

(案)

## 添加物評価書

2,3-ジエチル-5-メチルピラジン

2010年7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. 主成分の名称 .....                         | 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 .....                   | 4 |
| 1. 反復投与毒性 .....                         | 4 |
| 2. 発がん性 .....                           | 5 |
| 3. 遺伝毒性 .....                           | 5 |
| (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....                | 5 |
| (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 .....            | 5 |
| (3) げっ歯類を用いる小核試験 .....                  | 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 |
| 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    | 6 |
| ＜別紙：香料構造クラス分類（2,3-ジエチル-5-メチルピラジン）＞..... | 8 |
| ＜参照＞ .....                              | 9 |

- 1    <審議の経緯>  
2    2010 年 7 月 12 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  
3                               ついて要請（厚生労働省発食安 0709 第 2 号）、関係書類の  
4                               接受  
5    2010 年 7 月 15 日       第 340 回食品安全委員会（要請事項説明）  
6    2010 年 7 月 27 日       第 87 回添加物専門調査会  
7  
8    <食品安全委員会委員名簿>  
      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  
9  
10   <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>  
      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

## 要 約

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」（CAS 番号：18138-04-0（2,3-ジエチル-5-メチルピラジンとして））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。

## I. 評価対象品目の概要

### 1. 用途

香料

### 2. 主成分の名称

和名：2,3-ジエチル-5-メチルピラジン

英名：2,3-Diethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：18138-04-0（参照 1）

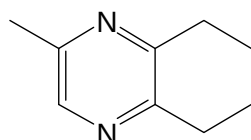
### 3. 分子式

$C_9H_{14}N_2$ （参照 1）

### 4. 分子量

150.22（参照 2）

### 5. 構造式



（参照 1）

### 6. 評価要請の経緯

2,3-ジエチル-5-メチルピラジンは、ライ麦パン、ポップコーン等の食品中に存在し、また、コーヒー及び落花生の焙煎並びに豚肉、子めん羊肉等の加熱調理により生成する成分である（参照 3）。添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、朝食シリアル類、ソフト・キャンデー類、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類等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、① JECFA（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、添加物（香料）「2,3-ジエチル-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 4）

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」（0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日）を 90～91 日間強制経口投与（胃内挿管）した。その結果、2 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重及び摂餌量が増加傾向を示した。器官重量では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺の相対重量の高値を認めたが、絶対重量に差がなかった。血液学的検査では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で好中球比率の低値、0.02 及び 2 mg/kg 体重/日投与群の雌で平均赤血球容積及び平均血球色素量の高値並びに 2 mg/kg 体重/日投与群の雄でフィブリノーゲン量の低値を認めた。血液生化学的検査では、0.02 mg/kg 体重/日投与群の雄でカリウムの低値、0.02 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT の低値を認めた。これらの変化について、試験担当者は、軽微な変化であること、関連する検査値に変化がないこと、用量相関性を欠くこと等の理由により、いずれも毒性学的な意義はないものと判断している。そのほか、一般状態、尿検査、眼科学的検査並びに剖検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。試験担当者は、NOAEL を本試験の最高用量である 2 mg/kg 体重/日としている。（参照 5、6、7）

添加物専門調査会としても、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 2 mg/kg 体重/日と評価した。

## 2. 発がん性

評価要請者は、2,3-ジエチル-5-メチルピラジンについて、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 2）

## 3. 遺伝毒性

### （1）微生物を用いる復帰突然変異試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* 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かかわらず陰性の結果が報告されている。（参照 7、8、9）

### （2）ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株）を用いた染色体異常試験（観察対象とした最高用量：代謝活性化系非存在下 0.95 mg/mL (6.3 mM)；同存在下 1.17 mg/mL (7.8 mM)）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されている。（参照 7、9、10）

### （3）げっ歯類を用いる小核試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与（胃内挿管）による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 1,000 mg/kg 体重/日）では、陰性の結果が報告されている。（参照 7、11、12）

1 以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系の  
2 有無にかかわらず高い用量群においてのみ染色体異常を有する細胞の弱い増加が  
3 認められているが、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、高用量  
4 まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香  
5 料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる  
6 低用量域では、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。

#### 7 4. その他

8 評価要請者は、2,3-ジエチル-5-メチルピラジンについて、内分泌かく乱性及び  
9 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 2）  
10

#### 11 5. 摂取量の推定

12 添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」の香料としての年間使用量  
13 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  
14 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  
15 推定摂取量は、それぞれ 0.7 µg 及び 0.1 µg である（参照 1、13）。正確には指  
16 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  
17 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 14）、我が  
18 国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.1 µg から 0.7 µg の範囲になると推定され  
19 る。  
20

#### 21 6. 安全マージンの算出

22 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 2 mg/kg 体重/日と、想定される推  
23 定摂取量（0.1～0.7 µg/人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量  
24 （0.000002～0.00001 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 200,000～  
25 1,000,000 が得られる。  
26

#### 27 7. 構造クラスに基づく評価

28 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンは構造クラスⅡに分類される。本物質が属する  
29 ピラジン誘導体に関しては、アルキル側鎖が酸化を受けて極性の高い代謝物とな  
30 り、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。（参照 13、15）  
31

#### 32 8. JECFA における評価

33 JECFA は、添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」をピラジン誘導  
34 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/  
35 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上の懸念をも  
36 たらすものではないとしている。（参照 13）  
37

#### 38 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

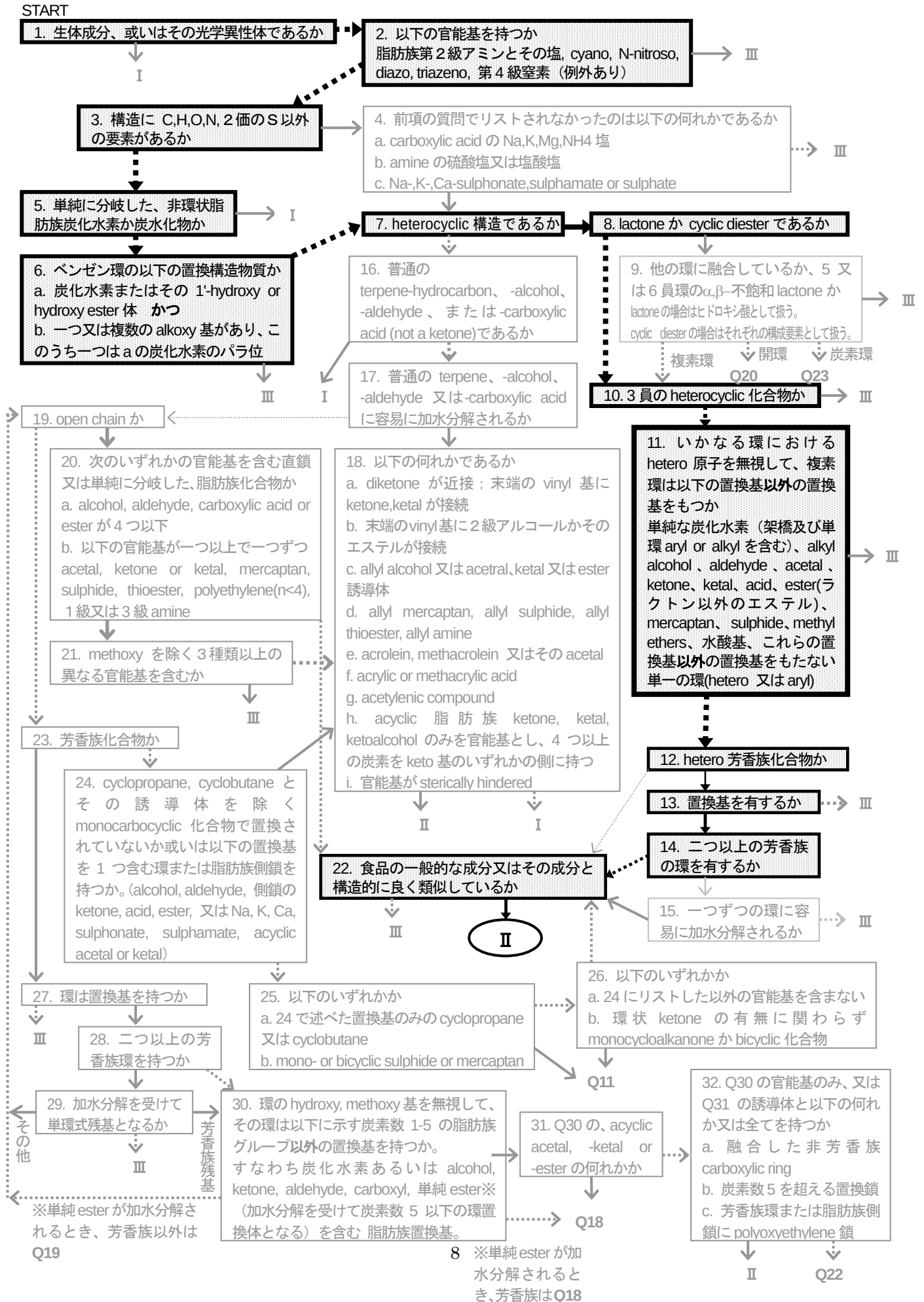
39 添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」には、少なくとも香料とし  
40 て用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考え  
41 られる。また、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法（参  
42 照 4）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（200,000～1,000,000）  
43 は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、か  
44 つ、想定される推定摂取量（0.1～0.7 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540  
45

1       $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) を下回る。



# 香料構造クラス分類 (2,3-ジエチル-5 メチルピラジン)

YES : —→ , NO : .....→



## 1 <参照>

- <sup>1</sup> RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jul. 2010). (未公表) 【資料 2】
- <sup>2</sup> 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの概要 (要請者作成資料). 【概要】
- <sup>3</sup> 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 Jul. 2010). (未公表) 【資料 1】
- <sup>4</sup> 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). 【資料 14】
- <sup>5</sup> (財)食品農医薬品安全性評価センター, 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 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2005 【資料 3】
- <sup>6</sup> Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine; product number, W33,360-3; lot, 13011CB). 【資料 4】
- <sup>7</sup> 被験物質 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの確認結果 (要請者作成資料). 【資料 5】
- <sup>8</sup> (株)化合物安全性研究所, 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 2,3-ジエチル-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). 2006 【資料 6】
- <sup>9</sup> Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine, 97+%; product number, W333603-SPEC; lot number, 14128JB). 【資料 7】
- <sup>10</sup> (財)食品農医薬品安全性評価センター, 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 2,3-ジエチル-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). 2006 【資料 8】
- <sup>11</sup> (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 18 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 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンのマウスを用いる小核試験に関する試験 (厚生労働省委託試験). 2007 【資料 9】
- <sup>12</sup> Sigma-Aldrich, Inc., Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine, 97+%; product number, W333603-SPEC; lot number, 11810PC). 【資料 10】

- 
- <sup>1 3</sup> WHO, Food additives series: 48, safety evaluation of certain food additives and contaminants, pyrazine derivatives (report of 57th JECFA meeting (2001)). 【資料 12】  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
- <sup>1 4</sup> 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「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. 【資料 11】
- <sup>1 5</sup> 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料). 【資料 13】