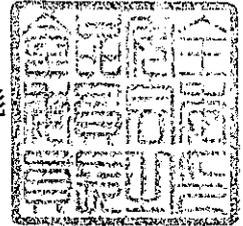




府食第838号
平成20年7月31日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年2月7日付け厚生労働省発食安第0207002号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2,5-ジメチルピラジンの係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

2,5-ジメチルピラジンは、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。

添加物評価書

2,5-ジメチルピラジン

2008年7月

食品安全委員会

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	5
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	7
9. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（2,5-ジメチルピラジン）>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

- 2008年2月8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0207002号）、関係書類の接受
- 2008年2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年5月26日 第58回添加物専門調査会
- 2008年6月5日 第241回食品安全委員会（報告）
- 2008年6月5日より7月4日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年7月29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
- 2008年7月31日 第249回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

<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>

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「2,5-ジメチルピラジン」(CAS 番号：123-32-0)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である。

本物質には、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、「国際的に汎用されている香料のわが国における安全性評価法」により、クラスⅡに分類され、安全マージン(100,000~275,000)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(8~22 µg/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/ヒト/日)を下回ることを確認した。

2,5-ジメチルピラジンは、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：2,5-ジメチルピラジン

英名：2,5-Dimethylpyrazine

CAS 番号：123-32-0

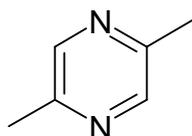
3. 分子式 (参照 2)

$C_6H_8N_2$

4. 分子量 (参照 2)

108.14

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

2,5-ジメチルピラジンは、アスパラガス、生落花生、緑茶等の食品中に天然に存在するほか牛肉、豚肉、エビ、ポテト等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ等の焙煎により生成する成分である (参照 1)。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、肉製品等の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 (参照 2)。

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 食品添加物合同専門家会議 (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、国が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、2,5-ジメチルピラジンについて評価資料がまとまったことから、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が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「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が行われている。(参照 3)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）への強制経口投与による雄 90 日間、雌 91 日間の反復投与毒性試験（0、0.44、4.4、44 mg/kg 体重/日）において、すべての投与群の一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科的検査、臓器重量測定、病理解剖検査及び病理組織学的検査において、明らかな毒性変化は認められなかった。この結果より、無毒性量（NOAEL）は、44 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

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)、National Toxicology Program (NTP)）でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 0.9 mmol/plate (97.3 mg/plate)）では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照 5）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 200 mg/plate）では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照 6）

酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D5）を用いた分裂組換え及び突然変異誘発試験（最高濃度 135 mg/mL）では、一部の用量群において陽性の結果が散見されたが、現行ガイドラインで設定されている限界用量より高い用量のみでの反応であり、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。（参照 6）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 40 mg/mL）では最高濃度において陽性の結果が認められたが、現行ガイドラインで設定されている限界用量より高い用量のみでの反応であり、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。（参照 6）

9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）を用いて GLP 下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 1,000 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与）では、陰性であった。（参照 7）

以上の結果から、本物質には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

Wistar ラット（各群雌 6～10 匹）に膈開口まで 1 日 1 回 100 mg/kg 体重/日を皮下投与した試験において、子宮重量は有意に減少した。また、卵巣摘出ラット

に1日2回100 mg/kg 体重を前処理し、エストラジオールを投与したところ、子宮の重量の増加が阻害され、子宮による³H 標識エストラジオールの取り込みが有意に減少した。(参照 8)

4週齢及び6週齢のWistar ラット(各群雄5匹)への皮下投与による2週間の試験(4週齢の群10、30、70、100、300 mg/kg 体重/日、6週齢の群100及び300 mg/kg 体重/日)において、4週齢の群では、70 mg/kg 体重/日以上用量では、前立腺のスペルミジン濃度及び血漿中テストステロンの減少が、更に、100 mg/kg 体重/日以上用量では、前立腺のスペルミン濃度及び酸性フォスファターゼ減少が認められたが、生後6週齢の群にはこれらの影響はみられなかった。(参照 9)

3週齢のWistar ラット(各群雄5~7匹)への皮下投与による2週間の試験(0、10、30、70、100 mg/kg 体重/日)において、70及び100 mg/kg 体重/日投与群において投与後、前立腺及び精囊の重量が、100 mg/kg 体重/日投与群において血漿中テストステロン濃度、前立腺の酸性フォスファターゼ活性、精囊の果糖含有量が、それぞれ減少した。(参照 10)

いずれも経口投与による試験成績ではないことから、NOAEL の設定根拠には用いなかった。

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年の米国および欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ8、22 µgである(参照 11)。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に認可されている香料物質のわ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 12)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ8 µgから22 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630倍であると報告されている。(参照 13)

6. 安全マージンの算出

90日間反復毒性投与試験のNOAEL 44 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(8~22 µg/ヒト/日)を日本人平均体重(50 kg)で割ることで算出される推定摂取量(0.00016~0.00044 mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン100,000~275,000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2及び5位に置換しているメチル基が酸化されてピラジンカ

ルボン酸を生成し、排泄されるが、一部はその後グリシン抱合されて排泄される。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、雄の Wistar ラットへの 100 mg/kg 体重の投与で 24 時間以内に代謝産物のほとんどが排泄される。(参照 3、11、14、15)

8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、推定摂取量 (8~22 µg /ヒト/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 11)

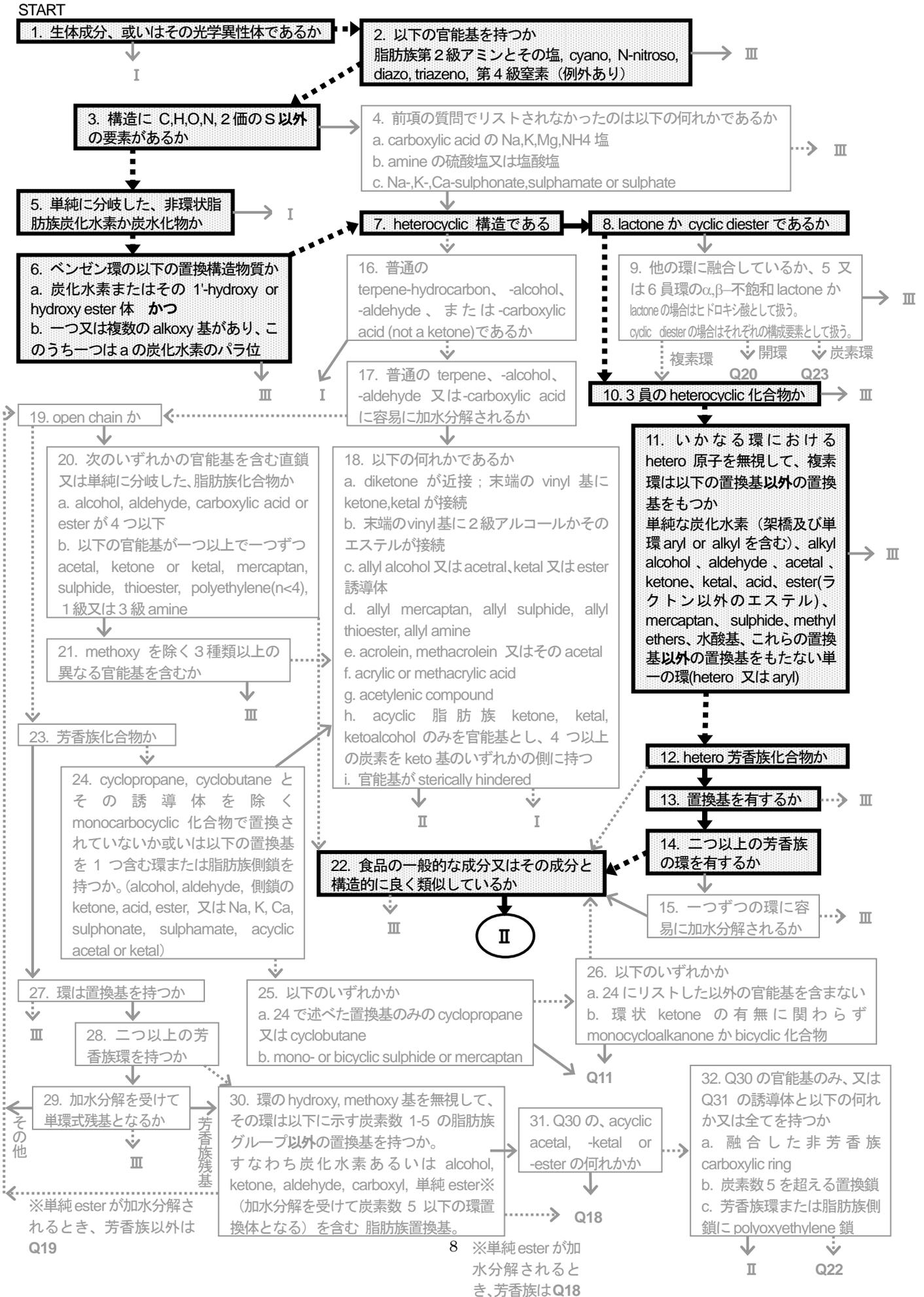
9. 食品健康影響評価

本物質には、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、「国際的に汎用されている香料のわが国における安全性評価法」により、クラス II に分類され、安全マージン (100,000~275,000) 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 (8~22 µg /ヒト/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回ることを確認した。

2,5-ジメチルピラジンは、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。

香料構造クラス分類 (2,5-ジメチルピラジン)

YES : —→ , NO :→



<参照>

- 1 TNO Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist. (1996)
- 2 RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005) Material Information on 2,5-Dimethylpyrazine (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). (2003)
- 4 2,5-ジ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 (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) (2005)
- 5 Aeschbacher, U. W., et. al., Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee, *Fd. Chem. Toxicol.* (1989) 27 (4) : 227-232
- 6 Stich, H. F., et. al., Mutagenic activity of pyrazine derivatives : a comparative study with *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* and Chinese hamster ovary cells., *Fd. Cosmet.. Toxicol.* (1980) 18: 581-584
- 7 2,5-ジメチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (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) (2005)
- 8 Yamada K. et al., Effects of 2,5-dimethylpyrazine on reproductive and accessory reproductive organs in female rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, (1992) 75 (1) : 99-107
- 9 Yamada K. et al., Effects of 2,5-dimethylpyrazine on plasma testosterone and polyamines- and acid phosphatase-levels in the rat prostate., *Biol. Pharm Bull.* (1994) 17 (5) : 730-731
- 10 Yamada K. et al., Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive and accessory reproductive organs in male rats. *Biol. Pharm. Bull.*, (1993) 16 (2) : 203-206
- 11 WHO Food Additives Series 48. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
- 12 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
- 13 Adams T. B. et.al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451
- 14 Hawksworth, G. et.al. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, (1975) 5 (7) : 389-399
- 15 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)