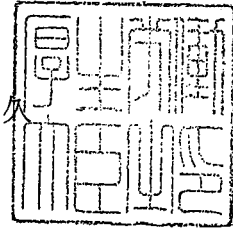


厚生労働省発食安第0714001号  
平成 17 年 7 月 14 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 尾辻 秀久

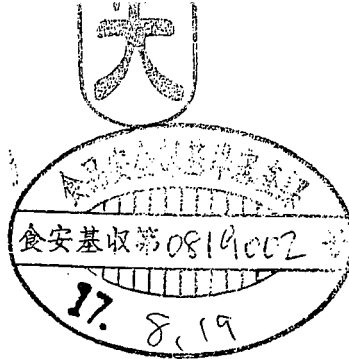
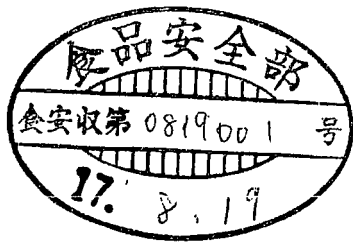


諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

2-エチル-3-メチルピラジン及び5-メチルキノキサリンの  
食品添加物としての指定の可否について



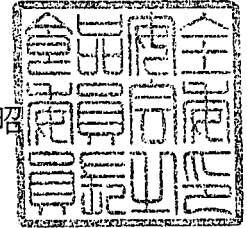
府食第 804 号  
平成 17 年 8 月 18 日

厚生労働大臣

尾辻 秀久 殿

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 17 年 3 月 7 日付け厚生労働省発食安第 0307001 号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められた 2-エチル-3-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をまとめたものは別添のとおりです。

### 記

2-エチル-3-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。

## 2-エチル-3-メチルピラジンを添加物として定めることに 係る食品健康影響評価に関する審議結果

### 1. はじめに

2-エチル-3-メチルピラジンはナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成する<sup>1), 2)</sup>。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている<sup>3)</sup>。

### 2. 背景等

厚生労働省は、平成14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、国が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。今般香料の成分として、2-エチル-3-メチルピラジンについて評価資料がまとまったことから、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(平成17年3月7日、関係書類を接受)。

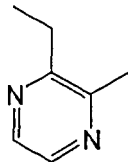
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

### 3. 名称等

名称：2-エチル-3-メチルピラジン

英名：2-Ethyl-3-methylpyrazine

構造式：



化学式：C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

分子量：122.17

CAS 番号：15707-23-0

### 4. 安全性

#### (1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験(TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2*uvrA*、最高用量 5,000 µg/plate)において、S9mixの有無にかかわらず陰性であった<sup>4)</sup>。

チャイニーズ・ハムスター培養細胞(CHL/IU細胞)を用いた染色体異常試験(最高濃度 1.2 mg/mL、+/-S9mixの6時間及び-S9mixの24時間処理)の結果は陰性であった<sup>5)</sup>。

9週齢BDF<sub>1</sub>雄マウスを用いた強制経口投与による*in vivo*小核試験(最高用量 300 mg/kg 体重/日×2)において、小核の誘発は認められなかった<sup>6)</sup>。

## (2) 反復投与

雌雄ラット（各群 16 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（対照群：0、雄：5.31 mg/kg 体重/日、雌：5.22 mg/kg 体重/日）において、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査等について対照群との差は認められなかった<sup>7), 8)</sup>。無毒性量（NOAEL）は 5.22 mg/kg 体重/日とされている。

## (3) 発がん性

International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP) では、発がん性の評価はされていない。

## (4) その他

内分泌かく乱性を疑わせる報告は見当たらない。

## 5. 摂取量の推定

本物質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 法による 1995 年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ 9 µg 及び 84 µg<sup>8)</sup>。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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<sup>9)</sup>ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 9 から 84 µg の範囲になると想定される。なお食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の 251 倍であるとの報告がある<sup>8), 10)</sup>。

## 6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL 5.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（9～84 µg/ヒト/日）を日本人平均体重（50 kg）で割ることで算出される体重あたりの推定摂取量（0.18～1.68 µg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 3,107～29,000 が得られる。

## 7. 構造クラスに基づく評価

本物質は、ピラジン誘導体に分類される食品成分である。アルキル基（炭素数 2 以上）置換ピラジン類は、ピラジン環に直結するメチレン基がチトクローム P-450 によると考えられる酸化により、2 級アルコールに代謝される<sup>8)</sup>。2 級アルコールはさらに酸化されてケトンとなるが、細胞質のカルボニル還元酵素により還元されて 2 級アルコールに戻る<sup>8), 11), 12)</sup>。アルキル基の酸化が進行しない構造では、代わってピラジン環が水酸化され、そのまま、もしくはグリシン抱合体（10～15%）として排泄される<sup>8), 13)</sup>。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、ピラジン誘導体には側鎖の酸化及び環の水酸化の両方の代謝経路が存在し、クラス II に分類される。

## 8. JECFA における評価

JECFA では、2001 年にピラジン誘導体のグループとして評価され、クラス II に分類されてい

る。想定される推定摂取量 (9~84 µg/ヒト/日) は、クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を下回ることから、香料としての安全性の問題はないとされている<sup>8)</sup>。

#### 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

本物質は、生体内において遺伝毒性はないと考えられる。また、クラスⅡに分類され、安全マージン (3,107~29,000) は90日間反復投与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 (9~84 µg/ヒト/日) はクラスⅡの摂取許容値 (540 µg/ヒト/日) を超えていない。

#### 10. 評価結果

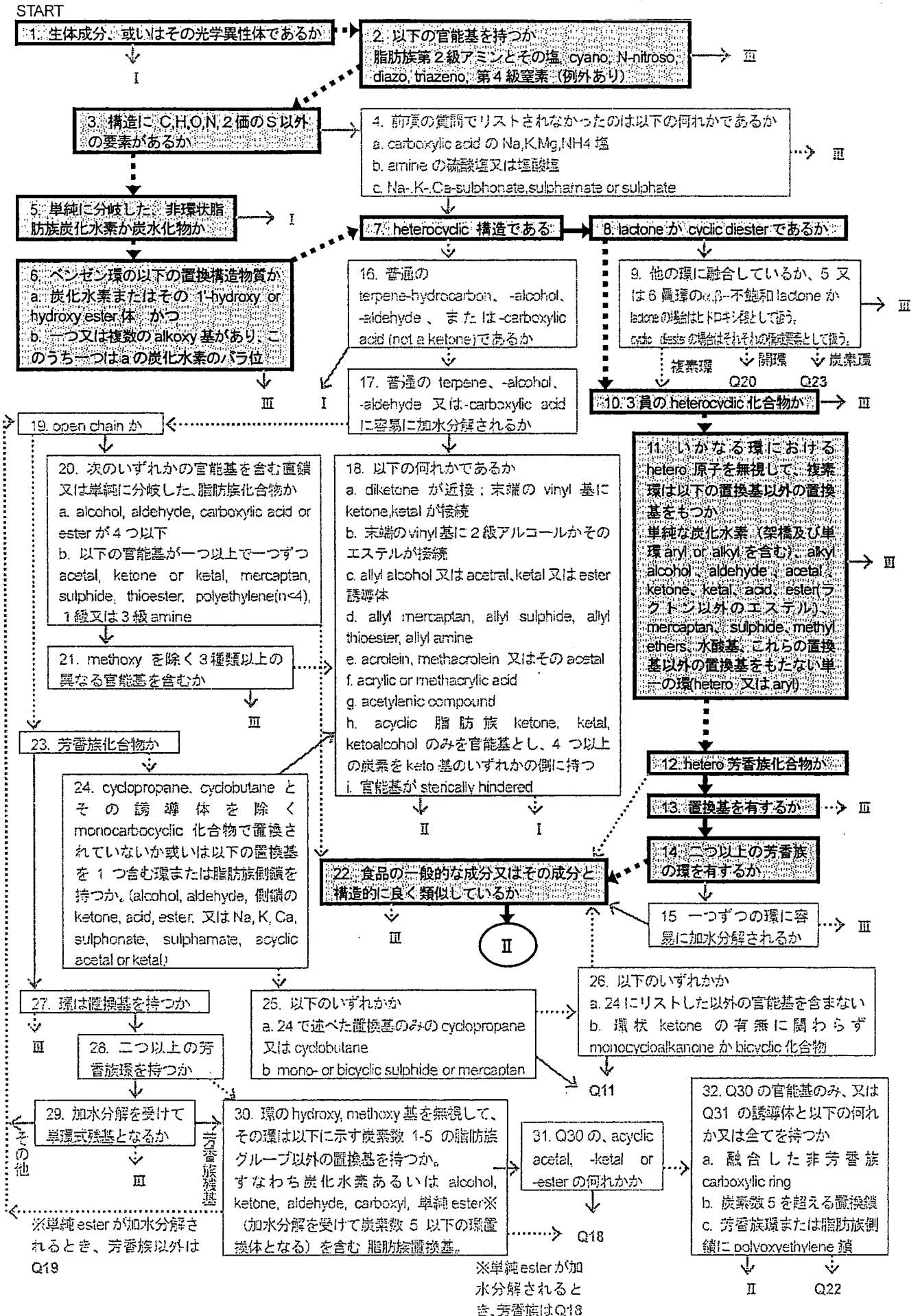
2-エチル-3-メチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

#### 【引用文献】

- 1) TNO (1996) Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist.
- 2) Stofberg J. Grundschober, F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist*. (1987) 12(4): 27.
- 3) Burdock, G.A. Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients. Vol II, 3<sup>rd</sup> Edition (1995): 253.
- 4) 2-エチル-3-メチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 5) 2-エチル-3-メチル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 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 6) 2-エチル-3-メチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (2004) (財) 食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 7) Posternak J.M. Summaries of toxicological data. *Food Cosmet. Toxicol.* (1969) 7: 405-407.
- 8) 第57回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 9) 平成14年度厚生労働科学研究報告書「日本における食品香料化合物の使用量実態調査」、日本香料工業会
- 10) Adams TB, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Newberne PM, Portoghese PS, Smith RL, Waddell WJ, Wagner BM. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451.
- 11) Parkinson A. Biotransformation of xenobiotics. In Casarret and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 5th ed. 113-118 (1996).
- 12) Farrelly JG, Saavedra JE, Kupper RJ, Stewart ML. The metabolism of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine by microsomes and hepatocytes from Fischer 344 rats. *Carcinogenesis* (1987) 8: 1095-1099
- 13) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*. (1975) 5: 389-399.

香料構造クラス分類 (2-エチル-3-メチルピラジン)

YES : → , NO : .....→



平成 17 年 8 月 22 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会  
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会添加物部会報告について

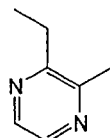
平成 17 年 7 月 14 日付け厚生労働省発食安第 0714001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 2-エチル-3-メチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## 2-エチル-3-メチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：2-エチル-3-メチルピラジン  
2-Ethyl-3-methylpyrazine  
[CAS 番号：15707-23-0]

2. 構造式、分子式及び分子量



分子式及び分子量  $C_7H_{10}N_2$  122.17

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2-エチル-3-メチルピラジンは、ナッツ様の加熱香気を有し、食品中に天然に存在、または加熱により生成される成分である。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、肉製品、ソフトキャンディー、ゼリー・プリン、清涼飲料等、様々な加工食品において香りを再現するため添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年3月7日付け厚生労働省発食安第0307001号により食品安全委員会あて意見を求めた2-エチル-3-メチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成17年6月14日の添加物専門調査会の議論により、以下の評価結果が提案されている。

評価結果：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。

6. 摂取量の推定

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

本物質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法による1995年の使用量調査に基づく米国及び欧州における一人一日当りの推定摂取量は、それぞれ9 µg及び84 µg。正確には認可後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に許可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、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ9から84 µgの範囲になると想定される。なお、米国では食品中にもともと存在す



る成分としての本物質の摂取量は、意図的に添加された本物質の251倍であるとの報告がある。

#### 7. 新規指定について

本物質を食品衛生法第 10 条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第 11 条第 1 項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

##### (使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

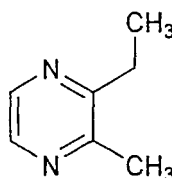
##### (成分規格案)

成分規格を別紙 1 のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙 2 のとおり。)

(別紙1)

## 2-エチル-3-メチルピラジン

2-Ethyl-3-methylpyrazine



$C_7H_{10}N_2$  [15707-23-0]

分子量 122.17

2-Ethyl-3-methylpyrazine

含 量 本品は、2-エチル-3-メチルピラジン ( $C_7H_{10}N_2$ ) 98.0%を含む。

性 状 本品は、無～黄色の液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

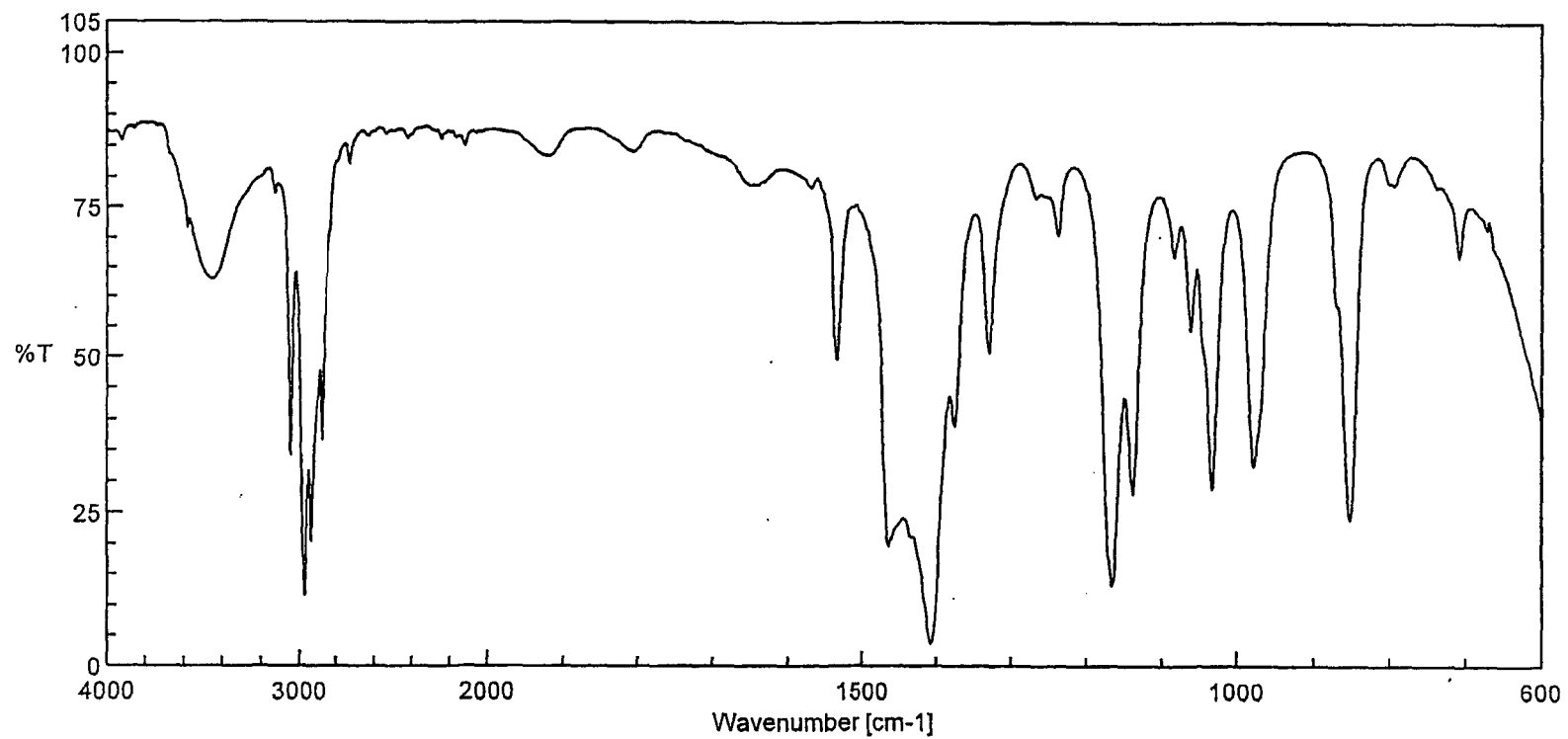
純度試験 (1) 屈折率  $n_D^{20} = 1.502 \sim 1.505$

(2) 比重 0.978～0.988 (25°C)

定量法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

# 参照赤外吸収スペクトル

2-エチル-3-メチルピラジン



## 2-エチル-3-メチルピラジン規格設定の根拠

JECFA では、エチルメチルピラジンとして 2,3-, 2,5-, 2,6-異性体の混合物について規格値を設定していることから、FCC の規格をもとに成分規格案を策定し、JECFA の規格は参考データとして取り扱うこととした。

### 含量

FCC では、2-エチル-3-メチルピラジンとして「98.0%以上」としていることから、「98.0%以上」を採用することとした。なお、JECFA ではエチルメチルピラジンとして「97.0%以上」としているが、海外での流通品 2 例の 2-エチル-3-メチルピラジンの規格値はいずれも「98.0%以上」とされている。

### 性状

JECFA、FCC では「無～淡黄色な液体で、強い生ポテト (Raw potato odour) 様の匂いがする。」としている。一方、海外での流通品 2 例の場合の規格値は、色については、「無～黄色の透明な液体」、又は「無～褐色の液体」とされており、においについては、いずれも「ナッツ、ポテト様の匂いがする。」とされている。海外での流通品の場合は、「無～褐色」まで規定されているが、劣化しても褐色とならないと考えられること、及び Raw potato odour (生ポテトの匂い) と特有のにおいが規定されていることから、本規格案では「無～黄色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

### 確認試験

JECFA、FCC いずれも確認試験を IR としていることから、IR による確認法を採用することとした。なお、海外での流通品 1 例の場合の規格も IR とされている。

### 純度試験

- (1) 屈折率 FCC の規格にあわせ、「1.502～1.505/20℃」を採用することとした。なお、海外での流通品 2 例の場合の規格値はいずれも「1.502～1.505/20℃」とされている。
- (2) 比重 FCC の規格にあわせ、「0.978～0.988/25℃」を採用することとした。なお、海外での流通品の場合は、1 例が JECFA と同様の「0.972～0.993」、1 例が FCC と同様の「0.978～0.988/25℃」とされている。
- (3) 水分 FCC には参考項目として水分含量 (0.1%以下) の規定があるが、JECFA には規格項目が無い。本品は蒸留精製され、製造過程で生じる水は十分除去されていること、また本品は吸湿性ではないことから、本規格案では「水分」を設定しないこととした。

## 定量法

FCGの規格にあわせ、GC法を採用することとした。なお、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいてもGC装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でもGC法を採用することとした。

2-エチル-3-メチルピラジンは、香料試験法の9. 香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

(参考)

これまでの経緯

平成 17 年 3 月 7 日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成 17 年 3 月 10 日	第 85 回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成 17 年 6 月 14 日	第 22 回食品安全委員会添加物専門調査会
平成 17 年 7 月 7 日	第 102 回食品安全委員会（報告）
～平成 17 年 8 月 3 日	食品安全委員会において国民からの意見聴取開始
平成 17 年 7 月 14 日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成 17 年 7 月 28 日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

	石田 裕美	女子栄養大学助教授
	小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
	工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○	長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
	中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
	西島 基弘	実践女子大学生生活科学部食品衛生学研究室教授
	堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科助教授
	山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
	四方田千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

(○：部会長)