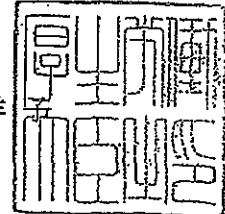




厚生労働省発食安1017第2号
平成23年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋



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. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチル-6-メチルピラジンとしての使用基準及び成分規格の設定について

平成23年11月21日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

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23年10月17日付け厚生労働省発食安1017第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、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。

記

1. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチル-6-メチルピラジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

2-エチル-6-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

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：2-エチル-6-メチルピラジン¹

主成分：2-エチル-6-メチルピラジン

2-ethyl-6-methylpyrazine

[CAS 番号：13925-03-6]

2-エチル-5-メチルピラジン

2-ethyl-5-methylpyrazine

[CAS 番号：13360-64-0]

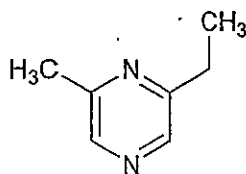
参考：2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物

Mixture of 2-ethyl-6-methylpyrazine and 2-ethyl-5-methylpyrazine

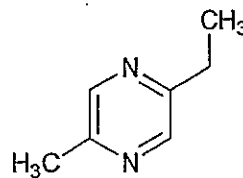
[CAS 番号：36731-41-6]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：2-エチル-6-メチルピラジン



2-エチル-5-メチルピラジン



¹JECFA では2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物に対して「2-エチル-6-メチルピラジン」と称しており、食品安全委員会においても添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」は混合物（CAS 番号：36731-41-6）について食品健康影響評価を実施したことから、本品目については「2-エチル-6-メチルピラジン」の名称で指定を行うこととした。

なお、「2-エチル-5-メチルピラジン」は単一成分として国際的に流通しており、日本では国際汎用香料として食品健康影響評価が行われ、着香の目的で使用されている範囲において安全性の懸念がないとの結論に基づき添加物香料として指定されている。

分子式及び分子量：

$C_7H_{10}N_2$ 122.17

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

「2-エチル-6-メチルピラジン」は、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びカシューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である。欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品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。

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22年12月6日付け厚生労働省発食安1206第1号により食品安全委員会あて意見を求めた2-エチル-6-メチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成22年12月21日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成23年3月31日付け府食第274号で通知されている。

評価結果：2-エチル-6-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。

6. 摂取量の推計

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。

添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」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)法による米国及び欧州の推定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、 $0.4\mu\text{g}$ である。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、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ $0.4\mu\text{g}$ になると推定される。

7. 新規指定について

2-エチル-6-メチルピラジンを食品衛生法第 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)

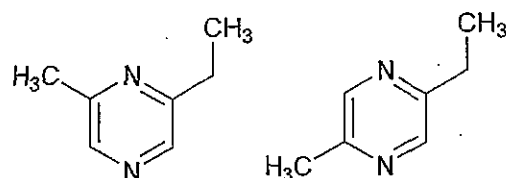
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(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、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

2-エチル-6-メチルピラジン

2-Ethyl-6-methylpyrazine



C₇H₁₀N₂

分子量 122.17

Mixture of 2-ethyl-6-methylpyrazine and 2-ethyl-5-methylpyrazine [36731-41-6]

定義 本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物である。

含量 本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C₇H₁₀N₂)の合計量として95.0%以上を含む。

性状 本品は、無～微黄色の透明な液体で、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。

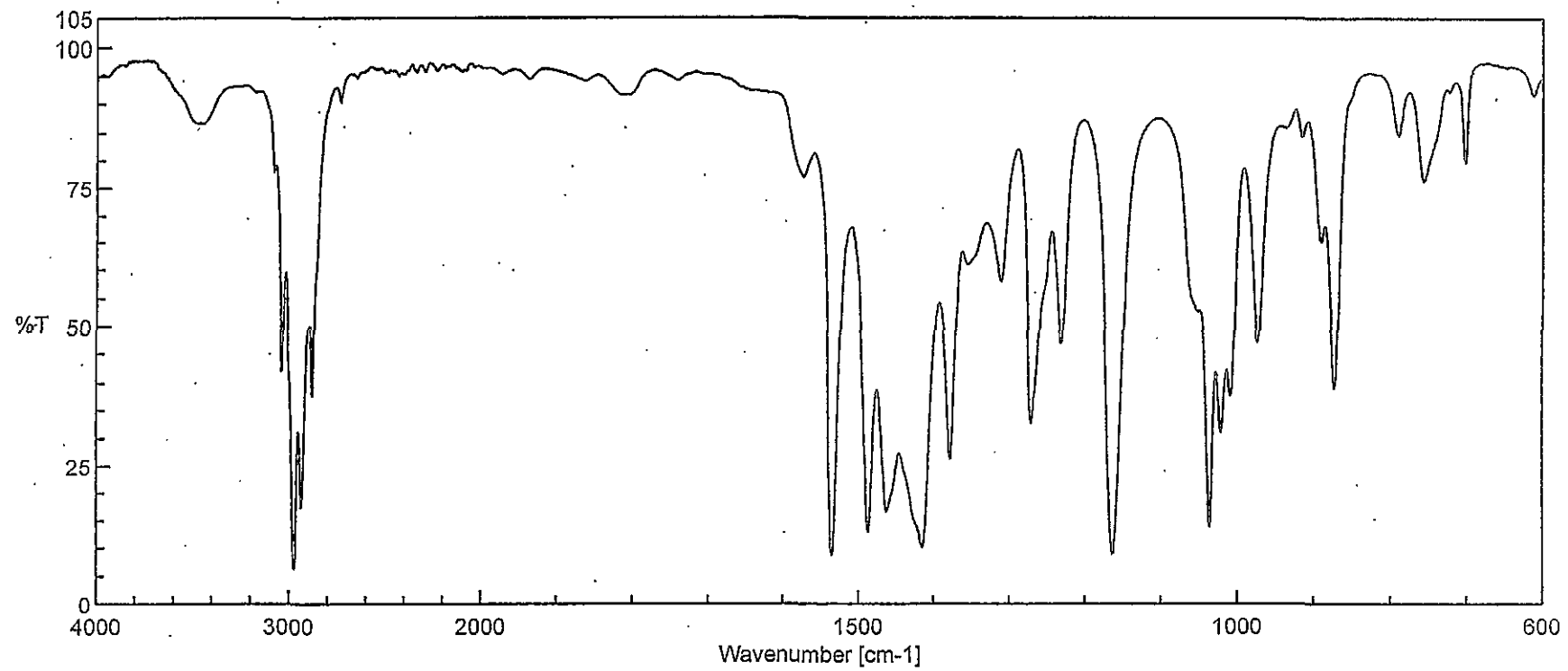
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.502$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.960 \sim 0.973$

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。

2-エチル-6-メチルピラジン

参照赤外吸収スペクトル



2-エチル-6-メチルピラジンに係る成分規格等の設定根拠

名称、構造式、化学名、CAS 番号及び定義

本品目の名称は「2-エチル-6-メチルピラジン」としたが、流通品は2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物であることを考慮して、両成分の構造式を示し、両成分の混合物の化学名及びCAS番号「36731-41-6」とした。また定義において、両成分の混合物であることを記載した。

なおJECFAでは両成分の混合物に対し「2-エチル-6-メチルピラジン」と称するとともに、2-エチル-6-メチルピラジンのCAS番号「13925-03-6」を採用している。

含量

JECFAは「2-エチル-5-メチルピラジンと2-エチル-6-メチルピラジンの異性体合計95%以上」を規格値としている。欧米で香料として市販されている2社2製品について、9社で分析を行ったところ、2-エチル-6-メチルピラジンは54.5~66.3% (平均値59.0%)、2-エチル-5-メチルピラジンと2-エチル-6-メチルピラジンの合計は99.1%~100% (平均値99.6%)であった。以上のことより、また他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「本品は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C₇H₁₀N₂)の合計量として95.0%以上を含む」とした。

性状

JECFAは「焼いた芋の様な臭気の無~微黄色液体」を規格としている。

本品は特有の香りを持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「本品は、無~微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFAは確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFAは「1.487~1.497 (20℃)」としている。欧米で香料として市販されている2社2製品を9機関で分析した結果、1.497~1.498、平均1.497 (20℃)であった。また、第2成分である2-エチル-5-メチルピラジンの分析結果は1.496 (20℃) (含量96.7%)であり、JECFA及び我が国の規格値は「1.491~1.501 (20℃)」(中央値1.496)である。2-エチル-6-メチルピラジンの屈折率は2-エチル-5-メチルピラジンよりわずかに大きい程度と考えられることから、本規格案は製品の平均値(1.497)を中央値とし「 $n_D^{20} = 1.492 \sim 1.502$ 」とした。
- (2) 比重 JECFAは「0.967~0.980 (25/25℃)」としている。欧米で香料として市販されている2社2製品を9機関で分析した結果、0.964~0.967、平均0.967

(25/25°C) であった。また、第2成分である2-エチル-5-メチルピラジンの比重は0.965 (25/25°C) (含量96.7%) であり、JECFA 及び我が国の規格値は「0.960-0.970 (25/25°C)」である。2-エチル-6-メチルピラジンの比重は2-エチル-5-メチルピラジンよりわずかに大きい程度と考えられることから、本規格案は製品の平均値(0.967) を中央値とし「 $d_{25}^{25} = 0.960 \sim 0.973$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 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、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。

「2-エチル-6-メチルピラジン」の沸点は 80°C/50mmHg (約 167°C/760mmHg) であることから、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。

なお、既指定香料の「2-エチル-5-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンのピークを分離させるために極性カラムを用いたが、「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの合計量を求めることから、カラムの種類は規定しないこととした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「水、有機溶剤に溶ける」、「エタノールへの溶解性：室温で混和する」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、含量、純度試験として屈折率・比重を規定しており、「溶解性」の必要性は低いと判断し、採用しないこととした。

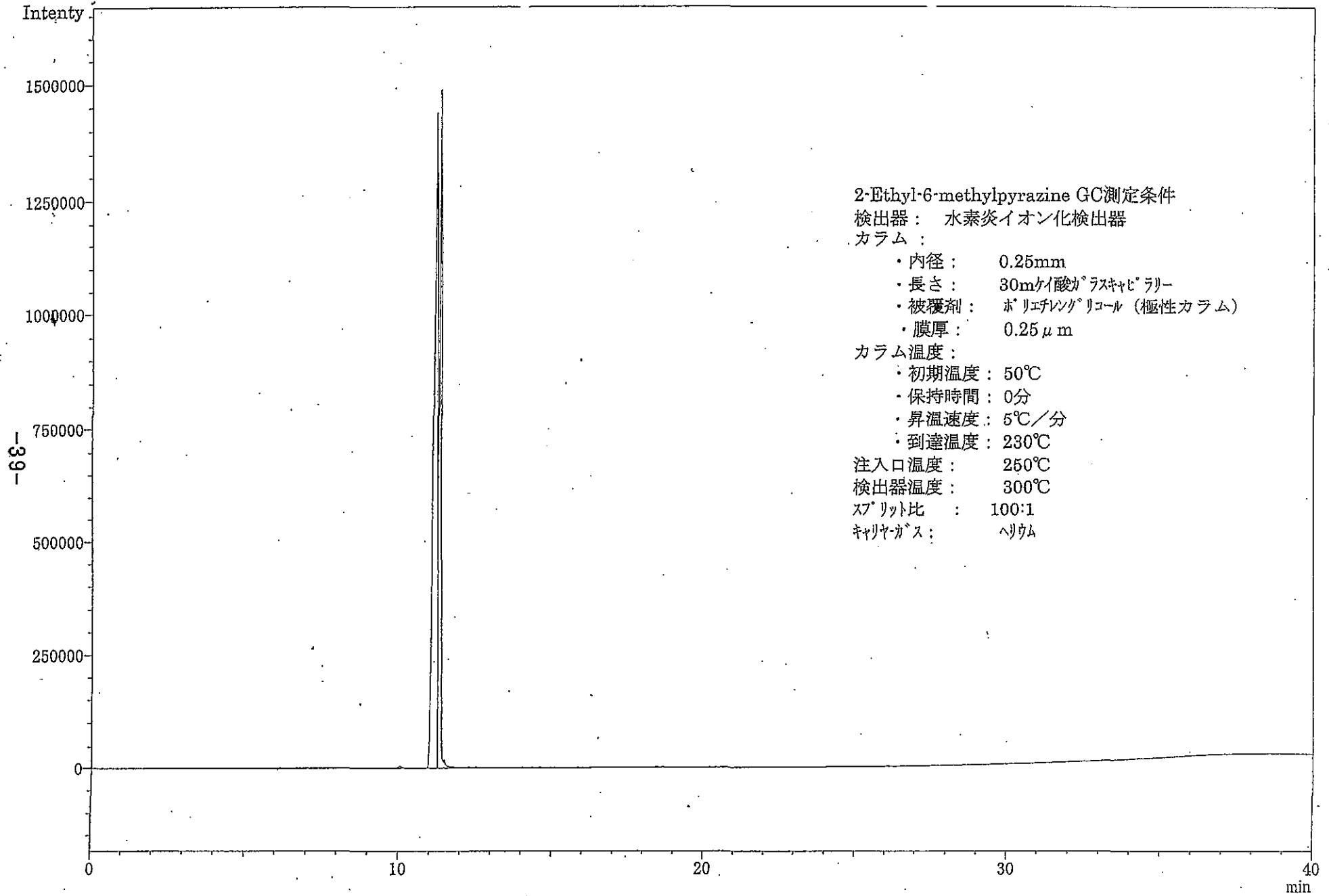
沸点

沸点の規格を JECFA は「80°C/50mmHg」としている。一般に、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により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2-エチル-6-メチルピラジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジン(C ₇ H ₁₀ N ₂)の合計量として95.0%以上を含む。	95%以上(2-Ethyl-5-methylpyrazineと2-Ethyl-6-methylpyrazineの合計)
性状		本品は、無～微黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	焼いた芋の様な臭気の無～微黄色液体
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.492～1.502(20°C)	1.487～1.497(20°C)
	比重	0.960～0.973(25/25°C)	0.967～0.980(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水, 有機溶剤に溶ける。
エタノールへの溶解性		(設定せず)	室温で混和する。
沸点		(設定せず)	80°C/50mmHg (約167°C/760mmHg)
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)



2-Ethyl-6-methylpyrazine GC測定条件

検出器： 水素炎イオン化検出器

カラム：

- ・内径： 0.25mm
- ・長さ： 30mケイ酸ガラスキャピラリー
- ・被覆剤： ポリエチレングリコール（極性カラム）
- ・膜厚： 0.25 μ m

カラム温度：

- ・初期温度： 50°C
- ・保持時間： 0分
- ・昇温速度： 5°C/分
- ・到達温度： 230°C

注入口温度： 250°C

検出器温度： 300°C

スプリット比： 100:1

キャリアガス： ヘリウム

(参考)

これまでの経緯

平成22年12月6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年12月9日	第359回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成22年12月21日	第91回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年1月20日 ～平成23年2月18日	第363回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成23年3月31日	第376回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成23年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年11月2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]

氏名	所属
稲山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所 大学院生活健康科学研究科 環境物質科学専攻 化学環境研究室教授

※部会長



府食第274号

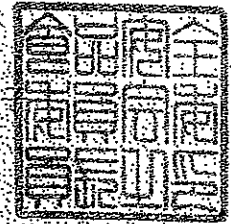
平成23年3月31日

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12月6日付け厚生労働省発食安1206第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2-エチル-6-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は別添のとおりです。

記

2-エチル-6-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。

添加物評価書

2-エチル-6-メチルピラジン

2011年3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、分子式、分子量及び構造式	4
(1) 2-エチル-6-メチルピラジン	4
(2) 2-エチル-5-メチルピラジン	4
3. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 遺伝毒性	5
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
(3) その他(参考)	5
2. 反復投与毒性	5
3. 発がん性	6
4. その他	6
5. 摂取量の推定	7
6. 安全マージンの算出	7
7. 構造クラスに基づく評価	7
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(2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジン)	8
参照	9

<審議の経緯>

- 2010年12月6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1206第1号）、関係書類の接受
- 2010年12月9日 第359回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年12月21日 第91回添加物専門調査会
- 2011年1月20日 第363回食品安全委員会（報告）
- 2011年1月20日から 2011年2月18日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年3月24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3月31日 第376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>

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* 2011年1月13日から

<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20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2010年12月21日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」（CAS番号：36731-41-6（2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物として））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）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、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）「2-エチル-6-メチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（400,000）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（0.4 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「2-エチル-6-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。

1. 評価対象品目の概要

1. 用途 香料

2. 主成分の名称、分子式、分子量及び構造式

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンとの混合物であるとされている。（参照1）

(1) 2-エチル-6-メチルピラジン

和名：2-エチル-6-メチルピラジン

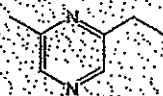
英名：2-Ethyl-6-methylpyrazine

CAS 番号：13925-03-6

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



(参照1、2)

(2) 2-エチル-5-メチルピラジン

和名：2-エチル-5-メチルピラジン

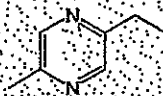
英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：13360-64-0

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



(参照1、2)

3. 評価要請の経緯

2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及び缶チューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である（参照3）。添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品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、2）。

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）「2-エチル-6-メチルピラジン」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. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%)についての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537並びに*Escherichia coli* WP2uvrA)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate (2-エチル-6-メチルピラジンとして4 mg/plate))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照1、5、6、7、8、9)

(2) 染色体異常を指標とする試験

厚生労働省委託試験報告(2005b)によれば、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%)についてのCHL/IU(チャイエーズ・ハムスター肺由来培養細胞株)を用いた染色体異常試験(最高用量1.2 mg/mL (10 mM) (2-エチル-6-メチルピラジンとして0.9 mg/mL (7 mM)))が実施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照1、6、7、10、11、12)

(3) その他(参考)

本品目の一成分である2-エチル-5-メチルピラジン(純度99.3%)についての細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験がガイドラインに規定された最高用量まで実施されており、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13、14)

以上のとおり、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」には、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。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2005c、2010)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「2-エチル-6-メチルピラジン」(2-エチル-6-メチルピラジン76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン23.33%) (0、0.034、0.343、3.43 mg/kg 体重/日 (2-エチル-6-メチルピラジンとして0、0.026、0.262、2.62 mg/kg 体重/日))を90日間反復強制経口投与する試験が実施されている。その

結果、血液学的検査では、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雄で好塩基球比の高値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、白血球数に異常はなく、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。血液生化学的検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌で γ -GTP及びトリグリセリドの高値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、他の関連する項目で異常値がみられないこと及び当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性変化ではないとしている。尿検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雄で結晶出現頻度の低下がみられたとされている。これについて、試験担当者は、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性変化ではないとしている。また、0.034 mg/kg 体重/日投与群の雄でたん臼の低値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。眼科学的検査では、投与期間最終週に対照群及び0.343 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水晶体微粒混濁又は水晶体眼局性混濁がみられたとされている。これについて、試験担当者は、投与開始前にも観察されていたことから毒性変化ではないとしている。器官重量については、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺の絶対重量の高値が認められたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。剖検では、0.034 mg/kg 体重/日投与群の雌1例に片側腎の腎盂拡張がみられたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量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とされている。試験担当者は、本試験のNOELを、本試験の最高用量である3.43 mg/kg 体重/日としている。(参照1、6、7、15)

食品安全委員会としては、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた γ -GTP及びトリグリセリドの高値並びに雄にみられた尿の結晶出現頻度の低下については、関連する項目の異常並びに臓器及び組織の変化がみられないこと、かつ、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから、被験物質の投与に関連した変化ではないと判断した。そのほかみられた変化についても、試験担当者の判断を妥当と判断した。以上より、食品安全委員会として、本試験におけるNOAELを3.43 mg/kg 体重/日(2-エチル-6-メチルピラジンとして2.62 mg/kg 体重/日)と評価した。

3. 発がん性

評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又はそれらの混合物について、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1)

4. その他

評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又はそれらの混合物について、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1)

5. 摂取量の推定

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」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) 法による米国及び欧州の推定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、0.4 µgである（参照2、1.6）。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1.7）、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.4 µgになると推定される。

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 8.43 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量（0.4 µg/人/日）を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量（0.000008 mg/kg体重/日）とを比較し、安全マージン400,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、ともに構造クラスIIに分類される。これらの物質の体内動態についての直接の知見はないが、ピラジン環の5位又は6位のメチル基はカルボン酸に、2位のエチル基は2級アルコールにそれぞれ酸化されると推定される。これらの代謝産物は、そのまま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合を受けた後に、排泄されると推定される。2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される。（参照1、1.6、1.8、1.9）

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」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IIの摂取許容値（540 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1.6）

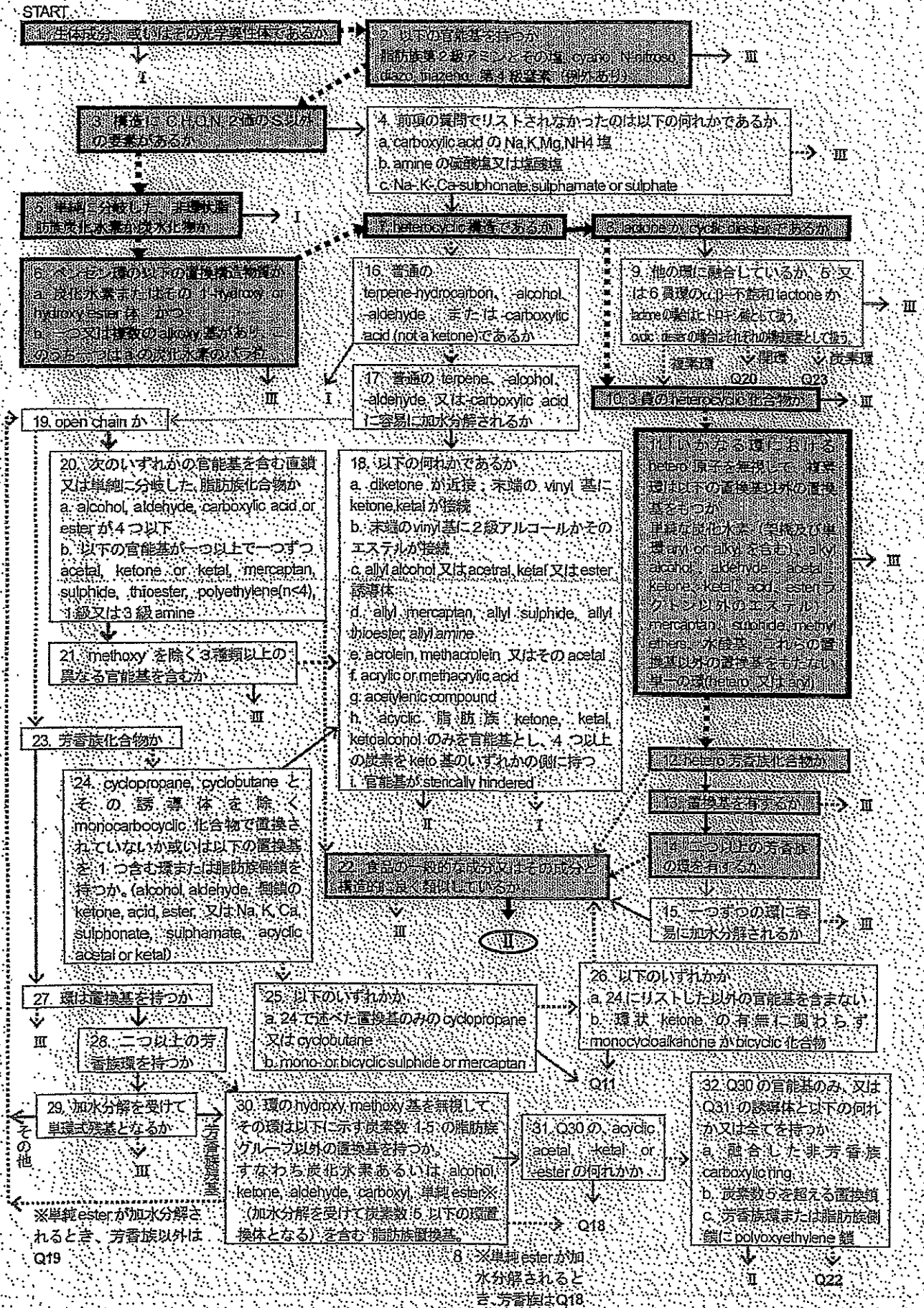
III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。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）「2-エチル-6-メチルピラジン」は構造クラスIIに分類され、その安全マージン（400,000）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（0.4 µg/人/日）が構造クラスIIの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「2-エチル-6-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。

香料構造クラス分類 (2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジン)

YES → , NO →



<参照>

1. 2-エチル-6-メチルピラジンの概要 (要請者作成資料)。
2. RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Nov. 2010). (未公表)
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 Nov. 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. (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 平成17年度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に係る試験・研究及び調査, 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, -2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験- (厚生労働省委託試験), 2005a。
6. 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課, 添加物2-エチル-5-メチルピラジン (国際汎用香料) に関する追加資料 (評価依頼に際し提出した資料の誤りについて), 平成21年9月18日。
7. Pyrazine Specialties, Inc., Material specification sheet (product No. 726M, mixture of 2-ethyl-5-methylpyrazine & 2-ethyl-6-methylpyrazine), 2010. (未公表)
8. (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験) (訂正書番号: M-05-084-No.1), 2010年12月10日。
9. (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 陳述書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物の細菌を用いる復帰突然変異試験) (試験番号: M-05-084), 2010年12月10日。
10. (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 平成17年度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に係る試験・研究及び調査, 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, -2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験- (厚生労働省委託試験), 2005b。
11. (財)食品薬品安全センター-秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハム

- スター培養細胞を用いる染色体異常試験) (訂正書番号: G-05-047-No.1), 2010年12月10日.
- 12 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 陳述書 (表題: 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験) (訂正書番号: G-05-047), 2010年12月10日.
 - 13 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成16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, 2-エチル-5-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験, Exp.No.8814 (079-250) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 14 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成16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, 2-エチル-5-メチルピラジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験, Exp.No.8815 (079-251) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 15 三菱化学メディエンス(株) (旧名称: (株)三菱化学安全科学研究所), 平成17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, 2-エチル-5-メチルピラジン及び2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験), 最終報告書(再修正版), 2005c, 2010(再修正).
 - 16 Pyrazine derivatives. In WHO (ed.), Food Additives Series 48, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002.
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
 - 17 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成14年度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), 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者: 米谷民雄)」), 平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月.
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
 - 18 2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの構造クラス(要請者作成資料).
 - 19 Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99.