

2-エチルピラジンの概要

1. はじめに

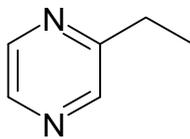
2-エチルピラジンは、ナッツあるいはココア様の香気を有し、アスパラガス、生落花生等、食品中に天然に存在し、また牛肉、エビ、ポテト等の加熱調理および、コーヒー、カカオ等の焙煎により生成する成分である¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：2-エチルピラジン

英名：2-Ethylpyrazine、Ethylpyrazine

構造式：



化学式：C₆H₈N₂

分子量：108.14

CAS 番号：13925-00-3

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験の結果、National Library of Medicine (NLM：PubMed、TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFA モノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 反復投与毒性

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 日間の反復投与毒性試験 (0、0.12、1.2、12 mg/kg 体重/日) で、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学的検査において、毒性変化は認められなかった³⁾。

この結果から、無毒性量 (NOAEL) は、12 mg/kg 体重/日と考えられる。

(2) 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program

(NTP))でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌を用いた複数の復帰突然変異試験で、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{4,5)}。

酵母を用いた分裂組換え及び突然変異誘発試験(最高濃度 33.8 mg/mL)で、分裂遺伝子組換えは陽性であったが、分裂交差は検出されなかった⁵⁾。

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(最高濃度 5 mg/mL)の結果は、代謝活性化系の存在、非存在下のいずれも陽性であった⁵⁾。

9週齢のICRマウス(各群雄各5匹)への強制経口投与による骨髄小核試験(最高用量 1,000 mg/kg 体重/日×2)の結果は陰性であった⁶⁾。

以上の結果から、*in vitro*の遺伝毒性試験の一部で陽性の結果が報告されているが、十分高用量まで試験された*in vivo*の小核試験では陰性であることを考慮して総合的に判断すると、本物質は少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

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)	0、0.97~97,000µg/plate (+/-S9)	陰性	4
	復帰突然変異試験 [1980年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537株)	0、6.3、12.5、25、50、100mg/plate (+/-S9) (但しTA1537は最高用量50mg/plateまで)	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、8.5、16.9、33.8mg/mL	陽性	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)	0、2.5、5mg/mL (3時間処理、+/-S9)	陽性	5
<i>In vivo</i>	骨髄小核試験 [2005年、GLP]	9週齢 Crj:CD-1 (ICR)マウス (各群雄各5匹)	0、250、500、1000 mg/kg 体重/日、2日間、水溶液、強制経口投与	陰性	6

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在及び非存在下

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関しては、これを疑わせる報告は見当たらず

ない。

4. 摂取量の推定

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する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法ⁱ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あたりの推定摂取量はそれぞれ 6 μ g 及び 3 μ g⁷⁾となる。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、これまでの調査から香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度である⁸⁾ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 3~6 μ g/ヒト/日の範囲になると推定される。

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 493 倍ⁱⁱとの米国での報告がある^{7),9)}。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 4 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (3~6 μ g/ヒト/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.00006~0.00012 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000~200,000 が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラス II に分類される^{7),11),12)}。ピラジン誘導体に分類される食品成分である。また、本物質は、エチル基がピラジン環に置換していることから、本物質を含むアルキル基 (炭素数 2 以上) 置換ピラジン類は、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクローム P-450 触媒によると考えられる酸化により、2 級アルコールに代謝される⁷⁾。2 級アルコールはさらに酸化されてケトンになるが、シトプラスミックカルボニル還元酵素により対応する 2 級アルコールに還元される⁷⁾。また、側鎖の酸化に加えて、ピラジン環が水酸化される⁷⁾。

本物質は、そのままあるいは 2 級アルコール体又は環の水酸化体としてグルクロン酸抱合されたのち排泄される⁷⁾。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、効率の良い代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆される⁷⁾。

7. 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、推定摂取量 (3~6 μ g /ヒト/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 μ g /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している⁷⁾。

ⁱ [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。1995 年の年間使用量は米国が 44kg、欧州が 18kg、人口は米国が 2.6 億人、欧州が 3.2 億人、報告率は米国が 0.8、欧州が 0.6 とすると、推定摂取量は 5.795…、2.568…(μ g/ヒト/日) となる。

ⁱⁱ 米国での 1987 年の調査によれば使用量は 0.1kg/年で、本物質の推定摂取量は、食品香料として意図的に添加された量の 217,000 倍という報告がある¹⁰⁾。

8. 「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」¹²⁾に基づく評価

本物質は香料としての使用において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、構造クラスⅡに分類され、90日反復投与毒性試験に基づく安全マージン(100,000~200,000)が90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回ること、本物質の想定される推定摂取量(3~6µg/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540µg/ヒト/日)を下回る。

引用文献

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen., C.A. Visscher., H.Maarse., L.C.Willemsens and M.H.Boelens. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005), Material Information on 2-Ethylpyrazine (未公表)
- 3) エ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) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 4) H.U. Aeschbacher., U.Wolleb., J. Loliger., J.C.Spadone and R.Liardon (1989), Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee, *Fd. Chem. Toxicol.* **27**(4), 227-232
- 5) Stich, H. F., W. Stich and M.P. Rosin. (1980), Mutagenic activity of pyrazine derivatives: a comparative study with *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* and Chinese hamster ovary cells., *Fd. Cosmet.. Toxicol.* **18**, 581-584
- 6) エチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2005) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 7) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
参考 ; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 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) Adams T. B., J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, I. C. Munro, P. M. et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* **40**, 429-451.
- 10) Stofberg J. and Grundschober F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* **12**(4), 27-56.
- 11) アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)

12) 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ついて（最終報告・再訂正版）．平成 15 年 11 月 4 日

No.	項目	内容
(1)	名称	エチルピラジン
	一般的名称	Etylpyrazine
	化学名	2-Etylpyrazine
	CAS番号	13925-00-3
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1972年のGRAS 5 に公表された ¹⁾ 。 2001年、第57回JECFA会議にてピラジン誘導体のグループとして評価され、本物質はクラスⅡに分類され、クラスⅡの閾値以下であったためステップA3で安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	762
(3)	外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
	FEMA GRAS番号	3281
	CoE番号	2213
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.022
	使用量データ	44kg(米国)、18kg(EU) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はピーナッツ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際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。
	天然での存在	糖およびアミノ酸を含有する食品の加熱により容易に生成する物質。焼き菓子、ココア、コーヒー、肉製品、ピーナッツ、ナッツ類、ポテト製品、ビール、ウイスキー、茶、大豆、米、ローストしたココナッツ、トルティア、エビ、伊勢エビなどに顕著に認められている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	清涼飲料、アイスクリーム、シリアル、ゼリー & プリン、グレービーソース、ソフトキャンディ、焼き菓子、肉製品、乳製品、スープなどに各10ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology.(1972) Vol. 26, No. 5, pp35-42. 2) Evaluation of certain food additives and contaminants (Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series. 3) RIFM-FEMA Database 4) TNO(1996) Volatile Compounds in Food. Edited by L. M. Nijssen et al. 7th Ed. Index of Compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.