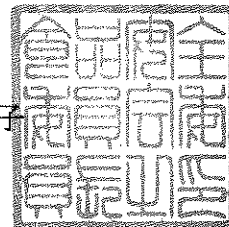




府食第785号
平成22年10月7日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年7月9日付け厚生労働省発食安0709第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた2,3-ジエチル-5-メチルピラジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

2,3-ジエチル-5-メチルピラジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

添加物評価書

2,3-ジエチル-5-メチルピラジン

2010年10月

食品安全委員会

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) げっ歯類を用いる小核試験	5
4. その他	5
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
III. 食品健康影響評価	6
別紙：香料構造クラス分類（2,3-ジエチル-5-メチルピラジン）	7
参照	8

＜審議の経緯＞

2010年 7月12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いて要請（厚生労働省発食安 0709 第2号）、関係書類の
接受
2010年 7月15日 第340回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 7月27日 第87回添加物専門調査会
2010年 8月19日 第344回食品安全委員会（報告）
2010年 8月19日 から 2010年 9月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年10月 5日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年10月 7日 第350回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

＜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

＜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

要 約

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」（CAS 番号：18138-04-0（2,3-ジエチル-5-メチルピラジンとして））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。

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」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、食品安全委員会として、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より、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（100,000～500,000）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（0.2～1 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：2,3-ジエチル-5-メチルピラジン

英名：2,3-Diethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：18138-04-0（参照 1）

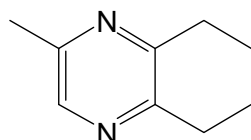
3. 分子式

C₉H₁₄N₂（参照 1）

4. 分子量

150.22（参照 2）

5. 構造式



（参照 1）

6. 評価要請の経緯

2,3-ジエチル-5-メチルピラジンは、ライ麦パン、ポップコーン等の食品中に存在し、また、コーヒー及び落花生の焙煎並びに豚肉、子めん羊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（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」は、欧米において、焼菓子、朝食シリアル類、ソフト・キャンデー類、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1）。

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事項に従い、① JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food 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た検討を開始する方針を示している。今般、添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」について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、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

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）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」に基づき資料の整理を行っている。（参照 4）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」(0、0.02、0.2、2 mg/kg 体重/日)を 90～91 日間強制経口投与（胃内挿管）した。その結果、一般状態、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る 2 mg/kg 体重/日としている。（参照 5、6、7）

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 2 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

評価要請者は、2,3-ジエチル-5-メチルピラジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとしている。（参照 2）

3. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）では、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 7、8、9）

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、CHL/IU（チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株）を用いた染色体異常試験（観察対象とした最高用量：代謝活性化系非存在下 0.95 mg/mL (6.3 mM)；代謝活性化系存在下 1.17 mg/mL (7.8 mM)）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されている。（参照 7、9、10）

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物（香料）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」についての、9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）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 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、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有無にかかわらず高い用量群においてのみ染色体異常を有する細胞の弱い増加が認められているが、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、高用量まで実施された小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）「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」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た。

4. その他

評価要請者は、2,3-ジエチル-5-メチルピラジンについて、内分泌かく乱性及び

生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。(参照 2)

5. 摂取量の推定

添加物(香料)「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の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 1 µg 及び 0.2 µg である(参照 1、13)。正確には指定後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 14)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.2 µg から 1 µg の範囲になると推定される。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量(0.2~1 µg/人/日)を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量(0.000004~0.00002 mg/kg 体重/日)とを比較し、安全マージン 100,000~500,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

2,3-ジエチル-5-メチルピラジンは構造クラスⅡに分類される。本物質が属するピラジン誘導体に関しては、アルキル側鎖が酸化を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。(参照 13、15)

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物(香料)「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」をピラジン誘導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/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らすものではないとしている。(参照 13)

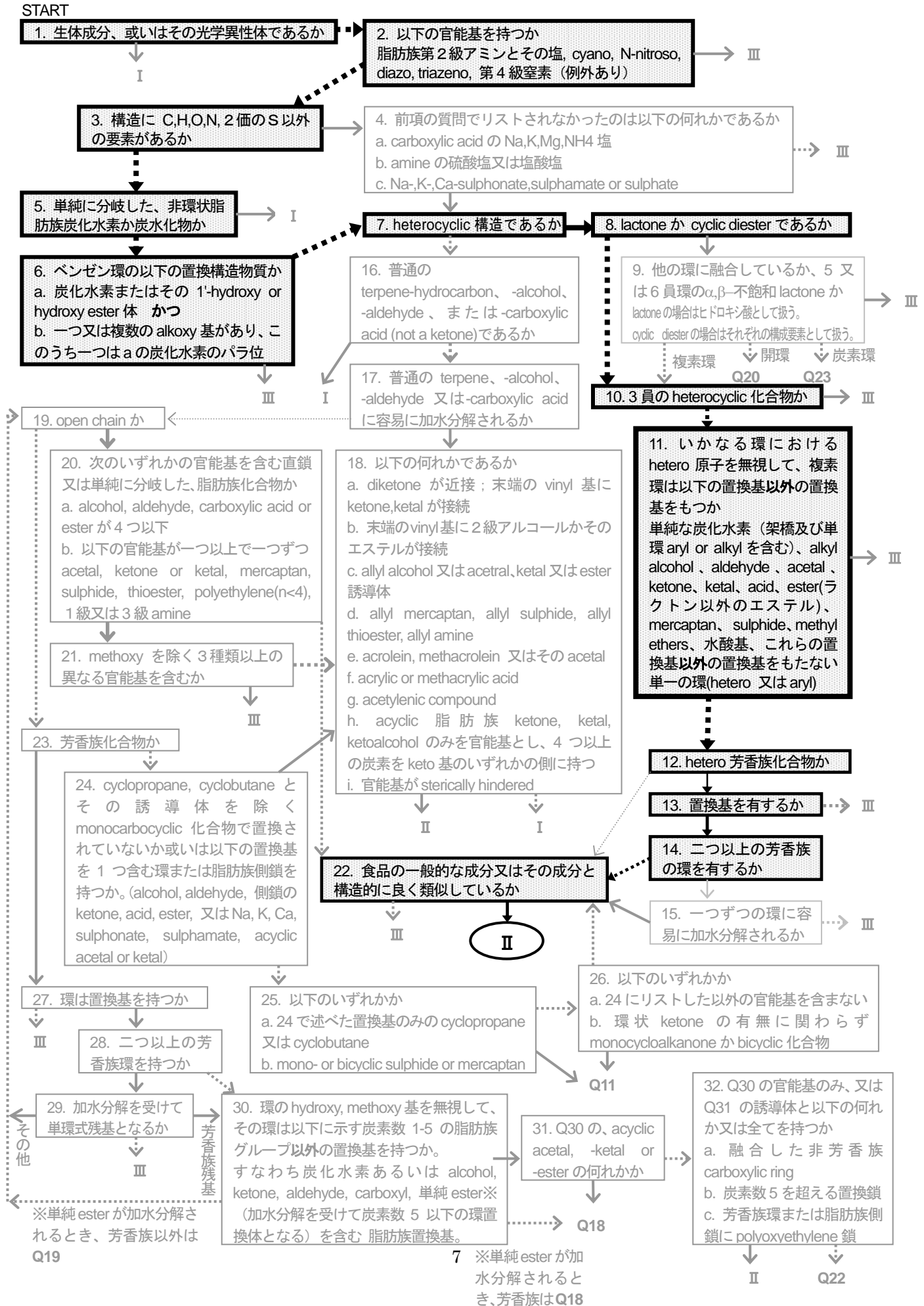
Ⅲ. 食品健康影響評価

添加物(香料)「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」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、食品安全委員会として、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(参照 4)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(100,000~500,000)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(0.2~1 µg/人/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「2,3-ジエチル-5-メチルピラジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられる。

香料構造クラス分類 (2,3-ジエチル-5 メチルピラジン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jul. 2010). (未公表)
- 2 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの概要 (要請者作成資料).
- 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 Jul. 2010). (未公表)
- 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).
- 5 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 平成 16 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 2,3-ジエチル-5-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 (厚生労働省委託試験). 2005
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine; product number, W33,360-3; lot, 13011CB).
- 7 被験物質 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 (株)化合物安全性研究所, 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 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 9 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine, 97+%; product number, W333603-SPEC; lot number, 14128JB).
- 10 (財)食品農医薬品安全性評価センター, 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 2,3-ジエチル-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 (厚生労働省委託試験). 2006
- 11 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 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 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンのマウスを用いる小核試験に関する試験 (厚生労働省委託試験). 2007
- 12 Sigma-Aldrich, Inc., Certificate of analysis (product name, 2,3-diethyl-5-methylpyrazine, 97+%; product number, W333603-SPEC; lot number, 11810PC).
- 13 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/v48je01.htm>

- 14 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.
- 15 2,3-ジエチル-5-メチルピラジンの構造クラス (要請者作成資料) .