

2,3,5-トリ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-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る¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、キャンディー等、様々な加工食品において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。今般香料の成分として、2,3,5-トリ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 16 年 11 月 5 日、関係書類を接受）。

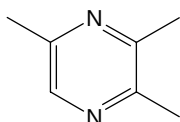
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3．名称等

名称：2,3,5-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

4．安全性

(1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験（TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2uvrA、最高用量 5,000 µg/plate²⁾及び TA98, TA100, TA102、最高用量 97.7 mg/plate³⁾）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった。

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

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 15 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、18 mg/kg 体重/日）

において、死亡は認められず、摂餌量、血液学的・血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理学的検査では対照群との差は認められなかった⁵⁾。無毒性量（NOAEL）は 18 mg/kg 体重/日とされている。

(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当りの推定摂取量は、それぞれ 46 µg 及び 120 µg⁶⁾。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⁷⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 46 から 120 µg の範囲にあると想定される。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 65 倍であるとの報告もある⁸⁾。

6．安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 18 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（46～120 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（0.00092～0.0024 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 7,500～19,565 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である⁹⁾。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^{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 100 mg/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⁾。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、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 に分類される¹²⁾。

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 に分類されている。想定される推定摂取量（46～120 µg/ヒト/日）は、クラス の摂取許容値（540 µg/ヒト/日）

を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている⁶⁾。

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 Ⅲ 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、安全マージン (7,500 ~ 19,565) は 90 日反復投与試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を上回り、かつ想定される推定摂取量 (46 ~ 120 µg/ヒト/日) はクラス Ⅲ の摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

【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) 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 HU, Wolleb U, Loliger JC, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd Chem. Toxicol.* (1989) 27: 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 BL. 90-Day feeding study with 2,3,5-trimethyl pyrazine in rats. Unpublished report (1969).
- 6) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 10) 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) 180: 411-434.
- 11) 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.
- 12) アルキルピラジン類の構造クラス

YES : $\longrightarrow$, NO : $\cdots\cdots\longrightarrow$

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか

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)

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

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素が炭水化物か

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

7. heterocyclic 構造である

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 -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。
↓ 複素環 Q20 ↓ 開環 ↓ 炭素環 Q23

10. 3 員の heterocyclic 化合物か

11. いくつもの環における 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)

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか

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

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde、または -carboxylic acid (not a ketone) であるか

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 acetal, 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

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

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

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
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan

26. 以下のいずれか
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

27. 環は置換基を持つか

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状残基となるか

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。

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

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

Q19 単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は

Q18 単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は

Q11

Q22