

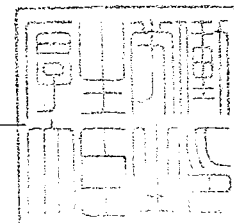
厚生労働省発食安第1017001号

平成20年10月17日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 2-エチルピラジンの添加物としての指定の可否について
2. 2-エチルピラジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

2-エチルピラジンの食品添加物の指定に関する部会報告書（案）

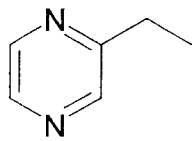
1. 品目名：2-エチルピラジン

2-Ethylpyrazine、Ethylpyrazine

〔CAS 番号：13925-00-3〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_6H_8N_2$ 108.14

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

2-エチルピラジンは、ナッツあるいはココア様の香気を有し、アスパラガス、生落花生等、食品中に天然に存在し、また牛肉、エビ、ポテト等の加熱調理およびコーヒー、カカオ等の焙煎により生成する成分である。欧米では、焼き菓子、アイスクリーム、清涼飲料、肉製品など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。

5. 食品安全委員会における評議結果

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20年5月22日付け厚生労働省発食安第0522006号により食品安全委員会あて意見を求めた2-エチルピラジンに係る食品健康影響評価については、平成20年9月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果（案）が平成20年10月16日付けで公表されている。

評価結果：2-エチルピラジンは、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。

6. 摂取量の推計

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 6 μg 、3 μg となる。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であるとの情報があることから、わが国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 3 μg から 6 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 490 倍であると報告されている。

7. 新規指定について

2-エチルピラジンを食品衛生法第 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)

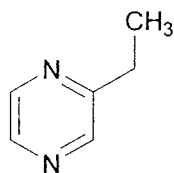
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(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、JECFA 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

2-エチルピラジン (案)

2-Ethylpyrazine



$C_6H_8N_2$

分子量 108.14

2-Ethylpyrazine [13925-00-3]

含 量 本品は、2-エチルピラジン ($C_6H_8N_2$) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。

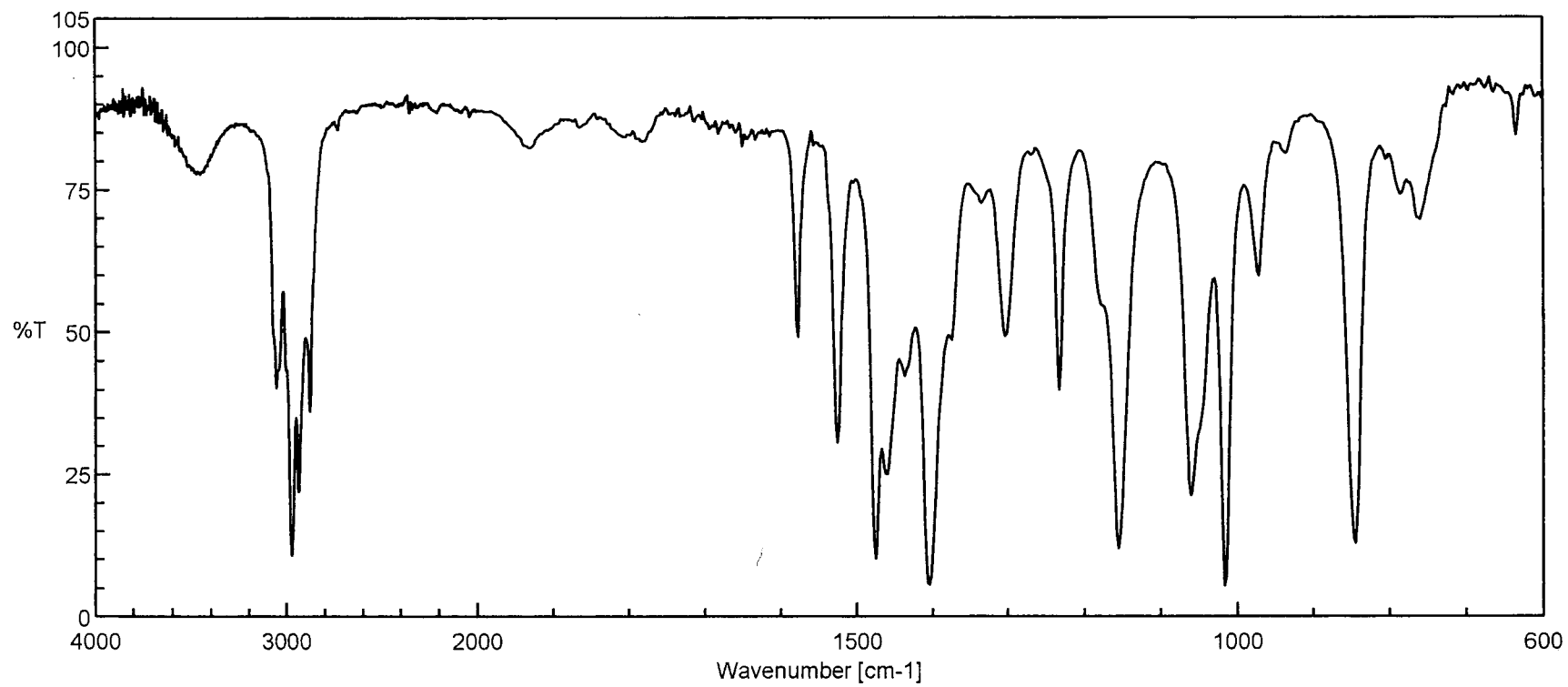
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.493 \sim 1.508$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.981 \sim 1.000$

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。

エチルピラジン



2-エチルピラジンに係る成分規格等の設定根拠

化学名

JECFA では、化学名を Ethylpyrazine としているが、本規格案では、IUPAC 命名法により、2-Ethylpyrazine とした。

含量

JECFA では「98%以上」を規格値としている。FCC 規格は設定されていない。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数点下一桁までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「かび臭い、ナッツないしピーナッツバター様のおおいを有する無色から淡黄色の液体」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～淡黄色の透明な液体で、特有のおおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では確認試験に IR 法を採用していることから本規格でも IR 法を採用した。

純度試験

- (1) 屈折率 本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「1.493～1.508 (20℃)」を採用した。
- (2) 比重 本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「0.981～1.000(25℃)」を採用した。

定量法

JECFA は GC 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、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-エチルピラジンは、沸点が 150℃以上(152℃)のため、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。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性及びエタノールへの溶解性

JECFA では「水、有機溶媒、油に溶ける」としている。また「エタノールへの溶解性」として「室温で混和する」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、溶解性及びエタノールへの溶解性は採用しないこととした。

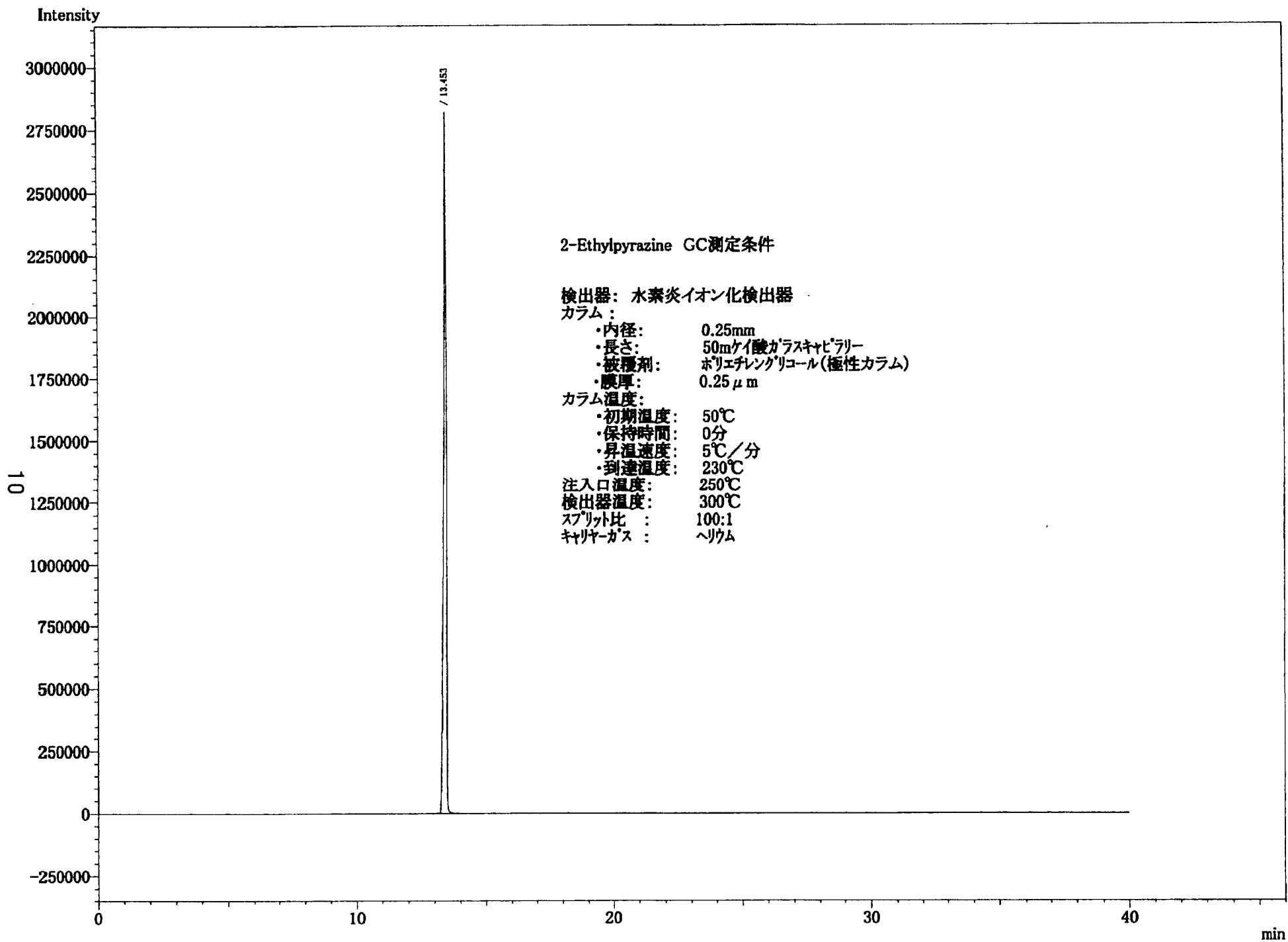
沸点

JECFA 規格では、沸点は「152℃」とされている。

一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように精密蒸留による一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により十分担保される。したがって、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「2-エチルピラジン」の規格対比表

	規格案	JECFA
含量	98.0%以上	98%以上
性状	本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。	colourless to pale yellow liquid with a musty, nutty, peanut butter odour
確認試験	IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)
屈折率	1.493～1.508(20℃)	1.493～1.508(20℃)
比重	0.981～1.000(25℃)	0.981～1.000(25℃)
溶解性	(設定せず)	soluble in water, organic solvents, oils
エタノールへの溶解	(設定せず)	miscible at room temperature
沸点	(設定せず)	152℃
定量法	GC(1)	GC



(参考)

これまでの経緯

平成20年5月26日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成20年5月29日	第240回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成20年9月29日	第62回食品安全委員会添加物専門調査会
平成20年10月16日 ～平成20年11月14日	第258回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成20年10月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年10月22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（平成20年10月現在）

[委員]

氏名	所属
石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
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※	慶應義塾大学薬学部客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学 食品栄養科学部 客員教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部 栄養学科長 公衆栄養学教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー

※部会長

(案)

添加物評価書

2-エチルピラジン

2008年10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. 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-エチルピラジン）>.....	7
<参照>.....	8

＜審議の経緯＞

- 2008年5月26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0522006号）、関係書類の接受
- 2008年5月29日 第240回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年9月29日 第62回添加物専門調査会
- 2008年10月16日 第258回食品安全委員会（報告）

＜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-エチルピラジン」(CAS 番号 : 13925-00-3) 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。

本物質には、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、本調査会として、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、クラスⅡに分類され、安全マージン(100,000~200,000)が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(3~6 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。

2-エチルピラジンは、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-エチルピラジン

英名：2-Ethylpyrazine、Ethylpyrazine

CAS 番号：13925-00-3

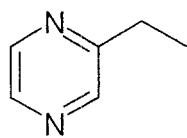
3. 分子式 (参照 2)

$C_6H_8N_2$

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-エチルピラジンは、アスパラガス、生落花生、緑茶等の食品中に天然に存在するほか牛肉、じゃがいも等の加熱調理、及びコーヒー、カカオ、ピーナッツ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 合同食品添加物専門家会議 (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-エ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

雌雄の5週齢のSDラット（各群各10匹）への強制経口投与による90日間の反復投与毒性試験（0、0.12、1.2、12 mg/kg 体重/日）では、全ての投与群において、被験物質投与に関連する変化を認めなかった。この結果より、NOAELは12 mg/kg 体重/日と算出された。（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)）による発がん性評価も行われていない。

3. 遺伝毒性

遺伝毒性試験のうち、安全性評価に採用できると考えられる試験を以下にまとめた。

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）

雄の9週齢のICRマウス（各群5匹）を用いてGLP下で行われた *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量1,000 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与）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遺伝毒性はないものと考えられた。

4. その他

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。

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あたりの推定摂取量はそれぞれ6、3 µgとなる（参照7）。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であるとの情報があることから（参照8）、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ3から6 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490倍であると報告されている（参照7、9）。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験のNOAEL 12 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (3~6 µg/人/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 (0.00006~0.00012 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000~200,000 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位に置換しているエチル基がチトクロム P450 により酸化され、2級アルコールとなり、さらに酸化されてケトンになるが、カルボニル還元酵素により対応する2級アルコールに還元される。また、側鎖の酸化に加えて、ピラジン環が水酸化され、そのままあるいは2級アルコール体又は環の水酸化体としてグリシン抱合等に変換された後排泄される。本物質及びその代謝産物は生体成分ではないが、比較的速やかに代謝されると考えられる。(参照 3、7、10)

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 (3~6 µg/人/日) は、クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回るため、香料としての安全性の問題はないとされている。(参照 7)

9. 食品健康影響評価

本物質には、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、本調査会として、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 3) により、クラスⅡに分類され、安全マージン (100,000~200,000) が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 (3~6 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。

2-エチルピラジンは、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。

<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-Ethylpyrazine (非公表)
- 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 エ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) 三菱化学安全科学研究所 (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 エチルピラジンのマウスを用いる小核試験 (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 WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants, Pyrazine Derivatives (Report of 57th JECFA meeting)
参考 ; <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm>
- 8 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
- 9 Adams T. B., J. Doull, V. J. Feron, J. I. Goodman, L. J. Marnett, I. C. Munro, P. M. et al. The FEMA GRAS assessment of pyrazine derivatives used as flavor ingredients. *Fd. Chem. Toxicol.* (2002) 40 : 429-451
- 10 アルキルピラジン類の構造クラス (要請者作成資料)