

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*シクロペンタピラジンの概要

1. はじめに

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*シクロペンタピラジンは、麦芽、ビール等の食品中に存在し、また、コーヒーの焙煎及び豚肉等の加熱調理により生成する成分である¹⁾。欧米ではソフト・キャンデー類、肉製品、冷凍乳製品類、チューインガム、清涼飲料などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

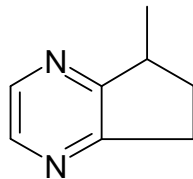
名称：6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*シクロペンタピラジン

英名：6,7-Dihydro-5-methyl-5*H*-cyclopentapyrazine、

5-Methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopentapyrazine

5-Methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta(*b*)pyrazine

構造式：



化学式：C₈H₁₀N₂

分子量：134.18

CAS 番号：23747-48-0

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ⁱ⁾、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。

ⁱ⁾ 3種類の遺伝毒性試験（引用文献 4-1)、5)、6-1)) が厚生労働省の委託により行われている。各試験に使用された被験物質については、同じ製品番号の別ロット品について分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*シクロペンタピラジンであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている^{4-2) 4-3) 6-2)}。なお本被験物質は、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

(1) 反復投与毒性

CD系ラット（各群雄10匹）への混餌投与による13週間の反復投与毒性試験（0、100、1,000、8,200 ppm；0、5、50、410mg/kg 体重/日）では、高用量群では体重増加抑制及び試験開始後の3週間に摂餌量の減少が認められた。また、中用量以上の投与群に腎臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、病変を伴うものではなく、他の臓器に関しても投与に関連した病変はみられなかった。そのほか、一般状態、血液学的検査に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった⁷⁾。

この結果から、高用量群における有意な体重増加抑制を毒性影響とみなし、本試験条件下における無毒性量（NOAEL）は50mg/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。

(3) 遺伝毒性

細菌（サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び大腸菌 WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験で、代謝活性化系の非存在下において、TA98 の4,000µg/plate 以上および TA1537 の2,000µg/plate 以上の用量で、それぞれ陽性を示した^{4-1) 4-2) 4-3)}。

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（最高濃度 1.3mg/mLⁱⁱ⁾）の結果は、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{5) 4-2) 4-3)}。

9週齢のICR系マウス（各群雄5匹）への強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量1,000mg/kg 体重/日×2）の結果は陰性であった^{6-1) 6-2) 4-3)}。

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験の一部で陽性の結果が得られているが、動物の培養細胞を用いた染色体異常試験及び十分高用量まで試験されたマウスの *in vivo* 小核試験で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
----	----	----------	----	----

ⁱⁱ 10mM に相当。いずれの群においても 1.3mg/mL を最高用量としている。

<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 [2005年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98)	[+S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate ----- [-S9*1] 0、1000、2000、3000、4000、5000 µg/plate	陰性 ----- 陽性*2	4
		<i>S. typhimurium</i> (TA100)	[+/-S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535)	[+/-S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA1537)	[+S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate ----- [-S9*1] 0、1000、2000、3000、4000、5000 µg/plate	陰性 ----- 陽性*2	
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA)	[+/-S9*1] 0、313、625、1250、2500、5000 µg/plate	陰性	
		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、0.33、0.65、1.3mg/mL	
[連続(24時間)処理、-S9*1] 0、0.33、0.65、1.3 mg/mL	陰性				
<i>in vivo</i>	小核試験 [2006年、GLP]	9週齢のICR系マウス(各群雄5匹) [Crj:CD1]	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) 下線: 変異コロニー数の平均値が陰性対照値の2倍以上に用量依存的に増加し、再現性も認められた用量。

*1: +/-S9: 代謝活性化系存在及び非存在下。

+S9: 代謝活性化系非存在下。 -S9: 代謝活性化系非存在下。

*2: 報告書では統計学的手法は用いず、被験物質を含有する平板上における変異コロニー数の平均値が、1種以上の検定菌について、活性化系の存在下あるいは非存在下において陰性対照値のそれに比べて2倍以上に増加し、かつ用量依存性あるいは再現性が認められた場合を陽性とするとしている。本表では、上記のような結果が得られた検定菌とその処理条件について陽性と記載している

(4) その他

内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていない。

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ⁱⁱⁱ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 4 μ g 及び 5 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、既に許可されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報⁸⁾があることから、我が国の本物質の推定摂取量は、おおよそ 4～5 μ g/人/日の範囲になると推定される。

なお、本物質は、麦芽、ビール等の食品中に存在し、また、コーヒーの焙煎及び豚肉等の加熱調理により生成する成分である¹⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

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 50mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (4～5 μ g /人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される体重 1 kg あたりの推定摂取量 (0.00008～0.0001mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 500,000～630,000 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⁾⁹⁾。ピラジン誘導体に分類される食品成分である本物質は、置換基の酸化とともに、環の様々な位置の水酸化が進行することにより代謝され⁷⁾、代謝生成物はそのまま、もしくはグリシン抱合、グルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合を受けた後、排泄される⁷⁾と考えられる。

なお 6 週齢の雄の SD ラットに本物質を腹腔内投与 (134.2mg/kg 体重/日×3) したところ、肝臓における CYP2E の誘導が示唆されたとの報告がある¹¹⁾。

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 (4～5 μ g/人/日) が、構造クラス II の摂取許容値 (540 μ g/人/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している⁷⁾。

iii [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求められる。

	米国 (1995年)	欧州 (1995年)
年間使用量(kg)	34	32
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量 (μ g/人/日)	(計算値) 4.47・・・	(計算値) 4.56・・・

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」¹⁰⁾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、安全マージン（500,000～630,000）は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を上回り、かつ想定される推定摂取量（4～5μg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540μg/人/日）を下回る。

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 12.2. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Aug. 2010) (未公表)
- 2) RIFM-FEMA Database, (website accessed in Aug. 2010) Material Information on 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)pyrazine (未公表)
- 4-1) 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験（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）
- 4-2) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W330604-SPEC, LOT NUMBER 20903JA, PRODUCT NAME 5H-5-METHYL-6,7-DIHYDROCYCLOPENTA(B)PYRAZINE, 97+%)
- 4-3) 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンの確認結果
- 5) 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験（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）
- 6-1) 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5H-シクロペンタピラジンのマウスを用いる小核試験（2006）（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）
- 6-2) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W330604-SPEC, LOT NUMBER 07904KD, PRODUCT NAME 5H-5-METHYL-6,7-DIHYDROCYCLOPENTA(B)PYRAZINE, 97+%)
- 7) WHO Food Additives Series 48. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting) (2001)

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) 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 10) 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
- 11) Japenga, A.C., Davies, S., Price, R.J. & Lake, B.G. (1993) Effect of treatment with pyrazine and some derivatives on cytochrome P450 and some enzyme activities in rat liver. *Xenobiotica*, **23**, 169-179

No.	項目	内容
(1)	名称	6,7-ジヒドロ-5-メチル-5 <i>H</i> -シクロペンタピラジン
	一般的名称	6,7-Dihydro-5-methyl-5 <i>H</i> -cyclopentapyrazine
	化学名	5-Methyl-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta(<i>b</i>)pyrazine
	CAS番号	23747-48-0
(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 ¹⁾ 。本物質は2001年 第57回JECFA会議でピラジン誘導体のグループとして評価され、推定摂取量が構造クラスⅡの摂取許容値(540 μg/人/日)を下回るなどから、香料としての使用に安全性の懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	781
(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	3306
	CoE番号	2314
	CFR21掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 14.037
	使用量データ	34kg(米国), 32kg(EU) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は食品に存在する成分であり、様々な食品の香りを再現し、風味を向上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。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	麦芽、ビール等の食品中に存在し、また、コーヒーの焙煎及び豚肉等の加熱調理により生成する成分である ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	ソフト・キャンデー類1ppm、肉製品 0.5ppm、冷凍乳製品類 0.25ppm、チューインガム 0.15ppm、清涼飲料 0.045ppm ⁴⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology.(1972) Vol. 26, No. 5, pp35-42. 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) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Aug. 2010) (未公表) 4) RIFM-FEMA Database, (website accessed in Aug. 2010) Material Information on 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)pyrazine (未公表)