クラス III に分類される。本物質についての直接の知見はないが、酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、尿中に排泄されると考えら

れている。また、本物質（80 mg/kg 体重/日）を3日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓におけるCYP2E1が誘導されたとの報告がある。（参照15、17、18、19）

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物（香料）「ピラジン」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 µg/人/日）を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。（参照15）

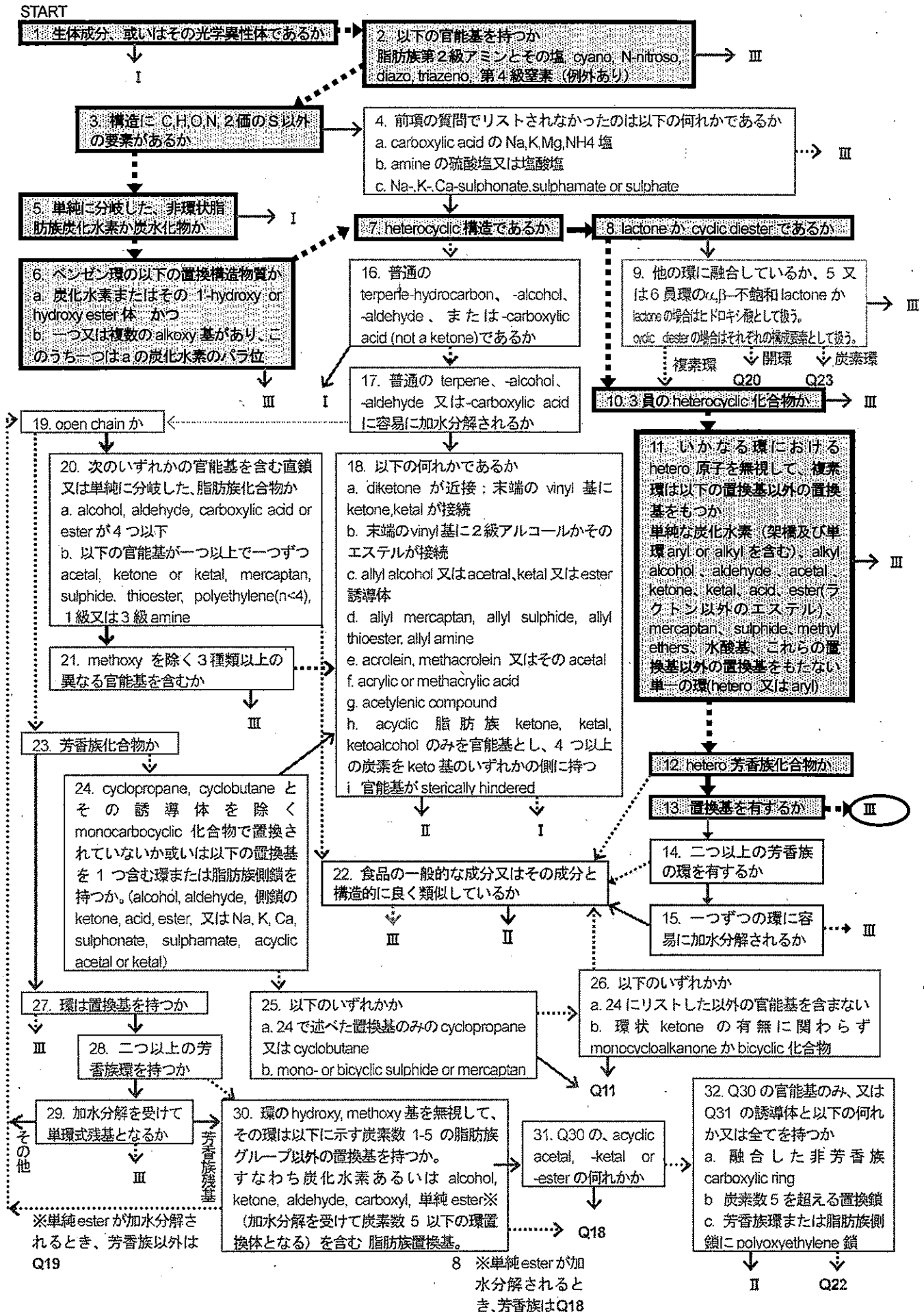
Ⅲ. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物（香料）「ピラジン」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ものと考ええる。また、食品安全委員会として、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4）により、添加物（香料）「ピラジン」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン（800,000）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（0.2 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。

以上より、添加物（香料）「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。

香料構造クラス分類 (ピラジン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2010). (未公表)
- 2 ピラジンの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Aug. 2010). (未公表)
- 4 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).
- 5 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-ピラジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験). 2007
- 6 Sigma-Aldrich, Inc., Certificate of analysis (product name, pyrazine, 99+%; product number, W401501-SPEC; lot number, 01523HD).
- 7 被験物質ピラジンの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 Lee H, Bian SS and Chen YL: Genotoxicity of 1,3-dithiane and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test. Mutation Research 1994; 321: 213-8
- 9 Takahashi A and Ono H: Mutagenicity assessment in 44 epoxy resin hardeners in *Salmonella typhimurium* tester strains. Chemistry Express 1993; 8(9): 785-8
- 10 Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chem Toxicol 1989; 27(4): 227-32
- 11 Fung VA, Cameron TP, Hughes TJ, Kirby PE and Dunkel VC: Mutagenic activity of some coffee flavor ingredients. Mutation Research 1988; 204: 219-28
- 12 Stich HF, Stich W, Rosin MP and Powrie WD: Mutagenic activity of pyrazine derivatives: a comparative study with *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* and Chinese hamster ovary cells. Fd Cosmet Toxicol 1980; 18: 581-4

-
- 13 (財)残留農薬研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について ピラジンのマウスを用いる小核試験報告書 (厚生労働省委託試験). 2007
 - 14 関東化学(株), 試験成績書 (品名, ピラジン; 規格, 鹿特級; ロット番号, 804W2150).
 - 15 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/v48je01.htm>
 - 16 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「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.
 - 17 ピラジンの構造クラス (要請者作成資料) .
 - 18 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): 169-79
 - 19 Altuntas TG and Gorrod JW: Effect of various potential inhibitors, activators and inducers on the *N*-oxidation of isomeric aromatic diazines *in vitro* using rabbit liver microsomal preparations. *Xenobiotica* 1996; 26(1): 9-15