

(案)

添加物評価書

2-エチル-6-メチルピラジン

2010年12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、分子式、分子量及び構造式.....	4
(1) 2-エチル-6-メチルピラジン	4
(2) 2-エチル-5-メチルピラジン	4
3. 評価要請の経緯.....	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 遺伝毒性	5
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
2. 反復投与毒性	5
3. 発がん性	6
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定	6
6. 安全マージンの算出.....	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFAにおける評価.....	7
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（2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジン）	8
参照.....	9

1 <審議の経緯>

2 2010年12月6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1206第1号）、関係書類の
4 接受

5 2010年12月9日 第359回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2010年12月21日 第91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
9

要 約

添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」（CAS 番号：36731-41-6（2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの混合物として））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

4
5 2. 主成分の名称、分子式、分子量及び構造式

6 添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、2-エチル-6-メチルピラジ
7 ンと 2-エチル-5-メチルピラジンとの混合物であるとされている。（参照 1）

8
9 (1) 2-エチル-6-メチルピラジン

10 和名：2-エチル-6-メチルピラジン

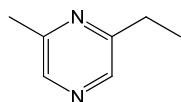
11 英名：2-Ethyl-6-methylpyrazine

12 CAS 番号：13925-03-6

13 分子式：C₇H₁₀N₂

14 分子量：122.17

15 構造式：



16 (参照 1、2)

17
18 (2) 2-エチル-5-メチルピラジン

19 和名：2-エチル-5-メチルピラジン

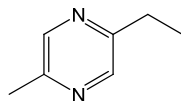
20 英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

21 CAS 番号：13360-64-0

22 分子式：C₇H₁₀N₂

23 分子量：122.17

24 構造式：



25 (参照 1、2)

26
27 3. 評価要請の経緯

28 2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは、ポテトチップ
29 ス、麦芽等の食品中に存在し、また、豚肉等の加熱調理及びカシューナッツ、
30 ココナッツ、コーヒー等の焙煎により生成する成分である（参照 3）。添加物（香
31 料）「2-エチル-6-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャ
32 ンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、清涼飲料、肉製品等様々な加
33 工食品に、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、2）。

34 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
35 承事項に従い、①JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
36 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
37 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 EU（欧
38 州連合）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
39 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、主体的に指
40 定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加
41 物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」についての評価資料が取りまとめら
42 れたことから、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康

1 影響評価の依頼がなされたものである。

2 なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用
3 基準改正に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
4 衛生局長通知）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
5 について」に基づき、資料の整理が行われている。（参照4）
6
7

8 II. 安全性に係る知見の概要

9 1. 遺伝毒性

10 (1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

11 厚生労働省委託試験報告（2005a）によれば、添加物（香料）「2-エチル-6-
12 メチルピラジン」（2-エチル-6-メチルピラジン 76.38%、2-エチル-5-メチルピ
13 ラジン 23.33%）についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、
14 TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いた復帰突然
15 変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されている。その結果、代謝活性化
16 系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照1、5、6、7、8、
17 9）
18

19 (2) 染色体異常を指標とする試験

20 厚生労働省委託試験報告（2005b）によれば、添加物（香料）「2-エチル-6-
21 メチルピラジン」（2-エチル-6-メチルピラジン 76.38%、2-エチル-5-メチルピ
22 ラジン 23.33%）についての CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター肺由来培
23 養細胞株）を用いた染色体異常試験（最高用量 1.2 mg/mL（10 mM））が実
24 施されている。その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったと
25 されている。（参照1、6、7、10、11、12）
26

27 以上のとおり、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」については、
28 ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺伝子突然
29 変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていない。したがって、
30 添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題と
31 なる遺伝毒性はないものと考えられた。
32

33 2. 反復投与毒性

34 厚生労働省委託試験報告（2005c、2010）によれば、5週齢のSDラット（各
35 群雌雄各10匹）に添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」（2-エチル-6-
36 メチルピラジン 76.38%、2-エチル-5-メチルピラジン 23.33%）（0、0.034、0.343、
37 3.43 mg/kg 体重/日（2-エチル-6-メチルピラジンとして0、0.026、0.262、2.62
38 mg/kg 体重/日））を90日間反復強制経口投与する試験が実施されている。その
39 結果、血液学的検査では、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雄で好塩基球比の高値
40 がみられたとされている。これについて、試験担当者は、白血球数に異常はな
41 く、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではないとしている。血液
42 生化学的検査では、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌でγ-GTP及びトリグリセリ
43 ドの高値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、他の関連す
44 る項目で異常値がみられないこと及び当該試験施設の背景データの範囲内の変
45 動であることから毒性変化ではないとしている。尿検査では、3.43 mg/kg 体重

1 /日投与群の雄で結晶出現頻度の低下がみられたとされている。これについて、
2 試験担当者は、当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから毒性
3 変化ではないとしている。また、0.034 mg/kg 体重/日投与群の雄でたん白の低
4 値がみられたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連のない
5 変化であることから毒性変化ではないとしている。眼科学的検査では、投与期
6 間最終週に対照群及び 0.343 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水晶体微粒
7 混濁又は水晶体限局性混濁がみられたとされている。これについて、試験担当
8 者は、投与開始前にも観察されていたことから毒性変化ではないとしている。
9 器官重量については、0.343 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で甲状腺の絶対重量の
10 高値が認められたとされている。これについて、試験担当者は、用量と関連の
11 ない変化であることから毒性変化ではないとしている。剖検では、0.034 mg/kg
12 体重/日投与群の雌 1 例に片側腎の腎盂拡張がみられたとされている。これにつ
13 いて、試験担当者は、用量と関連のない変化であることから毒性変化ではない
14 としている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量及び病理組織学的検査におい
15 て、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担
16 当者は、本試験の NOEL を、本試験の最高用量である 3.43 mg/kg 体重/日とし
17 ている。(参照 1、6、7、13)

18 本専門調査会としては、3.43 mg/kg 体重/日投与群の雌にみられた γ -GTP 及
19 びトリグリセリドの高値並びに雄にみられた尿の結晶出現頻度の低下につい
20 ては、関連する項目の異常並びに臓器及び組織の変化がみられないこと、かつ、
21 当該試験施設の背景データの範囲内の変動であることから、被験物質の投与に
22 関連した変化ではないと判断した。そのほかみられた変化についても、試験担
23 当者の判断を妥当と判断した。以上より、本専門調査会として、本試験におけ
24 る NOAEL を 3.43 mg/kg 体重/日 (2-エチル-6-メチルピラジンとして 2.62
25 mg/kg 体重/日) と評価した。

26 27 3. 発がん性

28 評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又は
29 それらの混合物について、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (IARC
30 (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals
31 Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National
32 Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとしている。(参
33 照 1)

34 35 4. その他

36 評価要請者は、2-エチル-6-メチルピラジン、2-エチル-5-メチルピラジン又は
37 それらの混合物について、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行
38 われていないとしている。(参照 1)

39 40 5. 摂取量の推定

41 添加物 (香料) 「2-エチル-6-メチルピラジン」の香料としての年間使用量の
42 全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita
43 intake Times Ten) 法による米国及び欧州の推定年間使用量から算出される一
44 人一日あたりの推定摂取量は、0.4 μ g である (参照 2、14)。正確には指定後
45 の追跡調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

1 我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（参照 1 5）、我が
2 国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.4 µg になると推定される。

3 4 6. 安全マージンの算出

5 90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3.43 mg/kg 体重/日と、想定され
6 る推定摂取量（0.4 µg/人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量
7 （0.000008 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 400,000 が得られる。

8 9 7. 構造クラスに基づく評価

10 2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジンは、ともに構造ク
11 ラス II に分類される。これらの物質の体内動態についての直接の知見はないが、
12 ピラジン環の 5 位又は 6 位のメチル基はカルボン酸に、2 位のエチル基は 2 級
13 アルコールにそれぞれ酸化されると推定される。これらの代謝産物は、そのま
14 ま、又はグリシン抱合、グルクロン酸抱合若しくは硫酸抱合を受けた後に、排
15 泄されると推定される。2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラ
16 ジンは、生体成分ではないが、比較的速やかに排泄されると推定される。（参
17 照 1、1 4、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0）

18 19 8. JECFA における評価

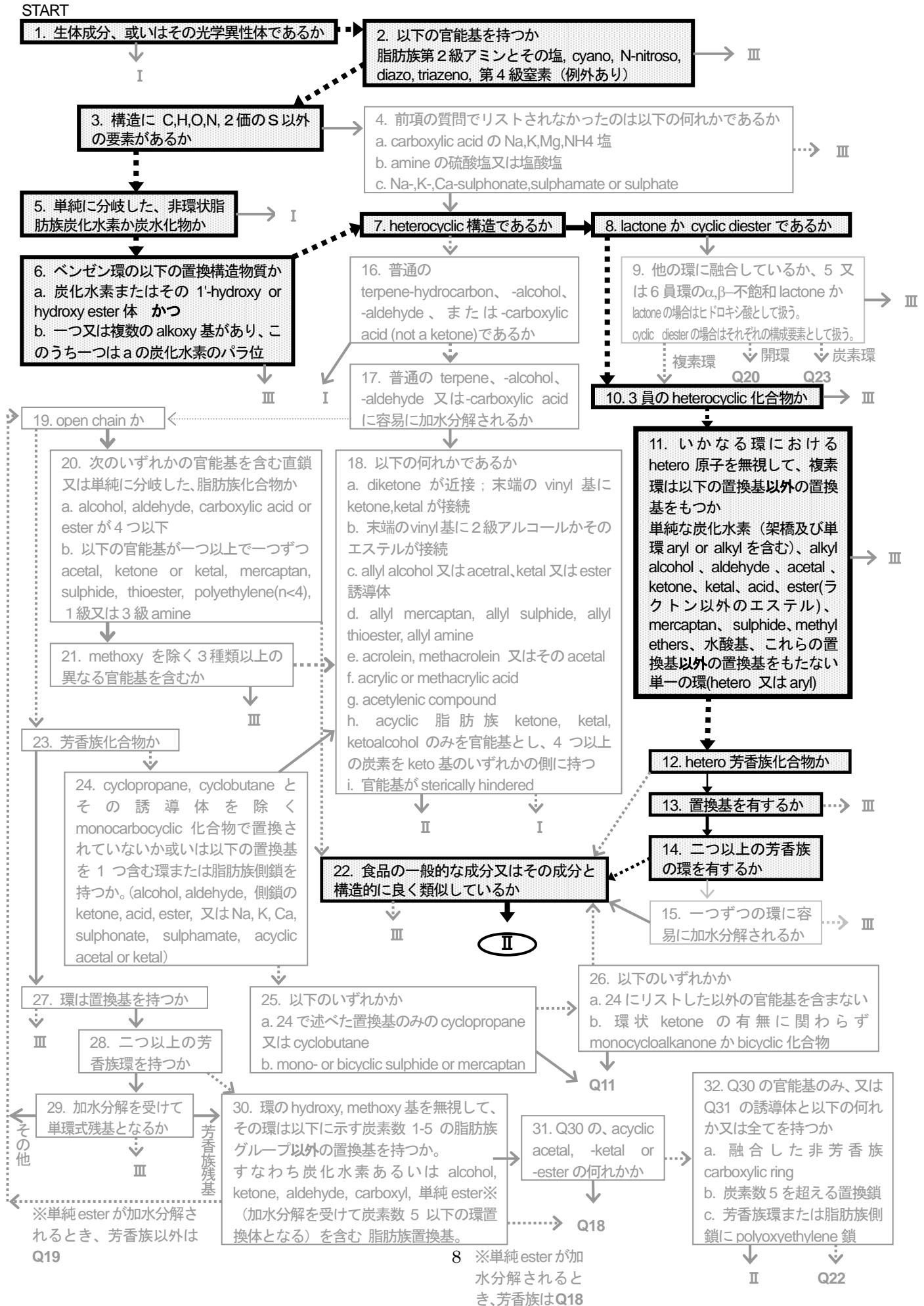
20 JECFA は、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」をピラジン誘導
21 体のグループとして評価し、推定摂取量は構造クラス II の摂取許容値（540 µg/
22 人/日）を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもた
23 らすものではないとしている。（参照 1 4）

24 25 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

26 添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」には、生体にとって特段問題
27 となる毒性はないものと考えられる。また、国際的に汎用されている香料の我
28 が国における安全性評価法により、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジ
29 ン」は構造クラス II に分類され、その安全マージン（400,000）は 90 日間反復
30 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
31 る推定摂取量（0.4 µg/人/日）が構造クラス II の摂取許容値（540 µg/人/日）を
32 下回る。

香料構造クラス分類 (2-エチル-6-メチルピラジン及び 2-エチル-5-メチルピラジン)

YES : → , NO :→



1 <参照>

- 1 2-エチル-6-メチルピラジンの概要（要請者作成資料）。【概要】
- 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Nov. 2010). (未公表) 【3】
- 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 Nov. 2010). (未公表) 【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）。【15】
- 5 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，平成 17 年度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に係る試験・研究及び調査，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，－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細菌を用いる復帰突然変異試験－（厚生労働省委託試験），2005a. 【5】
- 6 厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課，添加物 2-エチル-5-メチルピラジン（国際汎用香料）に関する追加資料（評価依頼に際し提出した資料の誤りについて），平成 21 年 9 月 18 日。【4】
- 7 Pyrazine Specialties, Inc., Material specification sheet (product No. 726M, mixture of 2-ethyl-5-methylpyrazine & 2-ethyl-6-methylpyrazine), 2010. (未公表) 【12】
- 8 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，最終報告書訂正書（表題：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細菌を用いる復帰突然変異試験）（訂正書番号：M-05-084-No.1），2010 年 12 月 10 日。【5】
- 9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，陳述書（表題：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細菌を用いる復帰突然変異試験）（試験番号：M-05-084），2010 年 12 月 10 日。【5】
- 10 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，平成 17 年度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に係る試験・研究及び調査，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，－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－（厚生労働省委託試験），2005b. 【6】
- 11 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，最終報告書訂正書（表題：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) (訂正書番号: G-05-047-No.1), 2010年12月10日. 【6】
- 1² (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 陳述書 (表題: 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) (訂正書番号: G-05-047), 2010年12月10日. 【6】
- 1³ 三菱化学メディエンス(株) (旧名称: (株)三菱化学安全科学研究所), 平成17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, - 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おける90日間反復経口投与毒性試験- (厚生労働省委託試験), 最終報告書 (再修正版), 2005c, 2010 (再修正). 【7】
- 1⁴ Pyrazine derivatives. In WHO (ed.), Food Additives Series: 48, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 5-14 June 2001, WHO, Geneva, 2002. 【8】
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
- 1⁵ 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成14年度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). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者 米谷民雄)」) 平成14年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003年4月. 【9】
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
- 1⁶ 2-エチル-6-メチルピラジン及び2-エチル-5-メチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料). 【14】
- 1⁷ Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD, Amdur MO and Doull J (ed.), Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons, 5th ed., McGraw-Hill Companies Inc., New York, 1996; pp.114 and 168. 【11】
- 1⁸ Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99 【13】
- 1⁹ Caputo O, Grosa G, Balliano G, Rocco F and Biglino G: In vitro metabolism of 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1988; 13(1): 47-51 【22】

²⁰ Caputo O, Grosa G, Ceruti M, Viola F and Rocco F: In vivo metabolism of the anti-inflammatory agent 2-(5-ethylpyridin-2-yl) benzimidazole. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1989; 14(4): 263-8 **【23】**