

## 平成 26 年度 食品健康影響評価技術研究 分担研究報告書

研究課題名：香料化合物のリスク評価手法に関する調査研究（研究課題番号：1401）

## 香料化合物評価手法の新指針案

## 1. 背景

食品添加物として香料化合物（合成香料）を新規指定する際に行うリスク評価は食品安全委員会において行っているが、そのリスク評価は、平成 15 年に公表された「国際的に汎用されている安全性評価の方法について」（以下、平成 15 年評価法）に沿って行われている。この平成 15 年評価法は、国際的に安全性が確認され、かつ国際的に汎用されている香料化合物であって、我が国では指定外であるもの（以下、国際汎用香料化合物）の指定を検討するために作成されたリスク評価手法である。平成 15 年評価法の特徴は、評価対象の香料化合物ごとに、おおよそ以下の手順で行われている。①遺伝毒性試験データに基づき、遺伝毒性を評価する。②反復投与毒性試験データに基づき NOAEL を求め、推定摂取量と比較して適切な安全マージンが存在するかを判断する。③その過程で JECFA の判断樹による評価項目も評価する。

一方、JECFA の評価手法の特徴は、香料化合物の構造及び推定代謝経路などから 3 つの構造クラスに区分し、構造クラスごとに設定された許容暴露閾値と評価対象香料化合物の推定摂取量とを比較する TTC（Threshold of Toxicological Concern）手法を採用していることである。反復投与毒性試験データを必ずしも必要とはしないため、多数の香料化合物の安全性評価を実施することが可能となった。

我が国では平成 15 年評価法を使って国際汎用香料化合物 54 品目の安全性評価が行われてきたが、国際汎用香料化合物が設定されてから 10 年が経ち、国際的に汎用されている新たな香料化合物が生まれており、我が国でそれらを新規指定に向けた安全性評価が期待されている。そこで、海外のリスク評価手法の見直し・整備状況を踏まえて、我が国の評価手法も見直すことが必要であると考え、本指針案を作成した。

## 2. JECFA の香料化合物評価法の概要

多数の香料化合物の安全性評価を効率的に行うために、JECFA では香料化合物をその化学構造から代謝、毒性的に関連のあるグループに分類し同時に評価を行っている。59 の化合物群に区分されている。

JECFA 法では遺伝毒性の評価手法が明示的に書かれていないが、遺伝毒性がないと判断された化合物に対して判断樹に基づく一般毒性評価が行われている。一般毒性評価では、代謝・摂取量・毒性に関するデータを用いながら、判断樹（別添 1）に従って総合的に安全性の判断を行う。判断樹の各ステップでは、「安全性の懸念がないと予想される」または「安全性評価を行うためにその香料化合物あるいはその類縁化合物に関する十分なデータの入手が必要」のいずれかに分類される。

判断樹のステップ 1 では、Cramer の構造クラス分類（別添 2）に従って、クラス I、II、III のいずれかに区分する。構造クラスと毒性には相関があることが示されていることから、各構造クラ

スの許容曝露閾値を評価対象化合物の ADI に相当する値として採用している。評価対象香料化合物の推定摂取量を各クラスの許容曝露閾値を比較する。

摂取量推定法としては、MSDI (Maximized Survey-Derived Intake) 法と SPET (Single Portion Exposure Technique) 法を併用している。

### 3. EFSA の香料化合物評価法の概要

EU では食品に使用されるすべて香料化合物のリストが作成されているが、すべての物質が化学的に 34 のグループに分類されている。同じグループの物質は代謝的及び生物学的挙動の一部が共通している。こうした化学的グループは香料グループ評価 (Flavouring Group Evaluation: FGE) で取り扱われる。構造や代謝の類似性から既存の香料と同じグループ (FGE) に分類できる化合物に適用する評価法 (グループ評価法) と、既存の FGE に分類できない化合物に適用する個別の評価法 (個別評価法) とがある。

すべての化合物について、最初の段階で遺伝毒性が評価される (別添 3)。既存の FGE と十分な化学構造及び代謝の類似性が示された化合物の遺伝毒性試験結果を参照できる場合には、評価対象化合物自体の遺伝毒性試験データを省略できるとしている。要求される遺伝毒性試験としては、

① Ames 試験

② 哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験 (マウスリンフォーマアッセイ等)

③ *in vitro* の染色体異常誘発試験または *in vitro* の小核試験

の 3 種類である。これらで陽性の結果となった場合は、*in vivo* 試験が要求される。

遺伝毒性に関して安全性に懸念がないと判断した場合には、評価対象化合物が構造や代謝の類似性から既存の香料と同じグループ (FGE) に分類できるか否かが判断され、グループ評価法を適用するか、個別評価法が適用されるかが決められる (別添 3)。次に、各評価法で規定されている一般毒性評価に進む。

一般毒性評価では、既存の FGE と十分な化学構造及び代謝の類似性が示された化合物については、JECFA 法の判断樹からステップ B5 (摂取量は 1.5 µg/day よりも大きいかな?) をのぞいたものと同等な手順 (別添 4) で評価を行う。既存の FGE に分類できない化合物は個別に評価を行う (別添 5)。摂取量推定値と Cramer クラスの許容曝露閾値との比較、及び摂取量推定値と Cramer クラスの許容曝露閾値の 10 倍量との比較が行われる。

摂取量推定法としては、既存の FGE と十分な化学構造及び代謝の類似性が示された化合物については MSDI 法を採用し、既存の FGE に分類できない化合物については APET (Added Portions Exposure Technique) 法を採用する。APET 法は、食品カテゴリー毎に標準 1 日摂取量と評価対象化合物の標準的な濃度 (香料由来 + 元々食品に含まれる濃度) から推定摂取量を求め、飲料とそれ以外の食品の 2 群のそれぞれ最も高い推定摂取量を合計して摂取量を求める方法である。飲料とそれ以外の食品の両方の合計である点、および食品に元々含まれる評価対象化合物を考慮している点で、JECFA が採用している SPET 法よりも評価が慎重である。また、既存の FGE に分類できない化合物については、幼児・こどもに関する摂取量推定も規定している。

## 4. 香料化合物のリスク評価の新指針案

### 4.1. 新指針案の基本的な考え方

香料化合物のリスク評価の新指針案の基本的な考え方は、以下のとおりである。

- ① 遺伝毒性評価を行う。遺伝毒性評価では、当該化合物及び類縁化合物の遺伝毒性試験結果を参照したグループ評価を採用する。類縁化合物グループは、EFSA の類似香料化合物グループ (FGE) を基本とする。遺伝毒性がないと判断された場合には、一般毒性評価に進む。
- ② 一般毒性評価は、TTC 手法に基づく JECFA の判断樹による評価を採用する。ただし、国際汎用香料化合物の評価方法と同様に、Cramer の構造クラス分類のステップ 33 を採用しないことと、ステップ B5 (摂取量は 1.5 µg/day よりも大きいのか?) を採用しないことを踏襲する。
- ③ 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が、ヒトの代謝物予測ソフトも利用しながら専門家判断をする。
- ④ 摂取量推定法は、当面は MSDI 法を基本とする。ただし、我が国の食生活パターンを反映させた SPET 法 (日本版 SPET 法) を併用することがふさわしいので、その実施に必要な具体的な食品分類と食品摂取量を専門家グループで別途整備して実施するこよが望ましい。
- ⑤ EFSA と WHO が、JECFA が香料評価に採用している TTC 判断樹と Cramer の構造分類を国際的に見直す作業を行っているので、TTC 手法の国際的見直しの結論が確定した際には、JECFA での議論も踏まえた上で、日本でも TTC 手法の判断樹と Cramer の構造分類を再検討することが必要である。

### 4.2. 遺伝毒性の評価

香料化合物の遺伝毒性評価の全体的な手順を別添 6 に示す。

#### (1) 既存情報に基づく判断

評価対象化合物及びその類縁化合物に関する遺伝毒性情報をできる限り集めることが必要である。類縁化合物の区分には、EFSA が採用している FGE のグループ分け (別添 7) を採用する。

(i) 収集する情報は、次の通りである。

- ① JECFA、EFSA が採用する警告構造 (遺伝毒性の可能性のある部分構造、structural alerts または alerting structures、別添 8) の有無 (必須)
- ② 化合物もしくは類縁化合物の、遺伝毒性試験結果もしくは結果を考察できる内容を含む論文等 (遺伝毒性試験については、OECD ガイドラインに従って実施されたものが望ましい。) (必須)
- ③ JECFA、EFSA、米国 FDA 等の評価機関による評価結果 (必須)
- ④ (Q)SAR による Ames 試験結果の予測 (参考情報)

(ii) (Q)SAR の利用にあたっては、次の点に留意する。

- ・医薬品に適用される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

の「6 ハザード評価の要件」を参考にする。

- ・互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測法(経験に基づく知識ベースの予測及び化学特性の統計ベースの予測)を実施した結果が望ましい。
- ・(Q)SAR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、逆に、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。
- ・(Q)SARによる警告構造の検索はあくまでも机上のスクリーニングであり、実際の試験結果が重要であることは言うまでもない。警告構造の検索を過信しないことが必要である。

(iii) 既存情報に基づく判断例を以下に例示する。

① 遺伝毒性なしと判断される例

- ・化合物に JECFA/EFSA が採用する警告構造がなく、遺伝毒性試験結果はいずれも陰性である。
- ・化合物に JECFA/EFSA が採用する警告構造がなく、類縁化合物の遺伝毒性試験結果はいずれも陰性である。

② 遺伝毒性ありと判断される例

- ・化合物に JECFA/EFSA が採用する警告構造があり、遺伝毒性試験結果はいずれも陽性である。
- ・化合物に JECFA/EFSA が採用する警告構造があり、類縁化合物の遺伝毒性試験結果はいずれも陽性である。

③ 個別の判断を必要とする例

- ・化合物に JECFA/EFSA が採用する警告構造はないが、遺伝毒性試験陽性の報告がある。
- ・化合物についての遺伝毒性結果が複数あり、それが矛盾する。
- ・一部の類縁化合物に、遺伝毒性試験陽性の結果がある。

## (2) Ames 試験と哺乳類細胞を用いる染色体異常試験の実施

既存情報から、遺伝毒性がないとの判断ができない場合には、当該化合物または類縁化合物の Ames 試験と哺乳類細胞を用いる染色体異常試験の結果が必要である。

Ames 試験および哺乳類細胞を用いる染色体異常試験はエンドポイントの異なる *in vitro* の試験である。その結果を専門家が精査し、両試験結果がともに陰性であると判断された場合には、基本的に「遺伝毒性がない」と結論する。両試験結果がともに陽性であると判断された場合には、基本的に「遺伝毒性がある」と結論する。両試験の結果が矛盾する場合は、陽性の程度や、他の情報(*in vivo* 遺伝毒性試験等の結果)を勘案し、判断する。

例えば、Ames 試験陽性でも遺伝毒性を否定する可能性として、Ames 試験が陽性になるメカニズムが細菌特有の代謝に因る場合などがある。一方、Ames 試験が陰性、染色体異常試験が陽性の結果の場合は、*in vivo* 遺伝毒性試験の結果を合わせて判断することが望ましいため、追加試験を要求する。その他の場合であっても専門家判断があれば、追加試験を要求する。

新規に試験を実施する場合は、食品安全委員会 2010 年 5 月決定「添加物に関する食品健康影響評価指針」に準拠する。試験結果は、OECD ガイドラインに準拠したものがより信頼度が高いと考

える。

### (3) 追加試験の実施

(1) 既存情報及び (2) Ames 試験と哺乳類細胞を用いる染色体異常試験の結果からは遺伝毒性の可能性を否定できない場合には、*in vivo* 遺伝毒性試験を実施し、当該試験の結果を専門家が判断して、遺伝毒性の有無を判断する。

### (4) 総合評価

上述(1)~(3)のいずれかのステップで「遺伝毒性がない」と結論された香料化合物は、次の一般毒性評価に進む。「遺伝毒性がある」と結論された香料化合物は、基本的に香料としての使用を認めない。

## 4.3. 一般毒性の評価

基本的に、TTC 手法に基づく JECFA の判断樹による評価を採用する。ただし、国際的に汎用されている香料であってわが国では指定外であるもの（以下、国際汎用香料化合物）の評価方法と同様に、Cramer の構造クラス分類のステップ 33 を採用しないことと、ステップ B5（摂取量は 1.5 µg/day よりも大きいのか？）を採用しないことを踏襲する。ステップ B5 を採用しないのは、EFSA における香料化合物のグループ評価のための手順（別添 4）と同じである。したがって、本評価指針案では、別添 4 の評価手順を採用する。

### (1) 構造クラス分類

Cramer の構造クラス分類（別添 2）に従って、香料化合物をクラス I、クラス II、クラス III に区分する。なお、国際汎用香料化合物の評価方法の検討ではステップ 33 の基準をもってクラス I にくぶんすることは必ずしも適当ではないと結論したが、本評価指針案でもその考え方を支持し、ステップ 33 は採用しない。クラスごとに安全性の懸念が存在しないとみなされる閾値（許容暴露閾値）が指定されている。

クラス I には、単純な化学構造と効率的な代謝経路があり、経口毒性が低いと推測される香料化合物が含まれる。クラス II には、クラス I の物質と比べて毒性が低いとはいえないが、毒性が示唆されない構造的特徴を有する香料化合物が含まれる。この分類の物質には反応性の官能基を有するものがある。クラス III には、安全性を確信できないか、非常に強い毒性が示唆される可能性のある構造的特徴を有する香料化合物が含まれる。

### (2) ステップ 2

ステップ 2 では、「評価対象物質は無害な産物に代謝されると予測できるか」を判断する。

「無害な産物」とは香料化合物としての推定摂取量でヒトに無害であることが知られているか、容易に予測できる代謝物と定義される。この定義により、このステップで予想される長期暴露に伴う摂取量を考慮することが求められる。また、代謝物の評価には、適切な実験データ又は文献から収集した関連エビデンスによる裏付けが必要である。

このステップで考慮する代謝過程としては、たとえば、エステル類の加水分解、アルコール類とアルデヒド類の酸化、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が挙げられる。このステップ 2 で考慮すべき代謝過程の概要が、次の文書に解説されている。

WHO Technical Report Series 891 Evaluation of certain food Additives. Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO (2000) の中の”4.1 General aspects of metabolism”, p.50-59

代謝産物の予測では、主に実験動物による実験データに基づく判断が行われるが、実験動物とヒトでは薬物代謝が異なることが分かっている。したがって、薬物代謝の専門家がヒトの代謝物予測ソフトも利用しながら専門家判断をすることが望ましい。

### (3) ステップ A4

ステップ A4 では、「評価対象物質又はその代謝物は内因性物質か」を判断する。

「内因性」物質とは、遊離型か抱合型かを問わず、ヒトの組織及び体液に通常存在する中間代謝物である。これには生化学的また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。

内因性物質である、または内因性物質に代謝される香料化合物の食事からの摂取量は十分に低く、生理学的範囲を超える変動が発生するとは予想されない。

### (4) ステップ A5 及び B4

このステップでは、評価対象物質または類縁物質の NOAEL と意図した用途の条件下での推定摂取量とを比較して、十分な安全マージンが存在するかを判断する。

このステップで求められる毒性学的データは、一般に最新の OECD ガイドラインに従って実施した候補物質あるいは適切な構造的／代謝的類似物質の 90 日間以上の反復投与経口（通常は混餌投与）試験に基づくものでなければならないとされている。我が国の国際汎用香料における反復投与毒性評価のための試験についても 90 日間の反復投与試験を基本としていることから、本評価指針案においては、NOAEL の根拠となる試験は、28 日間試験などの短期間投与の試験データは用いずに、投与期間 90 日以上のもを用いるのが妥当である。

この「十分な安全マージン」に関して、我が国における「国際的に汎用されている安全性評価の方法について」の中の記載では、「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 日反復投与試験からの NOAEL については 1000、投与期間が生涯にわたる反復投与試験の NOAEL にあつては 100 を目安とする」とされている。これに加えて、現在の JECFA での取り組みも考慮すると、「90 日反復投与試験の NOAEL については 1000」が安全マージンの目安と考える。また、評価対象物質そのものの NOAEL ではなく類似化合物の NOAEL を参照した場合においても、代謝などを考慮し、十分な根拠をもって類縁化合物の NOAEL を参照すると判断していることから、新たにマージンを追加するなどの処置は必要ないと考える。

EFSA の評価基準では NOAEL の代わりに Benchmark Dose Lower Confidence Limit (BMDL) の利用も可能とされているが、BMDL による代替は JECFA の取り組みなども考慮して、今後の検討課題であると考えられる。

このステップでは、類縁化合物の NOAEL を参照することが認められている。しかし、参照可能な類縁化合物の判断には遺伝毒性評価の時よりも高い類似性が必要である。ある化合物に対して、それと同じ FGE グループに属する化合物であれば参照可能な類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断の際には、代謝予測だけでなく、毒性学的な妥当性も重要な要素である。例えば同一の代謝物に代謝されると考えられた時に、その代謝物はそ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なのかどうか等の判断を加えて、参照類似化合物を特定することが必要であると考えられる。さらに、NOAEL は定量的な評価であることから、種差も考慮に入れた香料化合物の吸収・分布などの ADME の定量的解析から判断をする必要がある。したがって、個々の評価対象化合物ごとに専門家により、類似化合物の NOAEL 値を適応できるかどうかを判断する必要がある。

また、NOAEL を参照するうえで適切な類縁化合物がない場合には、評価対象物質そのものの NOAEL を求めることが必要である。

#### 4.4. 摂取量推定

ステップ A3 及び B3 の摂取量、並びにステップ A5 及び B4 の意図した用途の条件下における摂取量の評価は、申請する香料化合物の食品添加によって生じる暴露量に基づいて行う。

香料の摂取量推定法として、我が国での国際汎用香料の評価に MSDI 法のみを採用してきたが、JECFA は MSDI 法に加えて SPET 法を併用している。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ため、その SPET 推定値をそのまま我が国での評価に利用することは不適切である。我が国の食生活パターンを反映させた SPET 法（日本版 SPET 法）を採用することがふさわしい。ただし、日本版 SPET 法を実施するには、我が国の食生活に合わせた具体的な食品分類と食品摂取量を専門家グループで別途検討することが必要である。そこで、香料化合物の摂取量推定法としては、MSDI 法を基本とし、日本版 SPET 法の実施準備が整った時点で追加採用することがふさわしい。

##### (1) MSDI (Maximized Survey-Derived Intake) 法

PCTT (Per Capita Intake Times Ten) 法ともいう。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る。ある地域で 1 年間に使用された食品香料物質は、その地域の 10% の人口が均等に消費したと仮定している (式 1)。現在、JECFA、EFSA 及び日本でも採用されている。MSDI は、年間生産量から計算するため、喫食量データを入手する必要がなく、比較的簡易に摂取量を推計する長所を有している。実際に業界団体は日米欧 3 か所で定期的に年間生産量調査を行っており、長期間の摂取量の推移、地域差等を考慮した摂取量のデータを得ることが可能である。MSDI の欠点としては、消費パターンに影響を受けやすい点、例えばある香料を含む一定の食品群を常に消費している場合、当該香料が一部の食品のみ使われる場合、一部の地域でのみ販売される食品に使用される場合など消費人口が 10% よりも小さい場合に過小評価が起りやすいと考えられる。

式1

$$\text{MSDI} = \frac{\text{年間使用量} \times 10}{\text{人口数} \times 365 \text{日} \times \text{補正值}^*}$$

\*使用量調査回答率による補正。通常0.6-0.8

## (2) SPET (Single Portion Exposure Technique) 法

JECFA では、MSDI 法は特定の食品を日常的に喫食する場合の食品香料の摂取量を過小評価しているのではないかとの懸念があったため、追加的な摂取量推計法として JECFA で検討・採用された手法である。

食品分類ごと (GSFA の食品分類) 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り、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。

SPET 法では、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群の Portion Size (単一食品の 1 食分の喫食量) に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計算をする。そして単一の食品分類からの「標準的」摂取量が最も多くなる食品分類を推定値とする (式 2)。標準添加率の使用は、長期にわたり毎日消費することを前提としており、消費者によるその食品分類からの平均摂取量を示すものと考えられている。添加率は、その食品分類に関する消費量の多い食品ではなく、そのカテゴリーに含まれる食品の標準的添加率の最大値が採用されるため、特定の食品を常に消費するような消費者に対しても長期的な消費パターンのより現実的な予測が可能である。欠点としては、Portion Size が欧米の食生活に基づく消費パターンから求められているため、我が国の摂取量推計に直接適用することは検証が必要であることや、多様な食品に用いられる場合には、どれを標準的添加率とするかを客観的に決めることが難しい点、複数の食品に同一の香料が含まれる場合を想定していない点がある。

式 2

$$\text{SPET} = (\text{Portion Size} \times \text{添加率}) \text{の最大値}^*$$

\*食品分類ごとに計算して比較し、最大値を採用する。

## (3) MSDI 法と SPET 法の併用による摂取量推定の考え方

JECFA では、SPET 法が MSDI 法と相補的な情報を与えるものであるとして採用された。一方、両者の値のいずれを適用するかに関する食品香料の判断基準を設定することが困難であったことから、評価対象とする食品香料化合物すべてについて、両者で摂取量推計を実施し、両者のうちで高い値を採用すべきと結論されている。本評価指針案でも同様の考え方に足すことが望ましいと考える。

ただし、生産量が非常に少ない香料化合物の場合、すなわち MSDI 値が非常に小さい場合、SPET 値/MSDI 値の比が、たとえば 1000 以上になるなど、大きな値になる傾向が認められる。その場合



には、SPET 法による推定値が生産量からみて非現実的な消費パターンに相当し、SPET 値が現実の消費量よりも著しく過剰な値である可能性がある。SPET 法と MSDI 法の推定値の比（SPET 値 / MSDI 値）が大きい場合には、SPET 法の推定値が非現実的な過剰推定値である可能性が高い点にも考慮が必要である。

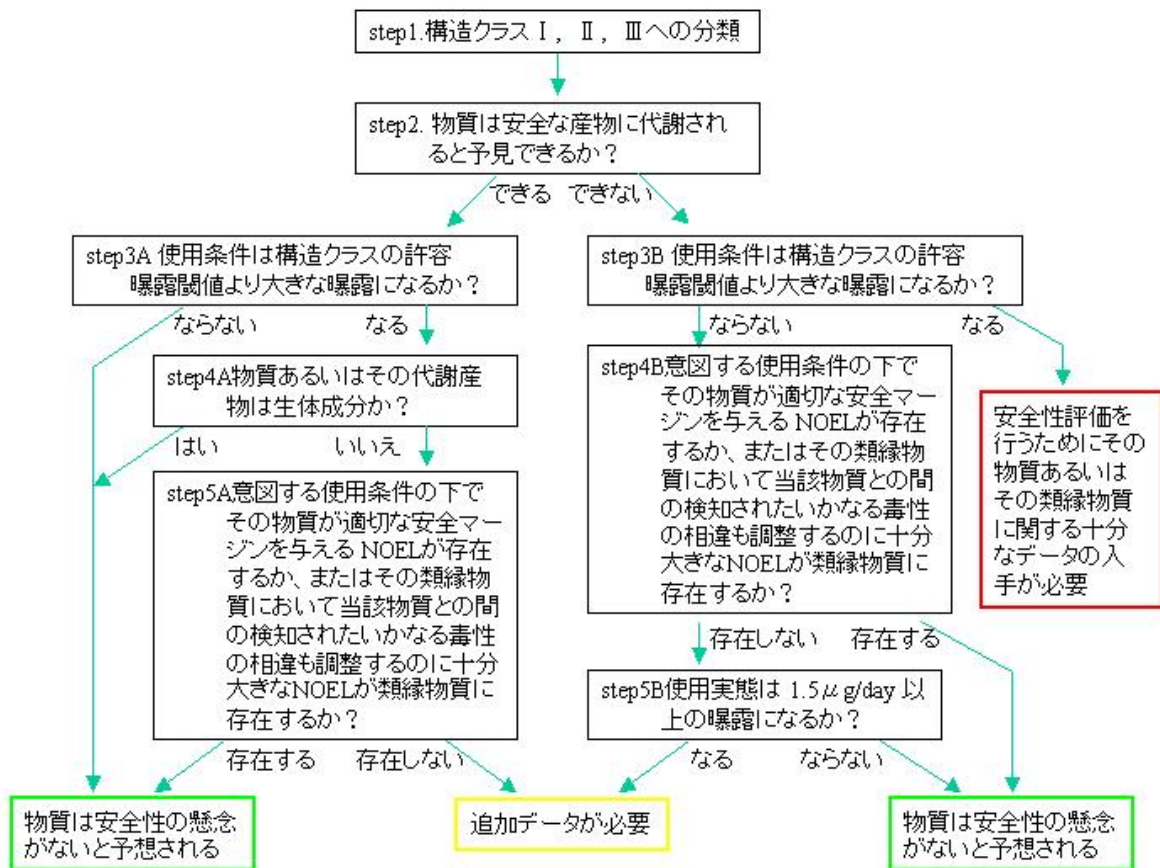


図 1. JECFA 評価法の判断樹

出典 : Munro, I. C. and Kroes, R. (1998) ANNEX 5 Application of a Threshold of Toxicological Concern in the Safety Evaluation of Certain Flavouring Substances: The forty-ninth meeting of the FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA).

## 別添 2

表 1 Cramer の構造クラス分類のための質問事項の概要

質問	質問項目	"No"	"Yes"
1	生体の常在成分、あるいはその光学異性体であるか。	質問 2 へ	分類 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 基, <i>N</i> -nitroso 基, diazo 基, triazeno 基 第 4 級窒素 (例外あり)	→3	→III
3	構造に C,H,O,N,2 価の S 以外の要素があるか。	→5	→4
4	前項の質問でリストされなかったのは以下のいずれかであるか。 a. カルボン酸の Na 塩、K 塩、Mg 塩、NH <sub>4</sub> 塩 b. アミンの硫酸塩又は塩酸塩 c. スルホン酸、スルファミン酸または硫酸の Na 塩、K 塩、Ca 塩	→III	→7
5	単純に分岐した非環系脂肪族炭化水素、または一般的な炭水化物か。	→6	→I
6	以下の置換基のみをもつベンゼン誘導体か。 a. 炭化水素鎖、またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ b. 1 つ以上の alkoxy 基があり、このうち 1 つは a の炭化水素鎖とパラ位に存在	→7	→III
7	複素環構造であるか。	→16	→8
8	ラクトンまたは環状ジエステルであるか。	→10	9
9	他の環に融合しているラクトン、または、5 員環または 6 員環の $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトンか。 注：ラクトンの場合は、ヒドロキシ酸として扱う。 環を持たない場合 → 質問 20 へ、複素環の場合 → 質問 10 へ、炭素環の場合 → 質問 23 へ 環状ジエステルの場合は、それぞれの構成要素として扱う。	→20,10 または 23 (注)	→III
10	3 員環の複素環化合物か。	→11	→III

質問	質問項目	"No"	"Yes"
11	<p>いずれかのひとつの複素環内のヘテロ原子のみを無視したときに、その複素環は、以下の置換基以外の置換基をもつか。</p> <p>単純な側鎖として、炭化水素（架橋及び単環アリール (aryl) 基又はアルキル基を含む）、アルキルアルコール、アルデヒド、アセタール、ケトン、ケタール、酸、エステル(ラクトン以外)、チオール（旧名称：メルカプタン）、スルフィドメチルエステル、ヒドロキシ基（旧名称：水酸基）、またはこれらの置換基以外の置換基をもたない単環（複素環またはアリール基）。</p>	→12	→33
12	複素芳香族化合物か。	→22	→13
13	環には置換基があるか。	→III	→14
14	2つ以上の芳香環を有するか。	→22	→15
15	1つずつの環に容易に加水分解されるか。	→33	→22
16	一般的なテルペン系炭化水素、そのアルコール、アルデヒドまたはカルボン酸（ケトンではない）であるか。	→17	→I
17	一般的なテルペン、そのアルコール、アルデヒドまたはカルボン酸に容易に加水分解されるか。	→19	テルペン部分→18 非テルペノイド部分→19
18	<p>以下のいずれかであるか。</p> <p>a. 近接したジケトン；末端の vinyl 基に接続したケトンまたはそのケタール</p> <p>b. 末端の vinyl 基に接続した第 2 級アルコールまたはそのエステル</p> <p>c. アリル (allyl) アルコール、またはそのアセタール、ケタールまたはエステル誘導体</p> <p>d. アリルチオール（旧名称：アリルメルカプタン）、アリルスルフィド、アリルチオエステル、アリルアミン</p> <p>e. アルロレイン、メタクロレインまたはそれらのアセタール</p> <p>f. アクリル酸またはメタクリル酸</p> <p>g. アセチレン化合物</p> <p>h. ほかの置換基をもたない非環系脂肪族ケトン、ケタールまたはケトアルコールであり、かつケト基のいずれかの側に 4 個以上の炭素をもつ化合物</p> <p>i. 官能基がすべて立体的に妨害されている物質</p>	→I	→II
19	環が存在しない構造か	→23	→20

質問	質 問 項 目	"No"	"Yes"
20	次のいずれかの官能基のみ（複数可）を含む直鎖または単純に分岐した脂肪族化合物か。 a. アルコール、アルデヒド、カルボン酸またはエステルのそれぞれの官能基が 4 個以下 b. 以下の 1 種類以上の官能基が 1 個ずつ アセタール、ケトンまたはケタールのいずれか一方、チオール（旧名称：メルカプタン）、スルフィド（モノスルフィドまたはポリスルフィド）、チオエステル、重合度が 4 程度のポリオキシエチレン、第 1 級または第 3 級アミン	→22	→21
21	3 種類以上の異なる官能基を含むか。 ただし、メトキシ基を除く。酸とエステルは 1 種類の官能基と見なす。	→18	→III
22	食品の一般的な成分、または食品の一般的な成分と構造的によく類似した物質か。	→33	→II
23	芳香族化合物か。	→24	→27
24	単環の炭素環化合物（シクロプロパン、シクロブタンとその誘導体を除く）であり、かつ、置換基を持たないかあるいは以下の置換基のみを含む環または脂肪族側鎖を持つか。 アルコール、アルデヒド、側鎖のケトン、酸、エステル、またはスルホン酸、スルファミン酸、の Na、K、Ca 塩、または非環系アセタールまたはケタール	→25	→18
25	次のいずれかであるか a. 質問 24 で述べた置換基のみをもつシクロプロパンまたはシクロブタン b. 単環または二環構造のスルフィドまたはチオール（旧名称：メルカプタン）	→26	→11
26	次のいずれも満たすか。 a. 質問 24 に列挙した官能基以外の官能基を含まない b. モノシクロアケカノン、または環状ケトンの有無に関わらず二環構造化合物	→22	→11
27	環は置換基を持つか。 質問 27～31 では芳香族化合物を取り扱う。	→III	→28
28	2 つ以上の芳香環を持つか	→30	→29

質問	質問項目	"No"	"Yes"
29	容易に加水分解されて単環式残基となるか。	→33	芳香族残基 →30 その他の残基 →19
30	ヒドロキシ基、メトキシ基を無視したときに、その環は次に示す炭素数 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、あるいはアルコール、アルデヒド、カルボキシ基、加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる単純エステルを含む 脂肪族置換基。 (加水分解される単純エステルの場合、芳香族部分は質問 18 へ、他の残基は質問 19 へ)	→18	→31
31	質問 30 の物質の、非環状アセタール、非環状ケタール、非環状エステルのいずれかであるか	→32	加水分解されることを仮定して、非芳香族部分 →19 芳香族部分 →18
32	質問 30 に挙げた官能基のみを持つ物質、または質問 31 に挙げた誘導体であり、次のいずれかまたはすべてを持つ物質か a. 縮合した 1 個の非芳香族炭素環 b. 炭素数 5 を超える脂肪族置換鎖 c. 芳香環または脂肪族側鎖に結合した重合度が 4 程度のポリオキシエチレン鎖	→22	→II
33 (注)	主たる構造部分の炭素原子 20 個以下ごとに、最低 1 個以上のスルホン酸、スルファミン酸の Na 塩、K 塩または Ca 塩があり、かつスルホン酸塩またはスルファミン酸塩に近接する場合を除き、第 1 級アミンをもたないか	→III	→I

注：国際的に汎用されている香料であってわが国では指定外であるもの（以下、国際汎用香料化合物）の評価方法では、質問 33 は採用していない。

出典：Cramer, G.M., Ford, R.A., Hall, R.L., Estimation of toxic hazard—a decision tree approach. Food and Cosmetic Toxicology 16, 255–276 (1978).

本表は質問事項の概要を和訳したものであり、詳細は出典を直接参照すること。

別添 3

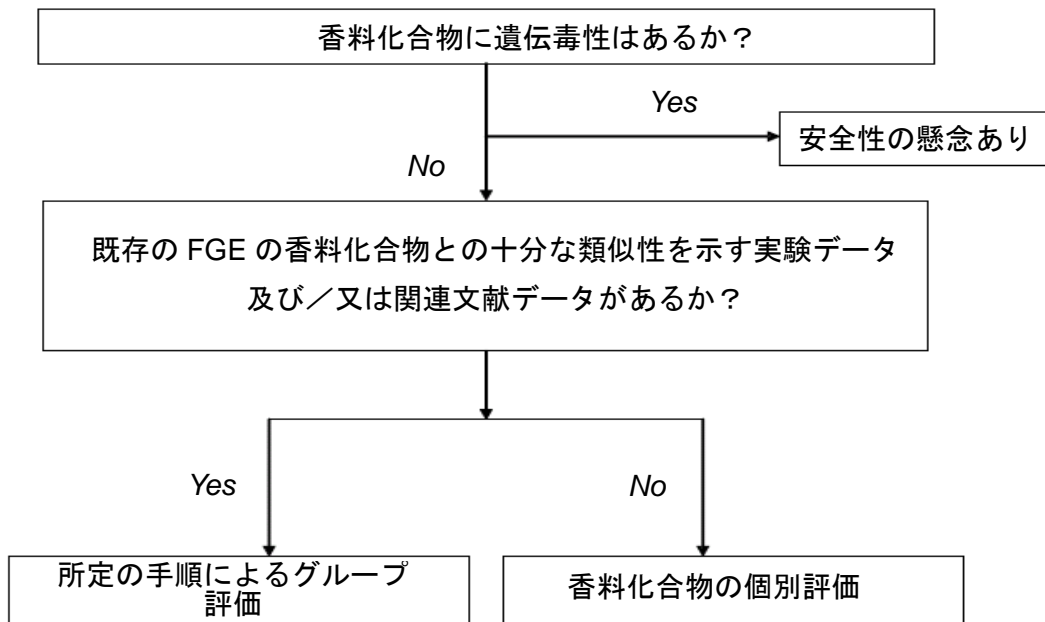
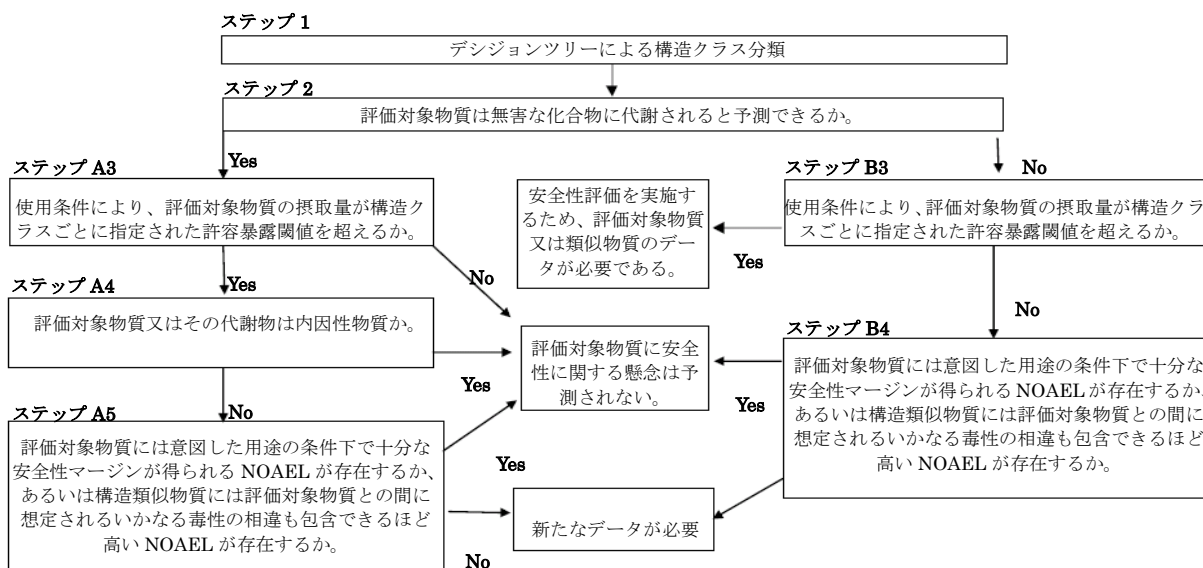


図2. 香料化合物のリスク評価の全体的な手順.

出典 : Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal 2010, 8 (6): 1623 から、Figure 2 PROCEDURE FOR THE SAFETY EVALUATION OF CHEMICALLY DEFINED FLAVOURING SUBSTANCES

別添 4



注：NOAEL の代わりに BMDL を使用してもよい。

図 3. EFSA における香料化合物のグループ評価のための手順

出典：Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal 2010, 8 (6): 1623 から、Figure 2 PROCEDURE FOR THE SAFETY EVALUATION OF CHEMICALLY DEFINED FLAVOURING SUBSTANCES を和訳。



別添 5

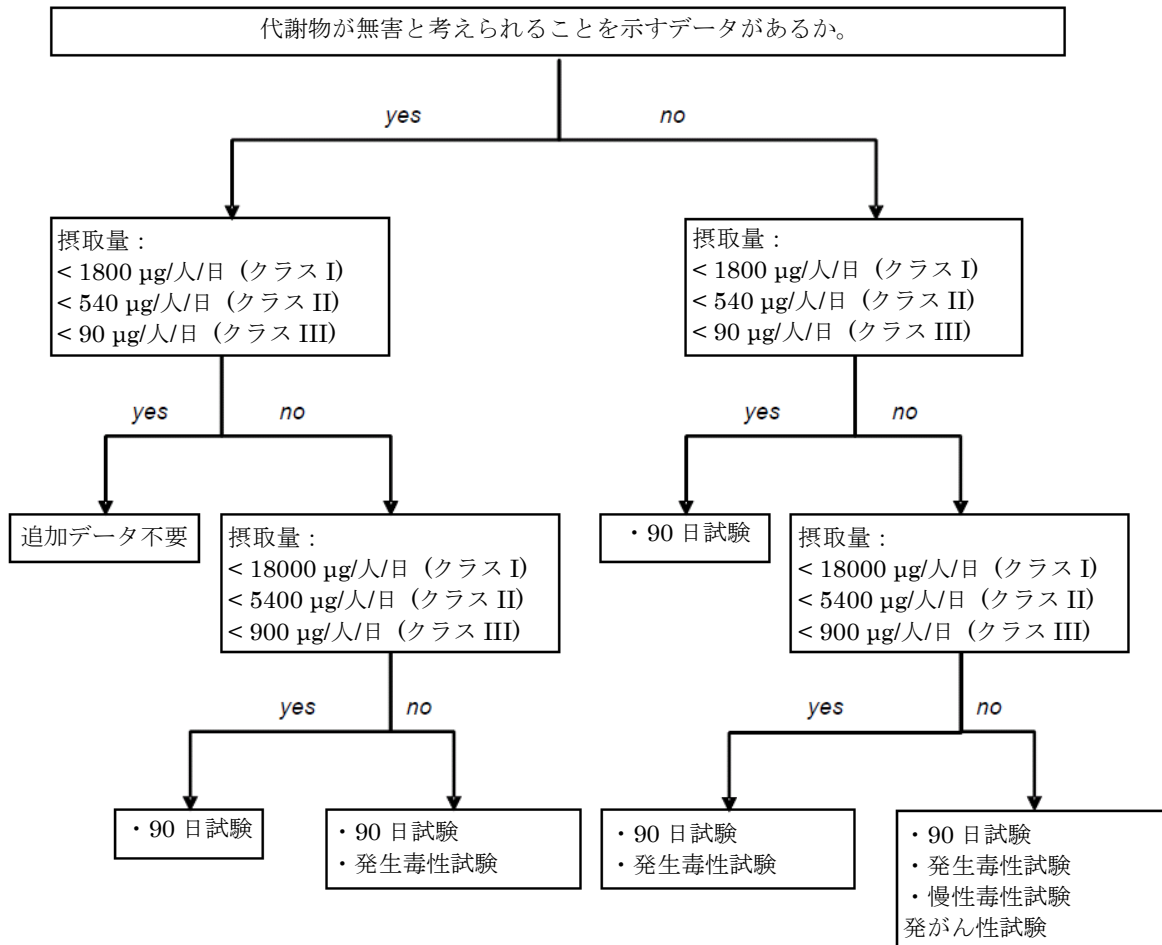


図 4. EFSA における香料化合物の個別評価のための手順

出典：Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods. EFSA Journal 2010, 8 (6): 1623 から、Figure 3 INDIVIDUAL EVALUATION OF THE FLAVOURING SUBSTANCE を和訳

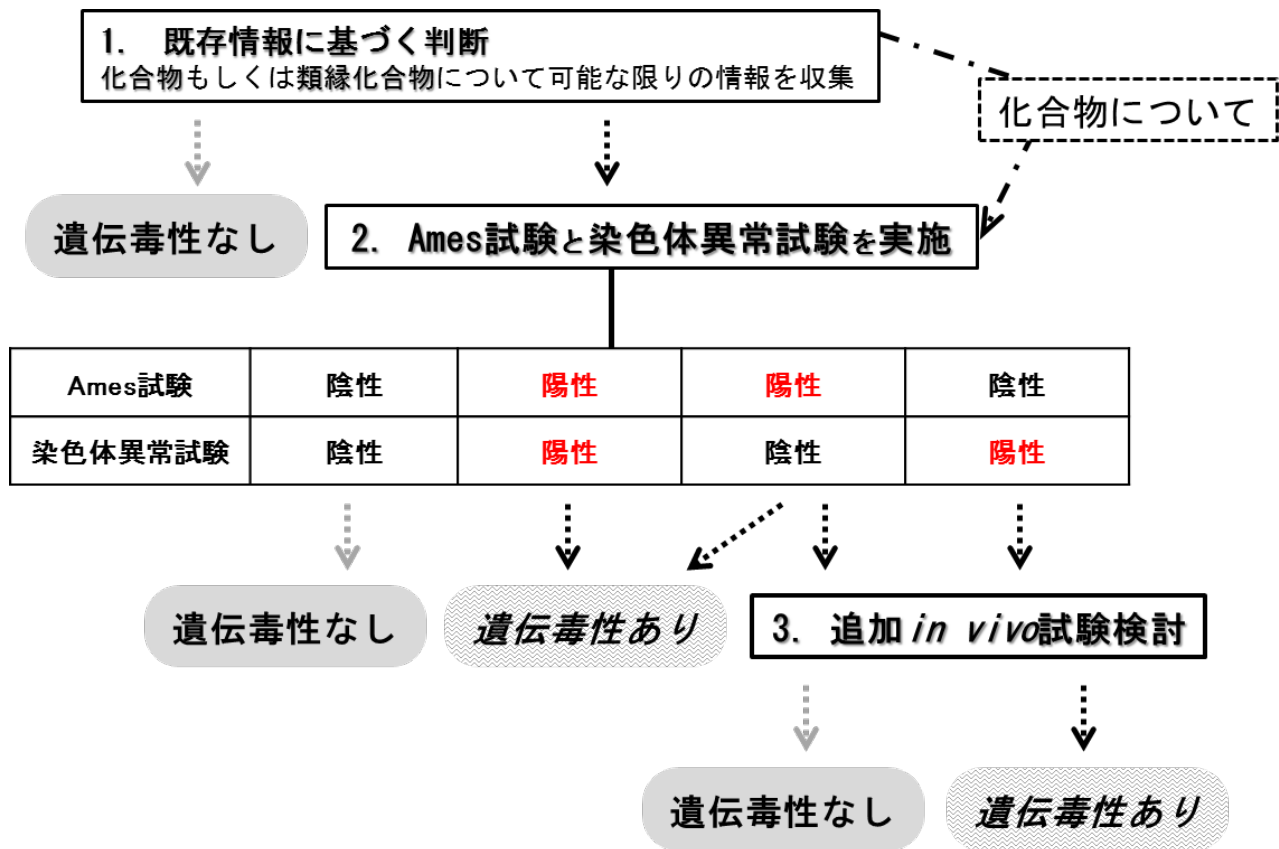


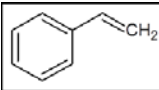
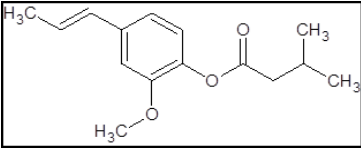
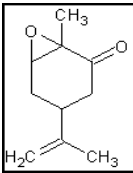
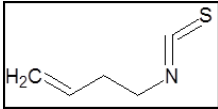
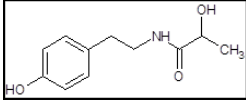
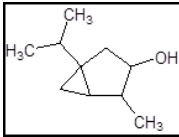
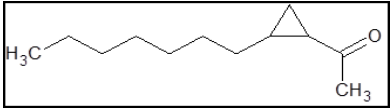
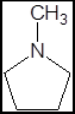
図 5. 香料化合物の遺伝毒性評価の全体的な手順

## 別添 7

表 2 EFSA が採用している香料化合物の類縁化合物グループ分け (FGE グループ)

## 1. Flavouring groups in the evaluation programme of EFSA (situation 1 September 2012)

FGE.01 rev2	分岐鎖脂肪族飽和アルデヒド、一級アルコールのカルボン酸と関連エステル及び分岐鎖カルボン酸
FGE.02 rev1	分岐及び直鎖状脂肪族飽和第一級アルコール、アルデヒドおよび関連する第一級アルコール及び直鎖カルボン酸のエステル。
FGE.03 rev2	分岐鎖および直鎖脂肪族飽和一級アルコールのアセタール類、分岐鎖および直鎖飽和又は不飽和アルデヒド類、ヘミアセタールのエステルと蟻酸のオルトエステル
FGE.04	2-エチルヘキシル誘導体
FGE.05 rev2	分岐鎖及び直鎖不飽和カルボン酸とこれらとの脂肪族飽和アルコールとのエステル
FGE.06 rev4	直鎖および分岐鎖脂肪族不飽和一級アルコール、アルデヒド、カルボン酸およびエステル
FGE.07 rev4	二級アルコール及び飽和直鎖又は分岐鎖カルボン酸の飽和及び不飽和脂肪族二級アルコール、ケトンおよびエステル
FGE.08 rev5	追加の酸化官能基のある/ない脂肪族及び脂環式モノ、ジ、トリ、ポリ硫化物
FGE.09 rev4	第二脂環式アルコールを含む第二脂環式飽和及び不飽和アルコール・ケトン・及びエステルとフェノール誘導体エステル
FGE.10 rev3	追加の酸素含有官能基とラク톤を含む脂肪族一級及び二級飽和及び不飽和アルコール・アルデヒド・アセタール・カルボン酸・エステル
FGE.11 rev2	脂肪族ジアルコール、ジケトンおよびヒドロキシケトン
FGE.12 rev4	一級飽和または不飽和脂環式アルコール、アルデヒド、酸およびエステル
FGE.13 rev2	側鎖置換およびヘテロ原子有り/無しフルフリルおよびフラン誘導体
FGE.14 rev1	フェネチルアルコール、アルデヒド、アセタール、カルボン酸及び関連エステル
FGE.15 rev 2	アリール置換飽和及び不飽和一級アルコール/アルデヒド/酸/エステル誘導体
FGE.16 rev2	芳香族ケトン
FGE.17 rev3	ピラジン誘導体
FGE.18 rev2	脂肪族、脂環及び芳香族飽和及び不飽和三級アルコール、芳香族三級アルコール及びそのエステル
FGE.19	$\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒドおよびケトン (およびこれらの前駆体) 2007 年 11 月 27~29 日付 AFC パネル会議議事録ポイント 9.1.1、p7 を参照
FGE.20 rev4	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
FGE.21 rev4	チアゾール、チオフェン、チアゾリンおよびチエニル関連物質
FGE.22 rev1	環置換フェノール物
FGE.23 rev4	アニソール誘導体を含む脂肪族、脂環式及び芳香族エーテル
FGE.24 rev2	ピリジン、ピロール、インドール及びキノリン誘導体
FGE.25 rev2	脂肪族および芳香族炭化水素
FGE.26 rev1	アミノ酸
FGE.27	脂環式および芳香族ラク톤(phthalide)
欠番	

FGE.29	ビニルベンゼン	
FGE.30	2-メトキシ-4-(プロプ-1-エニル)フェニル 3-メチル酪酸	
FGE.31	エポキシド	
FGE.32	フラボノイド (フラバノン及びジヒドロカルコン)	
FGE.33	テトラヒドロフラン誘導体	
FGE.34	テトラヒドロキノリン誘導体	
FGE.35	キニーネ塩	
FGE.36	トリテルペン配糖体	
欠番		
FGE.38	3-ブテニルイソチオシアネート	
欠番		
FGE.40	2-hydroxy-propionamide の芳香族誘導体化学グループ 16 の 2-ヒドロキシプロピオンアミドの芳香族誘導体	
欠番		
FGE 42	鉄塩	
FGE.43	Thujyl alcohol	
FGE.44	cis-2-heptyl-cyclopropanecarboxylic acid	
FGE.45	1-methylpyrrolidine	
FGE.46 rev1	アンモニアとアンモニウム塩	
FGE 47 rev1	3 環二級アルコール、ケトンおよび関連エステル類	
FGE 48	アミノアセトフェノン	
FGE.49	キササンチンアルカロイド (カフェイン及びテオブロミン)	

## 2. Flavouring groups evaluated by JECFA and considered by EFSA

FGE.50 rev1	EFSA が FGE.17 Rev2 で評価したピラジン誘導体類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類の検討
FGE.51rev1	EFSA の FGE 09 Rev3 (2011)で評価された脂環式ケトンと二級アルコールと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と二級アルコール及び関連エステルについての検討
FGE.52	EFSA が FGE.20 で評価し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・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ヒドロキシ及びアルコキシ置換ベンジル誘導体の検討
FGE.53 rev1	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、酸及び関連アセタールとエステル、および EFSA が FGE.14Rev1 で評価した構造的に関連する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、そして FGE.23Rev1 で評価したフェノキシエチルエステル
FGE.54 rev1	EFSA が FGE.20Rev1 (2009)で評価したベンジルアルコール、ベンズアルデヒド、安息香酸や関連アセタール、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.55	EFSA が FGE.14 で評価し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と、 FGE.15 で評価したアリール置換飽和及び不飽和一級アルコール/アルデヒド/酸/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と関連アルデヒド及びエステルの検討
FGE.56	EFSA が FGE.09Rev1 で評価したフェノールカルボン酸の二級脂環アルコール及びエステルを含む二級脂環飽和及び不飽和アルコール・ケトン・エステルと構造的に関連する JECFA (第 63 回会合)で評価された単環二級アルコール・ケトン及び関連エステル
FGE.57	JECFA(第 55 回会合)で評価された 2 つの構造的に関連するプレゴン代謝物と 1 つのエステル
FGE.58	置換基を持つフェノール性物質に構造が類似したフェノール誘導体
FGE.59 rev1	EFSA が FGE.23Rev2 で評価したアニソール誘導体を含む脂肪族・脂環族・芳香族エーテルと構造的に関連する JECFA 第 61 と 63 回会合で評価した脂肪族及び芳香族エーテル
FGE.60	EFSA が FGE.22 で評価した環置換フェノール物質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と関連ヒドロキシアリルベンゼン誘導体
FGE.61 rev1	分岐鎖及び直鎖脂肪族飽和一級アルコールのアセタールと分岐鎖及び直鎖飽和アルデヒドと蟻酸の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についての検討
FGE.62 rev1	2008 年に EFSA が FGE .05Rev2 で及び 2008 年 FGE .06Rev1 で評価した物質と構造的に関連する JECFA 第 61/68 回会合で評価された直鎖及び分岐鎖脂肪族不飽和、非共役アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルについての検討

FGE.63 rev2	EFSA の FGE.07 Rev4 で評価された飽和及び不飽和脂肪族二級アルコール、ケトン、及び二級アルコールと飽和直鎖又は分岐鎖カルボン酸のエステルと構造的に関連する JECFA 第 59・69 回会合で評価された脂肪族二級アルコール、ケトン及び関連エステル
FGE.64	EFSA の FGE.10Rev1 で評価された化学グループ 9・13・30 の脂肪族一級及び二級飽和及び不飽和アルコール・アルデヒド・アセタール・カルボン酸・エステルと構造的に関連する、JECFA (57 回会合)で評価された脂肪族非環式ジオール・トリオール及び関連物質
FGE.65	香料として使用される硫黄を含む置換基を持つフラン誘導体
FGE.66 rev1	JECFA (55 回会合) で評価されたフルフリルアルコールと関連香料についての検討
FGE.67 rev1	JECFA 65 回会合で評価され 69 回会合で再評価された 40 のフラン置換脂肪族炭化水素、アルコール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸及び関連エステル、硫化物、二硫化物、エーテルの検討
FGE.68	EFSA が FGE.15Rev1(2008)で評価したアリール置換飽和及び不飽和一級アルコール/アルデヒド/酸/エステル誘導体と構造的に関連する JECFA (55 回会合) で評価された桂皮アルコールと関連香料
FGE.69	芳香環をもつ第二級アルコール、ケトンおよび関連エステル
FGE.70	JECFA61 回会合で評価された脂肪族、脂環式、直鎖、アルファベータ不飽和、ジ-及びトリエナルと関連アルコール、酸及びエステル
FGE.71	脂肪族の、直鎖状 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒド、酸および関連するアルコール、アセタール及びエステル
FGE.72 rev1	EFSA が FGE.05Rev2 で評価した分岐鎖及び直鎖不飽和カルボン酸、これらと直鎖脂肪族飽和アルコールのエステルに構造的に関連する JECFA(61 回会合) で評価された脂肪族、分岐鎖飽和および不飽和アルコール、アルデヒド、酸および関連エステル
FGE.73 rev2	EFSA が FGE.12Rev3 で評価した一級飽和または不飽和脂環式アルコール、アルデヒド、酸、エステルに構造的に関連する JECFA 第 59 回会合で評価された脂環式 1 級アルコール、アルデヒド、酸及び関連エステル
FGE.74 rev2	EFSA が FGE.08 Rev3 で評価した化学グループ 20 の追加の酸化官能基のある/ない脂肪族及び脂環式モノ、ジ、トリ、ポリ硫化物と構造的に関連する JECFA (53 回および 61 回会合)で評価された単純脂肪族硫化物とチオール
FGE.75	EFSA が FGE.33 で評価したテトラヒドロフラン誘導体と構造的に関連する JECFA (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ン誘導体
FGE.76 rev1	EFSA が FGE.21Rev3で評価した化学グループ 29 のチアゾール、チオフェン、チアズリン、チエニル誘導体と化学グループ 30 のいろいろな物質に構造的に関連する JECFA (59 回会合)で評価された硫黄含有ヘテロ環状化合物
FGE.77 rev1	EFSA が FGE.24Rev2 で評価したピリジン、ピロール、インドール、キノリン誘導体に構造的に関連する JECFA (第 63 回会合) で評価されたピリジン、ピロール、インドール、キノリン誘導体
FGE.78 rev1	EFSA が FGE.25 Rev2 で評価した脂肪族及び芳香族炭化水素に構造的に関連する JECFA(63 回会合)で評価された脂肪族及び脂環式及び芳香族炭化水素
FGE.79	EFSA が FGE.26Rev1 で評価した化学グループ 34 のアミノ酸に構造的に関連する JECFA 第 63 回会合で評価されたアミノ酸及び関連物質

FGE.80 rev1	EFSA が FGE.27 で評価し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、脂環融合及び芳香環融合環状ラクトン類
FGE.81	EFSA が FGE.30 で評価した化学グループ 17 の 2-メトキシ-4-(プロップ-1-エニル)フェニル 3-メチル酪産に構造的に関連する JECFA(61 回会合)で評価されたヒドロキシプロペニルベンゼン類について
FGE.82	JECFA(65 回会合)で評価されたエポキシド
FGE.83 rev1	JECFA 65 回会合で評価されたエチルマルツールと 2 つの 6-ケト-1,4-ジオキサニ誘導体
FGE.84	アントラニル酸エステル類
FGE.85	JECFA 65 回会合で評価された各種窒素含有物質
FGE.86 rev1	JECFA(65 回会合)で評価された脂肪族および芳香族のアミンとアミド
FGE.87 rev1	EFSA が FGE.47 で評価した二環式二級アルコール、ケトン及び関連エステルと構造的に関連する、JECFA(63 回会合)で評価された二環式二級アルコール、ケトン及び関連エステル
FGE.88	フェノール及びフェノール誘導体
FGE.89	EFSA が FGE18Rev1 で評価した脂肪族フェニル置換脂、脂環式及び芳香族飽和及び不飽和三級アルコール、芳香族三級アルコールおよびそれらのエステルと構造的に関連する、JECFA63 回及び 68 回会合で評価された、フェニル置換脂肪族三級アルコールと関連アルデヒド及びエステル
FGE.90	EFSA FGE.18Rev1 で評価された脂肪族、脂環式、芳香族飽和および不飽和三級アルコール、芳香族三級アルコールおよびそれらのエステルと構造的に関連する、JECFA 68 回会合で評価された脂肪族、非環式および脂環式テルペノイド三級アルコール
FGE.91rev1	EFSA が FGE.08Rev3 で評価した追加の酸化官能基がある/ない脂肪族および脂環式モノー、ジー、トリーおよびポリ硫化物と構造的に関連する、JECFA 53 回及び 68 回会合で評価された単純脂肪族及び芳香族硫化物とチオール
FGE.92	EFSA が FGE.10Rev1 で評価した追加の酸素含有官能基とラクトンを含む脂肪族一級及び二級飽和及び不飽和アルコール・アルデヒド・アセタール・カルボン酸・エステルと関連する、JECFA (68 回会合)で評価された化合物脂肪族非環式ジオール・トリオール
FGE.93 rev1	EFSA が FGE.21Rev3 で評価したチアゾール、チオフェン、チアゾリン、チエニル誘導体と構造的に関連する JECFA (68 回会合)で評価された硫黄含有ヘテロ環状化合物についての検討
FGE.94 rev2	JECFA(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.95	EFSA が FGE. 05Rev1 (2008)で評価した分岐鎖および直鎖脂肪族飽和一級アルコールと二級アルコール 1 つ及び分岐鎖および直鎖不飽和カルボン酸のエステルと構造的に関連する JECFA(69 回会合)で評価された脂肪族、直鎖及び分岐鎖飽和及び不飽和アルコール、アルデヒド、酸と関連エステルについて
FGE.96	) : DG SANCO.が FGE51, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85,87 の補遺として要求したことに応えて生産量/予想生産量が提出された 88 物質についての検討
欠番	
FGE.98	3 つの環状不飽和デルタラクトン
FGE.99	JECFA(第 63 回、第 65 回、第 69 回)が評価したフラノン誘導体についての検討

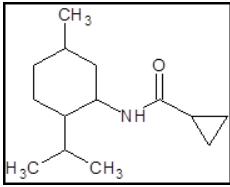
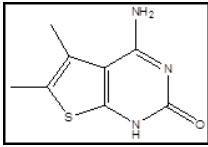
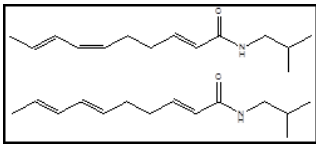
### 3. Flavouring groups from flavouring group evaluation FGE.19

FGE.201 rev1	FGE.19 の化学グループ 1.1.2 の、追加の二重結合があるあるいはない、2-アルキル、脂肪族、非環式アルファベータ不飽和アルデヒドと前駆体
FGE.202	FGE.19 の化学グループ 1.1.3 の、追加の二重結合のある/無い 3-アルキル化脂肪族非環式アルファ、ベータ不飽和アルデヒドと前駆体
FGE.203 rev1	FGE. 19 の化学サブグループ 1.1.4 の二つ以上の共役二重結合があり追加の非共役二重結合がある/ない $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和脂環式アルデヒドと前駆体
FGE.204	FGE.19 の化学サブグループ 1.2.1 の、18 の単価不飽和脂肪族 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンと前駆体を代表する化合物の遺伝毒性データの検討
FGE.205	FGE.19 の化学サブグループ 1.2.2 の前駆体の末端に二重結合がある 13 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和脂肪族ケトンの代表化合物の遺伝毒性データの検討
FGE.206	FGE.19 のサブグループ 1.2.3 の 12 のアルファベータ不飽和ケトンの代表の遺伝毒性データについての検討
FGE.207	FGE.19 サブグループ 1.1.2 の、追加の二重結合とひとつの分岐鎖をもつ脂肪族非環式 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 2-アルキル化アルデヒドと、FGE.19 サブグループ 2.1 の側鎖に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和がありサブグループ 1.1.2 でカバーされるべきと考えられる 4 つの脂環式アルデヒドの遺伝毒性についての考察
FGE.208	EFSA の FGE 19 の化学サブグループ 2.2 の環や側鎖、前駆体に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和脂環式アルデヒド 10 個の代表物質の遺伝毒性データについての検討
FGE.209	FGE.19 のサブグループ 2.3 の 1 つのアルファベータ不飽和アルデヒドの遺伝毒性データについての検討
FGE 210 rev1	FGE.19-2.4 から $\alpha$ $\beta$ 不飽和脂環式ケトン及び前駆体の遺伝毒性の検討
FGE.211	FGE.19 のサブグループ 2.5 の 1 つのアルファベータ不飽和ケトンと 3 つの前駆体の代表の遺伝毒性データについての検討
FGE 212 rev2	FGE.19 のサブグループ 2.6 のアルファベータ不飽和脂環式ケトンと前駆体
FGE 213	FGE. 19 の化学サブグループ 2.7 の $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和脂環式ケトンと前駆体
FGE.214	FGE. 19 の化学サブグループ 3.1 の $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和アルデヒドと前駆体：シンナミル誘導体
FGE.215	FGE. 19 の化学サブグループ 3.2 の $\alpha$ 、 $\beta$ 不飽和シンナミルケトン 7 品
FGE.216 rev1	FGE.19 のサブグループ 3.3 の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 2-フェニル・2-アルケナールの遺伝毒性の検討
FGE 217 rev1	FGE.19 の化学サブグループ 4.1 の $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンおよび前駆体の遺伝毒性の検討：ラクトン
FGE 218 rev1	FGE.19:フルフラール誘導体のサブグループ 4.2 のアルファベータ不飽和アルデヒドと前駆体
欠番	
FGE 220 rev2	FGE.19 の化学サブグループ 4.4 のアルファ、ベータ不飽和ケトン及び前駆体：3(2H)-フラノン類
欠番	
FGE.222	EFSA による FGE.19 のサブグループ 4.6 の側鎖に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和があるアルファ、ベータ不飽和フリル誘導体の代表化合物の遺伝毒性データについての考察
FGE.223	
FGE.224	EFSA の FGE.19 のサブグループ 5.2 の 2 つの $\alpha$ $\beta$ -不飽和チオフエンの遺伝毒性についての考察



FGE225	
FGE.226	EFSA の FGE.19 の化学サブグループ 1.1.1(b) の 1つの $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドの遺伝毒性データについての考察

#### 4. New flavouring evaluation groups

FGE.300	脂環式アミド	
FGE.301	硫黄置換ピリミジン誘導体及びその塩酸塩	
欠番		
FGE.303	スピラントール	
FGE.304	カルボキサミド	
FGE.305		
欠番		
欠番		
FGE.308	グルコースペンタアセテート及びスクロースオクタアセテート	
FGE.309	二酢酸ナトリウム	
FGE.310	レバウディオサイド A	
欠番		
FGE.312	3-[(4-アミノ-2,2-ジオキシド-1H-2,1,3-ベンゾチアジジン-5-イル)オキシ]-2,2-ジメチル-N-プロピルプロパンアミド	
欠番		
FGE.401		

JECFA と EFSA が採用している警告構造（遺伝毒性の可能性のある部分構造）

1. WHO Food Additives Series 40 Annex 5 Table 4. A list of functional groups identified by Ashby & Tennant (1988, 1991) and Tennant *et al.* (1990) as structural alerts for DNA reactivity に収載されている部分構造
  - a) alkyl esters of phosphonic or sulfonic acids  
ホスホン酸またはスルホン酸のアルキルエステル
  - b) aromatic nitro-groups 芳香族ニトロ基
  - c) aromatic azo-groups (reduction to amine) 芳香族アゾ基（アミン根の還元）
  - d) aromatic ring *N*-oxides 芳香環 *N*-オキシド
  - e) aromatic mono- and di-alkyl amino groups 芳香族モノ及びジアルキルアミノ基
  - f) alkyl hydrazines アルキルヒドラジン
  - g) alkyl aldehydes アルキルアルデヒド類
  - h) *N*-methylol derivatives *N*-メチロール誘導体
  - i) monohaloalkanes モノハロアルカン
  - j) Nitrogen and Sulfur mustards, beta-haloethyl-  
ナイトロジェンマスタード及びサルファマスタード。β-ハロエチル基をもつ
  - k) *N*-chloramines *N*-クロラミン類
  - l) propiolactones and propiosulfones プロピオラクトン及びプロピオスルホン
  - m) aromatic and aliphatic aziridinyl derivatives  
芳香族及び脂肪族のアリジニル誘導体
  - n) aromatic and aliphatic substituted primary alkyl halides  
芳香族置換及び脂肪族置換の1級ハロゲン化アルキル
  - o) urethane derivatives (carbamates) ウレタン誘導体（カルバミン酸類）
  - p) alkyl *N*-nitrosamines アルキル *N*-ニトロソアミン
  - q) aromatic amines and *N*-hydroxy derivatives  
芳香族アミン及び *N*-ヒドロキシ誘導体
  - r) aliphatic epoxides and aromatic oxides 脂肪族エポキシド及び芳香族オキシド
  - s) center of Michael reactivity マイケル反応の中心
  - t) halogenated methanes ハロゲン化メタン
  - u) aliphatic nitro groups 脂肪族ニトロ基
2. その他
  - v) α,β-unsaturated carbonyl compounds α,β-不飽和カルボニル化合物
  - w) furan derivatives フラン誘導体