

(案)

添加物評価書

ピロール

2011年1月

食品安全委員会添加物専門調査会

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. 遺伝毒性	4
(1) DNA 損傷を指標とする試験.....	4
(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験	5
(3) 染色体異常を指標とする試験	6
2. 反復投与毒性	6
3. 発がん性	7
4. その他.....	7
5. 摂取量の推定	7
6. 安全マージンの算出	7
7. 構造クラスに基づく評価.....	7
8. JECFA における評価.....	8
9. 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基づく評価	8
別紙：香料構造クラス分類（ピロール）	9
参照.....	10

1 <審議の経緯>

2 2011年 1月 4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
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0104 第 2 号）、関係書類の
4 接受

5 2011年 1月 6日 第 361 回食品安全委員会（要請事項説明）

6 2011年 1月 18日 第 92 回添加物専門調査会

7
8 <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

(2011年1月7日から)

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

* 2011年 1月 13 日から

9

10 <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)
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

11

1
2
3
4
5
6
7
8
9

要 約

添加物（香料）「ピロール」（CAS 番号：109-97-7（ピロールとして））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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 香料

5 2. 主成分の名称

6 和名：ピロール

7 英名：Pyrrole

8 CAS 番号：109-97-7（参照 1）

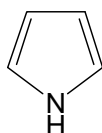
10 3. 分子式

11 分子式：C₄H₅N（参照 2）

13 4. 分子量

14 分子量：67.09（参照 1）

16 5. 構造式



19（参照 1）

21 6. 評価要請の経緯

22 ピロールは、コーヒー、タマリンド、麦芽等の食品中に存在し、また、牛肉、
23 鶏肉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）「ピロ
24 ール」は、欧米において、焼菓子、肉製品、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン
25 類、朝食シリアル類、ソフト・キャンデー類等様々な加工食品に、香りの再現、
26 風味の向上等の目的で添加されている（参照 1、2）。

27 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
28 承事項に従い、①JECFA（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 物（香料）「ピロール」についての評価資料が取りまとめられたことから、食品
35 安全基本法に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がな
36 されたものである。

37 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
38 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
39 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
40 について」に基づき、資料の整理が行われている。（参照 4）

43 II. 安全性に係る知見の概要

44 1. 遺伝毒性

45（1）DNA 損傷を指標とする試験

1 ① DNA 修復試験

2 Kim ら (1987) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*Bacillus*
3 *subtilis* H17 (*rec*⁺) 及び M45 (*rec*⁻)) を用いた DNA 修復試験 (孢子
4 寒天法) (最高用量 20.1 mg/disk) が実施されており、代謝活性化系非存
5 在下で弱い陽性であったとされている。(参照 5)

6
7 ② DNA 損傷を指標とするその他の試験

8 Williams ら (1980) の報告によれば、ピロールについての Fischer ラ
9 ット肝初代培養細胞株を用いた DNA 修復に関する試験 (最高用量 1 mM)
10 が実施されている。その結果、ピロールは最高用量においても DNA 修復
11 を誘発しなかったとされている。(参照 6)

12 Kim ら (1987) の報告によれば、ピロールについての λ フェージ DNA
13 を用いた DNA 切断試験 (最高用量 50 mM) が実施されており、対照群と
14 比較して高い DNA 切断能が認められたとされている。(参照 5)

15
16 (2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

17 ① 微生物を用いる復帰突然変異試験

18 Florin ら (1980) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*Salmonella*
19 *typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変
20 異試験 (最高用量 2 mg/plate (0.03 mmol/plate) (TA98 のみ)、0.2 mg/plate
21 (3 μ mol/plate) (TA98 以外)) が実施されており、陰性であったとされて
22 いる。(参照 7)

23 Ho ら (1981) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S.*
24 *typhimurium* TA98) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.50 mg/plate)
25 が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。(参
26 照 8)

27 Riebe ら (1982) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S.*
28 *typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (プ
29 レインキュベーションを行った試料中の最高濃度 35 mM) が実施されてお
30 り、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 9)

31 Aeschbacher ら (1989) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S.*
32 *typhimurium* TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最
33 高用量 94 mg/plate (1.4 mmol/plate)) が実施されており、代謝活性化系
34 の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 10)

35 Lee ら (1994) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S.*
36 *typhimurium* TA98 及び TA100) を用いた復帰突然変異試験 (用量不詳)
37 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され
38 ている。(参照 11)

39
40 ② 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

41 Riebe ら (1982) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*Escherichia*
42 *coli* 343/113 (*polA*⁺) 及び KMBL1787 (*polA*⁻)) を用いた遺伝子突然変異
43 試験 (0.01 mg/plate) が実施されており、陰性であったとされている。(参
44 照 9)

1 (3) 染色体異常を指標とする試験

2 ① ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

3 厚生労働省委託試験報告(2007a)によれば、添加物(香料)「ピロール」
4 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
5 いた染色体異常試験(観察対象とした最高用量:短時間処理代謝活性化系
6 非存在下及び連続処理0.68 mg/mL(10 mM);短時間処理代謝活性化系存
7 在下0.085 mg/mL(1.3 mM))が実施されている。その結果、代謝活性化
8 系非存在下では陰性であったが、代謝活性化系存在下では陽性であったと
9 されている。(参照12、13、14、15)

10 ② げっ歯類を用いる小核試験

11 厚生労働省委託試験報告(2010)によれば、添加物(香料)「ピロール」
12 についての8週齢のICRマウス(各群雄6匹)への2日間強制経口投与(胃
13 内挿管)による*in vivo*骨髄小核試験(最高用量100 mg/kg体重/日)が実施
14 されており、陰性であったとされている。(参照14、16、17、18)

15
16
17 以上より、DNA損傷を指標とする試験の一部において高用量で陽性の結果で
18 あったが、遺伝子突然変異を指標とする試験においていずれも陰性の結果であ
19 った。また、染色体異常を指標とする試験においては、代謝活性化系存在下の
20 *in vitro*染色体異常試験で陽性の結果であったが、最大耐量まで実施された*in*
21 *vivo*小核試験では陰性の結果であった。したがって、添加物(香料)「ピロー
22 ル」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
23 問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

24
25 2. 反復投与毒性

26 厚生労働省委託試験報告(2007b)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄
27 各10匹)に添加物(香料)「ピロール」(0、0.03、0.3、3 mg/kg体重/日)を
28 90~91日間反復強制経口投与する試験が実施されている。その結果、摂餌量に
29 ついては、0.3 mg/kg体重/日以上投与群の雄で増加がみられた期間があつた
30 とされている。これについて、試験担当者は、全投与期間中にみられた変化で
31 はなく、体重の推移には影響がなかったことから、偶発的なものであるとして
32 いる。血液学的検査においては、3 mg/kg体重/日投与群の雄でAPTTの短縮が
33 みられたとされている。これについて、試験担当者は、APTTの短縮は臨床的
34 に意味を持たないことから、毒性学的な意義はないとしている。また、0.3 mg/kg
35 体重/日以上投与群の雌で白血球数の減少が認められたとされている。血液生
36 化学的検査においては、3 mg/kg体重/日投与群の雄で総コレステロール、カル
37 シウム及びγ-GTPの上昇が認められたとされている。これについて、試験担当
38 者は、他のピロール関連化合物に係る知見も勘案し、肝臓での酵素誘導及びミ
39 トコンドリアにおける脂質代謝障害による変化であるとみなしており、他の血
40 液生化学的検査及び病理組織学的検査で関連する変化がみられなかったのは用
41 量が低いことによるものであるとしている。尿検査においては、3 mg/kg体重/
42 日投与群の雌雄のウロビリノーゲンが対照群と比べて有意に高かったとされて
43 いる。これについて、試験担当者は、ビリルビンがほとんど陽性反応を示さな
44 いこと、血液学的検査で溶血等を示唆する所見がないこと、病理組織学的検査
45 で胆管を含む肝臓、脾臓及び骨髄に異常がみられないこと等から、毒性変化と

1 はみなせず、被験物質が検査試薬のジアゾニウム塩と反応してアゾ化合物が生
2 成されたことによるものであって、偽陽性反応であるとしている。器官重量に
3 ついては、3 mg/kg 体重/日投与群の雄で左側腎臓の絶対重量の増加がみられた
4 とされている。これについて、試験担当者は、片側のみの変化であることから
5 偶発的なものであるとしている。そのほか、一般状態、体重、眼科学的検査、
6 剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認めら
7 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、雄につ
8 いては 3 mg/kg 体重/日投与群の総コレステロール、カルシウム及び γ -GTP の
9 上昇を考慮して 0.3 mg/kg 体重/日、雌については 0.3 mg/kg 体重/日以上
10 の投与群の白血球数の減少を考慮して 0.03 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、1
11 4、15、19、20)

12 本専門調査会としても、本試験における NOAEL を、雄で 0.3 mg/kg 体重/
13 日、雌で 0.03 mg/kg 体重/日と評価した。

14 15 3. 発がん性

16 評価要請者は、ピロールについて、発がん性試験は行われておらず、国際機
17 関等 (IARC (International Agency for Research on Cancer)、ECB (European
18 Chemicals Bureau)、EPA (Environmental Protection Agency) 及び NTP
19 (National Toxicology Program)) による発がん性評価も行われていないとし
20 ている。(参照 2)

21 22 4. その他

23 評価要請者は、ピロールについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関す
24 る試験は行われていないとしている。(参照 2)

25 26 5. 摂取量の推定

27 添加物 (香料) 「ピロール」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%
28 が消費していると仮定する JECFA の PCTT (Per Capita intake Times Ten)
29 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
30 れぞれ 0.01 μ g 及び 0.1 μ g である (参照 2、21、22)。正確には指定後の
31 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
32 が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報がある (参照 23) ことから、我が
33 国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.01 μ g から 0.1 μ g までの範囲になると
34 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ロー
35 ルの年間摂取量 (2,314.7 kg/総人口/年) (参照 24) は、1995 年の添加物 (香
36 料)「ピロール」の香料としての年間使用量の約 20,000 倍であると推定される。

37 38 6. 安全マージンの算出

39 90~91 日間反復投与毒性試験における雌の NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日と、
40 想定される推定摂取量 (0.01~0.1 μ g/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出さ
41 れる推定摂取量 (0.0000002~0.000002 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マ
42 ージン 20,000~200,000 が得られる。

43 44 7. 構造クラスに基づく評価

45 ピロールは構造クラス III に分類される。本物質は、酸化的代謝を受けて極性

1 の高い代謝物となり、抱合体となって尿中に排泄されると考えられている（参
2 照 2、21、25）。Shinohara ら（1990）の報告によれば、U-937（ヒト組
3 織球性リンパ腫由来培養細胞株）にピロールを加えインキュベートしたところ、
4 弱い細胞毒性がみられた一方で、NADPH-チトクローム c リダクターゼの活性
5 が上昇したとされている（参照 26）。また、Primiano ら（1992）の報告によ
6 れば、ピロール（100 mg/kg 体重/日）を 4 日間反復腹腔内投与した雄 SD ラッ
7 ト肝臓において、対照群や他の窒素含有ヘテロ環化合物投与群にはみられな
8 かった、クラス α のグルタチオン S-トランスフェラーゼの発現が認められたとさ
9 れている（参照 27）。なお、Town ら（1992）の報告によれば、ピロール環
10 を有するベンゾジアゼピン化合物をヒト肝ミクロソームとインキュベートした
11 ところ、ピロール環の α -位が水酸化を受けたとされている（参照 28）。

12 8. JECFA における評価

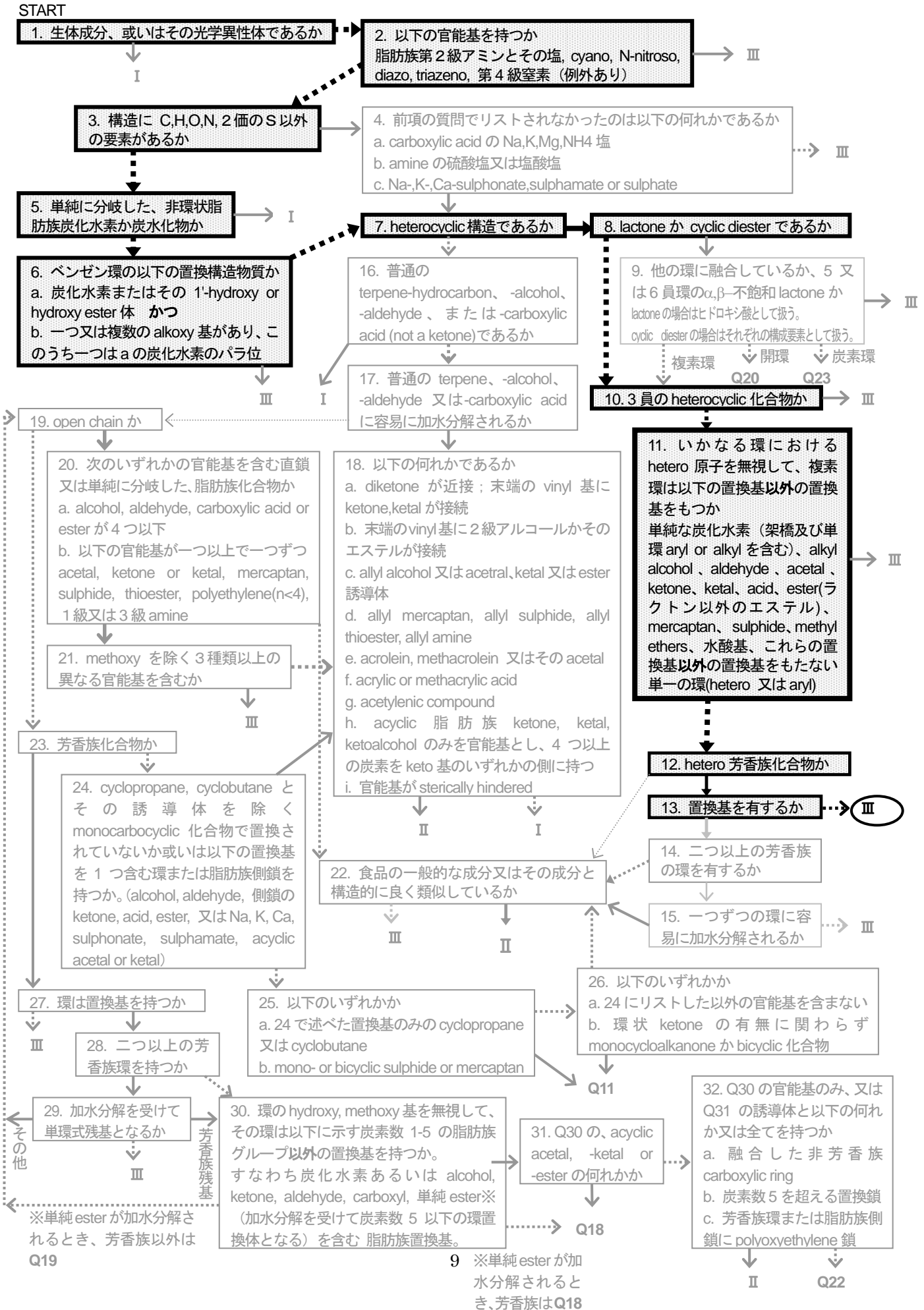
14 JECFA は、添加物（香料）「ピロール」をピリジン、ピロール及びキノリ
15 ン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は構造クラス I の摂取許容値
16 （1,800 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて安全性に
17 懸念をもたらすものではないとしている（参照 21）。なお、評価要請者は、
18 JECFA が本品目の構造クラスを III ではなく I とした理由について不明である
19 としている（参照 2）。

20 9. 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基づく評価

22 添加物（香料）「ピロール」には、少なくとも香料として用いられる低用量
23 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、国
24 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、添加物（香
25 料）「ピロール」は構造クラス III に分類され、その安全マージン（20,000～
26 200,000）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
27 上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.01～0.1 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）が構造クラス III の
28 摂取許容値（90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）を下回る。

香料構造クラス分類 (ピロール)

YES : → , NO :→



1 <参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Jan. 2011). (未公表) 【2】
- 2 ピロールの概要 (要請者作成資料). 【本体】
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2011). (未公表) 【1】
- 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. 【20】
- 5 Kim E, Shinohara K, Murakami H and Omura H: Pyrrole compounds as food mutagens. *J Fac Agr Kyushu Univ* 1987; 31(3): 279-85 【9】
- 6 Williams GM, Mori H, Hirono I and Nagao M: Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids in the hepatocyte primary culture/DNA-repair test. *Mutat Res* 1980; 79: 1-5 【10】
- 7 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】
- 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. *Mutat Res* 1981; 85: 335-45 【5】
- 9 Riebe M, Westphal K and Fortnagel P: Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco. *Mutat Res* 1982; 101: 39-43【7】
- 10 Aeschbacher HU, Wolleb U, Löliger J, Spadone JC and Liardon R: Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem Toxicol* 1989; 27(4): 227-32 【4】
- 11 Lee H, Bian S and Chen Y: Genotoxicity of 1,3-dithiane and 1,4-dithiane in the CHO/SCE assay and the Salmonella/microsomal test. *Mutat Res* 1994; 321: 213-8 【3】
- 12 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 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, ピロールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (試験番号 G-06-071) (厚生労働省委託試験), 2007a.

【8】

- 1³ (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: ピロールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験) (訂正書番号: G-06-071-No.1), 2009年3月4日. **【8-2】**
- 1⁴ 被験物質ピロールの確認結果 (要請者作成資料) **【22】**
- 1⁵ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrole, 98+%, FCC; product number, W338605-SPEC; lot number, 09026LE), December 2006. **【21】**
- 1⁶ (株)DIMS 医科学研究所, 最終報告書, ピロールのマウスを用いる小核試験, 試験番号: 10109 (厚生労働省委託試験), 2010年3月19日. **【12】**
- 1⁷ (株)DIMS 医科学研究所, ピロールのマウスを用いる小核試験の用量設定試験, 試験番号: 10108 (厚生労働省委託試験), 2010年2月8日. **【12-2】**
- 1⁸ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, ピロール, $\geq 98\%$, FCC; product number, W338605; lot number, S44913), Jul. 2008. **【23】**
- 1⁹ (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 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, ピロールのラットを用いる90日間反復経口投与毒性試験に関する試験 (試験番号 C-06-009) (厚生労働省委託試験), 2007b. **【13】**
- 2⁰ (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書 (表題: ピロールのラットを用いる90日間反復経口投与毒性試験) (訂正書番号: C-06-009-No.1), 2011年1月7日. **【13-2】**
- 2¹ 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; pp.195-233. **【14】**
- 2² Lucas CD, Putnam JM and Hallagan JB (ed.), Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States 1995 poundage and technical effects update survey, Flavor and Extract Manufacturers' Association of the United States, Inc., 1999; pp.3-9, 12-4 and 260. **【24】**
- 2³ 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【15】

参考 : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>

- ^{2 4} Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56【16】
- ^{2 5} ピロールの構造クラス (要請者作成資料) . 【17】
- ^{2 6} Shinohara K, Kong Z, Miwa M, Tsushida T, Kurogi M, Kitamura Y et al.: Effect of mutagens on the viability and some enzymes of a serum-free cultured human histiocytic lymphoma cell line, U-937. *Agric Biol Chem* 1990; 54(2): 373-80【11】
- ^{2 7} Primiano T, Kim S and Novak RF: Differences between rats and rabbits in hepatic cytosolic glutathione *S*-transferase expression in response to nitrogen heterocycle and other inducers. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 64-73【18】
- ^{2 8} Town C, Chang D, Henderson L and Garland WA: Disposition of the human immunodeficiency virus Tat inhibitor, Ro 5-3335, in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 1992; 20(6): 954-7【19】