

(案)

## 添加物評価書

# 2,6-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 .....	6
7. 構造クラスに基づく評価 .....	6
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（2,6-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

## 要 約

食品の香料に使用される添加物「2,6-ジメチルピラジン」(CAS 番号 : 108-50-9) 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：2,6-ジメチルピラジン

7 英名：2,6-Dimethylpyrazine

8 CAS 番号：108-50-9

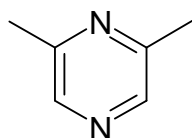
### 10 3. 分子式（参照 2）

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 2,6-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、2,6-  
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、0.04、0.4、4 mg/kg 体重/日）において、雄4 mg/kg 体重/日  
5 投与群の1例で一般状態等の悪化が見られたため、83日目に屠殺して病理学的検  
6 査を行った結果、悪性リンパ腫が認められたが、1例のみの変化であることから  
7 被検物質の影響によるものではないと判断された。それ以外のすべての投与群の  
8 一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿  
9 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学的検査において、  
10 毒性変化は認められなかった。

11 この結果より、無毒性量（NOAEL）は、4 mg/kg 体重/日と考えられる。（参  
12 照7）

### 14 2. 発がん性

15 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  
16 for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S.  
17 Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program  
18 (NTP))でも、発がん性の評価はされていない。

### 20 3. 遺伝毒性

21 細菌を用いた復帰突然変異試験では、一部代謝活性非存在下で陽性であった。  
22 （参照3～5）

23 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  
24 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  
25 とは考えられなかった。（参照5）

26 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  
27 陰性であった。（参照5）

28 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  
29 であった。（参照6）

30 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  
31 えられた。

32 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)	5 nmol ~ 0.5mmol /plate (+/-S9 : 541 ng ~ 54.1 mg/plate)	陰性	3
	復帰突然変異試験 [1994年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100株)	0.8、4、20、100 µmol/plate (+/-S9 : 86.4、432、 2,160、10,800 µg/plate)	TA98の-S9mix で陽性	4

<i>in vitro</i> (続き)	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	陰性	5
	分裂組換え及び突 然変異誘発試験 [1980年]	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> (D5株)	0、3.3、7.5、15、 33.8 mg/mL	*	5
	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 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 \*\* 10 mg/mL で +/-S9 共に陽性。

4

#### 5 4. その他

6 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、  
7 10、30、70、100 mg/kg 体重/日)において、100 mg/kg 体重/日投与群で精囊重  
8 量が有意に減少した。(参照 8)

9

10 本試験は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  
11 用いなかった。

12

#### 13 5. 摂取量の推定

14 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  
15 する JECFA の PCTT(PerCapita intake Times Ten)法による 1995 年の米国およ  
16 び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、2 µg(参照 9)となる。正確には認  
17 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  
18 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(参照 10)、わが国  
19 での本物質の推定摂取量は、おおよそ 2 µg になると推定される。なお、米国では  
20 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  
21 本物質の 2,600 倍であると報告されている(参照 11)。

22

#### 23 6. 安全マージンの算出

24 90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取  
25 量 (2 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  
26 量 (0.00004 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000 が得られる。

27

#### 28 7. 構造クラスに基づく評価

29 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  
30 あり、メチル基がピラジン環の 2 位及び 6 位に置換していることから、メチル基

1 が酸化されてピラジンカルボン酸を生成し、排泄される。本物質及びその推定代  
2 謝産物は生体成分ではないが、雄の Wistar ラットへの 100mg/kg 体重投与で 24  
3 時間以内に代謝代謝物のほとんどが排泄される。(参照 a、9、12、13)

#### 4 5 **8. JECFA における評価**

6 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  
7 量 (2 µg /ヒト/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を下回るため、  
8 香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 9)

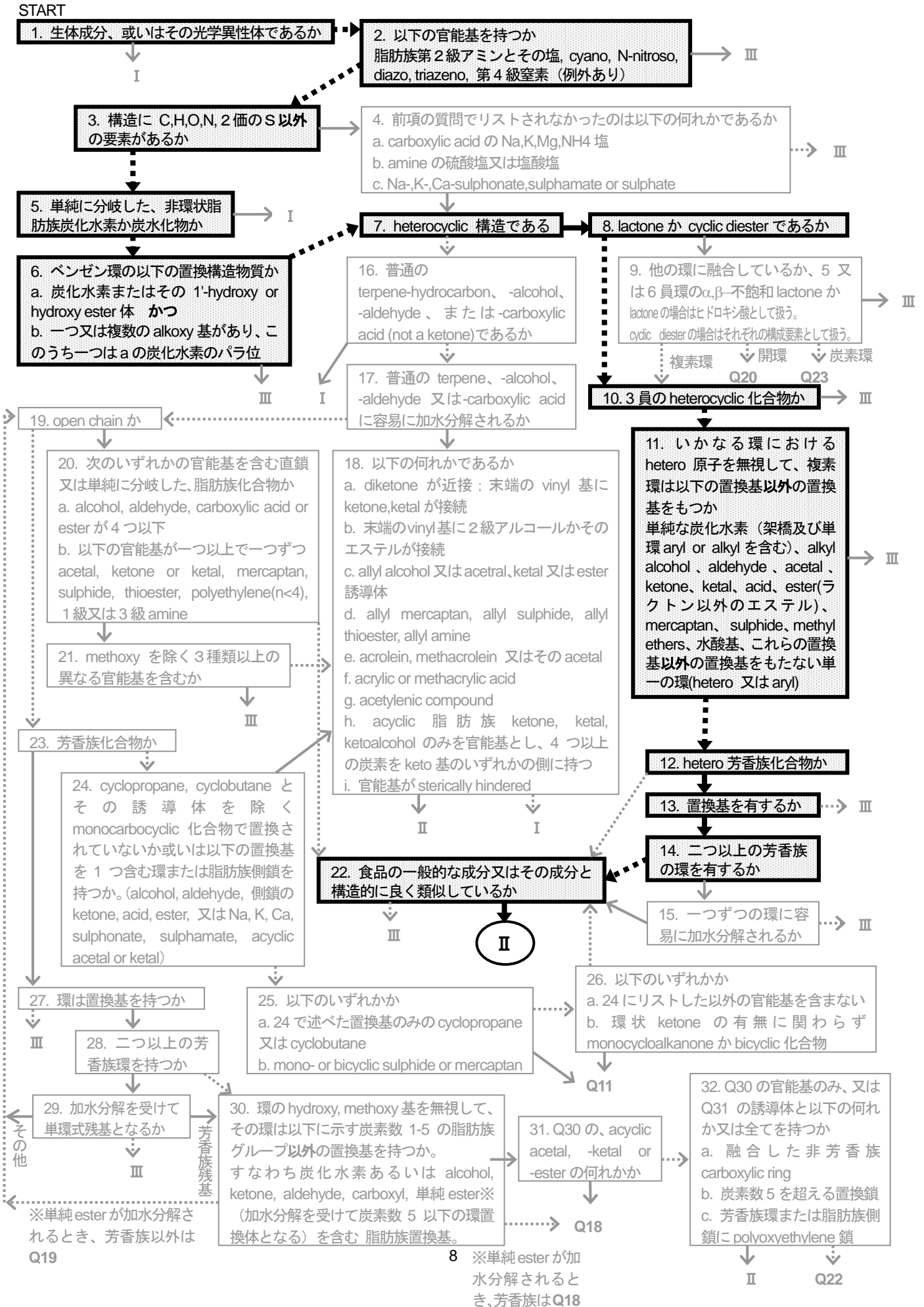
#### 9 10 **9. 「国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法」(参照 a)に基 11 づく評価**

12 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  
13 ス II に分類され、安全マージン (100,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切な  
14 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 (2 µg /ヒト/  
15 日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回る。  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46



# 香料構造クラス分類 (2,6-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 2,6-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 2,6-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 2,6-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)化学物質評価研究機構 (厚生労働省委託試験)
- 18 8 Yamada K. et al., (1993) Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive  
19 and accessory reproductive organs in male rats. *Biol. Pharm. Bull.*, **16**(2),  
20 203-206.
- 21 9 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives  
22 and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
- 23 10 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  
24 態調査」、日本香料工業会
- 25 11 Adams T. B. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine  
26 derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* **40**, 429-451.
- 27 12 Hawksworth, G. et.al. (1975) Metabolism in the rat of some pyrazine  
28 derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, **5**(7), 389-399.
- 29 13 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)
- 30 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  
31 ついて (最終報告・再訂正版) . 平成 15 年 11 月 4 日