

添加物 2-エチル-5-メチルピラジン（国際汎用香料）の
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 17 日
厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

1. 背景

2-エチル-5-メチルピラジンについては、平成 21 年 3 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0312001 号により食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したところであり、食品安全委員会においては、本品目についての審議結果（案）の意見募集を 8 月 14 日に終了している。

今般、標記評価依頼に際し資料として提出した毒性試験報告書及びそれを引用した概要の一部に次のような誤りがあることが明らかとなった。

○資料 4「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よる 90 日間反復経口投与毒性試験(2005)（(株)三菱化学安全科学研究所（厚生労働省委託試験））」

3.1 被験物質（その他関連の記載を含む。）

- （誤） 純度 99.71%（2-エチル-5-メチルピラジン 76.38%、2-エチル-6-メチルピラジン 23.33%）
- （正） 純度 99.71%（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%）

○「2-エチル-5-メチルピラジンの概要」

3.(1) 反復投与毒性（その他関連の記載を含む。）

- （誤） 2-エチル-5-メチルピラジン 76.4%及び 2-エチル-6-メチルピラジン 23.3%の混合物
- （正） 2-エチル-6-メチルピラジン 76.4%及び 2-エチル-5-メチルピラジン 23.3%の混合物

以下、2-エチル-5-メチルピラジンを「5 メチル体」、2-エチル-6-メチルピラジンを「6 メチル体」という。

2. 経緯

- (1) 本毒性試験は、厚生労働省の委託事業として、(株)三菱化学安全科学研究所において実施されたものであり、その被験物質の組成について以下の経緯で確認が行われた。

- ・ 2005 年 11 月、日本香料工業会は、製造元から購入した被験物質を(株)三菱化学安全科学研究所に提供した。
 - ・ 2006 年 3 月、(株)三菱化学安全科学研究所は、日本香料工業会から提供された被験物質のロットの 5 メチル体含有量について、製造元に直接問合せを行い、製造元は、当該ロットは「5 メチル体及び 6 メチル体の混合物であり、純度 99.71% (5 メチル体 76.38%、6 メチル体 23.33%の合計)」である旨の分析証明書を発行している。^{*1}
- (2) (株)三菱化学安全科学研究所は、当該分析証明書に記載された含有比率を踏まえて毒性試験報告書を作成して厚生労働省に提出し、厚生労働省は、当該報告書に基づき資料を作成し、食品安全委員会に提出した。
- (3) 一方、厚生労働省では、食品安全委員会への 5 メチル体の評価依頼を行った後、日本香料工業会及び国立医薬品食品衛生研究所とともに、本品の成分規格の検討を開始した。その過程において、製造元が GC のクロマトグラム上の 2 本のピークの 5 メチル体及び 6 メチル体への帰属を誤って逆にしている可能性が示唆された。日本香料工業会は添加試験及び合成品の分析を行った結果から、国立医薬品食品衛生研究所は GC 及び NMR 分析を行った結果から、製造元によるピーク帰属は逆で誤りであり、被験物質は 6 メチル体を主成分とする混合物であったことをそれぞれ確認した。

3. 今後の対応

厚生労働省として、このような問題が今後発生することを防止するべく、今後評価依頼に係る資料作成のため試験を実施するに当たっては、被験物質の製造元から提供される情報の確認を一層厳格化するとともに、必要により被験物質の分析を行い、国立医薬品食品衛生研究所の専門家から問題がないことの確認を受けることとする。また、既に試験を終了しているものについても、可能な範囲において上記に準じた措置をとることにより、資料の信頼性の一層の向上に努めることとする。

以上

^{*1} 製造元は、GC のクロマトグラム上の 2 本のピークのうち、早い時間に出現するピークを沸点がより低いと想定している 5 メチル体に、遅い時間に出現するピークを沸点がより高いと想定している 6 メチル体に帰属していた。(GC-MS 分析等は特に実施していなかった。)

＜抜粋＞
 添加物評価書 2-エチル-5-メチルピラジン(案)
 (平成21年7月16日開催第294回委員会会合資料)

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を行っている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

離乳 FDRL-Wistar ラット（各群雌雄各 15 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験（雄 0、17 mg/kg 体重/日、雌 0、18 mg/kg 体重/日）では、雌において摂餌量に変化は認められなかったものの、体重増加抑制の傾向がみられ、摂餌効率の低下が認められた。雄では体重及び摂餌量に変化は認められなかった。一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量（肝臓及び腎臓のみ）並びに剖検及び病理組織学的検査結果において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。これらの結果より、NOAEL は、本試験での最高用量である 17 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

なお、参考までに 5 週齢の CD ラット（各群雌雄各 10 匹）に 2-エチル-5-メチルピラジン（76.4%）及び 2-エチル-6-メチルピラジン（23.3%）の混合物を強制経口投与した 90 日間反復投与毒性試験（2-エチル-5-メチルピラジンとして 0、0.026、0.26、2.6 mg/kg 体重/日）では、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、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。(参照 5)

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA) 及び National Toxicology Program (NTP)) による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2*uvrA*) を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 6)

チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験（最高濃度 1.22 mg/mL）では、代謝活性化系の有無に関わらず陰性の結果が報告されている。(参照 7)

以上の結果から、本物質には、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。