

2-(3-フェニルプロピル)ピリジンの概要

1. はじめに

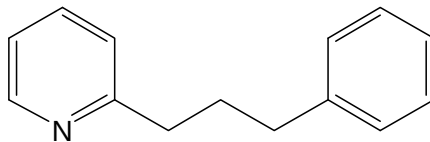
2-(3-フェニルプロピル)ピリジンは、食品中に天然に存在することが確認されていない成分である¹⁾²⁾。欧米では、焼菓子、スナック菓子、グレービーソース類、朝食シリアル類、香辛料、調味ソース・スプレッド・付合せ類などの様々な加工食品において、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：2-(3-フェニルプロピル)ピリジン

英名：2-(3-Phenylpropyl)pyridine

構造式：



化学式：C₁₄H₁₅N

分子量：197.28

CAS 番号：2110-18-1

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ⁱ、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 日間反復投与毒性試験（0、0.04、0.4、4mg/kg 体重/日ⁱⁱ）では、いずれの投与群で

ⁱ反復投与毒性試験（引用文献 3)）、および 3 種類の遺伝毒性試験（引用文献 6)、8)、9)）が厚生労働省の委託により行われている。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構造解析を行った結果から、2-(3-フェニルプロピル)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⁾⁷⁾¹⁰⁾。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。

ⁱⁱ 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 年の年間使用量 15kg より算出した推定摂取量に対し、日本人の平均体重 50kg で除し、これに 7

も、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、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した毒性影響は認められなかった^{3) 4) 5)}。

この結果から、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、4mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱと考えられる。

(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 及び大腸菌 WP2^{uvrA})を用いた復帰突然変異試験(最高用量 500µg/plate)では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{5) 6) 7)}。

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(最高用量は、短時間処理の代謝活性化系非存在下では 100µg/mL、代謝活性化系存在下では 180µg/mL、連続処理では 67µg/mL)では、代謝活性化系非存在下の短時間処理において、高濃度群で構造異常を誘発したが、この出現率は背景値の範囲内であることから生物学的には陰性であると判断された。一方、代謝活性化系存在下の短時間処理では、53µg/mL 以上の群で倍数性細胞の増加が認められ、更に、80µg/mL 群に染色体構造異常の増加が認められたことから構造異常及び倍数性細胞の誘発は陽性であると判断された(代謝活性化系存在下 D₂₀ 値 0.86 mg/ml、TR 値 100)^{iv}。なお連続処理ではすべての処理濃度において構造異常及び倍数性細胞の出現に統計学的有意差はみられなかった^{5) 7) 8)}。

9週齢のICR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 1,000mg/kg体重/日×2、強制経口投与)では陰性であった^{5) 9) 10)}。

以上の結果から、染色体異常試験の一部では陽性の結果が得られているが、十分高用量まで試験されたマウス *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、香料として使用される低い用量域において、本物質に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。

表 遺伝毒性試験概要

✓安全マージンを乗じた。

iii いずれの用量においても毒性影響が認められなかったことから、ここでは試験を実施した最高用量を NOAEL とした。

iv 参考までに、陽性対象の MMC の D₂₀ 値は 0.000032mg/mL、TR 値は 1000000 であり、CP の D₂₀ 値は 0.0093mg/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

試験		対象	処理濃度・投与量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験(プレインキュベーション法) [2006 年、GLP]	Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537)	[+/-S9*1](本試験,追加試験) 0、15.6、31.3、62.5、125、250*2、500*2µg/plate	陰性	6
		Escherichia coli (WP2uvrA)	[-S9*1] (本試験,追加試験) 0、15.6、31.3、62.5、125、250*2、500*2µg/plate	陰性	
			[+S9*1] (本試験,追加試験) 0、15.6、31.3、62.5、125、250、500*2µg/plate	陰性	
	染色体異常試験 [2006 年、GLP]	チャイニーズ・ハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6 時間)処理、-S9*1] 0、44、67、100µg/mL	陰性*3	8
			[短時間(6 時間)処理、+S9*1] 0、36、53、80、120、180µg/mL	陽性*4	
			[連続(24 時間)処理、-S9*1] 0、30、44、67µg/mL	陰性	
in vivo	小核試験 [2007 年、GLP]	9 週齢の ICR 系マウス (各群雄 5 匹)	0、250、500、1000mg/kg 体重/日、2 日間、オリブ油溶液、強制経口投与	陰性	9

注) 下線：対照群との統計学的有意差が認められた用量。

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

*2：生育阻害が認められた用量。

*3：高濃度(100µg/mL)群に染色体構造異常の増加(出現率：4%)が認められた。この出現率は背景値の範囲内(構造異常を有する細胞の平均出現率：1.2%、最高出現率：5.0%)であることから、生物学的には陰性であると判断された。

*4：80µg/mL 群に染色体構造異常の増加(出現率：12.5%)が認められた。また、53µg/mL 以上の群で倍数性細胞の増加(出現率：1.8～4.0%)が認められた。80µg/mL 以上の群で、構造異常を有する細胞の出現率は 5.5%以上、更に倍数性細胞の出現率は 2.9%以上で、いずれも背景値(構造異常は前述。倍数性細胞の平均出現率：0.2%、最高出現率：0.88%)よりも高いことから、構造異常及び倍数性細胞の誘発は共に陽性であると判断。

(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により

^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
--	----	----

計算された一人一日あたりの推定摂取量は、米国については JECFA 評価時に申請された推定年間使用量、欧州については 1995 年の年間使用量調査における報告量に基づき、それぞれ 0.7µg、2µg¹¹⁾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¹²⁾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 0.7～2µg/人/日の範囲になると推定される。

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 4mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.7～2µg/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 (0.000014～0.00004mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 100,000～290,000 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Ⅲに分類される^{11) 13)}。ピリジン誘導体に分類される本物質は、側鎖の酸化に引き続くグルクロン酸抱合により排泄される¹¹⁾と考えられる。

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 (0.7～2µg/人/日) が、クラスⅢの摂取許容値 (90µg/人/日) 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問題はないとされた¹¹⁾。

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」¹⁴⁾に基づく評価

年間使用量(kg)	4	15
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.6	0.6
推定摂取量(µg/人/日)	(計算値) 0.702・・・	(計算値) 2.140・・・

注) 年間使用量は基本的に 1995 年の調査に基づいているが、本物質の場合、JECFA 評価時までには米国内での流通が正確に確認できていなかったため、米国での使用量については、食品用香料としての使用が申告され、GRAS 評価を受けた当時に見積もられた年間最大使用量が JECFA に推定値として提出され、評価に使用された(安全を見越し報告率も低く見積もっていると考えられる。なお引用文献 2・2)には 1987 年の米国での使用量が掲載されているが、米国香料工業会に確認したところ、実際の調査時には報告が無く、数値の掲載は誤りであるとの回答を得ている)。本概要書では公的な数値として JECFA 評価に用いられたこれらの値をそのまま採用している。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。

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Ⅲに分類され、安全マージン（100,000～290,000）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、かつ想定される推定摂取量（0.7～2μg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90μg/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 12.2. - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in July 2010) (未公表)
- 2) Oser, B.L., Weil, C.S., Woods, L. A. and Bernard, B. K. Recent Progress in the Consideration of Flavoring Ingredients Under the Food Additives Amendment 14. GRAS Substances. *Food Technology*, 39(11) (1985) 108.
- 2-2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2-(3-Phenylpropyl)pyridine (website accessed in July 2010) (未公表)
- 3) ラットによる2-(3-フェニルプロピル)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)
- 4) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W375101-SPEC, LOT NUMBER 09719AC, PRODUCT NAME -(3-PHENYLPROPYL) PYRIDINE, 97+%)
- 5) 2-(3-フェニルプロピル)ピリジンの確認結果
- 6) 2-(3-フェニルプロピル)ピリジンの細菌を用いる復帰突然変異試験(2006) (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)
- 7) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W375101, LOT NUMBER S30339, PRODUCT NAME -(3-PHENYLPROPYL) PYRIDINE, 97+%)
- 8) 2-(3-フェニルプロピル)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(2006) (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)
- 9) 2-(3-フェニルプロピル)ピリジンのマウスを用いる小核試験 に関する試験 (2007) (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)
- 10) SIGMA-ALDRICH Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W375101-SPEC, LOT NUMBER 15622PD, PRODUCT NAME -(3-PHENYLPROPYL) PYRIDINE, 97+%)

- 11) 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>
- 12) 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
- 13) 2-(3-フェニルプロピル)ピリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 14) 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	2-(3-フェニルプロピル)ピリジン
	一般的名称	2-(3-Phenylpropyl)pyridine
	化学名	2-(3-Phenylpropyl)pyridine
	CAS番号	2110-18-1
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1985年のGRAS 14 に公表された ¹⁾ 。 2004年、第63回JECFA会合にて、本物質はクラスⅢに分類され、安全性に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1321
(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	3751
	CoE番号	なし
	CFR21掲載	なし
	EUレジスター	FL No. 14.072
	使用量データ	4kg(米国、JECFA評価時報告の推定値)、15kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質はローストナッツ様の加熱香気を有する成分であり、種々の食品の風味向上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	現在までのところ報告例はない ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均添加率)	焼菓子 2ppm、スナック菓子 2ppm、グレービーソース類 2ppm、朝食シリアル類 2ppm、香辛料 2ppm、調味ソース・スプレッド・付合せ類 2ppm ¹⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1985) Vol.27, No.11, pp.108 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 12.2 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in July 2010) (未公表)