

(案)

## 添加物評価書

# 2,3-ジメチルピラジン

2008年4月

食品安全委員会添加物専門調査会

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	2
○食品安全委員会委員名簿 .....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 .....	2
○要 約 .....	3
I. 評価対象品目の概要 .....	4
1. 用途 .....	4
2. 化学名 .....	4
3. 分子式 .....	4
4. 分子量 .....	4
5. 構造式 .....	4
6. 評価要請の経緯 .....	4
II. 安全性に係る知見の概要 .....	5
1. 反復投与毒性 .....	5
2. 発がん性 .....	5
3. 遺伝毒性 .....	5
4. その他 .....	5
5. 摂取量の推定 .....	5
6. 安全マージンの算出 .....	6
7. 構造クラスに基づく評価 .....	6
8. JECFAにおける評価 .....	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 .....	6
<別紙：香料構造クラス分類（2,3-ジメチルピラジン）> .....	7
<参照> .....	8

1 <審議の経緯>

2 2008年2月8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  
3 いて要請（厚生労働省発食安第0207001号）、関係書類の接  
4 受

5 2008年2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2008年4月15日 第57回添加物専門調査会

7

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2007年4月1日から)

見上 彪（委員長）

小泉 直子（委員長代理）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

本間 清一

10

11 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2007年10月1日から)

福島 昭治（座長）

山添 康（座長代理）

石塚 真由美

井上 和秀

今井田 克己

梅村 隆志

江馬 眞

久保田 紀久枝

頭金 正博

中江 大

中島 恵美

林 眞

三森 国敏

吉池 信男

12

13

14

15

16

17

18

19

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

## 要 約

食品の香料に使用される添加物「2,3-ジメチルピラジン」(CAS 番号 : 5910-89-4) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。 評価に供した試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 化学名 (参照 1、2)

6 和名 : 2,3-ジメチルピラジン

7 英名 : 2,3-Dimethylpyrazine

8 CAS 番号 : 5910-89-4

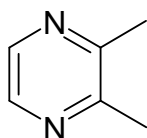
10 3. 分子式 (参照 2)

11  $C_6H_8N_2$

13 4. 分子量 (参照 2)

14 108.14

16 5. 構造式 (参照 2)



18  
19 6. 評価要請の経緯

20 2,3-ジメチルピラジンは、生落花生、緑茶等の食品中に天然に存在するほか牛  
21 肉、豚肉、エビ、ポテト等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ等の焙煎により生  
22 成する成分である (参照 1)。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、  
23 肉製品等の様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加  
24 されている (参照 2)。

25 厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承  
26 事項に従い、①FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (JECFA) で国際的に安全  
27 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米国及び欧  
28 州連合 (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  
29 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  
30 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-  
31 ジ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  
32 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。

33 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  
34 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  
35 の方法について」に基づき資料の整理が行われている。(参照 a)

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

### 2 1. 反復投与毒性

3 5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）への強制経口投与による 90 日間反復  
4 投与毒性試験（0、0.32、3.2、32 mg/kg 体重/日）において、雌雄の 32 mg/kg 体  
5 重/日投与群の剖検で腺胃の暗赤色巣が、病理組織学的検査で大腸（結腸）の粘膜  
6 の過形成がみられたが、これら以外の変化は、いずれの投与群においても認めら  
7 れなかった。この結果より、無毒性量（NOAEL）は、3.2 mg/kg 体重/日 と考え  
8 られた。（参照 6）

### 9 2. 発がん性

10 発がん性を示唆するような知見は見当たらず、国際機関（International Agency  
11 for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S.  
12 Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program  
13 (NTP)) でも、発がん性の評価はされていない。

### 14 3. 遺伝毒性

15 細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であっ  
16 た。（参照 3）

17 チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験では  
18 陰性であった。（参照 5）

19 以上の結果から、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないも  
20 のと考えられた。

21 表 遺伝毒性試験概要

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
22 23 24	<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 [1989 年]	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98、 TA100、TA102 株)	9 nmol~0.9 mmol /plate (+/-S9 : 973 ng~97.3 mg/plate)	陰性	3
	染色体異常試験 [2004 年]	チャイニーズ・ハムス ター培養細胞（CHO 細 胞）	0.14、0.28、0.55、 1.1 µg/mL (+/-S9 : 6 時間、-S9 : 24 時間)	陰性	5

### 25 4. その他

26 3 週齢の Wistar ラット（各群雄 5~7 匹）への皮下投与による 2 週間の試験（0、  
27 10、30、70、100 mg/kg 体重/日）において、生殖器もしくは副生殖器への影響  
28 はみられなかった。（参照 7）

### 29 5. 摂取量の推定

30 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  
31 する JECFA の PCTT(PerCapita intake Times Ten)法による 1995 年の米国及び  
32 欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 4 µg、16 µg（参照 8）と  
33  
34

1 なる。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  
2 れている香料物質のわ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  
3 (参照 9)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 4 µg から 16 µg の範囲に  
4 なる推定される。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  
5 質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 280 倍であると報告されている(参  
6 照 10)。

## 7 8 **6. 安全マージンの算出**

9 90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 3.2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂  
10 取量 (4~16 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  
11 定摂取量 (0.00008~0.00032 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 10,000  
12 ~40,000 が得られる。

## 13 14 **7. 構造クラスに基づく評価**

15 本物質は構造クラス II に分類される。ピラジン誘導体に分類される食品成分で  
16 あり、ピラジン環の 2 位及びそれに隣接する 3 位にメチル基が置換しており、立  
17 体障害が生じることから、主にピラジン環の水酸化が進行するが、同時に一部メ  
18 チル基の酸化も進行するので、水酸化されたヒドロキシピラジン、ピラジンカル  
19 ボン酸として排泄される。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、  
20 上述の両方の代謝経路が存在し、雄の Wistar ラットへの 100mg/kg 体重投与で  
21 24 時間以内に代謝産物の 50%以上が排泄される。(参照 a、8、11、12)

## 22 23 **8. JECFA における評価**

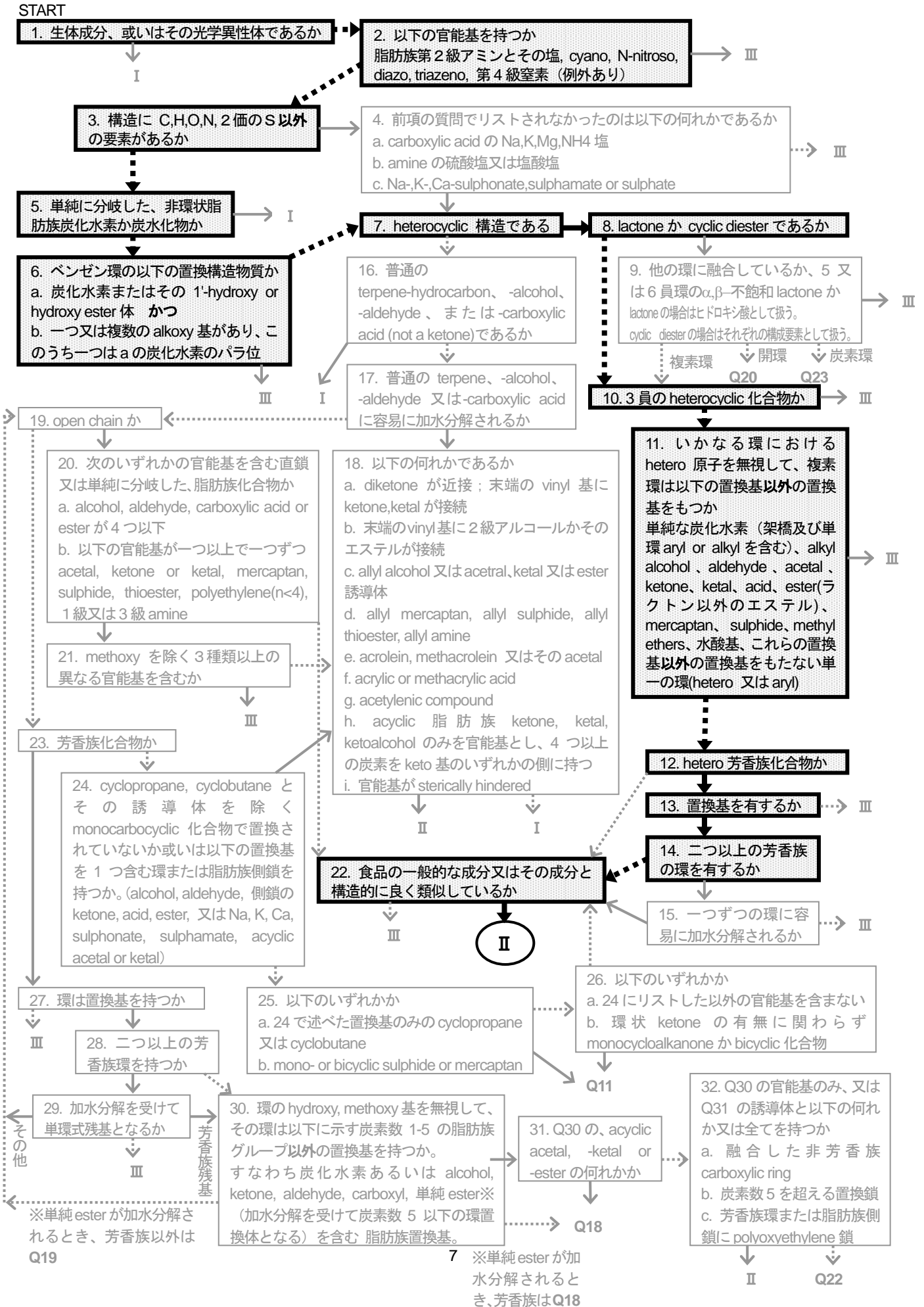
24 JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、想定され  
25 る推定摂取量 (4~16 µg /ヒト/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日)  
26 を下回るため、香料としての安全性の問題はないとしている。(参照 8)

## 27 28 **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」(参照 a)に基 29 づく評価**

30 本物質は生体にとって特段問題となる毒性はないと考えられる。また、クラス  
31 II に分類され、安全マージン (10,000~40,000) は 90 日間反復投与毒性試験の  
32 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 (4~  
33 16 µg /ヒト/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回る。

# 香料構造クラス分類 (2,3-ジメチルピラジン)

YES : —→ , NO : .....→





- 1 <参照>
- 2 1 TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7<sup>th</sup>.ed.  
3 Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 4 2 RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005) Material Information on  
5 2,3-Dimethylpyrazine (未公表)
- 6 3 Aeschbacher, U. W., et. al., (1989), Contribution of coffee aroma constituents  
7 to the mutagenicity of coffee, *Fd. Chem. Toxicol.* 27(4), 227-232
- 8 4 Lee H., et. al., (1994), Genotoxicity of 1,3-dithian and 1,4-dithiane in the  
9 CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test, *Mutation Research*  
10 321:213-218
- 11 5 2,3-ジメチルピラジンのチャイニーズハムスターを用いる染色体異常試験  
12 (2005) (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)
- 13 6 2,3-ジメチルピラジンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (2005)  
14 (株)ボゾリサーチセンター (厚生労働省委託試験)
- 15 7 Yamada K. et al., (1993) Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive  
16 and accessory reproductive organs in male rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 16(2),  
17 203–206.
- 18 8 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives  
19 and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
- 20 9 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  
21 態調査」、日本香料工業会
- 22 10 Adams T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine  
23 derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* 40, 429-451.
- 24 11 Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine  
25 derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, 5(7), 389-399.
- 26 12 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)
- 27 a 香料安全性評価法検討会. 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法に  
28 ついて (最終報告・再訂正版) . 平成 15 年 11 月 4 日