

5-エチル-2-メチルピリジンの概要

1. はじめに

5-エチル-2-メチルピリジンは、ウイスキー¹⁾、チーズ¹³⁾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¹⁾。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、スープ類等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²⁾。

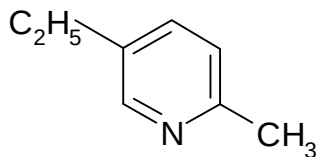
2. 名称等

名称：5-エチル-2-メチルピリジン

英名：5-Ethyl-2-methylpyridine

英文別名：2-Methyl-5-ethylpyridine

構造式：



化学式：C₈H₁₁N

分子量：121.18

CAS 番号：104-90-5

3. 安全性に係る知見の概要

厚生労働省が行った安全性試験の結果ⁱ⁾、National Library of Medicine (NLM: PubMed, TOXLINE)、米国香料工業会のデータベース (RIFM-FEMA database)、製品評価技術基盤機構 (NITE) データベースの検索結果、JECFA モノグラフの内容等に基づき、遺伝毒性試験、反復投与毒性試験等の成績をとりまとめた。なお、動物を用いた試験成績については経口投与のものに限定した。

(1) 反復投与毒性

5 週齢の SD 系ラット（各群雌雄各 10 匹）への強制経口投与による 90 日間反復投与毒性試験（0、0.03、0.3、3mg/kg 体重/日ⁱⁱ⁾）では、雌雄ともいずれの

ⁱ⁾ 反復投与毒性試験（引用文献 3）が厚生労働省の委託により行われている。なお、各試験に使用された被験物質については、試験機関において保存されていた被験物質の一部を譲り受けて分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、5-エチル-2-メチルピリジンであることが国立医薬品食品衛生研究所の専門家により確認されている⁴⁵⁾。なお本被験物質は、添加物として指定する際に予定されている規格に合致しているものである。

ⁱⁱ⁾ 投与量に関しては、国際汎用香料の場合通常、欧米の使用量をもとに後述の PCTT 法で算出した値を参考にして決定されるが、本物質についてはその値が非常に小さいため、

投与群でも、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、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった^{3) 4) 5)}。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は 3mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱと考えられる。

なお、参考までに、OECD の SIDS Initial Assessment Report に掲載されている本物質の 28 日間反復投与毒性試験の結果を以下に記載する。雌雄の SD 系ラットへの強制経口投与による 28 日間反復投与毒性試験 (0、30、95、300mg/kg 体重/日) において、雌雄の高用量群で体重増加抑制、摂餌量の減少、血中尿素窒素、クレアチニン及び ASAT の増加、肝及び腎比重量の増加がみられた。更に、雌雄の中用量群で僅かに検査値の異常と、肝重量の増加がみられた。雄の中用量群及び高用量群で腎臓の硝子滴変性がみられた。本試験条件下における無影響量 (NOEL) は 30 mg/kg 体重/日とされた⁶⁾。

(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)) でも、発がん性の評価はされていない。

(3) 遺伝毒性

細菌 (サルモネラ菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5,000µg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{6) 7)}。

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 (最高用量 5000 µg/mL) で、代謝活性化系非存在下では陽性、代謝活性化系存在下では陰性であったが、後年行われた、ヒトリンパ球を用いた別の染色体異常試験 (代謝活性化系非存在下、最高用量 400 µg/mL) は陰性であった⁶⁾。OECD の SIDS Initial Assessment Report では、これらの結果を踏まえ、この結果は偶発的に生じたものであり *in vitro* での本物質の遺伝毒性を示すものではないと結論付けている⁶⁾。

✓ JECFA の香料の安全性に懸念がないとする摂取量の閾値 1.5µg/人/日 (0.03µg/kg 体重/日) に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で試験を実施した。と記載されているが、ここで参照されている値 (米国 0.01、欧州 0.12 µg/人/日) は後に引用される JECFA 報告書での値とは異なっている。欧州の値については、1995 年当時の EU の人口を 3.7 億人 (JECFA では通常 3.2 億人) として算出したことにより違いが生じたと考えられる。また米国の値については、1995 年の使用量として 0.04kg という数値を計算に用いているが、これは RIFM-FEMA データベースに 0 と記載されていた事から直近の使用量を米国香料工業会に問い合わせ得た数値である。本概要書では公式の数値として JECFA が用いた数値を採用している。

iii いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量を NOAEL とした。

酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D3) を用いた遺伝子組換/変換試験では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった⁸⁾。

CD-1系マウス (各群雌雄) を用いた *in vivo* 骨髓小核試験 (最高用量625 mg/kg 体重/日、強制経口投与) では陰性であった⁶⁾。

以上の結果から、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の一部で陽性の結果が得られているが、十分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験では陰性であることを考慮して総合的に判断すると、本物質は少なくとも香料として用いられるような低用量域では、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

表 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^{*2} [1986年、GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	[+/-S9 ^{*1}] 100、333、1000、3330、5000 µg/plate	陰性 6
	復帰突然変異試験 ^{*2} [1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)	[+/-S9 ^{*1}] (処理濃度等は不明)	陰性 7
	染色体異常試験 ^{*3} [1987年、GLP]	ヒトリンパ球	[+S9 ^{*1}] 78.13、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 µg/mL	陰性 6
			[-S9 ^{*1}] 78.13、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 µg/mL	陽性 ^{*4}
	染色体異常試験 ^{*3} [1989年、GLP]	ヒトリンパ球	[-S9 ^{*1}] 100、200、300、400 µg/mL(2回繰り返し)	陰性 ^{*5}
	遺伝子組換/変換試験 [1978年]	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3	[+/-S9 ^{*1}] 静止期細胞 (処理濃度等は不明)	陰性 8
<i>in vivo</i>	小核試験 ^{*6} [1990年、GLP]	雌雄の CD-1 系マウス	156.3、312.5、625 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性 6

注) *1: +/-S9; 代謝活性化系存在及び非存在下 -S9; 代謝活性化系非存在下 +S9; 代謝活性化系存在下

*2: 試験法は OECD471

*3: 試験法は OECD473

*4: OECD 報告書には、染色体異常は毒性が出現する付近の用量で認められたとあるが具体的な用量は不明。

*5: 2度の試験にはそれぞれ純度の異なる2つの試料(96%以上品及び99.4%品)が

用いられたが、結果は同じであった。

*6：試験法は OECD474

(4) その他

OECD のガイドライン 421 に基づく SD 系ラット（各群雌雄）への強制経口投与による 7 週間 1 世代生殖発生毒性試験（投与量：0、30、95、300 mg/kg 体重/日、投与期間：雄は交配前の 15 日間及び交配期間を含む 7 週間、雌は交配前 15 日間、交配期間及び妊娠期間を含め分娩後 4 日までの期間）において、雌雄とも中用量群及び高用量群では唾液量の亢進が認められ、高用量群では投与後 2～4 週で、体温の低下、異常な呼吸運動が認められた。雄の高用量群では体重の増加抑制が認められた。また同投与群には二例の死亡が確認され、いずれも被験物質の投与によるものと考察された。一方雌の中用量群及び高用量群では、体重の増加抑制が妊娠中に認められ、低用量群一例と高用量群三例の雌で全胎児の損失がみられた。高用量群の仔は対照群と比較して生後 1 日体重が低く、また続く 4 日間での体重獲得も少なかったため、生存率も低かった。以上のことなどから、OECD の SIDS Initial Assessment Report では、本実験における親の無影響量（NOEL）は雄で 95 mg/kg 体重/日、雌では 30 mg/kg 体重/日、また仔では 95 mg/kg 体重/日としている⁶⁾。

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

4. 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^{iv)}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 0.04

iv [年間使用量(kg)]/[人口(億人)]/[365(日)]/[報告率]/[人口の 1 割で消費]×10 で求めた。

	米国	欧州
年間使用量(kg)	0.2	1
人口(億人)	2.3	3.2
報告率	0.6	0.6
推定摂取量(μg/人/日)	(計算値) 0.0351...	(計算値) 0.1426...

注) 年間使用量は基本的に 1995 年の調査結果をもとにしているが、本物質の場合、JECFA 評価では、米国での使用量に関し 1982 年の報告値が評価に使用された。実際には小さい方の値であり安全マージンには影響しないため、本概要書でもこの値をそのまま採用している。（ここでは推定摂取量の計算における米国での報告率として 0.6 を用いている。引用文献 9)table2 の脚注には米国での報告率是一律 0.8 とあるが、本来 0.8 は 1995 年の米国での使用量調査結果から得られた値であり、それ以前の調査においては一律 0.6 が適用されていることをふまえ、本概要書の計算においてもその値を採用した。同表に掲載された本物質の intake の計算値から考えると人口も当時の 2.3 億人に合わせて計算した可能性もあり、脚注の記載は計算の大筋を述べたものですべてを網羅できていないと考えられる。）年間使用量に差があるが、その原因として、香料物質の場合、世界的に製造業者数も少なく、数年に 1 回在庫がなくなるたびに製造するようなものが多く、また、加工食品の流行に依存するため、地域や年による変動があるものと考えられる。

μg、0.1 μg⁹⁾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¹⁰⁾との情報があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ 0.04～0.1 μg/人/日の範囲になると推定される。

なお、本物質は、ウイスキー¹⁾、チーズ¹³⁾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として知られている¹⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績の NOAEL 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.04 ～ 0.1 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 (0.0000008～0.000002 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 1,500,000～3,750,000 が得られる。

6. 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^{9) 11)}。ピリジン類に分類される食品成分である。側鎖が酸化された後、グルクロン酸抱合を受け排泄されるか、ニコチン酸にまで酸化される⁹⁾。

7. JECFA における評価

本物質は、2004 年第 63 回 JECFA 会議で、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体の一つとして評価され、推定摂取量 (0.04～0.1 μg/人/日) が、クラスⅡの摂取許容値 (540 μg/人/日) を下回ることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた⁹⁾。

8. 「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」¹²⁾に基づく評価

本物質は香料としての使用において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、構造クラスⅡに分類され、安全マージン (1,500,000～3,750,000) 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 (0.04～0.1 μg/人/日) が構造クラスⅡの摂取許容値 (540 μg/人/日) を下回る。

引用文献

- 1) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.1. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Jun. 2010)(未公表)

- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 5-Ethyl-2-methylpyridine (website accessed in Jun. 2010) (未公表)
- 3) 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 (2007) (株)ボゾリサーチセンター (厚生労働省委託試験)
- 4) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W354600-SPEC, LOT NUMBER 19111TR, PRODUCT NAME 5-ETHYL-2-METHYLPYRIDINE, 97+%)
- 5) 5-エチル-2-メチルピリジンの確認結果(後日送付)
- 6) OECD Integrated HPV Database. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 3 (Published in February 1995) 5-Ethyl-2-picoline
参考 : <http://www.chem.unep.ch/irptc/sids/OECDSEIDS/104905.pdf>
- 7) L.D. Kier, D.J. Brusick, A.E. Auletta, E.S. von Halle, M.M. Brown, V.F. Simmon, V. Dunkel, J. McCann, K. Mortelmans, et al., The Salmonella typhimurium/mammalian microsomal assay. A report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutation Research*, **168**(1986) 69
- 8) F.K. Zimmermann, R.C. von Borstel, E.S. von Halle, J.M. Parry, D. Siebert, G. Zetterberg, R. Barale and N. Loprieno, Testing of chemicals for genetic activity with *Saccharomyces cerevisiae*: a report of the U. S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program, *Mutation Research*, **133** (1984) 199
- 9) 第 63 回 JECFA WHO Food Additives Series 54, (2006) Safety evaluation of certain food additives
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 10) 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
- 11) 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)
- 12) 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
- 13) M. Qian and G. Reineccius, Identification of Aroma Compounds in Parmigiano-Reggiano Cheese by Gas Chromatography / Olfactometry, (2002) *J. Dairy Sci.* **85**:1362-1369

No.	項目	内容
(1)	名称	5-エチル-2-メチルピリジン
	一般的名称	5-Ethyl-2-methylpyridine
	化学名	5-Ethyl-2-methylpyridine
	CAS番号	104-90-5
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1978年のGRAS 11 に公表された ¹⁾ 。 2004年第63回JECFA会議で、ピリジン、ピロール及びキノリン誘導体の一つとして評価され、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判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1318
(3)	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	3546
	CoE番号	11385
	CFR21掲載	なし
	EULレジスター	FL No. 14.066
	使用量データ	0.2kg(米国、1982年)、1kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は食品中に存在する成分であり、種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	ウイスキー ³⁾ 、チーズ ⁵⁾ 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 ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	焼菓子 0.3ppm、肉製品 0.15ppm、朝食シリアル類 0.1ppm、ナッツ製品 0.1ppm、グレービーソース類 0.05ppm、スープ類 0.05ppm ⁴⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1978) Vol.32, No.2, pp.60-70 2) WHO Food Additives Series: 54 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf 3) VCF Volatile Compounds in Food : database / Nijssen, L.M.; Ingen-Visscher, C.A. van; Donders, J.J.H. [eds]. - Version 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Jun. 2010) (未公表) 4) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association) database, Material Information on 5-Ethyl-2-methylpyridine (website accessed in Jun. 2010) (未公表) 5) M. Qian and G. Reineccius, Identification of Aroma Compounds in Parmigiano-Reggiano Cheese by Gas Chromatography / Olfactometry, (2002) J. Dairy Sci. 85:1362-1369