

## 添加物専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた 3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価（平成 22 年 6 月 14 日付け厚生労働省発食安 0614 第 1 号）については、平成 24 年 11 月 15 日に開催された第 112 回添加物専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. 3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 24 年 12 月 17 日（月）開催の食品安全委員会（第 458 回会合）の翌日の平成 24 年 12 月 18 日（火）から平成 25 年 1 月 16 日（水）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、添加物専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

## 添加物評価書

### 3-エチルピリジン

2012年12月

食品安全委員会添加物専門調査会

# 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.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 構造式.....	6
6. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 遺伝毒性.....	7
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	7
(2) 染色体異常を指標とする試験.....	7
2. 反復投与毒性.....	8
3. 発がん性.....	9
4. その他.....	9
5. 摂取量の推定.....	9
6. 安全マージンの算出.....	10
7. 構造クラスに基づく評価.....	10
8. JECFAにおける評価.....	10
III. 食品健康影響評価.....	10
別紙1：香料構造クラス分類（3-エチルピリジン）.....	11
別紙2：略称.....	12
参照.....	13

### <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1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 8月 4日	補足資料の提出依頼
2011年 8月18日	補足資料の接受
2011年 8月23日	第98回添加物専門調査会
2011年 9月12日	補足資料の提出依頼
2012年 5月21日	補足資料の接受
2012年11月15日	第112回添加物専門調査会
2012年12月17日	第458回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

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

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
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20日まで)

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

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)  
梅村 隆志 (座長代理)  
石塚 真由美  
伊藤 清美  
井上 和秀  
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  
山添 康  
山田 雅巳

(2012年6月30日まで)

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

(2012年9月30日まで)

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

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

高橋 智

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

森田 明美

山田 雅巳

## 要 約

添加物（香料）「3-エチルピリジン」（CAS 登録番号：536-78-7（3-エ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、遺伝毒性及び反復投与毒性に関するものである。

本専門調査会としては、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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する。また、「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）」に基づき、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（1,000～4,000）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 以上であり、かつ、想定される推定摂取量（3～11 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。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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：3-エチルピリジン

英名：3-Ethylpyridine

CAS 登録番号：536-78-7（参照1）

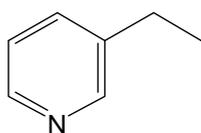
### 3. 分子式

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N（参照1）

### 4. 分子量

107.15（参照2）

### 5. 構造式



（参照1）

### 6. 評価要請の経緯

3-エチルピリジンは、ウイスキー、ビール、紅茶等の食品中に存在し、また、あさり、子めん羊肉、いか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）「3-エチルピリジン」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、肉製品、清涼飲料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、①Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）<sup>①</sup>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米国及び欧州連合（EU）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

<sup>1</sup> 本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

物(香料)「3-エチルピリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、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(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」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. 遺伝毒性

#### (1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

##### a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Florin ら(1980)の報告によれば、3-エチルピリジンについての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量 0.32 mg/plate (3 µmol/plate))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であったと報告されている。(参照5)

Ho ら(1981)の報告によれば、3-エチルピリジンについての細菌(*S. typhimurium* TA98)<sup>2</sup>を用いたプレート法による復帰突然変異試験(最高用量 1.0 mg/plate)<sup>2</sup>が実施されており、代謝活性化系存在下において復帰突然変異誘発性は認められなかったとされている。(参照6)

#### (2) 染色体異常を指標とする試験

##### a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「3-エチルピリジン」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験(最高濃度 1.1 mg/mL (10 mM))が実施されており、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったが、代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が認められたとされている。(参照7、8、9)

---

<sup>2</sup> 予備試験で細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538)を用いて 5.0 mg/plate まで実施されている。

## b. げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告（2006）によれば、添加物（香料）「3-エチルピリジン」についての9週齢のBDF<sub>1</sub>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 300 mg/kg 体重/日）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 8、10、11）

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倍数体の有意な増加が報告されているが、10 mM又はそれに近い高用量のみでの反応であり、最高用量1.0 mg/plateまで実施された細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性であることから、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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。

## 2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告（2005b、2005c）によれば、5週齢のSDラット（各群雌雄各10匹）に添加物（香料）「3-エチルピリジン」（0、0.22、2.2、22 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、器官重量については、22 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝臓の相対重量の増加が認められたとされている。血液生化学的検査においては、22 mg/kg 体重/日投与群の雄で塩素の低下が認められたとされている。また、病理組織学的検査においては、22 mg/kg 体重/日投与群の雄2匹で肝臓の単細胞壊死が認められたとされている。この雄2匹は肝臓の相対重量の増加が認められたものに含まれるとされている。また、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄<sup>3</sup>で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓のシトクロム P450（CYP）2E1 陽性領域の高値が認められたとされている。試験担当者は、この小葉中心性肝細胞肥大について、被験物質投与に関連するものであり、かつ、CYP2E1の誘導に関連している可能性があるものとしている。また、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群の各群雌雄2匹ずつ計8匹で肝臓の変異細胞巣が認められ、そのうち2.2 mg/kg 体重/日投与群の雌2匹及び22 mg/kg 体重/日投与群の雄1匹では胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST-P）陽性細胞巣が認められたとされている。試験担当者は、本試験条件下で、このGST-P陽性細胞巣の発生率等について、全例に免疫組織学的検査を行ったところ、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められず、用量

<sup>3</sup> 当初、試験担当者は0.22 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたとしていたが、同一試験実施施設の別の者による再度の考察により、2.2 mg/kg 体重/日以上投与群と変更している。

との関連性も認められなかったことから偶発的な変化であるとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 0.22 mg/kg 体重/日<sup>4</sup>としている（参照 7、8、12、13、14、15、16、17）。本専門調査会としては、血液生化学的検査において 22 mg/kg 体重/日の投与群の雄に認められた塩素の低下は、その変化がきわめて軽微であり、雌では認められないこと及び血液生化学的検査のその他の検査項目には変化が認められないことから毒性学的意義は少ないと考えた。一方、病理組織学的検査において 2.2 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、極めて軽度であるが、毒性学的な変化であることを否定できないと判断した。また、2.2 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で増加が認められた変異細胞巢については、その変化が有意ではないこと、また、本試験において GST-P 染色陽性巢は対照群でも認められており、その頻度や面積について対照群と投与群との間に差が認められないことや用量依存性が認められないことから、偶発的な変化であると考えた。以上より、本専門調査会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上以上の投与群の雌雄で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と考え、本試験における小葉中心性肝細胞肥大に係る NOAEL を雌雄で 0.22 mg/kg 体重/日と考えた。

### 3. 発がん性

評価要請者は、3-エ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（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））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）

### 4. その他

評価要請者は、3-エチルピリジンについて、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）「3-エチルピリジン」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 Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 3 µg 及び 11 µg である（参照 1、18）。正確には指定後の追

---

<sup>4</sup> 当初、試験担当者は NOAEL を雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回り、雌で 0.22 mg/kg 体重/日としていたが、<sup>3</sup>と同様の再度の考察により、雌雄共に 0.22 mg/kg 体重/日と変更している。

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 19）、我が国での添加物（香料）「3-エチルピリジン」の推定摂取量は、およそ 3  $\mu\text{g}$  から 11  $\mu\text{g}$  までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての 3-エチルピリジンの摂取量は、意図的に添加された添加物（香料）「3-エチルピリジン」の約 1.8 倍であると報告されている（参照 20）。

## 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雌雄の NOAEL 0.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（3~11  $\mu\text{g}$ /人/日）を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量（0.00006~0.0002 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 1,000~4,000 が得られる。

## 7. 構造クラスに基づく評価

「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、3-エチルピリジンは構造クラス II に分類される（参照 18、21）。JECFA (2006) の報告においても引用されている Cowan ら (1978) の報告によれば、ラット等の肝及び肺ミクロソーム画分により、3-エチルピリジンから 3-エチルピリジン-N-オキシド及び 1-(3-ピリジル)-エタノールが生じたとされている。（参照 18、22）

## 8. JECFA における評価

JECFA は、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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  $\mu\text{g}$ /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 18）

## III. 食品健康影響評価

本専門調査会としては、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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する。また、「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、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラス II に分類され、その安全マージン（1,000~4,000）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 以上であり、かつ、想定される推定摂取量（3~11  $\mu\text{g}$ /人/日）が構造クラス II の摂取許容値（540  $\mu\text{g}$ /人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」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る。



<別紙 2 : 略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CYP	Cytochrome P450 : シトクロム P450
ECB	European Chemicals Bureau : 欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency : 米国環境保護庁
EU	European Union : 欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
GST-P	Glutathione S-transferase placental form : 胎盤型グルタチオン <i>S</i> トランスフェラーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer : 国際癌研究機関
NTP	National Toxicology Program : 米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

## <参照>

---

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2011). (未公表)
- 2 3-エ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 Aug. 2011). (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 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology 1980; 18: 219-32
- 6 Ho C, Bruce RC ,Guerin MR ,Barkenbus BD ,Rao TK and Epler JL : Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. MutatRes 1981; 85:335-45
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 15008MO).
- 8 被験物質 3-エチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 16 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 3-エチルピリジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2005a
- 10 (財)食品農医薬品安全性研究センター, 平成 17 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 3-エチルピリジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 06702BD).
- 12 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 16 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 3-エチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2005b
- 13 (株)ボゾリサーチセンター, ラットによる 3-エチルピリジンの 14 日間反復強制

---

経口投与毒性試験（予備試験）（厚生労働省委託試験）. 2005c

- 14 3-エチルピリジン補足資料提出依頼に関する調査報告書（要請者作成資料）
- 15 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 22 年度国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究 (3-エチルピリジン追加病理組織学的検査)、3-エチルピリジンの 90 日間反復投与試験で認められた肝臓病理組織変化に関する追加病理組織学的検査(厚生労働省委託試験) . 2011
- 16 (株)ボゾリサーチセンター, 変異細胞巢の背景データ (2001-2005) (2011)
- 17 3-エチルピリジンの食品健康影響評価に係る補足資料（要請者作成資料）
- 18 Pyridine, Pyrrole and Quinoline Derivatives. In WHO(ed.), Food Additives Series: 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006.  
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 19 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度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). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「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 (主任研究者 米谷民雄)」), 平成 14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003 年 4 月
- 20 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 21 3-エチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料) .
- 22 Cowan DA, Damani LA and Gorrod JW: Metabolic *N*-oxidation of 3-substituted pyridines: Identification of products by mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* 1978; 5(9): 551-56