

(案)

香料に関する食品健康影響評価指針

2016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 |
| 第1章 総則 | 3 |
| 第1. 背景 | 3 |
| 第2. 定義 | 5 |
| 第3. 目的 | 9 |
| 第4. 香料の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方 | 9 |
| 1 評価の流れ | 9 |
| 2 遺伝毒性 | 9 |
| 3 一般毒性 | 10 |
| 4 摂取量の推定 | 11 |
| 5 その他 | 11 |
| 第2章 評価及び必要な資料の考え方（各論） | 11 |
| 第1 評価対象品目の概要 | 11 |
| 第2 遺伝毒性 | 11 |
| 1 評価の考え方 | 12 |
| 2 遺伝毒性評価の各ステップの説明 | 13 |
| 3 評価に必要な資料の考え方 | 17 |
| 第3 一般毒性 | 18 |
| 1 評価の考え方 | 18 |
| 2 一般毒性評価の各ステップの説明 | 21 |
| 3 評価に必要な資料の考え方 | 26 |
| 第4 一日摂取量の推計 | 26 |
| 1 評価の考え方 | 27 |
| 2 評価に必要な資料の考え方 | 27 |
| <別紙1：略称> | 28 |
| <別紙2：類縁化合物グループ> | 29 |
| <別紙3：警告構造> | 42 |
| <別紙4：構造クラス分類のための質問項目の概要> | 44 |
| <別紙5：構造クラスの分類について> | 53 |
| <別紙6：構造クラスごとの摂取許容値の根拠> | 54 |
| <参照> | 56 |

1 <審議の経緯>

2 2015年12月7日 第150回添加物専門調査会

3 2016年1月25日 第151回添加物専門調査会

4

5 <食品安全委員会委員名簿>

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)

山添 康 (委員長代理)

熊谷 進

吉田 緑

石井 克枝

堀口 逸子

村田 容常

6

7 <食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2015年10月1日から)

梅村 隆志 (座長)

頭金 正博 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

宇佐見 誠

久保田 紀久枝

佐藤 恭子

祖父江 友孝

高須 伸二

高橋 智

塚本 徹哉

戸塚 ゆ加里

中江 大

西 信雄

北條 仁

松井 徹

森田 明美

山田 雅巳

<参考人>

山崎 壮

【第 150 回と同様です】

事務局より：

これまで、香料の評価については、JECFA で国際的に安全性が確認され、かつ米国及び欧州連合（EU）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香料（以下「国際汎用香料」という。）について、平成 15 年に公表された「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）」に基づいて評価が行われ、これまでに 54 品目をご審議いただきました。

平成 26 年度食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究」（主任研究者：山崎壮 実践女子大学教授）が実施され、その研究成果として、香料評価の新指針案報告書（以下「山崎班報告書」という。）が取りまとめられました。

山崎班報告書では、

- ・評価対象の香料そのものだけでなく、その類縁化合物のデータを用いた毒性評価を行うこと
 - ・香料のクラス分類を実施し、クラスごとに設定された許容ばく露閾値と評価対象の香料の推定摂取量とを比較する TTC の考え方を採用すること
- などを新評価指針の基本的な考えとしております。

本年 7 月に行われた第 144 回調査会では、山崎先生をお招きして、調査会にて、研究成果を踏まえた検討が行われました。

本指針案は、山崎班報告書の考え方を元にしたものです。

1

石井専門委員、高橋専門委員、北條専門委員：

本案で問題ありません。

2

3 第 1 章 総則

4 第 1. 背景

【第 150 回と同様です】

事務局より：

背景は、「添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）」を基に、一部修正・追記したものです。

5

事務局より：

以降、参考文献を追記しました。文末脚注は変更履歴付ではなく反映しておりま

す。

1
2 食品安全委員会は、食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項（平
3 成 16 年 1 月 16 日閣議決定）において、食品健康影響評価に関するガイドライン
4 の作成に努めることとなっており、既に、「遺伝子組換え食品（種子植物）の安
5 全性評価基準（平成 16 年 1 月 29 日）」、「普通肥料の公定規格に関する食品健
6 康影響評価の考え方（平成 16 年 3 月 18 日）」、「遺伝子組換え微生物を利用し
7 て製造された添加物の安全性評価基準（平成 16 年 3 月 25 日）」、「遺伝子組換
8 え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方（平成 16 年 5 月 6 日）」、「家畜
9 等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評
10 価指針（平成 16 年 9 月 30 日）」、「遺伝子組換え食品（微生物）の安全性評価
11 基準（平成 20 年 6 月 26 日）」及び「添加物に関する食品健康影響評価指針（平
12 成 22 年 5 月 27 日）」を策定した。

13 食品健康影響評価に関するガイドラインは、食品健康影響評価の科学的妥当性
14 ・公平性の確保のため、また、国内外に評価の透明性を確保しながら、申請者等
15 に対して必要なデータの明確化を図るためにも、必要性が高いものと考えられる。

16 これまで、国際汎用香料の評価に当たっては、「国際的に汎用されている香料
17 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）」
18 （以下「旧指針」という。）[（参照 1）](#)に基づき、行われてきたところである。

19 **【本段落は今回の評価書から新たに記載】**

20 食品健康影響評価にあたっては、人への影響を重視することはもちろんである
21 が、人への安全性を確保しつつも、科学上の利用の目的を達することができる範
22 囲において、毒性試験等に供される動物の適切な利用に配慮することが国際的に
23 求められているところである。 **【本段落は今回の評価書から新たに記載】**

24 今般、食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「香料化合物のリ
25 スク評価手法に関する調査研究」（主任研究者：山崎壮 実践女子大学教授）が
26 実施され、研究成果として、これまでの国際汎用香料の食品健康影響評価結果や
27 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）¹及び欧州食品安全機関
28 （EFSA）[における香料の安全性評価の考え方（参照 2、3、4）](#)をもとに、香
29 料化合物評価手法の新指針案が取りまとめられた。[（参照 5）](#) **【本段落は今回の
30 評価書から新たに記載】**

31 食品安全委員会では、山崎班の研究成果をもとに、あらたに、香料に関する食
32 品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後~~は、~~[の香料に関する食品健康
33 影響評価については、](#)本指針に基づき[評価を行うこととする。](#) **【本段落は今回の
34 評価書から新たに記載】**

35 なお、本指針については、国際的な評価基準の動向、国内外の科学的知見等を
36 勘案し、必要があると認めるときは、本指針の規定について検討を行い、その結

¹ 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

1 果に基づいて所要の改訂を行う こととする。

2 第2. 定義

3 1 香料

4 5 添加物 (食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 4 条第 2 項に規定する
6 食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、
7 混和、浸潤その他の方法によって使用する物。) のうちであって、食品の着香の
8 目的に使用 されずるもの。

9 2 Maximized Survey-Derived Intake (MSDI) 法

10 11 香料の年間生産量を人口の 10%及び補正係数で割ることによる推計法であ
12 る。ある地域で1年間に使用された香料は、その地域の10%の人口が均等に消
13 費したと仮定している。Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法ともいう。

14 **【これまでの香料の評価書より】**

15 16 3 定量的構造活性相関 ((quantitative) structure-activity relationship ((Q) 17 SAR))

中江専門委員：

構造活性相関試験法について言及される多くの場合には、定量的でない方法も含めるために、(定量的)構造活性相関、(quantitative) structure-activity relationship, (Q)SAR のように「定量的」を括弧内に入れて記載されています。それにもかかわらず本評価書案であえてそうしなかったのは、定量的でない構造活性相関試験法について、参考資料としても、将来あり得る見直し時点においても、そもそも考慮の対象としないと理解してよろしいでしょうか。

山田専門委員：

QSAR は【食品安全委員会 用語集 (第5版)】で、定義されている語なのでそのまま使われているものと推察いたします。

通常「キューサー」=構造活性相関 という意味で使うことが多いです。おそらく、発音したときにサーでは何のことかわからないからと思います。英語とて同じでしょう。SAR と略されるものはほかにもありそうです。

中江先生は、定量的でない方法が多いと言われていますが、実際、ほとんどのソフトウェアはアラートがあるかないかを判断するシステムであるため、定性的な判断であり、定量性はありません。ないものがほとんどです。

したがって、QSAR の意味を中江先生のように厳密にとらえると、使用を想定

しているソフトが使えないことになるというのは、そのとおりです。

記載については、「定量的」に関する表現を削除し、参考文献も削除しました。

1

中江専門委員：

一般論として「（(Q) SAR）」という記載がよく使われているので、本指針案でも「（(Q) SAR）」とするべきです。

広く用いられている表現を使うべきと考えます。

2

3 物質の構造や性質と、~~その~~生物学的な活性との間に成り立つ量的関係。これ
4 により構造的に類似した化合物の作用や毒性について予測する。~~【食品安全委~~
5 ~~員会用語集（第5版）】~~

6

7 4 Single Portion Exposure Technique (SPET) 法

佐藤専門委員：

本案で問題ありません。

なお、参考まで、FAS60 の p268 introduction には下記のように記載されておりました。

The single portion exposure technique (SPET) was developed at the sixty-seventh meeting of the Committee (Annex 1, reference 184) to account for presumed consumer patterns of behaviour with respect to food consumption and the possible uneven distribution of dietary exposure for consumers of foods containing flavouring agents. The SPET provides an estimate of the dietary exposure for an individual who consumes a specific food product containing the flavouring agent every day. The SPET combines an average (or usual) added use level with a standard portion size for a food category. Among all the food categories with a reported use level, the dietary exposure from the single food category leading to the highest dietary exposure from one portion is taken as the SPET estimate. The standard portion does not reflect high food consumption amounts reported in national dietary surveys.

和訳です。

The single portion exposure technique (SPET) は、食品摂取に関する消費者の予測行動パターンと消費者間での香料含有食品の摂取量の不均一な分布を考慮に入れるため、本会議の第 67 回会合で開発された計算法である(付録 1、参考資料 184)。

SPET では、特定の香料含有食品を毎日消費する個人の摂取量を推定する。SPET は、平均（又は一般）添加率と食品分類の標準一食分量を組み合わせる。使用率の報告されているすべての食品分類のなかから、一食分による摂取量が最も高い1分類による摂取量を SPET 推定値として採用する。標準一食分量は国内食事調査で報告されている高い食品消費量を反映するものではない。

ある香料を含む食品を1品のみ毎日1食分食べると考えて想定された摂取量の推計法である。コーデックス食品添加物一般基準（GSFA）の食品分類ごとに、食品摂取量と香料の添加率を掛け合わせ、その中で最も高い値を採用する推定法である。ある香料を含む食品を1品のみ毎日食べると考えて想定された推計法である。のうち、ある香料を添加される可能性があるすべての食品分類を特定し、その各々の食品分類へ群の香料の標準添加率をその食品分類の portion size（単一食品の標準的な1食分の喫食量）に掛け合わせ、その中で香料の標準添加率を乗じて食品分類ごとの1日当たりの香料の摂取量と考えると計算する。このうちそして、単一の食品分類からの「標準的」摂取量が最も高い値を多くなる食品分類の摂取量として採用する推計値とする。（参照 6）

5 Threshold of Toxicological Concern (TTC)

許容ばく露閾値／摂取許容値 (threshold of concern, human exposure threshold)

事務局より：

○「TTC」と「摂取許容値」の定義については、まとめて一つの項目といたしました。

○前回の調査会資料では「許容ばく露閾値」を表す表記が統一されておりました。

これまで評価いただいた、54品目の香料の評価書では「許容ばく露閾値」を表す用語として、「摂取許容値」が使われておりました。

中江先生のご意見を踏まえまして、「許容ばく露閾値／摂取許容値」と並記して記載しております。

○食品安全委員会用語集では、TTCの説明として、

「食品等に微量に含まれる物質について、あるばく露量以下ではヒトの健康への悪影響を引き起こす確率が極めて低く、閾値を設定できるという考え方に基づいて、類縁物質の値から、明らかな健康被害の懸念はないとされるばく露量を求める手法及びその値。動物実験等によって、毒性データを得ることが困難で、摂取量（又はばく露量）が微量な化学物質の評価において近年用いられている。」

とされております。

今回、TTC の考え方に基づき、許容ばく露閾値／摂取許容値が導かれることを本指針上で明確にするため、本指針にあつては、TTC の説明の部分から、下線部の「及びその値」を削除しております。

また、「手法」を「方法」に変更しております。

摂取許容値の説明は、Munro (1996)、FAS35 などにも記載がございます。例えば、FAS 35 p433 においては、以下のとおり記載されています。

The concept of specifying human exposure thresholds relies on principles that permit specifying the daily intake of a substance which can be considered, for practical purposes, as presenting no toxicological risks (and thus of no health or safety risk to consumers) even in the absence of specific toxicological data on the substance.

1

中江専門委員：

「摂取許容値」という用語の使用自体に強く反対するわけではありませんが、その場合には「閾値, threshold」という概念が読み取れなくなります。このことについては調査会で議論したいと考えます。

2

TTC は、食品等に微量に含まれる物質について、あるばく露量以下ではヒトの健康への悪影響を引き起こす確率が極めて低く、閾値を設定できるという考え方に基づいて、類縁物質の値から、明らかな健康被害の懸念はないとされるばく露量を求める方法である。動物実験等によって、毒性データを得ることが困難で、摂取量（又はばく露量）が微量な化学物質の評価において近年用いられている。

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

TTC の考え方に基づき、導かれたばく露量の値を許容ばく露閾値／摂取許容値とし、JECFA 等においては、香料の評価の際に参照されている当該化学物質を香料として使用する限りにおいて安全性に懸念がないと考えられる摂取量を指し、構造クラスごとに設定されている。本指針では、一般毒性の評価の際に参照し、香料についての摂取許容値として取扱う。（参照 3、7）化学物質について、あるばく露量以下ではヒトの健康への悪影響を引き起こす確率が極めて低く、包括的な閾値を設定できるという考え方に基づき設定される値。毒性データが不十分で摂取量（又はばく露量）が微量な化学物質の評価において近年用いられている考え方である。【食品安全委員会用語集（第5版）】

6 警告構造

毒性等のある性質に関連した、分子の官能基や部分構造。実験動物を用いた試験をせずに、化学物質が、有害作用を引き起こすかどうかについて推定するた

1 めに用いられる。

2 本指針では、JECFA 等において香料の評価の際に参照されている、遺伝毒性
3 に係る structural alerts 又は alerting structures の一覧（別紙 3）を指し、本
4 指針では、遺伝毒性の評価の際に参照する。

7 第 3. 目的

8 本指針は、香料について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 10 条によ
9 り人の健康を損なうおそれのない添加物として定める場合及び同法第 11 条第 1
10 項により規格基準を定める場合並びに食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）
11 第 24 条第 3 項により食品の安全性の確保に関する施策を策定する場合の食品健
12 康影響評価に必要とされる資料の範囲及び評価の指針を定めることを目的とす
13 る。

15 第 4. 香料の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方

16 1 評価の流れ

17 まず、評価対象となる香料（以下「評価対象香料」という。）の遺伝毒性の評
18 価を行い、遺伝毒性の懸念がないと判断しされた場合には、次に、摂取量推計
19 を踏まえた、一般毒性の評価を行うものとする。

21 2 遺伝毒性

22 遺伝毒性の評価は、評価対象香料の試験結果が得られない場合であっても、
23 構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果を
24 参照した評価を可能とする。類縁化合物として妥当かどうかの判断には、別紙
25 2に記載のある類縁化合物グループの区分を参照することとし、類縁化合物グ
26 ループの区分は、必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする。

27 なお、評価対象香料及び類縁化合物についての QSAR (Q) SAR システムに
28 よる Ames 試験結果の予測に関する資料は、構造アラートの確認情報は当面、
29 参考情報資料として取り扱うものとするが取扱うが、今後、食品安全委員会に
30 において、QSAR (Q) SARを用いた評価の考え方等が確立し次第、必要に応じ、
31 取扱いを見直すものとする。

32 また、評価対象香料及び類縁化合物についての JECFA 等が採用する警告構
33 造（別紙 3）の有無に関する資料は、当面、参考資料として取扱う。警告構造
34 は必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直す。

35 山田専門委員：

警告構造の確認ですが、類縁化合物の試験結果があれば、当然それを優先するべきですので、警告構造の確認結果は参考資料の扱いとするものと考えます。

事務局より：

警告構造の取扱いに関する記載につきましては、山田専門委員から、参考情報として取り扱うとのご意見をいただきましたので、同じく参考扱いとされた(Q) SARと同様に、「基本的な考え方」の項目へ記載を移動しております。

3 一般毒性

一般毒性の評価は、~~JECFAの判断樹をもとにした考え方による評価を行う。~~
~~具体的には、~~評価対象香料について構造クラス分類を行い、TTCの考え方に基づき、構造クラスごとに設定された~~許容ばく露閾値摂取許容値~~と評価対象香料の推定摂取量とを比較し、評価対象香料の推定摂取量が~~許容ばく露閾値摂取許容値~~を下回った場合、評価対象香料の安全性に懸念はないと判断するものとする。(参照2)

なお、評価対象香料の推定摂取量が~~許容ばく露閾値摂取許容値~~を上回った場合には反復投与毒性試験等から得られたNOAELと推定摂取量とを比較し、十分なマージンがあるか確認するものとする。

~~なお、代謝産物の予測では、実験動物による実験データに基づく評価が基本であるものとし、ヒトの代謝物予測ソフトウェアを用いて調査した結果に基づく知見は、参考情報資料として取り扱うものとする。~~

事務局より：

「代謝物」と「代謝産物」という用語に使い分けはありますか。どちらかに統一した方がよろしいのでしょうか。ご検討よろしくお願い申し上げます。

頭金専門委員：

「代謝物」と「代謝産物」という用語は同じ意味で用いています。「代謝物」で統一して良いと思います。

中江専門委員：

「代謝物」と「代謝産物」の両者は同じ意味であり、使い分けされている場合でも、それは当該行為者の恣意による使い分けに過ぎず、科学的に根拠がある「一般的な」使い分けの基準があるとは思えません。つまり、どちらでもいいです。ただし、評価書のような性質の文書で両者を併用すると、あたかも一定の基準で使い分けられているように見え、しかもその基準が示されないために読者が混乱するので、統一は必要です。

私的にはどちらでもいいと思いますので、前例などにしたがっていただければ、と

思います。

伊藤専門委員：

「代謝物」と「代謝産物」につきましては、同じ意味で使われていると思いますので、どちらかに統一していただくことでよろしいのではないのでしょうか。

4 摂取量の推定

摂取量の推定は、現時点においては、MSDI 法により行う こととする。

5 その他

必要に応じ、JECFA、EFSA、FDA 等の海外の機関による評価結果も確認する ものとする。

第2章 評価及び必要な資料の考え方（各論）

第1 評価対象品目の概要

評価に必要とされる資料については、以下に示す通りのような情報を基本とする。各項目の内容については「添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）」（参照 8）に従う。

1 名称及び用途

2 物理化学的性質

化学名（和名、英名、CAS 番号）、分子式、分子量、構造式、製造方法、性状、安定性、成分規格案等

3 国際機関等における評価

4 諸外国における使用状況

5 起源又は発見の経緯

6 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

第2 遺伝毒性

事務局より：

前回のご審議を踏まえ、図 1、本文を修正いたしました。改めてご確認をお願いいたします。

前回のご議論等を踏まえ、「遺伝毒性がない」を「遺伝毒性の懸念がない」と修正いたしました。

本文については、修正した図 1 に基づき、図のステップの説明を記載いたしました。

なお、第 150 回資料の「1 評価の考え方」、「2 類縁化合物の試験結果の参

照」、「3 警告構造の参照」の説明は、各ステップの該当する箇所に記述を移動しました。

山田専門委員：

本案で問題ありません。

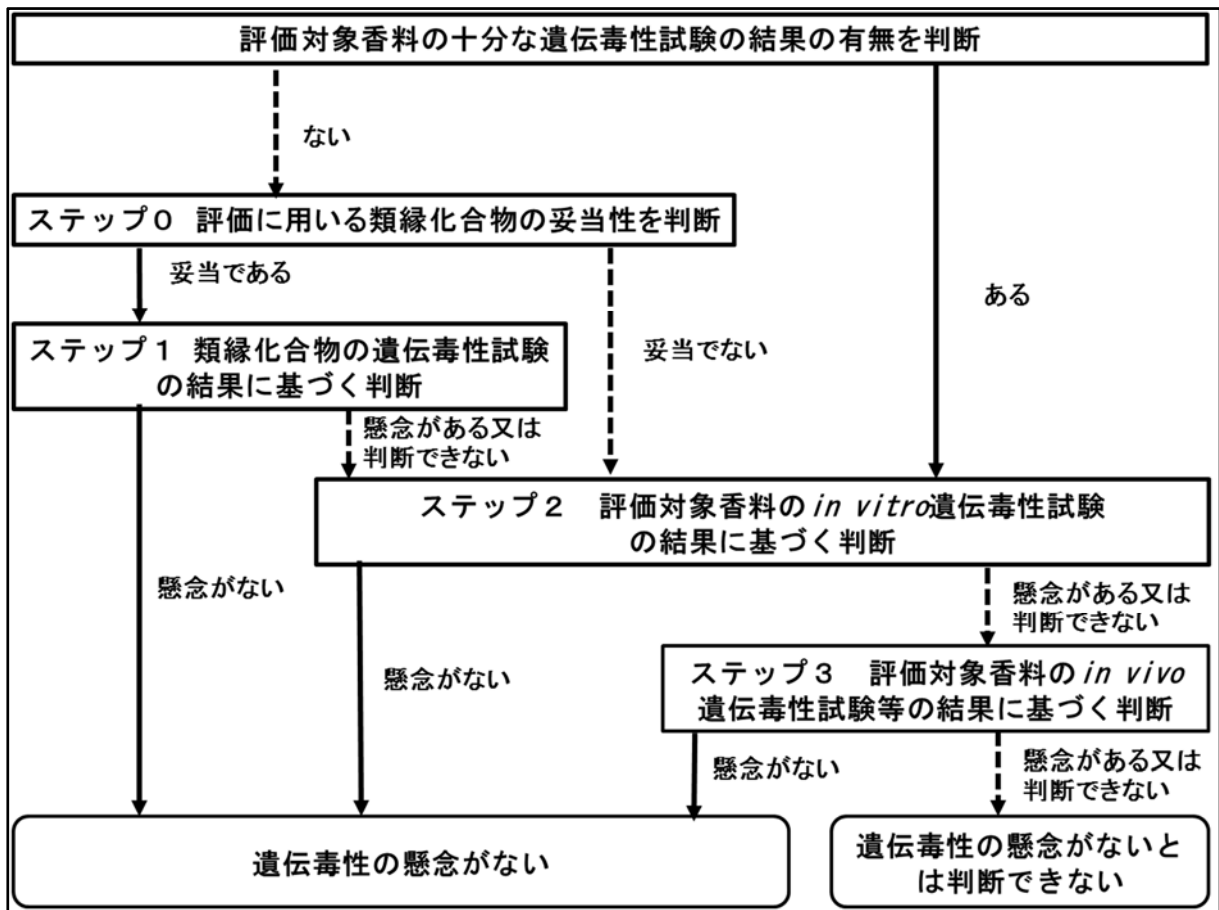
1 評価の考え方

~~遺伝毒性の評価にあたっては、評価対象香料又は類縁化合物の遺伝毒性に係る試験結果及び警告構造の有無を踏まえて判断する。~~

~~類縁化合物の試験結果を用いる場合は、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討するものとする。~~

遺伝毒性の評価の流れをまとめたものが図 1 である。

図 1 遺伝毒性の評価の流れ



戸塚専門委員：

スペースの関係で難しいのですが、ステップ1及びステップ2で対象となる遺伝毒性試験が何か分かるように、Ames と染色体異常と図中に記載したら良いように思いました。

山田専門委員：

あくまでも流れなので、詳細は本文を読むということでもいいのではないのでしょうか。

~~2 類縁化合物の試験結果の参照~~

~~評価対象香料の遺伝毒性に係る試験結果がない場合であっても、構造及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性の試験結果を参照して遺伝毒性を評価することを可能とする。その場合にあっては、別紙2に示す類縁化合物のグループの区分を参照し、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討するものとする。なお、別紙2の区分は、EFSAが採用している flavouring group evaluation (FGE)²⁾を踏まえて検討したものであるが、必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする。~~

~~評価対象香料が評価済みの類縁化合物グループに属すると判断された場合は、評価対象香料自体の遺伝毒性の試験結果がない場合においても、該当する類縁化合物グループの評価を適用することとする。~~

~~3 警告構造の参照~~

~~類縁化合物の警告構造の有無については、JECFA等が採用する警告構造(別紙3)を参照しつつ、確認するものとする。~~

~~警告構造は必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直すものとする。~~

~~なお、評価対象香料そのものの遺伝毒性の試験結果を有する場合、警告構造の情報は参考情報として取り扱うものとする。~~

2.4 遺伝毒性評価の各ステップの説明

中江専門委員：

本文に、「まず、評価対象香料の十分な遺伝毒性試験の結果の有無を判断する。」と記載するべきです。

さらに、各文の末尾は、「ステップ〇から開始する」とすべきです。

事務局より：

「評価対象香料の十分な遺伝毒性試験の結果の有無を判断」する旨追記し、文末を「開始する」としました。

まず、評価対象香料の十分な遺伝毒性試験の結果の有無を判断する。

- ・ 評価対象香料の十分な遺伝毒性試験の結果がある場合、ステップ2から開始する。

²⁾ EFSAの香料の遺伝毒性の評価においては、評価対象香料のそのものの遺伝毒性に係る試験結果が得られない場合であっても、構造や代謝に類似性のある化合物(類縁化合物)の遺伝毒性に係る試験結果を参照した評価を可能としている。FGEは類縁化合物をグループ化したものであり、逐次更新がなされている。

- 1 • 評価対象香料の十分な遺伝毒性試験の結果がない場合であっても、構造
2 及び代謝に関する類似性のある類縁化合物の遺伝毒性の試験結果を参照
3 して遺伝毒性を評価することを可能とすることから、類縁化合物の遺伝
4 毒性の試験結果を参照する場合はステップ0から開始する。

5
6 図1に示す各ステップについては以下の通りとする~~ものとする~~。

7 ~~なお、類縁化合物の遺伝毒性の試験結果を用いる場合、当該類縁化合物が評~~
8 ~~価対象香料の類縁化合物として妥当なものであるか検討し、妥当と判断された~~
9 ~~場合には以下の各ステップに進むものとする。~~

10
11 (1) ステップ0

12 ステップ0では、評価に用いる類縁化合物の妥当性を判断する。

- 13 • 妥当であると判断する場合、ステップ1に進む。
14 • 妥当でないと判断する場合、ステップ2に進む。

15
16 類縁化合物の妥当性の判断においては、構造や代謝に関する類似性に基づき、
17 評価対象香料を別紙2に示す類縁化合物グループのいずれかに該当するか判
18 断し、その類縁化合物グループに属する化合物について遺伝毒性に係る十分な
19 試験結果があることを確認する。

20 なお、別紙2の区分は、EFSAが実施した flavouring group evaluation (FGE)
21 ³⁾の区分を踏まえて検討したものであるが、必要に応じ、新たな科学的知見を
22 勘案し、見直す。

23 評価対象香料が評価済みの類縁化合物グループに属すると判断された場合
24 は、評価対象香料自体の遺伝毒性試験の結果がない場合においても、該当する
25 類縁化合物グループの評価を適用する。

26
27 山田専門委員：

28 別紙2に当てはまらない評価対象香料の取扱いを追記しました。

29 なお、別紙2に示す区分のいずれにも該当しない評価対象香料及び類縁化合
30 物については、個別に妥当性を判断する。

31 (2) ステップ1

32 ステップ1では、類縁化合物の遺伝毒性試験の結果に基づき判断する。なお、
33 ステップ1では、少なくとも細菌を用いた復帰突然変異試験（以下「Ames 試
34 験」という。）及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験の結果を基に判断する。

³ EFSAは、香料の遺伝毒性の評価において、評価対象香料のそのものの遺伝毒性に係る試験結果が得られない場合であっても、構造や代謝に類似性のある化合物（類縁化合物）の遺伝毒性に係る試験結果を参照した評価を可能としている。EFSAは類縁化合物をグループ化してFGEとして評価し、逐次更新している。

1 なお、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験については、マウスリンフォーマ TK
2 試験若しくは *in vitro* 又は *in vivo* 小核試験をもって代えることができる。

3 山田専門委員、戸塚専門委員：

前回の審議を踏まえますと、ステップ 1、2 において、最小限の *in vitro* 遺伝毒性試験データとして、Ames 試験、染色体異常試験が必要と考えます。

4 事務局より：

添加物指針において、
遺伝毒性の項では、「ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験については、マウスリンフォーマ TK 試験又は *in vitro* 小核試験で代替可能である」旨
国際汎用香料の項では「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）」に基づき評価を行う。この中では、*in vitro* で微生物及び哺乳類細胞を用いて遺伝毒性を評価し、生体内における遺伝毒性が疑われる場合には *in vivo* の試験も行うこととするとされているところであるが、*in vivo* 小核試験の結果が既に得られている場合においては、*in vitro* 染色体異常試験をあらためて実施する必要はない。」旨記載がありました。

これらを踏まえ、指針本文では「ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験については、マウスリンフォーマ TK 試験若しくは *in vitro* 又は *in vivo* 小核試験をもって代えることができる。」といたしました。

- 5
6 ・ 類縁化合物の試験結果から遺伝毒性の懸念がないと判断した場合、評価
7 対象香料には遺伝毒性の懸念がないと判断する。
8 ・ 類縁化合物の試験結果から遺伝毒性の懸念があると判断した場合又は
9 現在の資料からは判断できない場合、ステップ 2 に進む。

10 11 (3) ステップ 2

12 ステップ 2 では、評価対象香料の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果に基づき判断
13 する。ステップ 2 では、ステップ 1 と同様に、少なくとも Ames 試験及びほ乳
14 類細胞を用いた染色体異常試験の結果を基に判断する。なお、ほ乳類細胞を用
15 いた染色体異常試験については、マウスリンフォーマ TK 試験若しくは *in vitro*
16 又は *in vivo* 小核試験をもって代えることができる。

- 17 ・ 評価対象香料に遺伝毒性の懸念がない場合、一般毒性の評価を行う。
18 ・ 評価対象香料に遺伝毒性の懸念がある又は判断ができない場合、ステッ
19 プ 3 に進む。

1 (4) ステップ3

2 ステップ3では、ステップ2で評価に用いた試験結果も考慮しつつ、評価対
3 象香料の *in vivo* 遺伝毒性試験等の結果に基づく判断を行う。

- 4 ・ 評価対象香料に遺伝毒性の懸念がないと判断した場合、一般毒性の評価
5 を行う。
- 6 ・ 評価対象香料に遺伝毒性の懸念があると判断した場合又は現在の資料
7 からは判断できない場合、評価対象香料に遺伝毒性の懸念がないと判断
8 できないことから、一般毒性の評価は行わない。

9 戸塚専門委員：

ステップ3では *in vivo* 遺伝毒性試験の結果に基づく判断とありますが、具体的に
にどのような試験をその判断に使用するのかの記載がありません。何か記載した方
が良いように思いますが、いかがでしょうか。

前回の調査会では TG 動物の遺伝毒性試験の妥当性について議論し、標的臓器や
費用の問題などが指摘されたので指針案には入れなかったのかもしれませんが、*in*
vivo 小核などは入れても良いと思いますが、いかがでしょうか。

山田専門委員：

ステップ2に *in vivo* 小核試験の記載があるので、実施した場合、ステップ3で
またやる可能性は低いです。

前回の調査会での議論の結果、Tg 試験のことは記載が難しいということでした
ので、「等」がついたのだと思います。

10
11 ~~-(1) ステップ1~~

12 ~~ステップ1では、評価対象香料又は類縁化合物の遺伝毒性の試験結果及~~
13 ~~び警告構造の有無から、遺伝毒性の有無を判断するものとする。なお、ここ~~
14 ~~でいう遺伝毒性の試験結果は、少なくとも細菌を用いた復帰突然変異試験~~
15 ~~-(以下「Ames 試験」という。) 及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験 (以~~
16 ~~下「染色体異常試験」という。) の結果を含むこととする。~~

- 17 ~~・ 評価対象香料の遺伝毒性の試験結果が陰性である場合、評価対象香料に~~
18 ~~は、遺伝毒性がないと判断するものとする。~~
 - 19 ~~・ 評価対象香料の遺伝毒性の試験結果がない場合であっても、評価対象香~~
20 ~~料及び類縁化合物に警告構造がなく、類縁化合物の遺伝毒性の試験結果~~
21 ~~が陰性である場合、評価対象香料には、遺伝毒性がないと判断するもの~~
22 ~~とする。~~
 - 23 ~~・ その他の場合については、評価対象香料の遺伝毒性がないとは判断でき~~
24 ~~ないことから、(2) のステップ2に進むものとする。~~
- 25

1
2 ~~-(2) ステップ2~~

3 ~~ステップ2では、ステップ1の試験結果並びに評価対象香料のAmes試験及び染色体異常試験の結果から、遺伝毒性の有無を判断するものとする。~~

4 ~~・評価対象香料のAmes試験及び染色体異常試験の結果がともに陰性である~~
5 ~~と判断された場合には、遺伝毒性がないと判断する。~~

6 ~~・その他の場合については、評価対象香料の遺伝毒性がないとは判断できないことから、(3)のステップ3に進むものとする。~~

7
8
9
10 ~~-(3) ステップ3~~

11 ~~ステップ3では、ステップ1及びステップ2の試験結果並びにin vivo遺伝毒性試験等の結果も踏まえて、遺伝毒性の有無を判断するものとする。~~

12
13
14 **5-3 評価に必要な資料の考え方**

15 要請者は以下の資料を提出するものとする。なお、試験の実施にあたっては、
16 原則として、国際的に認められた経済協力開発機構（OECD）等のテストガイドラインに準拠する。

17 ・評価対象香料の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む資料。なお、当該資料を提出できない場合は、類縁化合物の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む資料。ただし、この場合は、評価対象香料の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料を併せて提出する。

18 ・評価対象香料及び類縁化合物について、JECFA 及び EFSA 等が採用する警告構造（別紙3）の有無に関する資料。

19 ~~・評価対象香料及び類縁化合物の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む資料。なお、遺伝毒性試験は、経済協力開発機構（OECD）ガイドラインに従って実施されたものが望ましい。~~

20 ~~・類縁化合物の遺伝毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む論文等を評価の資料として用いる場合は、評価対象香料の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料~~

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
山田専門委員：

警告構造については評価にあたっては参考資料扱いでよいと考えますが、専門調査会として、警告構造に関する知見を蓄積することは必要なことであると思いますので、任意提出の資料ではなく、評価に必要な資料と考えます。

ただ、参考資料扱いの知見の提出を必須とすることについては調査会で議論したいと考えます。

1
2 また、以下の資料については、入手可能なものであれば提出するものとする。

- 3 ・ 評価対象香料及び類縁化合物について、QSAR(Q)SARによる Ames
4 試験結果の予測に関する資料
5 ・ その他遺伝毒性の判断に資する安全性に関する資料

山田専門委員：

(Q) SAR による Ames 試験結果の予測に関する資料は、当面、参考資料として取り扱うこととされましたので、本指針案に (Q) SAR の留意点に関する記載について掲載する必要性は高くないと考え、削除しました。

6
7 ~~＜参考＞~~

8 ~~QSAR の利用にあたっては、以下の点に留意するものとする。~~

- 9 ~~・ 日米欧州連合医薬品規制調和国際会議 (ICH) の M7「潜在的発がんリスクを低減~~
10 ~~するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理」ガイドライン~~
11 ~~の「6 ハザード評価の要件」を参考にする。~~
12 ~~・ 互いに相補的な 2 種類の QSAR 予測法 (経験に基づく知識ベースの予測及び化学~~
13 ~~特性の統計ベースの予測) を実施した結果が望ましい。~~
14 ~~・ QSAR 予測法の特徴は、ソフトウェアに登録されている警告構造があるかどうか~~
15 ~~を判断するもので、ソフトウェアに登録されていない警告構造は認識されないこと~~
16 ~~である。したがって、警告構造が認められた場合には遺伝毒性が疑われるが、一方、~~
17 ~~警告構造が認められないことが「遺伝毒性がない」ことの十分条件とはならない。~~
18 ~~・ QSAR による警告構造の検索はあくまでもコンピューター上のバーチャルなスク~~
19 ~~リーニングであり、実際の試験結果が重要であることは言うまでもない。QSAR に~~
20 ~~よる警告構造の検索結果を過信しないことが必要である。~~

21
22 **第3 一般毒性**

23 **1 評価の考え方**

24 一般毒性の評価は、~~JECFA の判断樹をもとにした評価を行うこととする。~~具
25 ~~体的には、~~評価対象香料について、構造クラス分類を行い、TTC の考え方に基づき、
26 構造クラスごとに設定された許容ばく露閾値摂取許容値と評価対象香料の
27 推定摂取量とを比較するものとする。なお、旧指針と同様に、JECFA の判断樹の
28 stepB5 に示されている 1.5 µg/人/日を指標とした判断については採用しない。(参

照 2)

頭金専門委員：

動態部分に関しては意見ありません。

中江先生からの御意見については調査会場で議論したいと考えます。

事務局より：

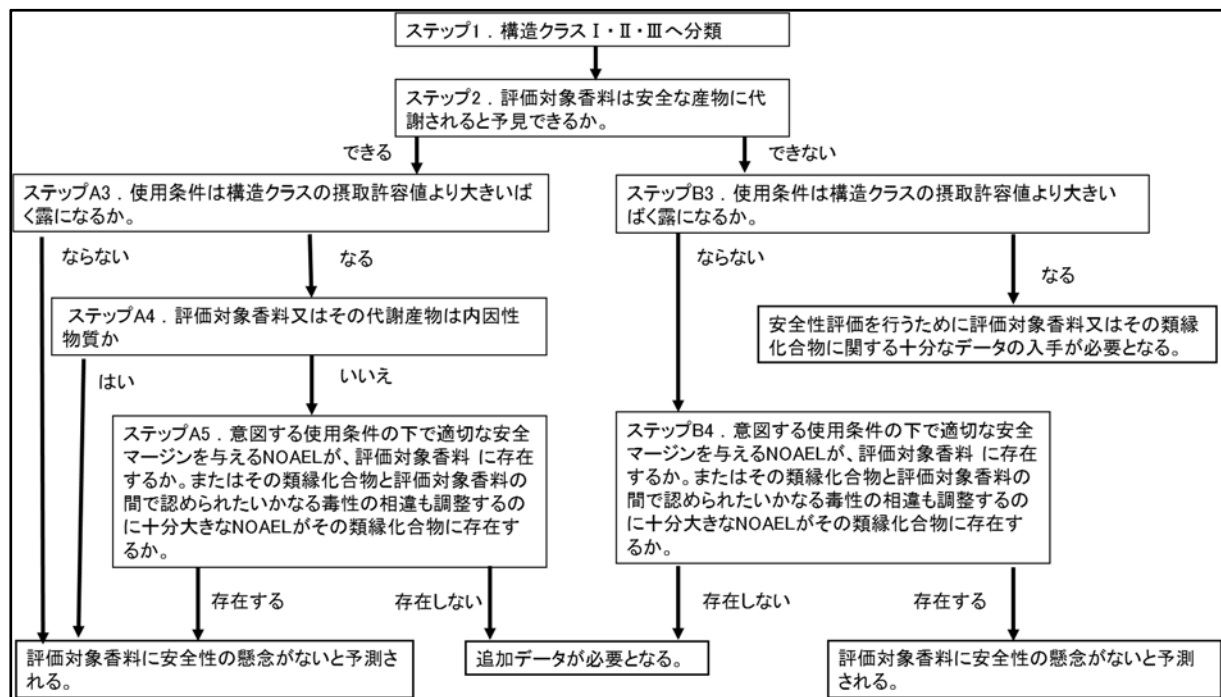
ステップ B5 (1.5µg/人/日) を採用しない点について追記いたしました。

~~評価対象香料の推定摂取量が許容ばく露閾値を下回った場合、評価対象香料の安全性に懸念はないものとする。~~

~~なお、評価対象香料の推定摂取量が許容ばく露閾値を上回った場合には評価対象香料又は類縁化合物の反復投与毒性試験等から得られた NOAEL と評価対象香料の推定摂取量とを比較し、十分なマージンがあるか確認するものとする。~~

一般毒性の評価の流れをまとめたものが図 2 である。

図 2 一般毒性の評価の流れ



事務局より：

図 2 は旧指針にも掲載されている JECFA のディシジョンツリーをもとにしたものです。150 回のご議論で文言の再確認をすることとなりましたので、再度確認し、前回の資料から一部文言を修正した箇所がございます。

本指針案、旧指針と JECFA (FAS46) の記載内容の対応表を以下にまとめました。下線部が旧指針からの変更箇所です。

| ステップ | 本指針案 | 旧指針 | JECFA FAS46 |
|-----------|---|--|--|
| 1 | 構造クラスⅠ・Ⅱ・Ⅲへ分類 | 構造クラスⅠ・Ⅱ・Ⅲへ分類 | Determine structural class |
| 2 | 評価対象香料は安全な産物に代謝されると予見できるか。 | 物質は安全な産物に代謝されると予見できるか？ | Can the substance be predicted to be metabolized to innocuous products? |
| 3 | 使用条件は構造クラスの <u>摂取許容値</u> より <u>大きいばく露</u> になるか。 | 使用条件は構造クラスの <u>許容暴露閾値</u> より <u>多い暴露</u> になるか？ | Do the conditions of use result in an intake greater than the threshold of concern for the structural class? |
| A4 | 評価対象香料又はその代謝産物は内因性物質か | 当該物質あるいはその代謝産物は生体成分か？ | Is the substance or are its metabolites endogenous? |
| A5、 B4 | 意図する使用条件の下で適切な安全マージンを与える <u>NOAEL</u> が、評価対象香料に存在するか。またはその <u>類縁化合物</u> と評価対象香料の間で認められたいかなる毒性の相違も調整するのに十分大きな <u>NOAEL</u> がその類縁化合物に存在するか。 | 意図する使用条件の下で適切な安全マージンを与える <u>NOEL</u> が存在するか、またはその <u>類縁物質</u> において当該物質の間で認められたいかなる毒性の相違も調整するのに十分大きな <u>NOEL</u> が類縁物質に存在するか？ | Does a NOEL exist for the substance which provides an adequate margin of safety under conditions of intended use, or does a NOEL exist for structurally related substances which is high enough to accommodate any perceived difference in toxicity between the substance and the related substance? |
| | 評価対象香料に安全性の懸念がないと予測される。 | 物質は安全性の懸念がないと予測される。 | substance would not be expected to be of safety concern |
| | 追加データが必要となる。 | 追加データが必要となる。 | additional data required |
| | 安全性評価を行うために <u>評価対象香料</u> 又はその <u>類縁化合物</u> に関する十分なデータの入手が必要となる。 | 安全性評価を行うために <u>当該物質</u> あるいはその <u>類縁物質</u> に関する十分なデータの入手が必要となる。 | data must be available on the substance or a closely related substance in order to perform a safety evaluation |

・わかりやすさのため、旧指針で用いられている用語である、「物質・当該物質」、「類縁物質」を、本指針案で用いられている用語である「評価対象香料」、「類縁化合物」と表記させていただいております。

「暴露」をこれまでの評価書の記載に合わせ「ばく露」としてしております。

・ 前回のご審議を踏まえ、ステップ 2 の「安全な産物」の訳はそのままとしております。

・ ステップ A4 について、旧指針では、「生体成分」となっておりましたが、山崎班報告書を踏まえ、「内因性物質」としております。

・ 旧指針ではステップ A5、B4 で「NOEL」が用いられておりましたが、前回の御審議を踏まえ、本指針案では NOAEL といたしました。

1

中江専門委員：

前回の審議の結果ということなので恐縮ですが、ステップ 2 の「安全な産物」という用語の意味が明確でなく、違和感があります。

「（一般）毒性の懸念がない」という意味ですか。

そうだとしたら、それと「安全である」ことは同義でないので、「安全な産物」という用語を用いることは、正しくありません。

指針の記載として、「安全」、「無害である」と断定することには懸念があります。

「有害性の懸念のない産物」とするのはいかがでしょうか。

2

石塚専門委員：

「安全な産物」という用語について、変わらず違和感はあるのですが、「安全な産物」の定義づけを記載する方針で決定ということでしたら、異論ございません。

3

中江専門委員：

ステップ A4 について、「内因性物質」という用語は、正しくありません。これまでの評価書等で用いていた「生体成分」のままでよいと思います。

4

5 2 一般毒性評価の各ステップの説明

6 図 2 に示す各ステップについては以下の通りとする ~~ものとする~~。

7

8 (1) ステップ 1

9 ステップ 1 では、評価対象香料を 構造及び推定代謝経路等から「構造クラス I・II・III へ分類」 クラス I、クラス II、クラス III の構造クラスに分類することとする。 構造クラスの分類は別紙 4 に示す質問項目に基づいて行う。 (別紙 4、5)

13 なお、本指針における構造クラス分類の 考え方 は、Cramer の構造クラス分類の 考え方 (参照 9) をもとに検討した 結果が、旧指針で採用されている考え方と同様、ステップ質問 33 の基準をもってクラス I に区分することは 適当ではないと判断されたためし、ステップ質問 33 は採用しない こととした。(参照 1) ~~(別紙 4、5)~~

17

1
2 (2) ステップ2

3 ステップ2では、「評価対象香料は安全な産物に代謝されると予見でき
4 るか」を判断する。

5 「安全な産物」とは、評価対象香料そのものの香料としての推定摂取量で
6 は、ヒトに有害性を示さないことが知られているか、容易に予測できる代謝
7 物を指すものとする。

8 また、代謝物の検討にあたっては、試験結果又は結果を考察できる内容を
9 含む資料評価には、適切な実験データ又は文献から収集した関連する知見を
10 参照するものとする。

11 なお、動物試験の結果を参照する場合は、ヒトへの外挿性を検討する。

12 なお、代謝経路としては、エステル類の加水分解、アルコール類とアルデ
13 ヒド類の酸化、ケトン類の還元、二重結合の還元、側鎖の酸化、脂環式化合
14 物の酸化、アルコール類の抱合、グルタチオンとの抱合などを考慮するもの
15 とする。

16 ・評価対象香料は安全な産物に代謝されると予見できると判断した場合、
17 ステップA3に進む。

18 ・評価対象香料は安全な産物に代謝されると予見できないと判断した場
19 合、ステップB3に進む。

20 中江専門委員：

ヒトの代謝物に関するデータがある場合については、どうするか書かなく
ていいですか。

それとも、（私は知りませんが、）そのようなものが存在するケースが
絶対ないという事実が証明されているのでしょうか。

そもそも、調査会および委員会がなにを望んでいて、どういう方針で評
価を行うのが明確にわかるような記載にすべきです。したがって、現在
の「代謝物の検討にあたっては、試験結果又は結果を考察できる内容を含
む資料を参照する。なお、動物試験の結果を参照する場合は、ヒトへの外
挿性を検討する。」を、「代謝物の検討にあたっては、試験結果又は結果
を考察できる内容を含む資料を参照する。なお、当該資料について、ヒト
に関する情報がある場合はそれを優先的に検討し、ヒトに関する情報がな
いか限られている場合など、やむをえない場合は動物試験の結果等を参照
するが、後者の場合はヒトへの外挿性を重視して検討する。」など、明解
な表現に変更すべきであると考えます。

伊藤専門委員：

「代謝産物の予測」というのが「どのような代謝産物が生成するか」という意味だとしますと、「代謝産物の毒性についても考慮する」というような記述は必要ないのでしょうか。

また、そうだとしますと、動物実験よりヒト試料を用いた *in vitro* 試験で評価する方が適切かと思えます。

頭金専門委員：

ヒトでの代謝物データ (*in vivo* でも *in vitro* でも可) が存在する場合は、それを重視することに異存はありません。

一方、ヒトでのデータが無い場合 (多くがこれに該当すると思いますが)、「動物試験に基づいて予測し、同時にヒト代謝物予測ソフトウェアからの知見を参考資料とする。」と考えています。

(3) ステップ A3 及び B3

ステップ A3 及び B3 では、「使用条件は構造クラスの 許容ばく露閾値摂取許容値 より 大きい多い ばく露になるか」を判断する。

構造クラスごとに設定された 許容ばく露閾値摂取許容値 と評価対象香料の推定摂取量とを比較する ものと。

七、 構造クラスごとの摂取許容値は、それぞれ、クラス I で 1,800 µg/人/日、クラス II で 540 µg/人/日、クラス III で 90 µg/人/日である。(参照 2、3、7) (別紙 6)

・ステップ A3 において、評価対象香料の推定摂取量が許容ばく露閾値摂取許容値を下回った場合、評価対象香料に安全性の懸念がないと予測されると判断する評価対象香料の安全性に懸念はないものとする。

・ステップ A3 において、評価対象香料の推定摂取量が摂取許容値を上回った場合、ステップ A4 に進むものとする。

・ステップ B3 において、評価対象香料の推定摂取量が摂取許容値を下回った場合、ステップ B4 に進む。

・ステップ B3 において、評価対象香料の推定摂取量が摂取許容値を上回った場合、安全性評価を行うために評価対象香料又はその類縁化合物に関する十分なデータの入手が必要となる。

(4) ステップ A4

ステップ A4 では、「評価対象香料又はその代謝産物は内因性物質か」を判断する。

内因性物質とは、アルコール類、アルデヒド類、ケトン類、酸類とそのエステル類、アセタール類及びケタール類であることが多く、高度な特異性と触媒効率を示す細胞内酵素の触媒作用により、よく知られた反応を経て、無

1 害な最終産物に速やかに代謝される物質である。遊離型か抱合型かを問わず、
2 ヒトの組織及び体液に通常存在する代謝中間体を含むである。これには生化学
3 的又は生理的調節機能を有するホルモンなどの物質は含まれない。

4 ・評価対象香料又はその代謝産物は内因性物質であると判断した場合、評
5 価対象香料に安全性の懸念がないと予測される。

6 ・評価対象香料又はその代謝産物は内因性物質であると判断できない場
7 合、ステップ A5 に進む。

8 事務局より：

内因性物質の定義について、原案のままですと、内因性物質が代謝中間体のみであると誤解を招く恐れがあるため、旧指針に基づき追記いたしましたが、いかがでしょうか。

9
10 (5) ステップ A5 及び B4

11 ステップ A5 及び B4 では、「意図する使用条件の下で適切な安全マージ
12 ンを与える NOAEL が、評価対象香料に存在するか。またはその類縁化合物
13 と評価対象香料の間で認められたいかなる毒性の相違も調整するのに十分
14 大きな NOAEL がその類縁化合物に存在するか評価対象香料又は類縁化合
15 物の NOAEL と意図した用途の条件下における推定摂取量とを比較して、
16 十分な安全マージンが存在するか」を判断する。

17 ・存在する場合、評価対象香料に安全性の懸念がないと予測されると判断
18 する。

19 ・存在しない場合、追加データが必要となる。

20
21 なお、これまで、我が国で実施されてきた香料における食品健康影響評価
22 に係る反復投与毒性試験については、90 日間反復投与毒性試験を基本とし
23 ていることから、NOAEL の根拠となる試験は、投与期間が 90 日以上のも
24 のをを用いるのが妥当である。なお、投与期間が 90 日未満の試験の場合は、
25 その他の知見を踏まえて、検討するものとする。

26 旧指針の「十分な安全マージン⁴⁾」の考え方及び現在の JECFA での取組
27 みを考慮すると、90 日間反復投与毒性試験の NOAEL に係る安全マージン
28 の目安は 1,000 とするのが妥当である。

29 また、評価対象香料そのものの NOAEL ではなく、その一般毒性の評価
30 に用いた類縁化合物の NOAEL を参照することも可能とする。その場合に
31 においては、当該類縁化合物が評価対象香料の類縁化合物として妥当なもので
32 あるかを検討するものとする。

⁴ 旧指針では、JECFA や欧米における取り扱いも踏まえ、推定摂取量と NOAEL の安全マージンについては、90 日間反復投与毒性試験からの NOAEL については 1,000、投与期間が生涯にわたる反復投与毒性試験の NOAEL については 100 を目安とするとされている。

1 なお、参照可能な類縁化合物の判断には、遺伝毒性の評価の場合よりも高
2 度の類似性が必要である。例えば、ある評価対象香料に対し、それと同じ類
3 縁化合物グループに属する評価対象香料であるからとって、参照可能な類
4 縁化合物になるとは限らない。NOAEL を参照する類縁化合物であるとの判
5 断には、代謝産物の予測だけでなく、毒性学的な妥当性も重要な要素である。
6 例えば、同一の代謝産物に代謝されると考えられた場合、その代謝産物が評
7 価対象香料の毒性発現の原因物質なのかどうか、あるいは無毒化された物質
8 なのかどうか等の判断を加えて、参照する類縁化合物を特定する必要がある。
9 さらに、NOAEL は定量的な値であることから、種差の考慮が必要となるた
10 め、評価対象香料と類縁化合物の吸収や分布などの体内動態に関する
11 ADME の定量的解析の結果に基づいて判断することが望ましい。

12 類縁化合物の NOAEL を参照するにあたっては、上述の通り、十分な根
13 拠に基づいて判断することとしているため、新たにマージンを追加するなど
14 の対応は必要ない~~ものとする~~。

15 また、適切な類縁化合物が存在しない場合には、評価対象香料そのものの
16 NOAEL を参照する~~こととする~~。

17
中江専門委員：

ここでの問題は定性的な毒性プロファイルでなく定量的な「値」である NOAEL について類縁化合物のデータを準用してよいかということです。

私としては、この点について、可能な限り慎重であるべきだと考えます。この記載内容が持つて回った表現になっているのも、そのことを反映したものだと思えます。そうであれば、最終的に新たなマージンを追加する選択肢を予めなくしてしまうのは、戦略的に好ましくありません。

この記載があると、将来、仮に類縁化合物の評価で追加マージンが必要となった場合であっても、マージンを取ることができなくなることを危惧します。

つきましては、指針案上、「類縁化合物の NOAEL を～～新たにマージンを追加するなどの対応は必要ない」の段落は削除すべきです。

残す場合であっても、「原則として」を追加し、例えば、「類縁化合物の NOAEL を参照するにあたっては、上述の通り、十分な根拠に基づいて判断することとしているため、原則として、新たにマージンを追加するなどの対応は行わない。」

とすべきです。

3 評価に必要な資料の考え方

要請者は各ステップの判断に必要な以下の資料を提出するものとする。なお、試験の実施にあたっては、原則として、国際的に認められた OECD 等のテストガイドラインに準拠する。

- ・ 評価対象香料の構造クラス分類に関する資料
- ・ 評価対象香料の代謝産物の結果又は結果を考察できる内容を含むに関する資料
- ・ 評価対象香料の推定摂取量に関する資料。なお、推定摂取量は後述 (p26) の一日摂取量の推計の項目を参照するものとする。
- ・ ステップ A5 及び B4 に該当する場合、評価対象香料又はその類縁化合物の NOAEL の判断に資する資料。なお、当該資料を提出できない場合は類縁化合物の NOAEL の判断に資する資料。ただし、この類縁化合物の一般毒性試験の結果又は結果を考察できる内容を含む論文等を評価の資料として用いる場合は、評価対象香料の評価に当該類縁化合物の試験成績を用いることが妥当であると判断する根拠となる資料を併せて提出すること。

事務局より：

類縁化合物の NOAEL の判断に資する資料を提出する場合の記載ぶりについて、遺伝毒性の項目と記載ぶりを合わせました。内容の変更はございません。

冒頭に、OECD ガイドラインに準拠することが望ましい旨を追記いたしました。

また、以下の資料については、入手可能なものであれば提出するものとする。

- ・ 評価対象香料の体内動態に関する資料
- ・ ヒトの代謝物予測ソフトウェアを用いて調査した結果に関する資料
- ・ その他安全性に関する資料⁵⁾

第4 一日摂取量の推計

【第150回と同様です】

事務局より：

日本版 SPET 法の確立を目的に、平成 27 年度食品安全委員会の食品健康影響評価技術研究として、「香料の摂取量に関する評価方法の確立に関する研究」（主任研究者：佐藤恭子 国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長）が実施されています。

⁵ 生殖発生毒性試験などの反復投与毒性試験以外の試験成績も含む。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

1 評価の考え方

事務局より：

推定摂取量についての説明、計算式を2 評価に必要な資料の考え方から1 評価の考え方に移動しました。また、消費人口、報告率について補足説明を追記しております。

ステップ A3 及び B3 の「使用条件」摂取量並びにステップ A5 及び B4 の「意図する使用条件の下」意図した用途の条件下における評価対象香料の一日摂取量の推計は、食品中に天然に存在する量ではなく、香料の添加によって生じる摂取量に基づいて行うものとする。

旧指針においては、香料の年間生産量を人口の10%及び補正係数で割ることによる推計法であり、ある地域で1年間に使用された香料は、その地域の10%の人口が均等に消費したと仮定するし、香料の年間生産量を人口の10%（消費人口）及び補正係数（報告率。JECFAでは最大80%（0.8）を採用している。）で割るMSDI法（PCTT法）に基づき、我が国の香料の一日摂取量の推計を行ってきたところである。（参照10）MSDI法は上述（p6）の定義に基づき、下記の式で計算される。

$$\text{推定摂取量（}\mu\text{g/人/日）} = \frac{\text{年間使用量（kg）} \times 10^9 \text{（}\mu\text{g/kg）}}{\text{消費人口} \times \text{報告率} \times 365 \text{日}}$$

JECFAではMSDI法に加えて、SPET法を併用しており（参照6）、国際整合性の観点からも我が国でもSPET法の併用が望ましいが、JECFAが採用するSPET法は欧米の食習慣に対応したものであることから、現時点においては、我が国における香料の摂取量の推計は、MSDI法に基づき行うこととする。

なお、報告率については、旧指針と同様に、JECFAが採用している報告率を用いる。

今後、我が国の食習慣に対応した、より適切な香料の摂取量推計の方法を検討していく必要がある。

2 評価に必要な資料の考え方

MSDI法は上述（p6）の定義に基づき、下記の式で計算されることから、MSDI法の算出式に基づき、年間使用量及び年間使用量のデータをもとに計算された推定摂取量を提出するものとする。なお、我が国で評価対象香料の使用が認められていない場合は、海外（例えば欧米）における年間使用量及び年間使用量のデータをもとに計算された推定摂取量を準用する用いることで差支えないものとする。その際、我が国の実情に合わせた換算等が必要な場合には、それを考慮する必要がある。

1 <別紙 1 : 略称>

| 略称 | 名称等 |
|---------------|---|
| EFSA | European Food Safety Authority : 欧州食品安全機関 |
| EU | European Union : 欧州連合 |
| FGE | flavouring group evaluation |
| GSFA | General Standard for Food Additives : コーデックス食品添加物一般基準 |
| ICH | International Conference on Harmonization : 日米欧州連合医薬品規制調和国際会議 |
| JECFA | Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| OECD | Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構 |
| PCTT | Per Capita intake Times Ten |
| <u>(Q)SAR</u> | <u>(quantitative) structure-activity relationship</u> |
| MSDI | Maximized Survey-Derived Intake |
| SPET | Single Portion Exposure Technique |

2
3
4

1 <別紙2：類縁化合物グループ>

事務局より：

山崎班報告書を踏まえて、1.、2. のとおり、整理いたしました。よろしいでしょうか。

伊藤専門委員、石井専門委員、頭金専門委員：

本案で問題ありません。

1. 方針

山崎班報告書では、FGE は「① EFSA が評価したグループ (FGE : 1~49)」、「② JECFA が評価済みの品目を EFSA が評価したグループ (FGE : 50~99)」、「③ FGE19 のサブグループ (FGE : 200~)」、「④ 新規化合物 (FGE : 300~)」の 4 群に大別されておりました。

このうち、「③ FGE19 のサブグループ」につきましては、遺伝毒性の評価しかなされておらず、一般毒性の評価を含め、香料の使用可否についての評価がなされていないグループが多くあること。

「④ 新規化合物」につきましては、個別の品目が列挙されているのみのグループが多いこと。

などの理由より、これらの群については、類縁化合物の区分として示さないこととさせていただいておりますが、よろしいでしょうか。

EFSA の FGE は逐次更新がなされており、11 月 20 日時点の最新の版を掲載しております。山崎班報告書より更新がなされたものについては、下線で記載しております。

2. 記載方法

○類縁化合物グループの区分の表記にあたっては、基本的に EFSA の原著 (各 FGE の scientific opinion) の表題を参照することとしています。

○FGE19 については、グループの中で一括した評価ではなく、1. にある③として、FGE200 以降にサブグループ分類がなされていることから、削除させていただいております。

○山崎班報告書で「欠番」とされているものは、削除しております。(例：FGE28 など)

○化合物名の日本語名の後ろに英語名を記載しております。

佐藤専門委員、山崎専門参考人：

化合物名称の整理の考え方について以下の3.のように整理しております。4.に補足説明を追記しました。

各類縁化合物グループの化合物名称は本案で問題ありません。

3. 化合物名称の整理の考え方

「岩波 理化学辞典 第5版第5刷」（岩波書店、2001年）を参照し、理化学辞典に沿って、以下のように整理しております。したがって、例えば、「脂肪族直鎖及び分岐鎖の飽和第一級アルコール」のように表記しております。

a) 構造分類

1) 脂肪族

1.1) 鎖式

1.1.1) 直鎖

1.1.1.1) 飽和

1.1.1.2) 不飽和

1.1.2) 分岐鎖

1.1.2.1) 飽和

1.1.2.2) 不飽和

1.2) 環式

1.2.1) 脂環式

1.2.1.1) 飽和

1.2.1.2) 不飽和

1.2.2) 架橋環式

1.2.2.1) 2環系

1.2.2.2) 多環系（3環系、他）

1.2.3) スピロ環式

2) 芳香族

3) 複素環式（ヘテロ環式）

b) その他

○官能基、置換基などの表記については、“脂肪族・芳香族”の表記の直前に記載しております。

○炭化水素アルコールは、EFSAの原著に基づき、第一級・第二級・第三級アルコールと記載しております。

○derivatives を誘導体と訳しております。

○acyclic を鎖式と訳しております。（例：FGE64,90,92）

○ring-substituted（ベンゼン環に炭素を含む置換基が結合している）を環置換と

訳しております。(例：FGE22 など)

○phenolic substances をフェノール誘導体と訳しております。(例：FGE22, 58, 60)

○monocyclic を脂環式と訳しておりますが、「脂環式単環系」としてもいいと思います。(FGE56)

○“heterocyclic” の訳については、「化合物命名法」(東京化学同人 2011年)も参照し、複素環式とするのが良いと思います。(FGE76、93)

4. 個別のグループに関する補足説明

(1) FGE18 についての Opinion の表題には、(FGE.18Rev2):

Aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters from chemical groups 6 and 8.

Opinion の SUMMARY、2 段落目には、

The present Flavouring Group Evaluation deals with 32 saturated and unsaturated aliphatic acyclic and alicyclic tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters.

と書かれており、下線部の通り、表題にのみ、aromatic が重複して記載されており、表題と SUMMARY で化合物の表現内容が不一致となっているように見えます。

Opinion の p25 の table1 に記載されている構造式及び化合物名を確認したところ、FGE.18 に分類されている化合物には、

- 1) 脂肪族鎖式の飽和及び不飽和の第三級アルコール
- 2) 脂肪族脂環式の飽和及び不飽和の第三級アルコール
- 3) 芳香族第三級アルコール
- 4) 1) 及び 2) 由来のエステル

が含まれていますので、区分の名称について、

“脂肪族鎖式及び脂環式の飽和及び不飽和の第三級アルコール及びそれらのエステル並びに芳香族第三級アルコール”

としております。

また、FGE18 を引用する、FGE89,90 も同様の修正を行っています。

(2) FGE53 についての Opinion の表題には、(FGE.53Rev1):

Consideration of phenethyl alcohol, aldehyde, acid and related acetals and esters evaluated by JECFA (59th meeting) and structurally related to phenethyl

alcohol, aldehyde, esters and related phenylacetic acid esters evaluated by EFSA in FGE.14Rev1 (2009) and one phenoxyethyl ester evaluated in FGE.23Rev1 (2008)

とされており、他の 50 番台の FGE にない「and」が記載されておりました。

Opinion の p16 の table1 に記載されている構造式及び化合物名を確認したところ、FGE53 に分類されている化合物には、FGE.14 に構造上類似する化合物、FGE.23 に構造上類似する化合物が含まれていると思われます。「and」は、“JECFA で評価され、「かつ」……と構造的に関連する、”を意味していると考えられます。

従いまして、区分の名称については、他の 50 番台の FGE のように「and」が記載されていない表記と、今回のように「and」が記載されている表記は、同じ意味を示していると考えられますので、区分の名称について、

“FGE14 rev1 で評価されたフェネチルアルコール、アルデヒド、エステル及び関連するフェニル酢酸エステル並びに FGE23rev1 で評価されたフェノキシエチルエステルと構造的に関連する、JECFA（第 59 回会合）で評価されたフェネチルアルコール、アルデヒド、酸及び関連するアセタールとエステル”

としております。

(3) FGE80 についての Opinion の表題には、(FGE.80Rev1):

Consideration of alicyclic, alicyclic-fused and aromatic-fused ring lactones evaluated by JECFA (61st meeting) structurally related to a aromatic lactone evaluated by EFSA in FGE.27 (2008)

Opinion の SUMMARY、2 段落目には、

The present consideration concerns 13 alicyclic, alicyclic-fused and aromatic-fused ring lactones evaluated by the JECFA (61st meeting) and will be considered in relation to the European Food Safety Authority (EFSA) evaluation of one aromatic lactone (phthalide [FL-no: 10.056]) evaluated in the Flavouring Group Evaluation 27 (FGE.27).

Opinion の TABLE OF CONTENTS には、

- 4.1. Application of the Procedure to 13 Alicyclic, Alicyclic-fused and Aromatic-fused Ring Lactones by the JECFA (JECFA, 2004b)
- Table 2.1: Genotoxicity Data (in vitro / in vivo) for 12 Alicyclic, Alicyclic-fused and Aromatic-fused Ring Lactones (JECFA, 2004b)

・ Table 3.1: Summary of Safety Evaluation of Alicyclic, Alicyclic-fused and Aromatic-fused Ring Lactones (JECFA, 2004b)

と書かれており、FGE80 に、“alicyclic ring lactones”即ち、“脂環式環状ラクトン”がいずれも含まれる記述になっているかと思えます。

Opinionのp16のtable1に記載されている構造式及び化合物名を確認したところ、FGE80に分類されている化合物には、

- 1) 脂肪族鎖式ラクトン (aliphatic lactones)
 - 2) 脂環が縮合したラクトン (alicyclic ring-fused lactones)
 - 3) 芳香環が縮合したラクトン (aromatic ring-fused lactones)
- が含まれていると思われます。

そこで、区分の名称については、

“FGE.27で評価された芳香族ラクトンと構造的に関連する、JECFA (第61回会合)で評価された脂肪族側鎖が置換したラクトン、脂環縮合ラクトン及び芳香環縮合ラクトン “

としております。

(以下、補足のコメントです)

佐藤専門委員：

ラクトンは、環状エステルなので、「環状」は不要と考えます。

山崎専門参考人：

原文では“ring lactone”と記載されておりますが、lactone は環状エステルになった化合物の総称なので、「環状ラクトン」ではなく、単に「ラクトン」と言うことが一般的です。

FGE80 p16 の table1 をみると、“alicyclic, alicyclic-fused and aromatic-fused ring lactones”は、“aliphatic, alicyclic-fused and aromatic-fused lactones”と書き換えて構わないと考えます。

久保田専門委員：

「環状ラクトン」という化合物名ですが、ラクトンは環状エステルでもともと環状構造であるところに環状という冠が付いた場合どのような構造なのかわかりにくいように思いましたが、2環式あるいは多環式のラクトンということでよろしいでしょうか。

(4) FGE1 の名称として「脂肪族分岐鎖飽和」という単語がありますが、「脂肪族分岐鎖飽和」のかかる範囲について、以下のように整理しました。

佐藤専門委員：

「脂肪族分岐鎖飽和アルデヒド及びカルボン酸、並びに関連する第一級アルコールと分岐鎖カルボン酸のエステル」
としてはいかがでしょうか。

山崎専門参考人：

「脂肪族分岐鎖飽和」がどこまで係るかが誤解されない表記が必要です。

原文は、

[Branched-chain aliphatic saturated (aldehydes, carboxylic acids)] and related esters of [(primary alcohols and branched-chain carboxylic acids) from chemical groups 1 and 2] (かっこは説明用に書き加えました。)

なので、佐藤専門委員が提案している

「脂肪族分岐鎖飽和アルデヒド及びカルボン酸、並びに関連する第一級アルコールと分岐鎖カルボン酸のエステル」

を参考にして、

「脂肪族分岐鎖飽和アルデヒド及びカルボン酸、並びにそれら分岐鎖カルボン酸と第一級アルコールのエステル」

ではいかがでしょうか。エステルの構成要素である” branched-chain carboxylic acids”とは、” branched-chain aliphatic saturated carboxylic acids” を指すと考えられるからです。

1

事務局より：

別紙2の説明を追記しました。

なお、参照した EFSA の FGE が 50 以降のものには「FGE〇〇で評価された●●と構造的に関連する～」のような記載があるものが多く、これらの FGE〇〇と●●では、評価された香料に重なりのあるものもありました。そのため、このような場合は、引用先と引用元の両方の FGE を相互参照可能かどうか検討するとしておりますが、いかがでしょうか。

山田専門委員、山崎専門参考人：

本案で問題ありません。

2

3

遺伝毒性の評価において、類縁化合物の妥当性を判断する際に参照する類縁化合物

1 のグループの区分は以下の通りとする。
 2 なお、FGE50 から 99 の類縁化合物グループの区分のうち、「FGE〇〇で評価され
 3 た●●と構造的に関連する～」とあるものについては両者の FGE を合わせて参照す
 4 ることが可能かどうか検討する（例えば、FGE.50 の「FGE.17 rev2 で評価されたピ
 5 ラジン誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 57 回会合）で評価されたピラジン誘
 6 導体」の場合は、FGE17 と FGE50 を合わせて参照できるか検討する。）

| 類縁化合物グループの区分 | 参照した EFSA の FGE |
|---|--------------------|
| 脂肪族分岐鎖飽和アルデヒド及びカルボン酸、並びにそれら分岐鎖カルボン酸と第一級アルコールのエステル | FGE.01 rev2 |
| 脂肪族直鎖及び分岐鎖飽和第一級アルコール及びそれら第一級アルコールと直鎖カルボン酸のエステル、並びに直鎖アルデヒド | FGE.02 rev1 |
| 脂肪族直鎖及び分岐鎖の飽和第一級アルコールと直鎖及び分岐鎖の飽和又は不飽和アルデヒドに由来するアセタール (acetal)、ヘミアセタール (hemiacetal) 由来のエステル及びぎ酸に由来するオルトエステル (orthoester) | FGE.03 rev2 |
| 2-エチルヘキシル (2-ethylhexyl) 誘導体 | FGE.04 |
| 直鎖及び分岐鎖の不飽和カルボン酸、並びにそれらのカルボン酸と脂肪族飽和アルコールとのエステル | FGE.05 rev2 |
| 脂肪族直鎖及び分岐鎖不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、カルボン酸及びエステル | FGE.06 rev4 |
| 脂肪族飽和及び不飽和の第二級アルコール、ケトン、並びに第二級アルコールと直鎖又は分岐鎖の飽和カルボン酸とのエステル | FGE.07 rev4 |
| 酸素含有官能基の追加を含む又は含まない、脂肪族及び脂環式のモノ、ジ、トリ、ポリ硫化物 | FGE.08 rev5 |
| 脂環式飽和及び不飽和の第二級アルコール、ケトン及び脂環式第二級アルコールに由来するエステル、並びにフェノール誘導体のエステル | FGE.09 rev5 |
| 酸素含有官能基及びラクトンの追加を含む脂肪族飽和及び不飽和の第一級及び第二級アルコール、アルデヒド、アセタール、カルボン酸及びエステル | FGE.10 rev3 |
| 脂肪族ジアルコール、ジケトン及びヒドロキシケトン | FGE.11 rev3 |
| 脂環式飽和又は不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、酸及びエステル | FGE.12 rev5 |
| 側鎖に置換基及びヘテロ原子を含む又は含まないフルフリル (furfuryl) 及びフラン (furan) 誘導体 | FGE.13 rev2 |

| | |
|---|--------------------|
| フェネチルアルコール (phenethyl alcohol) 、アルデヒド、アセ タール、カルボン酸及び関連エステル | FGE.14 rev1 |
| アリール (aryl) 置換基のある飽和及び不飽和の第一級アルコー ル、アルデヒド、酸及びエステル誘導体 | FGE.15 rev 2 |
| 芳香族ケトン | FGE.16 rev2 |
| ピラジン (pyrazine) 誘導体 | FGE.17 rev3 |
| 脂肪族鎖式及び脂環式の飽和及び不飽和の第三級アルコール及び それらのエステル並びに芳香族第三級アルコール | FGE.18 <u>rev3</u> |
| ベンジルアルコール (benzyl alcohol) 、ベンズアルデヒド (benzaldehyde) 、関連アセタール、安息香酸及び関連エステ ル | FGE.20 rev4 |
| チアゾール (thiazole) 、チオフェン (thiophene) 、チアゾリ ン (thiazoline) 及びチエニル (thienyl) 誘導体 | FGE.21 <u>rev5</u> |
| 環置換フェノール誘導体 | FGE.22 rev1 |
| アニソール (anisole) 誘導体を含む脂肪族、脂環式及び芳香族 のエーテル | FGE.23 rev4 |
| ピリジン (pyridine) 、ピロール (pyrrole) 、インドール (indole) 及びキノリン (quinoline) 誘導体 | FGE.24 rev2 |
| 脂肪族及び芳香族炭化水素 | FGE.25 <u>rev3</u> |
| アミノ酸 (amino acid) | FGE.26 rev1 |
| 芳香族ラクトン (aromatic lactone) | FGE.27 |
| ビニルベンゼン (vinylbenzene) | FGE.29 |
| 4-プロプ-1-エニルフェノール (4-prop-1-enylphenol) 及び 2-メ トキシ-4-(プロプ-1-エニル)フェニル 3-メチル酪酸 (2-methoxy- 4-(prop-1-enyl)phenyl 3-methylbutyrate) | FGE.30 |
| エポキシド (epoxide) | FGE.31 |
| フラボノイド (flavonoid) | FGE.32 |
| テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) 誘導体 | FGE.33 |
| テトラヒドロキノリン (tetrahydroquinoline) 誘導体 | FGE.34 |
| キニーネ塩 (quinine salt) | FGE.35 |
| トリテルペン配糖体 (triterpene glycoside) | FGE.36 |
| 3-ブテニルイソチオシアネート(3-butenyl isothiocyanate) | FGE.38 |
| 2-ヒドロキシプロピオンアミド(2-hydroxy-propionamide)の芳香 族誘導体 | FGE.40 |
| 鉄含有有機化合物 | FGE 42 |
| ツジルアルコール (thujyl alcohol) | FGE.43 |

| | |
|--|-------------|
| cis - 2 - ヘプチル - シクロプロパンカルボン酸 (cis-2-heptyl-clopropanecarboxylic acid) | FGE.44 |
| 第三級アミン | FGE.45 |
| アンモニアとアンモニウム塩 | FGE.46 rev1 |
| 2 環系及び 3 環系の第二級アルコール、ケトン及び関連エステル | FGE 47 rev1 |
| アミノアセトフェノン (aminoacetophenone) | FGE 48 |
| キサントチンアルカロイド (xanthin alkaloid) | FGE.49 |
| FGE.17 rev2 で評価されたピラジン誘導体と構造的に関連する、JECFA (第 57 回会合) で評価されたピラジン誘導体 | FGE.50 rev1 |
| FGE 09 rev3 で評価された脂環式ケトン、第二級アルコール及び関連エステルと構造的に関連する、JECFA (第 59 回会合) で評価された脂環式ケトン、第二級アルコール及び関連エステル | FGE.51rev1 |
| FGE.20 で評価されたベンジルアルコール、ベンズアルデヒド、関連するアセタール、安息香酸並びに関連エステルと構造的に関連する、JECFA (第 57 回会合) で評価したヒドロキシ (hydroxy) 及びアルコキシ (alkoxy) 置換ベンジル (benzyl) 誘導体 | FGE.52 |
| FGE14 rev1 で評価されたフェネチルアルコール、アルデヒド、エステル及び関連するフェニル酢酸エステル (phenylacetic acid ester) 並びに FGE23rev1 で評価されたフェノキシエチルエステル (phenoxyethyl ester) と構造的に関連する、JECFA (第 59 回会合) で評価されたフェネチルアルコール、アルデヒド、酸及び関連するアセタールとエステル | FGE.53 rev1 |
| FGE.20 rev1 で評価されたベンジルアルコール、ベンズアルデヒド、関連アセタール、安息香酸及び関連エステルと構造的に関連する、JECFA (第 57 回会合) で評価されたベンジル誘導体 | FGE.54 rev1 |
| FGE.14 で評価されたフェネチルアルコール、アルデヒド、エステル及び関連フェニル酢酸エステル、及び FGE.15 で評価されたアリール置換基のある飽和及び不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、酸及びエステル誘導体と構造的に関連する、JECFA (第 63 回会合) で評価されたフェニル置換脂肪族アルコール及び関連するアルデヒドとエステル | FGE.55 |
| FGE.09 rev1 で評価された脂環式飽和及び不飽和の第二級アルコール、ケトン及び脂環式第二級アルコールに由来するエステル、並びにフェノールカルボン酸のエステルと構造的に関連する、JECFA (第 63 回会合) で評価された脂環式アルコール・ケトン及び関連エステル | FGE.56 |

| | |
|--|--------------------|
| JECFA（第 55 回会合）で評価された構造的に関連する、プレゴン（pulegone）代謝物とそのエステル | FGE.57 |
| FGE.22 で評価された環置換フェノール誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 55 回会合）で評価されたフェノール誘導体 | FGE.58 |
| FGE.23 rev2 で評価されたアニソール誘導体を含む脂肪族、脂環族及び芳香族エーテルと構造的に関連する、JECFA（第 61 回及び 63 回会合）で評価された脂肪族及び芳香族のエーテル | FGE.59 rev1 |
| FGE.22 で評価された環置換フェノール誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 65 回会合）で評価されたオイゲノール（eugenol）及び関連ヒドロキシアリルベンゼン（hydroxyallylbenzene）誘導体 | FGE.60 |
| FGE.03 rev1 で評価された脂肪族直鎖及び分岐鎖の飽和第一級アルコールと直鎖及び分岐鎖の飽和アルデヒドに由来するアセタールとき酸に由来するオルトエステルと構造的に関連する、JECFA（第 57 回会合）で評価された脂肪族アセタール | FGE.61 rev1 |
| FGE.05 rev2 で評価された直鎖及び分岐鎖の不飽和カルボン酸及びそれらのカルボン酸と脂肪族飽和アルコールに由来するエステル、及び FGE.06 rev1（2008）で評価された脂肪族直鎖及び分岐鎖不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、カルボン酸及びエステルと構造的に関連する、JECFA（第 61 回及び第 68 回会合）で評価された脂肪族直鎖及び分岐鎖不飽和の非共役型アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステル | FGE.62 rev1 |
| FGE.07 rev4 で評価された脂肪族飽和及び不飽和の第二級アルコール、ケトン、並びに第二級アルコールと直鎖又は分岐鎖の飽和カルボン酸に由来するエステルと構造的に関連する、JECFA（第 59 回及び 69 回会合）で評価された脂肪族第二級アルコール、ケトン及び関連エステル | FGE.63 rev2 |
| FGE.10 rev1 で評価された酸素含有官能基及びラクトンの追加を含む脂肪族飽和及び不飽和の第一級及び第二級アルコール、アルデヒド、アセタール、カルボン酸及びエステルと構造的に関連する、JECFA（第 57 回会合）で評価された脂肪族鎖式のジオール及びトリオール並びに関連化合物 | FGE.64 |
| FGE.13 rev2 1 で評価された側鎖に置換基及びヘテロ原子を含む又は含まないフルフリル及びフラン誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 59 回会合）で評価された香料として使用される硫黄置換フラン誘導体 | FGE.65 <u>rev1</u> |
| JECFA（第 55 回会合）で評価されたフルフリルアルコール（furfuryl alcohol）と関連する香料 | FGE.66 rev1 |

| | |
|---|--------------------|
| JECFA（第 55 回、第 65 及び 69 回会合）で評価されたフラン置換化合物 | FGE.67 <u>rev2</u> |
| FGE.15 <u>rev1</u> で評価されたアリール置換基のある飽和及び不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、酸及びエステル誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 55 回会合）で評価されたシナミルアルコール及び関連する香料 | FGE.68 |
| FGE.16 で評価された芳香族ケトンと構造的に関連する、JECFA（第 57 回会合）で評価された芳香環置換第二級アルコール、ケトン及び関連エステル | FGE.69 |
| JECFA（第 61 回会合）で評価された脂肪族及び脂環式直鎖 α,β -不飽和のジエナル（dienal）及びトリエナル（trienal）並びに関連アルコール、酸及びエステル | FGE.70 |
| 脂肪族直鎖 α,β -不飽和カルボン酸及び関連エステル | FGE.71 |
| FGE.05 <u>rev2</u> で評価された直鎖及び分岐鎖の不飽和カルボン酸、並びにそれらのカルボン酸と脂肪族直鎖飽和アルコールに由来するエステルと構造的に関連する、JECFA（第 61 回会合）で評価された脂肪族分岐鎖飽和及び不飽和アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステル | FGE.72 <u>rev1</u> |
| FGE.12 <u>rev4</u> で評価された脂環式飽和又は不飽和の第一級アルコール、アルデヒド、酸及びエステルと構造的に関連する、JECFA（第 59 回及び第 63 回会合）で評価された脂環式第一級アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステル | FGE.73 <u>rev3</u> |
| FGE.08 <u>rev5</u> で評価された酸素含有官能基の追加を含む又は含まない、脂肪族及び脂環式のモノ、ジ、トリ、ポリ硫化物と構造的に関連する、JECFA（第 53 回及び第 61 回会合）で評価された単純脂肪族硫化物及びチオール | FGE.74 <u>rev3</u> |
| FGE.33 で評価されたテトラヒドロフラン誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 63 回会合）で評価されたテトラヒドロフラン誘導体とフラノン誘導体 | FGE.75 |
| FGE.21 <u>rev3</u> で評価されたチアゾール、チオフェン、チアゾリン及びチエニル誘導体並びに各種化合物と構造的に関連する、JECFA（第 59 回会合）で評価された硫黄含有複素環式化合物 | FGE.76 <u>rev1</u> |
| FGE.24 <u>rev2</u> で評価されたピリジン、ピロール、インドール及びキノリン誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 63 回会合）で評価されたピリジン、ピロール及びキノリン誘導体 | FGE.77 <u>rev2</u> |
| FGE.25 <u>rev3</u> で評価された脂肪族及び芳香族炭化水素と構造的に関連する、JECFA（第 63 回会合）で評価された脂肪族、脂環式及び芳香族炭化水素 | FGE.78 <u>rev2</u> |

| | |
|---|-------------|
| FGE.26 rev1 で評価されたアミノ酸と構造的に関連する、JECFA（第 63 回会合）で評価されたアミノ酸及び関連化合物 | FGE.79 |
| FGE.27 で評価された芳香族ラクトンと構造的に関連する、JECFA（第 61 回会合）で評価された脂環式環状脂肪族側鎖が置換したラクトン又は、脂環縮合ラクトン及び芳香環縮合の環状ラクトン | FGE.80 rev1 |
| FGE.30 で評価された 2-メトキシ-4-(プロプ-1-エニル)フェニル 3-メチル酪酸と構造的に関連する、JECFA（第 61 回会合）で評価されたヒドロキシプロペニルベンゼン (hydroxypropenylbenzene) | FGE.81 |
| JECFA(第 65 回会合)で評価されたエポキシド | FGE.82 rev1 |
| JECFA（第 65 回会合）で評価されたエチルマルトール (ethyl maltol) 及び 6-ケト-1,4-ジオキサン誘導体 | FGE.83 rev1 |
| JECFA（第 65 回会合）で評価されたアントラニル酸塩 (anthranilate) 誘導体 | FGE.84 |
| JECFA（第 65 回会合）で評価された各種窒素含有化合物 | FGE.85 |
| JECFA（第 65 回会合）で評価された脂肪族及びアーリルアルキル (arylalkyl) のアミン及びアミド | FGE.86 rev2 |
| FGE.47 rev1 で評価された 2 環系第二級アルコール、ケトン及び関連エステルと構造的に関連する、JECFA（第 63 回会合）で評価された 2 環系第二級アルコール、ケトン及び関連エステル | FGE.87 rev2 |
| フェノール及びフェノール誘導体 | FGE.88 |
| FGE18 rev1 で評価された脂肪族鎖式及び脂環式の飽和及び不飽和の第三級アルコール及びそれらのエステル並びに芳香環をもつ第三級アルコールと構造的に関連する、JECFA（第 63 回及び第 68 回会合）で評価されたフェニル置換脂肪族第三級アルコール、関連するアルデヒド及びエステル | FGE.89 |
| FGE.18 rev1 で脂肪族鎖式及び脂環式の飽和及び不飽和の第三級アルコール及びそれらのエステル並びに芳香環をもつ第三級アルコールと構造的に関連する、JECFA（第 68 回会合）で評価された脂肪族鎖式及び脂環式のテルペノイド (terpenoid) の第三級アルコール | FGE.90 |
| FGE.08 rev5 で評価された酸素含有官能基の追加を含む又は含まない脂肪族及び脂環式のモノー、ジマー、トリマー及びポリ硫化物と構造的に関連する、JECFA（第 53 回及び第 68 回会合）で評価された脂肪族及び芳香族の硫化物とチオール | FGE.91 rev1 |
| FGE.10 rev1 で評価された脂肪族飽和及び不飽和の第一級及び第二級アルコール、アルデヒド、アセタール、カルボン酸及び酸素 | FGE.92 |

| | |
|--|-------------|
| 含有官能基とラクトンの追加を含むエステルと関連する、JECFA（第 68 回会合）で評価された脂肪族鎖式ジオール、トリオール及び関連する化合物 | |
| FGE.21 rev3 で評価されたチアゾール、チオフェン、チアゾリン及びチエニル誘導体と構造的に関連する、JECFA（第 68 回会合）で評価された硫黄含有複素環式化合物 | FGE.93 rev1 |
| JECFA（第 68 回会合）で評価された脂肪族及び芳香族アミンとアミドの補遺として評価された脂肪族アミンとアミド | FGE.94 rev2 |
| FGE. 05Rev1 で評価された脂肪族直鎖及び分岐鎖飽和の第一級及び第二級アルコールと直鎖及び分岐鎖の不飽和カルボン酸に由来するエステルと構造的に関連する、JECFA（第 69 回会合）で評価された脂肪族直鎖及び分岐鎖の飽和及び不飽和アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステル | FGE.95 |
| FGE.51, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85 及び 87 の補遺として DG SANCO.が要求したことに応じて生産量及び予想生産量が提出された 88 種の香料 | FGE.96 |
| 環式不飽和 δ -ラクトン | FGE.98 |
| JECFA（第 63 回、第 65 回及び第 69 回会合）で評価されたフラノン誘導体 | FGE.99 |

1
2

1 <別紙3：警告構造>

山崎専門参考人：

2. その他のうち、 α,β -不飽和カルボニル化合物については EFSA (FGE 19)、
フラン誘導体については、JECFA の判断(76 回会合：FAS 67)によるものです。
名称については本案で問題ありません。

事務局より：

山崎先生のご指摘に基づき、それぞれの参照文献を追加しました。

2
3 1. WHO Food Additives Series 40 Annex 5 Table 4. A list of functional groups
4 identified by Ashby & Tennant (1988, 1991) and Tennant *et al.* (1990) as
5 structural alerts for DNA reactivity に記載されている部分構造 (参照 10)

- 6
7 a) alkyl esters of phosphonic or sulfonic acids
8 ホスホン酸またはスルホン酸のアルキルエステル
9 b) aromatic nitro-groups 芳香族ニトロ基
10 c) aromatic azo-groups (reduction to amine) 芳香族アゾ基 (アミンへの還
11 元)
12 d) aromatic ring *N*-oxides 芳香環 *N*-オキシド
13 e) aromatic mono- and di-alkyl amino groups 芳香族モノ及びジアルキルアミ
14 ノ基
15 f) alkyl hydrazines アルキルヒドラジン
16 g) alkyl aldehydes アルキルアルデヒド
17 h) *N*-methylol derivatives *N*-メチロール誘導体
18 i) monohaloalkanes モノハロアルカン
19 j) Nitrogen and Sulfur mustards, beta-haloethyl-
20 β -ハロエチル基をもつナイトロジェンマスタード及びサルファマスタード
21 k) *N*-chloramines *N*-クロラミン
22 l) propiolactones and propiosulfones プロピオラクトン及びプロピオスルホン
23 m) aromatic and aliphatic aziridinyl derivatives
24 芳香族及び脂肪族のアリジニル誘導体
25 n) aromatic and aliphatic substituted primary alkyl halides
26 芳香族置換及び脂肪族置換の第一級ハロゲン化アルキル
27 o) urethane derivatives (carbamates) ウレタン誘導体 (カルバミン酸エステ
28 ル)
29 p) alkyl *N*-nitrosamines アルキル *N*-ニトロソアミン
30 q) aromatic amines and *N*-hydroxy derivatives
31 芳香族アミン及びその *N*-ヒドロキシ誘導体

- 1 r) aliphatic epoxides and aromatic oxides 脂肪族エポキシド及び芳香族オキシ
2 ド
3 s) center of Michael reactivity マイケル反応の中心
4 t) halogenated methanes ハロゲン化メタン
5 u) aliphatic nitro groups 脂肪族ニトロ基
6
7 2. その他
8 v) α,β -unsaturated carbonyl compounds α,β -不飽和カルボニル化合物 (参
9 照 1 1)
10 w) furan derivatives フラン誘導体 (参照 1 2)

1 <別紙4：構造クラス分類のための質問項目の概要>

事務局より：

別紙4の本文の説明を追加しました。

各質問項目の表記について、佐藤専門委員、山崎専門参考人とご相談し、Cramer(1977)の原著の記載に沿って訳すよう修正いたしました。修正部分が多いため、見やすさの観点から変更履歴をつけておりません。

1) 化合物名、官能基、修飾語等が英語表記のものと日本語表記のものが混在しておりますので、日本語表記に統一いたしました。また、コンマと読点が混在していたため、これまでの評価書の記載にならい、読点で区切ることいたしました。

2) 「分類の段階」と「質問」が同じ意味で使用されておりますので、表記を“段階”→“質問”に統一いたしました。

3) 次の質問に進む場合の表記について、次の質問に進む場合は“→質問*”、構造クラス分類に入れる場合は“→クラス*”と表記を統一いたしました。

4) Cramerによる質問項目で内容の記述が抜けているものは加筆いたしました。

例) 質問2、質問9、質問21

5) 理化学辞典、「化合物命名法」(東京化学同人 2011年)を参照し、表記を統一いたしました。

例) 質問5：非環状脂肪族炭化水素→脂肪族鎖式炭化水素(acyclic aliphatic hydrocarbon)

6) 質問内容に次の2つ以上の質問へ進む記述があるものは条件を加筆いたしました。

例) 質問15(“Yes”の回答の次のステップ加筆：→質問16)

質問29(“Yes”の回答の次のステップ加筆：→質問19)

質問30(“No”の回答の次のステップ加筆：→質問19)

質問31(“Yes”の回答の次のステップ加筆：→質問19)

2

佐藤専門委員、山崎専門参考人：

化合物名称について、本案で問題ありません。

山崎専門参考人：

以下各質問について、補足いたします。

・原著であるCramer(1977)において、特別に定義されている単語(「aliphatic」など)については、該当箇所に、脚注として、定義を書き下しております。

・質問17について、terpene hydrocarbonの間にハイフンは通常は入れません。半角スペースを入れるのがよろしいです。

原文において terpene が係る語が hydrocarbon 以外にもあることを示すために特別に入れたと推測されます。

terpenoids はテルペン類の意味なので、原文を直訳すると「非テルペン類部分」になりますが、わかりやすさのため、和訳を「テルペン骨格を含む」などとしております。また、原著に記載はありませんが、「加水分解される場合、」という語句を追記しております。

・質問 20、32 について、原著に記載されている、“with x no greater than 4” の “no greater than 4” は「4 と同程度の大きさの」という意味であり、“as small as 4” と同じ意味になる。直訳すると「4 程度の」の意味になる。“not greater than 4” 「4 より大きくない=4 以下の」 ($n \leq 4$) の意味ではありません。

原文の英語 “no greater than 4” では意味が不適切である可能性が否定できません。著者は “not greater than 4” の意味で使っている誤用と思料されます。

質問の解説文中の “no more than” も本来は “not more than” とすべきであるところを誤用している可能性があります。

ここでは、“not greater than 4” すなわち「 $n \leq 4$ 」と解釈することを提案します。

・質問 26 について、monocycloalkanones は脂環式ケトンのことなので、“with or without a ring ketone” は monocycloalkanones に係らないと解釈されます。

・質問 30 について、「炭化水素」は alkyl 基をさすと考えられます。

また、「ポツ (・)」で列挙されている置換基があると、質問の回答は NO になります。

1

事務局より：

最終版では、質問項目のフローチャートも付けたいと考えております。

2

3 構造クラス分類のための質問項目は以下の通りとする。詳細は Cramer (1977) を
4 参照する。(参照 1、9、13)

5

| 質問 | | 質問の回答及び 次のステップ | |
|----|--|-------------------|----------|
| | | "No" | "Yes" |
| 1 | 生体成分又はその光学異性体であるか。 | →質問 2 | →クラス I |
| 2 | 以下の官能基があるか。 ・脂肪族第二級アミン(aliphatic ⁶ secondary amine)又は その塩 | →質問 3 | →クラス III |

⁶ Cramer(1977)によれば、aliphatic は「aliphatic includes olefinic and polyolefinic, but not acetylenic or alicyclic compound (オレフィン及びポリオレフィンを含み、アセチレン及び脂環式化合物を含まない)」と定義されており、別紙 4 では、本定義に基づき、使用している。

| | | | |
|---|---|----------|----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> シアノ(cyano)基、<i>N</i>-ニトロソ(<i>N</i>-nitroso)基、ジアゾ(diazo)基(例:ジアゾメタン CH₂N₂)、トリアゼノ(triazeno)基(RN=NNH₂) 第4級窒素(quaternary nitrogen) ただし、以下のものを除く。>C=N⁺R₂、>C=N⁺H₂、第一級アミン又は第三級アミン(primary or tertiary amine)の塩酸塩(hydrochloride)又は硫酸塩(sulfate⁽⁷⁾) | | |
| 3 | 炭素原子(C)、水素原子(H)、酸素原子(O)、窒素原子(N)又は2価の硫黄原子(S)以外の元素があるか。 | →質問 5 | →質問 4 |
| 4 | 質問 3 に挙げられていない元素は、次のいずれかの形でのみ存在しているか。 a. カルボン酸(carboxylic acid)のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、又はアンモニウム塩 b. アミン(amine)の硫酸塩(sulfate)又は塩酸塩(hydrochloride) c. スルホン酸(sulfonic acid)、スルファミン酸(sulfamic acid)又は硫酸(sulfic acid)のナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩 | →クラス III | →質問 7 |
| 5 | 単純な分岐鎖がある(simply branched ⁽⁸⁾)、脂肪族鎖式炭化水素(acyclic aliphatic hydrocarbon)又は一般的な炭水化物(carbohydrate)であるか。 | →質問 6 | →クラス I |
| 6 | 置換基が以下のもののみであるベンゼン環誘導体であるか。 a. 炭化水素鎖(hydrocarbon chain)、又は1'-ヒドロキシ(1'-hydroxy)基又はヒドロキシエステル(hydroxy ester)が置換した炭化水素鎖 b. 一つ以上のアルコキシ(alkoxy)基があり、このうち一つは a の炭化水素鎖のパラ位にある | →質問 7 | →クラス III |
| 7 | 複素環(heterocyclic)構造があるか。 | →質問 16 | →質問 8 |
| 8 | ラクトン(lactone)又は環状ジエステル(cyclic diester)であ | →質問 10 | →質問 9 |

⁷ Cramer(1977)では、英語式表記の sulphate を用いているが、別紙 4 では、我が国で通常使用されている米語式表記 sulfate を使用した。以下、同様に、sulphonic acid に代えて sulfonic acid、sulphamic acid に代えて sulfamic acid、sulphide に代えて sulfide を使用した。

⁸ Cramer(1977)によれば、simply branched は「branched at C-C bonds, with branches of two or more C atoms, at not more than two points along the main chain, with no secondary branching. Multiple branching, consisting only of 1-carbon moieties, falls within this definition of simply branched (主鎖中の 2 か所以内の炭素原子に C-C 結合で結合し、炭素原子を 2 個以上含み、かつ側鎖中に二次側鎖を含まない側鎖。1 炭素置換基(1-carbon moieties)のみからなる多分岐(multiple branching)もこの定義に含める。)」と定義されており、別紙 4 では、本定義に基づき、使用している。

| | | | |
|----|--|-----------------------------|----------|
| | るか。 | | |
| | <p>他の環構造と縮合したラクトン(lactone)であるか若しくは5員環又は6員環のα,β-不飽和ラクトン(lactone)であるか。</p> <p>ラクトン(lactone)は、より安定な互変異性体(tautomer)であるヒドロキシ酸(hydroxyl acid)とみなして扱う。その結果が、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・開環構造(open chain)⁹⁾になる場合→質問 20 ・複素環(heterocyclic)構造になる場合→質問 10 ・炭素環(carbocyclic)構造になる場合→質問 23 <p>環状ジエステル(cyclic diester)は、それぞれの構成要素ごとに扱う。</p> | →質問 20、 →質問 10 →質問 23 | →クラス III |
| 10 | 3員環の複素環(heterocycle)構造があるか。 | →質問 11 | →クラス III |
| 11 | <p>環構造に含まれる複素(hetero)原子は除き、複素環(heterocyclic ring)に以下の置換基以外の置換基があるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・単純な分岐の炭化水素鎖(simply branched hydrocarbon) (架橋鎖(bridged chain)及び単環のアリール基(monocyclic aryl)又はアルキル基(alkyl)の構造を含む) ・アルキルアルコール(alkyl alcohol)、アルデヒド(aldehyde)、アセタール(acetal)、ケトン(ketone)、ケタール(ketal)、酸(acid) ・エステル(ester) (ラクトン(lactone)以外の環状エステル(cyclic ester)を含む) ・チオール(thiol)¹⁰⁾、スルフィド(sulfide)、メチルエーテル(methyl ether)、ヒドロキシ(hydroxy)基 ・ここに挙げられた置換基以外の置換基を持たない単環(single ring) (複素環(hetero)又はアリール基(aryl)) | →質問 12 | →クラス III |
| 12 | 複素芳香族化合物(heteroaromatic)であるか。 | →質問 22 | →質問 13 |
| 13 | 環構造に置換基があるか。 | →クラス III | →質問 14 |

⁹ Cramer(1977)によれば、open chain は「the absence of any ring structure (開環構造体に環構造が存在しない)」と定義されており、別紙4では、本定義に基づき、使用している。

¹⁰ Cramer(1977)では、メルカプタン(mercaptan)と表記しているが、メルカプタンは旧名称であることから、IUPAC1993規則により、現在の名称である、チオール(thiol)を用いる。

| | | | |
|----|---|----------|------------------|
| 14 | 二つ以上の芳香環(aromatic ⁽¹¹⁾ ring)があるか。 | →質問 22 | →質問 15 |
| 15 | 容易に加水分解されて ⁽¹²⁾ 、単環(mononuclear)構造になるか。 ・加水分解産物が単環の複素環化合物(mononuclear heterocyclic)の場合、加水分解物を→質問 22 ・加水分解物が炭素環化合物(carbocyclic)の場合、加水分解物を→質問 16 | →クラス III | →質問 22 →質問 16 |
| 16 | 一般的なテルペン ⁽¹³⁾ 系炭化水素(terpene hydrocarbon)、テルペンアルコール(terpene alcohol)、テルペンアルデヒド(terpene aldehyde)、又はテルペンカルボン酸(terpene carboxylic acid)であるか。ただし、ケトンではないこと。 | →質問 17 | →クラス I |
| 17 | 容易に加水分解されて、一般的なテルペン(terpene)、テルペンアルコール(terpene alcohol)、テルペンアルデヒド(terpene aldehyde)、又はテルペンカルボン酸(terpene carboxylic acid)になるか。 加水分解される場合、加水分解産物のうち、テルペン骨格を含む部分 (terpene moiety)→質問 18 加水分解産物のうち、テルペン骨格を含まない部分 (non-terpene moiety)→質問 19 | →質問 19 | →質問 18 →質問 19 |
| 18 | 次の構造のいずれかであるか。 a. 次のいずれか ・ビシナルジケトン(vicinal diketone) ・末端のビニル(vinyl)基に結合したケトン(ketone)、又はそのケタール(ketal) b. 末端のビニル(vinyl)基に結合した第 2 級アルコール(secondary alcohol)又はそのエステル | →クラス I | →クラス II |

¹¹ Cramer(1977)によれば、aromatic は「Aromatic means that the substance has at least one benzene, furan, thiophene, pyridine or pyrrole ring, however substituted and whether or not it is fused to another ring (ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン又はピロール環を少なくとも 1 つ持ち、置換されている化合物及び他の環構造との縮合の有無を問わない化合物)」と定義されており、別紙 4 では、本定義に基づき、使用している。

¹² Cramer(1977)によれば、readily hydrolysed は「known to be or, in the absence of any contra-indication based on structure, assumed to be hydrolysed either during food preparation or by physiological processes after consumption (食品加工工程中に、又は摂取後の生体内代謝の過程で加水分解されると想定される。)」と定義されており、別紙 4 では、本定義に基づき、使用している。

¹³ Cramer(1977)によれば、common terpene は「an isoprenoid compound(carbon skelton made up of two or more 5-carbon isoprene units), reported in the literature as a more than trace constituent of two or more generally consumed foods, either raw or as ordinarily prepared for consumption, without added ingredient (複数の一般的に食されている食品(生又は通常の摂取形態)に微量以上に含まれている常在成分であることが文献で報告されているテルペン類。)」と定義されており、別紙 4 では、本定義に基づき、使用している。

| | | | |
|----|--|--------|--------|
| | <p>c. アリルアルコール(allyl alcohol)、又はそのアセタール(acetal)、ケタール(ketal)又はエステル誘導体(ester derivative)</p> <p>d. アリルチオール(allyl thiol⁽¹⁰⁾)、アリルスルフィド(allyl sulfide)、アリルチオエステル(allyl thioester)、又はアリルアミン(allyl amine)</p> <p>e. アクロレイン(acrolein)、メタクロレイン(methacrolein)、又はそれらのアセタール(acetal)</p> <p>f. アクリル酸(acrylic acid)又はメタクリル酸(methacrylic acid)</p> <p>g. アセチレン化合物(acetylenic compound)</p> <p>h. ケトン基⁽¹⁴⁾以外の官能基がなく、かつケトン基の両側の炭素鎖のいずれか一方が炭素数4以上である、脂肪族鎖式(acyclic aliphatic)のケトン(ketone)、ケタール(ketal)、又はケトアルコール(keto alcohol)、</p> <p>i. 含まれる官能基がすべて立体障害(sterically hindered⁽¹⁵⁾)を受けている構造</p> | | |
| 19 | 開環(open chain)構造であるか。 | →質問 23 | →質問 20 |
| 20 | <p>次の官能基のいずれか一種類のみ又はそれらの官能基のみを複数組み合わせ持つ、脂肪族直鎖(linear aliphatic)化合物又は単純な分岐鎖がある(simply branched)脂肪族(aliphatic)化合物であるか。</p> <p>a. アルコール(alcohol)、アルデヒド(aldehyde)、カルボン酸(carboxylic acid)、又はエステル(ester)の構造のそれぞれが4つ以下である。</p> <p>b. 以下の官能基のうち一種類以上がそれぞれ一つある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アセタール(acetal) ・ケトン(ketone) 又は ケタール(ketal)のどちらか一方、 ・チオール(thiol)⁽¹⁰⁾ ・スルフィド (モノスルフィド又はポリスルフィド) (monosulfide or polysulfide) ・チオエステル(thioester) | →質問 22 | →質問 21 |

¹⁴ Cramer(1977)では、ケトン基(keto group)と表記しているが、この名称は現在ほとんど使われておらず、ケトン基と呼ぶことが一般的であるため、そのように記載した。カルボニル基の両側に炭素原子が結合している官能基を意味している。

¹⁵ Cramer(1977)によれば、sterically hinderd は「posing steric hindrance to a functional group equivalent to or greater than that exhibited by *o tert* butyl or 2,6-disubstitution on an aromatic ring (芳香環上の *o tert* ブチル(*o tert* butyl)基又は2,6-二置換体(2,6-disubstitution)によって起こる立体障害と同等またはそれ以上の立体障害を官能基に対して引き起こすこと。)」と定義されており、別紙4では、本定義に基づき、使用している。

| | | | |
|----|---|----------|----------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ポリオキシエチレン(polyoxyethylene) [($\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$)_n, $n \leq 4$] ⁽¹⁶⁾ ・第1級アミン(primary amine)又は第3級アミン(tertiary amine) | | |
| 21 | 3種類以上の異なる官能基があるか。 ただし、メトキシ(methoxy)基を対象官能基から除く。また、酸とエステルを1種類の官能基と見なす。 | →質問 18 | →クラス III |
| 22 | 食品の一般的な成分か又はそれと構造的に類縁の化合物か。 | →クラス III | →クラス II |
| 23 | 芳香族化合物(aromatic substance)か。 | →質問 24 | →質問 27 |
| 24 | <p>環構造又は脂肪族側鎖を持つ単環の炭素環(monocarbocyclic)化合物(ただし、シクロプロパン(cyclopropane)、シクロブタン(cyclobutane)及びそれらの誘導体を除く)であって、置換基がないか又は以下の官能基のみがあるか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アルコール(alcohol)、アルデヒド(aldehyde)、側鎖のケトン(ketone)、酸(acid)、エステル(ester) ・スルホン酸(sulfonic acid)のナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩 ・スルファミン酸(sulfamic acid)のナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩 ・脂肪族鎖式(acyclic)のアセタール(acetal)又はケタール(ketal) | →質問 25 | →質問 18 |
| 25 | 次のいずれかであるか。 a. 質問 24 に挙げられた置換基のみを持つシクロプロパン(cyclopropane)又はシクロブタン(cyclobutane) b. 単環系又は 2 環系のスルフィド(sulfide)又はチオール(thiol) ⁽¹⁰⁾ | →質問 26 | →クラス II |
| 26 | 質問 24 に挙げられた以外の官能基を持たず、かつ、モノシクロアルカノン(monocycloalkanone)又は環状ケトン(ring ketone)構造の有無に関わらず、2 環系の(bicyclic)化合物のいずれかであるか。 | →質問 22 | →クラス II |
| 27 | 環構造に置換基があるか。 | →クラス III | →質問 28 |
| 28 | 二つ以上の芳香環(aromatic ring)があるか。 | →質問 30 | →質問 29 |

¹⁶ Cramer(1977)では、“no greater than 4”と記載されているが、内容から、“not greater than 4”の意味で用いられていると推測される。

| | | | |
|----|--|------------------|------------------|
| 29 | <p>容易に加水分解されて⁽¹²⁾、単環化合物(mononuclear redidue)になるか。</p> <p>・加水分解産物が芳香族単環化合物(aromatic mononuclear residue)の場合、加水分解物を→質問 30</p> <p>・加水分解産物がその他の構造の場合、加水分解物を→質問 19</p> | →クラス III | →質問 30 →質問 19 |
| 30 | <p>環構造に置換したヒドロキシ(hydroxy)基又はメトキシ(methoxy)基を除き、以下に示す炭素数 1~5 の脂肪族置換基以外の置換基が環構造に結合しているか。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・炭化水素 ・アルコール(alcohol)、ケトン(ketone)、アルデヒド(aldehyde)、カルボキシ(carboxy⁽¹⁷⁾)基 ・加水分解されると炭素数 5 以下の環構造置換基になる単純なエステル(simple ester) <p>単純なエステル(simple ester)の場合には、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・加水分解物が芳香族(aromatic)の場合、加水分解物を→質問 18 ・加水分解物がその他の構造の場合、加水分解物を→質問 19 | →質問 18 →質問 19 | →質問 31 |
| 31 | <p>質問 30 に挙げられた置換基のいずれかをもつ化合物の脂肪族鎖式(acyclic)のアセタール(acetal)、ケタール(ketal)又はエステル(ester)であるか。</p> <p>これらの化合物が加水分解される場合には、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・加水分解物が非芳香族化合物(non-aromatic)の場合、加水分解物を→質問 19 ・加水分解物が芳香族化合物(aromatic)の場合、加水分解物を→質問 18 | →質問 32 | →質問 18 →質問 19 |
| 32 | <p>質問 30 に挙げられた官能基のみをもつ化合物か、又は質問 31 に挙げられた化合物の誘導体であり、かつ以下のいずれか又は全ての構造を持つか。</p> <p>a. 環がひとつ縮合した非芳香族炭素環(single fused non-aromatic carbocyclic ring)</p> <p>b. 炭素数 5 超の脂肪族置換鎖(aliphatic substituent)</p> | →質問 22 | →クラス II |

¹⁷ Cramer(1977)では、カルボキシル基(carboxyl)と表記しているが、この名称は現在ほとんど使われておらず、カルボキシ基(carboxy)と呼ぶことが一般的であるため、そのように記載した。

| | | | |
|--|--|--|--|
| | <p>chain)</p> <p>c. 芳香環(aromatic ring)又は脂肪族側鎖(aliphatic side chain)に結合したポリオキシエチレン鎖(polyoxyethylene) $[(-OCH_2CH_2-)_n, n \leq 4]$ ⁽¹⁶⁾</p> | | |
|--|--|--|--|

1

1 <別紙5：構造クラス分類について>

2
3 ~~個々の評価対象~~香料は、構造及び推定される代謝経路等から、既存別紙4の質問項
4 目から導かれるに基づき、以下の構造クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに分類される。(参照1、3、
5 9)

6
7 クラスⅠ：単純な化学構造を有し、効率の良い代謝経路があり、経口毒性が低いこと
8 が示唆される物質。

9 例：酪酸イソアミル

10
11 クラスⅡ：クラスⅠとクラスⅢの中間的な構造を有する。クラスⅠの物質のように経
12 口毒性が低いとはいえない構造を有するが、クラスⅢの物質と違って毒性を
13 示唆する特徴的構造は有しないもの。クラスⅡの物質は反応性のある官能基
14 を含むことがある。

15
16 例：フルフリルアルコール

17
18 クラスⅢ：容易に安全であると推定できないような化学構造を持つか、または重大な
19 毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質

20
21 例：2-フェニル-3-カルボエトキシフラン
22
23

1 <別紙6：構造クラスごとの~~摂取許容値~~←~~露許容閾値~~の根拠>

2 事務局より：

3 ご審議を踏まえ、構造クラスⅢの~~摂取許容値~~を 90µg/人/日とし、脚注に補
4 足説明を加えました。

5 なお、Munro (1996) では、90µg/人/日となっております。

6 JECFA の実際の香料の評価にあたっては構造クラスⅢの~~摂取許容値~~を
7 90µg/人/日として、評価を行っていると思われまます（例：TRS896 の p60）。

8
9
10 構造クラスごとの~~摂取許容値~~←~~露許容閾値~~（参照 1、3、7）

| 11 構造クラス | 5 パーセンタイル NOEL ⁽¹⁸⁾ (µg/kg 体重/日) | 許容ば ← 露閾値 摂取許容 値 (µg/人/日) |
|----------|--|---|
| I | 2,993 | 1,800 |
| II | 906 | 540 |
| III | 147 | 90 ⁽¹⁹⁾ |

12
13 5 パーセンタイル NOEL⁽²⁰⁾に 60（一人の体重を 60 kg と仮定）を乗じ、安全係数
14 100 で除して~~許容ば~~←~~露閾値~~摂取許容値を得た。

15 この~~摂取許容値~~←~~露許容値~~は、約 600 に及ぶ工業用化学物質、農薬、食品添加物
16 等の様々な化学物質の一般毒性、発がん性、生殖発生毒性、神経毒性等の約 3,000 種
17 の毒性データに基づくクラスごとの NOEL の累積分布を基に算出された値である。

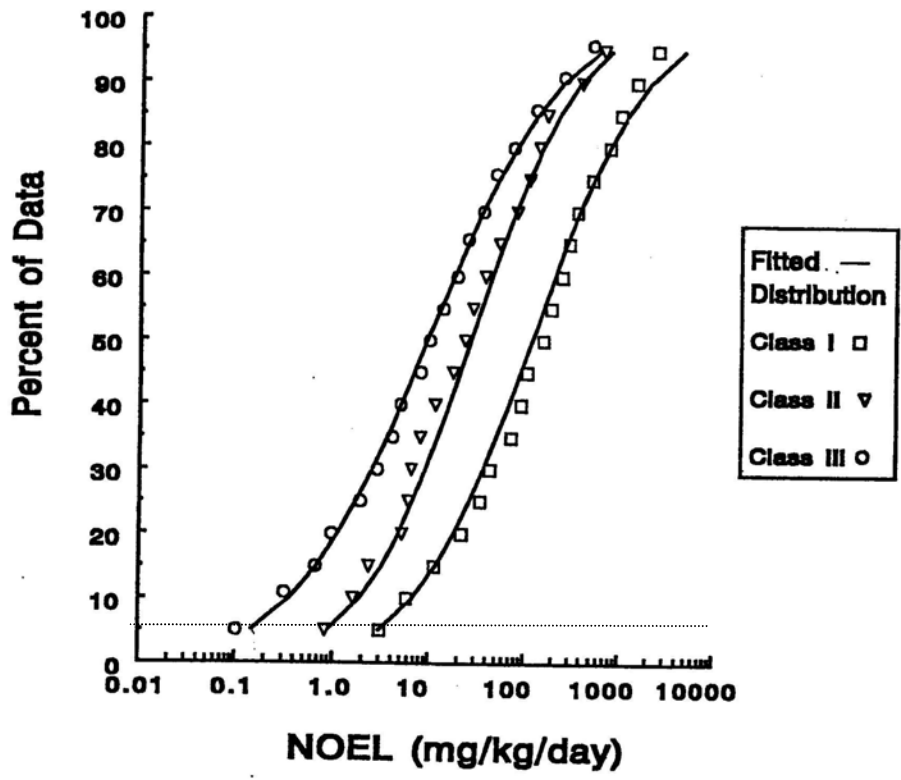
18 JECFA では NOEL と称されているが、JECFA においては実際の判断は NOAEL で行われており、~~NOAEL~~
←~~NOAEL~~と同義である。

19 JECFA の FAS35 によれば、構造クラスⅢの~~摂取許容値~~は 88 µg/人/日とされているが、JECFA の実際の評
←~~価~~では 90 µg/人/日が用いられている。さらに、EFSA の香料リスク評価のガイダンス（2010）においても~~摂取~~
←~~許容値~~は 90 µg/人/日とされている。

20 各構造クラスに分類される物質を、NOEL の低い順に累積していった際、各構造クラスの物質 5%が含まれる
←~~NOEL~~の値。

1
2

毒性データに基づく NOEL の累積分布⁽²¹⁾



20

²¹ グラフ中の点線は、5パーセンタイル NOEL を示す。

1 <参照>

- 1 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）
- 2 In WHO (ed.), Food Additives Series 46, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 55th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, introduction, Rome, 6-15 June 2000, WHO, Geneva, 2001
- 3 In WHO (ed.), Food Additives Series 35, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 44th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 14-23 February 1995, WHO, Geneva, 1996; Annex5: 425-59
- 4 EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods, 2010
- 5 山崎 壮ら、平成 26 年度健康影響評価技術研究「香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究」（課題番号 1401）、平成 27 年 3 月
- 6 In WHO (ed.), Food Additives Series 60, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 69th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 17-26 June 2008, WHO, Geneva, 2009: 268-89
- 7 Munro IC, Ford RA, Kennepohl E and Sprenger JG: Correlation of structural class with no observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. Food and Chemical Toxicology, 1996; 34: 829-67
- 8 食品安全委員会、添加物に関する食品健康影響評価指針（平成 22 年 5 月 27 日）
- 9 Cramer GM, Ford RA and Hall RL: Estimation of toxic hazard-a decision tree approach. Food and Cosmetics Toxicology, 1978; 16: 255-76
- 10 In WHO (ed.), Food Additives Series 40, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 49th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 17-26 June 1997, WHO,

Geneva, 1998; Annex5

^{1 1} EFSA: Minutes of the 26th plenary meeting of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. Parma, 27-29 November 2007

^{1 2} In WHO (ed.), Food Additives Series 67, Safety evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the 76th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 5–14 June 2012, WHO, Geneva, 2012: Annex4: 319-31

^{1 3} 日本化学会命名法専門委員会 編集、化合物命名法、東京化学同人 2011 年