

(案)

添加物評価書

6,7-ジヒドロ-5-メチル-
5*H*-シクロペンタピラジン

2010年11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	5
1. 反復投与毒性	5
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	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
III. 食品健康影響評価.....	7
別紙：香料構造クラス分類（6,7-ジヒドロ-5-メチル-5 <i>H</i> -シクロペンタピラジン）	8
参照.....	9

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安0812第1号）、関係書類の接受

2010年 8月19日 第344回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 8月31日 第88回添加物専門調査会

2010年11月18日 第356回食品安全委員会（報告）

<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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」（CAS 番号：23747-48-0 (6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンとして)) 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。

本専門調査会として、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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する。また、本専門調査会として、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、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（50,000～60,000）は短期間の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（4～5 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。

以上より、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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：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*-cyclopenta(b)pyrazine

CAS 番号：23747-48-0（参照1）

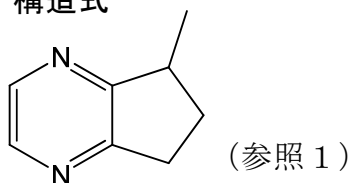
3. 分子式

C₈H₁₀N₂（参照1）

4. 分子量

134.18（参照2）

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

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（参照3）。添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は、欧米において、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、清涼飲料等様々な加工食品に、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）。

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、①JECFA（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、厚生労働省において添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」についての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、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

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、資料の整理が行われている。（参照4）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

JECFA のモノグラフにおける引用によれば、Wheldon ら (1967) (未公表) は、5 週齢の SD ラット (各群雄 10 匹) に 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン (0、100、1,000、8,200 ppm ; 0、5、50、410 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、410 mg/kg 体重/日投与群において投与開始後 3 週間に被験物質を含んだ飼料に対する忌避によると考えられる摂餌量の一過性の低値が認められた。体重については、410 mg/kg 体重/日投与群において増加抑制が認められたが、摂餌効率に被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。器官重量については、50 mg/kg 体重/日以上 の投与群において腎臓の絶対重量及び相対重量の高値がみられたが、病理組織学的変化を伴うものではなかった。そのほか、一般状態、血液学的検査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ていない。Wheldon らは、410 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加抑制を根拠として、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 5)

本専門調査会としては、50 mg/kg 体重/日以上 の投与群においてみられた腎臓の絶対重量及び相対重量の高値に基づき、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

評価要請者は、6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンについて、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) 「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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、代謝活性化系非存在下の TA98 株及び TA1537 株においてのみ陽性の結果が報告されている。その他の菌株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 6、7、8)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 (最高用量 1.3 mg/mL (10 mM)) 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)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 8、10、11)

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下において、フレームシフト型の変異を検出する2株 (TA98及びTA1537) で陽性の結果が得られているが、比活性値 (被験物質1 mgに対し誘発される復帰突然変異コロニー数) はいずれの2株 (TA98及びTA1537) で最大でも5~6個/mgと極めて低く、また、代謝活性化系存在下では陰性の結果であったことから、生体内で問題となるような復帰突然変異の誘発は認められないものと考えられる。また、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陰性の結果であり、かつ、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた *in vivo* 骨髄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) 「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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、6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンについて、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) 「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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4 µg及び5 µgである (参照 1、5)。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 1 2)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ4 µgから5 µgまでの範囲になると推定される。

6. 安全マージンの算出

13週間反復投与毒性試験におけるNOAEL 5 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量 (4~5 µg/人/日) を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量 (0.00008~0.0001 mg/kg体重/日) とを比較し、安全マージン50,000~60,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンは構造クラスIIに分類される。本物質についての直接の知見はないが、本物質が属するピラジン誘導体に関しては、酸化代謝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。また、本物質 (134.2 mg/kg体重/日) を3日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓におけるCYP2Eの誘導が示唆されたとの報告がある。(参照 5、13、14)

8. JECFAにおける評価

JECFA は、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 5）

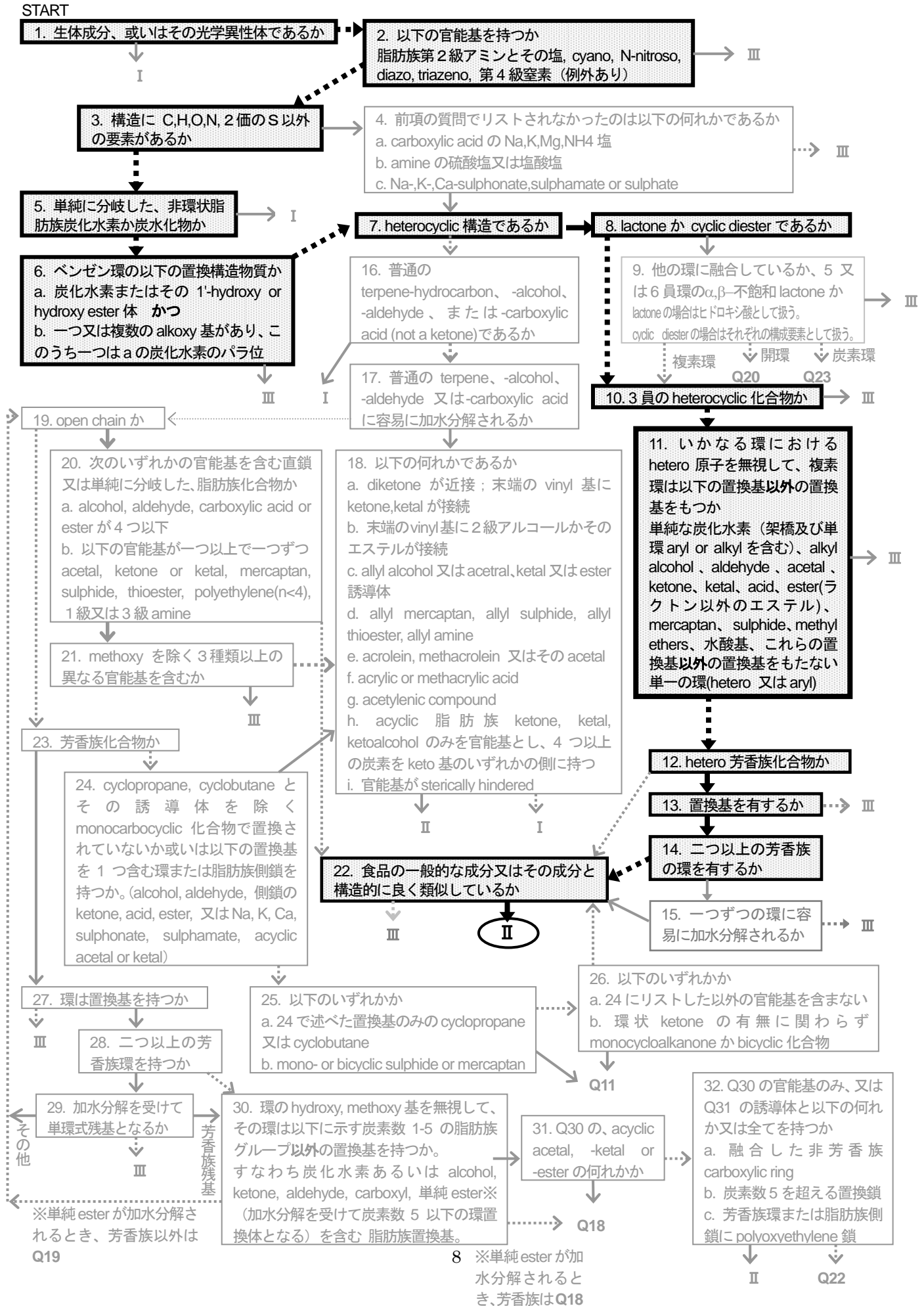
Ⅲ. 食品健康影響評価

本専門調査会として、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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する。また、本専門調査会として、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、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（50,000～60,000）は短期間の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（4～5 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。

以上より、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 (6,7-ジヒドロ-5-メチル-5Hシクロペンタピラジン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2010). (未公表)
- 2 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 (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 Aug. 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 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>
- 6 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書 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 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 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-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 (厚生労働省委託試験). 2005
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5*H*-5-methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)-pyrazine, 97+%; product number, W330604-SPEC; lot number, 20903JA).
- 8 被験物質 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの確認結果 (要請者作成資料) .
- 9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書平成 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 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 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-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 (厚生労働省委託試験). 2005
- 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—6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンのマウスを用いる小核試験— (厚生労働省委託試験). 2006
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5*H*-5-methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)-pyrazine, 97+%; product number,

W330604-SPEC; lot number, 07904KD).

- ^{1 2} 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.
- ^{1 3} 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) .
- ^{1 4} 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