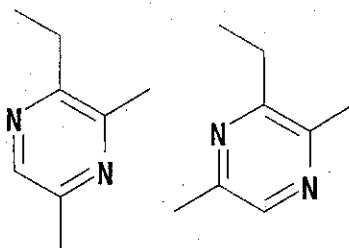


2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンの概要



CAS 番号 13925-07-0、55031-15-7

2-エチル-3, (5or6)-ジメチルピラジンは、アーモンド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（資料 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。

1. 遺伝毒性試験、反復投与試験等の成績

National Library of Medicine (NLM : PubMed、TOXLINE) 及び米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database) の検索結果、並びに JECFA モノグラフ内容に基づき、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) 遺伝毒性試験

細菌 (*Salmonella typh.* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) を用いた復帰突然変異試験において 0~50,000 μ g/plate の範囲で陰性であった（資料 2）。また、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において、100 μ g/ml で陰性であった（資料 2）。

(2) 反復投与試験

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 bw/日) において、コントロールとの差が認められず（資料 3）、本試験の無毒性量は、18mg/kg bw/日と考えられる。

(3) その他の毒性試験

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。

なお、発がん性に関しては、International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) で評価されていない。

(4) NOAEL の評価

以上の成績より、NOAEL は 90 日間反復投与試験から 18mg/kg bw/

日以上とするのが適当と考えられる。

2. 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した JECFA の PCTT 法に基づく、米国および欧州における一人一日あたりの推定摂取量（それぞれ $9\mu\text{g}$ 、 $44\mu\text{g}$ 。資料 4）より、我が国での本物質の推定摂取量も、 $9\mu\text{g}$ ～ $44\mu\text{g}$ と考えられる^註。

なお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 98 倍であることが報告されている（資料 5）。

注） 正確には認可後の追跡調査による確認が必要ではあるが、既にわが国で認可されている香料物質に関する推定摂取量と欧米でのそれを比較した結果（資料 6）を考慮すると、欧米の値と同程度と見込まれる。

3. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の無毒性量（NOAEL） 18mg/kg bw/日 以上と、推定摂取量（ $9\sim 44\mu\text{g /人/日}$ ）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（ $0.00018\sim 0.00088\text{mg/kg bw/日}$ ）と比較し、安全マージン $20,454\sim 100,000$ 以上が得られる。

4. 構造クラスに基づく評価

本物質及びその推定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（資料 7、8、9、10）、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（資料 11）。

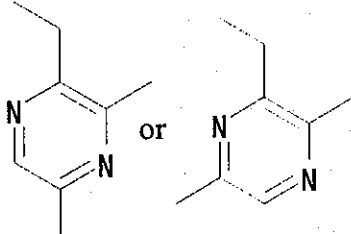
5. JECFA における評価

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、クラス II に分類されている（資料 4）。推定される摂取量（ $9\sim 44\mu\text{g /人/日}$ ）は、クラス II の摂取許容量（ $540\mu\text{g /人/日}$ ）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している。

6. 我が国における評価フローに従った総合評価

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、90 日反復投与試験に基づく安全マージン（ $20,454\sim 100,000$ ）が 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1000 を大幅に上回ること、推定される摂取量（ $9\sim 44\mu\text{g /人/日}$ ）が構造クラス II の摂取許容量（ $540\mu\text{g /人/日}$ ）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。

- 資料 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.
- 資料 2 : Heck J. D. et.al. (1989) An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. The Toxicologist 9(1), 257.
- 資料 3 : Oser, B. L. (1969) 90-day Feeding Study with 2-ethyl-3,5(6)-dimethyl pyrazine in rats. Unpublished report.
- 資料 4 : 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)
- 資料 5 : Adams, T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. Fd. Chem. Toxicol. 40, 429-451.
- 資料 6 : 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
- 資料 7 : Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. Xenobiotica, 5(7), 389-399.
- 資料 8 : 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. 176(2), 411-434.
- 資料 9 : 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.
- 資料 10 : Wallin, H. et.al. (1989) Metabolism of the food carcinogen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline in isolated rat liver cells. Carcinogenesis 10, 1277
- 資料 11 : 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,(5 or 6)-ジメチルピラジン
	一般的名称	2-Ethyl-3,(5 or 6)-dimethylpyrazine
	化学名	2-Ethyl-3,(5 or 6)-dimethylpyrazine
	CAS番号	13925-07-0 55031-15-7
	構造式	
(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。 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。
	JECFA番号	775
	FEMA GRAS番号	3149
(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	3149
	CoE番号	727
	FDA	なし
	EULレジスター	FL No. 14.100
	使用量データ	72kg(米国)、309kg(EU)
	推定食品数量	11,353～73,000t(米国)、48,056～309,000t(EU)
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はアーモンド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。レーズン、焼いたジャガイモ、フレンチフライ、小麦パン、パルメザンチーズ、燻製した魚、フライした鶏肉、調理した牛肉、焙焼した牛肉、ラム及びマトンの肝臓、焙焼した豚肉、フライ及び調味した豚肉、豚の肝臓、ビーム、ラム酒、ウイスキー、ココア、コーヒー、紅茶、緑茶、焙煎した大麦、焙煎したハシバミ、焙煎したピーナッツ、ポテトチップ、脱脂大豆、焙煎した豆類、炒りゴマ、加熱した豆類、マッシュルーム、コリアンダー種子、醤油、引き割オート麦、麦芽、麦芽汁、鰹節、オキアミ、野生米、エビ(生、調理)、オクラ、カニ、ハマグリ、イカ等に顕著に認められる。
	米国での食品への使用例	焼き菓子 6.43ppm、アイスクリーム 5.31ppm、肉製品 2.10ppm、ソフトキャンディ 6.15ppm、ゼリー&プリン 6.15ppm、清涼飲料 2.06ppm、アルコール飲料 1.0ppm