項目	内容
名称	5-エチル-2-メチルピリジン
一般的名称	5-Ethyl-2-methylpyridine
英名	5-Ethyl-2-methylpyridine
CAS番号	104-90-5
指定日	平成23年3月15日　　官報
消費者庁 *	消食表第83号　消費者庁次長通知　平成23年3月15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3月15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22年10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9月9日
食品安全委員会	第345回　食品安全委員会　　平成22年8月26日　評価書 第 86回　添加物専門調査会　　平成22年6月29日
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
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
EU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)]
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)]
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

*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

消食表第８３号
平成２３年３月１５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２２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５２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）の一部を別添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。

（別　添）

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）

改正前（旧）

別紙２

同種の機能の添加物を併用した場合における簡略名の例

１　同種の添加物の酸及び塩を併用した場合　（略）

２　同種の添加物の塩を併用した場合

併用する物質名	簡　略　名
ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウム	ケイ酸（Ca，Mg）
DL―酒石酸水素カリウム及びDL―酒石酸ナトリウム	酒石酸塩（K，Na）
ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸（Ca，Mg）
ステアロイル乳酸カルシウム及びステアロイル乳酸ナトリウム	ステアロイル乳酸（Ca，Na）
（略）	（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）

２―エチル―５―メチルピラジン

エーテル類　　オイゲノール

（略）

２，６―ジメチルピラジン

シンナミルアルコール　　シンナムアルデヒド

（略）

８～１５　（略）

改正後（新）

別紙２

同種の機能の添加物を併用した場合における簡略名の例

１　同種の添加物の酸及び塩を併用した場合　（略）

２　同種の添加物の塩を併用した場合

併用する物質名	簡　略　名
ケイ酸カルシウム及びケイ酸マグネシウム	ケイ酸塩（Ca，Mg）
DL―酒石酸水素カリウム及びDL―酒石酸ナトリウム	酒石酸塩（K，Na）
ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウム	ステアリン酸塩（Ca，Mg）
ステアロイル乳酸カルシウム及びステアロイル乳酸ナトリウム	ステアロイル乳酸塩（Ca，Na）
（略）	（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）

２―エチル―５―メチルピラジン　　５―エチル―２―メチルピリジン

エーテル類　　オイゲノール

（略）

２，６―ジメチルピラジン　　２，６―ジメチルピリジン

シンナミルアルコール　　シンナムアルデヒド

（略）

８～１５　（略）

官　報　　平成 23 年 3 月 15 日　　号外第 51 号

【省　令】

○　食品衛生法施行規則の一部を改正する省令(厚生労働二二)

厚生労働省令 第二十二号

　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。

　　平成二十三年三月十五日　　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。

別表第一中第四百十一号を第四百十三号とし、第百七十三号から第四百十号までを二号ずつ繰り下げ、第百七十二号を第百七十三号とし、同号の次に次の一号を加える。

　百七十四　２・６－ジメチルピリジン

別表第一中第百七十一号を第百七十二号とし、第六十三号から第百七十号までを一号ずつ繰り下げ、第六十二号の次に次の一号を加える。

　六十三　５－エチル－２－メチルピリジン

附　則

　この省令は、公布の日から施行する。

官　報　　平成 23 年 3 月 15 日　　号外第 51 号

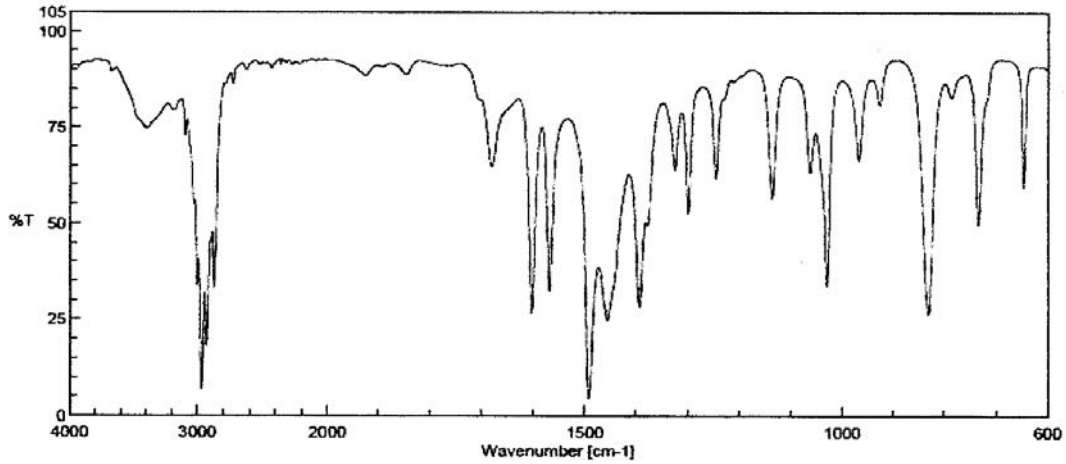
－ 告　示 －

○　厚生労働省告示第五十二号

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。

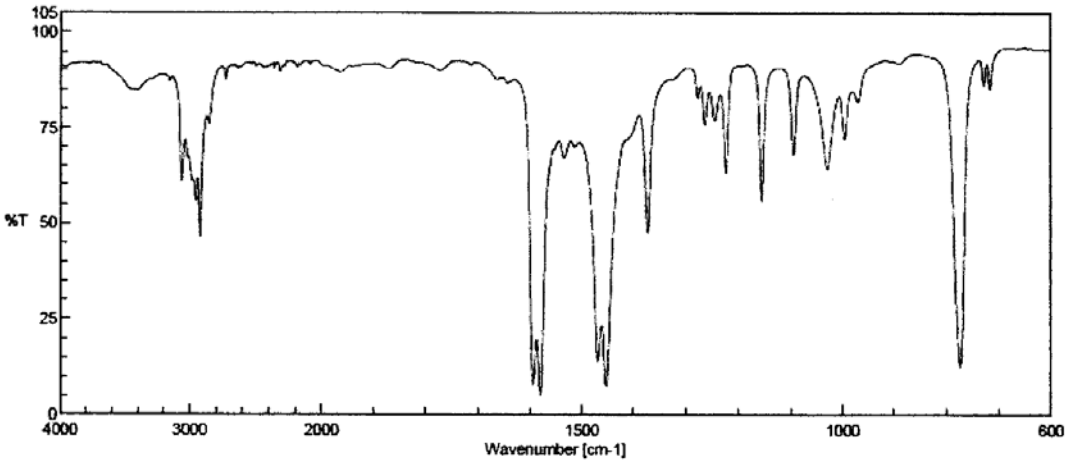
第２添加物の部Ｃ試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルの２−エチル−５−メチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

５−エチル−２−メチルピリジン



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２,６−ジメチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

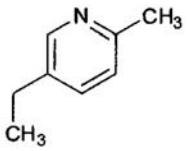
２,６−ジメチルピリジン



第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項２-エチル-５-メチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

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-Ethy-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}　＝1.495～1.502

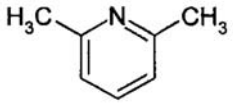
(2)　比重 d_{25}^{25}　＝0.917～0.923

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。

第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項２,６-ジメチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

２，６－ジメチルピリジン

２，６－Dimethylpyridine



C_7H_9N　　分子量　107.15

２,６-Dimethylpyridine　［108-48-５］

含　　量　本品は，２,６-ジメチルピリジン（C_7H_9N）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_D^{20}　＝1.495～1.501

(2)　比重 d_{25}^{25}　＝0.917～0.923

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(2)により定量する。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項２-エチル-５-メチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

５-エチル-２-メチルピリジン

５-エチル-２-メチルピリジンは，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２,６-ジメチルピラジンの目の次に次の一目を加える。

２,６-ジメチルピリジン

２,６-ジメチルピリジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

食安発０３１５第１号
平成２３年３月１５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２２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５２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、５－エチル－２－メチルピリジン及び２，６－ジメチルピリジンを省令別表第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、農薬エトフェンプロックス、グルホシネート及びシアゾファミドについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙参照）。

（２）法第１１条第１項の規定に基づき、５－エチル－２－メチルピリジン及び２，６－ジメチルピリ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、下表の農薬に掲げる食品に係る残留基準値については、平成２３年９月１５日から適用されるものであること。

農薬	食品
グルホシネート	米、大麦、ばれいしよ、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、キャベツ、芽キャベツ、ケール、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー、その他のあぶらな科野菜、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、レタス、にんにく、にら、その他のゆり科野菜、にんじん、パースニップ、セロリ、その他のせり科野菜、その他のなす科野菜、すいか、その他のうり科野菜、ほうれんそう、しようが、未成熟えんどう、マッシュルーム、みかん、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム、その他のかんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、びわ、もも、ぶどう、かき、その他の果実、くり、茶、コーヒー豆、その他のスパイス、鶏の脂肪及びその他の家きんの脂肪

第３　運用上の注意

１　使用基準関係

５－エチル－２－メチルピリジン及び２，６－ジメチルピリジンについては、「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

今回残留基準を設定するグルホシネートとは、農産物（穀類、豆類、種実類及びてんさいに限る。）にあっては、グルホシネートをグルホシネートアンモニウム塩に換算したもの、3-メチルホスフィニコプロピオン酸をグルホシネートアンモニウム塩に換算したもの及びN-アセチルグルホシネートをグルホシネートアンモニウム塩に換算したものの和をいい、農産物（穀類、豆類、種実類及びてんさいを除く。）及び畜産物にあっては、グルホシネートをグルホシネートアンモニウム塩に換算したもの及び3-メチルホスフィニコプロピオン酸をグルホシネートアンモニウム塩に換算したものの和をいうこと。

なお、グルホシネートには、グルホシネートアンモニウム塩及びグルホシネートＰが含まれること。

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）に基づくシアゾファミド及びグルホシネート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。

別紙　省略

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　直子

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　　真
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）

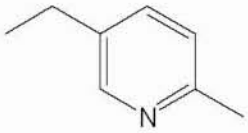
３．分子式

$C_8H_{11}N$（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/日以上の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/日以上の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。

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 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

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 → III
その他 → 19
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。 → Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

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 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 Naturwestenschappelijk 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°: 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/OECDSIDS/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）