

2-エチル-6-メチルピラジンの概要

1. はじめに

添加物「2-エチル-6-メチルピラジン」(以下「本品目」とする。)は、2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの混合物であるⁱ。2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンは、ポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びカシューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である¹⁾。本品目は欧米では、焼菓子、ソフト・キャンデー類、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を再現し、風味を向上させるために添加されている^{3) 16)}。

2. 名称等

名称：2-エチル-6-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-6-methylpyrazine

主成分：2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン

CAS 番号：36731-41-6ⁱⁱ

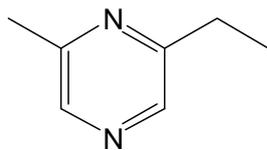
以下それぞれの成分について述べる。

2-エチル-6-メチルピラジン

化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



i 「2-エチル-6-メチルピラジン」は、その製造工程上単独では流通しておらず、JECFA 規格でも2-エチル-6-メチルピラジンと2-エチル-5-メチルピラジンの合計で純度が設定されている。JECFA では2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物に対して「2-エチル-6-メチルピラジン」と称していることから、わが国においても本品目については「2-エチル-6-メチルピラジン」の名称で指定を行うこととした。なお2-エチル-5-メチルピラジンは単一成分としても国際的に流通しており、日本では国際汎用香料として食品健康影響評価が行われ、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の結論²⁾に基づき添加物香料として指定されている。

ii 本品目に関して JECFA では2-エチル-6-メチルピラジン単品の CAS 番号 13925-03-6 をあてているが、STN データベースによれば別に2-エチル-5(6)-メチルピラジンの CAS 番号として 36731-41-6 という番号があり、本品目をより正確に表すと考えられたため、本概要書でもこれを採用した。

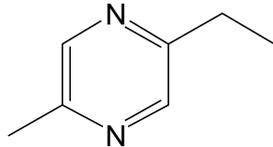
CAS 番号 : 13925-03-6

2-エチル-5-メチルピラジン

化学式 : C₇H₁₀N₂

分子量 : 122.17

構造式 :



CAS 番号 : 13360-64-0

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験の結果ⁱⁱⁱ、National Library of Medicine (NLM: PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFA モノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性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

本品目については、細菌 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537

ⁱⁱⁱ 本品目に関しては、反復投与毒性試験 (引用文献 7)) 及び 2 種類の遺伝毒性試験 (引用文献 5) 6)) が厚生労働省の委託により行われている。各試験に使用された製品の純度規格は試験実施当時 2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンのトータルで設定されており、その混合比率は別途製造会社より報告されていたが、上記反復投与毒性試験の結果が 2-エチル-5-メチルピラジンの食品健康影響評価に引用された際、その混合比率が試験当時の製造会社の報告とは逆転していることが同等品の機器分析結果等から国立医薬品食品衛生研究所の専門家により明らかとなった⁴⁾。今回本品目の評価を依頼するにあたり、被験物質が「2-エチル-6-メチルピラジン(2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンの混合物)」であるかの確認をするために被験物質そのものの入手を試みたが、試験機関での保存期間を終了していたことから入手することはできず、また同じロット(Lot.CLJA)の製品を製造元から入手することもできなかった。しかしながら同等品 (Lot. CNXW) を用いたこれら一連の検討により、各試験に使用された被験物質が「2-エチル-6-メチルピラジン(2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンの混合物)」であることの確認はすでになされているものと判断できる。なお本製品の 2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンの混合比率に関しては、本年 9 月 30 日に製造会社より、ピークの同定順を訂正し、規格値を修正した旨の連絡を受けている¹²⁾(被験物質の比率は修正後の規格に併記されたものとは異なっているが、これは製法を変更したことによるものとのことである)。本品目を添加物として指定する際に予定されている規格は、これらを加味して設定されることになる。

及び大腸菌 WP2 $uvrA$) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) の結果は、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{4) 5)}。

またチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験(最高用量 1,200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{4) 6) 6-2)}。

以上の結果から本品目には、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る^{iv)}。

表 本品目の遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [2005年、GLP] プレインキュベーション法	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 $uvrA$)	[+/-S9] 0、313、625、1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	5
	染色体異常試験 [2005年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6時間)処理、+/-S9]及び[連続(24時間)処理、-S9] 0、300、600、1200*1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性	6

注) +/-S9：代謝活性化系存在、非存在下の双方で実施。-S9：代謝活性化系非存在下で実施。

*1:10 mM 相当。

なお、参考までに 2-エチル-5-メチルピラジンについては、細菌 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 $uvrA$) を用いた復帰突然変異試験¹⁸⁾ (最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) 及びチャイニーズ・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¹⁹⁾ (最高用量 1,222 $\mu\text{g}/\text{mL}$) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった。

表 2-エチル-5-メチルピラジンの遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [2005年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 $uvrA$)	[+/-S9] 0、156、313、625、1250、2500、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	18

^{iv)} コーヒーの過熱(350°C)により発生する煙の塩基性画分について TA98 と TA100 を用いた復帰突然変異試験を行ったところ、S9mix 存在下の TA98 に対してのみ弱い変異原性を示し、構成成分を分析したところ 2-エチル-5(or6)-メチルピラジンも検出された (1%程度) との報告がある²⁴⁾が、本品目に関しては GLP での復帰突然変異試験により TA98 についても陰性の結果が得られている⁵⁾ため、問題はないものと判断された。

	染色体異常試験 [2005年、GLP]	チャイニーズ・ハム スター培養細胞 (CHL/IU細胞)	[短時間(6時間)処理、 +/-S9] 0、306、611、 1222* ¹ µg/mL	陰性	19
			[連続(24時間)処理、-S9] 0、153、306、611、1222* ¹ µg/mL		

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在、非存在下の双方で実施。-S9 : 代謝活性化系非存在下で実施。

*1:10 mM 相当。

(2) 反復投与毒性

本品目についての5週齢のSD系ラット(各群雌雄各10匹)への強制経口投与による90日間反復投与毒性試験(0.034、0.343、3.43 mg/kg 体重/日^v)では、血液学的検査において、雄の中用量群において白血球百分率の好塩基球比の高値が認められたが、白血球数に異常は無く、用量と関連の無い変化であることから毒性変化とは認められなかった。血液生化学的検査においては、雌の高用量群にγGT及びトリグリセライドの高値が認められたが、いずれも背景データ内の変動であり関連する項目に異常値はみられないことから毒性変化とは認められなかった。尿検査においては、雌の高用量群に尿沈渣の結晶出現頻度の低下が認められたが、背景データ内の変動であり異常値ではないと考えられた。また同じく雄の低用量群には蛋白の低値が認められたが、用量と関連の無い変化であり毒性変化とは認められなかった。器官重量の測定においては、雌雄の中用量群に甲状腺の絶対重量の高値が認められたが、用量と関連の無い変化であり毒性変化とは認められなかった。剖検では、雌の低用量群の1例に片側腎臓の腎盂拡張が認められたが、1例のみの、用量と関連の無い変化であることから毒性変化とは認められなかった。その他いずれの投与群でも、一般状態、

^v 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため算定した推定摂取量に対して100、1,000、10,000倍に相当する3用量群で実施することとされた。具体的には、後述のPCTT法により算出した推定摂取量が最大となる欧州、米国の1995年の年間使用量、それぞれ3kgより算出した推定摂取量に対し、日本人の平均体重50kgで除して求められた値(0.008 µg/kg 体重/日)を基本とし、これに安全マージンを乗じた。本品目は混合物であることから、本来混合物である被験物質そのものの参照としてこの値を用いるべきであったが、当時はJECFA評価された物質とその使用量データ及び今回の被験物質を関連付けるための情報が試験機関側に十分に提供されていなかったため、試験機関では、この摂取量推定値を単品化合物としての2-エチル-6-メチルピラジンについて参照すべき値と位置づけた。また前出のとおり、試験当時は製造元での同定も実際とは逆転しており被験物質は化合物2-エチル-6-メチルピラジンを23.33%含むものとされていたことから、被験物質の投与量の23.33%が0.008 µg/kg 体重/日の100、1,000、10,000倍となるように、投与量濃度は0.034、0.343、3.43 mg/kg 体重/日に設定された。しかしながら結果として本試験で得られた無影響量は雌雄ともに基本となる値の10,000倍に相当する0.8mg/kg 体重/日を上回っていることから、必要な情報は得られたものと考えられる。

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、器官重量、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した毒性影響は認められなかった⁴⁾⁷⁾。この結果から、本試験条件下における本品目の無毒性量 (NOAEL) は 3.43 mg/kg 体重/日^{vi)}、2-メチル-6-メチルピラジンとしては 2.62 mg/kg 体重/日、2-エチル-5-メチルピラジンとしては 0.8 mg/kg 体重/日と考えられる。

なお参考までに、2-エチル-5-メチルピラジンに関しては、離乳した FDRL 系アルビノ・ラット (各群雌雄各 15 匹、但し臨床検査は各 10 匹) への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験^{vii)} (雄:17 mg/kg 体重/日、雌:18 mg/kg 体重/日) において、雄の投与群では体重及び摂餌量は対照群との間に差は認められなかったが、雌の投与群では、摂餌量に変化は認められなかったものの、体重増加の抑制傾向がみられ、摂餌効率の低下を認めた^{viii)}。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、病理組織学的検査においては雌雄とも被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった¹⁷⁾。この結果から、本試験条件下における 2-エチル-5-メチルピラジンの NOAEL は、17 mg/kg 体重/日と考えられた。

^{vi)} いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量を NOAEL とした。

^{vii)} 本試験は、一日の平均摂取レベルが 14.9mg/kg 体重となるように餌中への混入濃度が設定された。14.9mg/kg 体重/日の設定根拠は報告書に記載されていないが、2-エチル-5-メチルピラジンについては同じ著者らにより急性毒性試験も行われており²⁵⁾、その結果(LD₅₀ : 900mg/kg 体重)及びヒトで想定される摂取量、物質の閾値などを考慮して決定されたものと推察される。

^{viii)} JECFA モノグラフ⁸⁾にある「In female rats, daily dietary intake of 18 mg/kg bw of 2-ethyl-5-methylpyrazine (No.770), 2,3,5-trimethylpyrazine (No.774), or 2-ethyl-3(5or 6)-dimethylpyrazine (No.775) resulted in slight to moderate decreases in body-weight gain (7-10 %, not statistically significant)」との記載について 1. 体重増加の抑制については、Oser の各報告書の「Results」に記載があり、それぞれ「10.6 %」(2-ethyl-5-methylpyrazine)、「7 %」(2,3,5-trimethylpyrazine)、「6 %」(2-ethyl-3(5 or 6)-dimethylpyrazine) とある (最終体重増加量の値を用いて計算すると、それぞれ 10.6 %、7.22 %、6.11 %となる)。2. 投与群の体重増加を対照群と比較した際の統計学的な有意差に関しては、2-ethyl-5-methylpyrazine が「p<0.01 で有意差有り」、他 2 物質は「有意差なし」となっている。なぜ JECFA 報告書では、これら結果がまとめて「7-10 %, not statistically significant」と記載しているかについては、Oser の各報告書には個々の動物のデータが収載されていないこともあり、これ以上、明らかにすることが出来なかった。なお、JECFA は、本物質の短期毒性試験結果をまとめた表(table4)において、雌に対する NOEL の脚注(脚注 e)に、「Decreases in body-weight gain, food use efficiency, or both observed but not accompanied by lesions(体重増加度合いと食餌利用効率の減少、双方とも観察されたが病変(lesions)を伴わないものであった。)」とあり、病理組織学的検査等の結果も踏まえて総合的に検討したうえで、NOEL にこの値を採用できると判断したものと推測する。

(3) 発がん性

2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン及びそれらの混合物について、発がん性の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)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

(4) その他

2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン及びそれらの混合物について、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。

4. 摂取量の推定

本品目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^{ix}による、JECFA 評価時に申請された推定年間使用量に基づく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 0.4 µg⁸⁾となる。正確には許可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許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⁹⁾があることから、我が国での本品目の推定摂取量は、おおよそ 0.4 µg/人/日になると推定される。なお参考までに、2-エチル-5-メチルピラジンに関し、同様の方法で求められた 1995 年の使用量調査に基づく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 となる^x。

^{ix} [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。

	米国	欧州
年間使用量(kg) ^{註)}	3	3
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量 (µg/人/日)	(計算値) 0.395・	(計算値) 0.428・

注) JECFA モノグラフ⁸⁾では米国の値を Lucas らの 1995 年の使用量調査結果の報告²¹⁾に基づくとしているが、引用文献 21)を確認したところ数値は報告されていなかった。本品目は、FEMA GRAS の結果公表が 2000 年であるため実際には 1995 年の調査の対象にはなっておらず、2001 年の JECFA 評価時までに流通状況の正確な確認をするにいたらなかったと考えられる。当時資料を取りまとめた米国香料工業会に確認したところ、本品目については、GRAS 評価を受けた当時に見積もられた欧米における推定の年間最大使用量が JECFA に使用量データとして提出されたとの事であった。本概要書では国際的な機関で用いられた数値として、JECFA 評価に用いられたこれらの値をそのまま採用している。なお引用文献 10)においては、米国での使用量について、1995 年の使用量調査で報告のなかったものに関しては見積もりの数値を掲載したとの脚注がある。

x

	米国	欧州
年間使用量(kg)	5.9	33

2-エチル-6-メチルピラジンについては、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。2-エチル-5-メチルピラジンについては、米国における食品中にもともと存在する成分としての年間摂取量は 4792.5 kg/総人口²⁰⁾と算出されており、香料としての意図的添加に基づく年間摂取量との比は、1995 年の報告値 (5.9 kg/総人口)¹⁶⁾と比較した場合、約 800 倍となる^{xi)}。

5. 安全マージンの算出

本品目に関しては、90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 3.43 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.4 µg/人/日) を日本人の平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.000008 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 400,000 が得られる。

なお、参考までに 2-エチル-5-メチルピラジンに関しては、同様の計算に基づき安全マージンは 200,000~900,000 と計算される。

6. 構造クラスに基づく評価

2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは構造クラス II に分類され^{8) 14)}、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンに関し、そのものの代謝データは無いが、類似の化合物に関するデータとして、雄のアルビノラットにメチル置換のピラジンを胃管投与(100 mg/kg 体重)し、投与後 5 時間後及び 10 時間後に胆汁を、また 24 時間後及び 48 時間後に尿を採取して調べたところ、胆汁には被験物質、代謝物とも検出されなかったが、尿中にはメチル基が酸化された酸及びそのグリシン抱合体が検出されたとの報告がある¹³⁾。本品目の構成成分も、ピラジン環の 5 位または 6 位にメチル基が置換していることから、速やかにメチル置換基が酸化されてピラジンカルボン酸を生成することが予測される⁸⁾。ま

人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量 (µg/人/日)	(計算値) 0.790··	(計算値) 4.708··

注) 年間使用量は引用文献 16) の値を採用した。引用文献 16) と 8) では米国での年間使用量の値(それぞれ 5.9kg、6kg)に齟齬があるが、米国香料工業会によれば、この違いは提出先の数値の取り扱いによるものとされている (米国のおおもとのデータはポンドで報告されており²¹⁾、値は 13 ポンド(5.9kg)である)。欧米の年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。

^{xi)} 引用文献 20) は 1982 年の使用量 (3.6 kg/総人口) を元に行っているため、この値は 1331.250 と算出されている。

た、2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole (KB-1043)を、フェノバルビタール及び3-メチルコラントレンで誘導した雄の Wistar 系 NOS ラット肝ミクロソームあるいは上清部と反応させたところエチル基が二級アルコール又はケトンに代謝されたとの報告²²⁾、あるいは一晩絶食させた雄の Wistar 系 NOS ラットに KB-1043 を胃管投与 (32 mg/kg 体重) し、24 時間後及び 48 時間後に尿及び糞を採取して調べたところ、投与後 24 時間でその半量が糞中に排泄され、尿中にはそのまま、及びエチル基が二級アルコールまたはケトンとなった代謝物が検出され、さらに酵素反応を介した尿を調べることにより本物質がグルクロン酸抱合体としても排泄されていることが判明したとの報告があり²³⁾、2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンについても、エチル基が2級アルコール又はケトンに代謝される系が推測される⁸⁾。これらの代謝生成物はそのまま、もしくは、グリシン抱合、グルクロン酸抱合、あるいは硫酸抱合などを受けた後に速やかに排泄されると考えられる⁸⁾¹¹⁾。

7. JECFA における評価

本品目及び2-エチル-5-メチルピラジンは2001年第57回JECFA会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量(それぞれ0.4 µg/人/日、1~5 µg/人/日)が、構造クラスIIの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁸⁾。

8. 「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¹⁵⁾」に基づく評価

本品目は、香料としての使用において、生体内にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。また、構造クラスIIに分類され、安全マージン(400,000)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(0.4 µg/人/日)が構造クラスIIの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回る。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2010)(未公表)
- 2) 添加物評価書「2-エチル-5-メチルピラジン」(2009年10月)食品安全委員会
- 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Ethyl-6-methylpyrazine (website accessed in Dec. 2010) (未公表)

- 4) 添加物2-エチル-5-メチルピラジン(国際汎用香料)に関する追加資料(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18日) 厚生労働省 医薬食品局食品安全部基準審査課
- 5) 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細菌を用いる復帰突然変異試験 (2005) (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 6) 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チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (2005) (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 6-2) 2005 年度に処理した試験の背景データ(試験実施期間:2005.04.～2006.03.) (財) 食品薬品安全センター 秦野研究所
- 7) 国際的に汎用されている添加物(香料) の指定に向けた試験－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－(2010) 三菱化学メディエンス(株) (厚生労働省委託試験)
- 8) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 9) 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
- 10) Adams, T.B., Doull, J., Feron, V.J., Goodman, J.I., Marnett, L.J., Munro, I.C., Newberne, P.M., Portoghese, P.S., Smith, R.L., Waddell, W.J., Wagner, B.M. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) **40**: 429-451.
- 11) Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. Casarett, L.J., Amdur, M.O., Klaassen, C.D., Doull, J. *The Basic Science of Poisons*. 5th ed. 113-115,133, and 168. (1996).
- 12) 製造会社からの規格修正に関する連絡 (2010年9月30日)
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, (1975) **5**(7), 389-399.
- 14) 2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 15) 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

- 16) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Ethyl-5-methylpyrazine (website accessed in Dec. 2010) (未公表)
- 17) Oser, B. L. (1969) 90-day Feeding study with 2-Ethyl-5-methyl pyrazine in rats. (未公表)
- 18) 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 (2005) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 19) 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 (2005) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 20) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) **12**(4), 27-56.
- 21) Lucas C.D., Putnam J.M., and Hallagan, J.B. FLAVOR AND EXTRACT MANUFACTURERS' ASSOCIATION OF THE UNITED STATES 1995 POUNDAGE AND TECHNICAL EFFECTS UPDATE SURVEY. FEMA(1999) 3-9, 12-14, and 107.
- 22) Caputo O.,Grosa G., Balliano, G., Rocco, F. and Biglino, G. In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl)benzimidazole. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* (1988) **13**(1), 47-51.
- 23) Caputo O.,Grosa G., Ceruti, M., Viola, F. and Rocco, F. In vivo metabolism of the anti-inflammatory agent 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* (1989) **14**(4), 263-268.
- 24) Sasaki, Y., Shimamoto, T., Wei, C. and Fernando, S. Biological and chemical structures on overheated brewed coffee. *Food Chem Toxicol.* (1987) **25** (3), 225-228.
- 25) Moran, E.J., Easterday, O.D. and Oser, B.L. Acute oral toxicity of selected flavor chemicals. *Drug Chem. Toxicol.* (1980) **3** (3), 249-258.

No.	項目	内容
(1)	名称	2-エチル-6-メチルピラジン
	一般的名称	2-Ethyl-6-methylpyrazine
	化学名	2-Ethyl-6-methylpyrazine(成分1)及び2-Ethyl-5-methylpyrazine(成分2)
	CAS番号	36731-41-6 (13925-03-6(成分1)、13360-64-0(成分2))
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	本品目はFEXPANにより評価され2000年のGRAS 19 に公表された ¹⁾ 。 (参考)2-エチル-5-メチルピラジンはFEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ⁵⁾ 。 本品目及び2-エチル-5-メチルピラジンは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 ²⁾ 。
	JECFA番号	769 (参考)2-エチル-5-メチルピラジン:770
(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	3919 (参考)2-エチル-5-メチルピラジン:3154
	CoE番号	11331 (参考)2-エチル-5-メチルピラジン:728
	CFR21掲載	なし (参考)2-エチル-5-メチルピラジン:なし
	EULレジスター	FL No. 14.114 (参考)2-エチル-5-メチルピラジン: 14.017
	使用量データ	3kg(米国)、3kg(EU) ²⁾ :いずれもJECFA評価時報告の推定値 (参考)2-エチル-5-メチルピラジン(実績使用量データ): 5.9kg(米国、1995年)、33kg(EU、1995年) ⁶⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本品目の構成成分2-エチル-6-メチルピラジン(CAS13925-03-6)及び2-エチル-5-メチルピラジン(CAS13360-64-0)はいずれも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。本品目そのもの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	成分1及び成分2:いずれもポテトチップス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びカシューナッツ、ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	焼菓子 3ppm、ソフト・キャンデー類 2ppm、冷凍乳製品類 2ppm、ゼラチン・プリン類 1ppm、清涼飲料 1ppm、肉製品 1ppm ³⁾ (参考)2-メチル-5-メチルピラジン: 焼菓子 4.24ppm、ソフト・キャンデー類 2.8ppm、冷凍乳製品類 1.78ppm、ゼラチン・プリン類 1.05ppm、清涼飲料 1.03ppm、肉製品 1ppm ⁶⁾
(6)	参考資料	1) Food Technology.(2000) Vol. 54, No. 6, pp66-84. 2) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001) (Report of 57th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm 3) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Ethyl-6-methylpyrazine (website accessed in Dec. 2010)(未公表) 4) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2010)(未公表) 5) Food Technology.(1970) Vol. 24, No. 5, pp25-34. 6) RIFM -FEMAdatabase, Material Information on 2-Ethyl-5-methylpyrazine (website accessed in Dec. 2010)(未公表)