

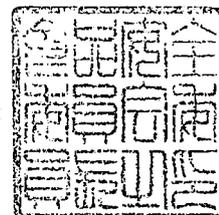


府食第837号
平成20年7月31日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会

委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年2月7日付け厚生労働省発食安第0207001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-ジメチルピラジン

2008年7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. 化学名	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
4. その他	5
5. 摂取量の推定	5
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
9. 食品健康影響評価	6
<別紙：香料構造クラス分類（2,3-ジメチルピラジン）>	7
<参照>	8

＜審議の経緯＞

2008年2月8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（厚生労働省発食安第0207001号）、関係書類の接受

2008年2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年4月15日 第57回添加物専門調査会

2008年5月26日 第58回添加物専門調査会

2008年6月5日 第241回食品安全委員会（報告）

2008年6月5日より7月4日 国民からの御意見・情報の募集

2008年7月29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

2008年7月31日 第249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＞

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

福島 昭治（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
頭金 正博
中江 大
中島 恵美
林 眞
三森 国敏
吉池 信男

＜参考人＞

森田 明美

要 約

食品の香料に使用される添加物「2,3-ジメチルピラジン」(CAS 番号 : 5910-89-4) 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。

評価に供した試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性である。

本物質の 90 日間反復投与毒性試験において、大腸(結腸)の粘膜の過形成が認められているが、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられることから、毒性影響の閾値が設定できると評価される。従って、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と考えられる。また、「国際的に汎用されている香料のわが国における安全性評価法」により、クラスⅡに分類され、安全マージン(10,000~40,000)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(4~16 µg/ヒト/日)が構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/ヒト/日)を下回ることを確認した。

2,3-ジメチルピラジンは、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. 化学名 (参照 1、2)

和名：2,3-ジメチルピラジン

英名：2,3-Dimethylpyrazine

CAS 番号：5910-89-4

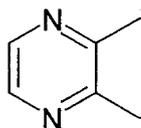
3. 分子式 (参照 2)

$C_6H_8N_2$

4. 分子量 (参照 2)

108.14

5. 構造式 (参照 2)



6. 評価要請の経緯

2,3-ジメチルピラジンは、生落花生、緑茶等の食品中に天然に存在するほか牛肉、豚肉、エビ、ポテト等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ等の焙煎により生成する成分である (参照 1)。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、肉製品等の様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている (参照 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、①FAO/WHO 食品添加物合同専門家会議 (JECFA) 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米国及び欧州連合 (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-ジ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。

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。(参照 3)

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）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0、0.32、3.2、32 mg/kg 体重/日）において、雌雄の 32 mg/kg 体重/日投与群の病理組織学的検査で大腸（結腸）の粘膜の過形成がみられたが、これら以外の変化は、いずれの投与群においても認められなかった。この結果より、無毒性量（NOAEL）は、3.2 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

2. 発がん性

発がん性試験は行われておらず、国際機関（International Agency for Research on Cancer（IARC）、European Chemicals Bureau（ECB）、U. S. Environmental Protection Agency（EPA）、National Toxicology Program（NTP））でも、発がん性の評価はされていない。

3. 遺伝毒性

細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 0.9 mmol/plate（97.3 mg/plate））では、代謝活性化の有無に関わらず陰性であった。（参照 5）

チャイニーズ・ハムスター培養細胞（CHO 細胞）を用いた染色体異常試験（最高濃度 1.1 µg/mL）では陰性であった。（参照 6）

以上の結果から、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

3 週齢の Wistar ラット（各群雄 5～7 匹）への皮下投与による 2 週間の試験（0、10、30、70、100 mg/kg 体重/日）において、生殖器もしくは副生殖器への影響はみられなかった。（参照 7）

5. 摂取量の推定

本物質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当たりの推定摂取量は、それぞれ 4 µg、16 µg（参照 8）である。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、既に認可されている香料物質のわ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 9）、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 4 µg から 16 µg の範囲になると推定される。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約 280 倍であると報告されている。（参照 10）

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 3.2 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (4~16 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 (0.00008~0.00032 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 10,000~40,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

本物質は構造クラスⅡに分類される。ピラジン誘導体に分類される食品成分であり、ピラジン環の2位及びそれに隣接する3位にメチル基が置換しており、立体障害が生じることから、主にピラジン環の水酸化が進行するが、同時に一部メチル基の酸化も進行するので、水酸化されたヒドロキシピラジン、ピラジンカルボン酸として排泄される。本物質及びその推定代謝産物は生体成分ではないが、上述の両方の代謝経路が存在し、雄のWistarラットへの100 mg/kg 体重の投与で24時間以内に代謝産物の50%以上が排泄される。(参照3、8、11、12)

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、想定される推定摂取量 (4~16 µg /ヒト/日) は、クラスⅡの摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回るため、香料としての安全性の問題はないとしている。(参照8)

9. 食品健康影響評価

本物質の90日間反復投与毒性試験において、大腸(結腸)の粘膜の過形成が認められているが、本物質には生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられることから、毒性影響の閾値を設定できると評価される。従って、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と考えられる。また、「国際的に汎用されている香料のわが国における安全性評価法」により、クラスⅡに分類され、安全マージン (10,000~40,000) 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 (4~16 µg /ヒト/日) が構造クラスⅡの摂取許容値 (540 µg /ヒト/日) を下回ることを確認した。

2,3-ジメチルピラジンは、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-ジメチルピラジン)

YES : → , NO :→

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第4級窒素 (例外あり)

3. 構造に C,H,O,N, 2価のS以外の要素があるか

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素が炭水化物か

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位

7. heterocyclic 構造である

8. lactone か cyclic diester であるか

10. 3員の heterocyclic 化合物か

11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素 (架橋及び単環 aryl or alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester (ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環 (hetero 又は aryl)

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか

II

<参照>

- 1 TNO Volatile compounds in food. Ed. By L.M.Nijssen et.al. 7th.ed. Index of compounds. TNO Nutrition and Food Research Institute. Zeist. (1996)
- 2 RIFM-FEMA Database, (Accessed in 2005) Material Information on 2,3-Dimethylpyrazine (未公表)
- 3 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) . (2003)
- 4 2,3-ジ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 (株)ボゾリサーチセンター (厚生労働省委託試験) (2005)
- 5 Aeschbacher, U. W., et. al., Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee, *Fd. Chem. Toxicol.* (1989) 27 (4) : 227-232
- 6 2,3-ジメチルピラジンのチャイニーズ・ハムスターを用いる染色体異常試験 (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) (2005)
- 7 Yamada K. et al., Effects of dimethylpyrazine isomers on reproductive and accessory reproductive organs in male rats. *Biol. Pharm. Bull.*, (1993) 16 (2) : 203-206
- 8 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
- 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 T. B. et.al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40: 429-451
- 11 Hawksworth, G. et.al. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, (1975) 5 (7) : 389-399
- 12 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)