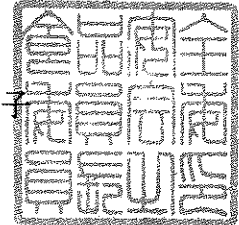




府 食 第 5 4 2 号
平成 2 2 年 7 月 1 5 日

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 2 2 年 5 月 1 3 日付け厚生労働省発食安 0 5 1 3 第 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められた 2, 6 - ジメ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 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 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

2, 6 - ジメチルピリジンは、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られる。

添加物評価書

2,6-ジメチルピリジン

2010年7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. 遺伝毒性	5
(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験.....	5
(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	5
(3) げっ歯類を用いる小核試験	5
(4) その他.....	5
4. その他.....	6
5. 摂取量の推定	6
6. 安全マージンの算出	6
7. 構造クラスに基づく評価	6
8. JECFAにおける評価.....	6
III. 食品健康影響評価.....	6
<別紙：香料構造クラス分類（2,6-ジメチルピリジン）>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

2010年 5月14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 0513 第1号）、関係書類の接受
2010年 5月20日	第332回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 6月 2日	第85回添加物専門調査会
2010年 6月10日	第335回食品安全委員会（報告）
2010年 6月10日から	2010年 7月 9日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 7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
2010年 7月15日	第340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）「2,6-ジメチルピリジン」（CAS 番号：108-48-5（2,6-ジメ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。評価に供された試験成績は、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」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により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン（500,000～30,000,000）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）を下回ることを確認した。

添加物（香料）「2,6-ジメチルピリジン」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：2,6-ジメチルピリジン

英名：2,6-Dimethylpyridine

CAS 番号：108-48-5（参照 1）

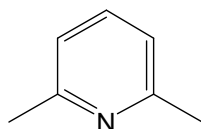
3. 分子式

C₇H₉N（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

2,6-ジメチルピリジンは、ウイスキー、コーヒー、ビール、しょうゆ等の食品中に存在し、また、紅茶の焙煎及び豚肉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）「2,6-ジメチルピリジン」は、欧米において、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、① JECFA（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）「2,6-ジメチルピリジン」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 4）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 反復投与毒性

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「2,6-ジメチルピリ

ジン」(0、0.03、0.3、3 mg/kg 体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)した。その結果、器官重量、剖検及び病理組織学的検査で、高用量群の雌の甲状腺について、相対重量の増加が認められ、うち1例では片側の低形成がみられたが、試験担当者は、相対重量の変化は試験施設の背景データの変動の範囲内であること、低形成はラットに自然発生性に発現する変化であり、かつ、1例のみにみられたものであることから、被験物質の投与とは関連のない変化と判断している。また、高用量群の雄1例に限局性線維化を伴う肝臓の隆起巣がみられたが、これもラットに自然発生性に発現する変化であることから、試験担当者は、被験物質の投与とは関連のない変化と判断している。そのほか、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みられなかった。試験担当者は、NOAELを本試験の最高用量である3 mg/kg 体重/日としている。(参照5、6、7)

食品安全委員会としても、本試験におけるNOAELを、本試験での最高用量である3 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

評価要請者は、2,6-ジメ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(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も行われていないとしている。(参照2)

3. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

2,6-ジメチルピリジンについての、細菌(*Salmonella typhimurium* TA98)を用いた復帰突然変異試験(最高用量1 mg/plate)では、代謝活性化系存在下で陰性の結果が報告されている。(参照8)

2,6-ジメチルピリジンについての、細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量3.2 mg/plate (30 µmol/plate) (TA100のみ)、0.32 mg/plate (3 µmol/plate) (TA100以外))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9)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」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1.08 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7、10、11)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」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(胃内挿管)による*in vivo*骨髄小核試験(最高用量500 mg/kg 体重/日)では、陰性の結果が報告されている。(参照7、11、12)

(4) その他

2,6-ジメチルピリジンについての、酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) D61.M 株の二倍体を用いた異数性誘発試験 (最高用量6.0 mg/mL (0.60%)) では、弱いⅦ染色体喪失作用が報告されている。(参照 1 3)

以上の結果から、酵母を用いた異数性誘発試験では弱いⅦ染色体喪失作用が報告されているが、細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及び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) 「2,6-ジメチルピリジン」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。

4. その他

評価要請者は、2,6-ジメ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) 「2,6-ジメチルピリジン」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 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 0.007 µg 及び 0.3 µg である (参照 1、1 4)。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 1 5)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.007 µg から 0.3 µg の範囲になると推定される。

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 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) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.0000001~0.000006 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 500,000 ~30,000,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

2,6-ジメチルピリジンは構造クラスⅡに分類される (参照 1 4、1 6)。本物質 (100 mg/kg 体重) を単回強制経口投与 (胃内挿管) したラットにおいて、24 時間尿中に投与量の 90%以上が 2-メチルピリジン-6-カルボン酸のグリシン抱合体となって排泄されたとする報告がある (参照 1 7)。

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」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上の懸念をもたらすものではないとしている。(参照 1 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

添加物 (香料) 「2,6-ジメチルピリジン」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4)により、構造クラスⅡに分類され、安全マージン(500,000~30,000,000)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)を下回ることを確認した。

添加物(香料)「2,6-ジメチルピリジン」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られる。

<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in May 2010). (未公表)
- 2 2,6-ジメ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 May 2010). (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 (株)三菱化学安全科学研究所, 平成 18 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 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 (厚生労働省委託試験). 2007
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 2,6-dimethylpyridine 99+%; product number, W354007-SPEC; lot number, 00722PE).
- 7 被験物質 2,6-ジメチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料).
- 8 Ho C, Clark BR, Guerin MR, Barkenbus BD, Rao TK and Epler JL: 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 1981; 85: 335-45
- 9 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
- 10 (財)残留農薬研究所, 平成 18 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 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 (厚生労働省委託試験). 2007
- 11 (株)和光純薬工業, 検査成績書 (2,6-ジメチルピリジン (2,6-ルチジン) ; 規格/等級, 和光特級 ; lot No., LTQ4910).
- 12 (財) 残留農薬研究所, 平成 18 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 2,6-ジメ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). 2007

-
- ¹³ Zimmermann FK, Henning JH, Scheel I and Oehler M: Genetic and anti-tubulin effects induced by pyridine derivatives. *Mutation Research* 1986; 163: 23-31
- ¹⁴ WHO, Food additives series: 54, safety evaluation of certain food additives, pyridine, pyrrole and quinoline derivatives (report of 63rd JECFA meeting (2004)).
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 2,6-ジメチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料) .
- ¹⁷ Hawksworth G and Scheline RR: Metabolism in the rat of some pyrazine derivatives having flavour importance in foods. *Xenobiotica* 1975; 5(7): 389-99