項目	内容
<u></u> 名称	ピラジン
一般的名称	Pyrazine
英名	Pyrazine
CAS番号	290-37-9
指定日	平成23年7月19日 官報
消費者庁*	消食表第295号 消費者庁次長通知 平成23年7月19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7月19日
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23年2月9日
食品安全委員会	第361回 食品安全委員会 平成23年1月6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	FEXPANIにより評価され2001年のGRAS 20 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、想定される推定摂取量が、構造クラス皿の摂取許容値( $90  \mu  \mathrm{g}/\mathrm{A}/\mathrm{B}$ )を下回るなど、香料としての使用において安全性の懸念はないと評価された $^{2)}$ 。
JECFA番号	951
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	4015
CoE番号	11363
CFR21掲載	なし
EUレジスター	FL No. 14.144
使用量データ	1.2kg(米国、JECFA評価時報告の推定値)、1.2kg(EU、1995年) <sup>2)</sup>
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、様々な加工食品において香りを再現し、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	麦芽等の食品中に存在し、また、コーヒー、ココナッツ等の焙煎及びえび、豚肉、牛肉等の加熱調理により生成する成分である <sup>3)</sup> 。
米国での食品への使用例 (平均添加率)	焼菓子 1ppm、ハード・キャンデー類 1ppm、ソフト・キャンデー類 1ppm、アルコール飲料 0.6ppm、冷凍乳製品類 0.6ppm、製菓材料 0.6ppm <sup>4)</sup>
参考資料	1) Food Technology.(2001) Vol. 55, No. 12, pp34-55. 2) WHO Food Additives Series 48.Safety Evaluation of Certain Food Additives(2001) (Report of 57th JECFA meeting) <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je12.htm</a> 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 (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Pyrazine (website accessed in Aug. 2010) (未公表)  *食品素示等に関する通知は、正成21年9月1日上間過去表示の経管されました。  *食品素示等に関する通知は、正成21年9月1日上間過去表示の経管されました。  *食品素示等に関する通知は、正成21年9月1日上間過去表示の経管されました。

消食表第295号 平成23年7月19日

都道府県知事 保健所設置市長 特 別 区 長

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89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241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	別 紙 4
各一括名の定義及びその添加物の範囲	各一括名の定義及びその添加物の範囲
1~6 (略)	1~6 (略)
<ul> <li>7 香料         <ul> <li>(1)、(2) (略)</li> <li>(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。</li></ul></li></ul>	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) ピペロナール ピロリジン (略) 2 ーペンタノール 芳香族アルコール類 (略) 2 ーメチルブチルアルデヒド dlーメントール (略) 8~15 (略)

平成 23 年 7 月 19 日付 (号外 第 157 号)

# [省 令]

# ○ 厚生労働省令第八十九号

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。

平成二十三年七月十九日 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。

別表第一中第四百十六号を第四百二十号とし、第三百七十一号から第四百十五号までを 四号ずつ繰り下げ、第三百七十号を第三百七十二号とし、同号の次に次の二号を加える。

三百七十三 3-メチル-2-ブテナール

三百七十四 3-メチル-2-ブテノール

別表第一中第三百六十九号を第三百七十一号とし、第三百四十一号から第三百六十八号 までを二号ずつ繰り下げ、第三百四十号を第三百四十一号とし、同号の次に次の一号を 加える。

三百四十二 1-ペンテン-3-オール

別表第一中第三百三十九号を第三百四十号とし、第二百九十八号から第三百三十八号までを一号ずつ繰り下げ、第二百九十七号の次に次の一号を加える。

二百九十八 ピラジン

# 附 則

この省令は、公布の日から施行する

# 官 報

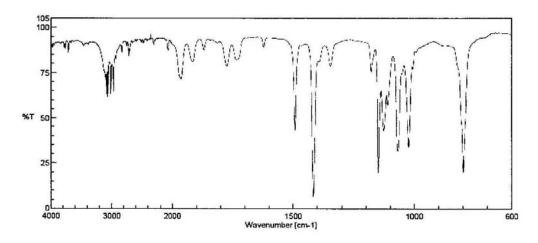
# - 告 示 - (抜粋)

○ 厚生労働省告示第二百四十一号

食品衛生法(昭和二十二年法律第二百三十三号)第十一条第一項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準(昭和三十四年厚生省告示第三百七十号)の一部を次のように改正する。

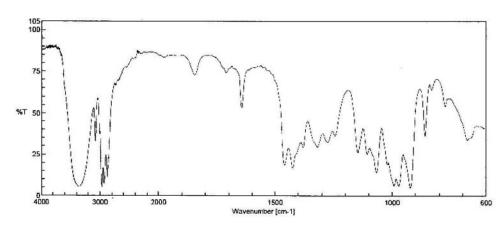
第2添加物の部C試薬・試液等の項11参照赤外吸収スペクトルのピペリジンの目の次に次の一目を加える。

# ピラジン



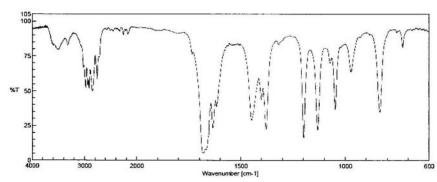
第 2 添加物の部 C 試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルの 2 -ペンタノールの目の次に次の一目を加える。

# 1-ペンテン-3-オール

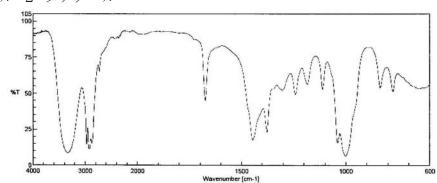


第2添加物の部C試薬・試液等の項11参照赤外吸収スペクトルの2-メチルブチルアルデヒドの目の次に次の二目を加える。

# 3-メチル-2-ブテナール



# 3-メチル-2-ブテノール



第2添加物の部D成分規格・保存基準各条の項氷酢酸の目の次に次の一目を加える。

ピラジン Pyrazine



C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub> 分子量 80.09

Pyrazine [290-37-9]

含 量 本品は、ピラジン (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>) 98.0%以上を含む。

性 状 本品は、白~淡黄色の固体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を粉末にして窓板に挟み、加温して溶解させ、冷後、赤外吸収スペクトル 測定法中の薄膜法により測定し、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 融点 51~55℃

定量法本品0.1gを量り、エタノール1 mlを加えて溶かし、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(2)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2-ペンタノールの目の次に次の一目を加える。

1 - Penten - 3 - ol

 $C_{5}H_{10}O$ 

分子量 86.13

Pent-1-en-3-ol [616-25-1]

含 量 本品は、1-ペンテン-3-オール ( $C_5H_{10}O$ ) 98.0%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  $n_D^{20} = 1.419 \sim 1.427$ 

(2) 比重 d<sup>25</sup>=0.834~0.840

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(2) 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2-メチルブチルアルデヒドの目の次に次の二目を加える。

3 - Methyl - 2 - butenal

 $C_5H_8O$ 

分子量 84.12

3 - Methylbut - 2 - enal [107 - 86 - 8]

含 量 本品は、3-メチル-2-ブテナール (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>O) 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<sup>20</sup> = 1.458~1.464

- (2) 比重 d<sup>25</sup> =0.870~0.875
- (3) 酸価 5.0 以下(香料試験法)

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(2) により定量する。ただし、カラムは、内径  $0.25\sim0.53$ mm、長さ  $30\sim60$ m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを  $0.25\sim1~\mu$  m の厚さで被覆したものを使用する。

3 - Methyl - 2 - butenol

 $C_{5}H_{10}O$ 

分子量 86.13

3 -Methylbut- 2 -en- 1 -ol [556-82-1]

含 量 本品は、3-メチル-2-ブテノール( $C_5H_{10}O$ )98.5%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<sup>20</sup> = 1.438~1.448

- (2) 比重  $d_{25}^{25} = 0.855 \sim 0.863$
- (3) 酸価 1.0 以下(香料試験法)

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(2) により定量する。ただし、カラムは、内径  $0.25\sim0.53$ mm、長さ  $30\sim60$ mのケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ポリエチレングリコールを  $0.25\sim1~\mu$ m の厚さで被覆したものを使用する。

第2添加物の部F使用基準の項ピペロニルブトキシドの目の次に次の一目を加える。

#### ピラジン

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2-ペンタノールの目の次に次の一目を加える。

1-ペンテン-3-オール

1-ペンテン-3-オールは、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2-メチルブチルアルデヒドの目の次に次の二目を加える。

3-メチル-2-ブテナール

3-メチル-2-ブテナールは、着香の目的以外に使用してはならない。

3-メチル-2-ブテノール

3-メチル-2-ブテノールは、着香の目的以外に使用してはならない。

食安発 0 7 1 9 第 1 号 平成 2 3 年 7 月 1 9 日

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89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241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、ピラジン、1-ペンテン-3-オール、3-メチル-2-ブテナール及び3-メチル-2-ブテノールを省令別表第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、農薬エチプロール、チオベンカルブ、フルベンジアミド及びメフェンピルジエチル並びに農薬及び動物用医薬品イソプロチオランについて、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、動物用医薬品カラゾロール及びモネパンテルについて、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、ピラジン、1-ペンテン-3-オール、3-メチル-2-ブテナール及び3-メチル-2-ブテノール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24年1月19日から適用されるものであること。

農薬等	食品
メフェンピルジエチ ル	牛の筋肉、豚の筋肉、その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋
	肉、牛の脂肪、豚の脂肪、その他の陸棲哺乳類に属する動物
	の脂肪、牛の肝臓、豚の肝臓、その他の陸棲哺乳類に属する
	動物の肝臓、牛の腎臓、豚の腎臓、その他の陸棲哺乳類に属
	する動物の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分、その他の陸
	棲哺乳類に属する動物の食用部分、鶏の筋肉、その他の家き
	んの筋肉、鶏の脂肪、その他の家きんの脂肪、鶏の肝臓、そ
	の他の家きんの肝臓、鶏の腎臓、その他の家きんの腎臓、鶏
	の食用部分及びその他の家きんの食用部分
カラゾロール	牛の肝臓、牛の腎臓、牛の食用部分、豚の食用部分

# 第3 運用上の注意

1 使用基準関係

ピラジン、1-ペンテン-3-オール、3-メチル-2-ブテナール及び3-メチル-2-ブテノールについては、「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

今回基準値を設定するモネパンテルとは、モネパンテルスルホンをいうこと。

### 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8 2号)に基づくイソプロチオラン、エチプロール、フルベンジアミドに係る 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、動物 用医薬品モネパンテル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 5 号 平成23年1月6日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿



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2号をもって貴省から当委員会に意見を求められた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。

F

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

ピラジン

2011年1月

食品安全委員会

# 目次

	貝
〇審議の経緯	2
〇食品安全委員会委員名簿	2
〇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	
2. 主成分の名称	
3. 分子式	
4. 分子量	
5. 構造式	
6. 評価要請の経緯	
Ⅱ. 安全性に係る知見の概要	4
1. 反復投与毒性	
2. 発がん性	
3. 遺伝毒性	
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験	
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	
(3) マウスリンフォーマ TK 試験	
(4) げっ歯類を用いる小核試験	
(5) その他	
4. その他	
5. 摂取量の推定	
6. 安全マージンの算出	
7. 構造クラスに基づく評価	
8. JECFA における評価	
皿. 食品健康影響評価	7
別紙:香料構造クラス分類(ピラジン)	8
参昭	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2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 4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 6日 第 361 回食品安全委員会 (報告)

(同日付け厚生労働大臣に通知)

# く食品安全委員会委

# 員名簿>

小泉 直子(委員長)

見上 彪 (委員長代理)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

# <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21日まで) (2010年12月22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

 伊藤
 清美

 井上
 和秀

 梅村
 隆志

 石塚
 真由美

 伊藤
 清美

 井上
 和秀

 広馬
 眞

江馬 填 久保田 紀久枝

 久保田
 紀久枝
 塚本
 徹哉

 頭金
 正博
 中江
 大

 中工
 大
 林
 真

 中工
 大
 木
 真

 中工
 大
 木
 真

 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)「ピラジン」(CAS 番号: 290·37·9(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)「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)「ピラジン」は構造クラスIIIに分類され、その安全マージン(800,000)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( $0.2\,\mu g/\Lambda/H$ )が構造クラスIIIの摂取許容値( $90\,\mu g/\Lambda/H$ )を下回ることを確認した。

以上より、添加物(香料)「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:ピラジン 英名:Pyrazine

CAS 番号: 290-37-9 (参照1)

### 3. 分子式

C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (参照1)

# 4. 分子量

80.09 (参照2)

# 5. 構造式



(参照1)

# 6. 評価要請の経緯

ピラジンは、麦芽等の食品中に存在し、また、コーヒー、ココナッツ等の焙煎及びえび、豚肉、牛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)「ピラジン」は、欧米において、焼菓子、ハード・キャンデー類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、製菓材料、冷凍乳製品類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)「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

5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「ピラジン」(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、器官重量並びに剖検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なかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。(参照5、6、7)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を、本試験の最高用量である 3 mg/kg 体重/日と評価した。

# 2. 発がん性

評価要請者は、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

ピラジンについての細菌(Salmonella typhimurium TA98、TA100)を用いた復帰突然変異試験(用量不詳)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8)

ピラジンについての細菌 (S. typhimurium TA98、TA100) を用いた復帰 突然変異試験 (用量不詳) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照 群の 2 倍以上の復帰突然変異は認められていない。(参照 9)

ピラジンについての細菌(S. typhimurium TA98、TA100、TA102)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 64.1 mg/plate(0.8 mmol/plate))では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性対照群の2 倍以上の復帰突然変異は認められていない。(参照10)

ピラジンについての細菌(S. typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 10 mg/plate)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 1 1 )

ピラジンについての細菌(S. typhimurium TA98、TA100、TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 100 mg/plate)では、代謝活性化系の有無にかかわらず被験物質の投与に関連した復帰突然変異頻度の増加は認められていない。(参照 1 2)

#### (2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

ピラジンについての CHO (チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験(最高用量 25 mg/mL (312 mM))では、代謝活性化系の有無にかかわらず陽性の結果が報告されているが、染色体異常が誘発されているのは高用量のみであった。(参照 1 2)

#### (3) マウスリンフォーマ TK 試験

ピラジンについての L5178Y tk+t-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 10 mg/mL (125 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 1 )

# (4) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピラジン」についての 7 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 7、1 3、1 4)

#### (5) その他

ピラジンについての酵母 ( $Saccharomyces\ cerevisiae\ D5$ 株) を用いた交叉 誘発性についての試験 (最高用量  $60\ mg/mL$ ) では、交叉が誘発されたコロニーは認められなかったとされている。(参照  $1\ 2$ )

以上の結果から、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、ガイドラインで定められている最高用量より高い用量群においてのみ染色体異常の誘発が認められている。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で復帰突然変異の増加は認められておらず、かつ、最大耐量まで実施された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)「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、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)「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) 法により米国の推定年間使用量及び 1995 年の欧州の年間使用量から算出される一人一日あたりの推定摂取量は、0.2 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 1 6)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.2 μg になると推定される。(参照 1 5)

#### 6. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験における NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量  $(0.2~\mu g/\Lambda/H)$  を体重 50~kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000004~mg/kg 体重/H) とを比較し、安全マージン 800,000 が得られる。

# 7. 構造クラスに基づく評価

ピラジンは構造クラスⅢに分類される。本物質についての直接の知見はないが、酸化的代謝を受けて極性の高い代謝物となり、尿中に排泄されると考えら

れている。また、本物質(80 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 CYP2E1 が誘導されたとの報告がある。(参照 1 5 、 1 7 、 1 8 、 1 9 )

# 8. JECFA における評価

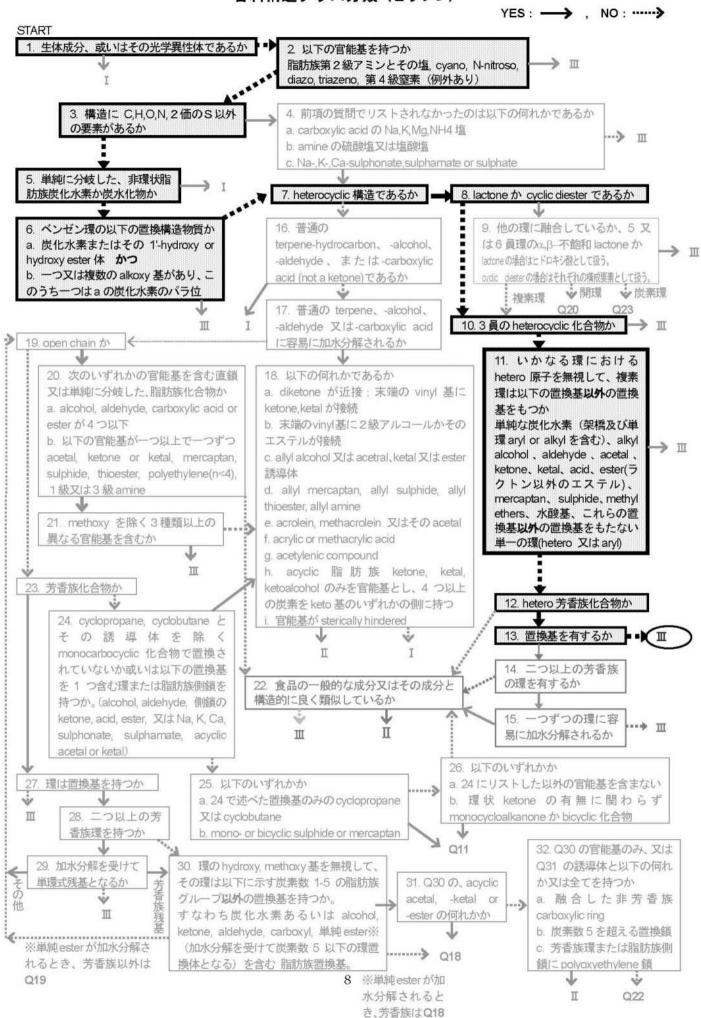
JECFA は、添加物(香料)「ピラジン」をピラジン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は構造クラスIIIの摂取許容値 (90  $\mu$ g/人/日)を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。(参照 1 5)

# 皿. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、添加物(香料)「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)「ピラジン」は構造クラス IIIに分類され、その安全マージン(800,000)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( $0.2~\mu g/$ 人/日)が構造クラス III の摂取許容値( $90~\mu g/$ 人/日)を下回ることを確認した。

以上より、添加物 (香料)「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 (ピラジン)



# <参照>

- RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)·FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2010). (未公表)
- 2 ピラジンの概要 (要請者作成資料).
- 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 (株)三菱化学安全科学研究所,平成 18 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-ピラジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験-(厚生労働省委託試験). 2007
- Sigma·Aldrich, Inc., Certificate of analysis (product name, pyrazine, 99+%; product number, W401501-SPEC; lot number, 01523HD).
- 7 被験物質ピラジンの確認結果 (要請者作成資料).
- Lee H, Bian SS and Chen YL: Genotoxicity of 1,3 dithiane and 1,4 dithiane in the CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test. Mutation Research 1994; 321: 213-8
- <sup>9</sup> Takahashi A and Ono H: Mutagenicity assessment in 44 epoxy resin hardeners in *Salmonella typhimurium* tester strains. Chemistry Express 1993; 8(9): 785·8
- Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. Food Chem Toxicol 1989; 27(4): 227-32
- Fung VA, Cameron TP, Hughes TJ, Kirby PE and Dunkel VC: Mutagenic activity of some coffee flavor ingredients. Mutation Research 1988; 204: 219:28
- Stich HF, Stich W, Rosin MP and Powrie WD: Mutagenic activity of pyrazine derivatives: a comparative study with Salmonella typhimurium, Saccharomyces cerevisiae and Chinese hamster ovary cells. Fd Cosmet Toxicol 1980; 18: 581-4

- 13 (財)残留農薬研究所, 平成 18 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 ピラジンのマウスを用いる小核試験報告書(厚生労働省委託試験). 2007
- 14 関東化学(株), 試験成績書(品名, ピラジン; 規格, 鹿特級; ロット番号, 804W2150).
- 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
- 16 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.
- 17 ピラジンの構造クラス(要請者作成資料).
- 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
- Altuntas TG and Gorrod JW: Effect of various potential inhibitors, activators and inducers on the *N*-oxidation of isomeric aromatic diazines *in vitro* using rabbit liver microsomal preparations. Xenobiotica 1996; 26(1): 9-15