

分科会 審議品目（食品添加物関係）

- ・ 3-エチルピリジン（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1-1 ～ 1- 27
- ・ ピリメタニル（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 2-1 ～ 2- 73

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



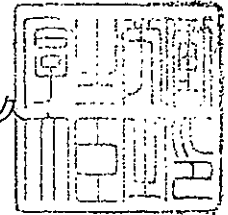
厚生労働省発食安0111第1号

平成25年1月11日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. 3-エチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 3-エチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成25年2月26日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成25年1月11日付け厚生労働省発食安0111第1号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. 3-エチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 3-エチルピリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

3-エチルピリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたこと及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名

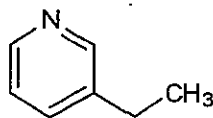
3-エチルピリジン

英名：3-Ethylpyridine

CAS 番号：536-78-7

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C_7H_9N · 107.15

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

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。

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。

5. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年6月15日付け厚生労働省発食安0614第1号により食品安全委員会あて意見を求めた3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日、平成23年8月23日及び平成24年11月15日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成25年2月18日付け府食第125号により通知された。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

本専門調査会としては、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毒性はないものとする。また、「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、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラス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）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念が無いと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

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 Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日当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、18)。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19)、我が国での添加物（香料）「3-エチルピリジン」の推定摂取量は、およそ3 μg から11 μg まで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添加物（香料）「3-エチルピリジン」の約1.8倍であると報告されている(参照20)。

7. 新規指定について

3-エチルピリジンを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、以下のとおり、使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

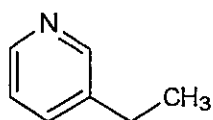
使用基準（案）

3-エチルピリジンは、着香の目的以外に使用してはならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格との対比表は別紙3のとおり。）

3-エチルピリジン
3-Ethylpyridine



C₇H₉N

分子量 107.15

3-Ethylpyridine [536-78-7]

含 量 本品は、3-エチルピリジン (C₇H₉N) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～褐色の液体で、特有のにおいがある。

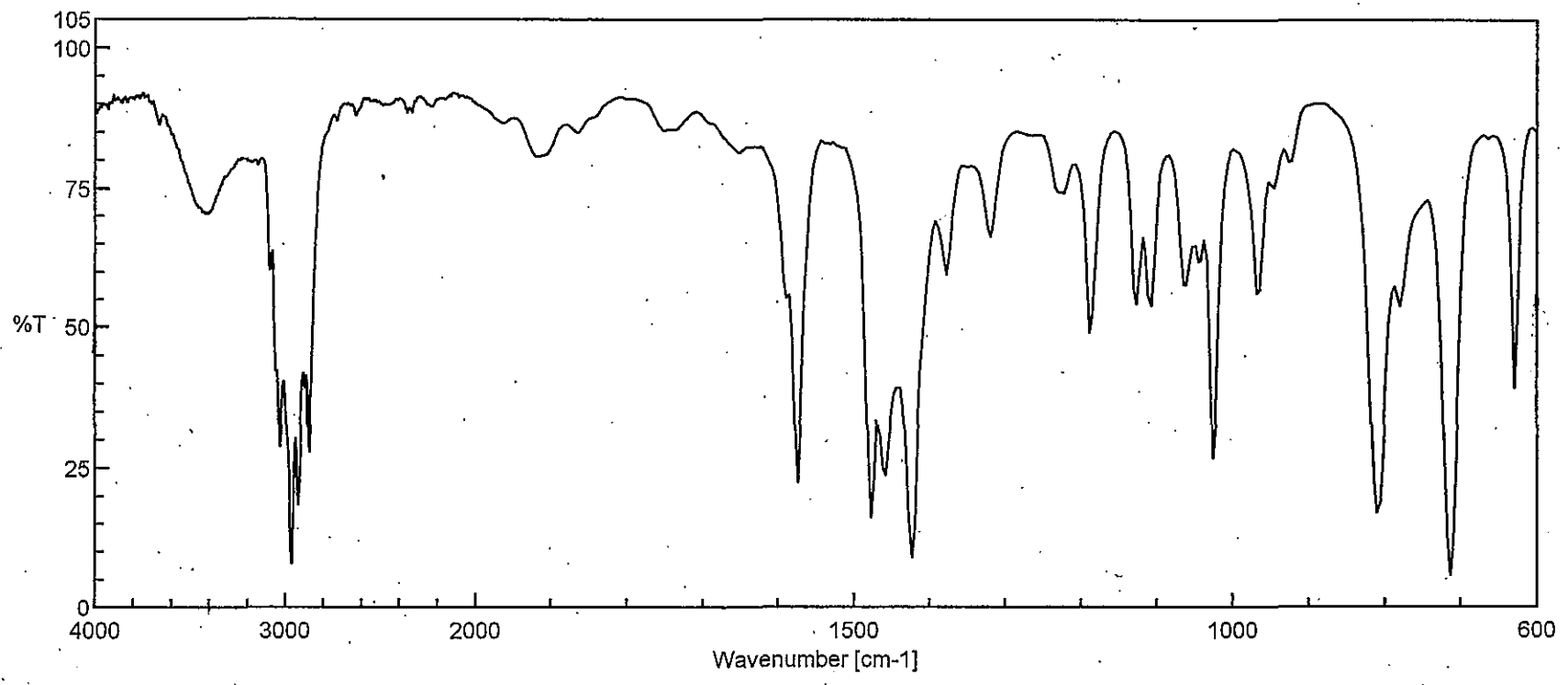
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.499 \sim 1.505$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.937 \sim 0.943$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

3-エチルピリジン



1-6

3-エチルピリジンの成分規格設定の根拠

含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無～茶色がかった液体；タバコ様香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～褐色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では 3-エチルピリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)で 3-エチルピリジンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

(1) 屈折率

JECFA は「1.499～1.505 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.499 \sim 1.505$ 」を採用した。

(2) 比重

JECFA は「0.951～0.957 (25℃/25℃)」としているが、市販品 3 社 3 製品を分析した結果、0.939～0.941、平均 0.940 (25℃/25℃) であった。これらのことより JECFA 規格は現在の実態に即していない可能性があり、今後、JECFA 規格が修正された場合には我が国の規格の見直しを検討するが、現時点においては、本規格案は流通実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.937 \sim 0.943$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料を取り扱う食品加工メーカーにおいても GC 装置が使用されており、測定機器を含めた測定環境に実務上の支障はないことから GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃以上(166℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィの面積百分率法の操作条件(1)により定量することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

酸価

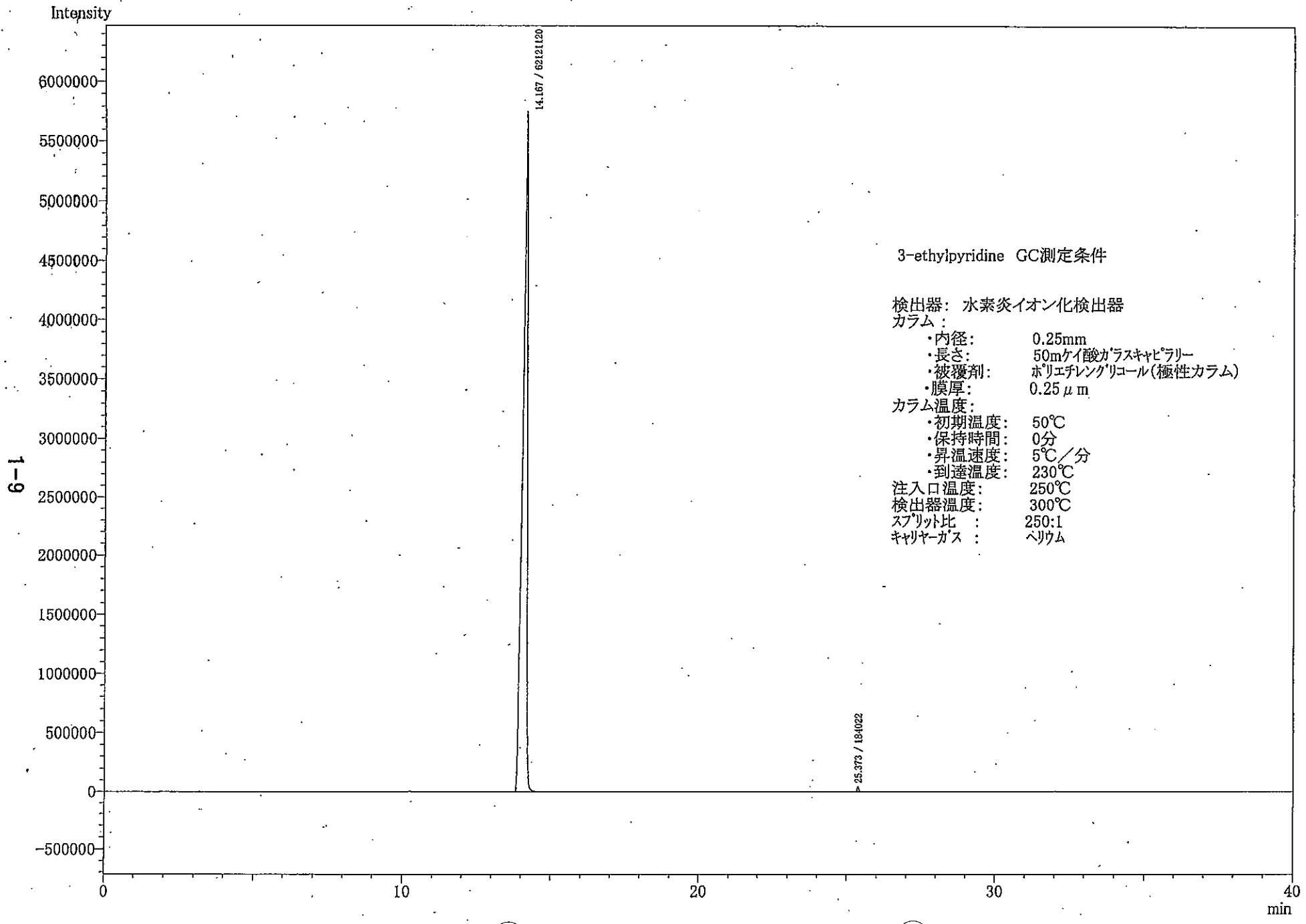
JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら、本品は塩基性物質であることから酸価の設定は必要ないと考えられることから、採用しないこととした。

溶解性

JECFA は、「溶解性：エーテルに溶け、水にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

沸点の規格を JECFA は「166℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。



3-ethylpyridine GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器
 カラム:
 ・内径: 0.25mm
 ・長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
 ・被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
 ・膜厚: 0.25 μm
 カラム温度:
 ・初期温度: 50°C
 ・保持時間: 0分
 ・昇温速度: 5°C/分
 ・到達温度: 230°C
 注入口温度: 250°C
 検出器温度: 300°C
 スプリット比: 250:1
 キャリヤガス: ヘリウム

(参
考)

香料「3-エチルピリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	98%以上
性状		無～褐色の液体で、特有のにおいがある	無～茶色がかった液体;タバコ様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.499～1.505(20℃)	1.499～1.505(20℃)
	比重	0.937～0.943(25/25℃)	0.951～0.957(25/25℃)
	酸価	(設定せず)	1
溶解性		(設定せず)	エーテルに溶け、水にわずかに溶ける エタノールへの溶解性:溶ける
沸点		(設定せず)	166℃
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)

これまでの経緯

平成22年	6月14日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	6月29日	第86回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年	8月23日	第98回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	11月15日	第112回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	12月17日	第458回食品安全委員会(報告)
平成24年	12月18日	食品安全委員会における意見・情報の募集 (平成25年1月16日までの30日間)
平成25年	1月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	1月18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年	2月18日	第463回食品安全委員会(報告)
平成25年	2月18日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院 化学環境研究室教授

※部会長



府食第125号

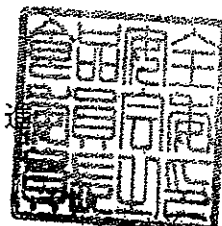
平成25年2月18日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 通



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

3-エチルピリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念が無いと考えられる。

添加物評価書
3-エチルピリジン

2013年2月

食品安全委員会

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.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 構造式.....	6
6. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 遺伝毒性.....	7
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	7
(2) 染色体異常を指標とする試験.....	7
2. 反復投与毒性.....	8
3. 発がん性.....	9
4. その他.....	9
5. 摂取量の推定.....	9
6. 安全マージンの算出.....	10
7. 構造クラスに基づく評価.....	10
8. JECFA における評価.....	10
III. 食品健康影響評価.....	10
別紙1：香料構造クラス分類（3-エチルピリジン）.....	11
別紙2：略称.....	12
参照.....	13

<審議の経緯>

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ついて要請（厚生労働省発食安0614第1号）、関係書類の接受

2010年 6月17日 第336回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 6月29日 第86回添加物専門調査会

2010年 8月 4日 補足資料の提出依頼

2011年 8月18日 補足資料の接受

2011年 8月23日 第98回添加物専門調査会

2011年 9月12日 補足資料の提出依頼

2012年 5月21日 補足資料の接受

2012年11月15日 第112回添加物専門調査会

2012年12月17日 第458回食品安全委員会（報告）

2012年12月18日から2013年1月16日まで 国民からの御意見・情報の募集

2013年 2月13日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2013年 2月18日 第463回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)

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

(2012年6月30日まで)

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

(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 冽子
村田 容常

<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

(2011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
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6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
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 太
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

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。

評価に用いた試験成績は、遺伝毒性及び反復投与毒性に関するものである。

本委員会としては、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毒性はないものと考ええる。また、「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）」に基づき、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラス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）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考える。

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登録番号：536-78-7（参照1）

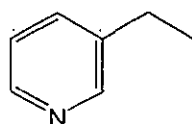
3. 分子式

C_7H_9N （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、①Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）⁽¹⁾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米国及び欧州連合（EU）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、厚生労働省において添加

¹本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

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、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、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たものである。

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(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

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)

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)²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)²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)

(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」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL/TU)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)

² 予備試験で細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538)を用いて5.0 mg/plateまで実施されている。

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)

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、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、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匹で肝臓の単細胞壊死が認め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れたものに含まれるとされている。また、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄³⁾で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝臓のシトクロムP450(CYP)2E1陽性領域の高値が認められたとされている。試験担当者は、この小葉中心性肝細胞肥大について、被験物質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性があるものとしている。また、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の各群雌雄2匹ずつ計8匹で肝臓の変異細胞巣が認められ、そのうち2.2 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匹では胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巣が認められたとされている。試験担当者は、本試験条件下で、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

³⁾ 当初、試験担当者は0.22 mg/kg体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大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/日以上投与群と変更している。

と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。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 0.22 mg/kg 体重/日⁴としている（参照 7、8、12、13、14、15、16、17）。本委員会としては、血液生化学的検査において 22 mg/kg 体重/日の投与群の雄に認められた塩素の低下は、その変化がきわめて軽微であり、雌では認められないこと及び血液生化学的検査のそ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えた。一方、病理組織学的検査において 2.2 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、極めて軽度であるが、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 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で増加が認められた変異細胞巢については、その変化が有意ではないこと、また、本試験において GST-P 染色陽性巢は対照群でも認められており、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れないことや用量依存性が認められないことから、偶発的な変化であると考えた。以上より、本委員会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と考え、本試験における小葉中心性肝細胞肥大に係る NOAEL を雌雄で 0.22 mg/kg 体重/日と考えた。

3. 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（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））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）

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 Per Capita intake Times Ten (PCTT)法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日当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、18）。正確には指定後の追

⁴ 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、³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。

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 19）、我が国での添加物（香料）「3-エチルピリジン」の推定摂取量は、およそ 3 µg から 11 µg まで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添加物（香料）「3-エチルピリジン」の約 1.8 倍であると報告されている（参照 20）。

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雌雄の NOAEL 0.22 mg/kg 体重/日と、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）とを比較し、安全マージン 1,000～4,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

「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、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）。JECFA（2006）の報告においても引用されている Cowan ら（1978）の報告によれば、ラット等の肝及び肺マイクロソーム画分により、3-エチルピリジンから 3-エチルピリジン-N オキシド及び 1-(3-ピリジル)-エタノールが生じたとされている。（参照 18、22）

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に懸念をもたらすものではないとしている。（参照 18）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本委員会としては、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毒性はないものとする。また、「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、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラス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）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考える。

<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：シトクロム P450
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
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 form：胎盤型グルタチオン Sトランスフェラーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

<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)
- 2 3-エチルピリジンの概要 (要請者作成資料).
- 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)
- 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).
- 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
- 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
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 15008MO).
- 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)
- 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
- 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
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 06702BD).
- 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
- 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

- 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）
- 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
- 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）
- 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）
- 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.
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
- 20 Stoffberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 21 3-エチルピリジンの構造クラス（要請者作成資料）
- 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