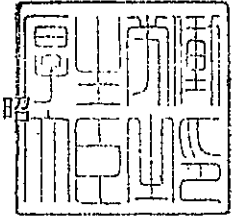


厚生労働省発食安0830第2号
平成22年8月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



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. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 5-エチル-2-メチルピリ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



平成22年9月15日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年8月30日付け厚生労働省発食安0830第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 5-エチル-2-メチルピリ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

5-エチル-2-メチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

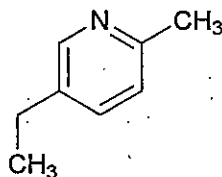
1. 品目名：5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine

[CAS 番号：104-90-5]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₈H₁₁N 121.18

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

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。欧米では、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、スープ類など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。

5. 食品安全委員会における評価結果

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22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第2号により食品安全委員会あて意見を求めた5-エチル-2-メチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年8月26日付け府食第671号で通知されている。

5-エチル-2-メチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

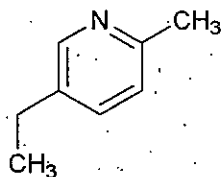
1. 品目名：5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine

〔CAS 番号：104-90-5〕

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_8H_{11}N$ 121.18

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

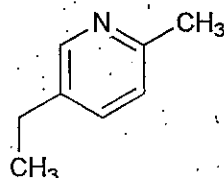
5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー、チーズ等の食品中に存在し、また、えびの加熱調理により生成する成分である。欧米では、焼菓子、肉製品、朝食シリアル類、ナッツ製品、グレービーソース類、スープ類など様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価結果

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22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第2号により食品安全委員会あて意見を求めた5-エチル-2-メチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年8月26日付け府食第671号で通知されている。

5-エチル-2-メチルピリジン (案)

5-Ethyl-2-methylpyridine



$C_8H_{11}N$

分子量 121.18

5-Ethyl-2-methylpyridine [104-90-5]

含 量 本品は、5-エチル-2-メチルピリジン ($C_8H_{11}N$) 96.5 %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。

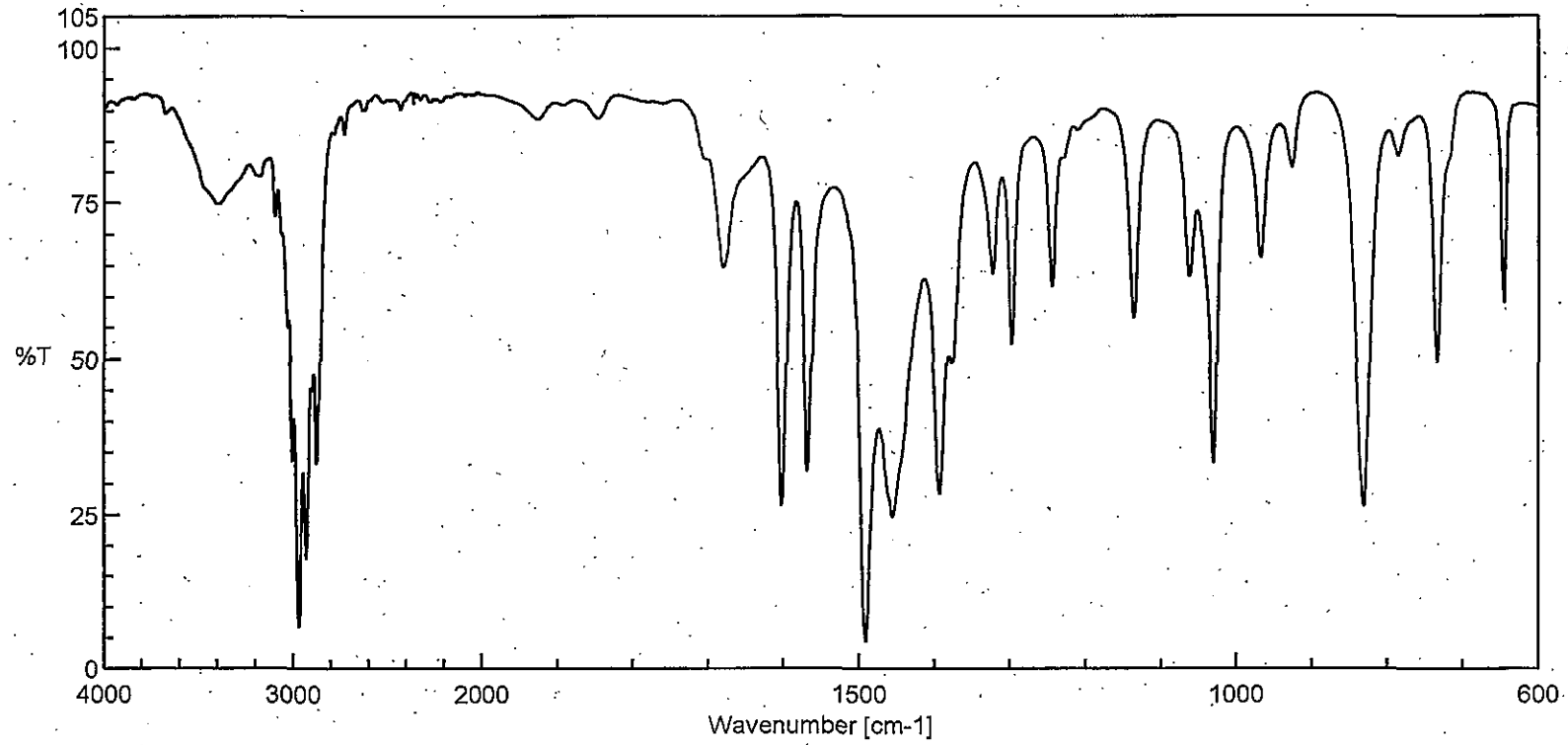
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

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。

5-エチル-2-メチルピリジン

参照赤外吸収スペクトル



5-エチル-2-メチルピリジンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「97%以上」を規格値としている。内閣府食品安全委員会で安全性評価が行われた際に毒性試験（復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、90日間反復投与毒性試験）で用いられた試料（製品規格96%以上、実測値97.2%）の同等品で欧米で香料として市販されている試薬（製品規格96%以上）を新たに入手し、8社で分析を行ったところ、96.6%となった機関があり、また平均値は96.9%であった。JECFAの規格は満たしているものの、小数第1位までを有効数字とすると、規格から外れることになる。そこで、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、JECFA規格値の有効数字、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし、「96.5%以上」とした。

性状

JECFA は「無色の液体；鋭く突き刺すような芳香族的臭気」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「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では5-エチル-2-メチルピリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、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NMR装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料についてはIRを確認試験法として採用しており、実際にNMR、質量分析(MS)で5-エチル-2-メチルピリジンと確認できた物質のIRスペクトルについては、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されているIRスペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案ではIRを採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.495~1.502 (20℃)」としている。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「 $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.917~0.923 (25℃/25℃)」としている。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「 $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$ 」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。

本品は、沸点が150℃以上(172~175℃)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

酸価

JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら本品は塩基性物質であることから酸価の設定は無意味と考えられることから、採用しないこととした。

溶解性

JECFA は、「溶解性：水、油脂にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」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、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

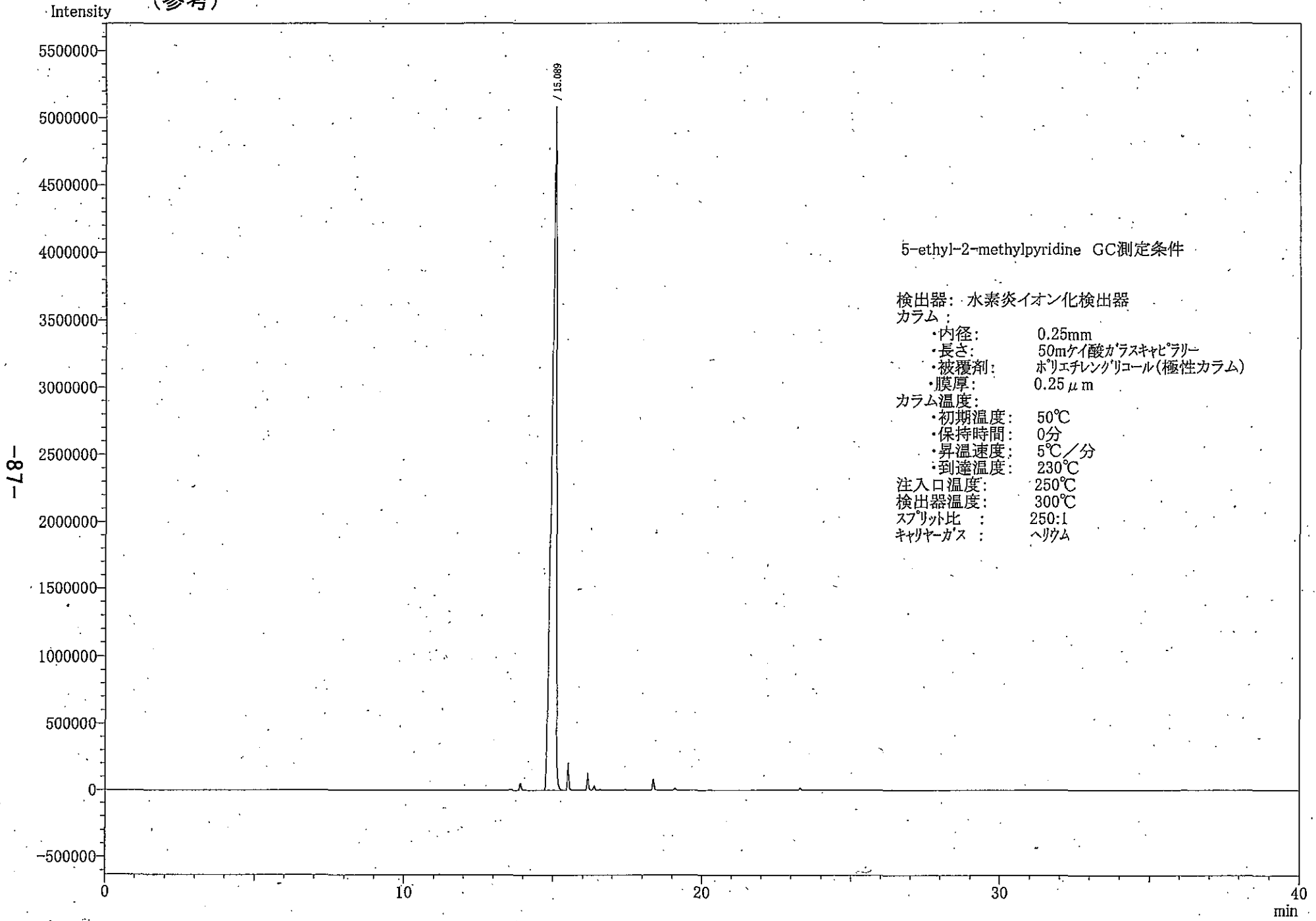
沸点

沸点の規格を JECFA は「172~175℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、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「5-エチル-2-メチルピリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		96.5%以上	97%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の液体；鋭く突き刺すような芳香族的臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.495~1.502(20°C)	1.495~1.502(20°C)
	比重	0.917~0.923(25/25°C)	0.917~0.923(25/25°C)
	酸価	(設定せず)	1
溶解性		(設定せず)	水、油脂にわずかに溶け、エタノールには溶ける。
沸点		(設定せず)	172~175°C
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)



5-ethyl-2-methylpyridine GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:
・内径: 0.25mm
・長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
・膜厚: 0.25 μ m

カラム温度:
・初期温度: 50°C
・保持時間: 0分
・昇温速度: 5°C/分
・到達温度: 230°C

注入口温度: 250°C
検出器温度: 300°C
スプリット比: 250:1
キャリアガス: ヘリウム

-87-

(参考)

これまでの経緯

平成22年6月14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22年6月17日	第336回食品安全委員会(依頼事項説明)
平成22年6月29日	第86回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年7月22日 ～平成22年8月20日	第341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22年8月26日	第345回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会より食品健康影響評価が通知
平成22年8月30日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年9月9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

[委員]

氏名	所属
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食品化学部長
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第四室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員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
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申（案）

1. 5-エチル-2-メチルピリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. 5-エチル-2-メチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

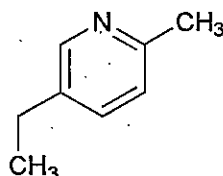
使用基準

、 着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

5-エチル-2-メチルピリジン

5-Ethyl-2-methylpyridine



$C_8H_{11}N$

分子量 121.18

5-Ethyl-2-methylpyridine [104-90-5]

含 量 本品は、5-エチル-2-メチルピリジン ($C_8H_{11}N$)、96.5 %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。

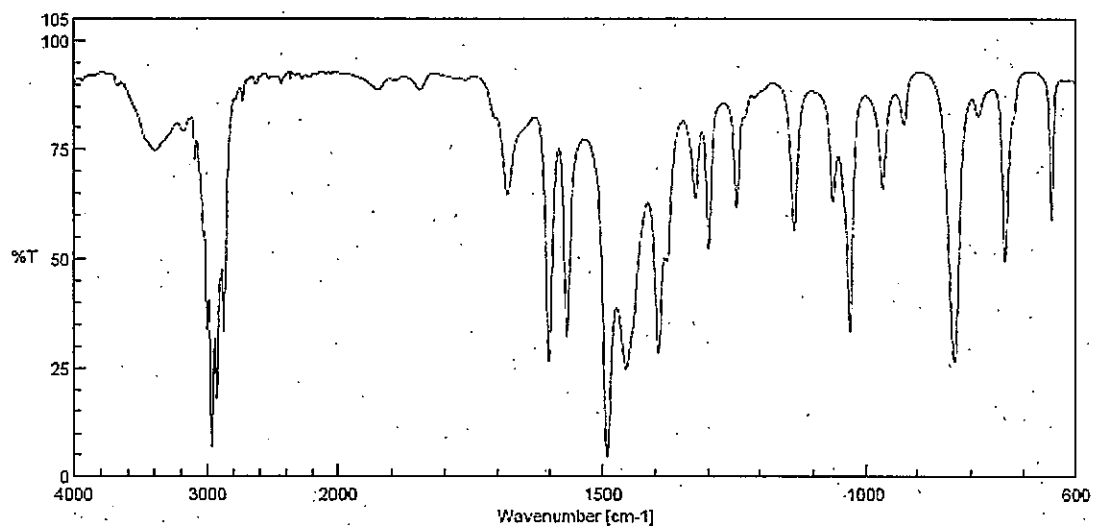
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.495 \sim 1.502$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.917 \sim 0.923$

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。

参照赤外吸収スペクトル

5-エチル-2-メチルピリジン





府食第671号

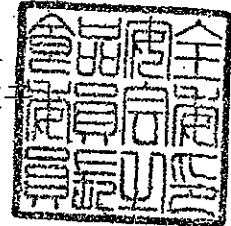
平成22年8月26日

厚生労働大臣

長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614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

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)

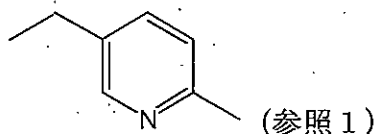
3. 分子式

$C_8H_{11}N$ (参照 1)

4. 分子量

121.18 (参照 2)

5. 構造式



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、前立腺及び精囊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。

香料構造クラス分類 (5-エチル-2-メチルピリジン)

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個の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

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 構造であるか

8. lactone が 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酸基として扱う。

→ III

↓ 複素環 ↓ 開環 ↓ 炭素環

10. 3員 heterocyclic 化合物か

→ III

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

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocyclic 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)

27. 環は置換基を持つか

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

III

※単純 ester が加水分解されるととき、芳香族以外は Q19

その他

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

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

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 acetal, 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

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

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

III

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。

Q11

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

Q18

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 (polyoxyethylene 鎖)

Q22

※単純 ester が加水分解されるととき、芳香族は Q18

II

Q22

<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 No: 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)