

厚生労働省発食安0609第1号
平成 2 2 年 6 月 9 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長妻 昭

諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 0 条及び第 1 1 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. ピペリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピペ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

ピペリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書(案)

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を踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名：ピペリジン

Piperidine

[CAS 番号：110-89-4]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

$C_6H_{11}N$ 85.15

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

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、チーズ等の食品中に存在する成分である。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結果

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 3 月 15 日付け厚生労働省発食安 0315 第 1 号により食品安全委員会あて意見を求めたピペリジンに係る食品健康影響評価については、平成 22 年 3 月 30 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 22 年 5 月 20 日付け府食第 399 号で通知されている。

評価結果：ピペリジンは、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。

添加物（香料）「ピペリジン」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 PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法による 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 96 μ g 及び 103 μ g である。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、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 96 から 103 μ g 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ピペリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 1.5 倍であると推定される。

7. 新規指定について

ピペ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、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

(使用基準案)

香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

(成分規格案)

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 規格等との対比表は別紙 3 のとおり。)

ピペリジン (案)

Piperidine



C₅H₁₁N

分子量 85.15

Piperidine [110-89-4]

含 量 本品は、ピペリジン (C₅H₁₁N) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～淡黄色の透明な液体で、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。

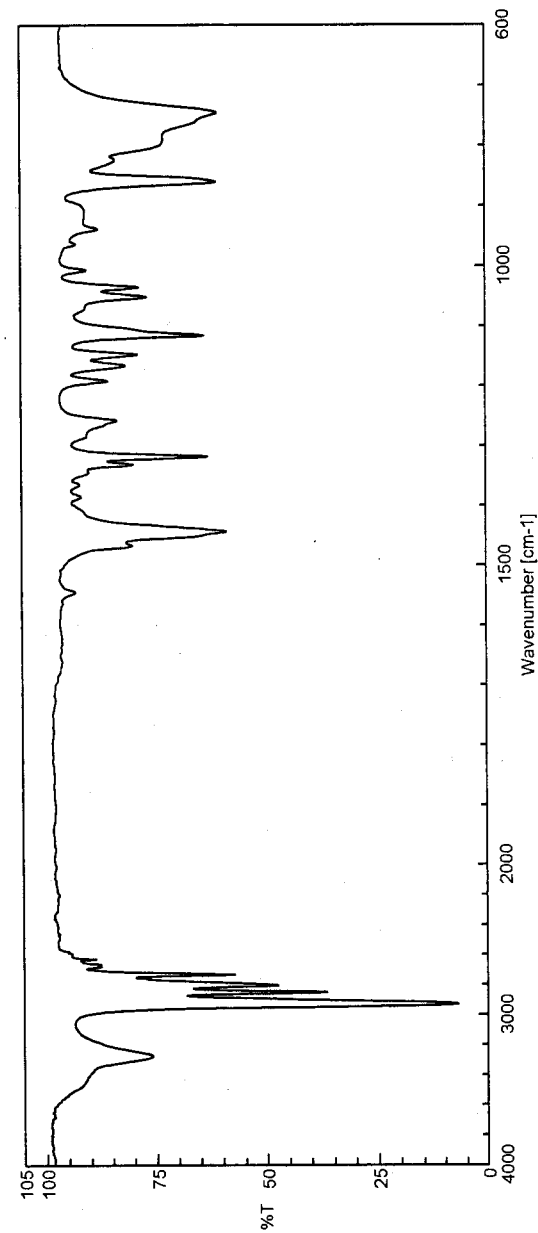
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.450 \sim 1.454$

(2) 比重 $d_4^{25} = 0.858 \sim 0.862$

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(2)により定量する。

ピペリジン

参照赤外吸収スペクトル



ピペリジンに係る成分規格等の設定根拠

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～微、淡黄色の液体；アンモニア様、魚様なむかつく臭気」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～淡黄色の透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA は確認試験に赤外吸収スペクトル測定法を採用していることから本規格案でも赤外吸収スペクトル測定法を採用した。

純度試験

(1) 屈折率 JECFA は「1.450～1.454 (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「 $n_D^{20} = 1.450 \sim 1.454$ 」を採用した。

(2) 比重 JECFA は「0.858～0.862 (25℃/25℃)」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「 $d_{25}^{25} = 0.858 \sim 0.862$ 」を採用した。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(106℃)のため、香料試験法の 9. 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(2)により定量する。

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

溶解性

JECFA は、「溶解性：水、エーテルに溶ける」、「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。

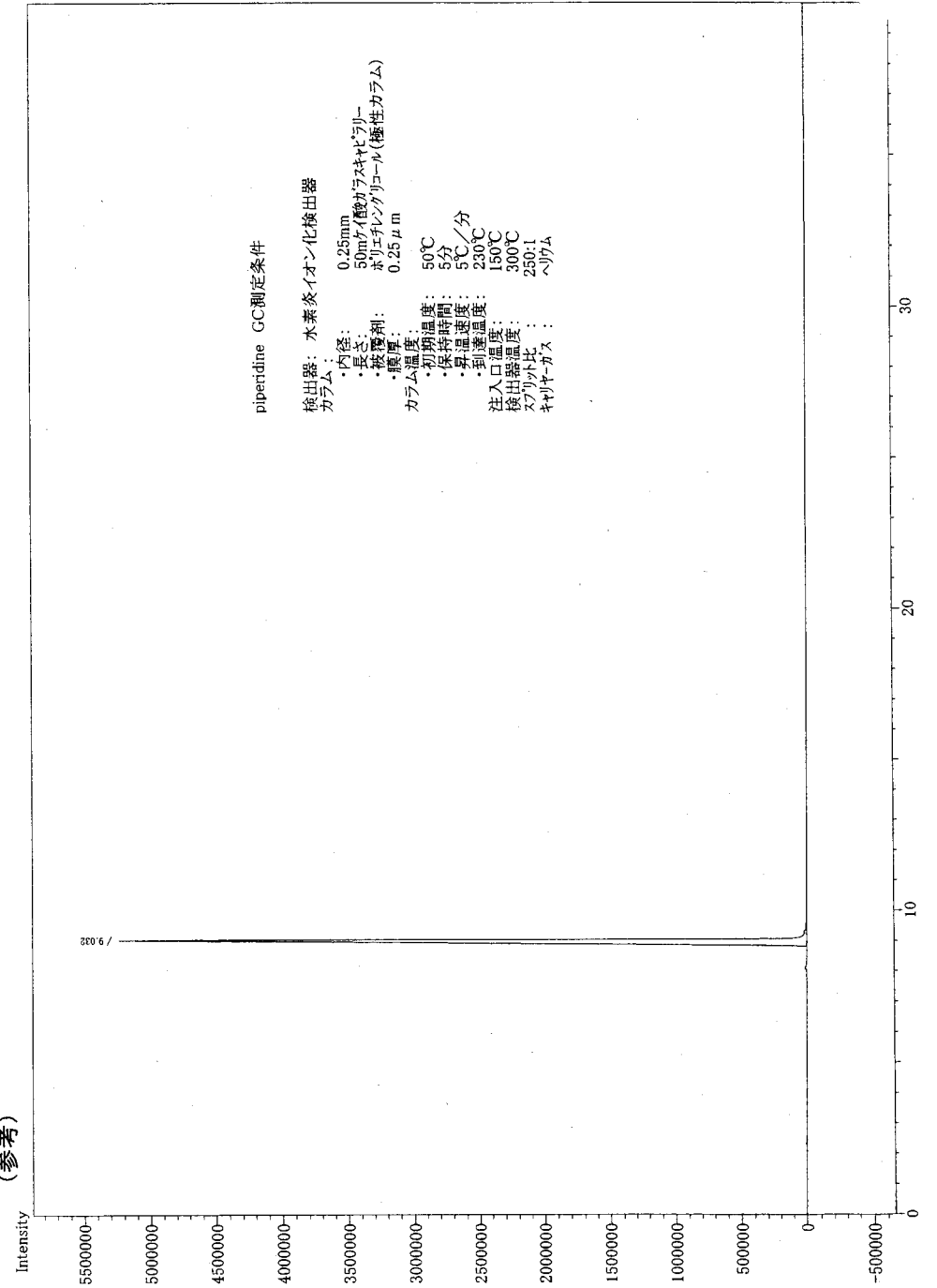
沸点

沸点の規格を JECFA は「106℃」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。

香料「ピペリジン」の規格対比表

	規格案	JECFA	
含量	98.0%以上	98%以上	
性状	本品は、無～淡黄色の透明な液体で、特有のおいがある。	無～微、淡黄色の液体;アンモニア様、魚様なむかつく臭気	
確認試験	IR法(参照スペクトル法)	IR法(参照スペクトル法)	
純度試験	屈折率	1.450~1.454(20°C)	1.450~1.454(20°C)
	比重	0.858~0.862(25/25°C)	0.858~0.862(25/25°C)
溶解性	(設定せず)	水, エーテル, アルコールに溶ける。	
沸点	(設定せず)	106°C	
定量法	GC法(2)	GC法	

(参考)



(参考)

これまでの経緯

平成22年3月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年3月18日	第324回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年3月30日	第83回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年4月8日 ～平成22年5月7日	第回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年6月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●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
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター専門参事
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 病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第二室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
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
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
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
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二※	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長



資料1-3

府食第399号
平成22年5月20日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会

委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月15日付け厚生労働省発食安0315第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピペ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。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

ピペリジンは、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られる。

添加物評価書

ピペリジン

2010年5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	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途	4
2. 主成分の名称	4
3. 分子式	4
4. 分子量	4
5. 構造式	4
6. 評価要請の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	4
1. 反復投与毒性	4
2. 発がん性	5
3. 生殖発生毒性	5
4. 遺伝毒性	6
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験	6
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	6
(3) マウスリンフォーマ TK 試験	6
(4) げっ歯類を用いる小核試験	6
(5) その他	6
5. その他	7
6. 摂取量の推定	7
7. 安全マージンの算出	7
8. 構造クラスに基づく評価	7
9. JECFA における評価	7
III. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（ピペリジン）>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

2010年 3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 0315 第1号）、関係書類の接受
2010年 3月18日	第324回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 3月30日	第83回添加物専門調査会
2010年 4月 8日	第327回食品安全委員会（報告）
2010年 4月 8日から	2010年5月7日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 5月14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
2010年 5月20日	第332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>

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

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

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

要 約

添加物（香料）「ピペリジン」（CAS 番号：110-89-4（ピペリジンとして））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、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「ピペリジン」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られる。また、食品安全委員会として、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（参照3）により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（40,000）は短期間の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（96～103 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「ピペリジン」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られる。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：ピペリジン

英名：Piperidine

CAS 番号：110-89-4（参照1）

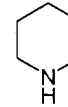
3. 分子式

C₅H₁₁N（参照1）

4. 分子量

85.15（参照1）

5. 構造式（参照1）



6. 評価要請の経緯

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、チーズ等の食品中に存在する成分である（参照2）。添加物（香料）「ピペリジン」は、欧米において、焼菓子、グレーピーソース類、ソフト・キャンデー類、アルコール飲料、清涼飲料、冷凍乳製品類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、①JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）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EU（欧州連合）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、添加物（香料）「ピペリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法に基づき、食品健康影響評価が食品安全委員会に依頼されたものである。

なお、香料については、厚生労働省は「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」に基づき資料の整理を行っている。（参照3）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

4週齢のSDラット（各群雄5～6匹）に塩酸ピペリジン（ピペリジンとして0、

0.08、0.16、0.31% ; 0、80、160、310 mg/kg 体重/日) を、予備試験の 14 日間に引き続く 84 日間、合計 98 日間混餌投与したところ、0.16%以上の投与群で体重増加抑制が認められた。病理組織学的検査においては、0.31%投与群で、精囊腺の著しい萎縮及び重量の減少、精囊腺の分泌顆粒の減少、前立腺の腺管虚脱及び分泌物の減少が認められた。0.08%投与群には、そのほか、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において、被験物質の投与に関連した変化はみられなかった。原著論文の著者らは、これらの結果より NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) としている。(参照 4)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を 0.08% (80 mg/kg 体重/日) と評価した。

2. 発がん性

ピペリジンについて、「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」その他のガイドラインに準拠した方法による発がん性試験は行われていないが、以下のとおり、発がん性に関連した複数の報告がある。

8~10 週齢の MRC ラット (各群雌雄各 15 匹) に、ピペリジン水溶液 (0、0.025% (+亜硝酸ナトリウム 0.05%)、0.1%、0.1% (+亜硝酸ナトリウム 0.2%)) を 5 匹/ケージあたり 100 mL/日、週 5 日、75 週間飲水投与し、投与終了後は通常の飼育を継続し、生涯飼育後に病理組織学的検査を行った。その結果、被験物質の投与に関連した腫瘍発生頻度の増加はなく、当該動物種の対照群に通常みられる腫瘍 (主に下垂体の腺腫並びに乳腺、子宮及び精巣の腫瘍) の発生にも変化は認められなかったとされている。(参照 5、6)

また、SIV50 ラット (各群雌 8 匹) に、ピペリジン (0.5%、0.5% (+亜硝酸ナトリウム 0.5%) ; 250、250 (+亜硝酸ナトリウム 250) mg/kg 体重/日) を 76 日間混餌投与し、投与開始後 380 日に屠殺したところ、被験物質の投与に起因した腫瘍発生は認められなかったとされている。(参照 7)

なお、経口投与による試験ではないので参考データではあるが、6~8 週齢の A/He マウス (各群雌雄各 20 匹) にピペリジン (0 (無処置対照)、0 (溶媒対照)、50 mg/kg 体重/回) を 24 週間に計 19 回腹腔内投与したところ、被験物質の投与に関連した腫瘍の発生は認められなかったとの報告がある。(参照 8)

なお、国際機関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP (National Toxicology Program)) による発がん性評価は行われていない。

3. 生殖発生毒性

ピペリジンについて、「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」その他のガイドラインに準拠した方法による生殖発生毒性試験は行われていないが、以下のとおり、生殖毒性に関連した報告がある。

¹ JECFA で用いられている換算値 (IPCS : EHC70) を用いて摂取量を推定。

種	最終体重 (kg)	摂取量 (g/動物/日)	摂取量 (g/kg 体重/日)
ラット (若)	0.10	10	100
ラット (老)	0.40	20	50

8~10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA/2) マウス及び 10 週齢の近交系ゴールデン・シリアン・ハムスター (各群雄 3 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) を飲水投与した。投与開始後 40 日から 90 日まで、5 日間ごとに精子検査を行ったところ、異常精子の頻度に被験物質投与の影響はみられなかった。また、8~10 週齢の交雑 (C57BL/J6×DBA₂) マウス (各群雌 15~20 匹、雄は雌 2 匹に対し 1 匹) にピペリジン (0、400 mg/kg 体重/日) 又は陽性対照として EMS (ethylmethane sulfonate) (250 mg/kg 体重/日) を 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 又は 12 週間飲水投与し、雌雄 2:1 で交配したところ、雌の受胎率に被験物質の投与に関連した変化は認められなかったが、妊娠動物あたりの死亡胎児数の増加が認められたと報告されている。(参照 9)

食品安全委員会としては、ピペリジンの投与による妊娠動物あたりの死亡胎児数については、その増加の程度はわずかなものであり、かつ、それが 400 mg/kg 体重/日という高用量でみられたものであることから、毒性学的な意義は低いものと考えた。

4. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピペリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.3 mg/plate (3 μmol/plate)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 10)

ピペリジンについての、細菌 (*S. typhimurium* TA1530、TA1531、TA1532、TA1964) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 5 mg/plate) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 11)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「ピペリジン」についての、CHL/IU (チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株) を用いた染色体異常試験 (最高用量 0.85 mg/mL (10 mM)) では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性の結果が報告されている。(参照 12、13、14)

(3) マウスリンフォーマ TK 試験

L5178Ytk⁺-3.7.2c (マウスリンパ腫由来培養細胞株) を用いたマウスリンフォーマ TK 試験 (最高用量 0.69 mg/mL (8.1 mM)) では、代謝活性化系非存在下の 1 用量群 (0.52 mg/mL (6.1 mM)) のみ、相対総増殖率 10%以上 (24%) で突然変異コロニー数が 2 倍以上になったとされている。(参照 15)

(4) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピペリジン」についての、7 週齢の ICR マウス (各群雄 5 匹) への 2 日間強制経口投与による *in vivo* 骨髄小核試験 (最高用量 150 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 13、14、16、17)

(5) その他

L5178Ytk⁺-3.7.2c を用いた DNA 鎖切断試験 (最高用量 0.68 mg/mL (8.0

mM))では、代謝活性化系非存在下で陰性であるが、代謝活性化系存在下では、細胞株の生存率低下が5%以上でDNA単鎖増加率が6.5%以上となったのが最高用量群のみであったことから、陽性か否かの判定は不能(equivocal)であったと報告されている。(参照18)

以上の結果から、マウスリンフォーマTK試験では代謝活性化系非存在下の評価可能な最高用量のみにおいて、突然変異コロニー数の増加が報告されているが、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性の結果が報告されていることから、添加物(香料)「ピペリジン」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。

5. その他

内分泌かく乱性に関する試験は行われていない。

6. 摂取量の推定

添加物(香料)「ピペリジン」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PCTT(Per Capita intake Times Ten)法による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96µg及び103µgである(参照1、19)。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20)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ96から103µg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ピペリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約1.5倍であると推定される(参照19、21)。

7. 安全マージンの算出

98日間の反復投与毒性試験におけるNOAEL80mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量(96~103µg/人/日)を体重50kgで割ることで算出される推定摂取量(0.002mg/kg体重/日)とを比較し、安全マージン40,000が得られる。

8. 構造クラスに基づく評価

ピペリジンは構造クラスIIに分類される。生体内では、ヒトの血中、尿中等から検出されたとする報告がある。ピペリジンは、生体内で酸化による代謝を受けるものと考えられている。(参照19、22、23、24、25、26)

9. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物(香料)「ピペリジン」を脂肪族のアミン及びアミド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(540µg/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上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照19)

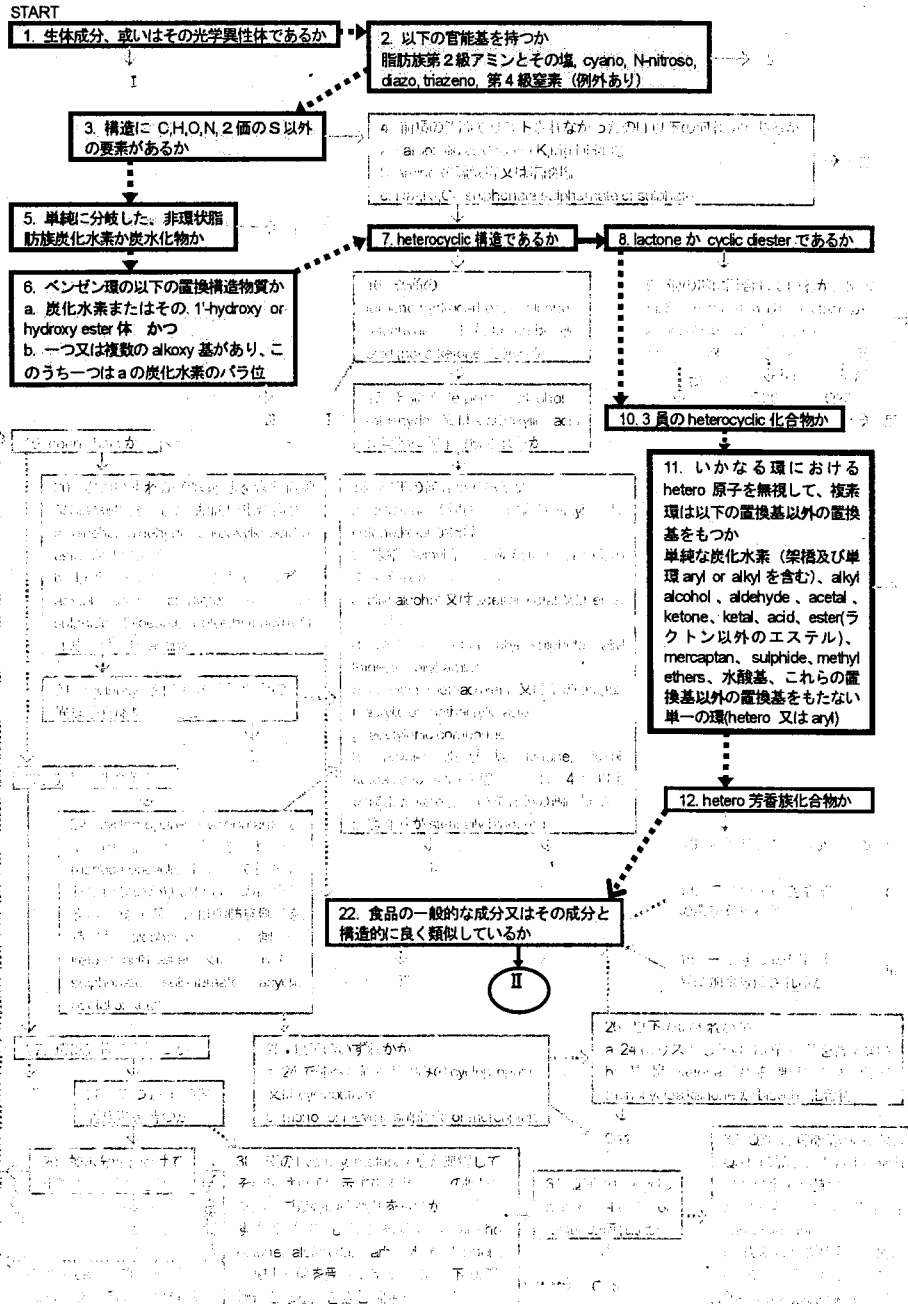
添加物(香料)「ピペリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考えられる。また、食品安全委員会として、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価法(参照3)により、構造クラスIIに分類され、安全マージン(40,000)は短期間の反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000を上回り、かつ、想定される推定摂取量(96~103µg/人/日)が構造クラスIIの摂取許容値(540µg/人/日)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「ピペリジン」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られる。

Ⅲ. 食品健康影響評価

香料構造クラス分類 (ピペリジン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Mar. 2010). (未公表)
- 2 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 Mar. 2010). (未公表)
- 3 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).
- 4 Amoore JE, Gumbmann MR, Booth AN and Gould DH: Synthetic flavors: efficiency and safety factors for sweaty and fishy odorants. *Chemical Senses and Flavour* 1978; 3(3): 307-17
- 5 Garcia H and Lijinsky W: Studies of the tumorigenic effect in feeding of nitrosamino acids and of low doses of amines and nitrite to rats. *Z Krebsforsch* 1973; 79: 141-4
- 6 Garcia H and Lijinsky W: Tumorigenicity of five cyclic nitrosamines in MRC rats. *Z Krebsforsch* 1972; 77: 257-61
- 7 Sander J: Untersuchungen über die Entstehung cancerogener Nitrosoverbindungen im Magen von Versuchstieren und ihre Bedeutung für den Menschen. *Arzneim-Forsch* 1971; 21(10): 1572-1580
- 8 Stoner GD, Shimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK and Gori GB: Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. *Cancer Research* 1973; 33: 3069-85
- 9 Bempong MA and Scully FE Jr: Seminal cytology and reproductive toxicology of N-chloropiperidine. *Journal of the American College of Toxicology* 1983; 2(2): 209-19
- 10 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
- 11 Green NR and Savage JR: Screening of safrole, eugenol, their ninhydrin positive metabolites and selected secondary amines for potential mutagenicity. *Mutation Research* 1978; 57: 115-21
- 12 (株)三菱化学安全科学研究所, 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 ピペリジンの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). 2006

- 1³ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, piperidine 99+%, FCC; product number, W29080-7; lot number, 07725MA).
- 1⁴ 被験物質ピペリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 1⁵ Wangenheim J and Bolcsfoldi G: Mouse lymphoma L5178Y thymidine kinase locus assay of 50 compounds. *Mutagenesis* 1988; 3(3): 193-205
- 1⁶ (株)三菱化学安全科学研究所, 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 ピペ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
- 1⁷ (株) 三菱化学安全科学研究所, 「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
- 1⁸ Garberg P, Åkerblom EL and Bolcsfoldi G: Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutation Research* 1988; 203: 155-76
- 1⁹ WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2006))
参考: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
- 2⁰ 新村嘉也 (日本香料工業会): 平成 14 年度厚生労働科学研究報告書「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)」報告書
- 2¹ Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 2² ピペリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 2³ Okano Y, Miyata T, Hung S, Motoya T, Kataoka M, Takahama K et al.: Metabolites of piperidine in rat urine. *Japan J Pharmacol* 1978; 28: 41-7
- 2⁴ Kasé Y, Okano Y, Yamanishi Y, Kataoka M, Kitahara K and Miyata T: *In vivo* production of piperidine from pipercolic acid in the rat. *Life Sciences* 1970; 9(part II): 1381-7
- 2⁵ Blau K: Chromatographic methods for the study of amines from biological material. *Biochem J* 1961; 80: 193-200

- 2⁶ Wang D, Gorrod JW and Beckett AH: Biological N-oxidation of piperidine *in vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica* 1989; 10(3): 252-6