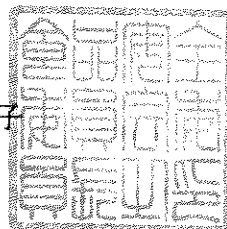




府食第275号
平成23年3月31日

厚生労働大臣
細川 律夫 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23年1月4日付け厚生労働省発食安0104第2号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピロール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

ピロールは、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

ピロール

2011年3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. 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	5
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
III. 食品健康影響評価	8
別紙：香料構造クラス分類（ピロール）	9
参照	10

<審議の経緯>

- 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ついて要請（厚生労働省発食安0104第2号）、関係書類の接受
- 2011年 1月 6日 第361回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 1月18日 第92回添加物専門調査会
- 2011年 2月 3日 第365回食品安全委員会（報告）
- 2011年 2月 3日から 2011年 3月 4日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2011年 3月18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
- 2011年 3月31日 第376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>

(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

<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

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。

食品安全委員会として、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域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。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、添加物（香料）「ピロール」は構造クラスⅢに分類され、その安全マージン（20,000～200,000）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を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.01～0.1 µg/人/日）が構造クラスⅢの摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「ピロール」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：ピロール

英名：Pyrrole

CAS 番号：109-97-7（参照 1）

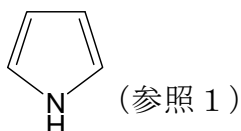
3. 分子式

分子式：C₄H₅N（参照 2）

4. 分子量

分子量：67.09（参照 1）

5. 構造式



6. 評価要請の経緯

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、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、風味の向上等の目的で添加されている（参照 1、2）。

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、厚生労働省において添加物（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されたものである。

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、資料の整理が行われている。（参照 4）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) DNA 損傷を指標とする試験

① DNA 修復試験

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

② DNA 損傷を指標とするその他の試験

Williams ら (1980) の報告によれば、ピロールについての Fischer ラ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) 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 修復を誘発しなかったとされている。(参照 6)

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 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)

(2) 遺伝子突然変異を指標とする試験

① 微生物を用いる復帰突然変異試験

Florin ら (1980) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 2 mg/plate (0.03 mmol/plate) (TA98 のみ)、0.2 mg/plate (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いる。(参照 7)

Ho ら (1981) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 0.50 mg/plate) 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。(参照 8)

Riebe ら (1982) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (プ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)

Aeschbacher ら (1989) の報告によれば、ピロールについての細菌 (*S. typhimurium* TA98、TA100 及び TA102) を用いた復帰突然変異試験 (最高用量 94 mg/plate (1.4 mmol/plate)) 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ている。(参照 10)

② 遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

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

(3) 染色体異常を指標とする試験

① 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報告 (2007a) によれば、添加物 (香料) 「ピロール」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（観察対象とした最高用量：短時間処理代謝活性化系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弱い陽性であったとされている。（参照 1 1、1 2、1 3、1 4）

② げっ歯類を用いる小核試験

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」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）が実施されており、陰性であったとされている。（参照 1 3、1 5、1 6、1 7）

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が報告されているが、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*in vitro*染色体異常試験で弱い陽性の結果が報告されているが、最大耐量まで実施された*in 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、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

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ったとされている。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いる。尿検査においては、3 mg/kg体重/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、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、13、14、18、19)

食品安全委員会としても、本試験における NOAEL を、雄で 0.3 mg/kg 体重/日、雌で 0.03 mg/kg 体重/日と評価した。

3. 発がん性

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)

4. その他

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) 「ピロール」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 0.01 μ g 及び 0.1 μ g である (参照 2、20、21)。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 (参照 22) ことから、我が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ルの年間摂取量 (2,314.7 kg/総人口/年) (参照 23) は、1995 年の添加物 (香料)「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。

6. 安全マージンの算出

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、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れる推定摂取量 (0.0000002~0.000002 mg/kg 体重/日) とを比較し、安全マージン 20,000~200,000 が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

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 (参照 2、20、24)。Shinohara ら (1990) の報告によれば、U-937 (ヒト組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、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が上昇したとされている (参照 25)。また、Primiano ら (1993) の報告によれば、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

ト肝臓において、グルタチオン *S*-トランスフェラーゼの活性及び発現が上昇したとされている（参照 26）。

8. JECFA における評価

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（1,800 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に懸念をもたらすものではないとしている（参照 20）。なお、評価要請者は、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としている（参照 2）。

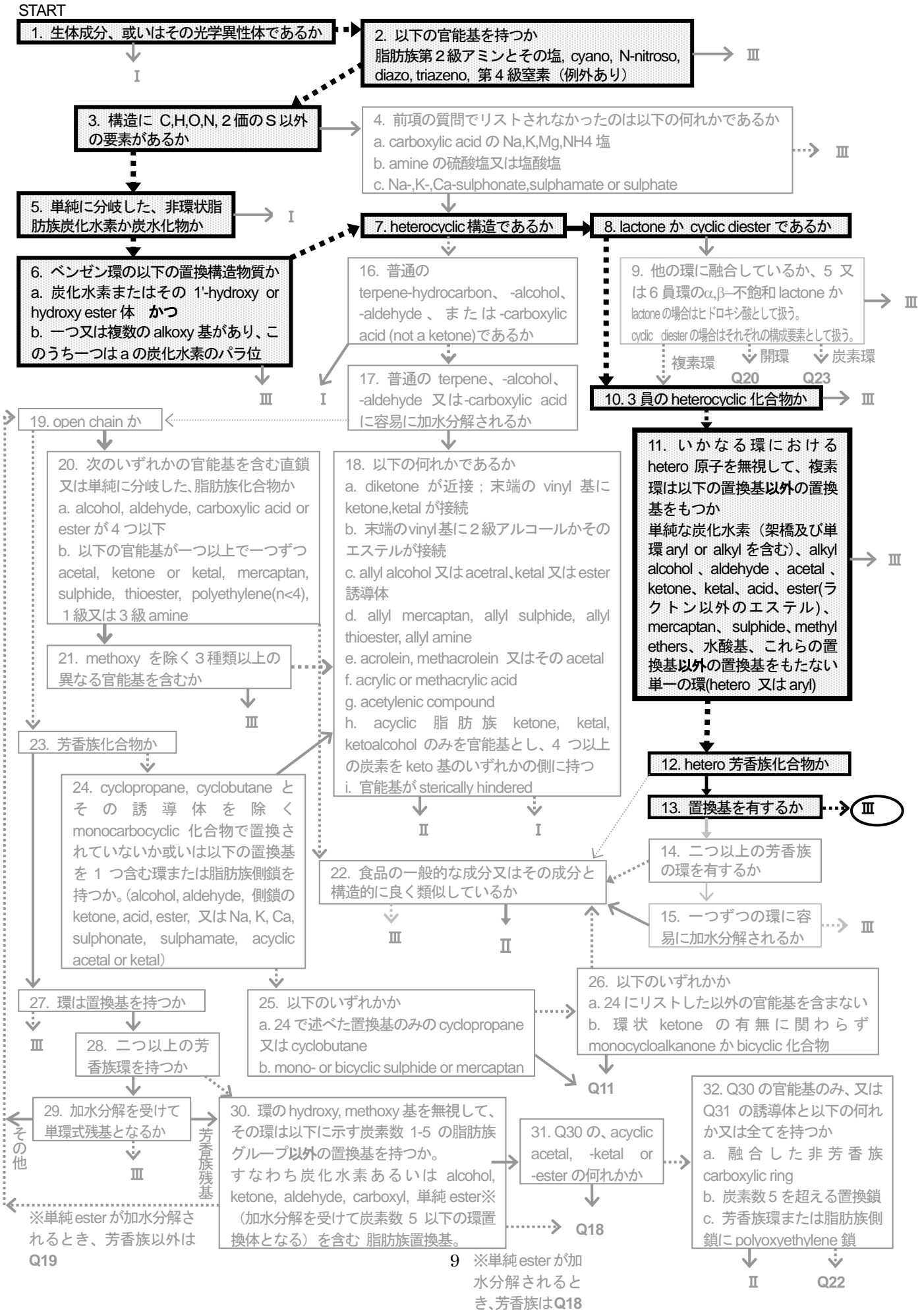
III. 食品健康影響評価

食品安全委員会として、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、添加物（香料）「ピロール」は構造クラス III に分類され、その安全マージン（20,000～200,000）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 を上回り、かつ、想定される推定摂取量（0.01～0.1 µg/人/日）が構造クラス III の摂取許容値（90 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「ピロール」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 (ピロール)

YES : → , NO :→



<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 ピロールの概要 (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 12.2, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Naturwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Jan. 2011). (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 Kim E, Shinohara K, Murakami H and Omura H: Pyrrole compounds as food mutagens. *J Fac Agr Kyushu Univ* 1987; 31(3): 279-85
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 11 (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.
- 12 (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.

-
- 1³ 被験物質ピロールの確認結果（要請者作成資料）
 - 1⁴ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, pyrrole, 98+%, FCC; product number, W338605-SPEC; lot number, 09026LE), December 2006.
 - 1⁵ (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.
 - 1⁶ (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.
 - 1⁷ Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, ピロール, $\geq 98\%$, FCC; product number, W338605; lot number, S44913), Jul. 2008.
 - 1⁸ (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.
 - 1⁹ (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.
 - 2⁰ 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.
 - 2¹ 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.
 - 2² 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
参考: <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do>
 - 2³ Stofberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. Perfumer & Flavorist 1987; 12(4): 27-56

²⁴ ピロールの構造クラス (要請者作成資料) .

²⁵ 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

²⁶ Primiano T, Gandy J, York JL and Novak RF: Enhanced glutathione
S-transferase 7-7 expression in rat hepatic cytosol following treatment with
pyrrole. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 190(3): 1136-42