

2-エチル-5-メチルピラジンの概要

1. はじめに

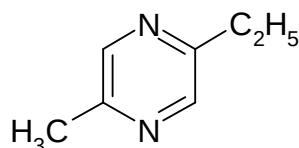
2-エチル-5-メチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有し、緑茶、ポテトチップ等の食品中に存在し、また、アスパラガス、牛肉、豚肉、エビ等の加熱調理及びコーヒー、ピーナッツ、カカオ等の焙煎により生成する成分である¹⁾。欧米では、焼菓子、ソフト・キャンディー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：2-エチル-5-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：13360-64-0

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

離乳した FDRL 系アルビノ・ラット（各群雌雄各 15 匹、但し臨床検査は各 10 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験（雄：17mg/kg 体重/日、雌：18mg/kg 体重/日）において、雄の投与群では体重及び摂餌量は対照群との間に差は認められなかったが、雌の投与群では、摂餌量に変化は認められなかったものの、体重増加の抑制傾向がみられ、摂餌効率の低下を認めたⁱ。血液学的

ⁱ JECFA 報告書にある「In female rats, daily dietary intake of 18 mg/kg bw of 2-ethyl-5-methylpyrazine (No.770), 2,3,5-trimethylpyrazine (No.774), or 2-ethyl-3(5

検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、病理組織学的検査においては、雌雄とも被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった³⁾。この結果から、本試験条件下における 2-エチル-5-メチルピラジンの NOAEL は、17 mg/kg 体重/日と考えられる。

また、参考までに 2-エチル-5-メチルピラジン 76.4%及び 2-エチル-6-メチルピラジン 23.3%の混合物ⁱⁱ⁾に対し、雌雄の CD 系ラット（各群 10 匹）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0.034、0.343、3.43 mg/kg 体重/日、2-エチル-5-メチルピラジンとしては 0.026、0.26、2.6 mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱ⁾）において、いずれの投与群でも、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった⁴⁾。

以上の結果から、これらの試験条件下における無毒性量（NOAEL）は、17mg/kg 体重/日と考えられる。

(2) 発がん性

発がん性の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。

or 6)-dimethylpyrazine (No.775) resulted in slight to moderate decreases in body-weight gain (7-10%, not statistically significant)」との記載について

1. 体重増加の抑制については、Oser の各報告書の「Results」に記載があり、それぞれ「10.6%」（2-ethyl-5-methylpyrazine）、「7%」（2,3,5-trimethylpyrazine）、「6%」（2-ethyl-3(5 or 6)-dimethylpyrazine ）とある（最終体重増加量の値を用いて計算すると、それぞれ 10.6%、7.22%、6.11%となる）。
2. 投与群の体重増加を対照群と比較した際の統計学的な有意差に関しては、2-ethyl-5-methylpyrazine が「 $p<0.01$ で有意差有り」、他 2 物質は「有意差なし」となっている。

なぜJECFA報告書では、これら結果がまとめて「7-10%, not statistically significant」と記載しているかについて、Oserの各報告書には個々の動物のデータが収載されていないこともあり、これ以上、明らかにすることが出来なかった。

なお、JECFA は、本物質の短期毒性試験結果をまとめた表(table4)において、雌に対する NOEL の脚注(脚注 e)に、「Decreases in body-weight gain, food use efficiency, or both observed but not accompanied by lesions(体重増加度合いと食餌利用効率の減少、双方とも観察されたが病変(lesions)を伴わないものであった。)」とあり、病理組織学的検査等の結果も踏まえて総合的に検討したうえで、NOEL にこの値を採用できると判断したものと推測する。

ii 試験に用いた製品の 2-エチル-6-メチルピラジンと 2-エチル-5-メチルピラジンとの混合割合のバラツキは $29.1 \pm 3.9\%$ と $70.4 \pm 3.9\%$ ($n=6$) である⁴⁾。

iii EU 及び米国における使用量調査結果に対して安全マージンを確保するために、算定した推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で試験を実施した。

(3) 遺伝毒性

細菌（サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5,000µg/plate）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁵⁾。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験（最高用量 1,222µg/mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁶⁾。

以上の結果から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 [2005 年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	[+/-S9*1] 0、156、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性 5
	染色体異常試験 [2005 年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6 時間)処理、+/-S9*1] 0、306、611、1222 µg/mL [連続(24 時間)処理、-S9*1] 0、153、306、611、1222 µg/mL	陰性 陰性 6

注) *1 : +/-S9 ; 代謝活性化系存在及び非存在下の双方 -S9 ; 代謝活性化系非存在下

*2 : 306、611、1,222µg/mL はそれぞれ 2.5、5、10mM に相当

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する報告は見つからなかった。

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^{iv)}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 1µg 及び 5µg⁷⁾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

^{iv)} [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。

	米国 (1995年)	欧州 (1995年)
年間使用量(kg)	6	33
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(µg/ヒト/日)	(計算値) 0.790・・・	(計算値) 4.708・・・

注) 年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。なお、年間使用量は 1995 年の調査に基づく。

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1～5µg/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799倍であるとの米国での報告がある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 17mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(1～5µg/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(0.00002～0.0001mg/kg 体重/日)と比較し、安全マージン170,000～850,000が得られる。

6. 構造クラスに基づく評価

ピラジン誘導体に分類される食品成分である本物質は、ピラジン環の2位にエチル基が、5位にメチル基が置換していることから、本物質はメチル置換基が酸化されてピラジンカルボン酸を生成し、エチル基の一部は、2級アルコール又はケトンに酸化されることが推測できる⁷⁾。代謝生成物はそのまま、もしくは、グリシン抱合、グルクロン酸抱合又は硫酸抱合された後に排泄されると考えられる⁷⁾。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、このような推定代謝経路を考慮してクラスⅡに分類される^{7),10)}。

7. JECFA における評価

本物質は、2001年第57回JECFA会議で、ピラジン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量(1～5µg/ヒト/日)が、クラスⅡの摂取許容値(540µg/ヒト/日)を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁷⁾。

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」¹¹⁾に基づく評価

生体内において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられること、90日間反復投与毒性試験に基づく安全マージン(170,000～850,000)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(1～5µg/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540µg/ヒト/日)を下回ることなどから、本物質は着香の目的で使用される範囲において安全性の懸念がないと考えられる。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 10.1.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in May 2009)(未公表)
- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-Ethyl-5-methylpyrazine (website accessed in May 2009) (未公表)
- 3) Oser, B. L. (1969) 90-day Feeding study with 2-Ethyl-5-methyl pyrazine in rats. (未公表)
- 4) 2-エチル-5-メチルピラジン及び 2-エチル-6-メチルピラジンの混合物のラットによる 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)
- 5) 2-エチル-5-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2005) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 6) 2-エチル-5-メチルピラジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2005) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (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) T. B. Adams, J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, et.al. (2002) The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* **40**, 429-451.
- 10) アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)
- 11) 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
	名称	2-エチル-5-メチルピラジン
	一般的名称	2-Ethyl-5-methylpyrazine
	化学名	2-Ethyl-5-methylpyrazine
	CAS番号	13360-64-0
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1970年のGRAS 4 に公表された ¹⁾ 。 本成分は、2001年 第57回JECFA会議において、ピラジン誘導体の一つとして、また、構造クラスはクラスⅡに分類され、クラスⅡの閾値以下であることなど、総合的に安全性に懸念がないと評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	770
(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	3154
	CoE番号	728
	FDA	なし
	EULレジスター	FL No. 14.017
	使用量データ	5.9kg(米国、1995年)、33kg(EU、1995年) ³⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本成分は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。本成分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。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
	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し、広く食品に存在する。アスパラガス(生、加熱)、生落花生、焼いたジャガイモ、フライドポテト、ベルペッパー、小麦パン、燻製魚、調理した肉類、ラム及びマトンの肝臓、豚肉、ビール、ラム酒、ウイスキー、ココア、コーヒー、紅茶、緑茶、麦茶、ハシバミ、焙煎した豆類、ローストピーナッツ、ポテトチップ、脱脂大豆、加熱した豆類、マッシュルーム、マカダミアナッツ、炒りゴマ、コリアンダー種子、醤油、トウモロコシ、麦芽、鰹節、オキアミ、野生米、調理したエビ、焙焼したエビ、オクラ、カニ、マテ茶等の食品中に存在が確認されている ⁴⁾ 。
	米国での食品への使用例	焼菓子 10.4ppm、アイスクリーム 4.5ppm、ソフトキャンディ 6.75ppm、ゼリー&プリン 2.50ppm、肉製品 5.0ppm 清涼飲料 3.33ppm、アルコール飲料 1.0ppm ³⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology.(1970) Vol. 24, No. 5, pp25-34. 2) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001) (Report of 57th JECFA meeting) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm 3) RIFM-FEMA Database(未公表) 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.