



資料 2-3

府 食 第 2 7 4 号

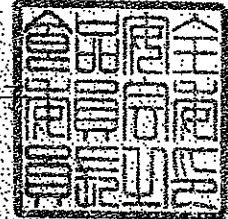
平成 2 3 年 3 月 3 1 日

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 2 2 年 1 2 月 6 日付け厚生労働省発食安 1 2 0 6 第 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた 2-エチル-6-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 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 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-エチル-6-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-エチル-6-メチルピラジン

2011年3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、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
(3) その他（参考）	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	7
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
 III. 食品健康影響評価.....	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

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安1206第1号）、関係書類の接受
2010年12月9日	第359回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年12月21日	第91回添加物専門調査会
2011年1月20日	第363回食品安全委員会（報告）
2011年1月20日から	2011年2月18日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年3月24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
2011年3月31日	第376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>

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	熊谷 進 (委員長代理※)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
村田 容常	村田 容常

※ 2011年1月13日から

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)	(2010年12月21日から)
今井田 克己 (座長)	今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)	梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美	石塚 真由美
伊藤 清美	伊藤 清美
井上 和秀	井上 和秀
梅村 隆志	江馬 眞
江馬 眞	久保田 紀久枝
久保田 紀久枝	塚本 徹哉
塚本 徹哉	頭金 正博
頭金 正博	中江 大
中江 大	林 眞
林 眞	三森 国敏
三森 国敏	森田 明美
森田 明美	山添 康
山田 雅巳	山田 雅巳

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。

食品安全委員会として、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なる毒性はないものと考ええる。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、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」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（0.4 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）「2-エチル-6-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、分子式、分子量及び構造式

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）

(1) 2-エチル-6-メチルピラジン

和名：2-エチル-6-メチルピラジン

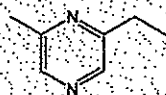
英名：2-Ethyl-6-methylpyrazine

CAS 番号：13925-03-6

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



（参照1、2）

(2) 2-エチル-5-メチルピラジン

和名：2-エチル-5-メチルピラジン

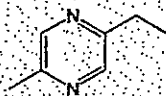
英名：2-Ethyl-5-methylpyrazine

CAS 番号：13360-64-0

分子式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

構造式：



（参照1、2）

3. 評価要請の経緯

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、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）。

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）「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. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

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-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-メチルピラジン 23.33%）についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate（2-エチル-6-メチルピラジンとして 4 mg/plate））が実施されている。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されている。（参照1、5、6、7、8、9）

(2) 染色体異常を指標とする試験

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-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）（2-エチル-6-メチルピラジンとして 0.9 mg/mL（7 mM）））が実施されている。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されている。（参照1、6、7、10、11、12）

(3) その他（参考）

本品目の一成分である2-エチル-5-メチルピラジン（純度99.3%）についての細菌を用いた復帰突然変異試験及びは乳類培養細胞を用いた染色体異常試験がガイドラインに規定された最高用量まで実施されており、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13、14）

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、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、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なる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

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-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、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 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

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/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、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。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 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/日としている。(参照 1、6、7、15)

食品安全委員会としては、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、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、試験担当者の判断を妥当と判断した。以上より、食品安全委員会として、本試験における 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 mg/kg 体重/日) と評価した。

3. 発がん性

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 (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 1)

4. その他

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われていないとしている。(参照 1)

5. 摂取量の推定

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) 法による米国及び欧州の推定年間使用量から算出される一人一日あたりの推定摂取量は、 $0.4 \mu\text{g}$ である（参照2、16）。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17）、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ $0.4 \mu\text{g}$ 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 3.43 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 ($0.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (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。

7. 構造クラスに基づく評価

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、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。（参照1、16、18、19）

8. JECFAにおける評価

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 ($540 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) 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16）

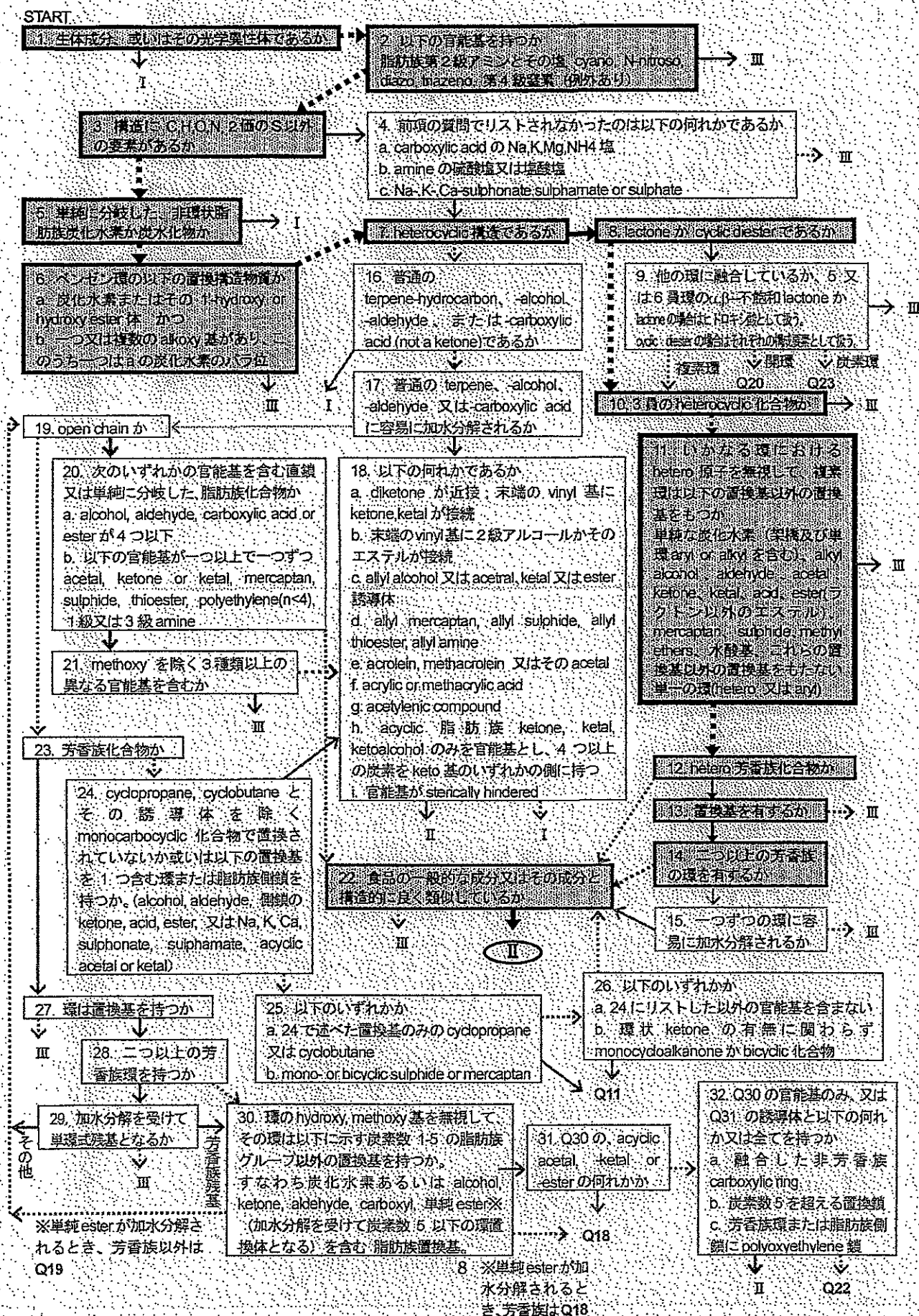
Ⅲ. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、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なる毒性はないものと考ええる。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、添加物（香料）「2-エチル-6-メチルピラジン」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 ($0.4 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) が構造クラスⅡの摂取許容値 ($540 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「2-エチル-6-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-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 :→



<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）。
- 2 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Nov. 2010).（未公表）
- 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）
- 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。
- 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。
- 7 Pyrazine Specialties, Inc., Material specification sheet (product No. 726M, mixture of 2-ethyl-5-methylpyrazine & 2-ethyl-6-methylpyrazine), 2010.（未公表）
- 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。
- 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。
- 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。
- 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.
- 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.
 - 13 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 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-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, Exp.No.8814 (079-250) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 14 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 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-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, Exp.No.8815 (079-251) (厚生労働省委託試験), 2005.
 - 15 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).
 - 16 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.
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
 - 17 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.
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
 - 18 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)
 - 19 Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99