

(案)

## 添加物評価書

# 2,5-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 .....	6
5. 摂取量の推定 .....	6
6. 安全マージンの算出 .....	7
7. 構造クラスに基づく評価 .....	7
8. JECFAにおける評価 .....	7
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 .....	7
<別紙：香料構造クラス分類（2,5-ジメチルピラジン）> .....	8
<参照> .....	9

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「2,5-ジメチルピラジン」(CAS 番号 : 123-32-0) 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）

6 和名：2,5-ジメチルピラジン

7 英名：2,5-Dimethylpyrazine

8 CAS 番号：123-32-0

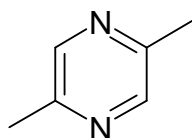
10 3. 分子式（参照 2）

11  $C_6H_8N_2$

13 4. 分子量（参照 2）

14 108.14

16 5. 構造式（参照 2）



19 6. 評価要請の経緯

20 2,5-ジメチルピラジンは、アスパラガス、生落花生、緑茶等の食品中に天然に  
21 存在するほか牛肉、豚肉、エビ、ポテト等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ等  
22 の焙煎により生成する成分である（参照 1）。欧米では、焼き菓子、アイスクリー  
23 ム、清涼飲料、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  
24 せるために添加されている（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、2,5-  
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雄 90 日間、  
4 雌 91 日間の反復投与毒性試験（0、0.44、4.4、44 mg/kg 体重/日）において、  
5 すべての投与群の一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液  
6 生化学的検査、尿検査、眼科的検査、臓器重量測定、病理解剖検査及び病理組織  
7 学的検査において、明らかな毒性変化は認められなかった。この結果より、無毒  
8 性量（NOAEL）は、44 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 7）

### 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、5）

17 酵母を用いた分裂組換え及び突然変異誘発試験では、高用量において陽性の結  
18 果が散見されたが、非常に高い用量での反応であり、毒性学的に意義のあるもの  
19 とは考えられなかった。（参照 5）

20 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  
21 陰性であった。（参照 5）

22 9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）を用いた *in vivo* 骨髄小核試験では、陰性  
23 であった。（参照 6）

24 以上の結果から、本物質には生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考  
25 えられた。

26 表 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [1989 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA102 株)	9.0 nmol~0.9mmol /plate ( +/-S9 : 973 ng ~97.3 mg/plate)	陰性	3
	復帰突然変異試験 [1980 年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1537 株)	0、12.5、25、50、 100、200 mg/plate ( +/-S9)	陰性	5
	分裂組換え及び突 然変異誘発試験 [1980 年]	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D5 株)	0、16.9、33.8、67.5、 135 mg/mL	*	5

<i>in vitro</i> (続き)	染色体異常試験 [1980年]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHO 細胞)	2.5、5、10、20、25、40 mg/mL (+/-S9:3時間)	**	5
<i>in vivo</i>	骨髄小核試験 [2004年、GLP]	ICR マウス	0、250、500、1000 mg/kg 体重/日 (24時間間隔で2回強制経口投与)	陰性	6

1 \* 突然変異の誘発が高用量において散見されたが、非常に高い用量での反応であり、毒性  
2 学的に意義のあるものとは考えられない。

3 \*\* 40 mg/mL で +/- S9 共に陽性。

4

#### 5 4. その他

6 皮下投与による生殖器への影響について以下の報告がある。

7

8 3週齢から7週齢の Wistar ラット (各群雌 6~10匹) へ膈開口がみられるま  
9 で一日1回 100 mg/kg 体重/日 を皮下投与する試験において、子宮重量は有意  
10 に減少したが、卵巣及びエストラジオールの血清濃度は影響を受けなかった。ま  
11 た、一日2回本物質を2日及び4日間の前処理群でエストラジオールの注入後卵  
12 巣切除ラットに通常観察される子宮の重量の増加が阻害され、子宮による <sup>3</sup>H 標  
13 識エストラジオールの取り込みが有意に減少した。(参照 8)

14 4週齢及び6週齢の Wistar ラット (各群雄 5匹) への皮下投与による2週間  
15 の試験 (4週齢の群 10、30、70、100、300 mg/kg 体重/日、6週齢の群 100 及  
16 び 300 mg/kg 体重/日) において、生後4週の群では、70 mg/kg 体重/日を超え  
17 る用量では、前立腺のスペルミジン濃度及び血漿中のテストステロンの減少が、  
18 更に、100 mg/kg 体重/日を超える用量では、前立腺のスペルミン濃度及び酸性  
19 フォスファターゼについても減少が認められたが、生後6週の群にはみられなか  
20 った。(参照 9)

21 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、  
22 10、30、70、100 mg/kg 体重/日) において、70 及び 100 mg/kg 体重/日投与群  
23 において投与後、前立腺及び精囊の重量が、100 mg/kg 体重/日 投与群において  
24 テストステロンの血漿中濃度、前立腺の酸性フォスファターゼ活性、精囊の果糖  
25 含有量が、それぞれ減少した。精巣重量及び精巣中の酸性フォスファターゼ活性、  
26 副睾丸中の精子数には、変化がなかった。(参照 10)

27

28 いずれも経口投与による試験成績ではないことから、NOAEL の設定根拠には  
29 用いなかった。

30

#### 31 5. 摂取量の推定

32 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  
33 する JECFA の PCTT(PerCapita intake Times Ten)法による 1995年の米国およ  
34 び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 8、22 µg となる(参照

1 11)。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 12)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 8 µg から 22 µg の範囲  
4 になると推定される。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  
5 物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 630 倍であると報告されている  
6 (参照 13)。

## 7 8 **6. 安全マージンの算出**

9 90 日間反復毒性投与試験の NOAEL 44 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取  
10 量 (8~22 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  
11 摂取量 (0.00016~0.00044 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000~  
12 275,000 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、メチル基がピラジン環の 2 及び 5 位に置換していることから、メチル基が  
17 酸化されてピラジンカルボン酸を生成し、排泄されるが、一部はその後グリシン  
18 抱合されて排泄される。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、雄  
19 の Wistar ラットへの 100mg/kg 体重投与で 24 時間以内に代謝代謝物のほとんど  
20 が排泄される。(参照 a、11、14、15)

## 21 22 **8. JECFA における評価**

23 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、推定摂取  
24 量 (8~22 µg /ヒト/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回る  
25 ため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 11)

## 26 27 **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 28 づく評価**

29 本物質は生体内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  
30 ス II に分類され、安全マージン (100,000~275,000) は 90 日間反復投与毒性試  
31 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 (8  
32 ~22 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。  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43





- 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 2,5-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 Stich, H. F., et. al., (1980), Mutagenic activity of pyrazine derivatives : a  
12 comparative study with Salmonella typhimurium, Saccharomyces cerevisiae  
13 and Chinese hamster ovary cells., *Fd. Cosmet.. Toxicol.* 18, 581-584  
14 6 2,5-ジメチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2005) (財)食品薬品安全セン  
15 ター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)  
16 7 2,5-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)  
17 (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)  
18 8 Yamada K. et al., (1992) Effects of 2,5-dimethylpyrazine on reproductive and  
19 accessory reproductive organs in female rats. *Res. Commun. Chem. Pathol.*  
20 *Pharmacol.*, 75(1), 99-107.  
21 9 Yamada K. et al., (1994) Effects of 2,5-dimethylpyrazine on plasma  
22 testosterone and polyamines- and acid phosphatase-levels in the rat  
23 prostate., *Biol. Pharm Bull.* 17(5)730-731  
24 10 Yamada K. et al., (1993) Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive  
25 and accessory reproductive organs in male rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 16(2),  
26 203-206.  
27 11 WHO Food Additives Series 48. Safety Evaluation of Certain Food Additives  
28 and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)  
29 12 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  
30 態調査」、日本香料工業会  
31 13 Adams T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine  
32 derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* 40, 429-451.  
33 14 Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine  
34 derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, 5(7), 389-399.  
35 15 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)  
36 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  
37 ついて (最終報告・再訂正版) . 平成 15 年 11 月 4 日  
38