

## 2-メチルピラジンの概要

## 1. はじめに

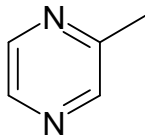
2-メチルピラジンは、ナッツあるいはココア様の香気を有し、アスパラガス、生落花生等、食品中に天然に存在し、また牛肉、エビ、ポテト等の加熱調理および、コーヒー、カカオ等の焙煎により生成する成分である<sup>1)</sup>。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている<sup>2)</sup>。

## 2. 名称等

名称：2-メチルピラジン

英名：2-Methylpyrazine、Methylpyrazine

構造式：



化学式：C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>

分子量：94.11

CAS 番号：109-08-0

## 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（雄90日間、雌91日間）の反復投与毒性試験（0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日）において、雄の40 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査において腎皮質の近位尿細管に好酸性小体の発現頻度がコントロール群に比較して有意に上昇し、雌の40 mg/kg 体重/日投与群の血液学的検査においてプロトロンビン時間がコントロール群と比較して有意に延長した。それ以外の投与群では特段の変化は認められなかった<sup>3)</sup>。

この結果から、無毒性量 (NOAEL) は、4 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<sup>4),5),6)</sup>。

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 67.5 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<sup>6)</sup>。

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 40 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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。

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、0.94～94,000µg/plate (+/-S9)	陰性	4
復帰突然変異試験 [1994 年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	不明。但し、最高用量は、いずれも 100 µmol/plate であるので本物質も同じ用量であるとする、9,400 µg/plate となる。	陰性	5
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)	陰性	6
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、33.8、67.5mg/mL	陽性	6
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、5、10、20、25、40mg/mL (3 時間処理、+/-S9)	高用量で陽性	6

<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	7
----------------	-----------------------	---------------------------------------	---	----	---

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<sup>i</sup>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7 $\mu$ g及び20 $\mu$ g<sup>8)</sup>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<sup>9)</sup>ことから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ7~20 $\mu$ 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2,290倍<sup>ii</sup>との米国での報告がある<sup>10),11)</sup>。

#### 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(7~20 $\mu$ 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(0.00014~0.0004 mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン10,000~29,000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<sup>8),13),14)</sup>。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、メチル基がピラジン環に置換していることから、メチル置換基が酸化されてピラジンカルボン酸を生成する<sup>8),12)</sup>。ピラジンカルボン酸はそのまま排泄されるが、一部はグリシンに抱合された後に排泄される<sup>8),12)</sup>。

本物質及びその推定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<sup>8)</sup>。

<sup>i</sup> [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51kg、欧州が139kg、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6.717…、19.83…( $\mu$ g/ヒト/日)となる。

<sup>ii</sup> 米国での1987年の調査によれば使用量は235kg/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487倍という報告がある<sup>9)</sup>。

## 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（7～20 $\mu\text{g}$  /ヒト/日）は、クラスⅡの摂取許容値（540 $\mu\text{g}$ /ヒト/日）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<sup>8)</sup>。

## 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」<sup>14)</sup>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（10,000～29,000）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 を上回ることで、本物質の想定される推定摂取量（7～20 $\mu\text{g}$ /ヒト/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 $\mu\text{g}$ /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.. 7<sup>th</sup>.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005), Material Information on 2-Methylpyrazine (未公表)
- 3) 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) (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)
- 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) Lee H., Shuh Shyuan Bian and Yi Ling Chen. (1994), Genotoxicity of 1,3-dithian and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test, *Mutation Research* **321**:213-218
- 6) 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
- 7) メチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2005) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 8) 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>
- 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態調査」、日本香料工業会

- 10) 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.
- 11) Stofberg J. and Grundschober F. (1987) Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perf. Flav.* **12**(4), 27-56.
- 12) Hawksworth, G. and Roland R. Scheline.(1975) Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, **5**(7), 389-399.
- 13) アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)
- 14) 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	2-メチルピラジン
	一般的名称	Methylpyrazine
	化学名	2-Methylpyrazine
	CAS番号	109-08-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANIにより評価され1972年のGRAS 5に公表された <sup>1)</sup> 。 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 <sup>2)</sup> 。
	JECFA番号	761
(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	3309
	CoE番号	2270
	FDA	なし
	EUレジスター	FL No. 14.027
	使用量データ	51kg(米国)、139kg(EU) <sup>3)</sup>
(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、ココア製品、ローストアーモンド、焙煎した大麦、ピーナッツ、ビーフ、乳製品、調理した肉類、ピーナッツ、ペカンナッツ、ナッツ類、ポップコーン、ラム酒、ウイスキー、大豆製品、グアバ、パイア、アスパラガス、カブ、フライドポテト、ベークドポテト、牛乳、ゆで卵、燻製した魚製品、ビール、米、すき焼き、蕎麦、スイートコーン、トルティア、モルト、麦芽汁、オクラ、イセエビ、ハマグリ、イカ、マテ茶、チキン、コーヒー、焙じ茶、ゴマ、トマトなどに広く存在する <sup>4)</sup> 。
	米国での食品への使用例	清涼飲料、シリアル、アイスクリーム、ゼリー&プリン、クレーピーソース、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 <sup>3)</sup>
(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.