

2,3,5-トリメチルピラジンの新規指定の可否について



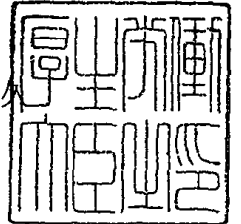
厚生労働省発食安第0121001号

平成 17 年 1 月 21 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

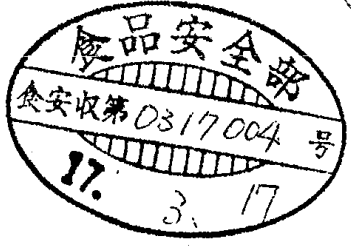


諮 問 書

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

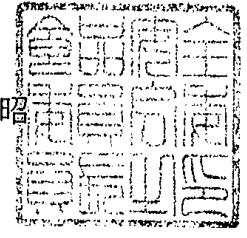
ヒドロキシプロピルセルロース、アミルアルコール、イソアミルアルコール及び2,3,5-トリメチルピラジンの食品添加物としての指定の可否について



府食第290号
平成17年3月17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16年11月5日付け厚生労働省発食安第1105002号をもって、貴省より当委員会に対し意見を求められた2,3,5-トリ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通知します。
なお、審議結果をまとめたものは、別添のとおりです。

記

2,3,5-トリメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念はないと考えられる。

2,3,5-トリ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

2,3,5-トリメチルピラジンはローストナッツ様の加熱香気を有する食品中に天然に存在する成分である¹⁾。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、キャンディー等、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。

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、2,3,5-トリ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16年11月5日、関係書類を接受）。

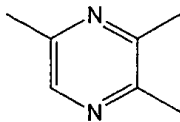
なお、香料については厚生労働省が示していた「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」には基づかず、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき資料の整理が行われている。

3. 名称等

名称：2,3,5-トリメチルピラジン

英名：2,3,5-Trimethylpyrazine

構造式：



化学式：C₇H₁₀N₂

分子量：122.17

CAS 番号：14667-55-1

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, WP2uvrA、最高用量 5,000 µg/plate²⁾及び TA98, TA100, TA102、最高用量 97.7 mg/plate³⁾）において、S9mixの有無にかかわらず陰性であった。

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時間連続処理）の結果は陰性であった⁴⁾。

評価可能な *in vivo* のデータはないが、遺伝子突然変異と染色体異常誘発性を指標とした *in vitro* の試験が共に陰性であることから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

(2) 反復投与

雌雄ラット（各群 15 匹）への混餌投与による 90 日間反復投与試験（0、18 mg/kg 体重/日）において、死亡は認められず、摂餌量、血液学的・血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理学的検査では対照群との差は認められなかった⁵⁾。無毒性量（NOAEL）は 18 mg/kg 体重/日以上と考えられる。

(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 46 µg 及び 120 µg⁶⁾。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⁷⁾ことから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 46 から 120 µg の範囲にあると想定される。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 65 倍であるとの報告がある⁸⁾。

6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与試験の NOAEL を 18 mg/kg 体重/日とすると、想定される推定摂取量（46～120 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推定摂取量（0.00092～0.0024 mg/kg 体重/日）と比較し、安全マージン 7,500～19,565 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。メチル基置換ピラジン類の主な代謝産物は、メチル基が酸化された水溶性のピラジンカルボン酸あるいは、ピラジン環も水酸化されたヒドロキシピラジンカルボン酸である⁹⁾。ピラジン-2-カルボン酸は、ヒト及びイヌなどの動物において、また 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸は動物において、抗結核剤のピラジナミドの主要代謝産物として報告されており、尿中へ排泄される^{10), 11)}。メチル基置換のピラジン類について、雄の Wistar ラットへの 100 mg/kg の経口投与において、90%近いピラジン類が 24 時間以内にピラジン-2-カルボン酸に変換され、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⁹⁾。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、酸化の代謝経路が存在し、経口毒性は低いことが示唆されることよりクラス 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 (46~120 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⁶⁾。

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、生体にとって特段問題となる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 (7,500~19,565) は 90 日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 (46~120 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

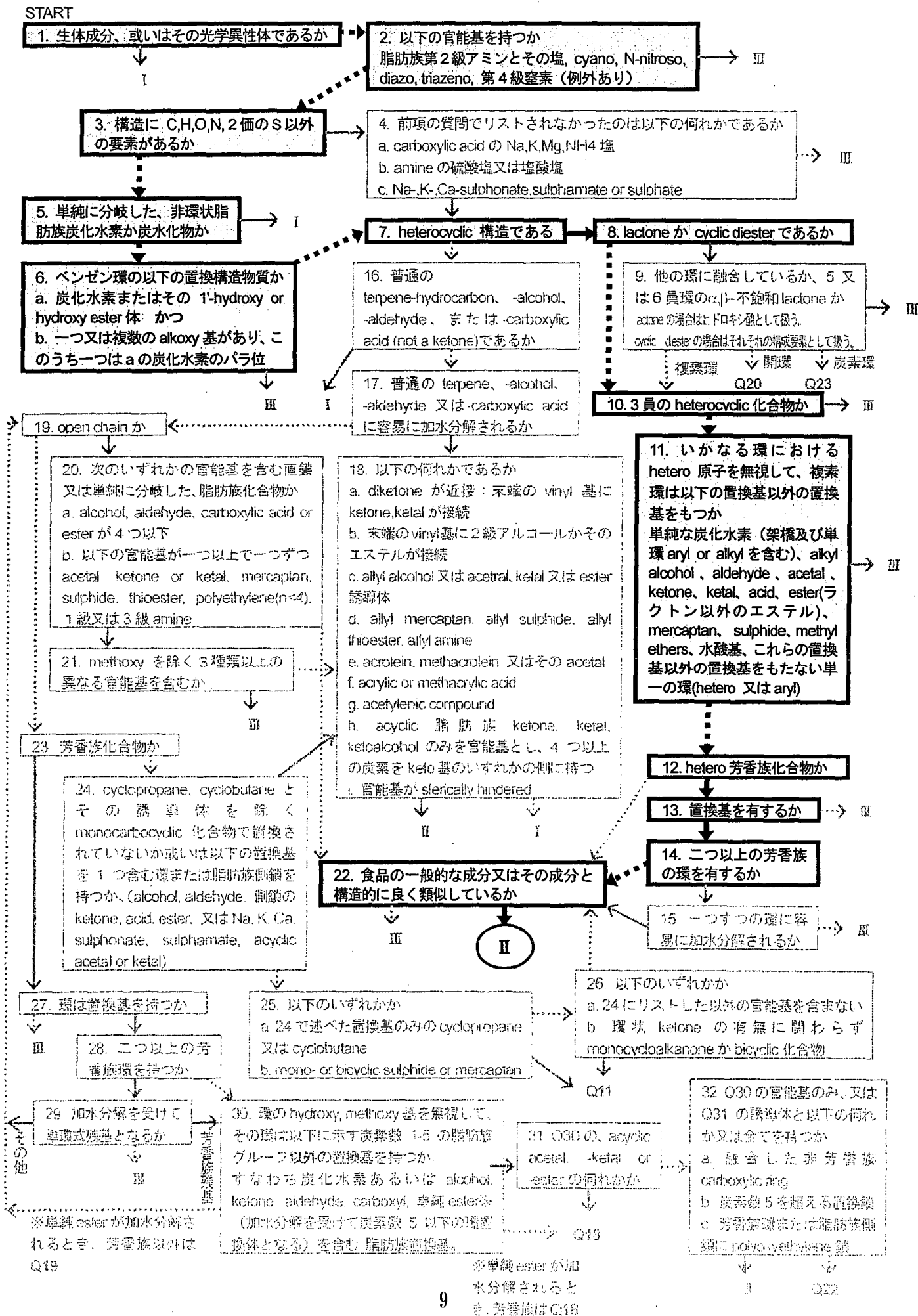
2,3,5-トリメチルピラジンを食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考えられると評価した。

【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) 2,3,5-トリメチルピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2004) (株) 化合物安全性研究所 (厚生労働省委託試験)
- 3) Aeschbacher HU, Wolleb U, Loliger JC, Spadone JC, Liardon R. Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Fd Chem. Toxicol.* (1989) 27: 227-232.
- 4) 2,3,5-トリ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) 食品薬品安全センター秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 5) Oser BL. 90-Day feeding study with 2,3,5-trimethyl pyrazine in rats. Unpublished report (1969). (非公表)
- 6) 第 57 回 JECFA WHO Food Additives Series 48.
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica.* (1975) 5: 389-399.
- 10) Weiner IM, Tinker JP. Pharmacology of pyrazinamide: Metabolic and renal function studies related to the mechanism of drug-induced urate retention. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1972) 180: 411-434.
- 11) Whitehouse LW, Lodge BA, By AW, Thomas BH. Metabolic disposition of pyrazinamide in the rat: Identification of a novel in vivo metabolite common to both rat and human. *Biopharm. Drug Dispos.* (1987) 8: 307-318.

香料構造クラス分類 (2,3,5-トリメチルピラジン)

YES : → , NO :→



平成 17 年 3 月 14 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 1 月 21 日厚生労働省発食安第 0121001 号をもって厚生労働大臣から諮問された 2,3,5-トリ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。

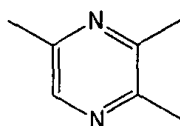
2, 3, 5-トリメチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

1. 品目名：2, 3, 5-トリメチルピラジン

2, 3, 5-Trimethylpyrazine

[CAS 番号：14667-55-1]

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, 3, 5-トリメチルピラジンは、ローストナッツ様の加熱香気を有する食品に天然に含まれている成分である。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、キャンディー等、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（案）

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 16 年 11 月 5 日付け厚生労働省発食安第 1105002 号により食品安全委員会委員長あて意見を求めた 2, 3, 5-トリ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 1 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（案）が提案されている。

評価結果（案）：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（案）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 $46 \mu\text{g}$ 及び $120 \mu\text{g}$ 。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 46 から $120 \mu\text{g}$ の範囲にあると想定される。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 65 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。

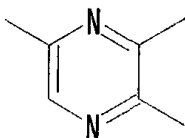
(成分規格案)

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, 3, 5-トリメチルピラジン

2, 3, 5-Trimethylpyrazine



$C_7H_{10}N_2$

分子量 122.17

2, 3, 5-Trimethyl-1, 4-diazine [14667-55-1]

含 量 本品は、2, 3, 5-トリメチルピラジン ($C_7H_{10}N_2$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～黄色の透明な液体で、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 $n_D^{20}=1.500\sim1.509$

(2) 比重 0.960～0.990 (25℃)

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。

2,3,5-トリメチルピラジン規格設定の根拠

含量

JECFA、FCC での規格値はいずれも 98.0%以上としている。そこで、本規格案は「2,3,5-トリメチルピラジン含量 98.0%以上」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値は 99.0%以上であった。

性状

JECFA、FCC いずれも「無～淡黄色の透明な液体」を規格としている。一方、米国での流通品 1 例の規格値は「無～黄色の透明な液体」であったこと、本品は特有の香気を持つところから、本規格案としては「無～黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」を採用した。

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本規格案は IR による確認法とした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA の規格値は 1.500～1.509 (20℃)、FCC の規格値は 1.503～1.507 (20℃) である。そこで、本規格案は「1.500～1.509 (20℃)」とした。なお、米国での流通品は 1.503～1.507 (20℃) であった。
- (2) 比重 JECFA、FCC いずれも規格値を 0.960～0.990 (25℃) としている。そこで本規格案は「0.960～0.990 (25℃)」とした。なお、米国での流通品 1 例の規格値は 0.970～0.980 (25℃) であった。

定量法

JECFA、FCC の規格ではいずれも GC 試験法により含量測定を行っている。

また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、実務的には測定機器を含めた測定環境に問題が無いことなどから本規格案でも GC 法を採用することとした。

2,3,5-トリメチルピラジンは、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 16 年 11 月 5 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 16 年 11 月 11 日 | 第 69 回食品安全委員会（依頼事項説明） |
| 平成 17 年 1 月 14 日 | 第 16 回食品安全委員会添加物専門調査会 |
| 平成 17 年 1 月 21 日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成 17 年 2 月 10 日 | 第 81 回食品安全委員会（報告） |
| ～平成 17 年 3 月 9 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 2 月 24 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)

2, 3, 5-トリメチルピラジン

2,3,5-トリメチルピラジンについては、食品添加物として人の健康を損なう恐れはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、下記のとおり使用基準及び成分規格を設定することが適当である。

記

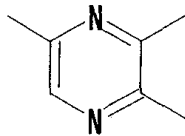
1. 使用基準 (案)

着香の目的以外に使用してはならない。

2. 成分規格 (案)

2, 3, 5-トリメチルピラジン

2, 3, 5-Trimethylpyrazine

 $C_7H_{10}N_2$

分子量 122.17

2, 3, 5-Trimethyl-1, 4-diazine [14667-55-1]

含 量 本品は、2, 3, 5-トリメチルピラジン ($C_7H_{10}N_2$) 98. 0%以上を含む。

性 状 本品は、無～黄色の透明な液体で、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 $n_D^{20}=1.500\sim1.509$

(2) 比重 0.960～0.990 (25℃)

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。