

(案)

添加物評価書

3-エチルピリジン

2012年11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	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途	5
2. 主成分の名称	5
3. 分子式	5
4. 分子量	5
5. 構造式	5
6. 評価要請の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 遺伝毒性	4
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(2) 染色体異常を指標とする試験	5
2. 反復投与毒性	5
3. 発がん性	8
4. その他	8
5. 摂取量の推定	8
6. 安全マージンの算出	8
7. 構造クラスに基づく評価	8
8. JECFAにおける評価	8
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	8
別紙1：香料構造クラス分類（3-エチルピリジン）	10
別紙2：略称	9
参照	10

- 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 2010年 8月 4日 補足資料の提出依頼
 8 2011年 8月18日 補足資料の接受
 9 2011年 8月23日 第98回添加物専門調査会
 10 2011年 9月12日 補足資料の提出依頼
 11 2012年 5月21日 補足資料の接受
 12 2012年11月23日 第112回添加物専門調査会

13
 14 <食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで) (~~2011~~2012年16月730日 ~~から~~ま

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

*~~2011年1月13日から~~

(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 浏子
村田 容常

- 15
 16 <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

(~~2010~~2011年 ~~12~~6月 ~~21~~30日 ~~から~~
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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

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。評価に供した試験成績は、[遺伝毒性及び](#)反復投与毒性[及び](#)[遺伝毒性](#)に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 主成分の名称

6 和名：3-エチルピリジン

7 英名：3-Ethylpyridine

8 CAS 番号：536-78-7（参照 1） [【当初文献 2】](#)

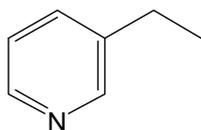
10 3. 分子式

11 C_7H_9N （参照 1） [【当初文献 2】](#)

13 4. 分子量

14 107.15（参照 2） [【本体】](#)

16 5. 構造式



18（参照 1） [【当初文献 2】](#)

20 6. 評価要請の経緯

21 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、
22 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）。
23 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
24 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
25 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）。
26

27 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
28 承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安
29 全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められて
30 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
31 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
32 いる。今般、厚生労働省において添加物（香料）「3-エチルピリジン」について
33 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
34 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
35 たものである。

36
37 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
38 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
39 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
40 法について」に基づき、資料の整理が行われている。（参照 4） [【当初文献 17】](#)

43 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) [【当初文献 6】](#)

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) ¹ 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) ¹ 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) [【当初文献 4】](#)

(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、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) [【当初文献 4、5、7】](#)

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 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) [【当初文献 5、8、9】](#)

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

¹予備試験で細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538) を用いて 5.0 mg/plate まで実施している。

1 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
2 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、
3 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、
4 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
5 胞壊死がみ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
6 れたものに含まれる。また、~~0.22 mg/kg 体重/日以上~~の投与群の雄及び 2.2
7 mg/kg 体重/日以上²の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、2.2
8 mg/kg 体重/日以上²の投与群の雌雄で肝臓の CYP2E1 陽性領域の高値が認めら
9 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
10 物質の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
11 性があるものとしている。また、2.2 mg/kg 体重/日以上²の投与群の各群雌雄 2
12 匹ずつ計 8 匹で肝臓の変異細胞巣が認められたとされている。そのうち 2.2
13 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 GST-P
14 陽性細胞巣が認められたとされている。おり、試験担当者は、本試験条件下で
15 は、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
16 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、用量と
17 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
18 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
19 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認められなかったと
20 されている。試験担当者は、本試験における NOAEL~~を、~~雄で 0.22 mg/kg 体
21 重/日を下回るものとし、雌雄ともに³ 0.22 mg/kg 体重/日³としている(参照 7、
22 8、12、13、14、15、16、17)【当初文献 4、5、3、3-2、補足資
23 料本体、補足資料 I 文献 2、3】。添加物本専門調査会としては、血液生化学的
24 検査において 22mg/kg 体重/日の投与群の雄に認められた塩素の低下は、その
25 変化がきわめて軽微であり、雌では認められないこと、血液生化学的検査のそ
26 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
27 えた。一方、病理組織学的検査において 0.22mg/kg 体重/日以上の投与群の雄と
28 2.2mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄²で認められた小葉中心性肝細胞肥大のう
29 ち、2.2 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄と 22 mg/kg 体重/日投与群の雌で認め
30 られたものについては、きわめて軽度であるが、用量依存性の有意な変化であ
31 り、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
32 体重/日以上²の投与群の雌雄で増加が認められた変異細胞巣について、その変化
33 が有意ではないこと、また、本試験において GST-P 染色陽性巣は対照群でも
34 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
35 れないこと、~~や~~用量依存性が見られないことから、有意な変化ではない偶発的
36 な変化であると考えた。以上より、添加物専門調査会としては、2.2 mg/kg 体
37 重/日以上²の投与群の雄及び 22 mg/kg 体重/日の投与群の雌で増加が認められ
38 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
39 NOAEL を小葉中心性肝細胞肥大から雄で 0.22 mg/kg 体重/日、雌で 2.2 mg/kg

² 当初、試験担当者は 0.22 mg/kg 体重/日以上²の投与群の雄で小葉中心性肝細胞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²の投与群と変更している。

³ 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、²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。

1 体重/日と評価した。

3. 発がん性

4 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、
5 国際機関等（IARC、ECB、EPA 及び NTP）による発がん性評価も行われてい
6 ないとしている。（参照 2）【本体】

4. その他

9 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
10 性に関する試験は行われていないとしている。（参照 2）【本体】

5. 摂取量の推定

13 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
14 口の 10%が消費していると仮定する JECFA の PCTT 法による 1995 年の米国
15 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
16 ある（参照 1、18）【当初文献 1、10】。正確には指定後の追跡調査による確
17 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
18 摂取量が同程度との情報がある（参照 19）【当初文献 11】ことから、我が国
19 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。
20 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
21 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
22 20）【当初文献 12】。

6. 安全マージンの算出

25 90 日間反復投与毒性試験における雄の NOAEL 0.22 mg/kg 体重/日と、想定
26 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
27 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
28 ～4,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

31 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）【当初 10、
32 13】。FAS54 においても引用されている Cowan ら（1978）の報告によれば、
33 3-エチルピリジンは、ラット等の肝及び肺ミクロソーム画分により、3-エチル
34 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)-エタノールを
35 が生じたとされている（参照 18、22）【当初 10、14】。

8. JECFA における評価

38 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
39 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
40 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
41 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）【当初 10】

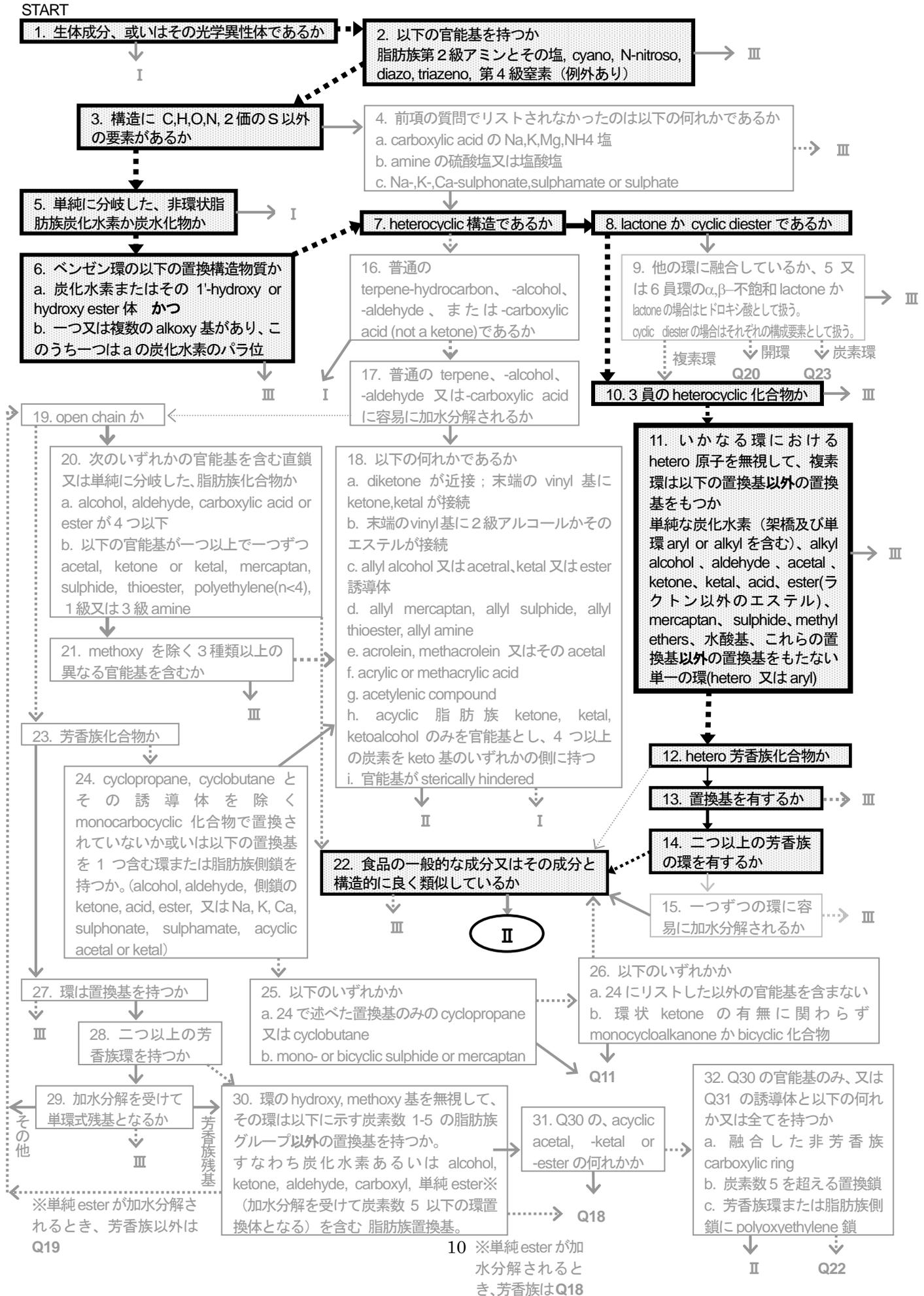
9. 国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法に基づく評価

44 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
45 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、

1 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より、構造クラ
2 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
3 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
4 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
5 る。
6
7

別紙 1 : 香料構造クラス分類 (3-エチルピリジン)

YES : → , NO :→



1 <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
ECB	European Chemicals Bureau
EPA	Environmental Protection Agency
EU	European Union：欧州
FAS54	JECFA のモノグラフ Food Additive Series 第 54 卷 (2006)
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 type
IARC	International Agency for Research on Cancer
NTP	National Toxicology Program
PCTT	Per Capita intake Times Ten

2
3

1 <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) 【当初要請資料参考文献 2】
- 2 3-エチルピリジンの概要 (要請者作成資料). 【当初要請資料本体】
- 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) 【当初要請資料参考文献 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). 【当初要請資料参考文献 17】
- 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 【当初要請資料参考文献 6】
- 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 【補足資料参考文献 4】
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 15008MO). 【当初要請資料参考文献 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) 【当初要請資料参考文献 5】
- 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 【当初要請資料参考文献 7】
- 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 【当初要請資料参考文献 8】
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 06702BD). 【当初要請資料参考文献 9】
- 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 【当初要請資料参考文献 3】
- 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 【当初要請資料参考文献 3-2】
- 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）【補足資料 I 本体】
- 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 【補足資料 I 参考文献 2】
- 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）【補足資料 I 参考文献 3】
- 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）【補足資料 II 本体】
- 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. 【当初要請資料参考文献 10】
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 【当初要請資料参考文献 11】
- 20 Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56 【当初要請資料参考文献 12】
- 21 3-エチルピリジンの構造クラス（要請者作成資料）. 【当初要請資料参考文献 13】
- 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 **【当初要請資料参考文献 14】**