



資料 1 - 4

府食第568号
平成16年5月20日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

添加物専門調査会

座長 福島 昭治

2,3,5,6-テトラメチルピラジンに係る食品健康影響評価について

平成15年11月21日付け厚生労働省発食安第1121004号をもって、厚生労働大臣から食品安全委員会に対して意見を求められた2,3,5,6-テトラメチルピラジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

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関する審議結果

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、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、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（平成 15 年 11 月 21 日、関係書類を接受）

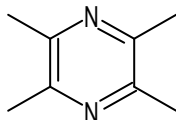
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

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：C₈H₁₂N₂

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 0～10,000 µg/plate で陰性であった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、1,150 µg/ml で陰性であった²⁾。

(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 50 mg/kg 体重/日、雌 55 mg/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、55 mg/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³⁾。本試験の結果から無毒性量 (NOAEL) は 50 mg/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 19 µg 及び 8 µg⁴⁾。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⁵⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 8 µg から 19 µg 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 54 倍との報告もある⁶⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験成績の NOAEL 50 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (8 ~ 19 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 ~ 0.00038 mg/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⁷⁾、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⁸⁾。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^{9),10)}。

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¹¹⁾。

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。想定される推定摂取量 (8 ~ 19 µg/ヒト/日) は、クラス II の摂取許容量 (540 µg/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⁴⁾。

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1,000を大幅に上回り、かつ想定される推定摂取量（8～19 µg/人/日）がクラスⅡの摂取許容量（540 µg/ヒト/日）を越えていない。

10．その他

薬理作用から本物質の添加物としての使用について疑問を呈する論文¹²⁾もあったが、香料としての使用において考えられる濃度よりも論文の実験条件は高い濃度であり、香料として使う限りにおいては問題はないと考えられた。

11．評価結果

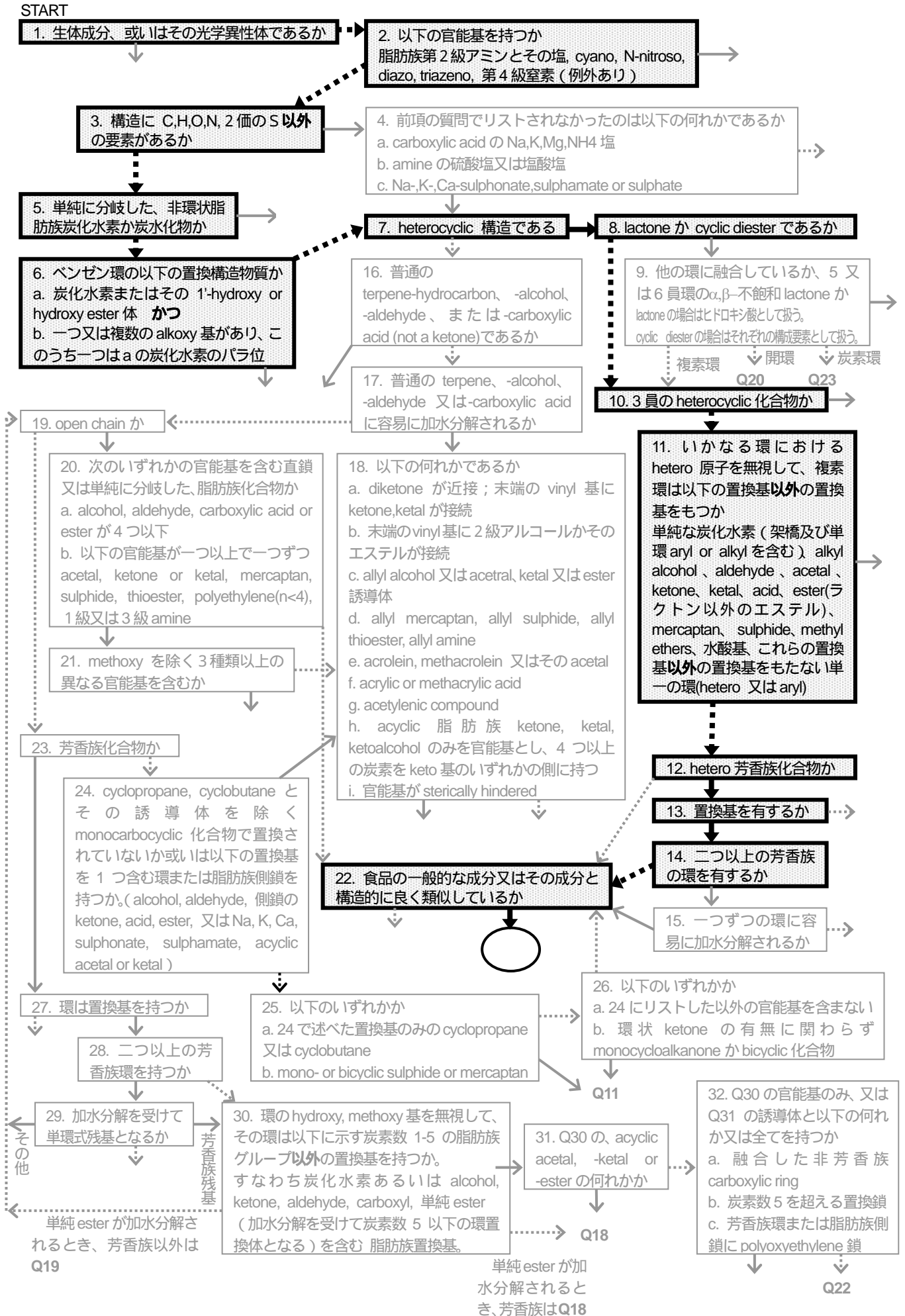
2,3,5,6-テトラメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

【引用文献】

- 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) Heck JD, Vollmuth TA, Cifone MA, Jagannath DR, Myhr B, Curren RD. An evaluation of food flavoring ingredients in a genetic toxicity screening battery. *The Toxicologist*. (1989) 9: 257.
- 3) Oser BL. 90-Day feeding study with 2,3,5,6-tetramethyl pyrazine in rats. Unpublished report. (1969).
- 4) 第57回 JECFA WHO Food Additives Series 48.(draft : unpublished)
- 5) 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
- 6) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 7) Ye Y, Wang S, Jiang J. Studies on the metabolites of tetramethylpyrazine in human urine. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* (1996) 18: 288-291.
- 8) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 9) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 176: 411-434.
- 10) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.
- 11) アルキルピラジン類の構造クラス
- 12) Grisold M, Koppel H, Gasser R. First description of the effect of a non-sulfonylurea compound, tetramethylpyrazine, on coronary response to desoxyglucose-induced ischemia. *Acta. Med. Austriaca.* (1998) 25: 16-20.

香料構造クラス分類 (2,3,5,6-テトラメチルピラジン)

YES : → , NO :→



2,3,5,6-テトラメチルジメチルピラジンに係る食品健康影響評価について

審議の経緯

平成 15年 11月 21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、関係書類を接受
平成 15年 11月 27日	第 21回食品安全委員会 (要望事項説明)
平成 16年 3月 3日	第 5回添加物専門調査会
平成 16年 4月 1日	第 39回食品安全委員会 (報告)
平成 16年 4月 1日から4月 28日	国民からの意見聴取
平成 16年 5月 20日	第 9回添加物専門調査会に意見聴取結果の報告 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座 長	福島昭治
座長代理	山添 康
	井上和秀
	今井田克己
	江馬 眞
	大野泰雄
	西川秋佳
	林 眞
	三森国敏
	吉池信男

2,3,5,6-テトラメチルピラジンの食品健康影響評価に関する
審議結果についての御意見・情報の募集結果について

- 1．実施期間 平成16年4月1日～平成16年4月28日
- 2．提出方法 インターネット、ファックス、郵送
- 3．提出状況 1通
- 4．御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>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上で、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。</p>	<p>食品安全委員会では、科学的に食品健康影響評価を実施しています。</p> <p>当委員会の審議結果を受け、リスク管理機関である厚生労働省が食品添加物の指定、規格・基準の設定等について検討を行い、適切な措置を行うこととなります。</p> <p>頂いた御意見は、リスク管理に関する御意見であり、担当のリスク管理機関である厚生労働省に転達いたします。</p>