項目	内容
名称	5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピラジン
一般的名称	6,7-Dihydro-5-methyl-5*H*-cyclopentapyrazine
英名	5-Methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopentapyrazine
CAS番号	23747-48-0
指定日	平成23年6月28日　　官報
消費者庁 *	消食表第246号　消費者庁次長通知　平成23年6月28日 「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の一部改正　　平成23年6月28日改正
厚生労働省 *	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会　　平成２３年３月８日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会　平成２２年１２月２２日
食品安全委員会	第364回　食品安全委員会　　平成２３年１月２７日　評価書 第 88回　添加物専門調査会　　平成２２年８月３１日
JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1972年のGRAS 5 に公表された[1)]。 本物質は2001年　第57回JECFA会議でピラジン誘導体のグループとして評価され、推定摂取量が構造クラスⅡの摂取許容値（540μg/人/日）を下回ることなどから、香料としての使用に安全性の懸念なしと判断された[2)]。
JECFA番号	781
外国の認可状況・使用状況	欧米をはじめ各国で認可され広く使用されている。
FEMA GRAS番号	3306
CoE番号	2314
CFR21掲載	なし
EUレジスター	FL No. 14.037
使用量データ	34kg（米国）, 32kg（EU）[2)]
我が国での添加物としての必要性	本物質は食品に存在する成分であり、様々な食品の香りを再現し、風味を向上する際に必要不可欠な物質である。本物質は現在日本では未認可であるが、その添加量は微量ながら効果は非常に大きく、様々な加工食品に対してすでに国際的には着香の目的で広く使用されている。したがって国際的整合性の面からみても、これらの物質を日本で使用できるようにすることが不可欠と考えられる。
天然での存在	麦芽、ビール等の食品中に存在し、また、コーヒーの焙煎及び豚肉等の加熱調理により生成する成分である[3)]。
米国での食品への使用例（平均添加率）	ソフト・キャンデー類1ppm、肉製品　0.5ppm、冷凍乳製品類 0.25ppm、 チューインガム　0.15ppm、清涼飲料　0.045ppm[4)]
参考資料	1）Food Technology.(1972) Vol. 26, No. 5, pp35-42. 2) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001）（Report of 57th JECFA meeting） http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm 3）VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.2. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Aug. 2010)（未公表） 4）RIFM-FEMA Database, (website accessed in Aug. 2010) Material Information on 5H-5-Methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)pyrazine（未公表）

*食品表示等に関する通知は、平成21年9月1日より消費者庁へ移管されました

http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/other/ikan.html

写

消食表第２４６号
平成２３年６月２８日

各 都道府県知事
保健所設置市長
特別区長 殿

消費者庁次長

「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の一部改正について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２３年厚生労働省令第７６号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２３年厚生労働省告示第２０３号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところであるが、これに伴い、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成２２年１０月２０日付け消食表第３７７号消費者庁次長通知。以下「次長通知」という。）の一部を別紙新旧対照表のとおり改正したので、関係者に対する周知をお願いする。

なお、改正後の次長通知全文を別添のとおり添付する。

（別　紙）

食品衛生法に基づく添加物の表示等について（新旧対照表）

改正後（新）	改正前（旧）
別紙４ 各一括名の定義及びその添加物の範囲 １～６　（略） ７　香料 （１）、（２）　（略） （３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。 （略） サリチル酸メチル ２，３－ジエチル－５－メチルピラジン シクロヘキシルプロピオン酸アリル （略） フェニル酢酸エチル ２－（３－フェニルプロピル）ピリジン フェネチルアミン （略） ６－メチルキノリン ５－メチル－６，７－ジヒドロ－５*H*－シクロペンタピラジン メチルβ－ナフチルケトン （略） ８～１５　（略）	別紙４ 各一括名の定義及びその添加物の範囲 １～６　（略） ７　香料 （１）、（２）　（略） （３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。 （略） サリチル酸メチル シクロヘキシルプロピオン酸アリル （略） フェニル酢酸エチル フェネチルアミン （略） ６－メチルキノリン メチルβ－ナフチルケトン （略） ８～１５　（略）

官　報　　平成23年6月28日　火曜日　　第5585号

〔省　令〕

○厚生労働省令第七十六号

食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十条の規定に基づき、食品衛生法施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

平成二十三年六月二十八日　　厚生労働大臣　細川　律夫

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令

食品衛生法施行規則(昭和二十三年厚生省令第二十三号)の一部を次のように改正する。

別表第一中第四百十三号を第四百十六号とし、第三百六十二号から第四百十二号までを三号ずつ繰り下げ、第三百六十一号を第三百六十三号とし、同号の次に次の一号を加える。

三百六十四　5-メチル-6・7-ジヒドロ-5*H*-シクロペンタピラジン

別表第一中第三百六十号を第三百六十二号とし、第三百十号から第三百五十九号までを二号ずつ繰り下げ、第三百九号を第三百十号とし、同号の次に次の一号を加える。

三百十一　2-(3-フェニルプロピル)ピリジン

別表第一中第三百八号を第三百九号とし、第百五十六号から第三百七号までを一号ずつ繰り下げ、第百五十五号の次に次の一号を加える。

百五十六　2・3-ジエチル-5-メチルピラジン

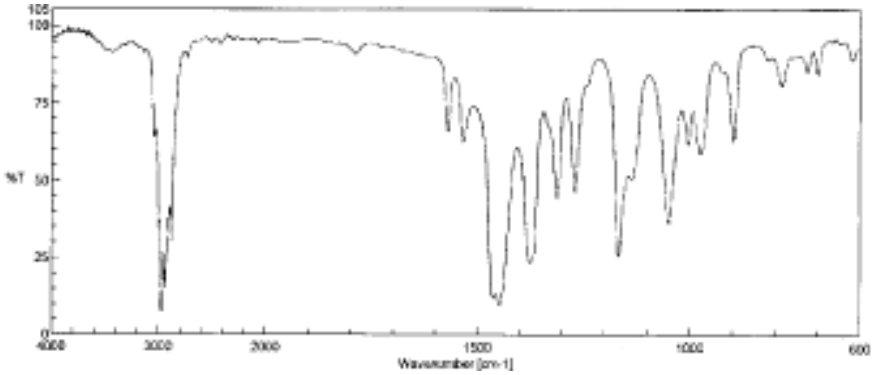
附　則

この省令は、公布の日から施行する。

－告　示－（抜粋）

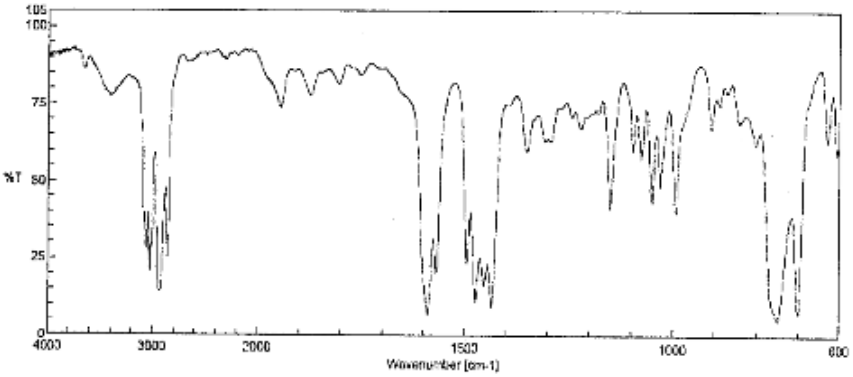
第２添加物の部Ｃ試薬･試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルのサリチル酸メチルの目の次に次の一目を加える。

２,３-ジエチル-５-メチルピラジン



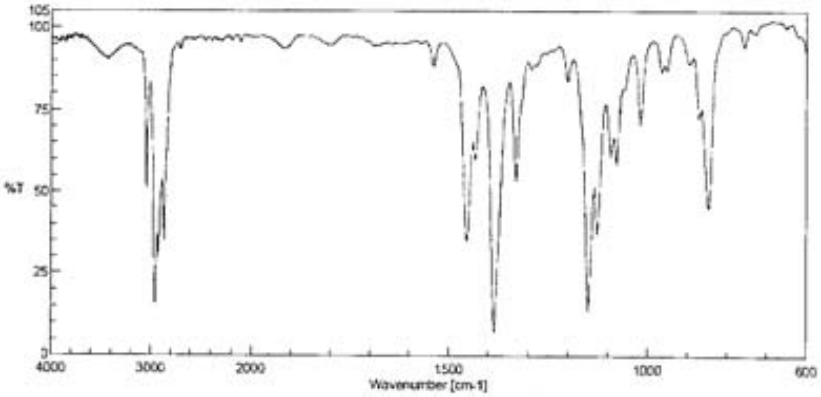
第２添加物の部Ｃ試薬･試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルのフェニル酢酸エチルの目の次に次の一目を加える

２-(３-フェニルプロピル)ピリジン



第２添加物の部Ｃ試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルの６-メチルキノリンの目の次に次の一目を加える。

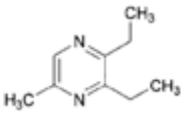
５-メチル-６,７-ジヒドロ-５*H*-シクロペンタピラジン



第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項次亜硫酸ナトリウムの目の次に次の一目を加える。

２，３－ジエチル－５－メチルピラジン

２，３－Diethyl－５－methylpyrazine



$C_9H_{14}N_2$　　分子量 150.22

２,３-Diethyl-５-methylpyrazine　［18138-04-0］

含　　量　　本品は，２,３-ジエチル-５-メチルピラジン（$C_9H_{14}N_2$）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}＝1.493～1.505

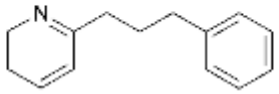
(2) 比重 d_{25}^{25}＝0.938～0.957

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。

第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項フェニル酢酸エチルの目の次に次の一目を加える。

２－（３－フェニルプロピル）ピリジン

２－（３－Phenylpropyl）pyridine



$C_{14}H_{15}N$　　分子量 197.28

２-(３-Phenylpropyl)pyridine　［2110-18-１］

含　　量　　本品は，２-(３-フェニルプロピル) ピリジン ($C_{14}H_{15}N$) 97.0%以上を含む。

性　　状　　本品は，無色透明な液体で，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}＝1.558～1.563

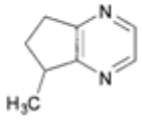
(2) 比重 d_{25}^{25} ＝1.012～1.020

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。ただし，カラム温度は，180℃から毎分５℃で昇温し，230℃に到達後，30 分間保持する。

第２添加物の部Ｄ成分規格･保存基準各条の項６-メチルキノリンの目の次に次の一目を加える。

５－メチル－６，７－ジヒドロ－５*H*－シクロペンタピラジン

５－Methyl－６，７－dihydro－５*H*－cyclopentapyrazine



$C_8H_{10}N_2$　　分子量 134.18

５-Methyl-６,７-dihydro-５*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine　[23747-48-0]

含　　量　　本品は,５-メチル-６,７-ジヒドロ-５*H*-シクロペンタピラジン（$C_8H_{10}N_2$）97.0%以上を含む。

性　　状　　本品は，淡黄～褐色の透明な液体で，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}＝1.525～1.535

(2) 比重 d_{25}^{25}＝1.048～1.059

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。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項次亜硫酸ナトリウムの目の次に次の一目を加える。

２,３-ジエチル-５-メチルピラジン

２,３-ジエチル-５-メチルピラジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項フェニル酢酸エチルの目の次に次の一目を加える。

２-(３-フェニルプロピル) ピリジン

２-(３-フェニルプロピル) ピリジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項６-メチルキノリンの目の次に次の一目を加える。

５-メチル-６,７-ジヒドロ-５*H*-シクロペンタピラジン

５-メチル-６,７-ジヒドロ-５*H*-シクロペンタピラジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

食安発０６２８第１号
平成２３年６月２８日

各 都道府県知事
保健所設置市長
特別区長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、
添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２３年厚生労働省令第７６号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２３年厚生労働省告示第２０３号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「省令」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号。以下「告示」という。）の一部が改正されたところであるが、改正の概要等は下記のとおりであるので、その運用に遺憾なきよう取り計らわれたい。

また、当該改正の概要等につき、関係者への周知方よろしくお願いする。

記

第１　改正の概要

１　省令関係

食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号。以下「法」という。）第１０条の規定に基づき、２，３－ジエチル－５－メチルピラジン、２－（３－フェニルプロピル）ピリジン及び５－メチル－６，７－ジヒドロ－５*H*－シクロペンタピラジンを省令別表第１に追加したこと。

２　告示関係

（１）法第１１条第１項の規定に基づき、農薬インダノファン、ゾキサミド、トリフルスルフロンメチル及びメチオカルブについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙１参照）。

（２）法第１１条第１項の規定に基づき、飼料添加物エフロトマイシン及び動

物用医薬品セファレキシンについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙２参照）。

（3）法第１１条第１項の規定に基づき、２，３－ジエチル－５－メチルピラジン、２－（３－フェニルプロピル）ピリジン及び５－メチル－６，７－ジヒドロ－5*H*－シクロペンタピラジンの使用基準及び成分規格を設定したこと。

第２　施行・適用期日

１　省令関係

公布日から施行されるものであること。

２　告示関係

公布日から施行されるものであること。ただし、残留基準値を改正するもののうち、下表の農薬等ごとに掲げる食品に係る残留基準値については、平成２３年１２月２８日から適用されるものであること。

農薬等	食品
ゾキサミド	その他の野菜、その他のスパイス及びその他のハーブ
トリフルスルフロンメチル	その他のスパイス及びその他のハーブ
メチオカルブ	みかん、その他のスパイス及びその他のハーブ
セファレキシン	牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、牛の食用部分及び乳

第３　運用上の注意

１　使用基準関係

２，３－ジエチル－５－メチルピラジン、２－（３－フェニルプロピル）ピリジン及び５－メチル－６，７－ジヒドロ－5*H*－シクロペンタピラジンについては、「着香の目的以外に使用してはならない。」との使用基準が設定されたことから、有機溶剤として使用する等の着香の目的以外の使用は認められないこと。

２　残留基準関係

（1）今回基準値を設定するメチオカルブとは、メチオカルブ、メチオカルブスルホキシドをメチオカルブに換算したもの及びメチオカルブスルホンをメチオカルブに換算したものの和をいうこと。

（2）今回基準値を設定するエフロトマイシンとは、エフロトマイシン A_1 をいうこと。

第４　その他

法に基づく残留基準値の設定にあわせ、農薬取締法（昭和２３年法律第８２号）に基づくインダノファンに係る適用拡大のための変更登録が農林水産省において行われること。なお、飼料添加物エフロトマイシンの試験法については、後日通知することとしていること。

別紙1 省略

府　食　第　６　１　号
平成２３年１月２７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２２年８月１２日付け厚生労働省発食安０８１２第１号をもって貴省から当委員会に意見を求められた６，７－ジヒドロ－５－メチル－５*H*－シクロペンタ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

６，７－ジヒドロ－５－メチル－５*H*－シクロペンタピラジンは、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

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン

２０１１年１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 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
　　（１）微生物を用いる復帰突然変異試験 5
　　（２）ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 5
　　（３）げっ歯類を用いる小核試験 5
　４．その他 6
　５．摂取量の推定 6
　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

Ⅲ．食品健康影響評価 7

別紙：香料構造クラス分類（6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン）　8

参照 9

＜審議の経緯＞

2010 年 8 月 16 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 0812 第 1 号）、関係書類の接受
2010 年 8 月 19 日	第 344 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年 8 月 31 日	第 88 回添加物専門調査会
2010 年 11 月 18 日	第 356 回食品安全委員会（報告）
2010 年 11 月 18 日 から 2010 年 12 月 17 日まで	国民からの御意見・情報の募集
2011 年 1 月 25 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 1 月 27 日	第 364 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　真	
林　真		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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」（CAS 番号：23747-48-0（6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンとして））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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」には、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ものと考える。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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（50,000～60,000）は短期間の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（4～5 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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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

和名：6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン
英名：6,7-Dihydro-5-methyl-5*H*-cyclopentapyrazine、
5-Methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta(b)pyrazine
CAS 番号：23747-48-0（参照１）

３．分子式

$C_8H_{10}N_2$（参照１）

４．分子量

134.18（参照２）

５．構造式

（参照１）

６．評価要請の経緯

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンは、麦芽、ビール等の食品中に存在し、また、コーヒーの焙煎及び豚肉等の加熱調理により生成する成分である（参照３）。添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は、欧米において、ソフト・キャンデー類、肉製品、冷凍乳製品類、チューインガム、清涼飲料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）。

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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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．反復投与毒性

JECFA のモノグラフにおける引用によれば、Wheldon ら（1967）（未公表）は、5 週齢の SD ラット（各群雄 10 匹）に 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン（0、100、1,000、8,200 ppm；0、5、50、410 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、410 mg/kg 体重/日投与群において投与開始後 3 週間に被験物質を含んだ飼料に対する忌避によると考えられる摂餌量の一過性の低値が認められた。体重については、410 mg/kg 体重/日投与群において増加抑制が認められたが、摂餌効率に被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。器官重量については、50 mg/kg 体重/日以上の投与群において腎臓の絶対重量及び相対重量の高値がみられたが、病理組織学的変化を伴うものではなかった。そのほか、一般状態、血液学的検査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ていない。Wheldon らは、410 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加抑制を根拠として、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。（参照５）

食品安全委員会としては、50 mg/kg 体重/日以上の投与群においてみられた腎臓の絶対重量及び相対重量の高値に基づき、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と評価した。

２．発がん性

評価要請者は、6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンについて、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２）

３．遺伝毒性

（１）微生物を用いる復帰突然変異試験

添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）では、代謝活性化系非存在下の TA98 株及び TA1537 株においてのみ陽性の結果が報告されている。その他の菌株では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６、７、８）

（２）ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 1.3 mg/mL（10 mM））では、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７、８、９）

（３）げっ歯類を用いる小核試験

添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」についての 9 週齢の ICR マウス（各群雄 5 匹）への 2 日間強制経口投与（胃内挿管）による *in vivo* 骨髄小核試験（最高用量 1,000 mg/kg 体重/日）では、

陰性の結果が報告されている。（参照８、１０、１１）

以上の結果から、細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下において、フレームシフト型の変異を検出する2株（TA98及びTA1537）で陽性の結果が得られているが、比活性値（被験物質1 mgに対し誘発される復帰突然変異コロニー数）はいずれの2株（TA98及びTA1537）で最大でも5～6個/mgと極めて低く、また、代謝活性化系存在下では陰性の結果であったことから、生体内で問題となるような復帰突然変異の誘発は認められないものと考えられる。また、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果であり、かつ、最大耐量まで実施されたげっ歯類を用いた*in vivo* 骨髄小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」には、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遺伝毒性はないものと考えられた。

４．その他

評価要請者は、6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンについて、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２）

５．摂取量の推定

添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 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 4 μg 及び 5 μg である（参照１、５）。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１２）、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 4 μg から 5 μg までの範囲になると推定される。

６．安全マージンの算出

13 週間反復投与毒性試験における NOAEL 5 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（4～5 μg/人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量（0.00008～0.0001 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 50,000～60,000 が得られる。

７．構造クラスに基づく評価

6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンは構造クラスⅡに分類される。本物質についての直接の知見はないが、本物質が属するピラジン誘導体に関しては、酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている。また、本物質（134.2 mg/kg 体重/日）を 3 日間腹腔内投与したラットにおいて、肝臓における CYP2E の誘導が示唆されたとの報告がある。（参照５、１３、１４）

８．JECFA における評価

JECFAは、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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 μg/人/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５）

Ⅲ．食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」には、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ものと考える。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（参照４）により、添加物（香料）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（50,000～60,000）は短期間の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（4～5 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）「6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン」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（6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジン）

YES : ⟶ , NO : ⇢

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか → I

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） → III

3. 構造に C,H,O,N, 2 価の S 以外の要素があるか

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate → III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か → I

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 → III

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環のα,β-不飽和 lactone か
lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。 → III
複素環 → 10.　開環 → Q20　炭素環 → Q23

10. 3 員の heterocyclic 化合物か → III

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) → III

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか → III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか → III

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde 、または -carboxylic acid (not a ketone)であるか → I

17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか → 19.

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接；末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に２級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetral、ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered → II　→ I

19. open chain か

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1 級又は 3 級 amine

21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか → III

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 → III　→ II

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan → Q11

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物 → Q11

27. 環は置換基を持つか → III

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

29. 加水分解を受けて単環式残基となるか
その他 → III
芳香族残基 → 30.

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ**以外**の置換基を持つか。
すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※（加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる）を含む 脂肪族置換基。
※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19
→ 31.　→ Q18

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか → 32.

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖
→ II　→ Q22

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

＜参照＞

1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2010).（未公表）

2 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの概要（要請者作成資料）.

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 Naturwestenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Aug. 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 WHO, Food additives series: 48, safety evaluation of certain food additives and contaminants, pyrazine derivatives (report of 57th JECFA meeting (2001)).
参考：http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm

6 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，最終報告書　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　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　6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験（厚生労働省委託試験）．2005

7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5*H*-5-methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)-pyrazine, 97+%; product number, W330604-SPEC; lot number, 20903JA).

8 被験物質 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの確認結果（要請者作成資料）.

9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所，最終報告書平成 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　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　6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタ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（厚生労働省委託試験）．2005

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－6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンのマウスを用いる小核試験－（厚生労働省委託試験）．2006

11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5*H*-5-methyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)-pyrazine, 97+%; product number,

W330604-SPEC; lot number, 07904KD).

[12] 新村嘉也（日本香料工業会），平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「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）」報告書.

[13] 6,7-ジヒドロ-5-メチル-5*H*-シクロペンタピラジンの構造クラス（要請者作成資料）.

[14] Japenga AC, Davies S, Price RJ and Lake BG: Effect of treatment with pyrazine and some derivatives on cytochrome P450 and some enzyme activities in rat liver. Xenobiotica 1993; 23(2): 169-79