

(案)

## 添加物評価書

# 2-エチルピラジン

2008年9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わ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-エチルピラジン）> .....	7
<参照> .....	8

1 <審議の経緯>

2 2008年5月26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0522006号）、関係書類の接  
4 受

5 2008年5月29日 第240回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2008年9月29日 第62回添加物専門調査会

7

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

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

12 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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

13 <参考人>

14 森田 明美

15

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-エチルピラジン」(CAS 番号 : 13925-00-3) 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-エチルピラジン

7 英名：2-Ethylpyrazine、Ethylpyrazine

8 CAS 番号：13925-00-3

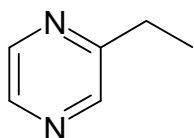
10 3. 分子式 (参照 2)

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-エチルピラジンは、アスパラガス、生落花生、緑茶等の食品中に天然に存在  
21 するほか牛肉、ポテト等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ、ピーナッツ等の焙  
22 煎により生成する成分である (参照 1)。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、  
23 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、風味を向上させる  
24 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-  
31 エ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  
32 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 12)

## II. 安全性に係る知見の概要

### 1. 反復投与毒性

雌雄の5週齢のSDラット（各群各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）では、全ての投与群において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。この結果より、NOAELは12 mg/kg 体重/日と算出された。（参照3）

### 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)）による発がん性評価も行われていない。

### 3. 遺伝毒性

遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験を以下にまとめた。

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度0.9 mmol/plate（97.3 mg/plate））では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照4）

細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度100 mg/plate（但しTA1537は最高用量50 mg/plateまで））では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照5）

9週齢のICRマウス（各群雄5匹）を用いてGLP下で行われた*in vivo*骨髄小核試験（最高用量1,000 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与）では、陰性であった。（参照6）

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えられた。

### 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ない。

### 5. 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）法による1995年の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、3 µgとなる（参照7）。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わが国と欧米の推定摂取量が同程度であるとの情報があることから（参照10）、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ3から6 µgの範囲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

1 物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 490 倍であると報告されている  
2 (参照 7、9)。

#### 3 4 **6. 安全マージンの算出**

5 90 日間反復投与毒性試験の NOAEL 12 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取  
6 量 (3~6 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  
7 摂取量 (0.00006~0.00012 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000~  
8 200,000 が得られる。

#### 9 10 **7. 構造クラスに基づく評価**

11 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  
12 あり、ピラジン環の 2 位に置換しているエチル基がチトクロム P450 より酸化さ  
13 れ、2 級アルコールとなり、さらに酸化されてケトンになるが、シトプラスミッ  
14 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。また、側鎖  
15 の酸化に加えて、ピラジン環が水酸化され、そのままあるいは 2 級アルコール体  
16 又は環の水酸化体としてグリシン等により抱合された後排泄される。本物質及び  
17 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すると考えられ  
18 る。(参照 7、11、12)

#### 19 20 **8. JECFA における評価**

21 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  
22 る推定摂取量 (3~6 µg/人/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下  
23 回るため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 7)

#### 24 25 **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 12) に 26 基づく評価**

27 本物質には、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、「国  
28 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」により、クラス II に  
29 分類され、安全マージン (100,000~200,000) が 90 日間反復投与毒性試験の適  
30 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 (3~6 µg/  
31 人/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回る。





- 1 <参照>  
2 1 TNO Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7<sup>th</sup>.ed. Index of  
3 compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist. (1996)  
4 2 RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005) , Material Information on  
5 2-Ethylpyrazine (非公表)  
6 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 (株) 三菱化  
7 学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験) (2005)  
8 4 Aeschbacher, U. W., et al. Contribution of coffee aroma constituents to the  
9 mutagenicity of coffee, *Fd. Chem. Toxicol.* (1989) 27 (4) : 227-232  
10 5 Stich, H. F., et al. Mutagenic activity of pyrazine derivatives : a comparative  
11 study with *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* and Chinese  
12 hamster ovary cells., *Fd. Cosmet.. Toxicol.* (1980) 18 : 581-584  
13 6 エチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (財) 食品薬品安全センター 秦野  
14 研究所 (厚生労働省委託試験) (2005)  
15 7 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives  
16 and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)  
17 参考 ; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>  
18 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  
19 態調査」 日本香料工業会  
20 9 Adams T. B., J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, I. C. Munro,  
21 P. M. et al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as  
22 flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40 : 429-451.  
23 10 Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance  
24 of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12 (4) : 27-56.  
25 11 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)  
26 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  
27 ついて (最終報告・再訂正版) . (2003)  
28