

2 - エチル - 3 - メチルピラジンの概要

1 . はじめに

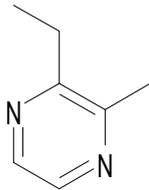
2 - エチル - 3 - メチルピラジンは、ナッツ様の加熱香気を有する成分であり、食品中に天然に存在、または加熱により生成する^{1),2)}。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、清涼飲料、アルコール飲料など様々な加工食品において香りを再現するために添加されている³⁾。

2 . 名称等

名称：2 - エチル - 3 - メチルピラジン

英名：2-Ethyl-3-methylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：15707-23-0

3 . 安全性

厚生労働省が行った安全性試験の結果、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

細菌を用いた復帰突然変異試験 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2 *uvrA* を用いて最高用量 5,000µg/plate) で S9mix の有無にかかわらず陰性であった⁴⁾。

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 (最高濃度 1.222mg/ml、±S9mix の 6 時間及び - S9mix の 24 時間処理)⁵⁾の結果は陰性であった。

9 週齢 BDF₁ マウス雄を用いた *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 300mg/kg/day ×2、注射用水水溶液、経口投与) の結果は陰性であった⁶⁾。

以上の結果から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。

(2)反復投与

雌雄のラットを用いた混餌投与による 90 日間の反復投与試験（雄:5.31mg/kg 体重/日、雌: 5.22mg/kg 体重/日）において、体重、摂餌量、血液検査、臨床化学検査、臓器重量、病理組織学的検査結果などについてコントロールとの差が認められなかった⁷⁾。この結果から、無毒性量（NOAEL）は、5.22mg/kg 体重/日とした。

(3)発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

(4)その他

内分泌かく乱性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらない。

4．摂取量の推定

本物質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 PCTT 法による 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 9 μ g 及び 84 μ g⁸⁾となる。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がある⁹⁾ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 9 μ g から 84 μ g の範囲にあると想定される。

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 251 倍であるとの報告がある¹⁰⁾。

5．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 5.22mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（9 μ g ~ 84 μ g /ヒト/日）を日本人平均体重（50kg）で割ることで算出される推定摂取量(0.00018 ~ 0.00168mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン 3,107 ~ 29,000 が得られる。

6．構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分であって、本物質を含むアルキル基（炭素数 2 以上）置換ピラジン類は、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクローム P-450 触媒によると考えられる酸化により、2 級アルコールに代謝される^{8)、11)、12)}。2 級アルコールはさらに酸化されてケトンとなるが、細胞

質のカルボニル還元酵素により還元されて2級アルコールに戻る^{8) 13)}。アルキル基の酸化が進行しない構造では、代わってピラジン環が水酸化され、そのまましくは、グリシン又はグルクロン酸抱合により排泄されるが、本物質では側鎖のアルキル基の酸化と環の水酸化の両方の代謝経路がある^{8) 14)}。

本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン環の水酸化の代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス Ⅲ に分類される¹⁵⁾。

7. 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 (9µg ~ 84µg /ヒト/日) は、クラス Ⅲ の摂取許容値 (540µg /ヒト/日) を大幅に下回るため、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」に基づく評価

本物質は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。90 日反復投与試験に基づく安全マージン (3,107 ~ 29,000) が 90 日間反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1000 を大幅に上回ること、本物質の想定される推定摂取量 (9µg ~ 84µg /ヒト/日) が構造クラス Ⅲ の摂取許容値 (540µg /ヒト/日) を超えていないことなどから、本物質は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考えられる。

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stoffberg J., et al. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials, *Perfumer & Flavorist*, (12), No. 4
- 3) Burdoc, G. A., (1995) Fenaloli's Handbook of Flavor Ingredients, Vol. 1, 3rd Edition, P.253
- 4) 2 - エチル - 3 - メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (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)
- 5) 2 - エチル - 3 - メ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 (2004) (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)
- 6) 2 - エチル - 3 - メチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2004) (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)
- 7) Posternak J. M. (1969) Summaries of toxicological data. *Food. Cosmet. Toxicol.* 7, 405-407.

- 8) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives
- 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. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* 40, 429-451.
- 11) Caputo O. et.al. (1988) In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 13:47.
- 12) Parkinson A. (1996) Biotransformation of Xenobiotics. In Casarret and Doull's *Toxicology. The Basic Science of Poisons.* 5th ed., 113-118.
- 13) Farrelly J G., et al., (1987). The metabolism of *N*-nitrosobis(2-oxopropyl)amine by microsomes and hepatocytes from Fischer-344 rats. *Carcinogenesis* 8,8 :1095-1099
- 14) Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, 5(7), 389-399.
- 15) アルキルピラジン類の構造クラス

No.	項目	内容
(1)	名称	2-エチル-3-メチルピラジン
	一般的名称	2-Ethyl-3-methylpyrazine
	化学名	2-Ethyl-3-methylpyrazine
	CAS番号	15707-23-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ¹⁾ 。 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 に分類され、クラス 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	768
	FEMA GRAS番号	3155
(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	3155
	CoE番号	548
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.006
	使用量データ	74kg(米国)、589kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	10,632 ~ 74,000t(米国)、84,626 ~ 589,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はナッツ様の加熱香気を有する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。本物質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	糖およびアミノ酸を含有する食品の加熱により容易に生成し、広く食品に存在する。焼いたジャガイモ、パン、茹でた卵、焙焼した鶏肉、フライした鶏肉、調理した牛肉、焙焼した牛肉、焙焼した豚肉、フライ及び調味した豚肉、ビール、ラム酒、ココア、コーヒー、緑茶、発酵茶、焙煎した大麦、ハシバミ、焙煎したヘーゼルナッツ、焙煎したピーナッツ、脱脂大豆、加熱した大豆、焙煎したゴマ種子、醤油、ピターフェネル、野生米、生エビ、調理したエビ、発酵したエビ、オクラ、イセエビ等に顕著に認められている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 6.96ppm、アイスクリーム 3.35ppm、肉製品 3.0ppm、ソフトキャンディ 5.47ppm、ゼリー&プリン 3.40ppm、清涼飲料 2.42ppm、アルコール飲料 1.0ppm ³⁾
(5)	安全性資料の入手状況 あるいは入手見込み	済み
(6)	参考資料	1) Food Technology.(1970) Vol. 24, No. 5, pp25-34. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series.(出版待ち、Toxicological Monograph Draft 入手済み) 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.