項目	内容
名称	ピペリジン
一般的名称	Piperidine
英名	Piperidine
CAS番号	110-89-4
指定日	平成22年12月13日　　官報
消費者庁 *	消食表第444号　消費者庁次長通知　　平成22年12月13日 「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」の一部改正　平成22年12月13日改正
厚生労働省 *	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会　　平成２２年１０月８日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会　平成２２年６月２３日
食品安全委員会	第332回　食品安全委員会　　平成２２年５月２０日　評価書 第 83回　添加物専門調査会　　平成２２年３月３０日
JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1965年のGRAS 3 に公表された[1)]。 2005年、JECFA会議にて脂肪族及び芳香族のアミン及びアミド類のグループとして安全性評価され、推定摂取量がクラスⅡの閾値以下であったため香料としての安全性に懸念は無いとしている[2)]。
JECFA番号	1607
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	2908
CoE番号	675
CFR21掲載	171.515
EUレジスター	FL No. 14.010
使用量データ	730kg（米国）、720kg（EU）[2)]
我が国での添加物としての必要性	本物質はコーヒー等の食品に通常に存在する成分であり、種々の食品の香りを再現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	ホップ油、コーヒー、大麦、にしんの塩蔵品等の加工品、麦芽、チーズ等の食品に含まれている成分に確認されている[3)]。
米国での食品への使用例（平均添加率）	焼菓子　(9.69ppm)、グレービーソース類　(6.00ppm)、ソフト・キャンディー類(4.00ppm)、アルコール飲料　(3.67ppm)、清涼飲料　(2.5ppm)、冷凍乳製品類（1.00ppm）等[4)]
参考資料	1) Food Technology. (1965) Vol.19, No.2, pp.151-197. 2) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 56 meeting Geneva, 7-16 June 2005 http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.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 Mar. 2010)（未公表） 4) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on Piperidine (website accessed in Mar. 2010)（未公表）

*食品表示等に関する通知は、平成21年9月1日より消費者庁へ移管されました

http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/other/ikan.html

消食表第４４４号
平成２２年１２月１３日

各 都道府県知事
保健所設置市長
特別区長 殿

消費者庁次長

食品衛生法に基づく添加物の表示等についての一部改正について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１２４号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第４１７号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところであるが、これに伴い、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成２２年１０月２０日付け消食表第３７７号消費者庁次長通知）の一部を別添新旧対照表のとおり改正したので、関係者に対する周知をお願いする。

（別　添）

食品衛生法に基づく添加物の表示等について（新旧対照表）

改正前（旧）	改正後（新）
食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１１３号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第３７２号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「規則」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところである。 これに伴い、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成８年５月２３日付け衛化第５６号厚生省生活衛生局長通知）（以下「旧通知」という。）を別添のとおり変更し、新たに通知を発出するものである。 なお、本通知の制定に伴い、旧通知は廃止する。 記 １　制度の概要　（略） ２　運用上の留意事項　（略） 別紙４ 各一括名の定義及びその添加物の範囲 １～６　（略） ７　香料 （１）、（２）　（略） （３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。 （略） ヒドロキシシトロネラール　ヒドロキシシトロネラールジメチルアセタール ピペロナール フェニル酢酸イソアミル （略） ８～１５　（略）	食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１１３号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第３７２号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「規則」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号）の一部が改正されたところである。 これに伴い、「食品衛生法に基づく添加物の表示等について」（平成８年５月２３日付け衛化第５６号厚生省生活衛生局長通知）（以下「旧通知」という。）を別添のとおり変更し、新たに通知を発出するものである。 なお、本通知の制定に伴い、旧通知は廃止する。 記 １　制度の概要　（略） ２　運用上の留意事項　（略） 別紙４ 各一括名の定義及びその添加物の範囲 １～６　（略） ７　香料 （１）、（２）　（略） （３）　添加物の範囲　以下の添加物を香料としての目的で使用する場合。 （略） ヒドロキシシトロネラール　ヒドロキシシトロネラールジメチルアセタール ピペリジン　ピペロナール ピロリジン　フェニル酢酸イソアミル （略） ８～１５　（略）

官　報　　平成 22 年 12 月 13 日　　（号外第 264 号）

〔 省　令 〕

○食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（厚生労働一二四）

厚生労働省令第百二十四号

食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十条の規定に基づき、食品衛生法施行規則の一部を改正する省令を次のように定める。

平成二十二年十二月十三日　　厚生労働大臣　　細川　律夫

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令

食品衛生法施行規則（昭和二十三年厚生省令第二十三号）の一部を次のように改正する。

別表第一中第四百九号を第四百十一号とし、第二百九十七号から第四百八号までを二号ずつ繰り下げ、第二百九十六号を第二百九十七号とし、同号の次に次の一号を加える。

二百九十八　　ピロリジン

別表第一中第二百九十五号を第二百九十六号とし、第二百九十一号から第二百九十四号までを一ずつ繰り下げ、第二百九十号の次に次の一号を加える。

二百九十一　　ピペリジン

附　則

この省令は、公布の日から施行する。

官　報　　平成 22 年 12 月 13 日　　（号外第 264 号）

－告　示－（抜粋）

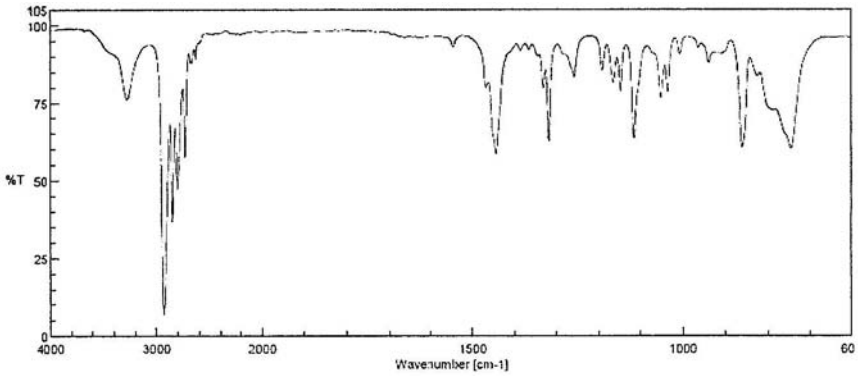
○食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（厚生労働四一七）

○厚生労働省告示第四百十七号

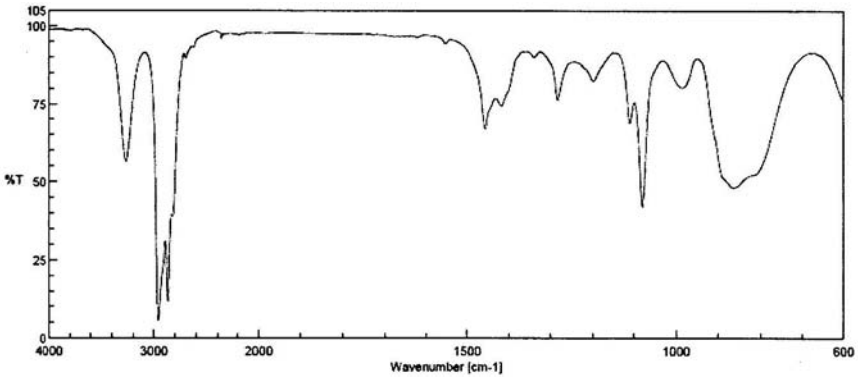
食品衛生法（昭和二十二年法律第二百三十三号）第十一条第一項の規定に基づき、食品、添加物等の規格基準（昭和三十四年厚生省告示第三百七十号）の一部を次のように改正する。

第２添加物の部Ｃ試薬・試液等の項 11 参照赤外吸収スペクトルの微小繊維状セルロースの目の次に次の二目を加える。

ピペリジン



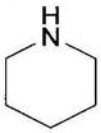
ピロリジン



第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項Ｌ-ヒドロキシプロリンの目の次に次の一目を加える。

ピペリジン

Piperidine



$C_5H_{11}N$　　分子量 85.15

Piperidine　［110-89-４］

含　　量　本品は，ピペリジン（$C_5H_{11}N$）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}　＝1.450～1.454

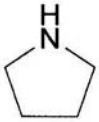
(2) 比重　d_{25}^{25}　＝0.858～0.862

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。

第２添加物の部Ｄ成分規格・保存基準各条の項ピロ亜硫酸ナトリウムの目の次に次の一目を加える。

ピロリジン

Pyrrolidine



C_4H_9N　　分子量 71.12

Pyrrolidine　［123-75-１］

含　　量　本品は，ピロリジン（C_4H_9N）95.0%以上を含む。

性　　状　本品は，無色透明な液体で，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} ＝1.440～1.446

(2) 比重　d_{25}^{25} ＝0.853～0.863

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。ただし，カラムは，内径 0.25～0.53mm，長さ 30～60m のケイ酸ガラス製の細管に，ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25～１μm の厚さで被覆したものを使用する。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項ヒドロキシシトロネラールジメチルアセタールの目の次に次の一目を加える。

ピペリジン

ピペリジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

第２添加物の部Ｆ使用基準の項ピロ亜硫酸ナトリウムの目の次に次の一目を加える。

ピロリジン

ピロリジンは，着香の目的以外に使用してはならない。

以上

写

食安発１２１３第１号
平成２２年１２月１３日

各 ｛都道府県知事／保健所設置市長／特別区長｝ 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部長

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、
添加物等の規格基準の一部を改正する件について

食品衛生法施行規則の一部を改正する省令（平成２２年厚生労働省令第１２４号）及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成２２年厚生労働省告示第４１７号）が本日公布され、これにより食品衛生法施行規則（昭和２３年厚生省令第２３号。以下「省令」という。）及び食品、添加物等の規格基準（昭和３４年厚生省告示第３７０号。以下「告示」という。）の一部が改正されたところであるが、改正の概要等は下記のとおりであるので、その運用に遺憾なきよう取り計られたい。

また、当該改正の概要等につき、関係者への周知方よろしくお願いする。

記

第１　改正の概要

１　省令関係

食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号。以下「法」という。）第１０条の規定に基づき、ピペリジン及びピロリジンを省令別表第１に追加したこと。

２　告示関係

（１）法第１１条第１項の規定に基づき、農薬アゾキシストロビン、クロルフェナピル、シエノピラフェン、シフルメトフェン、パクロブトラゾール、ビフェントリン、フルフェンピルエチル、プロピリスルフロン、プロポキシカルバゾン及びメトキシフェノジドについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙１参照）。

（２）法第１１条第１項の規定に基づき、動物用医薬品ケトプロフェン及びホ

スホマイシンについて、食品中の残留基準を設定したこと（別紙２参照）。

（３）第１食品の部Ａ食品一般の成分規格の項において、「食品に含有されるものであってはならない」又は「不検出」とされている農薬等の成分である物質に関する試験法について、これらの試験法と同等以上の性能を有すると認められる試験法によっても試験を実施することができることとしたこと。

（４）法第１１条第１項の規定に基づき、ピペリジン及びピロリジンの使用基準及び成分規格を設定したこと。

第２　施行・適用期日

１　省令関係

公布日から施行されるものであること。

２　告示関係

公布日から施行されるものであること。ただし、残留基準値を改正するもののうち、下表の農薬等ごとに掲げる食品に係る残留基準値については、平成２３年６月１３日から適用されるものであること。

農薬等	食品
アゾキシストロビン	小麦、だいこん類の葉、エンダイブ、しゆんぎく、レタス、パセリ、セロリ、ほうれんそう、もも、べにばなの種子、ぎんなん、牛の肝臓、豚の肝臓及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓
クロルフェナピル	はくさい、きゆうり及びみかん
パクロブトラゾール	米、すいか、メロン類果実、まくわうり、みかん、もも、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー、ハックルベリー、ぶどう及びその他のスパイス
ビフェントリン	その他の穀類、その他の豆類、だいこん類の根、アスパラガス、もも及びその他のベリー類果実

第３　運用上の注意

１　使用基準関係

ピペリジン及びピロリジンについては、「着香の目的以外に使用してはならない。」との使用基準が設定されたことから、有機溶剤として使用する等の着香の目的以外の使用は認められないこと。

２　残留基準関係

（１）今回基準値を設定するシフルメトフェンとは、シフルメトフェン及び代謝物 B-1[α，α，α-トリフルオロ-o-トルイル酸]をシフルメトフェンに換算したものの和をいうこと。

（２）今回基準値を設定するプロポキシカルバゾンとは、農産物にあっては、プロポキシカルバゾン及び代謝物A[メチル 2-[[[[4,5-ジヒドロ-3-(2-ヒドロキシプロポキシ)-4-メチル-5-オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル]カルボニル]アミノ]スルホニル]ベンゾエート]をプロポキシカルバゾンに換算したものの和をいい、畜産物にあっては、プロポキシカルバゾンのみをいうこと。なお、プロポキシカルバゾンには、プロポキシカルバゾンナトリウム塩が含まれること。

第４　その他

（１）法に基づく残留基準値の設定にあわせ、農薬取締法（昭和２３年法律第８２号）に基づくプロピリスルフロンに係る登録並びにアゾキシストロビン、クロルフェナピル、シエノピラフェン、シフルメトフェン、ビフェントリン及びメトキシフェノジドに係る適用拡大のための変更登録が農林水産省において行われること。なお、農薬プロピリスルフロン及び動物用医薬品ホスホマイシンの試験法については、後日通知することしていること。

（２）試験法の改正に関しては、別途「食品中に残留する農薬等に関する試験法の妥当性評価ガイドライン」の改正について通知を発出することとしていること。

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　直子

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

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　　真
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）

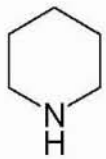
３．分子式

$C_5H_{11}N$（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、グレービーソース類、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[1]）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、精嚢腺の著しい萎縮及び重量の減少、精嚢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[1]）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)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (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×DBA_2）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）でのみ、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96 μg及び103 μg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103 μg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NOAEL 80 mg/kg体重/日と、想定される推定摂取量（96～103 μg/人/日）を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量（0.002 mg/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（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上の懸念をもたらすものではないとしている。（参照１９）

Ⅲ．食品健康影響評価

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。

香料構造クラス分類（ピペリジン）

YES : ⟶ , NO : ⇢

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか → I

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第２級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第４級窒素（例外あり） → III

3. 構造に C,H,O,N, 2 価の S 以外の要素があるか

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate → III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か → I

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 **かつ**
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位 → III

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環のα,β-不飽和 lactone か
lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。
cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。 → III
複素環 → 10.　開環 → Q20　炭素環 → Q23

10. 3 員の heterocyclic 化合物か → III

11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基**以外**の置換基をもつか
単純な炭化水素（架橋及び単環 aryl or alkyl を含む）、alkyl alcohol 、aldehyde 、acetal 、ketone、ketal、acid、ester(ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基**以外**の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl) → III

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか → III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか → III

16. 普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde 、または -carboxylic acid (not a ketone)であるか → I

17. 普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接；末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に２級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetral、ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered
→ II　→ I

19. open chain か

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1 級又は 3 級 amine

21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか → III

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか → III　→ II

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)

25. 以下のいずれかか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan → Q11

26. 以下のいずれかか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物 → Q11

27. 環は置換基を持つか → III

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

29. 加水分解を受けて単環式残基となるか
その他 → III
芳香族残基 → 30.

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ**以外**の置換基を持つか。
すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※（加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる）を含む 脂肪族置換基。
→ Q18

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族以外は Q19

31. Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか → Q18

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖
→ II　→ Q22

※単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18

＜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 Naturwestenschappelijk 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 pipecolic 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