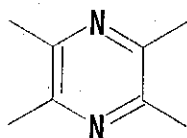


2,3,5,6-テトラメチルピラジンの概要



CAS 番号 1124-11-4

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有する成分であり、食品中に天然に存在、または加熱により生成する（資料 1）。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、肉製品など様々な加工食品において香りを再現するために添加されている。

1. 遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績

National Library of Medicine (NLM : PubMed, TOXLINE) 及び米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果、並びに JECFA モノグラフ内容に基づき、遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 遺伝毒性試験

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, 1, 10, 100, 500, 1000, 2500, 5000, 10000 μ g/plate で陰性であった（資料 2）。また、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、1,150 μ g/ml で陰性であった（資料 2）。

(2) 反復投与試験

雌雄のラットを用いた混餌投与による 90 日間の反復投与試験（雄 18、50mg/kg bw/日、雌 17、55mg/kg bw/日）において、雄では、コントロールとの差が認められず、雌では、体重増加抑制、食事効率の低下は認められたが、病理学的な所見は認められなかった。この実験結果から得られる NOAEL は、50mg/kg bw/日と考えられる（資料 3）。

(3) その他の毒性試験

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

なお、発がん性に関しては、International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) で評価されていない。

(4) NOAEL の評価

以上の成績より、NOAELは90日間反復投与試験の50mg/kg bw/日が適当と考えられる。

2. 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したJECFAのPCTT法に基づく、米国および欧州における一人一日あたりの推定摂取量（それぞれ19 μ g、8 μ g。資料4）より、我が国での本物質の推定摂取量も、8~19 μ gと考えられる^{注）}。

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54倍と報告されている（資料5）。

注）正確には認可後の追跡調査による確認が必要ではあるが、既にわが国で認可されている香料物質に関する推定摂取量と欧米でのそれを比較した結果（資料6）を考慮すると、欧米の値と同程度と見込まれる。

3. 安全マージンの算出

90日間反復投与試験成績の無毒性量（NOAEL）50mg/kg bw/日と、推定摂取量（8~19 μ g /人/日）を日本人平均体重（50kg）で割ることで算出される推定摂取量（0.00016mg~0.00038mg/kg bw/日）と比較し、安全マージン131,579~312,500が得られる。

4. 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（資料7）。ピラジン-2-カルボン酸は、人および犬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（資料8、9）。本物質は、ピラジン環の4つの置換位置すべてにメチル基が置換しているため、他のアルキルピラジン類に比してその酸化が遅いと考えられる（資料7）。

本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、他のメチル基置換誘導体と同様の代謝経路が存在し、経口毒性の低いことが示唆されることよりクラスIIに分類される（資料10）。

5. JECFAにおける評価

JECFAにおいては、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（資料4）。

推定される摂取量 (8~19 μ g/人/日) は、クラス II の摂取許容量 (540 μ g/人/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している。

6. 我が国における評価フローに従った総合評価

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ること、90 日反復投与試験結果に基づく安全マージン (131,579~312,500) が 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1000 を上回ること、推定される摂取量 (8 μ g~19 μ g/人/日) が構造クラス II の摂取許容量 (540 μ g/人/日) を下回ることなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲において安全性の懸念がないと考えられる。

資料 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.

資料 2 : Heck J. D. et.al. (1989) An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. The Toxicologist 9(1), 257.

資料 3 : Oser, B. L. (1969) 90-day Feeding Study with 2,3,5,6-Tetramethyl Pyrazine in Rats. Unpublished report.

資料 4 : 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)

資料 5 : Adams, T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. Fd. Chem. Toxicol. 40, 429-451.

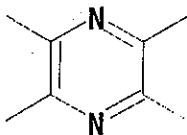
資料 6 : 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会

資料 7 : Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. Xenobiotica, 5(7), 389-399.

資料 8 : Weiner, I. M. et.al. (1972) Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. J. Pharmacol. Exp. Ther. 176(2), 411-434.

資料 9 : Whitehouse, L. W. et.al. (1987) Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. Biopharm. Drug Dispos. 8, 307-318.

資料 10 : アルキルピラジン類の構造クラス

No.	項目	内容
(1)	名称	2,3,5,6-テトラメチルピラジン
	一般的名称	2,3,5,6-Tetramethylpyrazine
	化学名	2,3,5,6-Tetramethylpyrazine
	CAS番号	1124-11-4
	構造式	
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された。 2001年 第57回JECFA会議にてピラジン誘導体のグループとして評価され、本物質はクラスⅡに分類され、クラスⅡの閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された。
	JECFA番号	780
	FEMA GRAS番号	3237
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	3237
	CoE番号	734
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.018
	使用量データ	144kg(米国)、55kg(EU)
	推定食品数量	32,671～143,689t(米国)、12,141～53,398t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はローストナッツ様の加熱香気を有する食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現する際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	天然での存在	フレンチフライ、胡椒、小麦パン、チーズ、肉製品、ビール、ウイスキー、シェリー、ココア、コーヒー、紅茶、緑茶、ナッツ類、大豆、甘草、モルト、鰹節、エビ、貝類 などから確認されている。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 4.53ppm、アイスクリーム 3.25ppm、ミート製品 4.00ppm、ソフトキャンディ 3.53ppm、ゼリー&プリン 2.76ppm、清涼飲料 2.76ppm、アルコール飲料 1.03ppm