資料５－２

2,3,5,6-テトラメチルピラジンを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について

１．はじめに

2,3,5,6-テトラメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する。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、肉製品等、様々な加工食品に香りを再現するため添加されている。

２．背景等

厚生労働省は、平成14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、①JECFA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。今般この条件に該当する香料の成分として、2,3,5,6-テトラ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。

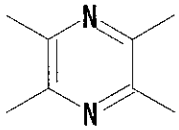
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

３．名称等

名称：2,3,5,6-テトラメチルピラジン

英名：2,3,5,6-Tetramethylpyrazine

構造式：



化学式：$C_8H_{12}N_2$

分子量：136.22

CAS番号：1124-11-4

４．安全性

(1) 遺伝毒性

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0～10,000μg/plateで陰性であった。また、ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験において、1,150μg/mlで陰性であった。

(2) 反復投与

雌雄ラットへの混餌投与90日間反復投与試験（雄50mg/kg体重/日、雌55mg/kg体重/日）において、雄では、対照群との差が認められず、雌では、55mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、

食事効率の低下は認められたが、病理学的な所見は認められなかった。本試験の結果から無毒性量（NOAEL）は 50mg/kg 体重/日と考えられている。

(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

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

５．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 JECFA の PCTT 法に基づく、米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 19μg 及び 8μg。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ら、我が国での本物質の推定摂取量は 8～19μg とされている。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 54 倍との報告もある。

６．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 50mg/kg 体重/日と、推定摂取量（8～19μg/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（0.00016mg～0.00038mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 131,579～312,500 が得られる。

７．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類、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。ピラジン-2-カルボン酸はヒト及びイヌ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、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される。本物質は、ピラジン環の 4 つの置換位置すべてにメチル基が置換しているため、他のアルキルピラジン類に比してその酸化が遅いと考えられている。

本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、他のメチル基置換誘導体と同様の代謝経路が存在し、経口毒性が低いことが示唆されることよりクラス II に分類される。

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、クラス II に分類されている。推定摂取量（8～19μg/人/日）は、クラス II の摂取許容量（540μg/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されている。

９．「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

本物質はクラス II に分類され、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、また、90 日間反復投与試験結果に基づく安全マージン（131,579～312,500）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 を大幅に上回り、かつ推定摂取量（8μg～19μg/人/日）がクラス II の摂取許容量（540μg/人/日）を越えていない。

香料構造クラス分類（2-エチル 3, (5or6)ジメチルピラジン、2,3,5,6-テトラメチルピラジン）

YES：⟶ ， NO：⋯⋯>

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか → I

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第２級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第４級窒素（例外あり） → III

3. 構造に C,H,O,N, ２価の S 以外の要素があるか

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate → III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か → I

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位 → III

7. heterocyclic 構造であるか → I

8. lactone か cyclic diester であるか

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環の α,β一不飽和 lactone か
lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。 → III
複素環 / 開環 Q20 / 炭素環 Q23

10. 3 員の heterocyclic 化合物か → III

11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素（架橋及び単環 aryl or alkyl を含む）、alkyl alcohol 、aldehyde 、acetal 、ketone、ketal、acid、ester(ラクトン以外のエステル)、mercaptan、 sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl) → III

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか → III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか → II

16. 普通の terpene-hydrocarbon、 -alcohol、-aldehyde 、 ま た は -carboxylic acid (not a ketone)であるか → I

17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接；末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に２級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetral、ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered → II / I

19. open chain か

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), １級又は３級 amine

21. methoxy を除く３種類以上の異なる官能基を含むか → III

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか → III / II

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan → Q11

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物 → Q11

27. 環は置換基を持つか → III

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

29. 加水分解を受けて単環式残基となる → III
その他 / 芳香族残基

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか。
すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※（加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる）を含む 脂肪族置換基。 → Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか → Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖 → II / Q22