

2,3,5-トリメチルピラジンの概要

1. はじめに

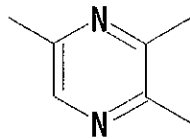
2,3,5-トリメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有する食品中に天然に存在する成分であり¹⁾、欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、キャンディー、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りを再現するために添加されている。

2. 名称等

名称：2,3,5-トリメチルピラジン

英名：2,3,5 - Trimethylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：14667-55-1

3. 安全性

厚生労働省が行った試験結果、National Library of Medicine (NLM : PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) 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²⁾。また、細菌を用いた復帰突然変異試験 (TA98、TA100 及び TA102 を用いて最高用量 97.7mg/plate) において、S9mix の有無にかかわらず陰性であったとの報告がある³⁾。

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 1.2mg/ml、±S9mix の短時間及び -S9mix の 24 時間処理)⁴⁾ の結果は陰性であった。

(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 (18mg/kg 体重/日) において、成長、摂餌量、血液及び尿検査値、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⁵⁾。この実験結果から得られる NOAEL は、18mg/kg 体重/日と考えられる。

(3)発がん性

発がん性に関しての文献は見当たらない。また、International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性について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. 推定摂取量の目安

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 46 μ g 及び 120 μ g⁶⁾ とされている。我が国での推定摂取量は認可後の追跡調査により算出することが必要であるが、既に認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⁷⁾ことから、本物質が我が国で認可された場合の推定摂取量は、46 μ g から 120 μ g 程度と想定される。

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 65 倍であると報告されている⁸⁾。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 18mg/kg 体重/日と、推定摂取量の目安 (46 μ g から 120 μ g /人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.00092~0.0024mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 7,500~19,565 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る。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸類である⁹⁾。ピラジン-2-カルボン酸は、人および犬などの動物において、また 5-ヒドロ

キシピラジン-2-カルボン酸は、動物において、抗結核剤のピラジンアミドの主要代謝産物として報告されており、速やかに尿中へ排泄される^{10)・11)}。

メチル基置換のピラジン類について、雄の Wistar ラットへの 100mg/kg の経口投与において、90%近いピラジン類が 24 時間以内にピラジン-2-カルボン酸に変換され、そのまま、もしくはグリシン抱合体 (10~15%) として排泄される⁹⁾。

JECFA においては、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、効率の良い代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス II に分類される^{6)・12)}。

7. JECFA における評価

想定される暴露量 (46~120 μg /人/日) は、クラス II の暴露許容量 (540 μg /人/日) を下回るため、香料としての安全性の問題はないとしている⁶⁾。

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

生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられること、安全マージン (7,500~19,565) が 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1000 を上回ること、また想定される暴露量 (46~120 μg /人/日) が構造クラス II の暴露許容値 (540 μg /人/日) を下回ることなどから、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) 2,3,5 - トリメチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (株)化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 3) Aeschbacher, H. U. et.al. (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd. Chem. Toxicol.* 27(4), 227-232.
- 4) 2,3,5 - トリ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) 食品薬品安全センター秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 5) Oser, B. L. (1969) 90-day Feeding study with 2,3,5-trimethyl pyrazine in rats. Unpublished report.
- 6) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48
- 7) 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
- 8) Adams, T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine

derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* 40, 429-451.

- 9) Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, 5(7), 389-399.
- 10) Weiner, I. M. et.al. (1972) Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 180(2), 411-434.
- 11) Whitehouse, L. W. et.al. (1987) Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm Drug Dispos.* 8, 307-318.
- 12) アルキルピラジン類の構造クラス

日本香料工業会

No.	項目	内容
(1)	名称	2,3,5-トリメチルピラジン
	一般的名称	2,3,5-Trimethylpyrazine
	化学名	2,3,5-Trimethylpyrazine
	CAS番号	14667-55-1
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANI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	774
	FEMA GRAS番号	3244
(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	3244
	CoE番号	735
	FDA	なし
	EULジスター	FL No. 14.019
	使用量データ	305kg(米国)、843kg(EU) ³⁾
	推定食品数量	58,333~350,000t(米国)、140,500~843,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はロースト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	グアバ、アスパラガス、パン、チーズ、ゆで卵、ローストチキン、フライドチキン、焼いた牛肉や豚肉、煮た牛肉、揚げた牛肉や豚肉、ビール、ラム酒、ウイスキー、シエリー酒、ココア、コーヒー、紅茶、ピーナッツ、米飯、醤油、エビなど食品の香気成分として広く認められる ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 5.67ppm、アイスクリーム 2.75ppm、ミート製品 4.00ppm、ソフトキャンディ 4.99ppm、ゼリー&プリン 3.67ppm、清涼飲料 2.00ppm、アルコール飲料 1.00ppm 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, pp.25-34. 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.