

(案)

添加物評価書

2-メチルピラジン

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-メチルピラジン）>	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0522007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 <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

12 <参考人>

13 森田 明美

14

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-メチルピラジン」(CAS 番号：109-08-0) 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、2)

6 和名：2-メチルピラジン

7 英名：2-Methylpyrazine、Methylpyrazine

8 CAS 番号：109-08-0

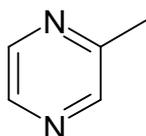
10 3. 分子式 (参照 2)

11 $C_5H_6N_2$

13 4. 分子量 (参照 2)

14 94.11

16 5. 構造式 (参照 2)



19 6. 評価要請の経緯

20 2-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存在
21 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 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 14)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 1. 反復投与毒性

3 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雄90日間、
4 雌91日間の反復投与毒性試験(0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日)では、雄の40 mg/kg
5 体重/日投与群の腎皮質の近位尿細管における好酸性小体の発生程度が対照群に
6 比べて有意に強く、雌の40 mg/kg 体重/日投与群のプロトロンビン時間が対照群
7 に比べて有意に延長した。この結果より、NOAELは4 mg/kg 体重/日と算出され
8 た。(参照3)

9 2. 発がん性

10 発がん性試験は行われておらず、国際機関(International Agency for Research
11 on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental
12 Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP))による発が
13 ん性評価も行われていない。

14 3. 遺伝毒性

15 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
16 めた。

17 細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102)を用いた復帰突然変
18 異試験(最高濃度1 mmol/plate (94.1 mg/plate))では、代謝活性化の有無に関
19 わらず陰性であった。(参照4)

20 細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最
21 高濃度100 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
22 6)

23 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
24 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。
25 (参照7)

26 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
27 えられた。

28 4. その他

29 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
30 ない。

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(Per Capita intake Times Ten)法による1995年の米国
34 及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7、20 µgである(参
35 照8)。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
36 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
37 (参照9)、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ7 µgから20 µgの範囲
38
39
40
41
42

1 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
2 物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の約 2,300 倍であると報告されてい
3 る。(参照 10、11)

4 5 **6. 安全マージンの算出**

6 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
7 量 (7~20 µg/人/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
8 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
9 が得られる。

10 11 **7. 構造クラスに基づく評価**

12 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
13 あり、ピラジン環の 2 位に置換しているメチル基が酸化されてピラジンカルボン
14 酸を生成し、排泄されるが、一部はその後グリシンに抱合されて排泄される。本
15 物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、雄の Wistar ラットへの 100
16 mg/kg 体重の投与で 24 時間以内に代謝産物のほとんどが排泄される。(参照 8、
17 12、13、14)

18 19 **8. JECFA における評価**

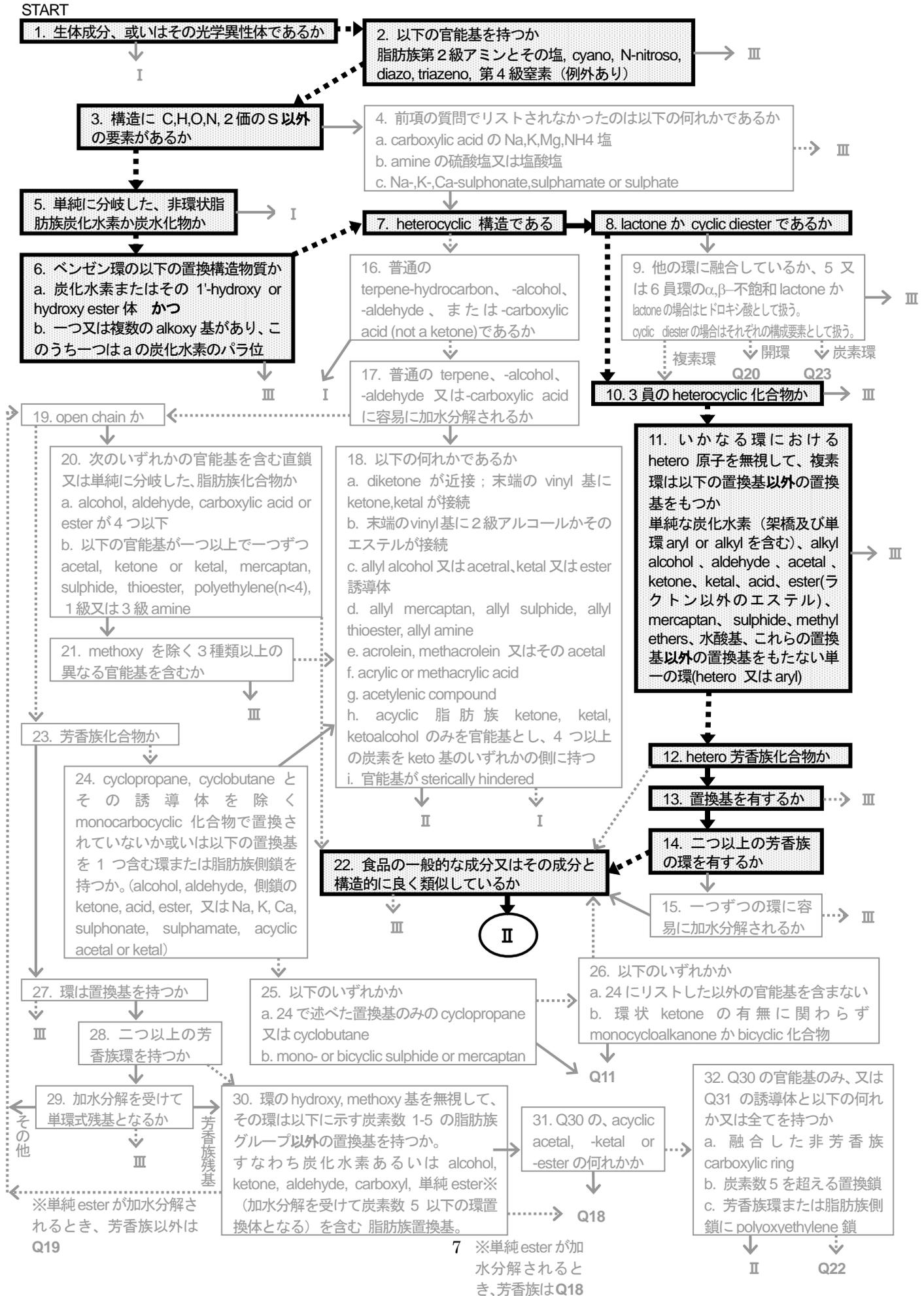
20 JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、想定され
21 る推定摂取量 (7~20 µg /人/日) は、クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下
22 回るため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 8)

23 24 **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」(参照 14) に 25 基づく評価**

26 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
27 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
28 分類され、安全マージン (10,000~29,000) は 90 日間反復投与毒性試験の適切
29 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 (7~20 µg/
30 人/日) が構造クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回る。

香料構造クラス分類 (2-メチルピラジン)

YES : → , NO :→



※単純 ester が加水分解される時、芳香族以外は Q19

7 ※単純 ester が加水分解される時、芳香族は Q18

- 1 <参照>
2 1 TNO Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.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-Methylpyrazine (非公表)
6 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 (財) 食品薬
7 品安全センター 秦野研究所 (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 Lee H., et al. Genotoxicity of 1,3-dithian and 1,4-dithiane in the CHO/SCE
11 assay and the Salmonella/microsomal test, *Mutation Research.* (1994) 321 :
12 213-218
13 6 Stich, H. F., et al. Mutagenic activity of pyrazine derivatives : a comparative
14 study with Salmonella typhimurium, Saccharomyces cerevisiae and Chinese
15 hamster ovary cells., *Fd. Cosmet.. Toxicol.* (1980) 18 : 581-584
16 7 メ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
17 研究所 (厚生労働省委託試験) (2005)
18 8 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives
19 and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
20 参考 ; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
21 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
22 態調査」 日本香料工業会
23 10 Adams T. B., J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, I. C. Munro, P.
24 M. et al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor
25 ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40 : 429-451
26 11 Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance
27 of flavoring materials. *Perf. Flav.* (1987) 12 (4) : 27-56
28 12 Hawksworth, G. et.al. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives
29 having flavour importance in foods. *Xenobiotica,* (1975) 5 (7) : 389-399
30 13 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)
31 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
32 ついて (最終報告・再訂正版) (2003)

33