

(案)

添加物評価書

3-エチルピリジン

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

- 1 <審議の経緯>
- 2 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
- 3 ついて要請（厚生労働省発食安 0614 第 1 号）、関係書類の
- 4 接受
- 5 2010 年 6 月 17 日 第 336 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 6 2010 年 6 月 29 日 第 86 回添加物専門調査会
- 7
- 8 <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
- 9
- 10 <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）「3-エチルピリジン」（CAS 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。評価に供した試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

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 番号：536-78-7（参照 1）

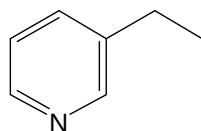
3. 分子式

C₇H₉N（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、① JECFA（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）「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 4）

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）「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) した。その結果、高用量群の雄の肝臓について、相対重量の増加が認められ、うち 2 例では肝細胞の単細胞壊死がみられた。また、中用量群以上の雌雄において、変異細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大が認められ、低用量群の雄 2 例においても小葉中心性肝細胞肥大が認められた。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、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、本試験における NOAEL を、雄では 0.22 mg/kg 体重/日を下回るものとし、雌では 0.22 mg/kg 体重/日としている。(参照 5、6、7、8)

添加物専門調査会としては、本試験における NOAEL は 0.22 mg/kg 体重/日を下回ると評価した。

2. 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 (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. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

3-エチルピリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.32 mg/plate (3 µmol/plate)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 9)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「3-エチルピリジン」についての、CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 1.1 mg/mL (10 mM)) では、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報告されている。(参照 7、8、10)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「3-エチルピリジン」についての、9 週齢の BDF₁ 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* 骨髓小核試験 (最高用量 300 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 8、11、12)

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、細菌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の結果が報告されていることから、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。

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 PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日あ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、13)。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 14)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 3 µg から 11 µg 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本物質の約 1.8 倍であると報告されている(参照 15)

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 NOAEL は雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回ることから、想定される推定摂取量(3~11 µg/人/日)を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量(0.00006~0.0002 mg/kg 体重/日)と比較すると、安全マージンは 1,000~4,000 を下回る。

7. 構造クラスに基づく評価

3-エチルピリジンは構造クラスⅡに分類される(参照 13、16)。3-エチルピリジンは、ラット等の肝ミクロソーム画分により 3-エチルピリジン-N-オキシド又は 1-(3-ピリジル)-エタノールを生じたとする報告がある(参照 13、17)。

8. JECFA における評価

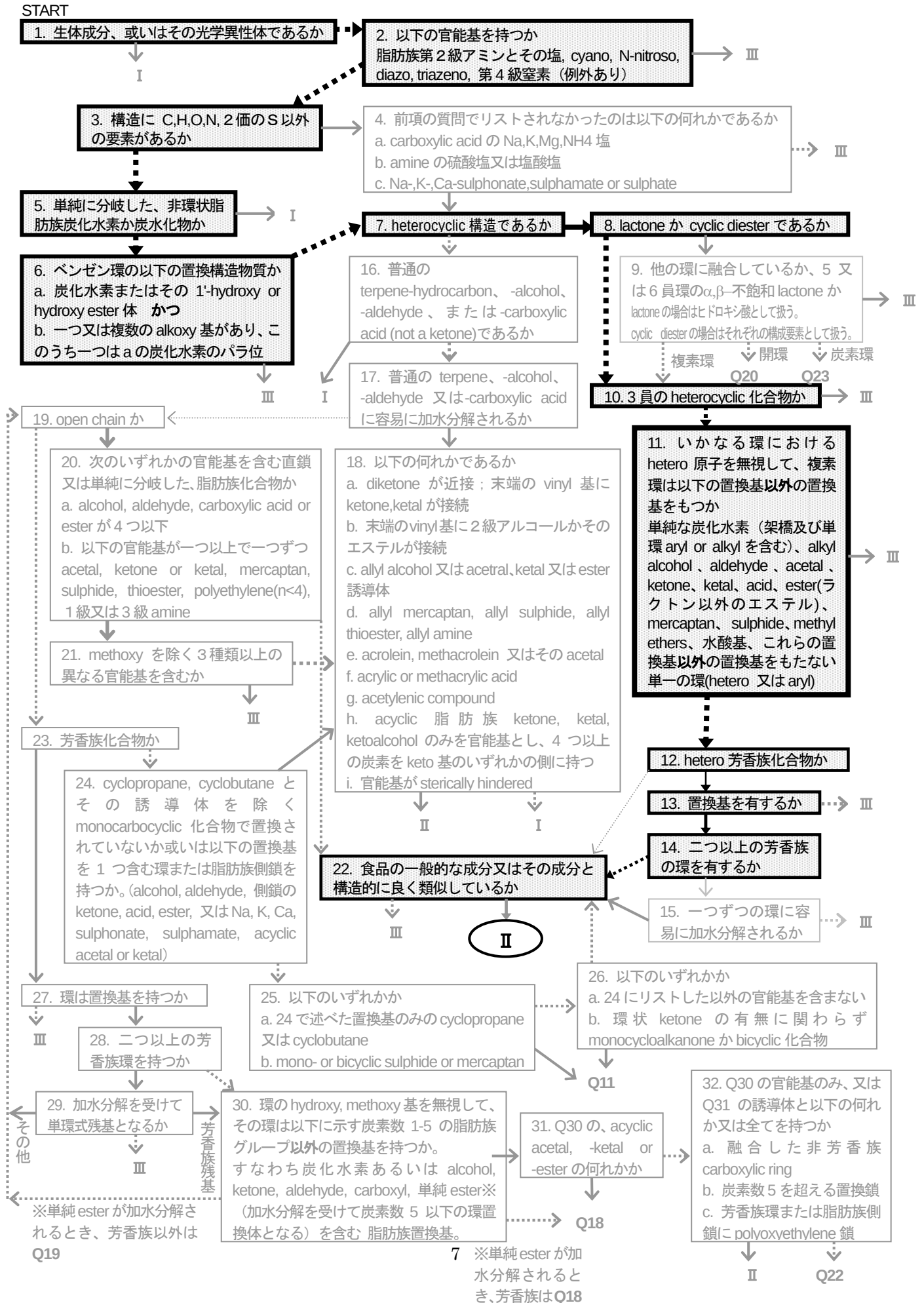
JECFA は、添加物(香料)「3-エチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 13)

9. 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基づく評価

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る。また、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 4)により、構造クラスⅡに分類され、想定される推定摂取量(3~11 µg/人/日)は構造クラスⅡの摂取許容値(540 µg/人/日)を下回る。しかしながら、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 を下回る場合があると考えられる。

香料構造クラス分類 (3-エチルピリジン)

YES : —→ , NO :→



1 <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)【資料 2】
- ² 3-エチルピリジンの概要 (要請者作成資料). 【概要】
- 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)【資料 1】
- 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). 【資料 17】
- ⁵ (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). 2005【資料 3】
- ⁶ (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). 2005【資料 3-2】
- ⁷ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 15008MO). 【資料 4】
- 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)【資料 5】
- ⁹ 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【資料 6】
- ¹⁰ (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). 2005【資料 7】
- ¹¹ (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【資料 8】
- ¹² Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 06702BD). 【資料 9】
- ¹³ WHO, Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives,

pyridine, pyrrole and quinoline derivatives (report of 63rd JECFA meeting (2004)). 【資料 10】

参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>

- ^{1 4} 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. 【資料 11】
- ^{1 5} Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56 【資料 12】
- ^{1 6} 3-エチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料) . 【資料 13】
- ^{1 7} Cowan DA, Damani LA and Gorrod JW: Metabolic *N*-oxidation of 3-substituted pyridines: Identification of products by mass spectrometry. *Biomedical mass spectrometry* 1978; 5(9): 551-56 【資料 14】