

(案)

添加物評価書

ピラジン

2010年8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. 主成分の名称	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	4
1. 反復投与毒性	4
2. 発がん性	5
3. 遺伝毒性	5
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	5
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	5
(3) マウスリンフォーマ TK 試験.....	5
(4) げっ歯類を用いる小核試験	6
(5) その他.....	6
4. その他	6
5. 摂取量の推定	6
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我が国における安全性評価法に基づく評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（ピラジン）>.....	8
<参照>	9

1 <審議の経緯>

2 2010年 8月16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
3 ついて要請（厚生労働省発食安0812第2号）、関係書類の
4 接受

5 2010年 8月19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2010年 8月31日 第88回添加物専門調査会

7

8 <食品安全委員会委員名簿>

小泉 直子（委員長）

見上 彪（委員長代理）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

9

10 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

今井田 克己（座長）

山添 康（座長代理）

石塚 真由美

伊藤 清美

井上 和秀

梅村 隆志

江馬 眞

久保田 紀久枝

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

林 眞

三森 国敏

森田 明美

山田 雅巳

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

添加物（香料）「ピラジン」（CAS 番号：290-37-9（ピラジンとして））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。評価に用いた試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 主成分の名称

6 和名：ピラジン

7 英名：Pyrazine

8 CAS 番号：290-37-9 (参照 1)

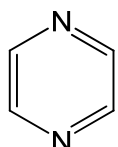
10 3. 分子式

11 $C_4H_4N_2$ (参照 1)

13 4. 分子量

14 80.09 (参照 2)

16 5. 構造式



(参照 1)

22 6. 評価要請の経緯

23 ピラジンは、麦芽等の食品中に存在し、また、コーヒー、ココナッツ等の焙煎
24 及びえび、豚肉、牛肉等の加熱調理により生成する成分である (参照 3)。添加物
25 (香料)「ピラジン」は、欧米において、焼菓子、ハード・キャンデー類、ソフト・
26 キャンデー類、アルコール飲料、製菓材料、冷凍乳製品類等様々な加工食品にお
27 いて香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている (参照 1)。

28 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
29 事項に従い、① JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
30 Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) で国際的に安全性評価が終
31 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 EU (欧州連
32 合) 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られる食品
33 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、主体的に指定に向け
34 た検討を開始する方針を示している。今般、添加物 (香料)「ピラジン」について
35 評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響
36 評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

37 なお、香料については、厚生労働省は「食品添加物の指定及び使用基準改正に
38 関する指針について」(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)
39 にはよらず「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」に基づ
40 き資料の整理を行っている。(参照 4)

43 II. 安全性に係る知見の概要

44 1. 反復投与毒性

45 5 週齢の SD ラット (各群雌雄各 10 匹) に添加物 (香料)「ピラジン」(0、0.03、

1 0.3、3 mg/kg 体重/日) を 90 日間強制経口投与 (胃内挿管) した。その結果、一
2 般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検
3 査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連
4 した変化は認められなかった。試験担当者は、NOAEL を本試験の最高用量であ
5 る 3 mg/kg 体重/日としている。(参照 5、6、7)

6 添加物専門調査会としても、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量で
7 ある 3 mg/kg 体重/日と評価した。

8 9 2. 発がん性

10 評価要請者は、ピラジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関
11 等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European
12 Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP
13 (National Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとして
14 いる。(参照 2)

15 16 3. 遺伝毒性

17 (1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

18 ピラジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100) を用
19 いた復帰突然変異試験 (用量不詳) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰
20 性の結果が報告されている。(参照 8)

21 ピラジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100) を用いた復帰
22 突然変異試験 (用量不詳) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群
23 の 2 倍以上の復帰突然変異は認められていない。(参照 9)

24 ピラジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA102) を用
25 いた復帰突然変異試験 (最高用量 64.1 mg/plate (0.8 mmol/plate)) では、代
26 謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群の 2 倍以上の復帰突然変異は認めら
27 れていない。(参照 10)

28 ピラジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、
29 TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 10 mg/plate) では、代謝活性
30 化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 11)

31 ピラジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537) を
32 用いた復帰突然変異試験 (最高用量 100 mg/plate) では、代謝活性化系の有無
33 にかかわらず被験物質の投与に関連した復帰突然変異頻度の増加は認められて
34 いない。(参照 12)

35 36 (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

37 ピラジンについての、CHO (チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株)
38 を用いた染色体異常試験 (最高用量 25 mg/mL (312 mM)) では、代謝活性
39 化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、その用量域は狭かつ
40 たとされている。(参照 12)

41 42 (3) マウスリンフォーマ TK 試験

43 ピラジンについての、L5178Y *tk*^{+/+}-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株)
44 を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 10 mg/mL (125 mM)) では、
45 代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 11)

1
2 (4) げっ歯類を用いる小核試験

3 添加物（香料）「ピラジン」についての、7週齢のICRマウス（各群雄5匹）
4 への2日間強制経口投与（胃内挿管）による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量
5 1,000 mg/kg 体重/日）では、陰性の結果が報告されている。（参照7、13、14）
6

7 (5) その他

8 ピラジンについての、酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D5株）を用いた交叉
9 誘発性についての試験（最高用量60 mg/mL）では、交叉が誘発されたコロニ
10 ーは認められたなかったとされている。（参照12）
11

12 以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系の
13 有無にかかわらずガイドラインで定められている最高用量より高い用量群におい
14 てのみ染色体異常の誘発が認められている。また、細菌を用いた復帰突然変異試
15 験で復帰突然変異の増加は認められておらず、かつ、最大耐量まで実施された小
16 核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「ピラジン」
17 には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題と
18 なる遺伝毒性はないものと考えられた。
19

20 4. その他

21 評価要請者は、ピラジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する
22 試験は行われていないとしている。（参照2）
23

24 5. 摂取量の推定

25 添加物（香料）「ピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が
26 消費していると仮定するJECFAのPCTT（Per Capita intake Times Ten）法に
27 より米国の推定年間使用量及び1995年の欧州の年間生産量から算出される一人
28 一日あたりの推定摂取量は0.2 µgである（参照15）。正確には指定後の追跡調
29 査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧
30 米の推定摂取量が同程度との情報があることから（参照16）、我が国での本品目
31 の推定摂取量は、およそ0.2 µgになると推定される。（参照15）
32

33 6. 安全マージンの算出

34 90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推
35 定摂取量（0.2 µg/人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量
36 （0.000004 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 800,000 が得られる。
37

38 7. 構造クラスに基づく評価

39 ピラジンは構造クラスⅢに分類される。本物質は、酸化的代謝を受けて極性の
40 高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。また、
41 本物質（80 mg/kg 体重/日）を3日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓にお
42 けるCYP2E1が誘導されたとの報告がある。（参照15、17、18）
43

44 8. JECFAにおける評価

45 JECFAは、添加物（香料）「ピラジン」をピラジン誘導体のグループとして評

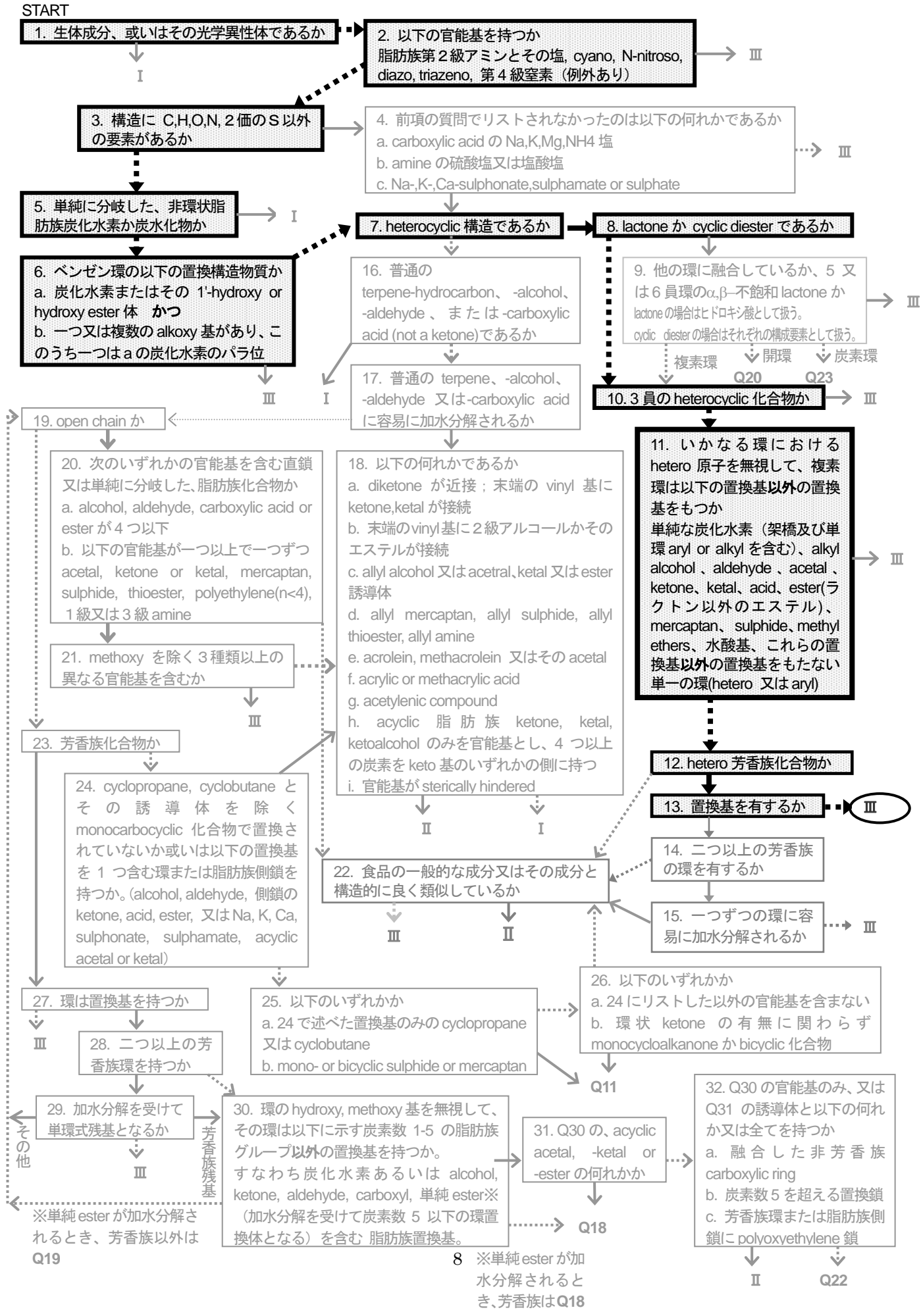
1 価し、推定摂取量は、構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回るため、
2 本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとし
3 ている。（参照 1 5）
4

5 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に基づく評価

6 添加物（香料）「ピラジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域
7 では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、国際的
8 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 4）により、構造ク
9 ラスⅢに分類され、安全マージン（800,000）は 90 日間反復投与毒性試験の適切
10 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（0.2 µg/
11 人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回る。

香料構造クラス分類 (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

8 ※単純 ester が加水分解される時、芳香族は Q18

1 <参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2010). (未公表) 【資料 2】
- 2 ピラジンの概要 (要請者作成資料). 【概要】
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Aug. 2010). (未公表) 【資料 1】
- 4 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). 【資料 13】
- 5 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験-ピラジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験). 2007 【資料 3-1】
- 6 Sigma-Aldrich, Inc., Certificate of analysis (product name, pyrazine, 99+%; product number, W401501-SPEC; lot number, 01523HD). 【資料 3-2】
- 7 被験物質ピラジンの確認結果 (要請者作成資料). 【資料 3-3】
- 8 Lee H, Bian SS and Chen YL: Genotoxicity of 1,3-dithiane and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test. Mutation Research 1994; 321: 213-8 【資料 4】
- 9 Takahashi A and Ono H: Mutagenicity assessment in 44 epoxy resin hardeners in *Salmonella typhimurium* tester strains. Chemistry Express 1993; 8(9): 785-8 【資料 5】
- 10 Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chem Toxicol 1989; 27(4): 227-32 【資料 6】
- 11 Fung VA, Cameron TP, Hughes TJ, Kirby PE and Dunkel VC: Mutagenic activity of some coffee flavor ingredients. Mutation Research 1988; 204: 219-28 【資料 7】
- 12 Stich HF, Stich W, Rosin MP and Powrie WD: Mutagenic activity of pyrazine derivatives: a comparative study with *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* and Chinese hamster ovary cells. Fd Cosmet Toxicol 1980; 18: 581-4 【資料 8】

-
- 1³ (財)残留農薬研究所, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について ピラジンのマウスを用いる小核試験報告書 (厚生労働省委託試験). 2007 【資料 9-1】
- 1⁴ 関東化学(株), 試験成績書 (品名, ピラジン; 規格, 鹿特級; ロット番号, 804W2150). 【資料 9-2】
- 1⁵ WHO, Food additives series: 48, safety evaluation of certain food additives and contaminants, pyrazine derivatives (report of 57th JECFA meeting (2001)). 【資料 10】
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
- 1⁶ 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査)」報告書. 【資料 11】
- 1⁷ ピラジンの構造クラス (要請者作成資料) . 【資料 12】
- 1⁸ Japenga AC, Davies S, Price RJ and Lake BG: Effect of treatment with pyrazine and some derivatives on cytochrome P450 and some enzyme activities in rat liver. Xenobiotica 1993; 23(2): 169-79 【資料 16】