



府食第918号
平成21年9月30日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

添加物専門調査会

座長 福島 昭治

添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成21年3月12日付け厚生労働省発食安第0312001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた2-エチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

添加物評価書

2-エチル-5-メチルピラジン

2009年9月

食品安全委員会添加物専門調査会

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. 化学名	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	5
1. 反復投与毒性	5
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
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	6
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-5-メチルピラジン）>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

2009年 3月 13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（厚生労働省発食安第 0312001 号）、関係書類の接受

2009年 3月 19日 第 278 回食品安全委員会（要請事項説明）

2009年 6月 29日 第 73 回添加物専門調査会

2009年 7月 16日 第 294 回食品安全委員会（報告）

2009年 7月 16日から 2009年 8月 14日まで 国民からの御意見・情報の募集

2009年 9月 17日 第 302 回食品安全委員会（関係書類について修正）

2009年 9月 28日 第 78 回添加物専門調査会

2009年 9月 30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

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日まで)	(2009年 7月 1日から)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
畑江 敬子	畑江 敬子
本間 清一	村田 容常

*2009年 7月 9日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

福島 昭治（座長）

山添 康（座長代理）

石塚 真由美

井上 和秀

今井田 克己

梅村 隆志

江馬 眞

久保田 紀久枝

頭金 正博

中江 大

中島 恵美

林 眞

三森 国敏

吉池 信男

<参考人>

伊藤 清美

佐藤 恭子

塚本 徹哉

森田 明美

山田 雅巳

要 約

食品の香料に使用される添加物「2-エチル-5-メチルピラジン」(CAS 番号：13360-64-0) 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。評価に供した試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

本物質には、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と考えられる。また、本専門調査会として、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、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(200,000~900,000)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(0.8~4.7 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。

2-エチル-5-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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 化学名（参照 1）

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

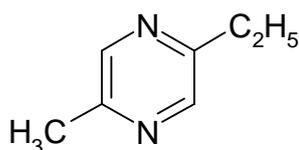
3. 分子式（参照 1）

$C_7H_{10}N_2$

4. 分子量（参照 1）

122.17

5. 構造式（参照 1）



6. 評価要請の経緯

2-エチル-5-メチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、緑茶、ポテトチップ等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びコーヒー、ピーナッツ、カカオ等の焙煎により生成する成分である（参照 2）。欧米では焼菓子、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りの再現、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、①FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）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米国及び欧州連合（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、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、香料の成分として、2-エチル-5-メチルピラジンについて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。

なお、香料については、厚生労働省は「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（23.3%）及び 2-エチル-6-メチルピラジン（76.4%）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、0.008、0.08、0.8 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 WP2uvrA) 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。

4. その他

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。

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 (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.8 µg 及び 4.7 µg である (参照 1、8)。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 9)、我が国の本物質の推定摂取量は、およそ 0.8 から 4.7 µg の範囲になると推定される。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約 800 倍であると報告されている (参照 10)。

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 17 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.8~4.7 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.00002~0.00009 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 200,000~900,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス II に分類される。ピラジン誘導体に分類される食品成分であり、ピラジン環の 5 位に置換しているメチル基は酸化されてピラジンカルボン酸を生成すると推定される。また、2 位に置換しているエチル基は、生体内では、2 級アルコール、さらにケトンに酸化されるが、ケトンは細胞質のカルボニル還元酵素により対応する 2 級アルコールに還元されると推定される。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された後に排泄されると推定される。本物質及びその代謝産物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 8、11)

8. JECFA における評価

JECFA は、本物質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、クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回るため、当該グループの物質は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 8)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本物質には、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と考えられる。

また、本専門調査会として、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 3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（200,000～900,000）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（0.8～4.7 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。

2-エチル-5-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。

<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (accessed in May 2009) (未公表)
- 2 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 10.1.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in May 2009) (未公表)
- 3 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)
- 4 Oser BL: 90-day feeding study with 2-ethyl, 5-methyl pyrazine in rats. Unpublished report from Food and Drug Research Laboratories Inc., Maspeth, New York, USA, 1969 (未公表)
- 5 三菱化学メディエンス(株): 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(厚生労働省委託試験)(2009 修正版)。2009
- 6 (財)食品農医薬品安全性評価センター: 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(厚生労働省委託試験)。2004
- 7 (財)食品農医薬品安全性評価センター: 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(厚生労働省委託試験)。2004
- 8 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/v48je12.htm>
- 9 新村嘉也(日本香料工業会): 平成14年度厚生労働科学研究「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
- 10 Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC et al.: The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. Food and Chemical Toxicology 2002; 40: 429-451
- 11 2-エチル-5-メチルピラジン類の構造クラス(要請者作成資料)

2-エチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成21年7月16日～平成21年8月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2-エチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、御意見・情報の募集を行ったところ、期間中に御意見・情報はありませんでした。

添加物評価書「2-エチル-5-メチルピラジン」の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 294 回 会合資料（変更前）	食品安全委員会第 304 回 会合資料（変更後）
P5（L13）	<p>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、</p>	<p>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（<u>23.3%</u>）及び 2-エチル-6-メチルピラジン（<u>76.4%</u>）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、<u>0.008</u>、<u>0.08</u>、<u>0.8</u> mg/kg 体重/日）では、</p>
P9（L14）	<p>5 （株）三菱化学安全科学研究所：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（厚生労働省委託試験）。2005</p>	<p>5 <u>三菱化学メディエンス(株)：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（厚生労働省委託試験）（2009 修正版）。2009</u></p>

※ P；ページ数、L；行数

※ 修正箇所は、第 304 回会合資料におけるページ数及び行数

（注） 第302回食品安全委員会（平成21年9月17日開催）において、厚生労働省より本品目に係る食品健康影響評価の要請に当たり当委員会に提出した関係書類について、一部に誤りがあった旨報告があった。

これについて、第78回添加物専門調査会（平成21年9月28日開催）において調査審議が行われた結果、上記のとおり修正を行うこととされたものである。

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。)