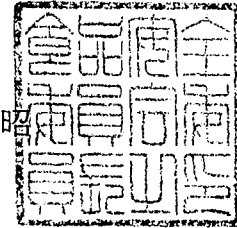


府食第591号  
平成16年5月27日

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-エチル-3,(5or6)-ジ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1121003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-エチル-3,(5or6)-ジ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-エチル-3,(5or6)-ジ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-エチル-3, (5or6)-ジ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, (5or6)-ジメチルピラジンは、アーモンド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<sup>1)</sup>。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-エチル-3, (5or6)-ジ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）。

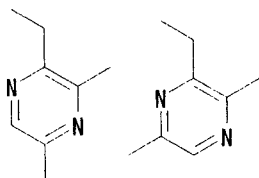
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

## 3. 名称等

名称：2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジン

英名：2-Ethyl-3, (5or6)-dimethylpyrazine

構造式：



化学式：C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>

分子量：136.22

CAS 番号：13925-07-0, 55031-15-7

## 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 0~50,000 µg/plate で陰性であった<sup>2)</sup>。ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、100 µg/ml で陰性であった<sup>2)</sup>。

### (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 (18 mg/kg 体重/日) において、対照群との差

は認められていない<sup>3)</sup>。無毒性量 (NOAEL) は 18 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 9 µg 及び 44 µg<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9 µg から 44 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 98 倍との報告もある<sup>6)</sup>。

## 6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 18 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (9~44 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 (0.00018~0.00088 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 20,454~100,000 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。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、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<sup>7)</sup>。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<sup>8), 9)</sup>。

本物質及びその推定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 II に分類される<sup>10)</sup>。

## 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 (9~44 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<sup>4)</sup>。

## 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 日間反復投与試験に基づく安全マージン (20,454~100,000) 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 (9~44 µg/ヒト/日) が構造クラス II の摂取許容量 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

## 10. 評価結果

2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンを経口投与した場合、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. 7<sup>th</sup>.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-ethyl-3,5(6)-dimethyl 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 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.
- 7) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) アルキルピラジン類の構造クラス

# 香料構造クラス分類 (2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジン)

YES : → , NO : .....→

START

