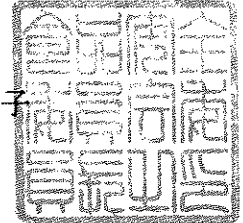




府食第436号
平成22年6月3日

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4月5日付け厚生労働省発食安0405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ロ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。

また、本件に関して行った国民からの御意見・情報の募集において、貴省に関する御意見・情報が別添のとおり寄せられましたのでお伝えします。

記

ピロリジンは、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

ピロリジン

2010年6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	6
(3) げっ歯類を用いる小核試験	6
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	7
III. 食品健康影響評価	7
<別紙：香料構造クラス分類（ピロリジン）>	8
<参照>	9

＜審議の経緯＞

2010年 4月 5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 0405 第 1 号）、関係書類の接受
2010年 4月 8日	第 327 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 4月 20日	第 84 回添加物専門調査会
2010年 4月 28日	第 330 回食品安全委員会（報告）
2010年 4月 28日から	2010年 5月 27日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年 6月 1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 6月 3日	第 334 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）「ピロリジン」（CAS 番号：123-75-1（ピロリジンとして））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、反復投与毒性及び遺伝毒性に関するものである。

添加物（香料）「ピロリジン」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（600,000～10,000,000）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（0.1～2 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）「ピロリジン」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：ピロリジン

英名：Pyrrolidine

CAS 番号：123-75-1（参照 1）

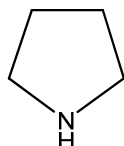
3. 分子式

C₄H₉N（参照 1）

4. 分子量

71.12（参照 1）

5. 構造式（参照 1）



6. 評価要請の経緯

ピロリジンは、ラディッシュ、チーズ、コーヒー、とうもろこし、麦芽、ホップ油等の食品中に存在する成分である（参照 2）。添加物（香料）「ピロリジン」は、欧米において、チューインガム、ソフト・キャンデー類、焼菓子、朝食シリアル類、冷凍乳製品類、清涼飲料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）「ピロリジン」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

5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に添加物（香料）「ピロリジン」（0、

0.25、2.5、25 mg/kg 体重/日) を 90~91 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、高用量群の雌の脾臓について、相対重量の増加並びに髄外造血及び褐色色素の沈着が認められ、うち 1 例には脾臓の腫大及び好中球の浸潤を伴う限局性の壊死がみられたが、試験担当者は、対照群での発生頻度及び程度との差がないこと、脾臓の腫大及び限局性の壊死については 1 例のみで観察されていることから、これらの変化は偶発的なものであるとしている。なお、骨髄において異常は認められておらず、高用量群の雌雄の肝臓において門脈周囲性の肝細胞の脂肪化及び小肉芽腫がみられたものの、対照群での発生頻度及び程度との差は認められていない。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 25 mg/kg 体重/日としている。(参照 4、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 25 mg/kg 体重/日と評価した。

2. 発がん性

ピロリジンについて、「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おらず、ピロリジンそのものの発がん性に関する試験も行われていないが、以下のとおり、*N*-ニトロソピロリジンの発がん性に関する試験において、当該物質の体内での生成を念頭に、ピロリジンと亜硝酸化合物の複合投与群を設定した複数の報告がある。

離乳 Swiss-ICR マウス (各群雌 36 匹) について、ピロリジン 100 mg/L 水溶液と亜硝酸ナトリウム 1,000 mg/L 水溶液の複合投与群を設定し、12 か月間飲水投与したところ、生存率、体重、摂餌量、摂水量、個体あたり腫瘍個数及び個体あたり悪性腫瘍個数において、水道水を投与した対照群との間に有意な差は認められなかったとされている。(参照 8)

8~10 週齢の MRC ラット (各群雌雄各 15 匹) について、ピロリジン 0.025% 水溶液と亜硝酸ナトリウム 0.05% 水溶液の複合投与群を設定し、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、当該動物種に飲用水を投与した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 9)

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. 遺伝毒性

(1) 微生物を用いる復帰突然変異試験

ピロリジンについての、細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.21 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)

ピロリジンについての、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 1 1)

(2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

添加物 (香料) 「ピロリジン」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 0.71 mg/mL (10 mM)) では、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったが、代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な増加が認められたと報告されている。(参照 6、7、1 2)

(3) げっ歯類を用いる小核試験

添加物 (香料) 「ピロリジン」についての、9 週齢の BDF₁ 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 320 mg/kg 体重/日) では、陰性の結果が報告されている。(参照 7、1 3、1 4)

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では代謝活性化系存在下の最高用量で倍数体の有意な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) 「ピロリジン」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

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。

5. 摂取量の推定

添加物 (香料) 「ピロリジン」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 2 µg 及び 0.1 µg である (参照 1、1 5)。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 6)、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ 0.1 から 2 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ロリジンの摂取量は、意図的に添加された本物質の約 515 倍であると推定される (参照 1 5、1 7)。

6. 安全マージンの算出

90~91 日間の反復投与毒性試験における NOAEL 25 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量 (0.1~2 µg/人/日) を体重 50 kg で割ることで算出される推定摂取量 (0.000002~0.00004 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 600,000~10,000,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

ピロリジンは構造クラス II に分類される。健常なヒトの血中から検出されたと

する報告がある。JECFA は、類縁物質における知見を基に、ピロリジンが生体内で酸化による代謝を受けるものと示唆されるとしている。(参照 15、18、19)

食品安全委員会としても、ピロリジンは生体内で酸化による代謝を受けるものと考えた。

8. JECFA における評価

JECFA は、添加物(香料)「ピロリジン」を脂肪族及び芳香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 15)

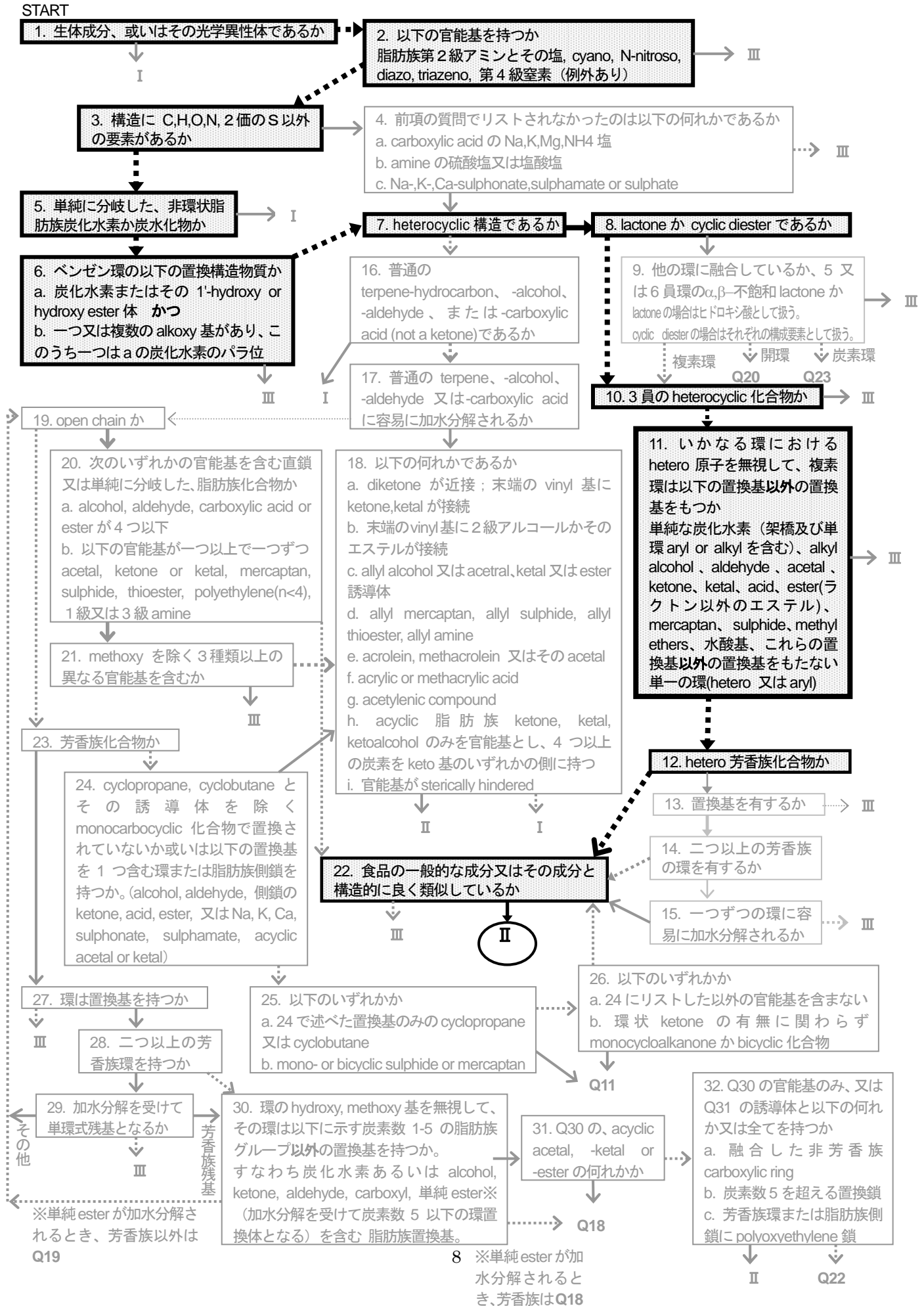
Ⅲ. 食品健康影響評価

添加物(香料)「ピロリジン」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(600,000~10,000,000)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(0.1~2 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)「ピロリジン」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 (ピロリジン)

YES : → , NO :→



<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Apr. 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 Apr. 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 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 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ピロリジンのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 5 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 最終報告書訂正書の提出について, 2010 年 4 月 1 日.
- 6 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrolidine 99+%; product number, W352306-SPEC; lot number, 01830JC).
- 7 被験物質ピロリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 8 Pearson AM, Sleight SD, Cornforth DP and Akoso BT: Effects of *N*-nitrosopyrrolidine, nitrite and pyrrolidine on tumour development in mice as related to ingestion of cured meat. *Meat Science* 1982; 7: 259-68
- 9 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
- 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 (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 17 年度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に係る試験・研究及び調査 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 ピロリジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2006

-
- 1³ (財)食品農医薬品安全性評価センター, 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
 - 1⁴ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrolidine 99+%; product number, W352306-SPEC; lot number, 15307CD).
 - 1⁵ WHO, Food additives series: 56, safety evaluation of certain food additives, aliphatic and aromatic amines and amides (report of 65th JECFA meeting (2005))
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v56je13.pdf>
 - 1⁶ 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
 - 1⁷ Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
 - 1⁸ ピロリジンの構造クラス (要請者作成資料)
 - 1⁹ Ishitoya Y, Baba S and Hashimoto I: Gas-chromatographic separation and identification of aliphatic amines in blood. *Clinica Chimica Acta* 1973; 46: 55-61