

3-エチルピリジンの概要

1. はじめに

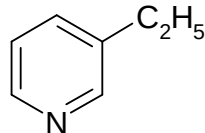
3-エチルピリジンは、ウイスキー、ビール、紅茶等の食品中に存在し、また、あさり、子めん羊肉、いか等の加熱調理により生成する成分である¹⁾。欧米では、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、肉製品、清涼飲料などの様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：3-エチルピリジン

英名：3-Ethylpyridine

構造式：



化学式：C₇H₉N

分子量ⁱ：107.15

CAS 番号：536-78-7

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ⁱⁱの結果、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

ⁱ 分子量の値は引用文献 2) の値とは異なるが、本概要書では食品添加物公定書(第 8 版) 付録の原子量表(2005)に基づき算出している。

ⁱⁱ 反復投与毒性試験（引用文献 3)）、および 2 種類の遺伝毒性試験（引用文献 7)、8)) 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、3-エ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^{4) 5) 9)}。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。

反復投与毒性試験（0、0.22、2.2、22 mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱ）では、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査では被験物質投与による変化はみられなかった。剖検、器官重量、血液生化学的検査及び病理組織学的検査においては、被験物質投与によると考えられる影響として、雄では 0.22 mg/kg 体重以上の投与群での小葉中心性の肝細胞肥大、2.2 mg/kg 体重以上の投与群で肝臓の変異細胞巣、22 mg/kg 体重投与群で血清塩素の低値、肝臓重量の増加及び肝細胞の単細胞壊死がみられた。雌では 2.2 mg/kg 体重以上の投与群で肝臓の変異細胞巣及び小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。なお、このほかに胃において境界縁の過形成が全投与群の雄（低中用量群軽微各 1 例、高用量群軽微 1 例、軽度 1 例）に観察されたが、このような胃の変化は様々な刺激を有する化学物質を経口投与する際にみられ、一般に境界縁に好発することが知られており、境界縁がげっ歯類特有の組織であることから、毒性学的意義の乏しい変化と判断された^{3) 3-2) 4) 5)}。

雄でみられた 0.22 mg/kg 体重投与群での小葉中心性の肝細胞肥大について、試験機関では毒性影響とみなしたが、全体に軽微であること、また肝臓重量の増加もなく、血液生化学的検査においても GPT、GOT に用量に伴う変化は見られていないことから肝機能の変化を示す変化とは考えにくいことから毒性学的な影響は低く、最低用量である 0.22 mg/kg 体重/日は限りなく NOAEL に近い値であると考えた。

(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）を用いた復帰突然変異試験（各試験群とも 0.32 mg/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⁾。

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 1.1 mg/mL）では、代謝活性化系存在下の短時間処理で用量依存的に倍数性細胞を誘発したが、有意差の認められたのは生理的限界濃度のみであり、弱い誘発であった（代謝活性化系存在下 D₂₀ 値 6.9 mg/mL [倍数性細胞の

ⁱⁱⁱ 投与量は、欧米における使用量調査を基に、安全マージンを確保するため、算定した推定摂取量に対して 1,000、10,000、100,000 倍に相当する 3 用量群で実施した。具体的には、後述の PCTT 法により算出した推定摂取量が最大となる欧州の 1995 年の年間⁷⁾使用量 76 kg に対する推定摂取量 11µg/人/日（欧州の人口を 3.2 億人として計算）に対し、日本人の平均体重 50 kg で除し、これに安全マージンを乗じた。

誘発]) iv。また、代謝活性化系非存在下の長時間処理でも生理的限界濃度の半分の濃度において有意な倍数性細胞の誘発がみられたが、用量依存性はなかった 4)5) 7)。

BDF₁系マウス(各群雄5匹)を用いた *in vivo* 骨髓小核試験(最高用量300 mg/kg 体重/日×2、強制経口投与)では陰性であった 5) 8) 9)。

以上の結果から、染色体異常試験の一部で倍数性細胞の誘発が報告されているが、これは高用量でのみ得られたごく弱い誘発であり、DNA の損傷に基づくとされる構造異常はいずれの投与群においても誘発されていない。また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、生体にとって問題となる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}] 0.32 mg/plate ^{*2}	6
	染色体異常試験 [2005 年、GLP]	雌のチャイニーズ・ハムスター肺由来 CHL/IU 細胞	[短時間(6 時間)処理法、-S9 ^{*1}] 0、0.069、0.14、0.28、0.55、1.1 ^{*4} mg/mL ^{*3}	陰性
			[短時間(6 時間)処理法、+S9 ^{*1}] 0、0.069、0.14、0.28、0.55 ^{*4} 、1.1 ^{*4,*5} mg/mL ^{*3}	陽性
			[連続(24 時間)処理法、-S9 ^{*1}] 0、0.069、0.14、0.28、0.55 ^{*5} 、1.1 mg/mL ^{*3}	*6
<i>in vivo</i>	小核試験 [2006 年、GLP]	9 週齢の BDF ₁ 系マウス (BDF ₁ (C57BL/6 × DBA/2)、各群雄、投与数各 6 匹、観察数各 5 匹)	0、75、150、300 mg/kg 体重 (2 日間強制経口投与)	陰性
				8

注) 下線：倍数性細胞の誘発に对照群との比較で有意差が認められた用量。

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

*2 : 3μmol/plate に相当。

*3 : 0.625、1.25、2.5、5、10 mmol/L に相当。

iv 参考までに、陽性対象の MMC の D₂₀ 値は 0.000032 mg/mL、TR 値は 1000000 であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093 mg/mL、TR 値は 4200 である。出展：祖父尼俊雄（監修）染色体異常試験データ集 改定 1998 年版、(株) エル・アイ・シー

- *4：核内倍化作用（endoreduplication）が認められた。
- *5：倍数性細胞の誘発がみられた（代謝活性化系存在下 D₂₀ 値 6.9 mg/mL [倍数性細胞の誘発]）。
- *6：倍数性細胞の誘発は 0.55 mg/mL の用量において対照群との比較でフィッシャーの片側検定（p<0.01）では有意差ありと判定されたが、コ克蘭・アーミテッジの片側検定（p<0.01）では用量依存性無しと判定。

(4) その他

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。

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^v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 µg¹⁰⁾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との情報¹¹⁾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 3～11 µg/人/日の範囲になると推定される。

なお、前述のとおり本物質は食品中に存在する成分であることが確認されており、食品中にもともと存在する成分としての本物質の摂取量と意図的に添加された本物質の比率に関しては 1.8 倍との米国での報告がある^{12)vi}。

5. 安全マージンの算出

90 日間反復投与毒性試験成績で得られた値 0.22 mg/kg 体重/日は、限りなく NOAEL に近い値とみて安全マージンを計算することは問題ないと判断された。したがってこの値と、想定される推定摂取量（3～11 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（0.00006～0.00022 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン 1,000～3,700 が得られる。

^v [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)	24	76
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) 3.16・・・	(計算値) 10.84・・・

注) 1995 年の使用量調査による。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。なお年間使用量の値について引用文献 2)と 10)では齟齬があるが、JECFA に対しては有効数字一桁で報告する必要があるため四捨五入した値で報告されたと考えられる。本概要書では公的な数値として JECFA 評価に用いられた値を採用する。

^{vi} JECFA 評価時にはこの値は報告されていない。理由の詳細は不明であるが、データ整理時の単純ミスによるものと考えられる。

6. 構造クラスに基づく評価¹⁰⁾

本物質は構造クラスⅡに分類され¹³⁾、ピリジン誘導体に分類される食品成分である。本物質はラット等の肝及び肺ミクロソームによる酸化を受け、N-オキシド体を生じたという報告がある¹⁴⁾。また、JECFA は、類縁物質における知見を基に、3-エチルピリジンが 3-アセチルピリジンに代謝されると推測している¹⁴⁾。3-アセチルピリジンは、ラット肝ミクロソームと細胞質により、1-(3-ピリジル-N-オキシド)エタノールと 1-(3-ピリジル)エタノールを生じたという報告、イヌに強制経口投与したところ、1-(3-ピリジル)エタノールと(3-ピリジル)-1,2-エタンジオールが代謝物として尿中に検出されたという報告がある^{15) 16)}。

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 (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¹⁰⁾。

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」¹⁷⁾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 (1,000~3,700) 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 (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。

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 3-Ethylpyridine (website accessed in Jun. 2010) (未公表)
- 3) 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 (2005) (株)ボゾリサーチセンター (厚生労働省委託試験)
- 3-2) 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) (2005) (株)ボゾリサーチセンター
- 4) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W339407-SPEC, LOT NUMBER 15008MO, PRODUCT NAME

3-ETHYLPYRIDINE, 98+%)

5) 3-エチルピリジンの確認結果

- 6) Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using Ames' test. *Toxicology* **18** 219-232
- 7) 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(2005) (財)食品薬品安全センター 秦野研究所 (厚生労働省委託試験)
- 8) 3-エチルピリジンのマウスを用いる小核試験 (2006) (財)食品農医薬品安全性評価センター (厚生労働省委託試験)
- 9) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W339407-SPEC, LOT NUMBER 06702BD, PRODUCT NAME 3-ETHYLPYRIDINE, 98+%)
- 10) 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>
- 11) 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
- 12) Stofberg J. and Grundschober F. Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. (1987) *Perfumer & Flavorist*. **12**(4), 27-56.
- 13) 3-エチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 14) Cowan, D.A., Damani, Lyaquatali A and Gorrod, J.W. (1978) Metabolic N-oxidation of 3-Substituted pyridines: identification of products by mass spectrometry. *Biochemical Mass Spectrometry* **5**, **9**, 551
- 15) McKennis Jr., H., Turnbull, L.B. and Bowman, E.R. (1964) Additional routes in the metabolism of 3-acetylpyridine. *J. Biol. Chem.*, **239**, 1215-20.
- 16) Damani, L.A., Bryan, J., Cowan, D.A. & Gorrod, J.W. (1980) The origin of 1-(3-pyridyloxy)ethanol as a metabolite of 3-acetylpyridine. *Xenobiotica*, **10**, 645-653.
- 17) 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	3-エチルピリジン
	一般的名称	3-Ethylpyridine
	別名	3-Ethylpyridine
	CAS番号	536-78-7
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1973年のGRAS 7 に公表された ¹⁾ 。 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、推定摂取量がクラスⅡの摂取許容値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評価された ²⁾ 。
	JECFA番号	1315
(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	3394
	CoE番号	11386
	CFR21掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 14.061
	使用量データ	24kg(米国、1995年)、76kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は食品に通常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、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 ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均的添加率)	焼菓子 0.04ppm、ソフト・キャンデー類 0.04ppm、冷凍乳製品類 0.02ppm、ゼラチン・プリン類 0.02ppm、肉製品 0.02ppm、清涼飲料 0.02ppm ⁴⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1973) Vol.27, No.11, pp.56-57. 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 3-Ethylpyridine (website accessed in Jun. 2010) (未公表)