

平成 28 年 5 月 11 日

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋 殿

添加物専門調査会
座長 梅村 隆志

「香料に関する食品健康影響評価指針」について

食品安全基本法第 21 条第 1 項に規定する基本的事項（平成 24 年 6 月 29 日閣議決定）において、食品安全委員会は食品健康影響評価に関するガイドラインの作成に努めることとされています。今般、当専門調査会において、別添のとおり「香料に関する食品健康影響評価指針」を取りまとめましたので報告します。

(案)

香料に関する食品健康影響評価指針

2016年5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	4
第1. 背景	4
第2. 定義	5
第3. 目的	6
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	6
1 評価の流れ	6
2 遺伝毒性	6
3 一般毒性	6
4 摂取量の推定	7
5 その他	7
第2章 評価及び必要な資料の考え方（各論）	7
第1 評価対象品目の概要	7
第2 遺伝毒性	7
1 評価の考え方	7
2 遺伝毒性評価の各ステップの説明	8
3 評価に必要な資料の考え方	10
第3 一般毒性	10
1 評価の考え方	10
2 一般毒性評価の各ステップの説明	11
3 評価に必要な資料の考え方	13
第4 一日摂取量の推計	14
1 評価の考え方	14
2 評価に必要な資料の考え方	15
別紙1：略称	16
別紙2：類縁化合物グループ	17
別紙3：警告構造	26
別紙4：構造クラス分類のための質問項目の概要	27
別紙5：構造クラスの分類について	35
別紙6：構造クラスごとの摂取許容値の根拠	36
参照	37

<審議の経緯>

2015年12月7日 第150回添加物専門調査会
2016年1月25日 第151回添加物専門調査会
2016年3月8日 第598回食品安全委員会（報告）
2016年3月9日から4月7日まで 国民からの意見・情報の募集
2016年5月11日 添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<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

<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 恒子
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1章 総則

第1. 背景

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（平成24年6月29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（平成22年5月27日）」を策定した。

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・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。

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）」（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。

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あるが、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求められているところである。

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、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（EFSA）における香料²の安全性評価の考え方（参照2、3）を参考に、香料化合物評価手法の新指針案が取りまとめられた。（参照4）

食品安全委員会では、山崎班の研究成果を基に、新たに、香料に関する食品健康影響評価指針を取りまとめたことから、今後の香料に関する食品健康影響評価については、本指針に基づき行う。

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、その結果に基づいて所要の改訂を行う。

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。

² JECFA、EFSAでは「flavorings」とされている。

第2. 定義

1 香料

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、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。）であって、食品の着香の目的に使用されるもの。

2 Maximized Survey-Derived Intake (MSDI) 法

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年間に使用された香料は、その地域の10%の人口が均等に消費したと仮定している。Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法ともいう。

3 構造活性相関 ((Quantitative) Structure-Activity Relationship ((Q)SAR))

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関係。これ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。

4 Single Portion Exposure Technique (SPET) 法

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、その各食品分類へ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、その中で最も高い値を摂取量として採用する。(参照5)

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

Threshold of Toxicological Concern (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。

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考し、香料についての摂取許容値として取扱う。(参照2、6)

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めに用いられる。

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

第3. 目的

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 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）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とする。

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

1 評価の流れ

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

2 遺伝毒性

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、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参考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 2 に記載のある類縁化合物グループの区分を参考することとし、類縁化合物グループの区分は、必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直す。

なお、評価対象香料及び類縁化合物についての(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が、今後、食品安全委員会において、(Q)SAR を用いた評価の考え方等が確立しつつ、必要に応じ、取り扱いを見直す。

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。警告構造は必要に応じ、新たな科学的知見を勘案し、見直す。

3 一般毒性

一般毒性の評価は、評価対象香料について構造クラスの分類を行い、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。（参照 2）

なお、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。

ヒトの代謝物予測ソフトウェアを用いて調査した結果は、参考資料として取り扱う。

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。

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。

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 7）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 諸外国における使用状況

4 国際機関等における評価

5 起源又は発見の経緯

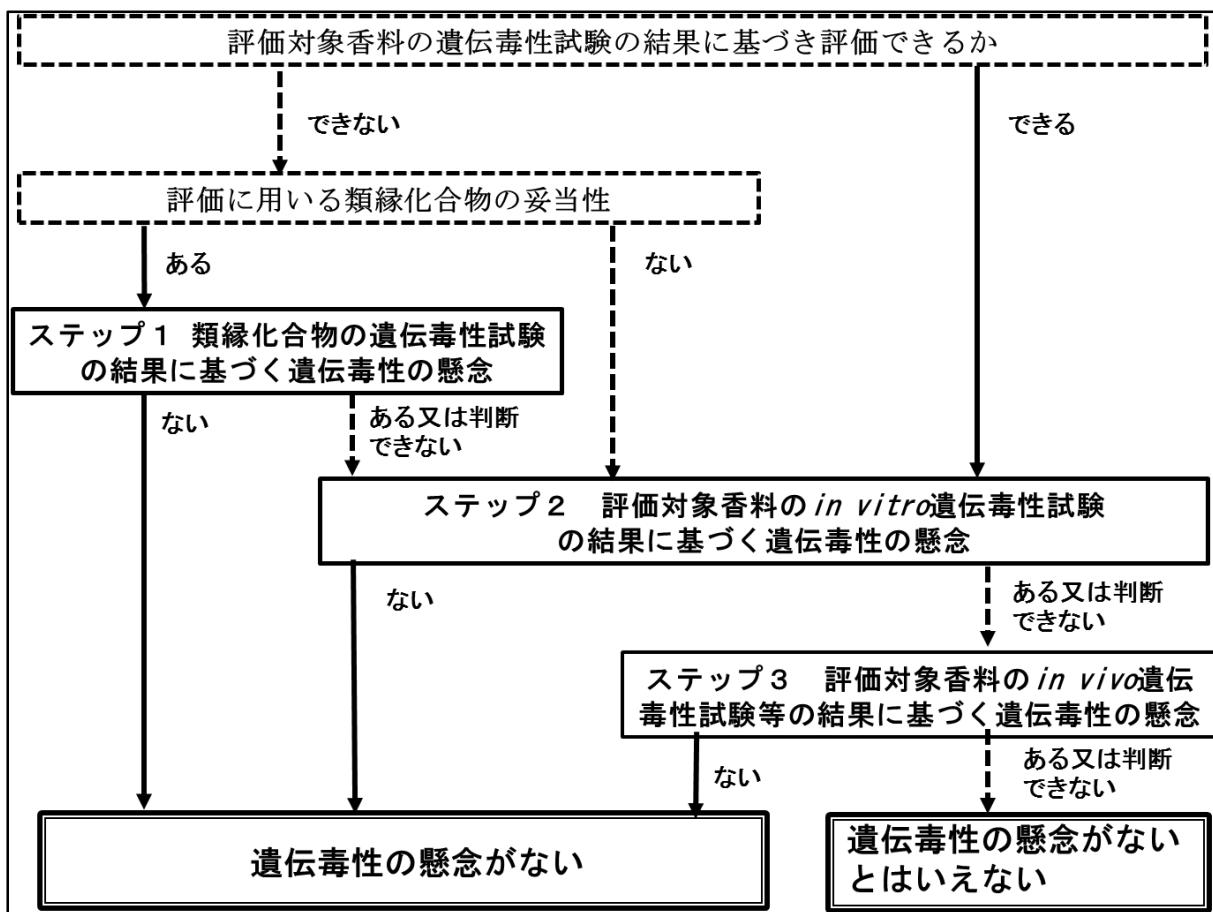
6 その他（食品健康影響評価に有用な情報）

第2 遺伝毒性

1 評価の考え方

遺伝otoxicity 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



2 遺伝毒性評価の各ステップの説明

図 1 に示す各ステップについては以下の通りとする。

まず、評価対象香料の遺伝毒性試験の結果に基づき評価できるかを判断する。

- ・ 評価できると判断した場合、ステップ 2 から開始する。
- ・ 評価できないと判断した場合、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。

評価に用いる類縁化合物の妥当性の判断については、

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

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、評価対象香料が別紙 2 に示す類縁化合物グループのいずれかに該当するかを判断し、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試験結果があることを確認する。

なお、別紙 2 の区分は、EFSA が実施した Flavouring Group Evaluation (FGE)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勘案し、見直す。

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試験の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。

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物については、個別に妥当性を判断する。

(2) ステップ 1

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く遺伝毒性の懸念を判断する。なお、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。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 試験又は *in vitro* 若しくは *in vivo* 小核試験をもって代えることができる。

- ・ 懸念がないと判断した場合、評価対象香料には遺伝毒性の懸念がないと判断する。
- ・ 懸念があると判断した場合又は現在の資料からは判断できない場合、ステップ 2 に進む。

(3) ステップ 2

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く遺伝毒性の懸念を判断する。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* 若しくは *in vivo* 小核試験をもって代えることができる。

- ・ 懸念がない場合、一般毒性の評価を行う。
- ・ 懸念があると判断した場合又は現在の資料から判断できない場合、ステップ 3 に進む。

(4) ステップ 3

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、評価対象香料の *in vivo* 遺伝毒性試験等の結果に基づく遺伝毒性の懸念を判断する。

- ・ 懸念がないと判断した場合、一般毒性の評価を行う。
- ・ 懸念があると判断した場合又は現在の資料からは判断できない場合、評

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。

価対象香料に遺伝毒性の懸念がないとはいえないことから、一般毒性の評価は行わない。

3 評価に必要な資料の考え方

要請者は以下の資料を提出する。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。

- ・ 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。
- ・ 評価対象香料及び類縁化合物に関する JECFA 等が採用する警告構造（別紙 3）の有無に関する資料については、できる限り提出するよう努める。

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。

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

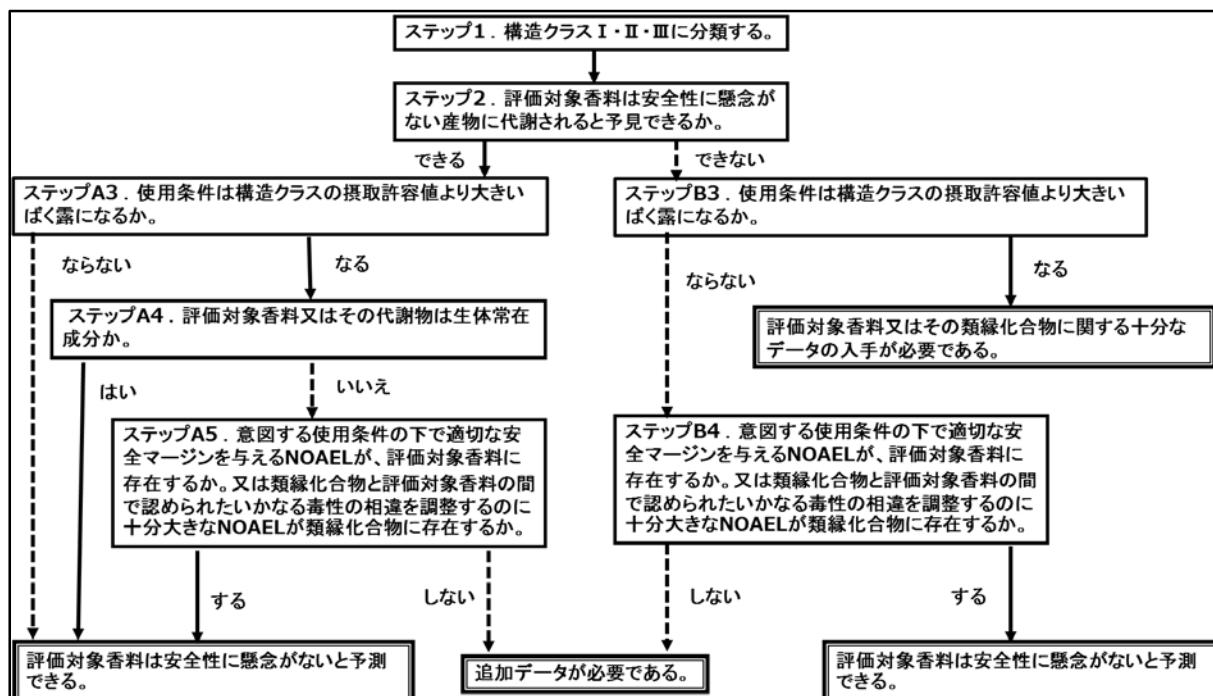
第3 一般毒性

1 評価の考え方

一般毒性の評価は、評価対象香料について、構造クラスの分類を行い、TTC の考え方に基づき、構造クラスごとに設定された摂取許容値と評価対象香料の推定摂取量とを比較する。なお、旧指針と同様に、JECFA の判断樹の 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）

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



2 一般毒性評価の各ステップの説明

図 2 に示す各ステップについては以下の通りとする。

(1) ステップ 1

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 に分類する。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)

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 8)を基に検討した結果、旧指針で採用されている考え方と同様、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し、質問 33 は採用しない。(参照 1)

(2) ステップ 2

ステップ 2 では、「評価対象香料は安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できるか。」を判断する。「安全性に懸念がない産物」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は、ヒトに有害性を示さないことが知られている又は容易に予測できる代謝物を指す。

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考する。なお、動物試験の結果を参考する場合は、ヒトへの外挿性を考慮する。

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を考慮する。

- ・ 予見できると判断した場合、ステップ A3 に進む。
- ・ 予見できないと判断した場合、ステップ B3 に進む。

(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摂取許容値より大きいばく露になるか。」を判断する。

評価対象香料の推定摂取量と構造クラスごとに設定された摂取許容値とを比較する。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、6）（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摂取許容値を下回った場合、評価対象香料は安全性に懸念がないと予測できると判断する。上回った場合、ステップ A4 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下回った場合、ステップ B4 に進む。上回った場合、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であると判断する。

(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物は生体常在成分か。」を判断する。

生体常在成分とは、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、ヒトの組織及び体液に通常存在する代謝中間体を含む。これには生化学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。

- ・ 生体常在成分であると判断した場合、評価対象香料は安全性に懸念がないと予測できる。
- ・ 生体常在成分であると判断できない場合、ステップ A5 に進む。

(5) ステップ A5 及び B4

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ンを与える NOAEL が、評価対象香料に存在するか。又は類縁化合物と評価

対象香料の間で認められた⁴いかなる毒性の相違を調整する⁵のに十分大きな NOAEL が類縁化合物に存在するか。」を判断する。

- ・ 存在する場合、評価対象香料は安全性に懸念がないと予測できると判断する。
- ・ 存在しない場合、追加データが必要であると判断する。

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 日以上のもの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、その他の知見を踏まえて、検討する。

旧指針の「十分な安全マージン⁶」の考え方及び現在の JECFA での取組を考慮すると、90 日間反復投与毒性試験の NOAEL に係る安全マージンの目安は 1,000 とするのが妥当である。

また、評価対象香料そのものの NOAEL ではなく、一般毒性の評価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、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を検討する。

なお、参考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度の類似性が必要である。例えば、同じ類縁化合物グループ（別紙 2）に属する香料であることをもって、当該香料が評価対象香料の参考可能な類縁化合物になるとは限らない。NOAEL を参考する類縁化合物であるとの判断には、代謝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。例えば、同一の代謝物に代謝されると考えられた場合、その代謝物が評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なのかどうか等の判断を加えて、参考する類縁化合物を特定する必要がある。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定量的解析の結果に基づいて判断することが望ましい。

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 NOAEL を参考する。

3 評価に必要な資料の考え方

要請者は以下の資料を提出する。なお、試験の実施にあたっては、原則とし

⁴ JECFA の Food Additives Series (FAS) 35 では、「perceived」とされており、旧指針では「認められた」とされている。

⁵ JECFA の FAS35 では、「accommodate」とされており、旧指針では「調整した」とされている。

⁶ 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。

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物の結果又は結果を考察できる内容を含む資料
- ・ 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 (p14) の一日摂取量の推計の項目を参照する。
- ・ ステップ A5 及び B4 に該当する場合、評価対象香料の 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。

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。

- ・ 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⁷

第4 一日摂取量の推計

1 評価の考え方

ステップ A3 及び B3 の「使用条件」並びにステップ A5 及び B4 の「意図する使用条件の下」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ついて行う。

旧指針においては、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 9) MSDI 法は上述 (p5) の定義に基づき、下記の式で計算される。

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

JECFA では MSDI 法に加えて、SPET 法を併用しており (参照 5) 、国際整合性の観点から、我が国でも SPET 法を併用することが望ましいが、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。

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。

⁷ 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。

2 評価に必要な資料の考え方

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基に計算された推定摂取量を提出する。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のデータを基に計算された推定摂取量を用いることで差支えない。

<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
FAS	Food Additives Series
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
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MSDI	Maximized Survey-Derived Intake
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development : 経済協力開発機構
PCTT	Per Capita intake Times Ten
(Q)SAR	(Quantitative) Structure-Activity Relationship
SPET	Single Portion Exposure Technique
TTC	Threshold of Toxicological Concern

＜別紙2：類縁化合物グループ＞

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のグループの区分は以下の通りとする。

なお、FGE50 から 99 の類縁化合物グループの区分のうち、「FGE○○で評価された●●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」の場合は、FGE17 と FGE50 を併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 (参考 10)
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 (参考 11)
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酸に由来するオルトエステル (orthoester)	FGE.03 rev2 (参考 12)
2-エチルヘキシル (2-ethylhexyl) 誘導体	FGE.04 (参考 13)
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 (参考 14)
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 (参考 15)
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 (参考 16)
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、ポリスルフィド (mono-, di-, tri-, and polysulfides)	FGE.08 rev5 (参考 17)

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 (参考 18)
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 (参考 19)
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 (参考 20)
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 (参考 21)
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 (参考 22)
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 (参考 23)
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 (参考 24)
芳香族ケトン	FGE.16 rev2 (参考 25)
ピラジン(pyrazine) 誘導体	FGE.17 rev3 (参考 26)
脂肪族非環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 rev3 (参考 27)
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 (参考 28)
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 rev5 (参考 29)

環置換フェノール誘導体	FGE.22 rev1 (参考 30)
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 (参考 31)
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 (参考 32)
脂肪族及び芳香族炭化水素	FGE.25 rev3 (参考 33)
アミノ酸 (amino acid)	FGE.26 rev1 (参考 34)
芳香族ラクトン (aromatic lactone)	FGE.27 (参考 35)
ビニルベンゼン (vinylbenzene)	FGE.29 (参考 36)
4-プロパ-1-エニルフェノール (4-prop-1-enylphenol) 及び 2-メトキシ-4-(プロパ-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 (参考 37)
エポキシド (epoxide)	FGE.31 (参考 38)
フラボノイド (flavonoid)	FGE.32 (参考 39)
テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) 誘導体	FGE.33 (参考 40)
テトラヒドロキノリン (tetrahydroquinoline) 誘導体	FGE.34 (参考 41)
キニーネ塩 (quinine salt)	FGE.35 (参考 42)
トリテルペン配糖体 (triterpene glycoside)	FGE.36 (参考 43)
3-ブテニルイソチオシアネート(3-butenyl isothiocyanate)	FGE.38 (参考 44)
2-ヒドロキシプロピオニアミド(2-hydroxy-propionamide)の芳香族誘導体	FGE.40 (参考 45)

鉄含有有機化合物	FGE.42 (参考 46)
ツジルアルコール (thujyl alcohol)	FGE.43 (参考 47)
<i>cis</i> -2-ヘプチルシクロプロパンカルボン酸 (<i>cis</i> -2-heptylcyclopropanecarboxylic acid)	FGE.44 (参考 48)
第三級アミン	FGE.45 (参考 49)
アンモニアとアンモニウム塩	FGE.46 rev1 (参考 50)
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 (参考 51)
アミノアセトフェノン (aminoacetophenone)	FGE.48 (参考 52)
キサンチンアルカロイド (xanthine alkaloid)	FGE.49 (参考 53)
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 (参考 54)
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.51 rev1 (参考 55)
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 (参考 56)
FGE.14 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 FGE.23rev1 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 (参考 57)
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 (参考 58)

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（参考 59）
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（参考 60）
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（参考 61）
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（参考 62）
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（参考 63）
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）で評価されたオイグノール（eugenol）及び関連ヒドロキシアリルベンゼン（hydroxyallylbenzene）誘導体	FGE.60（参考 64）
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ギ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（参考 65）
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（参考 66）
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（参考 67）

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非環式のジオール及びトリオール並びに関連化合物	FGE.64（参考 68）
FGE.13 rev2 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 rev1 (参考 69)
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 (参考 70)
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 rev2 (参考 71)
FGE.15 rev1 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）で評価されたシンナミルアルコール (cinnamyl alcohol) 及び関連する香料	FGE.68（参考 72）
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（参考 73）
JECFA（第 61 回会合）で評価された脂肪族及び脂環式直鎖 α,β -不飽和のジエナール (dienal) 及びトリエナール (trienal) 並びに関連アルコール、酸及びエステル	FGE.70（参考 74）
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（参考 75）
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、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 rev1 (参考 76)
FGE.12 rev4 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 rev3 (参考 77)

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、ジ、トリ、ポリスルフィドと構造的に関連する、JECFA（第 53 回及び第 61 回会合）で評価された単純な脂肪族スルフィド及びチオール	FGE.74 rev3 (参考 78)
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 (参考 79)
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 rev1 (参考 80)
FGE.24 rev2 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 rev2 (参考 81)
FGE.25 rev3 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 rev2 (参考 82)
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 (参考 83)
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	FGE.80 rev1 (参考 84)
FGE.30 で評価された 2-メトキシ-4-(プロパ-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 (参考 85)
JECFA(第 65 回会合)で評価されたエポキシド	FGE.82 rev1 (参考 86)
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 (参考 87)
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 (参考 88)
JECFA（第 65 回会合）で評価された各種窒素含有化合物	FGE.85 (参考 89)
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 (参考 90)

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 (参考 9 1)
フェノール及びフェノール誘導体	FGE.88 (参考 9 2)
FGE.18 rev1 で評価された脂肪族非環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有する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 (参考 9 3)
FGE.18 rev1 で脂肪族非環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有する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非環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 (参考 9 4)
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、ジー、トリー及びポリスルフィド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スルフィドとチオール	FGE.91 rev1 (参考 9 5)
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非環式ジオール、トリオール及び関連する化合物	FGE.92 (参考 9 6)
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 (参考 9 7)
JECFA（第 68 回会合）で評価された脂肪族及び芳香族の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 (参考 9 8)
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 (参考 9 9)
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.が要求したことに対応して生産量及び予想生産量が提出された 88 種の香料	FGE.96 (参考 100)

環式不飽和 δ-ラクトン	FGE.98 (参考 101)
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 (参考 102)

<別紙3：警告構造>

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（参照9）

- a) alkyl esters of phosphonic or sulfonic acids ホスホン酸又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（アミンへの還元）
- 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
- 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- β-ハロエチル基を有するナイトロジエンマスターード及びサルファマスターード
- k) N-chloramines N-クロラミン
- 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ジリジニル誘導体
- n) aromatic and aliphatic substituted primary alkyl halides 芳香族置換及び脂肪族置換の第一級ハロゲン化アルキル
- o) urethane derivatives (carbamates) ウレタン誘導体（カルバミン酸エステル）
- p) alkyl N-nitrosamines アルキル N-ニトロソアミン
- q) aromatic amines and N-hydroxy derivatives 芳香族アミン及びその 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（参照103）
- w) furan derivatives フラン誘導体（参照104）

＜別紙4：構造クラス分類のための質問項目の概要＞

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 (1978) を参照する。(参考1、8、105)

質問項目の流れ図をまとめたものが図3である。評価対象香料の構造クラス分類にあたっては、図3の流れ図に従い、質問1から始める。

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 ⁸ secondary amine)又はその塩 ・シアノ(cyano)基、N-ニトロソ(N-nitroso)基、ジアゾ(diazo)基(例:ジアゾメタン CH ₂ N ₂)、トリアゼノ(triazeno)基(RN=NNH ₂) ・第4級窒素(quaternary nitrogen) ただし、以下のものを除く。>C=N ⁺ R ₂ 、>C=N ⁺ H ₂ 、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 ⁹)	→質問3	→クラスIII
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(sulfuric 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	

⁸ Cramer(1978)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。

⁹ Cramer(1978)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。

5	単純な分岐鎖がある(simply branched ¹⁰)、脂肪族非環式炭化水素(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)であるか。	→質問 10	→質問 9
9	他の環構造と縮合したラクトン(lactone)であるか又は5員環若しくは 6 員環の α,β-不飽和ラクトン(lactone)であるか。 ラクトン(lactone)を、より安定な互変異性体(tautomer)であるヒドロキシ酸(hydroxyl acid)と見なし、 ・開環構造(open chain) ¹¹ 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 環状ジエステル(cyclic diester)は、それぞれの構成要素ごとに扱う。	→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	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。 ・単純な分岐の炭化水素鎖(simply branched hydrocarbon) (架橋鎖(bridged chain)及び单環のアリール基(monocyclic aryl)又はアルキル基(alkyl)の構造を含	→質問 12	→クラス III

¹⁰ Cramer(1978)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。

¹¹ Cramer(1978)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。

	む) <ul style="list-style-type: none"> ・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)¹²、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がない単環(single ring) (複素環(hetero)又はアリール基(aryl)) 		
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
14	二つ以上の芳香環(aromatic ¹³ ring)があるか。	→質問 22	→質問 15
15	容易に加水分解されて ¹⁴ 、単環(mononuclear)構造になるか。 <ul style="list-style-type: none"> ・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	一般的なテルペーン ¹⁵ 系炭化水素(terpene hydrocarbon)、テルペーンアルコール(terpene alcohol)、テルペーンアルデヒド(terpene aldehyde)、又はテルペーンカルボン酸(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、一般的なテルペーン(terpene)、テルペーンアルコール(terpene alcohol)、テルペーンアルデヒド(terpene aldehyde)、又はテルペーンカルボン酸(terpene	→質問 19	→質問 18 →質問 19

¹² Cramer(1978)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。

¹³ Cramer(1978)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。

¹⁴ Cramer(1978)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。

¹⁵ Cramer(1978)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ーン類。)」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。

	carboxylic acid)になるか。		
	加水分解される場合、 加水分解産物のうち、テルペソ骨格を含む部分 (terpene moiety)→質問 18 加水分解産物のうち、テルペソ骨格を含まない部分 (non-terpene moiety)→質問 19		
18	<p>次の構造のいずれかであるか。</p> <p>a. 次のいずれか</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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) <p>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</p> <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 thiol¹²)、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¹⁶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、脂肪族非環式(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 hindered¹⁷)を受けている構造</p>	→クラス I	→クラス II
19	開環(open chain)構造であるか。	→質問 23	→質問 20

¹⁶ Cramer(1978)では、ケト基(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。

¹⁷ Cramer(1978)によれば、sterically hindered は「posing steric hindrance to a functional group equivalent to or greater than that exhibited by σ -*tert*-butyl or 2,6-disubstitution on an aromatic ring (芳香環上の σ -*tert*-ブチル(σ -*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又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。

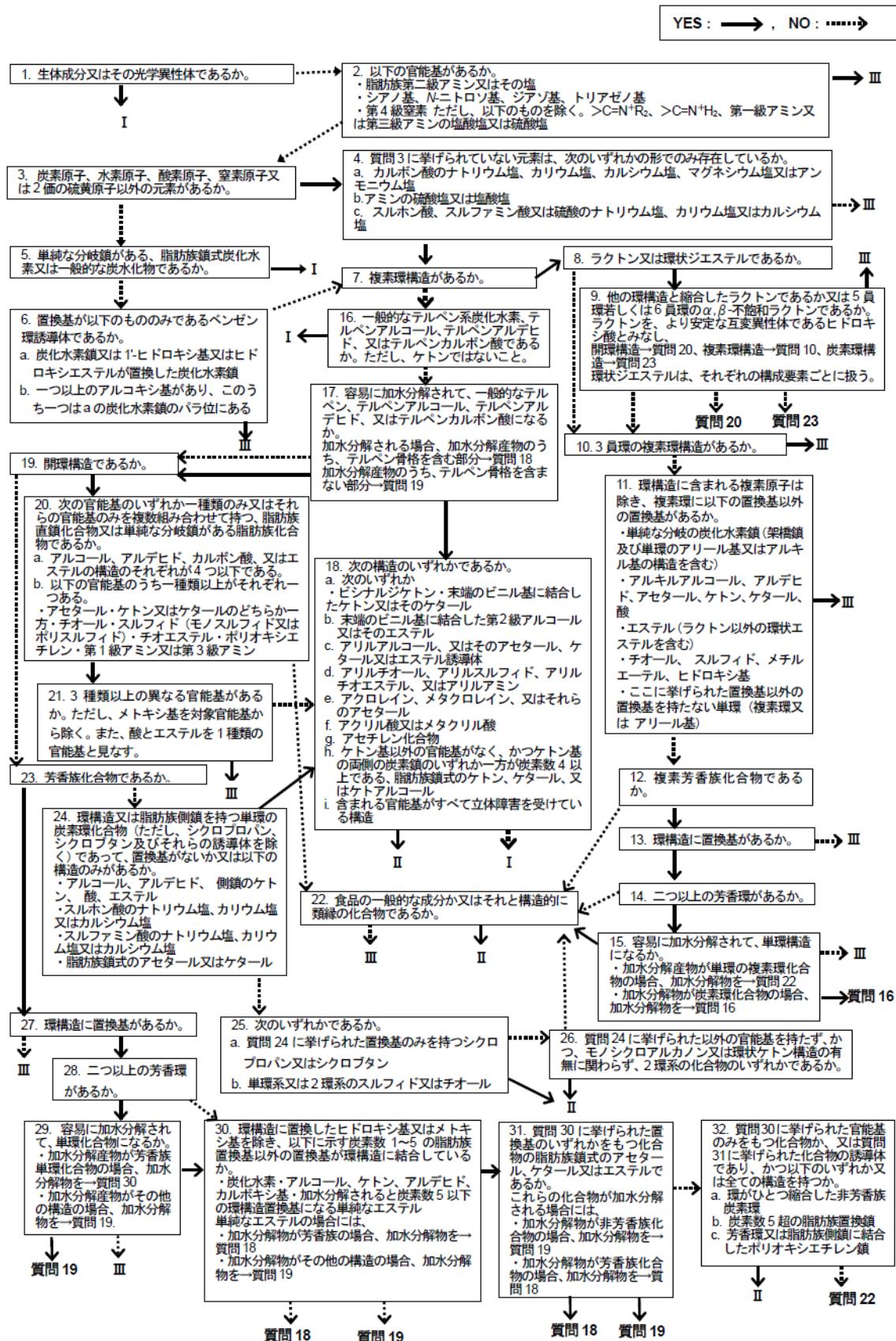
	次の官能基のいずれか一種類のみ又はそれらの官能基のみを複数組み合わせて有する、脂肪族直鎖(linear aliphatic)化合物又は単純な分岐鎖がある(simply branched)脂肪族(aliphatic)化合物であるか。 a. アルコール(alcohol)、アルデヒド(aldehyde)、カルボン酸(carboxylic acid)、又はエステル(ester)の構造のそれぞれが4つ以下である。 b. 以下の官能基のうち一種類以上がそれぞれ一つある。 ・アセタール(acetal) ・ケトン(ketone) 又は ケタール(ketal)のどちらか一方、 ・チオール(thiol) ¹² ・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) ・ポリオキシエチレン(polyoxyethylene) [(-OCH ₂ CH ₂ -) _n , n<4] ・第1級アミン(primary amine)又は第3級アミン(tertiary amine)		
20	→質問 22 →質問 21		
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	→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であるか。	→クラス III →クラス II	
23	芳香族化合物(aromatic substance)であるか。	→質問 24 →質問 27	
24	環構造又は脂肪族側鎖を有する单環の炭素環(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構造のみがあるか。 ・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 ・脂肪族非環式(acyclic)のアセタール(acetal)又はケタール(ketal)	→質問 25 →質問 18	

	次のいずれかであるか。		
25	a. 質問 24 に挙げられた置換基のみを有するシクロプロパン(cyclopropane)又はシクロブタン(cyclobutane) b. 单環系又は 2 環系のスルフィド(sulfide)又はチオール(thiol) ¹²	→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)構造の有無にかかわらず、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
29	容易に加水分解されて ¹⁴ 、单環化合物(mononuclear residue)になるか。 ・ 加水分解産物が芳香族单環化合物(aromatic mononuclear residue)の場合、加水分解物を→質問 30 ・ 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	→ クラス III	→質問 30 →質問 19
30	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。 ・ 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 ¹⁸)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) 単純なエステル(simple ester)の場合には、 ・ 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	質問 30 に挙げられた置換基のいずれかを有する化合物の脂肪族非環式(acyclic)のアセタール(acetal)、ケタール(ketal)又はエステル(ester)であるか。	→質問 32	→質問 19 →質問 18

¹⁸ Cramer(1978)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>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 		
32	<p>質問 30 に挙げられた官能基のみを有する化合物か、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有するか。</p> <ol style="list-style-type: none"> a. 環がひとつ縮合した非芳香族炭素環(single fused non-aromatic carbocyclic ring) b. 炭素数 5 超の脂肪族置換鎖(aliphatic substituent chain) 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) [(-OCH₂CH₂-)_n、n<4]] 	→質問 22	→クラス II

図 3 香料の構造クラス分類



<別紙5：構造クラスの分類について>

評価対象香料は、構造及び推定される代謝経路等から、別紙4の質問項目に基づき、以下の構造クラスI、II、IIIに分類される。（参照1、2、8）

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が示唆される物質。

例：酪酸イソアミル

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を含むことがある。

例：フルフリルアルコール

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有するか又は重大な毒性を示唆する可能性のある化学構造を有する物質

例：2-フェニル-3-カルボエトキシフラン

＜別紙6：構造クラスごとの摂取許容値の根拠＞

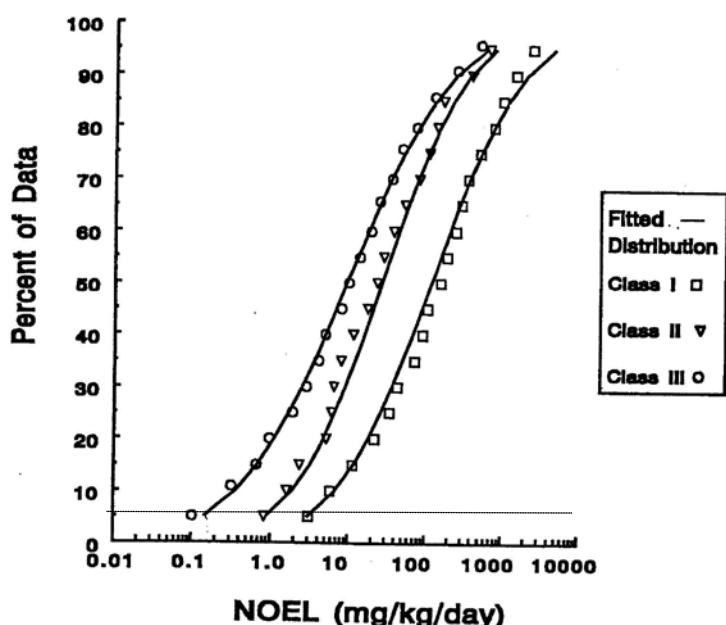
表 1 構造クラスごとの摂取許容値（参照1、2、6）

構造クラス	5パーセンタイル NOEL ⁽¹⁹⁾ ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	摂取許容値 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)
I	2,993	1,800
II	906	540
III	147	90 ⁽²⁰⁾

5パーセンタイル NOEL²¹に60（一人の体重を60 kgと仮定）を乗じ、安全係数100で除して摂取許容値を得た。構造クラスごとの摂取許容値をまとめたものが表1である。

この摂取許容値は、約600に及ぶ工業用化学物質、農薬、食品添加物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。毒性データに基づくNOELの累積分布を4に示す。

図4 毒性データに基づくNOELの累積分布²²



¹⁹ 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で行われている。

²⁰ JECFAのFAS35によれば、構造クラスIIIの摂取許容値は88 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ とされているが、JECFAの実際の評価では90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ が用いられている。さらに、EFSAの香料リスク評価のガイドライン（2010）においても摂取許容値は90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ とされている。

²¹ 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く際、各構造クラスの物質5%が含まれるNOELの値。

²² グラフ中の点線は、5パーセンタイル NOEL を示す。

<参考>

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 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

³ 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

⁴ 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

⁵ 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

⁶ 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

⁷ 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）

⁸ Cramer GM, Ford RA and Hall RL: Estimation of toxic hazard-a decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology*, 1978; 16: 255-76

⁹ 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

¹⁰ EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 01, Revision 2 (FGE.01Rev2): Branched-chain aliphatic saturated aldehydes, carboxylic acids

and related esters of primary alcohols and branched-chain carboxylic acids from chemical groups 1 and 2, 2010

^{1 1} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 02, Revision 1 (FGE.02Rev1): Branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and related esters of primary alcohols and straight-chain carboxylic acids and one straight-chain aldehyde from chemical groups 1 and 2, 2008

^{1 2} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 03, Revision 2 (FGE.03Rev2): Acetals of branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and branched- and straight-chain saturated or unsaturated aldehydes, an ester of a hemiacetal and an orthoester of formic acid, from chemical groups 1, 2 and 4, 2011

^{1 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 04, (FGE.04): 2-Ethylhexyl derivatives from chemical group 2, 2008

^{1 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 05, Revision 2 (FGE.05Rev2): Branched- and straight-chain unsaturated carboxylic acids and esters of these with aliphatic saturated alcohols from chemical groups 1, 2, 3 and 5, 2010

^{1 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 06, Revision 4 (FGE.06Rev4): Straight- and branched-chain aliphatic unsaturated primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids and esters from chemical groups 1, 3 and 4, 2013

^{1 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 07, Revision 4 (FGE.07Rev4): Saturated and unsaturated aliphatic secondary alcohols, ketones and esters of secondary alcohols and saturated linear or branched-chain carboxylic acids from chemical group 5, 2012

^{1 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 08, Revision 5 (FGE.08Rev5): Aliphatic and alicyclic mono-, di-, tri-, and polysulphides with or without additional oxygenated functional groups from chemical groups 20 and 30, 2012

^{1 8} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 09, Revision 5 (FGE.09Rev5): Secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 and 30, and an ester of a phenol derivative from chemical group 25, 2010

^{1 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 10, Revision 3 (FGE.10Rev3): Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30, 2012

^{2 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 11, Revision 3 (FGE.11Rev3): Aliphatic dialcohols, diketones, and hydroxyketones from chemical groups 8 and 10, 2014

^{2 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 12, Revision 5 (FGE.12Rev5): Primary saturated or unsaturated alicyclic alcohol, aldehyde, acid, and esters from chemical groups 1, 7 and 8, 2014

^{2 2} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 13, Revision 2 (FGE.13Rev2): Furfuryl and furan derivatives with and without additional side-chain substituents and heteroatoms from chemical group 14, 2011

^{2 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 14, Revision 2 (FGE.14Rev2): Phenethyl alcohol, aldehyde, acetals, carboxylic

acid and related esters from chemical group 15 and 22, 2009

^{2 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 15, Revision 2 (FGE.15Rev2): Aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives from chemical group 22, 2011

^{2 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 16, Revision 2 (FGE.16Rev2): Aromatic ketones from chemical group 21, 2009

^{2 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 17, Revision 3 (FGE.17Rev3): Pyrazine derivatives from chemical group 24, 2011

^{2 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 18, Revision 3 (FGE.18Rev3): Aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters from chemical groups 6 and 8, 2015

^{2 8} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 20, Revision 4 (FGE.20Rev4): Benzyl alcohols, benzaldehydes, a related acetal, benzoic acids, and related esters from chemical groups 23 and 30, 2012

^{2 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 21, Revision 5 (FGE.21Rev5): Thiazoles, thiophenes, thiazoline and thienyl derivatives from chemical groups 29 and 30, 2015

^{3 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 22, Revision 1 (FGE.22Rev1): Ring-substituted phenolic substances from chemical groups 21 and 25, 2011

^{3 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 23, Revision

4 (FGE.23Rev4): Aliphatic, alicyclic and aromatic ethers including anisole derivatives from chemical groups 15, 16, 22, 26 and 30, 2013

^{3 2} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 24, Revision 2 (FGE.24Rev2): Pyridine, pyrrole, indole and quinoline derivatives from chemical group 28, 2013

^{3 3} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 25, Revision 3 (FGE.25Rev3): Aliphatic hydrocarbons from chemical group 31, 2015

^{3 4} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 26, (FGE. 26): Amino acids from chemical group 34, 2006

^{3 5} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 27, (FGE.27): One aromatic lactone from chemical group 11, 2008

^{3 6} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 29, (FGE.29): Substance from the priority list: Vinylbenzene from chemical group 31, 2009

^{3 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 30, Revision 1 (FGE.30Rev1): 4-Prop-1-enylphenol and 2-methoxy-4-(prop-1-enyl)phenyl 3-methylbutyrate from chemical group 17, 2011

^{3 8} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 31 (FGE.31): One Epoxide from Chemical Group 32, 2008

^{3 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 32, (FGE.32): Flavonoids (Flavanones and dihydrochalcones) from chemical groups 25 and 30, 2010

^{4 0} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 33, (FGE.33): Six Tetrahydrofuran Derivatives From Chemical Groups 13, 14, 16 and 26, 2008

^{4 1} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 34, (FGE.34): One tetrahydroquinoline derivative from chemical group 28, 2008

^{4 2} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 35, (FGE.35): Three quinine salts from the Priority list from chemical group 30, 2008

^{4 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 36, (FGE.36): Two triterpene glycosides from the priority list, 2008

^{4 4} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 38, (FGE.38): 3-Butenyl isothiocyanate, 2008

^{4 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 40, (FGE.40): An aromatic derivative of 2-hydroxy-propionamide. Chemical group 16, 2010

^{4 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 42, (FGE.42): Ion containing organic substances from chemical group 30, 2009

^{4 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 43, (FGE.43): Thujyl alcohol from chemical group 8, 2009

^{4 8} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 44, (FGE.44): cis-2-Heptyl-cyclopropanecarboxylic Acid from Chemical Group 30,

2008

^{4 9} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 45, (FGE.45): One tertiary amine from chemical group 28, 2009

^{5 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 46, Revision 1 (FGE.46Rev1): Ammonia and three ammonium salts from chemical group 30, 2011

^{5 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 47, Revision 1 (FGE.47Rev1): Bi- and tricyclic secondary alcohols, ketones and related esters from chemical group 8, 2012

^{5 2} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 48, (FGE.48): Aminoacetophenone from chemical group 33, 2008

^{5 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 49, (FGE.49): Xanthin alkaloids from the Priority list from chemical group 30, 2008

^{5 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 50, Revision 1 (FGE.50Rev1): Consideration of pyrazine derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to pyrazine derivatives evaluated by EFSA in FGE.17Rev2 (2010), 2011

^{5 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 51, Revision 1 (FGE.51Rev1): Consideration of alicyclic ketones and secondary alcohols and related esters evaluated by the JECFA (59th meeting) structurally related to alicyclic ketones secondary alcohols and related esters in FGE.09Rev3 (2011), 2012

^{5 6} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 52, (FGE.52): Consideration of hydroxy- and alkoxy-substituted benzyl derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to benzyl alcohols, benzaldehydes, a related acetal, benzoic acids, and related esters evaluated by EFSA in FGE.20 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000), 2008

^{5 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 53, Revision 1 (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), 2009

^{5 8} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 54, Revision 1 (FGE.54Rev1): Consideration of benzyl derivatives evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to benzyl alcohols, benzaldehydes, a related acetal, benzoic acids and related esters evaluated by EFSA in FGE.20Rev1 (2009), 2009

^{5 9} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 55, (FGE.55): Consideration of phenyl-substituted aliphatic alcohols and related aldehydes and esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to phenethyl alcohol, aldehyde, esters and related phenylacetic acid esters evaluated by EFSA in FGE.14 (2005) and aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives evaluated by EFSA in FGE.15 (2005) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000), 2008

^{6 0} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 56, (FGE.56): Consideration of monocyclic and alcohols, ketones and related esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols and an ester of a phenol carboxylic acid evaluated by

^{6 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 57, (FGE.57): Consideration of two structurally related pulegone metabolites and one ester thereof evaluated by JECFA (55th meeting), 2009

^{6 2} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 58, (FGE.58): Consideration of phenol derivatives evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to ring substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000), 2008

^{6 3} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 59, Revision 1 (FGE.59Rev1): Consideration of aliphatic and aromatic ethers evaluated by JECFA (61st meeting and 63rd meeting) structurally related to aliphatic, alicyclic and aromatic ethers including anisole derivatives evaluated by EFSA in FGE.23 Rev2 (2010), 2011

^{6 4} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 60, (FGE.60): Consideration of eugenol and related hydroxyallylbenzene derivatives evaluated by JECFA (65th meeting) structurally related to ring-substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006), 2009

^{6 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 61, Revision 1 (FGE.61Rev1): Consideration of aliphatic acetals evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to acetals of branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and branched- and straight-chain saturated aldehydes and one orthoester of formic acid evaluated by EFSA in FGE.03Rev1 (2008), 2009

^{6 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 62, Revision 1 (FGE.62Rev1): Consideration of linear and branched-chain aliphatic

unsaturated, unconjugated alcohols, aldehydes, acids, and related esters evaluated by JECFA (61st and 68th meeting) structurally related to branched- and straight-chain unsaturated carboxylic acids and esters of these with aliphatic saturated alcohols evaluated by EFSA in FGE.05Rev2 (2010) and to straight- and branched-chain aliphatic unsaturated primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids, and esters evaluated by EFSA in FGE.06Rev1 (2008), 2008

^{6 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 63, Revision 2 (FGE63Rev2): Consideration of aliphatic secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by JECFA (59th and 69th meetings) structurally related to saturated and unsaturated aliphatic secondary alcohols, ketones and esters of secondary alcohols and saturated linear or branched-chain carboxylic acids evaluated by EFSA in FGE.07Rev4, 2013

^{6 8} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 64, (FGE64): Consideration of aliphatic acyclic diols, triols, and related substances evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 30 evaluated by EFSA in FGE.10Rev1 (EFSA, 2008ab), 2009

^{6 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 65, Revision 1 (FGE.65Rev1): Consideration of sulfur-substituted furan derivatives used as flavouring agents evaluated by JECFA (59th meeting) structurally related to a subgroup of substances within the group of 'Furfuryl and furan derivatives with and without additional side-chain substituents and heteroatoms from chemical group 14' evaluated by EFSA in FGE.13Rev2 (2011), 2015

^{7 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 66, Revision 1 (FGE.66Rev1): Consideration of Furfuryl Alcohol and Related Flavouring Substances Evaluated by JECFA (55th meeting), 2011

^{7 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing

Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 67, Revision 2 (FGE.67Rev2): Consideration of 28 furan-substituted compounds evaluated by JECFA at the 55th, 65th and 69th meetings (JECFA, 2001, 2006a, 2009b), 2015

^{7 2} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 68, (FGE.68): Consideration of cinnamyl alcohol and related flavouring agents evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to aryl-substituted saturated and unsaturated primary alcohol/aldehyde/acid/ester derivatives evaluated by EFSA in FGE.15Rev1 (2008)1, 2009

^{7 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 69, (FGE.69): Consideration of aromatic substituted secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by JECFA (57th meeting) structurally related to aromatic ketones from chemical group 21 evaluated by EFSA in FGE.16 (2006), 2008

^{7 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 70, (FGE.70): Consideration of aliphatic, alicyclic, linear, alpha,beta-unsaturated, di- and trienals and related alcohols, acids and esters evaluated by JECFA (61st meeting), 2009

^{7 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 71, (FGE.71): Consideration of aliphatic, linear, alpha,beta-unsaturated carboxylic acids and related esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to esters of branched- and straight-chain unsaturated carboxylic acids. Esters of these and straight-chain aliphatic saturated alcohols evaluated by in FGE.05Rev2 (2009), 2010

^{7 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 72, Revision 1 (FGE.72Rev1): Consideration of aliphatic, branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids, and related esters evaluated by the JECFA (61st meeting) structurally related to branched- and straight-chain unsaturated carboxylic acids, esters of these and straight-chain aliphatic

saturated alcohols evaluated by EFSA in FGE.05Rev2, 2013

^{7 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 73, Revision 3 (FGE.73Rev3): Consideration of alicyclic alcohols, aldehydes, acids and related esters evaluated by JECFA (59th and 63rd meeting) structurally related to primary saturated or unsaturated alicyclic alcohols, aldehydes, acids and esters evaluated by EFSA in FGE.12Rev4 (2013), 2014

^{7 8} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 74, Revision 3 (FGE.74Rev3): Consideration of Simple Aliphatic Sulphides and Thiols evaluated by the JECFA (53rd and 61st meeting) Structurally related to Aliphatic and Alicyclic Mono-, Di-, Tri-, and Polysulphides with or without Additional Oxygenated Functional Groups from Chemical Group 20 evaluated by EFSA in FGE.08Rev5 (2012), 2010

^{7 9} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 75, (FGE.75): Consideration of tetrahydrofuran derivatives and a furanone derivative evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to tetrahydrofuran derivatives evaluated by EFSA in FGE.33 (2008), 2008

^{8 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 76, Revision 1 (FGE.76Rev1): Consideration of sulphur-containing heterocyclic compounds evaluated by JECFA (59th meeting) structurally related to thiazoles, thiophene, thiazoline and thienyl derivatives from chemical group 29 and miscellaneous substances from chemical group 30 evaluated by EFSA in FGE.21Rev3, 2013

^{8 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 77, Revision 2 (FGE.77): Consideration of Pyridine, Pyrrole and Quinoline Derivatives evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to Pyridine, Pyrrole, Indole and Quinoline Derivatives evaluated by EFSA in FGE.24Rev2 (2013), 2015

^{8 2} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 78, Revision

2 (FGE.78Rev2): Consideration of aliphatic and alicyclic and aromatic hydrocarbons evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to aliphatic hydrocarbons evaluated by EFSA in FGE.25Rev3, 2015

^{8 3} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 79, (FGE.79): Consideration of amino acids and related substances evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to amino acids from chemical group 34 evaluated by EFSA in FGE.26Rev1 (2008), 2008

^{8 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 80, Revision 1 (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), 2009

^{8 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 81, (FGE.81): Consideration of hydroxypropenylbenzenes evaluated by JECFA (61st meeting) structurally related to 2-methoxy-4-(prop-1-enyl)phenyl 3-methylbutyrate from chemical group 17 evaluated by EFSA in FGE.30, 2010

^{8 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 82, Revision 1 (FGE.82Rev1): Consideration of Epoxides evaluated by the JECFA (65th meeting), 2014

^{8 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 83, Revision 1 (FGE.83Rev1): Consideration of ethyl maltol and two 6-keto-1,4-dioxane derivatives substances evaluated by JECFA (65th meeting), 2010

^{8 8} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 84, (FGE.84): Consideration of Anthranilate derivatives evaluated by JECFA (65th meeting), 2008

^{8 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing

Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 85, (FGE.85): Consideration of miscellaneous nitrogen-containing substances evaluated by JECFA (65th meeting), 2008

^{9 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting), 2015

^{9 1} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 87, Revision 2 (FGE.87Rev2): Consideration of bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to bicyclic secondary alcohols, ketones and related esters evaluated by EFSA in FGE.47Rev1 (2008), 2014

^{9 2} EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 88, (FGE.88): Consideration of Phenol and Phenol Derivatives evaluated by JECFA (55th meeting), 2014

^{9 3} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 89, (FGE.89): Consideration of phenyl-substituted aliphatic tertiary alcohols and related aldehydes and esters evaluated by JECFA (63rd and 68th meetings) structurally related to aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters evaluated by EFSA in FGE.18Rev1 (2009), 2009

^{9 4} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 90, (FGE.90): Consideration of Aliphatic, acyclic and alicyclic terpenoid tertiary alcohols and structurally related substances evaluated by JECFA (68th meeting) structurally related to aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters evaluated by EFSA in FGE.18Rev1 (2009), 2010

^{9 5} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing

Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 91, Revision 2 (FGE.91Rev2): Consideration of simple aliphatic and aromatic sulphides and thiols evaluated by the JECFA (53rd and 68th meetings) structurally related to aliphatic and alicyclic mono-, di-, tri-, and polysulphides with or without additional oxygenated functional groups evaluated by EFSA in FGE.08Rev5 (2012), 2014

^{9 6} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 92, (FGE.92): Consideration of aliphatic acyclic diols, triols, and related substances evaluated by JECFA (68th meeting) structurally related to aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones evaluated by EFSA in FGE.10Rev1 (2009)1, 2010

^{9 7} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 93, Revision 1 (FGE.93Rev1): Consideration of sulphur containing heterocyclic compounds evaluated by JECFA (68th meeting) structurally related to thiazoles, thiophene, thiazoline and thienyl derivatives evaluated by EFSA in FGE.21Rev3, 2013

^{9 8} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 94, Revision 2 (FGE.94Rev2): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by the JECFA (68th meeting), 2014

^{9 9} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 95, (FGE.95): Consideration of aliphatic, linear or branched-chain saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acids and related esters evaluated by JECFA (69th meeting) structurally related to esters of branched- and straight-chain aliphatic saturated primary alcohols and of one secondary alcohol, and branched- and straight-chain unsaturated carboxylic acids evaluated by EFSA in FGE.05Rev1 (2008), 2010

^{1 0 0} EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 96, (FGE.96): Consideration of 88 flavouring substances considered by EFSA for

which EU production volumes / anticipated production volumes have been submitted on request by DG SANCO Addendum to FGE. 51, 52, 53, 54, 56, 58, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 71, 73, 76, 77, 79, 80, 83, 84, 85 and 87., 2011

¹⁰¹ EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 98, (FGE.98): Consideration of three ring-unsaturated delta-lactones, 2011

¹⁰² EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF), EFSA Scientific Opinion, Flavouring Group Evaluation 99, (FGE.99): Consideration of furanone derivatives evaluated by the JECFA (63rd, 65th and 69th meetings), 2012

¹⁰³ 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

¹⁰⁴ 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

¹⁰⁵ 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

(案)

香料に関する食品健康影響評価指針に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 28 年 3 月 9 日～平成 28 年 4 月 7 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2 通
4. 意見・情報の概要及び専門調査会の回答

	意見・情報の概要 [※]	専門調査会の回答
1	<p>香料に関する食品健康影響評価指針案が作成されたことに敬意を表します。</p> <p>4 ページ：</p> <p>JECFA 及び EFSA における香料の安全性評価の考え方に基づき今般の指針案がまとめられたことと記述されている。</p> <p>JECFA および EFSA は flavourings なる用語を用いているが、flavourings は 5 ページに定義されている香料を含むと考えられるが、香料と等価ではない。</p> <p>JECFA が用いる、したがって Codex Alimentarius Commission(CAC)も用いる flavourings の定義は、Guidelines for the Use of Flavouring (CAC/GL 66-2008)の Section2.2 に以下のように規定されている：</p> <p>Flavourings are products that are added to food to impart, modify, or enhance the flavor of food….</p> <p>Flavour は CAC/GL 66-2008 の Section2.1 に以下のように定義されている：</p> <p>Flavour is the sum of those characteristics of any material taken in the mouth, perceived principally by the senses of taste and smell, and also the general pain and tactile receptors in the mouth, as received and interpreted by the brain. The perception of flavor is a property of flavourings.</p> <p>また、Regulation (EC) No 1334/2008 of</p>	<p>御意見ありがとうございました。</p> <p>「香料に関する食品健康影響評価指針」(案) (以下「指針案」という。)においては、香料を「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、混和、浸潤その他の方法によって使用する物。）であって、食品の着香の目的に使用されるもの」としており、本指針案ではそれらを対象としております。</p> <p>なお、御指摘を踏まえ、指針案の「第 1 章総則第 1. 背景」の「FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）及び欧州食品安全機関（EFSA）における香料の安全性評価の考え方」という記載に脚注を追記します。</p>

<p>the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 の第 3 条において、flavourings は以下のように定義されている：</p> <p>‘Flavourings’ shall mean products:</p> <p>(i) not Intended to be consumed as such, which are added to food in order to impart or modify odour and / or taste;</p> <p>なお、taste、smell および odour は、The Concise Oxford Dictionary Fourth Edition によれば、以下のように説明されている：</p> <p>taste: Sensation excited in certain organs of mouth by contact of some soluble things</p> <p>smell: Nasal sense by which odours are perceived</p> <p>odour: Pleasant or unpleasant smell</p> <p>5 ページにおいて香料とは「食品の着香の目的で使用されるもの」と定義されている。</p> <p>香料は、広辞苑第二版によれば、「鼻で嗅いで知る物の気。におい。」となっている。したがって、香料という用語は、smell と odour に言及しているが、taste に言及する言葉ではないことになる。</p> <p>それゆえ、JECFA および EFSA が用いている flavourings という言葉は、香料とすべきではなく、フレーバリングあるいはフレーバー物質のような言葉とすべきであろう。</p> <p>また、JECFA および CAC, さらに EU が、食品添加物の特定のグループに対して flavour enhancers という言葉を用いていることにも注目すべきである。</p> <p>5 ページ：</p> <p>「Threshold of Toxicological Concern (TCC)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</p>	<p>御指摘の TTC に係る記載については、「食品の安全性に関する用語集（第 5 版）」（平成 27 年 4 月 食品安全委員会）の「TTC（毒性学的懸念の閾値）」に基づいて記載しております。</p>
---	---

<p>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。」と説明されているが、例えば EFSA/WHO 報告書 “Review of the Threshold of Toxicological Concern (TCC) approach and development of new TTC decision tree” (2016) を参考に、この説明を修正することが必要であろう。</p> <p>たとえば、「TCC アプローチは、危害データが不完全な場合に化学物質の安全性アセスメントのためのスクリーニングおよび優先付けのツールである。TCC は、当該化学物質に特異的な毒性データが存在しない場合に用いられ得るアプローチである。このアプローチは、若干の構造上の類似性を共有する他の化学物質に関する毒性学的データを用いて、安全性上の問題を示すことはないであろうと思われるヒトの曝露レベル(TTCs)を定めることをベースとしている。」</p> <p>理由 1 : 本文書における TTC の説明に用いられている語句 “健康被害の懸念はないとされるばく露量” は、threshold of toxicological concern を直訳したものであろうが、of concern は important に等しいので、threshold of toxicological concern は、毒性学的に重要な閾値という意味になろう。</p> <p>TTC のアプローチは、以前から USFDA により食品パッケージの移行物の規制に用いられている (1.5 μg/日という閾値が threshold of regulation と呼ばれている)。従って、TTC 値は、ADI や ARfD のような health-based guidance value と同じと見なされるので、TTC に対して「健康被害の懸念」というようなおどろ恐ろしい言葉を用いることは適切ではないであろう。一般に health-based guidance values の説明には、このような言葉は用いられていない。</p> <p>理由 2 : 本文書の TTC の説明にある「類縁物質」はあいまいである。(Q)SAR が</p>	
--	--

<p>TTC のベースになっているように、構造の類似性が重要であろう。</p> <p>なお、Kroes et al.(2004)のデシジョンツリーにおいても、また最近の FEFSA/WHO 報告書(2016)の改訂デシジョンツリーにおいても、推定摂取量がある TTC 値を超える場合には、リスクアセスメントが必要であると述べられている。</p> <p>10 ページ：</p> <p>「…JECFA の判断樹の stepB5 に示されている $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ を目標とした判断については採用しない。」と述べられているが、その理由を明確に記述すべきであろう。</p> <p>17 ページ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・「脂肪族分岐飽和アルデヒド及びカルボン酸、並びにそれらの分岐鎖カルボン酸と第一級アルコールのエステル」は正しくない。正確には、「分岐鎖脂肪族飽和のアルデヒド、分岐鎖脂肪族飽和のカルボン酸および第一級アルコールとの関連エステル、並びに分岐鎖カルボン酸」である。このことは、EFSA Journal 2010; 8(11): 1843 を読むことにより確認できる。 ・「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」は、「分岐および直鎖の脂肪族飽和第一級アルコールおよび第一級アルコールと直鎖カルボン酸の関連エステル、並びにひとつの直鎖アルデヒド」とすべきである。ここではひとつの直鎖アルデヒドだけに言及されている。ひとつの直鎖アルデヒドとは、hexadecanal である。The EFSA Journal (2008) 709-60 	<p>本専門調査会は、一般毒性の評価において、安全性に懸念がない産物に代謝されると予見できない評価対象香料については、ステップ B4 において、得られた NOAEL との間に十分な安全マージンが必要であることをもって安全性を判断することとし、御指摘のあった JECFA の判断樹の stepB5 に示されている $1.5 \mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ の指標は採用しないことと判断しました。</p> <p>遺伝毒性の評価に関する類縁化合物グループの区分にあたっては、EFSA の各 FGE を参照して、検討しました。</p> <p>指針案別紙 2 の区分の名称については、該当する化合物を踏まえ、従来の名称との整合性も考慮して記載しました。</p> <p>なお、御指摘の 17 ページから 24 ページに対する御意見を踏まえ、「acyclic」につきましては「非環式」と修正いたします。</p>
--	--

をよく読むべきである。

・「脂肪族直鎖及び分岐鎖飽和第一級アルコールと直鎖およ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)由來のエステル及びギ酸に由来するオルトエステル(orthoester)」は、「分岐および直鎖の脂肪族飽和第一級アルコールと分岐および直鎖の飽和あるいは不飽和のアルデヒドとのアセタール、あるヘミアセタールのエステルおよびギ酸のあるオルトエステル」とすべきである。ギ酸のあるオルトエステルとは、*triethoxymethane* である。EFSA Journal 2011; 9(10): 2312 を読むべきである。

17 ページ :

・「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」は、「脂肪族の、脂環式の、および芳香族の飽和並びに不飽和の第三級アルコール、芳香族第三級アルコールおよびそのエステル」とすべきである。

22 ページ :

「…JECFA(第 57 回会合)で評価された脂肪族鎖式のジオール…」と記述されているが、「…で評価された脂肪族非環式のジオール…」とすべきである。Acyclic は鎖式ではない。また、関連する The EFSA Journal (2009) ON-975 には、例えば直鎖ではない *octane-1,3-diol* が記述されている。

24 ページ :

「…で評価された脂肪族鎖式及び脂環式のテルペノイド…」と記述されているが、「…で評価された脂肪族非環式及び脂環式のテルペノイド…」とすべきである。acyclic は鎖式ではない。

「…JECFA(第 68 回会合)で評価された脂肪族鎖式のジオール…」と記述されて

<p>いるが、「…で評価された脂肪族非環式のジオール…」とすべきである。acyclic は鎖式ではない。また、関連する EFSA Journal 2010; 8(9): 1453 には、例え直鎖でない octane-1,3-diol が記述されている。</p> <p>26 ページ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • m 「…脂肪族のアリジニル誘導体」は、「…脂肪族のアジリジニル誘導体」とすべきである。アジリジニル誘導体はエチレンイミン誘導体である。 <p>29 ページ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 脚注 11: mercaptan は common name として認められているはず。common name が認められているものは、他にもある。 • 脚注 15: 和訳は正確ではない。Common terpene は、「添加された成分を含まない 2 つ以上の（未加工で、あるいは摂取のために通常に調製されて）一般的に摂取される食品の痕跡量を超える構成成分として文献に報告されているイソプレノイド化合物（2 つ以上の 5 炭素のイソプレン単位から作られた炭素骨格）」とすべきである。 イソプレノイドには、天然ゴム、テルペノン、ビタミン A などが含まれる。 <p>30 ページ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 18d のアリルチオールは、common name のアリルメルカプタンでもよいはず。 	<p>御指摘を踏まえ、「アジリジニル」と修正いたします。</p> <p>御指摘の「mercaptan」という名称について、本専門調査会としては、IUPAC の勧告を踏まえた「化合物命名法」（日本化学会命名法専門委員会 編集 東京化学同人 2011 年）に基づき、「チオール(thiol)」と記載しました。</p> <p>本専門調査会としては、原著である Cramer(1978)の「common terpene」の説明 (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) に基づき、指針案に記載の通り、「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。）」としており、「複数の一般的に食されている食品」の補足説明として、かつてこの内「生又は通常の摂取形態」と記載しました。</p> <p>御指摘の「アリルメルカプタン」という名称について、本専門調査会としては、IUPAC の勧告を踏まえた「化合物命名法」（日本化学会命名法専門委員会 編集</p>
---	---

	<p>・脚注 15 は正確ではない。Keto-enol 互変異性においては、keto 型という言葉が用いられる。したがって、18.h のケトン基は、Cramer(1977)が述べるようにケトン基(keto group)とすべきである。</p> <p>32 ページ：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・26 の「…環状ケトン(ring ketone)構造の有無に関わらず…。」は、「…環状ケトン(ring ketone)構造の有無にかかわらず…。」とすべきである。 ・30 のカルボキシ(carboxy)基は、カルボキシリ(carboxyl)基とすべきである。カルボキシリ(carboxyl)基は IUPAC 命名法にある。 ・脚注 17 の説明は誤りである。今も昔と同様カルボキシリ(carboxyl)基が用いられている。Carboxy-は、「カルボキシリ(carboxyl)基を含んだ」の意の連結形である。 	<p>東京化学同人 2011 年)に基づき、「アリルチオール(allyl thiol)」と記載しました。</p> <p>御指摘のケト基(keto group)という表記は現在ほとんど使われていないため、一般的な呼称である「ケトン基」と記載しました。</p> <p>御指摘の通り、「かかわらず」と修正いたします。</p> <p>御指摘のカルボキシリ基という表記は現在ほとんど使われていないため、一般的な呼称である「カルボキシ基」と記載しました。</p>
2	<p>平成 28 年 3 月 8 日 (火) 開催の食品安全委員会(第 598 回会合)審議された「香料に関する食品健康影響評価指針」について下記の通り意見を提出いたします。</p> <p>記</p> <ol style="list-style-type: none"> 全般： 本指針は JECFA の香料評価手順とほぼ同じ内容になっております。諸外国では使用されている未指定の香料の指定作業が促進され、規制の国際調和が促進されるだけでなく、よりバラエティーに富んだおいしい食品を提供できるようになるものと期待しております。 書式： 	<p>御意見ありがとうございました。</p> <p>指針案の図 1 において、評価対象香料</p>

	<p>図 1 遺伝毒性の評価の流れ では「ステップ 0」から始まっていますが、ステップ 1 から始まる方が自然と思われますし、図 2 とも整合すると思われます。以上</p>	<p>又は類縁化合物の遺伝毒性の有無の判断はステップ 1 からステップ 3 で行われることから、その前段階をステップ 0 としておりましたが、御指摘の図 2 との整合性を踏まえ、図 1 から「ステップ 0」という表記を削除し、形式を修正とともに、本文中の関連の記載も修正いたします。</p>
--	--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「香料に関する食品健康影響評価指針」の変更点

※ 修正箇所の欄は、意見・情報の募集時の公表資料におけるページ数等（下線部修正）

修正箇所	第 606 回食品安全委員会資料 (変更後)	意見・情報の募集時の資料 (変更前)
4 ページ 3 行目	平成 24 年 6 月 29 日	平成 16 年 1 月 16 日
4 ページ 28 行目	香料 ² の安全性評価の考え方	香料の安全性評価の考え方
4 ページ 28 行目	(参照 2、3) (※ 参照文献番号 3 以降について、一つずつ番号を繰り上げる)	(参照 ^{2、3、4})
4 ページ 28 行目	参考に	基に
4 ページ脚注	JECFA、EFSA では「flavorings」とされている。 (※ 脚注番号 2 以降について、一つずつ番号を繰り下げる)	(新規)
7 ページ 25 行目	諸外国における使用状況	<u>国際機関等における評価</u>
7 ページ 26 行目	国際機関等における評価	<u>諸外国における使用状況</u>
8 ページ図 1	(削除)	<u>ステップ 0</u>
8 ページ 11 行目	可能とする。	可能とし、 <u>ステップ 0</u> から開始する。
8 ページ 14 行目	評価に用いる類縁化合物の妥当性の判断については、	<u>(1) ステップ 0</u> <u>ステップ 0</u> では、評価に用いる類縁化合物の妥当性を判断する。
9 ページ 11 行目	(1)	<u>(2)</u>
9 ページ 11 行目	(2)	<u>(3)</u>
9 ページ 11 行目	(3)	<u>(4)</u>

13 ページ脚注 3,4	Food Additives Series (FAS) 35 FAS35	Food Additives Series (FAS) <u>46</u> FAS46
18 ページ 8 項目、21 ページ 4 項目、23 ページ 8,9,11 項目、27 ページ質問 5,29 ページ質問 18、30 ページ質問 24、31 ページ質問 31	非環式	<u>鎖式</u>
19 ページ 8 項目	2-hydroxypropionamide	2-hydroxy <u>propionamide</u>
19 ページ 11 項目	<i>cis</i> -2-ヘプチルシクロプロパンカルボン酸 (<i>cis</i> -2-heptylcyclopropanecarboxylic acid)	<i>cis</i> -2-ヘプチル <u>_</u> シクロプロパンカルボン酸 (<i>cis</i> -2-heptyl <u>cyclo</u> propanecarboxylic acid)
23 ページ 6 項目	アリールアルキル	<u>アリ</u> ルアルキル
25 ページ 21 行目	アジリジニル	<u>アリ</u> ジニル
26 ページ 2 行目、脚注 7~17	Cramer(1978)	Cramer(<u>1977</u>)
27 ページ質問 4	sulfuric acid	<u>sulf</u> ic acid
30 ページ質問 20	aliphatic	<u>alo</u> phatic
30 ページ質問 26	かかわらず	<u>関</u> わらず
33 ページ質問 32	chain	chain <u>chain</u>