

## ピペリジンの概要

## 1. はじめに

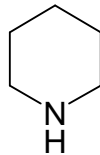
ピペリジンは、ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品に含まれている成分であり<sup>1)</sup>、欧米では、焼菓子、グレービーソース類、ソフト・キャンディー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類など様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている<sup>2)</sup>。

## 2. 名称等

名称：ピペリジン

英名：Piperidine

構造式：



化学式：C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>N

分子量：85.15

CAS 番号：110-89-4

## 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<sup>i)</sup>、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

4 週齢の SD 系ラット (各群雄 5~6 匹) への混餌投与による反復投与毒性試験<sup>ii)</sup> (投与期間：餌中の被験物質濃度 0、0.08% 投与群は 90 日間、0.16、0.31 %

<sup>i)</sup> 2 種類の遺伝毒性試験 (引用文献 14)、17) 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、製造会社から当時の品質管理データを譲り受け、(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よく一致したこと等から、ピペ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<sup>15) 16)</sup>。

<sup>ii)</sup> 匂いの強い不純物の混入を避けるため、被験物質は塩酸塩の結晶として購入され餌に添加された (基質含量は 35~45%(w/w))。最初の 14 日間で、適切 (投与群と対照群で食餌量や体重増が比較可能) な最大投与量を確認し、適切な投与量 (今回の場合 0.08%) では 90 日まで投与を継続した。JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>1)</sup>

投与群は 84 日間) では、0.08 %群において体重、摂餌量、尿検査 (70 日目で試料採取)、血液学的検査 (80 日目で試料採取)、血液生化学的検査 (80 日目で試料採取)、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、対照群との間の有意な変化は認められなかった。0.16 %以上の群で投与用量に依存した体重増加抑制を認め、また、0.31 %群で精嚢の著しい萎縮と重量の減少、及び分泌顆粒の数の減少と、前立腺の腺管閉塞及び分泌物の減少を認めた<sup>3)</sup>。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、80 mg/kg 体重/日(0.08 %)と考えられる。

## (2) 発がん性

8~10 週齢の MRC ラット (雌雄各 15 匹) への 0.1%水溶液による断続的 (5 日/週) 飲水投与試験 (投与期間 : 75 週、毎週 5 日夜間のみ被験物質水溶液、それ以外の期間は水を給水器に設置<sup>4)</sup>。投与量総計 3.7<sup>5)</sup> iii g、投与終了後死亡まで通常状態にて飼育し死亡後剖検) において本物質は発がん性を示さなかった<sup>5)</sup>。

雌の SIV50 系ラット (週齢不明、体重が 150g に達したときより実験開始) への 76 日間混餌投与 (餌中濃度 0.5%、投与終了後、通常状態にて投与開始後 380 日まで飼育、剖検) において、投与中の死亡例はなく、本物質の投与による毒性傷害や腫瘍の発生はみられなかった<sup>6)</sup>。

また経口投与による試験ではないが、肺の腫瘍発生を指標とした、6~8 週齢の A/He 系マウスへの腹腔内投与試験 (雌雄各 20 匹、トリカプリリン溶液、3 回/週、総投与回数 19 回、総投与量 0.95 g /kg 体重、投与期間終了後 24 週まで通常状態にて飼育後剖検) iv が行われている。24 週間の観察期間中に雄 3 例、

∨ (表参照 : 4 週齢なので若い方を採用)。それぞれ 0、80、160、310 mg/kg 体重/日に相当。

種	最終体重(g)	摂餌量(g/動物/日)	摂餌量(g/kg 体重/日)
ラット (若)	100	10	100
ラット (老)	400	20	50

iii 引用文献 5) には文献 4) と同様の操作で飲水として 5 匹あたり 100mL の被験物質溶液が与えられたと記載されている。文献 4) では、1 ケージ (検体 5 匹) あたり毎晩 100mL の被験物質溶液を与えたところそれらがほぼ消費されたことから、1 匹あたり毎晩平均 20mL の被験物質溶液を摂取したとみなしている。文献 5) での投与量について、本概要書には Table1 に掲載された値をそのまま記載したが、文献 4) と同等の仮定の元に計算すると、投与量の総計は 7.5g となる。この試験で検討された全投与群について Table1 に記載の総投与量および物質濃度から 1 日 1 匹あたりの水溶液消費量を推算してみると、ほとんどの群は 20mL となるが、ペペリジン 0.1%投与 (±0.2%亜硝酸ナトリウム) した二群のみは 10mL と算出された。ペペリジン 0.025% (+0.05%亜硝酸ナトリウム) の投与群では 20mL の消費と算出されていることから高濃度のため匂いによる忌避が起こった可能性はあるが、文献 5) 中にそのような記載は見受けられない。したがってこれら二群に関しては Table1 に記載された総投与量の計算、あるいは被験物質の水溶液中の濃度記載が誤っている可能性が高い。

iv 試験条件は文献 7) の Table3 の記載に基づいているが、本文中試験方法の項には、投与群が「雌のみ 20-30 匹」あるいは「雌雄各 15 匹」に対し二用量を設定したと記載されて

雌 6 例に死亡がみられ、雄 2 例、雌 2 例に肺腫瘍が観察されたが、対照群と比較して個体毎の腫瘍の発生率に有意な差は見られず、本物質は発がん性物質ではないと判断された<sup>7)</sup>。

なお国際機関 (International Agency for Research on Cancer (IARC)、European Chemicals Bureau (ECB)、U. S. Environmental Protection Agency (EPA)、National Toxicology Program (NTP)) では、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<sup>8)</sup>、TA100<sup>8)</sup>、TA1530<sup>9)</sup>、TA1531<sup>9)</sup>、TA1532<sup>9)</sup>、TA1534<sup>9)</sup> <sup>v</sup>、TA1535<sup>8)</sup>、TA1537<sup>8)</sup>、TA1950<sup>9)</sup>、TA1951<sup>9)</sup>、TA1952<sup>9)</sup>及び TA1964<sup>9)</sup>) を用いた復帰突然変異試験で、試験法及び代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった<sup>8) 9)</sup>。

マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた前進突然変異試験<sup>10)</sup>では、代謝活性化系非存在下で最高用量 (602 µg/mL) において陽性と判定された<sup>11)</sup>。また、マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用いた DNA 鎖切断試験では、代謝活性化系存在下の最高用量 (683 µg/mL) で DNA 鎖の相対画分の増大が見られたが、最高用量の一用量のみにみられた結果であったため判定不可とされた<sup>11)</sup>。

大腸菌 (*Escherichia coli* K-12 343/113) を用いた DNA 修復試験 (最高用量 86000 µg/mL、ただし 860 µg/mL 以上でコロニー生育なし) では、陰性であった<sup>12)</sup>。

ラット肝細胞を用いた一本鎖 DNA 損傷試験 (最高用量 255 µg/mL) では、陰性であった<sup>13)</sup>。

雌のチャイニーズ・ハムスター培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験 (最高用量 852(代謝活性化系存在下、6 時間処理) µg/mL) では、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれも陰性であった<sup>14) 15) 16)</sup>。

7 週齢の ICR 系マウス (各群雄 5 匹) への強制経口投与による骨髓小核試験 (最高用量 150 mg/kg 体重/日×2) では、陰性であった<sup>15) 16) 17) 17-2)</sup>。

なお腹腔内投与の試験ではあるが、雄の Wistar ラット (体重 100g 以下) に 50mg/kg 体重の本物質を投与して投与後 4 時間及び 24 時間後の肝臓 DNA への影響をみた試験では、いずれの場合も未処理群との間に違いはみられなかった<sup>18)</sup>。

以上の結果から、*in vitro* の遺伝毒性試験の一部で陽性あるいは判定不可の結果が得られているが、陽性の結果は細胞毒性の見られる濃度での結果であり、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、本物質は香料として用いられるような低用量域では、生体

---

いる。何らかの理由により本物質についてはそれとは異なる条件で試験されたと考えられる。

<sup>v</sup> 本文中の記載。結果をまとめた表 (Table 4) ではこの使用菌株を TA1964 と記載しているが、本文ではその選択理由も含めて使用された菌株が説明されていることから本文中の記載が正しいものと判断した。

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 [1980年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	[+/-S9*1] 255 µg/plate (3 µmol/ plate)	陰性	8
	復帰突然変異試験 [1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA1530, TA1531, TA1532, TA1964)	[-S9*1] 0, 1000~5000 µg/plate	陰性	9
	復帰突然変異試験 (ミクロソーム試験) [1978年]	<i>S. typhimurium</i> (TA1530, TA1531, TA1532, TA1964)	[C3H/HeJ系マウスの肝、+S9*1] 0, 12772 µg/mL (0.15 mol/L)	陰性	
	復帰突然変異試験 (宿主経由試験) [1978年]	雄C3H/HeJ系マウス <i>S. typhimurium</i> (TA1534*2, TA1950, TA1951, TA1952)	0, 300mg/kg 体重	陰性	
	マウスリンフォーム TK 試験 [1988年]	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK <sup>+/-</sup> (-3.7.2C)細胞	[-S9*1] 0, 258, 344, 430, 516, 602 µg/mL*3 [+S9*1] 0, 344, 430, 516, 602, 688 µg/mL*5	陽性*4 陰性*6	10
	DNA 鎖切断試験 [1988年]	マウスリンパ腫細胞 L5178Y/TK <sup>+/-</sup> (-3.7.2C)細胞	[-S9*1] 0, 170, 341, 512 µg/mL*7 [+S9*1] 0, 170, 341, 512, 683 µg/mL*7	陰性 *8	11
	DNA 修復試験 [1992年]	<i>Escherichia coli</i> K-12 343/113 <i>uvrB</i> / <i>recA</i> -(変異株) ( <i>uvrB</i> +/ <i>recA</i> +(野生株))	[-S9*1] 2870 µg/mL*9 [+S9*1] 8600 µg/mL*10	陰性 陰性	12
	一本鎖 DNA 損傷試験 [1983年]	ラット肝細胞	2.6, 26, 255 µg/mL*11	陰性	13
染色体異常試験 [2006年、GLP]	雌のチャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6時間)処理、-S9*1] 本試験 0, 600, 650, 700, 750, 800, 850 µg/mL*12	陰性*13	14	
		[短時間(6時間)処理、+S9*1] 本試験 0, 300, 400, 500,	陰性*13		

			600、700 µg/mL <sup>*12</sup>		
			[短時間(6時間)処理、+S9 <sup>*1</sup> ] 確認試験 <sup>*12</sup> 0、650、700、750、800、852 µg/mL	陰性 <sup>*13</sup>	
			[連続(24時間)処理、-S9 <sup>*1</sup> ] 本試験 0、300、400、500、600、700 µg/mL <sup>*12</sup>	陰性 <sup>*13</sup>	
<i>In vivo</i>	骨髄小核試験 [2006年、GLP]	7週齢 ICR 系マウス (CrIj:CD1) (各群雄、5匹)	0、37.5、75、150 mg/kg 体重/日、2日間、水溶液、強制経口投与	陰性 <sup>*14</sup>	17 17-2
	(参考) 一本鎖 DNA 切断試験[1973年]	ウィスターラット (雄)(最大体重 100g)	50mg/kg 体重を 0.9%NaCl の溶液にて単回腹腔内投与	陰性 <sup>*15</sup>	18

注) 下線：指標に対照群と有意差の見られた用量。

- \*1：+S9；代謝活性化系存在 -S9；代謝活性化系非存在 +/-S9；双方の実験条件下で実施
- \*2：本文中の記載。結果をまとめた表(Table4)ではこの使用菌株を TA1964 と記載しているが、本文ではその選択理由も含めて使用された菌株が説明されていることから、本文中の記載が正しいものと判断した。
- \*3：文献報告値は 0、3.03、4.04、5.05、6.06、7.07 mmol/L。換算値に該当する 0、258、344、430、516、602 µg/mL を表に記載。
- \*4：相対増殖率が 10%以上で、突然変異発生頻度が対照群の 2 倍以上の場合、陽性と判断するとされている。
- \*5：文献報告値は 0、4.04、5.05、6.06、7.07、8.08 mmol/L。換算値に該当する 0、344、430、516、602、688 µg/mL を表に記載。
- \*6：2 用量で突然変異発生頻度に有意差が認められたが、\*4 の判断基準の対照群の 2 倍にみないため。
- \*7：文献報告値は 0、2.00、4.01、6.01、8.02 mmol/L。換算値に該当する 0、170、341、512 µg/mL を表に記載。
- \*8：DNA 鎖の相対的切断画分の増大が見られたが、最高用量の一用量のみにみられた結果であったため判定不可とされた。
- \*9：文献報告値は 33.7mmol/L。換算値に該当する 2870 µg/mL を表に記載。変異株については最高用量 1010 mmol/L から半対数希釈 7 用量で試験を行い 101 mmol/L にてコロニーの生存が無いことを確認した。野生株と結果に差が見られなかったため陰性と判定された。
- \*10：文献報告値は 101 mmol/L。換算値に該当する 8600 µg/mL を表に記載。最高用量・結果判定については同上。
- \*11：文献報告値は 0.03、0.3、3 mmol/L。換算値に該当する 2.6、26、255 µg/mL を表に記載。
- \*12：ガイドラインを踏まえ、細胞増殖抑制試験の結果から、確実に 50%以上の細胞増殖抑制が見込まれる用量 を本試験の最高用量として設定した。なお代謝活性化系存在下の短時間(6時間処理)群では本試験の用量では期待した頻度での細胞増殖抑制が認められなかったため、確認試験を行なった。

- \*13：判定基準では、いずれの処理群においても構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度が5%未満であった場合を陰性としている。
- \*14：試験は300mg/kg体重/日まで投与したが、死亡1例が認められたため、150 mg/kg体重/日までを評価。
- \*15：投与量は、被験動物の多数が最低48時間生存可能な量として設定されている。試験の結果、被験物質投与群と未処理対照群で動向に差はみられなかった。

#### (4) その他

生殖発生毒性に関しては、雌雄の8~10週齢の交雑種マウス（C57BL/J6×DBA<sub>2</sub>）を用いた塩化ピペリジンについての試験において、本物質を陰性対照群とした例が報告されている<sup>19)</sup>。投与は0.001%エタノール水溶液を媒体とした飲水投与で行なわれた。2-12週投与した後1週間の交尾期間を設けて行われた試験<sup>vi</sup>では、媒体のみを投与した群と比較して受胎率に有意な差は見られず、発生胎児数もほぼ同等であったが、子宮内胎児死亡数の有意な増加がみられた。しかしその比率は陽性対照群(メタンスルホン酸エチル 250 mg/kg体重/日)との比較においては有意に低いものであった<sup>19)</sup>。

なお、内分泌かく乱性に関する試験は行なわれていない。

#### 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<sup>vii</sup>による1995年の使用量調査に基づく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96 µg及び103 µg<sup>20)</sup> <sup>viii</sup>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、すで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<sup>21)</sup>との報告があることから、我が国での本物質の推定摂取量は、おおよそ96~103 µg/人/日の範囲になると推定される。

なお、食品中にもともと存在する成分としての本物質の食品中の存在量は、総計で1,115 kgと推算されており<sup>22)</sup>、JECFAでは、意図的に添加された本物

<sup>vi</sup> 期間中は毎日雌の膣栓を確認し、閉鎖が確認された検体は取り除かれた。各交尾期間中に15-25匹の雌が使用された。妊娠した雌のうち15-20匹は受胎後18日目に解剖して観察が行なわれ、5匹は発生胎児数が記録された。

<sup>vii</sup> [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)	730	720
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(µg/人/日)	(計算値) 96.15…	(計算値) 102.73…

<sup>viii</sup> 引用文献2)と20)では米国の年間使用量の値(それぞれ731kg、730kg)に齟齬があるが、米国香料工業会によれば、この違いは提出先の数値の取り扱いによるもので、JECFA提出時には四捨五入されたものがデータベース登録時には切り上げられたものとされている。したがって本概要書では、公的な数値としてJECFAで評価に用いられた値を採用した。

質との摂取量の比は 2 倍(米国)と報告されている<sup>20) ix</sup>。

## 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 80 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (96~103 µg/人/日) を日本人平均体重 (50kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.0019~0.0021 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 38,000~42,000 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<sup>20) 23)</sup>。脂環式アミンに分類され、脂肪族二級アミンの特徴を有する食品成分である。本物質は腸内細菌によりリジンから生成することが知られており、ヒト尿中あるいは血中にも検出される内因性成分である<sup>20)</sup>。塩酸ピペリジンを Wistar ラットに腹腔内投与した場合、72 時間後の尿中には親物質、ピペリジンの抱合体及びいくつかの構造未知な代謝物が検出された。またピペリジンの環水酸化体である 3-あるいは 4-ヒドロキシピペリジンも検出されたとされている。また重水素置換された塩酸ピペリジンを腹腔内投与された Wistar ラットの尿中からは上記二つのヒドロキシ体が検出されたと報告されている。以上より本物質は一部はそのまま、あるいは抱合されて排泄される可能性があるが、通常は環が酸化されてそのまま、あるいはグルクロン酸等で抱合されて尿中に排泄されると考えられる<sup>20)</sup>。

## 7. JECFA における評価

本物質は、2005 年第 65 回 JECFA 会議で、脂肪族及び芳香族アミン及びアミドの一つとして評価され、推定摂取量 (96~103 µg/人/日) が、クラス II の摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回り、無害な物質に代謝されると予見されることなどから、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<sup>20)</sup>。

## 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」<sup>24)</sup>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 (38,000~42,000) 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、本物質の想定される推定摂取量 (96~103 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

---

ix 文献 22)ではこの値は米国で 12.971 倍と報告されているが、これは算出のもととなった使用量の調査年の違い (22)は 1982 年、20)は 1995 年)によるものである。

Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in Mar. 2010)(未公表)

- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Piperidine (website accessed in Mar. 2010) (未公表)
- 3) Amoore, J.E., Gumbmann, M.R., Booth, A.N. & Gould, D.H. (1978) Synthetic flavors: Efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chem. Senses Flavor*, **3**, 307-317.  
参考 : <http://chemse.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/3/3/307>
- 4) Garcia, H and Lijinsky, W (1972) Tumorigenicity of five cyclic nitrosamines in MRC rats. *Z. Krebsforsch.*, **77**, 257-261.
- 5) Garcia, H and Lijinsky, W (1973) Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats *Z.Krebsforsch.*, **79**, 141-144.
- 6) J.Sander (1971) Untersuchungen über die Entstehung carcero gener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. *Arzneim,-Forsch.***21**(10) 1572-1580
- 7) G.D.Stoner, M.B.Shimkin, A.J.Kniazeff, J.H.Weisburger, E.K. Weisburger and G.B. Gori (1973) Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Research*, **33** (12), 3069-3085.
- 8) I.Florin, L.Rutberg, M.Curvall and C.R.Enzell(1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using Ames' test. *Toxicology* **18** 219-232
- 9) N.R.Green and J.R.Savage.(1978) Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research*, **57**, 115-121
- 10) J.Wangenheim and G.Bolcsfoldi (1988) Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis*, **3**(3), 193-205.
- 11) P.Garberg, E.-L.Akerblom and G.Bolcsfoldi (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research*, **203**, 155-176.
- 12) Hellmer, L. & Bolcsfoldi, G. (1992) An evaluation of the E.Coli K-12 uvrB/recA DNA repair host-mediated assay. I .In vitro sensitivity of the bacteria to 61 compounds. *Mutat. Res.*, **272**, 145-160.
- 13) F.Sina, C.L.Bean, G.R.Dysart, V.I.Taylor and M.O.Bradley (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of



carcinogenic/mutagenic potential. *Mutation Research*, **113**, 357-391.

- 14) ピペリジンのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2006) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 15) SIGMA-ALDRICH : Certificate of Analysis (Product Number W29080-7, Lot Number 07725MA Product Name, PIPERIDINE 99+%, FCC)
- 16) 被験物質ピペリジンの確認結果
- 17) ピペリジンのマウスを用いる小核試験 (2006) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 17-2) 「ピペリジンのマウス小核試験(試験番号: B051686)」の用量設定試験 (2006) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 18) Stewart, B.W. and Farber, E. (1973) Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines. *Cancer Research*, **33**, 3209-3215
- 19) M.A. Bempong and F.E. Scully Jr. (1983) Seminal cytology and reproductive toxicology of N-chloropiperidine. *Journal of the American College of Toxicology*, **2** (2), 209-219.
- 20) 第 65 回 JECFA WHO Food Additives Series 56, (2006) Safety evaluation of certain food additives  
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 21) 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
- 22) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. **12**(4), 27-56.
- 23) ピペリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 24) 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

No.	項目	内容
(1)	名称	ピペリジン
	一般的名称	Piperidine
	化学名	Piperidine
	CAS番号	110-89-4
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された <sup>1)</sup> 。2005年、JECFA会議にて脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド類のグループとして安全性評価され、推定摂取量がクラスⅡの閾値以下であったため香料としての安全性に懸念は無いとしている <sup>2)</sup> 。
	JECFA番号	1607
(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	2908
	CoE番号	675
	CFR21掲載	171.515
	EUレジスター	FL No. 14.010
	使用量データ	730kg(米国)、720kg(EU) <sup>2)</sup>
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はコーヒー等の食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現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	ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品に含まれている成分に確認されている <sup>3)</sup> 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	焼菓子 (9.69ppm)、グレービーソース類 (6.00ppm)、ソフト・キャンディー類(4.00ppm)、アルコール飲料 (3.67ppm)、清涼飲料 (2.5ppm)、冷凍乳製品類(1.00ppm)等 <sup>4)</sup>
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 2) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 56 meeting Geneva, 7-16 June 2005 <a href="http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf">http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf</a> 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 Mar. 2010)(未公表) 4) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Piperidine (website accessed in Mar. 2010)(未公表)