

(案)

## 添加物評価書

# 2,3-ジエチルピラジン

2014年5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.....	3
○要約.....	4
I. 評価対象品目の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称.....	5
3. 分子式.....	5
4. 分子量.....	5
5. 構造式.....	5
6. 国際機関等における評価.....	5
(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) における評価.....	5
(2) 欧州食品安全機関 (EFSA) における評価.....	5
7. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 遺伝毒性.....	7
2. 反復投与毒性.....	13
3. 発がん性.....	15
4. その他.....	15
5. 摂取量の推定.....	15
6. 安全マージンの算出.....	16
7. 構造クラスに基づく評価.....	16
III. 食品健康影響評価.....	17
別紙1：香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン).....	18
別紙2：略称.....	19
参照.....	20

1 <審議の経緯>

2 2014年2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  
3 ついて要請（厚生労働省発食安0212第3号）、関係書類の  
4 接受

5 2014年2月17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2014年3月13日 第128回添加物専門調査会

7 2014年5月22日 第130回添加物専門調査会

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

10

11

1 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)  
頭金 正博 (座長代理)  
穠山 浩  
石井 邦雄  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
今井田 克己  
宇佐見 誠  
久保田 紀久枝  
祖父江 友孝  
高橋 智  
塚本 徹哉  
戸塚 ゆ加里  
中江 大  
北條 仁  
森田 明美  
山田 雅巳

<参考人>

高須 伸二  
森田 健

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」（CAS 登録番号：15707-24-1（2,3-ジエ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、遺伝毒性、反復投与毒性等に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

久保田専門委員、穂山専門委員：  
記載のとおりで問題ありません。

2

3

1. 用途

4

香料（参照 1）【委員会資料】

5

6

2. 主成分の名称

7

和名：2,3-ジエチルピラジン

8

英名：2,3-Diethylpyrazine

9

CAS 登録番号：15707-24-1（参照 2、3）【1、2】

10

11

3. 分子式

12

$C_8H_{12}N_2$ （参照 2、3）【1、2】

13

14

4. 分子量

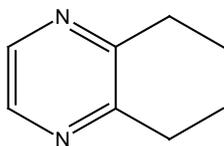
15

136.19（参照 1、4）【1、3】

16

17

5. 構造式



18

（参照 2、3）【1、2】

19

20

6. 国際機関等における評価

21

(1) FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA<sup>(1)</sup>）における評価

22

2000 年、JECFA は、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」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、構造クラスⅡの摂取許容値（540  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回るため、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 5）【18】

27

28

(2) 欧州食品安全機関（EFSA）における評価

29

2008 年、EFSA は、JECFA で評価されたピラジン誘導体のグループの再評価を行い、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」については、得られている毒性に関する資料及びその推定摂取量を評価した結果、JECFA の結論

30

31

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙 2 に名称等を示す。

1 1 に同意し、安全上の懸念はないとしている。(参照 6) 【追加 1】

## 2 3 7. 評価要請の経緯

4 2,3-ジエチルピラジンは、ジャガイモ、ココア、ひき割りオート麦、おきあ  
5 み、しょう油等の食品中に加熱調理や発酵・殺菌処理等により生成する成分で  
6 ある(参照 2、7) 【1、本体】。添加物(香料)「2,3-ジエチルピラジン」は、  
7 欧米において、チューインガム、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品  
8 類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上の目  
9 的で添加されている。(参照 3、7) 【2、本体】

10  
11 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  
12 承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安  
13 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  
14 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、  
15 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  
16 方針を示している。今般、厚生労働省において添加物(香料)「2,3-ジエチルピ  
17 ラジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24  
18 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価  
19 の依頼がなされたものである。

20 なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使  
21 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  
22 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  
23 法について(最終報告・再訂正版)(平成 15 年 11 月 4 日)」に基づき、資料の  
24 整理が行われている。(参照 8) 【26】

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 1. 遺伝毒性

3 添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績は、

4 表1のとおりである。

表 1 添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」に関する遺伝毒性の試験成績

指標	試験種類	試験対象	用量等	試験結果概要	参照
遺伝子突然変異	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> 、GLP 不明)	細菌 ( <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100 及び TA102)	最高用量 109,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無は不明)	EFSA (2008) における引用 (Aeschbacher ら (1989)) (参照) 【追加 1】
	復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> 、GLP)	細菌 ( <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> )	最高用量 5,000 µg/plate	陰性 (代謝活性化系の有無にかかわらず)	厚生労働省委託試験報告 (2004a) (参照 9、10、11) 【6、7、27】
染色体異常	染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> 、GLP)	哺乳類培養細胞株 (CHL/IU)	0、 <del>0.18</del> 、0.35、0.70、1.4 mg/mL (短時間処理)	<ul style="list-style-type: none"> <li>染色体の構造異常の増加； 1.4 mg/mL (代謝活性化系の有無にかかわらず)</li> <li>倍数性細胞の増加 (<u>用量依存性は認められていない</u>)； 0.70 mg/mL (代謝活性化系非存在下)、0.70 mg/mL 以上 (代謝活性化系存在下)</li> </ul>	厚生労働省委託試験報告 (2004b) (参照 11、12) 【27、8】
			最高用量 <del>0.70</del> 1.4 mg/mL (長時間連続処理)	陰性	
	小核試験 ( <i>in vivo</i> 、GLP)	9週齢 ICR 系マウス (各群雄 5 匹 <sup>(2)</sup> )、 <del>250 mg/kg 体重/日投与群のみ雄 7 匹</del>	0、62.5、125、250 mg/kg 体重/日 (胃内挿管、 <u>24 時間間隔で計 2 回投与</u> ) <sup>(3)</sup>	陽性 小核多染性赤血球 (MNPCE) 出現頻度の <u>用量依存性の増加</u> <sup>(4)</sup>	厚生労働省委託試験報告 (2005) (参照 11、13、14) 【27、9、11】

1  
2

<sup>2</sup> 250 mg/kg 体重/日投与群は雄 7 匹で実施されているが、MNPCE の観察を行ったのは 5 匹である。

<sup>3</sup> 体温 (直腸温) 測定は行なわれていない。24 時間間隔で計 2 回投与され、最終投与の 24 時間後に骨髓塗抹標本が作製されている。

<sup>4</sup> Boulet (2012) によれば、本小核試験とはほぼ同様の条件で 7 週齢の ICR 系マウスに 2,3-ジエチルピラジン (0、125、250 mg/kg 体重/日) を投与し、直腸内体温測定を含む一般状態観察を行なう試験が別途実施されており、投与群で体温低下 (125 mg/kg 体重/日投与群: 最大 4℃ 低下、250 mg/kg 体重/日投与群: 最大 8℃ 低下) 等が認められたとされている。ただし、この試験では小核の観察は実施されていない。

1  
2

【遺伝毒性の表について】

山田専門委員：

染色体異常試験の倍数性細胞の増加には用量依存性がない点を記載すべきと考えます。

森田専門参考人：

染色体異常試験の用量の 0.18（短時間処理）、1.4（連続処理）については、観察していないため削除すべきと考えます。

小核試験では、直腸温による体温測定は行われていない点を脚注 3 に追加しました。Boulet(2012)では直腸内の体温測定が実施されている点を脚注 4 に追加しました。

事務局より：

小核試験の匹数については脚注 2 といたしました。

第 128 回専門調査会の審議を踏まえ、Boulet(2012)の記載について、「一般薬理」の項目から削除し、「遺伝毒性」の項目の小核試験の脚注 4 として記載いたしました。

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

In vivo小核試験の結果（厚生労働省委託試験報告（2005））で認められた陽性の結果について、評価要請者は、小核試験とほぼ同様の条件でマウスに 2,3-ジエチルピラジンを投与すると体温低下が認められたとされる試験（Boulet（2012））~~2,3-ジエチルピラジンをマウスに投与すると体温低下が認められたとされる後述（p.11）の報告<sup>(4)</sup>及び低温が in vivo、in vitro のいずれの小核試験においても~~低温環境あるいは低体温が小核を誘発する偽陽性を示す原因となる<sup>(5)</sup>ことを示唆するいくつかの報告を考慮すると、もとに、本小核試験の結果が偽陽性である可能性が示唆されるとしている。（参照、7-6、15、16、17、18、19、20、21）【本体、10～17】

【評価要請者の考察について】

森田専門参考人：

評価要請者は「偽陽性」との文言を使用しています。意図していることはわかりますが、何に対する「偽陽性」かが明確ではないためこの用語の使用は適切ではないと考えます。ただ、後半については、評価要請者がこう述べているので仕方のないところかと考えます。小核は「陽性」だが、それが遺伝毒性有

<sup>5</sup> 特にマウスでは体温による影響の度合いはラットより鋭敏であるとされている。

害性を示すものではないということです。

小核試験の中用量（125 mg/kg 体重/日）群及び高用量（250 mg/kg 体重/日）群で認められた MNPCE 発現について、本専門調査会は、当該小核試験において体温の測定が実施されていないが、Boulet (2012) の試験結果を勘案すれば、本物質の投与に伴う低体温による二次的な影響によるものであった可能性が示唆されるとする評価要請者の考えには一定程度の蓋然性があるものと判断した。

【小核試験の中用量・高用量の結果について】

中江専門委員：

Boulet(2012)で 125、250mg/kg 体重/日を投与された動物は、瀕死の状態にあります。したがって、小核試験で同じ用量（中用量・高用量）を投与された動物では、体温低下のみならず、一般状態の悪化（正常な生理的現象の逸脱）が起こっていると考えます。

中用量、高用量について偽陽性とする判断は、評価要請者の仮説の 1 つであり、仮説としてであれば逆に、本品目が体温低下がなくても小核を誘発すると考えることもできます。先般会合での議論の通り、専門調査会としては、評価要請者の仮説に対して、そのまま素直にあり得ると判断することができず、したがって「妥当」や「容認できる」とするのではなく、あくまでも評価要請者が立てた仮説に一定の理解を与えるとの立場ですので、「評価要請者の考えを理解できる」「一定程度の蓋然性がある」と記載するのが適切と考えます。

山田専門委員：

本試験は G L P に基づいて実施されています。また、小核試験は最大耐量まで実施することになっているため、動物がダメージのある状態になることもあり得ると考えます。

本知見とは別に、低体温で小核が誘発されるとの報告があり、これは周知の事実となっています。従って、今回の小核試験の結果が遺伝毒性を示すものであるとは必ずしも言えないと考えます。(第 1 2 8 回専門調査会でのご発言の概要)

森田専門参考人：

小核試験の最高用量として選択される最大耐量は、一般状態の悪化を伴うことがあります。体温低下と小核試験「陽性」の関係は、向精神薬のレゼルピンなどで認められており、本試験における所見も、これに見合うものであると考えます。したがって、Boulet (2012) の試験結果を勘案すれば、本物質の投与に伴う低体温による二次的な影響によるものであった可能性が示唆されるとする

評価要請者の考えには一定程度の蓋然性があるものと考えられます。

また、小核試験の低用量群（62.5 mg/kg 体重/日）で認められた MNPCE 発現について、本専門調査会は、当該小核試験で体温測定が実施されておらず、さらに Boulet（2012）の報告でも同じ用量による試験は実施されていないため、体温低下の影響とは判断できなかつた。しかしながら、当該 MNPCE 頻度（0.24%）が、中用量群における頻度（0.70%）及び高用量群における頻度（0.62%）よりかなり低く、さらに、試験実施機関の陰性対照背景データの範囲内（0.05～0.24%）に留まるレベルであったことから、その生物学的意義は低いものと判断した。

【小核試験の低用量の結果について】

中江専門委員：

低用量については、低用量群のデータ（0.24%）が値として背景データの範囲内（0.05～0.24%）ですが、この事実のみで判断するのではなく、中用量（0.70%）、高用量（0.62%）より MNPCE 頻度が低いことも踏まえ、生物学的意義が低いと判断すべきと考えます。

森田専門参考人：

小核試験の低用量の MNPCE 頻度については、染色体異常試験の結果も踏まえ、また、背景データ値の範囲内であることを踏まえ、生物学的意義が低いと考えます。

一方、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で構造異常について陽性の結果が認められているが、生体内で直接的な染色体損傷作用が発現するとは考えにくく、また、倍数性細胞の用量依存性のない軽微な増加についても閾値の設定が可能であると考えられる。加えて、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」のヒトへの曝露（推定摂取量）は極めて小さく、染色体の数的異常あるいは体温低下を誘発するほどの曝露量には至らないため、当該条件下で添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」がヒトに遺伝毒性の懸念を生じさせるものではないと考えた。

山田専門委員：

染色体異常試験の倍数性細胞に関する陽性結果は用量相関性がなく、D20 値も毒性が高い値ではないため、陽性といってもそれほど重みはないと考えます。（第128回専門調査会でのご発言の概要）

森田専門委員：

*in vitro* 染色体異常試験の一部に陽性結果が観察されていることから、その *in vitro* での作用が、小核試験での体温低下に伴う陽性知見によって、マスクされている可能性があるため、染色体異常試験の結果も踏まえて評価すべきと考えます。

染色体異常試験の短時間処理では、0.7、1.4 mg/mL で用量依存性のない軽微な倍数性細胞の増加が観察され、1.4 mg/mL では構造異常も観察されています。しかしながら、最高濃度 0.7 mg/mL で実施した長時間処理では「陰性」でした（なお、1.4 mg/mL では分裂中期細胞が得られず評価不能でした）。短時間処理での構造異常誘発は、倍数性細胞の増加が観察された用量より高い用量でのみ観察されていることから、倍数性細胞の増加あるいは高細胞毒性に起因した可能性があります。短時間処理と同じ濃度で実施した長時間処理では倍数性細胞も構造異常も認められていないこと、また、倍数性細胞（異数性）の増加は軽微なもので、かつ異数性の誘発には閾値があると考えられていることから、*in vitro* で認められた染色体異常が直接的な染色体損傷作用として *in vivo* で発現する可能性は低いと考えられます。したがって、*in vitro* 染色体異常試験での陽性所見は、生物学的な意義は低いと考えます。

1  
2 ~~以上のとおり、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性結果が認めら~~  
3 ~~れている。マウスを用いた小核試験でも全投与群で MNPCE 出現頻度の高値が~~  
4 ~~認められているが、低用量（62.5 mg/kg 体重/日）群の値は背景データの範囲~~  
5 ~~内であり、中用量（125 mg/kg 体重/日）及び高用量（250 mg/kg 体重/日）群~~  
6 ~~の値は強い MNPCE 誘発性を示すものではなかった。また、2,3-ジエチルピラ~~  
7 ~~ジンの投与によりマウスの体温が低下したという試験報告があり、低体温が~~  
8 ~~MNPCE を誘発するという知見があることを踏まえると、本小核試験で認めら~~  
9 ~~れた陽性結果が、2,3-ジエチルピラジン自体の遺伝毒性によるものとは言い切~~  
10 ~~れない。しかし、現時点で得られている知見からは、2,3-ジエチルピラジンに~~  
11 ~~強い MNPCE 誘発性があるとは認められず、その生物学的意義には疑問が残る。~~  
12 ~~また、微生物を用いた復帰突然変異試験においては、極めて高用量の試験にお~~  
13 ~~いても陰性結果が認められている。~~

14  
15 さらに、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」についての微生物を用い  
16 た復帰突然変異試験の結果は陰性であり、これまで食品安全委員会において添  
17 加物（香料）として食品健康影響評価を行った他のピラジン類には哺乳類培養  
18 細胞を用いた染色体異常試験が陽性結果を示すものがあったが、そのいずれも  
19 マウスを用いた *in vivo* 小核試験で陰性結果が認められている。（参照 2 2、  
20 2 3、2 4、2 5）【追加 2、3、4、5】

1  
2  
3  
4  
5

以上を総合的に判断し、本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」には、少なくとも香料として用いられる量では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないものと考えた。

事務局より：

過去に評価結果のあるピラジン類は14品目あり、これらの遺伝毒性試験の結果について確認いたしました。

14品目とも、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はない、とされております。このうち7品目について、*in vivo*小核試験結果が提出され、全て陰性です。7品目のうち、以下の4品目について、染色体異常試験結果が一部陽性です。

品目名	染色体異常試験	<i>in vivo</i> 小核試験
ピラジン	陽性（高用量のみ）	陰性(最高用量:1,000mg/kg 体重/日)
2,3-ジエチル-5-メチルピラジン	陽性	陰性(最高用量:1,000mg/kg 体重/日)
2,6-ジメチルピラジン	陽性（高用量のみ）	陰性(最高用量:1,000mg/kg 体重/日)
2,5-ジメチルピラジン	陽性（高用量のみ）	陰性(最高用量:1,000mg/kg 体重/日)

6

山田専門委員、戸塚専門委員：

上記の小核試験、染色体異常試験の結果に加え、Ames試験結果が陰性であること、香料として用いられる量では生体にとって特段の問題となる毒性はないと考えます。

7  
8

## 2. 反復投与毒性

10 (1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験（Posternakら（1969）、  
11 GLP不明）

12 CDラット（雌雄各10～16匹<sup>6</sup>）に2,3-ジエチルピラジン（雌雄ともに  
13 1.75 mg/kg 体重/日）を90日間混餌投与する試験が実施されている。その結  
14 果、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかったとされている。（参  
15 照4）【3】

<sup>6</sup> 42種類の香料の毒性試験についてまとめている報告であり、個々の物質における詳細な群設定は記載されていない。

1 本専門調査会としては、本試験が一用量の試験であるため、NOAEL を得  
2 ることはできないと判断した。

3  
4 (2) ラットを用いた 90 日間強制経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験報告  
5 (2007)、GLP)

6 SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」  
7 を、表 2-1 のような投与群を設定して、90 日間強制経口投与する試験が実施  
8 されている。

9 表 2-1 用量設定

用量設定	0、0.04、0.4、4 mg/kg 体重/日
------	-------------------------

10 各投与群で認められた毒性所見は表 2-2 のとおりである。

11 表 2-2 毒性所見

投与群	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	体重、体重増加量及び摂餌量の低下 鼻腔粘膜の炎症性細胞浸潤、固有層の浮腫、固有層の神経線維の減少 呼吸上皮の過形成 嗅上皮の萎縮及び呼吸上皮化生 気管粘膜上皮の球状白血球 (globule leukocyte) の減少 好中球比の高値	
	血清中グルコースの高値	

12  
13  
14 なお、血液学的、血液生化学的及び尿化学的データ並びに臓器重量の一部  
15 に変化を認めたが、いずれも極めて軽度であり、用量相関性がないか、あつ  
16 たとしても相応する組織学的変化がない等の理由により、毒性とは判断しな  
17 かった。

18  
19 以上の結果から、試験担当者は、本試験条件下における NOAEL を、雌雄  
20 ともに 0.4 mg/kg 体重/日と判断している (参照 1 1、2 6、2 7) 【27、4、  
21 5】。

22  
23 本専門調査会としては、~~4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた各種所見及び 4 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められた血清中グルコースの高値を被験物質による毒性と考え、~~本試験の NOAEL を 0.4 mg/kg 体重/日と考えた。

24  
25  
26 事務局より：

第128回専門調査会での審議を踏まえ、修正いたしました。

中江専門委員、高橋専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

### 3. 発がん性

評価要請者は、2,3-ジエ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（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））による発がん性評価も行われていないとしている。（参照7）【本体】

中江専門委員、高橋専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

### ~~4. 一般薬理~~

#### ~~(1) マウスを用いた2日間強制経口投与試験（Boulet（2012）、GLP）~~

~~ICRマウス（各群雄5匹）に2,3-ジエチルピラジン（0、125、250 mg/kg 体重/日）を2日間強制経口投与する試験が実施されている。その結果、全投与群において体重減少及び2日目の投与16時間後における体温の低下が認められ、250 mg/kg 体重/投与群では7℃以上の体温低下が認められたとされている。（参照15）【11】~~

事務局より：

第128回専門調査会での審議を踏まえ、本試験に関する記載は遺伝毒性の項目の脚注といたしました。

石井専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

### ~~4.5. その他~~

評価要請者は、2,3-ジエチルピラジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかったとしている。（参照7）【本体】

### ~~5.6. 摂取量の推定~~

添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」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Per Capita intake Times

1 Ten (PCTT) 法による 1995 年の米国<sup>7)</sup>及び欧州における一人一日当たりの推  
2 定摂取量は、それぞれ 1 µg 及び 2 µg である (参照 5) 【18】。

3  
4 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  
5 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  
6 ら (参照 28) 【19】、我が国での添加物 (香料) 「2,3-ジエチルピラジン」  
7 の推定摂取量は、およそ 1 µg から 2 µg までの範囲になると推定される。

森田専門委員：

記載のとおりで問題ありません。

### 8 9 6-7. 安全マージンの算出

10 90 日間反復投与毒性試験における雌雄の NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日と、想  
11 定される推定摂取量 (1~2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推  
12 定摂取量 (0.00002~0.00004 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 10,000  
13 ~20,000 が得られる。

### 14 15 7-8. 構造クラスに基づく評価

16 「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、2,3-  
17 ジエチルピラジンは構造クラス II に分類される (参照 5、29) 【18、20】。

18  
19 本物質の生体内での代謝についての直接の知見はないが、類似化合物の報告  
20 をもとに、エチル基が 2 級アルコール又はケトンに代謝されることが推測され  
21 る (参照 5、7、30、31) 【18、本体、22、24】。一方、ピラジン環の 2  
22 及び 3 位のエチル基による立体障害により、ピラジン環が水酸化される可能性  
23 もある。(参照 7、32) 【本体、21】。これらの代謝生成物はそのまま又はグ  
24 リシン抱合、グルクロン酸抱合、硫酸抱合等を受けた後に排泄されると考えら  
25 れる。(参照 5、7、31) 【18、本体、24】

26  
伊藤専門委員：

記載のとおりで問題ありません。別紙 1 の香料構造クラス分類フロー図も適切と  
考えます。

石井専門委員：

記載のとおりで問題ありません。別紙 1 の香料構造クラス分類フロー図も適切と  
考えます。

頭金専門委員：

<sup>7</sup> 1995 年及び 2005 年の米国における年間消費量は、それぞれ 5 kg 及び 0.908 kg であるとされており、これらを基に PCTT 法で一人一日当たりの推定摂取量を算出すると、0.7 µg 及び 0.1 µg となる。本評価では、これらのうちの最大値である 1995 年の一人一日当たりの推定摂取量を参照することとした。

記載のとおりで問題ありません。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13

### Ⅲ. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」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ものと考えた。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安全性評価の方法について」（参照8）【26】に基づき、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（10,000～20,000）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以上であり、かつ、想定される推定摂取量（1～2 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。

以上より、本専門調査会としては、添加物（香料）「2,3-ジエチルピラジン」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た。

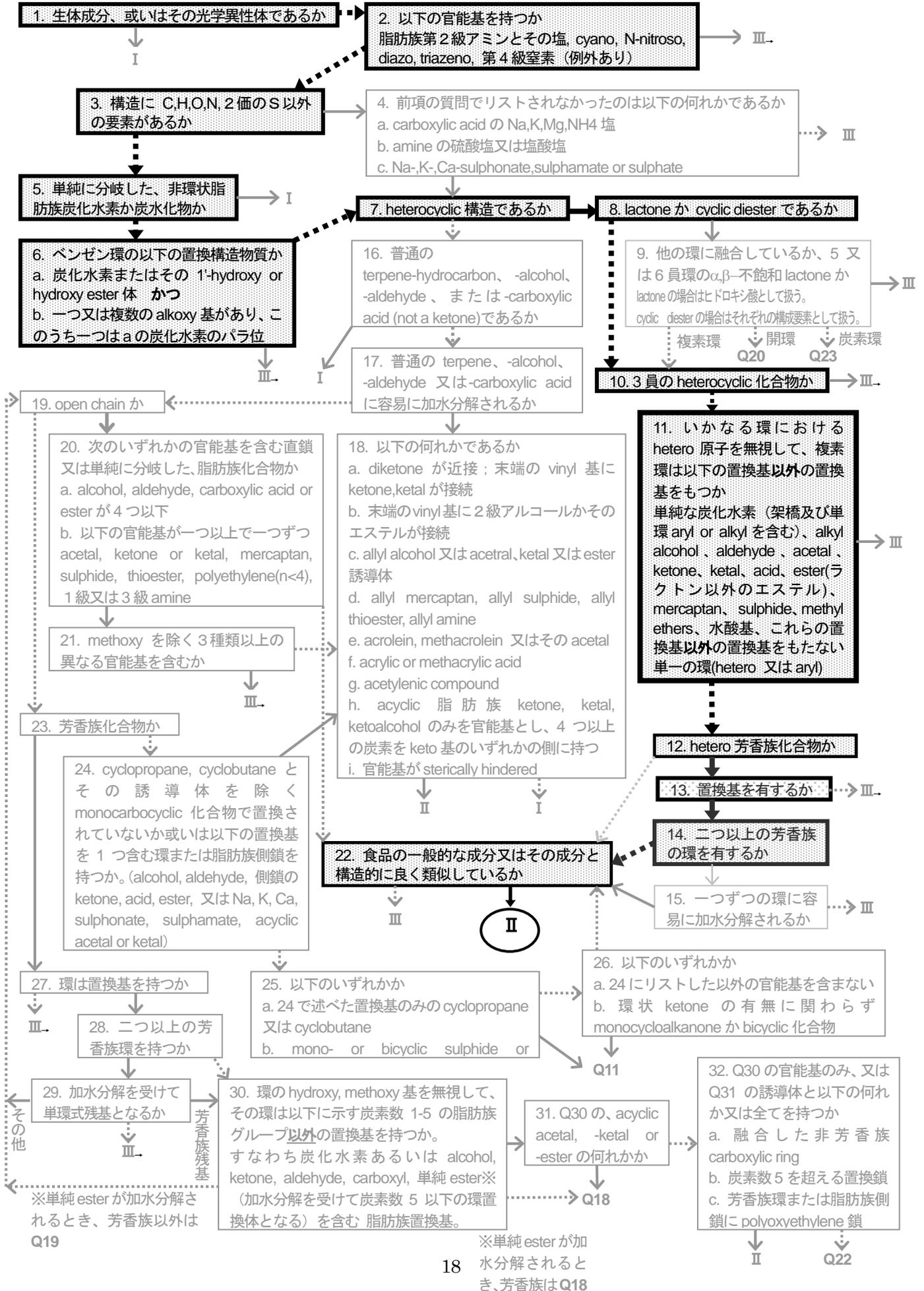
事務局より：

「食品健康影響評価」の遺伝毒性の部分について、「遺伝毒性」の項目のまとめ文に併せるよう修正いたしました。

14

<別紙 1 : 香料構造クラス分類 (2,3-ジエチルピラジン) >

START



1 <別紙 2 : 略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EFSA	European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際がん研究機関
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte : 小核多染性赤血球
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

2

3

## 1 <参照>

- 1 厚生労働省, 「2,3-ジエチルピラジン」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について (平成 26 年 2 月 12 日付けで食品健康影響評価を依頼した事項), 第 503 回食品安全委員会 (平成 26 年 2 月 17 日) 【委員会資料】
- 2 VCF Volatile Compounds in Food: database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 13.1. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Dec. 2012) (未公表) 【1】
- 3 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,3-Diethylpyrazine (website accessed in Dec. 2012) (未公表) 【2】
- 4 Posternak JM, Linder A, and Vodoz CA: Summaries of toxicological data. Food Cosmet Toxicol 1969; 7(4): 405-7 【3】
- 5 Pyrazine Derivatives. In WHO(ed.), WHO Food Additives Series: 48, Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Report of 57th JECFA meeting  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm> 【18】
- 6 EFSA: Flavouring Group Evaluation 50 (FGE.50): Consideration of pyrazine derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to pyrazine derivatives evaluated by EFSA in FGE.17 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000). Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC) on a request from the Commission. The EFSA Journal 2008; 636: 1-35 【追加 1】
- 7 2,3-ジエチルピラジンの概要 (要請者作成資料) 【本体】
- 8 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 【26】
- 9 (株) 化合物安全性研究所, 2,3 - ジエ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) 2004a 【6】
- 10 (株) 東京化成工業株式会社, 試験成績書 品名 2,3-ジエチルピラジン コード番号 : D1581 ロット番号 : GA01 【7】
- 11 被験物質 2,3-ジエチルピラジンの確認結果 (要請者作成資料) 【27】
- 12 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3 - ジエチルピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験) 2004b

---

【8】

- 1<sup>3</sup> (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 2,3-ジエチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験) 2005 【9】
- 1<sup>4</sup> Boulet J, 2,3-Diethylpyrazine: A 2-day oral toxicity study in mice, Study Number 32679, Product Safety Labs, U.S., 2012. (未公表) 【11】
- 1<sup>5</sup> International Organization of the Flavor Industry, RE: 2,3-Diethylpyrazine, January 19, 2014 (未公表) 【10】
- 1<sup>6</sup> O'Brien H, Amess AL and Mollin DL: Recurrent thrombocytopenia, erythroid hypoplasia and sideroblastic anaemia associated with hypothermia. Br J Haematol 1982; 51(3): 451-56 【12】
- 1<sup>7</sup> Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T et al.: Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory *in vivo* tests. I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. Mutat Res 2007; 627(1): 78-91 【13】
- 1<sup>8</sup> Asanami S and Shimono K: Hypothermia induces micronuclei in mouse bone marrow cells. Mutat Res 1997; 393(1-2): 91-8 【14】
- 1<sup>9</sup> Asanami S and Shimono K: Species-level differences between mice and rats in regards to micronucleus induction with the hypothermia-inducing drug haloperidol. Mutat Res 2009; 676(1-2): 102-5 【15】
- 2<sup>0</sup> Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Transient hypothermia induces micronuclei in mice. Mutat Res 1998; 413(1): 7-14 【16】
- 2<sup>1</sup> Asanami S, Shimono K and Kaneda S: Effect of temperature on the frequency of chromosome aberrations and micronuclei in cultured Chinese hamster cells. J Toxicol Sci 2001; 26(5): 323-6 【17】
- 2<sup>2</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 ピラジン，2011年1月【追加2】
- 2<sup>3</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，3-ジエチル-5-メチルピラジン，2010年10月【追加3】
- 2<sup>4</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，6-ジメチルピラジン，2010年7月【追加4】
- 2<sup>5</sup> 食品安全委員会：添加物評価書 2，5-ジメチルピラジン【追加5】
- 2<sup>6</sup> (株) 三菱化学安全科学研究所, 2,3-ジエチルピラジンのラットによる90日間

---

反復経口投与毒性試験（厚生労働省委託試験），2007【4】

- <sup>27</sup> SIGMA-ALDRICH, Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W313602-SPEC, LOT NUMBER 02129PE, PRODUCT NAME 2,3-DIETHYLPYRAZINE, 98+%)【5】
- <sup>28</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【19】
- <sup>29</sup> 2,3-ジエチルピラジンの構造クラス（要請者作成資料）【20】
- <sup>30</sup> 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【22】
- <sup>31</sup> Parkinson A: Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's *Toxicology. The Basic Science of Poisons* 1996; 5<sup>th</sup> ed.: pp.113-118, 133, 168【24】
- <sup>32</sup> Hawksworth G and Scheline R: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99【21】