

2,6-ジメチルピリジンの概要

1. はじめに

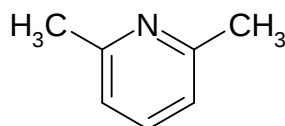
2,6-ジメチルピリジンは、紅茶、ウイスキー、加熱調理した豚肉等の肉類、コーヒー、ビール、しょうゆ等の食品に存在する成分である¹⁾。欧米では、スナック菓子、焼菓子、肉製品、スープ類、グレービーソース類、ナッツ製品等の様々な加工食品において香りを再現し、風味を向上させるために添加されている²⁾。

2. 名称等

名称：2,6-ジメチルピリジン

英名：2,6-Dimethylpyridine

構造式：



化学式：C₇H₉N

分子量ⁱ：107.15

CAS 番号：108-48-5

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ⁱⁱ、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、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日ⁱⁱⁱ）では、いずれの投与群で

ⁱ 分子量の値は引用文献 2) の値とは異なるが、本概要書では食品添加物公定書(第 8 版)付録の原子量表(2005)に基づき算出している。

ⁱⁱ 反復投与毒性試験（引用文献 3)）、および 2 種類の遺伝毒性試験（引用文献 9)、11)) が厚生労働省の委託により行われている。なお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分析を行い、(独)産業技術総合研究所により公開されているスペクトルと比較したところ両者のパターンが一致したこと等から、2,6-ジメチ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) 10)}。

ⁱⁱⁱ 引用文献 3) では、本物質の予測摂取量の値が非常に小さいために JECFA の香料の安全性に懸念がないとする摂取量の閾値 1.5 µg/人/日 (0.03 µg/kg 体重/日) を投与量設定の

も一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、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 3 mg/kg 体重/日^{iv}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^{6) 7)}、TA100^{6) 7)}、TA1535^{6) 7)}、TA1537^{6) 7)}、TA1538⁶⁾）を用いた複数の復帰突然変異試験で、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれも陰性であった。

酵母 D61.M を用いた異数性誘発試験⁸⁾では、ごく弱い活性を示した。

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 1080 µg/mL）では、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であった^{9) 5) 10)}。

7 週齢の ICR 系マウス（各群雄 5 匹）への強制経口投与による骨髓小核試験（最高用量 500 mg/kg 体重/日×2）では、陰性であった^{11) 5) 10)}。

以上の結果から、酵母を用いた異数性誘発試験でごく弱い活性が報告されているが GLP に基づいて行われた、ほ乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験およびマウスを用いた小核試験のいずれにおいても陰性の結果が得られているので、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

表 遺伝毒性試験概要

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 [1981 年]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98 ^{*2)})	[+S9 ^{*1}] 10、50、100、500、1000 µg/plate	陰性	6
	復帰突然変異	<i>S. typhimurium</i>	[+/-S9 ^{*1}]	陰性	7

✓根拠としたと記載されているが、ここで参照されている値(0.26 µg/人/日)は後に引用される JECFA 報告書での値とは異なっている。この値は JECFA と同様に欧州での 1995 年の年間使用量の報告値を元に計算されているが、JECFA では通常欧州の人口を 3.2 億人として計算しているのに対し、試験委託時にはより正確な値の算出のために EU の人口統計から 1995 年当時の EU の人口を 3.7 億人として算出したことにより、両者の値に違いが生じている。

^{iv} 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。

	試験 [1980年]	(TA100)	3.21、32.1、321、3210 µg/plate ^{*3}	陰性	
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535、 TA1537)	[+/-S9 ^{*1}] 321 µg/plate ^{*4}		
	染色体欠損誘 発試験 [1986年]	<i>Saccharomyces</i> <i>cerevisiae</i> (D61.M)	0、0.50、0.55、0.60 %	*5	8
	染色体異常試 験 [2007年、GLP]	チャイニーズ・ハム スター培養細胞 (CHL/IU 細胞)	[短時間(6時間)処理、 +/-S9 ^{*1}] 0、270、540、1080 µg/mL	陰性	9
			[連続(24時間)処理、-S9 ^{*1}] 0、270、540、1080 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	骨髄小核試験 [2007年、GLP]	7週齢の ICR 系マ ウス(各群雄5匹) [Crj:CD1(ICR)]	0、125、250、500 mg/kg 体重/日、2日間、水溶液、 強制経口投与	陰性	11

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

*2: 本文献では、同時に TA100、TA1535、TA1537、TA1538 についても試験を実施したが、最も感受性の高い TA98 の結果のみを掲載したとしている

*3: 0.03、0.3、3、30 µmol/plate に相当

*4: 3 µmol/plate に相当

*5: 本物質は染色体欠損誘導にごく弱い活性を示した。また呼吸欠乏性変異を誘発したと記載されているが、それについて考察はされていない

(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 0.007 µg、0.3 µg¹²⁾ vi 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、

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
年間使用量(kg)	0.05	2.1
人口(億人)	2.6	3.2
報告率	0.8	0.6
推定摂取量(µg/人/日)	(計算値)0.0065・・	(計算値)0.2996・・

注) 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。

vi 年間使用量の値について引用文献 2) と 12) では米国の値に齟齬があるが、これは RIFM - FEMA データベースでは小数点 2 位以下を切り下げた数値が掲載されていることによる。本概要書では公的な数値として JECFA 評価に用いられた値をそのまま採用した。

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¹³⁾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 0.007～0.3 µg/人/日の範囲になると推定される。

なお、本物質は、紅茶、ウイスキー、加熱調理した豚肉等の肉類、コーヒー、ビール、しょうゆなどの食品に存在する成分として知られている¹⁾が、香料としての摂取量と、もともとの食品からの摂取量との比に関する情報は得られていない。

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 3 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.007～0.3 µg/人/日) を日本人平均体重 (50 kg) で割ることで算出される推定摂取量 (0.00000014～0.000006 mg/kg 体重/日) と比較し、安全マージン 500,000～21,000,000 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Ⅱに分類される^{12) 14)}。またピリジン誘導体に分類される食品成分である。本物質に関しては、雄の Wistar 系アルビノ・ラットに強制経口投与 (100 mg/kg 体重) したところ、投与量の少なくとも 90% が 2-メチルピリジン-6-カルボン酸のグリシン抱合体として尿中に排泄されたという報告がある。^{12) 15)}

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 (0.007～0.3 µg/人/日) が、構造クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/人/日) を下回り、無害な物質に代謝されると予見されることなどから、香料としての使用において安全性の懸念はないとされた¹²⁾。

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」¹⁶⁾に基づく評価

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Ⅱに分類され、安全マージン (500,000～21,000,000) 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 (0.007～0.3 µg/人/日) が構造クラスⅡの摂取許容値 (540 µg/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 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in May 2010)(未公表)

- 2) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database, Material Information on 2,6-Dimethylpyridine (website accessed in May 2010) (未公表)
- 3) 2,6-ジメチルピリジンのラットによる 90 日間反復経口投与毒性試験 (2007) (株)三菱化学安全科学研究所 (厚生労働省委託試験)
- 4) SIGMA-ALDRICH.: Certificate of Analysis (PRODUCT NUMBER W354007-SPEC, LOT NUMBER 00722PE, PRODUCT NAME 2,6-DIMETHYLPYRIDINE, 99+%)
- 5) 2,6-ジメチルピリジンの確認結果
- 6) Ho, C.-H., Clark, B.R., Guerin, M.R., Barkenbus, B.D., Rao T.K. and Epler, J.L. Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. IV. Studies of chemical structure-mutagenic activity relationships of aromatic nitrogen compounds relevant to synfuels. *Mutation Research*, **85**, 335-345.(1981)
- 7) Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M. and Enzell C.R. (1980) Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using Ames' test. *Toxicology* **18** 219-232
- 8) Zimmermann FK, Henning JH, Scheel I and Oehler M (1986) Genetic and anti-tubulin effects induced by pyridine derivatives. *Mutat Res.* **163**(1), 23-31.
- 9) 2,6-ジメチルピリジンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (2007) (財)残留農薬研究所 (厚生労働省委託試験)
- 10) 検査成績書(和光純薬工業(株)、コード:124-01393、2,6-ジメチルピリジン、等級:和光特級、LOT No.: LTQ4910)
- 11) 2,6-ジメチルピリジンのマウスを用いる小核試験 (2007) (財)残留農薬研究所 (厚生労働省委託試験)
- 12) 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>
- 13) 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
- 14) 2,6-ジメチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料)
- 15) Hawksworth G, Scheline RR. Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica*, (1975) **5**(7), 389-399.
- 16) 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	2,6-ジメチルピリジン
	一般的名称	2,6-Dimethylpyridine
	化学名	2,6-Dimethylpyridine
	CAS番号	108-48-5
(2)	JECFA等の国際的評価機関の結果	FEXPANにより評価され1978年のGRAS 11 に公表された ¹⁾ 。 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(0.007~0.3 μ g/ヒト/日)が、クラスⅡの摂取許容値(540 μ g/ヒト/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に懸念なしと判断された ²⁾ 。
	JECFA番号	1317
(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	3540
	CoE番号	11381
	CFR21掲載	なし
	EULレジスター	FL No. 14.065
	使用量データ	0.05kg(米国、1995年)、2.1kg(EU、1995年) ²⁾
(4)	我が国での添加物としての必要性	本物質は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し、風味を向上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	紅茶、ウイスキー、加熱調理した豚肉等の肉類、コーヒー、ビール、しょうゆ等の食品中に存在が確認されている ³⁾ 。
	米国での食品への使用例(平均的添加率)	スナック菓子 2ppm、焼菓子 1.5ppm、肉製品 1ppm、スープ類 0.5ppm、グレービーソース類 0.5ppm、ナッツ製品 0.5ppm ⁴⁾
(5)	参考資料	1) Food Technology. (1978) Vol.32, No.2, pp.60-70. 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 12.1 - The Netherlands : TNO Quality of Life (website accessed in May. 2010) (未公表) 4) RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers Association) database, Material Information on 2,6-Dimethylpyridine (website accessed in May. 2010) (未公表)