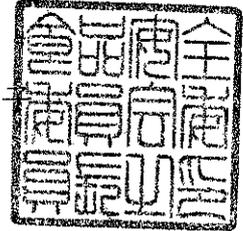




府 食 第 6 7 1 号
平成 2 2 年 8 月 2 6 日

厚生労働大臣
長妻 昭 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 2 2 年 6 月 1 4 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 0 6 1 4 第 2 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た 5 - エ チ ル - 2 - メ チ ル ピ リ 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 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

5 - エ チ ル - 2 - メ チ ル ピ リ 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

5-エチル-2-メチルピリジン

2010年8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.....	4
1. 反復投与毒性.....	4
2. 発がん性.....	5
3. 生殖発生毒性.....	5
4. 遺伝毒性.....	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	6
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.....	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験.....	7
5. その他.....	7
6. 摂取量の推定.....	7
7. 安全マージンの算出.....	7
8. 構造クラスに基づく評価.....	7
9. JECFAにおける評価.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
<別紙：香料構造クラス分類（5-エチル-2-メチルピリジン）>.....	9
<参照>.....	10

<審議の経緯>

2010年 6月15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 0614 第 2 号）、関係書類の接受
2010年 6月17日	第 336 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 6月29日	第 86 回添加物専門調査会
2010年 7月22日	第 341 回食品安全委員会（報告）
2010年 7月22日	から2010年 8月 20 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 8月24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
2010年 8月26日	第 345 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>

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>

今井田 克己（座長）
山添 康（座長代理）
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」（CAS 番号：104-90-5（5-エチル-2-メチルピリジンとして））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、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」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られる。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、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（20,000,000～40,000,000）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（0.04～0.1 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。

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」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：5-エチル-2-メチルピリジン

英名：5-Ethyl-2-methylpyridine

CAS 番号：104-90-5（参照 1）

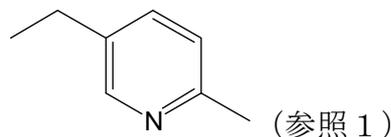
3. 分子式

$C_8H_{11}N$ （参照 1）

4. 分子量

121.18（参照 2）

5. 構造式



（参照 1）

6. 評価要請の経緯

5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、また、えびの加熱調理により生成する成分である（参照 3、4）。添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」は、欧米において、焼菓子、肉製品、朝食シリアル類、ナッツ製品、グレービーソース類、スープ類等様々な加工食品において香りの再現、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、添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」について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を行っている。（参照 5）

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）「5-エチル-2-メチル

ピリジン」(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)した。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みられなかった。試験担当者は、NOAELを本試験での最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。(参照6、7、8)

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

OECD(経済協力開発機構)のSIAR(SIDS(Screening Information Data Set) initial assessment report:スクリーニング用情報データセット初期評価報告書)における引用によれば、SDラットに5-エチル-2-メチルピリジン(0、30、95、300 mg/kg 体重/日)を28日間強制経口投与(胃内挿管)した試験(OECD TG407)が実施されている。その結果、体重については、300 mg/kg 体重/日投与群において摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が認められた。血液生化学的検査については、95 mg/kg 体重/日投与群においていくつかのパラメータで正常値からの軽微な逸脱がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群において尿素窒素、クレアチニン及びASTの高値が認められた。器官重量については、95 mg/kg 体重/日投与群において肝臓の絶対重量の高値、300 mg/kg 体重/日投与群において肝臓及び腎臓の相対重量の高値が認められた。剖検及び病理組織学的検査については、95 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に硝子滴腎症が認められた。以上より、SIARでは、NOAELは30 mg/kg 体重/日とされている。(参照9)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを30 mg/kg 体重/日と評価した。

食品安全委員会としては、試験の期間は短いものの、90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL(最高用量)を上回る28日間反復投与毒性試験におけるNOAELを、安全マージンの算出において参照することとした。

2. 発がん性

評価要請者は、5-エチル-2-メチルピリジンについて、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. 生殖発生毒性

SIARにおける引用によれば、SDラットに5-エチル-2-メチルピリジン(0、30、95、300 mg/kg 体重/日)を雄には交配前15日間及び交配期間を含む計7週間、雌には交配前15日間、交配期間及び妊娠期間を含め哺育4日までの期間、強制経口投与(胃内挿管)した簡易生殖発生毒性試験(OECD TG421)が実施されている。

親動物の一般状態については、全ての投与群において被験物質投与後の流涎の増加がみられ、特に95 mg/kg 体重/日以上投与群において顕著であった。また、300 mg/kg 体重/日投与群において投与2~4週に被験物質投与後の体温低下及び異常呼吸がみられた。さらに、被験物質投与後に運動失調、腹這い位等の徴候を示し、瀕死状態となったため屠殺された300 mg/kg 体重/日投与群の雄2例については、剖

検の結果、消化管内容物の減少・脱水、肝臓の小葉像明瞭、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢の重量の低値がみられたほか、精巣上体に精子肉芽腫がみられた。SIARでは、当該死亡は被験物質の投与に関連した変化と推察されている。親動物の体重については、300 mg/kg 体重/日投与群の雄、95 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の妊娠中の雌に増加抑制が認められ、300 mg/kg 体重/日投与群の哺育中の雌に低値がみられた。親動物の病理組織学的検査について、被験物質の投与に関連した変化は認められていない。発情周期に被験物質の投与による影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄1組を除く全ての動物は初回発情周期に交尾し、全ての雌動物が妊娠した。妊娠期間については、いずれの雌動物においても正常の範囲内であった。30 mg/kg 体重/日投与群の雌1例及び300 mg/kg 体重/日投与群の雌3例に、全胚/胎児死亡がみられた。これらの雌動物には乳腺不全がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群の雌2例では、肝臓の変化、小脾臓及び腎臓の白色部位が観察された。

30及び95 mg/kg 体重/日投与群では、着床数、児の出生前の生存及び発育、出生後の児数及び生存率、性比、生後1日の児体重並びに生後4日までの児体重増加に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群の児動物については、生後1日体重及び生後4日までの体重増加の低値並びに生存率の低下がみられた。また、児動物の剖検に被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、SIARでは、親動物に対するNOAELは雄で95 mg/kg 体重/日、雌で30 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは95 mg/kg 体重/日とされている。(参照9)

食品安全委員会としては、30 mg/kg 体重/日投与群の親動物にみられた流涎については、被験物質の苦味によって起きた可能性を否定できず、これを直ちに毒性によるものとみなすことはできないものと考えた。また、30 mg/kg 体重/日投与群の親動物雌にみられた全胚/胎児死亡及び乳腺不全については、1例のみにみられたものであり、被験物質の投与に関連したものではないものと考えた。したがって、親動物に対するNOAELを雄で95 mg/kg 体重/日、雌で30 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELを95 mg/kg 体重/日と評価した。

4. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

SIARにおける引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)を用いた復帰突然変異試験(最高用量5 mg/plate)(OECD TG471)が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果であったとされている。(参照9)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

SIARにおける引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについてのヒト初代培養リンパ球を用いた2つの染色体異常試験(最高用量0.4 mg/mL(3.3 mM))(OECD TG473)では、いずれも代謝活性化系非存在下で陰性の結果であったとされている。(参照9)

また、SIARにおいて、5-エチル-2-メチルピリジンについてのヒト初代培養リンパ球を用いた染色体異常試験(最高用量5 mg/mL(41 mM))(OECD TG473)

では、代謝活性化系存在下で陰性の結果であったが、代謝活性化系非存在下では陽性の結果であったとされている。(参照 9)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

SIAR における引用によれば、5-エチル-2-メチルピリジンについての CD-1 マウスへの単回強制経口投与による *in vivo* 小核試験 (最高用量 625 mg/kg 体重) (OECD TG474) では、陰性の結果であったとされている。(参照 9)

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非存在下で陽性の結果が報告されているが、SIAR で引用されているその他の2つの試験では陰性の結果が報告されており、陽性結果の再現性が得られていない。また、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、高用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) 「5-エチル-2-メチルピリジン」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。

5. その他

評価要請者は、5-エチル-2-メチルピリジンについて、内分泌かく乱性に関する試験は行われていないとしている。(参照 2)

6. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」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 1982 年の米国及び 1995 年の欧州における一人一日あたりの推定摂取量は、それぞれ 0.1 μg 及び 0.04 μg である (参照 1、10)。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 11)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.04 μg から 0.1 μg の範囲になると推定される。

7. 安全マージンの算出

28 日間反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験 (親動物雌) における NOAEL 30 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.04~0.1 μg /人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000008~0.000002 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 20,000,000~40,000,000 が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

5-エチル-2-メチルピリジンは構造クラス II に分類される。本物質が属するピリジン誘導体に関しては、アルキル側鎖が酸化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。(参照 10、12)

9. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「5-エチル-2-メチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリ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上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 10)

Ⅲ. 食品健康影響評価

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」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られる。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5）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（20,000,000～40,000,000）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（0.04～0.1 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。

添加物（香料）「5-エチル-2-メチルピリジン」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 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jun. 2010). (未公表)
- 2 5-エチル-2-メチルピリジンの概要 (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 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jun. 2010). (未公表)
- 4 Qian M and Reineccius G: Identification of aroma compounds in Parmigiano-Reggiano cheese by gas chromatography/olfactometry. J Dairy Sci 2002; 85: 1362-9
- 5 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).
- 6 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 18 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 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 –ラットによる 5-エチル-2-メチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験– (厚生労働省委託試験). 2007
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 5-ethyl-2-methylpyridine, 97+%; product number, W354600-SPEC; lot number, 19111TR).
- 8 被験物質 5-エチル-2-メチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 9 OECD and UNEP Chemicals (ed.), 5-Ethyl-2-picoline, CAS N^o: 104-90-5 (SIDS initial assessment report for SIAM 3, Williamsburg, Virginia, 13-16 February 1995), UNEP Publications.
参考 : <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECD/SIDS/104905.pdf>
- 10 WHO, Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives (report of 63rd JECFA meeting (2004)).
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 11 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
- 12 5-エチル-2-メチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料)