

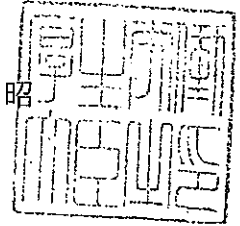


厚生労働省発食安0609第2号

平成 2 2 年 6 月 9 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

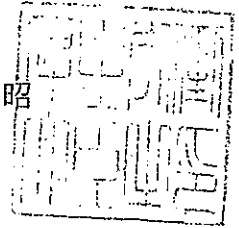
1. ピロリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

²⁶ Wang D, Gorrod JW and Beckett AH: Biological *N*-oxidation of piperidine *in vitro*. *Acta Pharmacologica Sinica* 1989; 10(3): 252-6

厚生労働省発食安0609第2号
平成22年6月9日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻 昭



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. ピロリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成22年9月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成22年6月9日付け厚生労働省発食安0609第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. ピロリジンの添加物としての指定の可否について
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

ピロリジンの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、国際汎用添加物として指定の検討を進めている当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

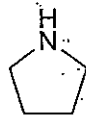
1. 品目名：ピロリジン

Pyrrolidine

[CAS 番号：123-75-1]

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C₄H₉N 71.12

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

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。欧米では、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、清涼飲料等の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。

5. 食品安全委員会における評価結果

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年4月5日付け厚生労働省発食安0405第1号により食品安全委員会あて意見を求めたピロリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年4月20日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成22年6月3日付け府食第436号で通知されている。

評価結果：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。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

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 μ g及び0.1 μ gである。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、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ0.1から2 μ g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。

7. 新規指定について

ピロリジンを食品衛生法第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり使用基準と成分規格を定めることが適当である。

（使用基準案）

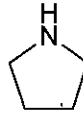
香料として使用される場合に限定して食品健康影響評価が行われたことから、使用基準は「着香の目的以外に使用してはならない。」とすることが適当である。

（成分規格案）

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格等との対比表は別紙3のとおり。）

ピロリジン (案)

Pyrrolidine



C₄H₉N

分子量 71.12

Pyrrolidine [123-75-1]

含 量 本品は、ピロリジン (C₄H₉N) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

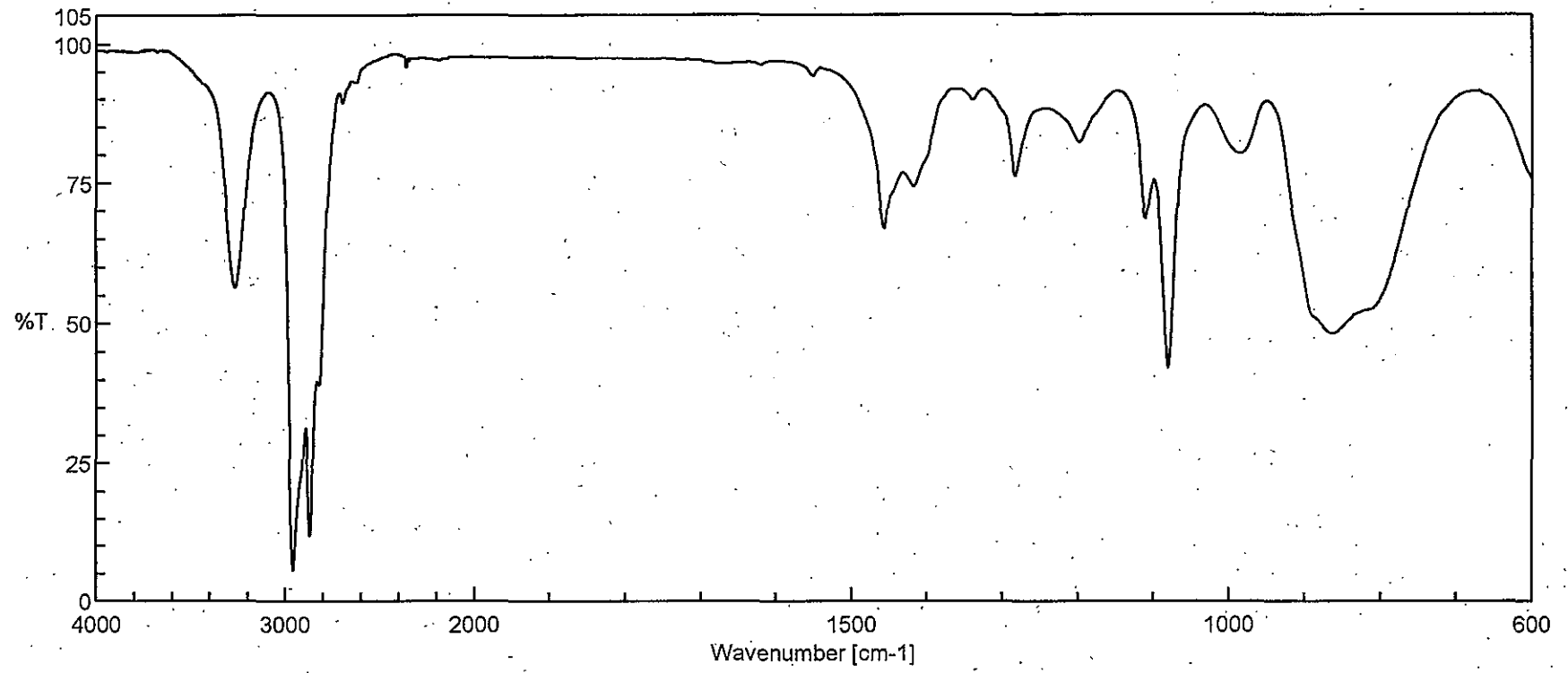
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.446$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.853 \sim 0.863$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25~1 μ m の厚さで被覆したものを使用する。

ピロリジン

参照赤外吸収スペクトル



ピロリジンに係る成分規格等の設定根拠

含量

JECFA は「95%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「95.0%以上」とした。なお、市販品5社6製品を9機関で分析した結果、99.1~100.0%、平均99.7%であった。

性状

JECFA は「無色の液体；鋭いアミン様臭気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無色透明な液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA ではピロリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)と赤外吸収スペクトル測定法(IR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)でピロリジンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

- (1) 屈折率 JECFA は「1.440~1.446 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.440 \sim 1.446$ 」を採用した。
- (2) 比重 JECFA は「0.847~0.853 (25℃/25℃)」としている。市販品5社6製品を9機関で分析した結果、0.857~0.859、平均0.858 (25℃/25℃)であった。また、試薬会社の規格値はアルドリッチでは密度 0.852 g/mL at 25 °C (比重 0.855 (25℃/25℃))であった。これらのことより JECFA 規格は誤りの可能性があると思われる。現在、IOFI は香料規格全体を見直す計画を立てており、その結果を JECFA にも提言する予定である。今後、JECFA 規格が修正された場合には我が国の規格の見直しを検討するが、現時点においては、本規格案は流通実態及び規格含量が95.0%であることを考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.853 \sim 0.863$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいても GC 装置が広く普及しており、測定機器を含めた測定環境に実務上問題は無いことから本規格案でも GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃未満(87~89℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグ

ラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、高極性のポリエチレングリコールを固定相とするカラムではテーリングが著しいため、無極性のジメチルポリシロキサンを固定相とするカラムを使用することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

溶解性

JECFA は、「溶解性：水、油脂に溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

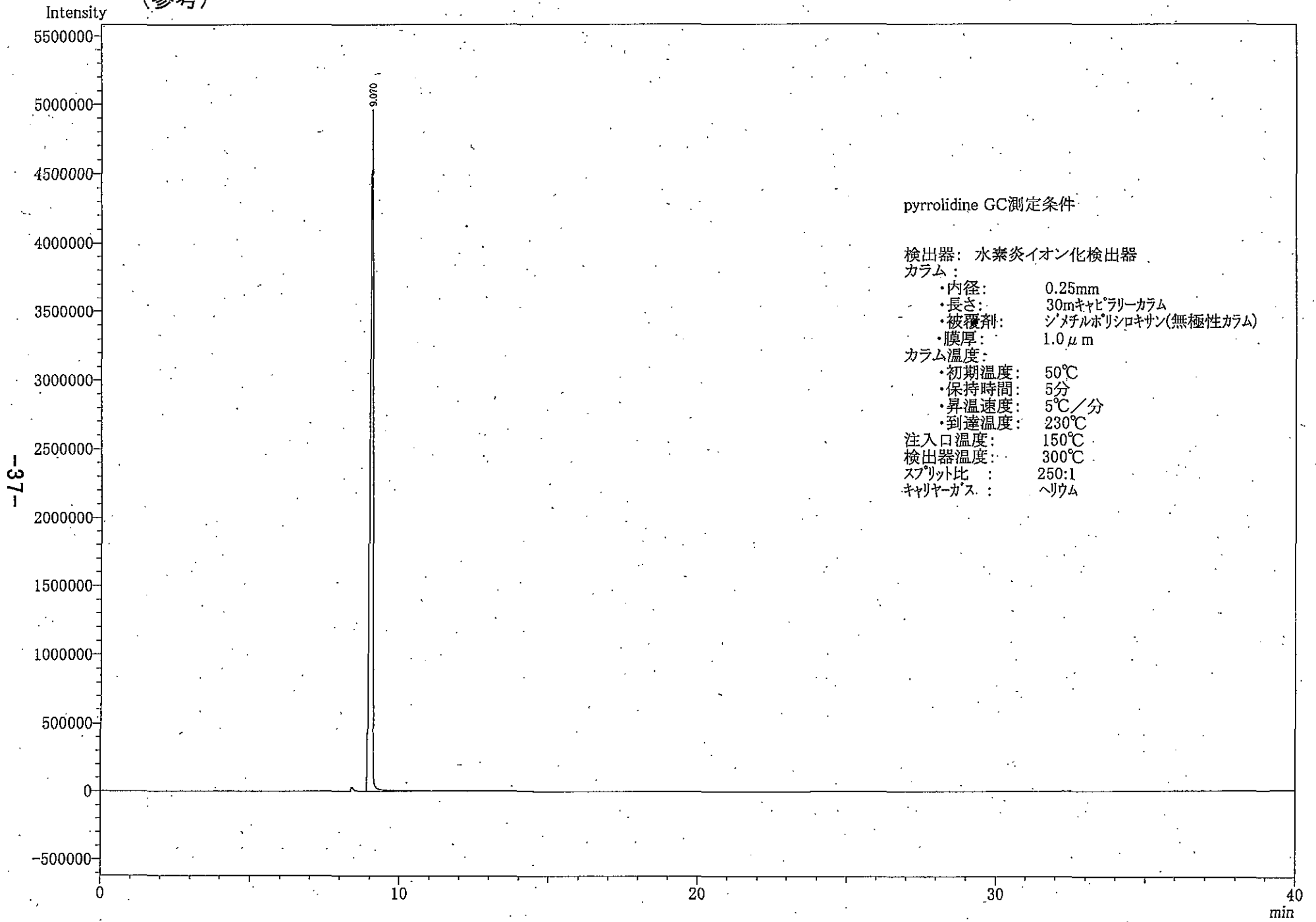
沸点

沸点の規格を JECFA は「87~89℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。

香料「ピロリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		95.0%以上	95%以上
性状		本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。	無色の液体;鋭いアミン様臭気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR、IR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.440~1.446(20°C)	1.440~1.446(20°C)
	比重	0.853~0.863(25/25°C)	0.847~0.853(25/25°C)
溶解性		(設定せず)	水、油脂、アルコールに溶ける。
沸点		(設定せず)	87~89°C
定量法		GC法(2)、無極性カラム	GC法

(参考)



pyrrolidine GC測定条件

検出器: 水素炎イオン化検出器

カラム:

- 内径: 0.25mm
- 長さ: 30mキャピラリーカラム
- 被覆剤: シメチルポリシロキサン(無極性カラム)
- 膜厚: 1.0 μ m

カラム温度:

- 初期温度: 50 $^{\circ}$ C
- 保持時間: 5分
- 昇温速度: 5 $^{\circ}$ C/分
- 到達温度: 230 $^{\circ}$ C

注入口温度: 150 $^{\circ}$ C

検出器温度: 300 $^{\circ}$ C

スプリット比: 250:1

キャリアガス: ヘリウム

-37-

(参考)

これまでの経緯

平成22年4月5日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成22年4月8日	第327回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成22年4月20日	第84回食品安全委員会添加物専門調査会
平成22年4月28日 ～平成22年5月27日	第回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成22年6月14日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年6月23日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター専門参事
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター 病理部第三室長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第二室長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山崎 壮	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第二室長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
若林 敬二※	静岡県立大学食品栄養科学部客員教授

※部会長

答申（案）

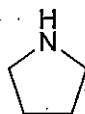
1. ピロリジンについては、添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。
2. ピロリジンの添加物としての使用基準及び成分規格については、以下のとおり設定することが適当である。

使用基準

着香の目的以外に使用してはならない。

成分規格

ピロリジン
Pyrrolidine



C_4H_9N

分子量 71.12

Pyrrolidine [123-75-1]

含 量 本品は、ピロリジン (C_4H_9N) 95.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無色透明な液体で、特有のにおいがある。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

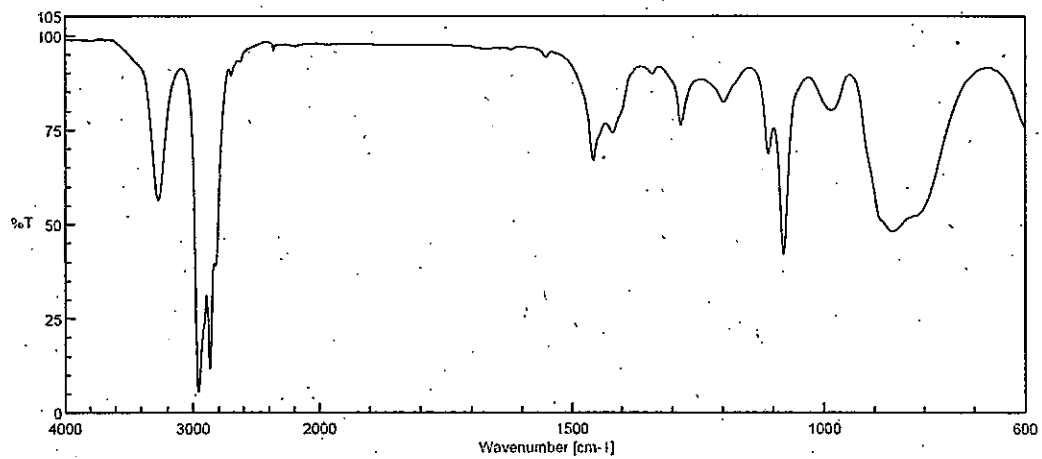
純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{25} = 1.440 \sim 1.446$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.853 \sim 0.863$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(2)により定量する。ただし、カラムは、内径 0.25~0.53mm、長さ 30~60m のケイ酸ガラス製の細管に、ガスクロマトグラフィー用ジメチルポリシロキサンを 0.25~1 μm の厚さで被覆したものを使用する。

参照赤外吸収スペクトル

ピロリジン



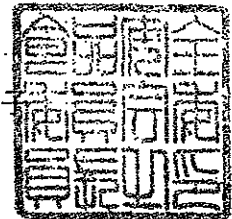


府食第436号
平成22年6月3日

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)

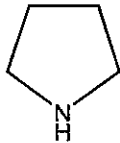
3. 分子式

C_4H_9N (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 μ mol/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/TU (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 :→

START

1. 生体成分、或いはその光学異性体であるか

I

2. 以下の官能基を持つか
脂肪族第2級アミンとその塩, cyano, N-nitroso, diazo, triazeno, 第4級窒素 (例外あり)

III

3. 構造に C,H,O,N, 2個のS以外の要素があるか

4. 前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか
a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH4 塩
b. amine の硫酸塩又は塩酸塩
c. Na-K-Ca-sulphonate, sulphamate or sulphate

III

5. 単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素が炭水化物か

I

7. heterocyclic 構造であるか

8. lactone か cyclic diester であるか

6. ベンゼン環の以下の置換構造物質か
a. 炭化水素またはその 1-hydroxy or hydroxy ester 体, かつ
b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素のパラ位

III

16. 普通の terpene-hydrocarbon, -alcohol, -aldehyde, または -carboxylic acid (not a ketone) であるか

9. 他の環に融合しているか、5 又は 6 員環の α,β -不飽和 lactone か lactone の場合はヒドロキノンとして扱う。 cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う。

III

19. open chain か

17. 普通の terpene, -alcohol, -aldehyde 又は -carboxylic acid に容易に加水分解されるか

10. 3 員の heterocyclic 化合物か

III

20. 次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か
a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下
b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1級又は3級 amine

18. 以下の何れかであるか
a. diketone が近接: 末端の vinyl 基に ketone, ketal が接続
b. 末端の vinyl 基に 2 級アルコールかそのエステルが接続
c. allyl alcohol 又は acetal, ketal 又は ester 誘導体
d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine
e. acrolein, methacrolein 又はその acetal
f. acrylic or methacrylic acid
g. acetylenic compound
h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketalcohol のみを官能基とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ
i. 官能基が sterically hindered

11. いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか
単純な炭化水素 (架橋及び単環 aryl or alkyl を含む), alkyl alcohol, aldehyde, acetal, ketone, ketal, acid, ester (ラクトン以外のエステル), mercaptan, sulphide, methyl ethers, 水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環 (hetero 又は aryl)

III

21. methoxy を除く 3 種類以上の異なる官能基を含むか

III

23. 芳香族化合物か

24. cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)

22. 食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか

II

12. hetero 芳香族化合物か

13. 置換基を有するか

III

14. 二つ以上の芳香族の環を有するか

15. 一つずつの環に容易に加水分解されるか

III

27. 環は置換基を持つか

III

25. 以下のいずれか
a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane
b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan

26. 以下のいずれか
a. 24 にリストした以外の官能基を含まない
b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物

Q11

28. 二つ以上の芳香族環を持つか

III

29. 加水分解を受けて単環式炭素となるか

III

30. 環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか。すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester※ (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる) を含む 脂肪族置換基。

31. Q30 の, acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか

Q18

32. Q30 の官能基のみ、又は Q31 の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか
a. 融合した非芳香族 carboxylic ring
b. 炭素数 5 を超える置換鎖
c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖

II

Q22

※単純 ester が加水分解されると、芳香族以外は Q19

※単純 ester が加水分解されると、芳香族は Q18

<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