

## 研究成果報告書（研究要旨）

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（課題番号：1401） （研究期間：平成26年度）
主任研究者名	研究者名：山崎 壮 所属機関：実践女子大学

本研究では、国際汎用香料化合物54品目の安全性評価が完了した後に新規指定に向けたリスク評価を必要とする新たな香料化合物のリスク評価手法の指針案を検討・作成することを目的とした。

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、平成15年に公表された「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」（以下、平成15年評価法）に沿って行われている。この手法の特徴は、反復投与毒性試験データに基づきNOAEL（無毒性量）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。一方、JECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）及びEFSA（欧州食品安全機関）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Cramerクラス閾値（許容ばく露閾値）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。

国際汎用香料化合物が発出されてから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、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て本研究を実施した。

本研究では、以下のことを実施した。

1. 海外の香料化合物評価手法文書の収集及び業界へのヒアリング
2. 我が国と海外の香料化合物評価手法の比較  
遺伝毒性評価、一般毒性、病理学的評価、摂取量推定法
3. 構造類似化合物のグループ評価に関する検討
4. ヒトの代謝産物予測ソフトウェアの利用に関する検討
5. 香料化合物評価手法の新指針案の作成と検証

今回、以下の基本方針に基づく香料化合物評価手法の新指針案を作成した。

- (1). 基本は、EFSAの既存香料化合物の評価手法にならう。最初に遺伝毒性評価を行い、次にTTC手法に基づく一般毒性評価を行う流れとする。
- (2). 遺伝毒性評価では、EFSAが採用している類縁化合物グループ（FGE）に基づき、類縁化合物の遺伝毒性試験結果を参照した評価を認める。
- (3). 医薬品のICH M7ガイドラインの手法を参考にして、遺伝毒性試験データがないまたは不十分な場合に、構造アラートの確認にQSARシステムの利用を推奨する。
- (4). 一般毒性評価では、基本的にJECFAの判断樹による評価を採用するが、国際汎用香

料化合物の評価と同様に、Cramer の構造クラス分類の Step 33 を採用しないことと、ステップ B5（摂取量は 1.5 $\mu$ g/day よりも大きいかな？）を採用しないことを踏襲する。

- (5)．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ことがふさわしい。
- (6)．摂取量推定法は、MSDI 法を基本とし、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。

本研究の成果が、食品安全委員会における新たな香料化合物のリスク評価手法の制定に役立つことを期待する。

## 研究成果報告書（本体）

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 (研究期間：平成26年度)
主任研究者名	所属：実践女子大学 氏名：山崎 壮（研究課題番号：1401）

### I 研究の期間及び研究目標等

#### 1 研究期間 平成26年度

#### 2 研究目的

本研究では、国際汎用香料化合物54品目の安全性評価が完了した後に新規指定に向けたリスク評価を必要とする香料化合物のリスク評価手法の新たな指針案を検討・作成することを目的とした。

#### リスク評価への必要性

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（いわゆる「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（以下、TTC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、それらのうち指定添加物としての18類の香料化合物に該当しない化合物については、新規指定に向けた安全性評価が期待されている。また、JECFAでのリスク評価が終了していない化合物を我が国で流通させようとすることも想定される。それら化合物のリスク評価に当たっては、平成15年評価法の見直しが必要と考える。その理由は、次の通りである。①約50品目の評価に10年を費やしている。リスク評価に必要な個別品目ごとの安全性試験データ、とくに反復経口毒性試験データの収集に長期間を必要としていることが背景にある。そこで、現在JECFA等国際的に広く用いられている手

法との整合性も考慮し、科学的合理性を踏まえた評価指針の見直しが必要と考える。国際的に採用されている TTC 手法の導入が望まれる。②平成 15 年評価法の作成以降、海外のリスク評価手法は見直し・整備が行われており、それらを参考にして我が国の評価手法も見直すことがよいと考える。特に EFSA の評価手法指針（Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods、2010）が整備されたこと、及び JECFA が摂取量推定法として SPET 法を併用していることを参考にする必要がある。③15 年評価法では類縁物質の試験データの利用が限定的であるのに対して、JECFA と EFSA では、化合物の化学構造、代謝からの類似性により類縁化合物ごとにグループ分けし、類縁化合物の毒性試験データを活用して目的化合物の評価を行っている。類縁化合物データを利用する考え方を、我が国でも採用することが可能かどうか検討する。

#### リスク評価に期待される成果

本研究では、上述の問題意識に基づき、我が国での今後の香料化合物のリスク評価に適用することをめざした安全性評価手法の指針案を検討した。そのために、JECFA 及び欧米で用いられている香料化合物のリスク評価手法の情報収集と比較を行い、得られた結果を基に新指針案を作成した。得られた成果により、食品安全委員会において現在の科学的知見と適正なリスク管理レベルを踏まえた香料化合物のリスク評価手法の見直しが行えることを期待する。

### 3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者名 (所属機関名)
(1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集及び業界へのヒアリング	1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集 2) 業界へのヒアリング	1) 山崎 壮 (実践女子大学) 2) 山崎 壮 (実践女子大学)
(2) 我が国と海外の香料化合物評価手法の比較	1) 遺伝毒性評価 2) 一般毒性、病理学的評価 3) 摂取量推定法	1) 山田雅巳 (国立医薬品食品衛生研究所) 2) 高須伸二 (国立医薬品食品衛生研究所) 3) 穂山 浩 (国立医薬品食品衛生研究所)
(3) 構造類似化合物のグループ評価に関する検討		山崎 壮 (実践女子大学)
(4) ヒトの代謝産物予測ソフトウェアの利用の検討		山崎 壮 (実践女子大学)、 研究協力者：吉成浩一 (静岡県立大学)、 広瀬明彦 (国立医薬品食品衛生研究所)

研究項目名	個別課題名	研究担当者名 (所属機関名)
(5) 香料化合物評価手法の新指針案の作成と検証	1) 遺伝毒性評価手順の考え方の整理 2) 一般毒性評価のためのTTC手法の論点整理 3) 摂取量推定法の検討 4) 香料化合物評価手法の新指針案の作成	1) 山田雅巳(国立医薬品食品衛生研究所) 2) 高須伸二(国立医薬品食品衛生研究所) 3) 穂山 浩(国立医薬品食品衛生研究所) 4) 山崎 壮(実践女子大学)、山田雅巳、穂山 浩、高須伸二(国立医薬品食品衛生研究所)、 研究協力者：広瀬明彦(国立医薬品食品衛生研究所)

#### 4 倫理面への配慮について

本研究においては、実験動物、ヒト（個人情報を含む）を対象とした研究及びヒトから採取した臓器・組織などの試料を用いる研究は実施しなかった。

## II 研究内容及び成果等

### 1 研究内容及び方法

(1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集及び業界へのヒアリング  
(研究担当者：山崎 壮(実践女子大学))

1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集

JECFAとEFSAにおける香料化合物の評価手法文書を収集し、一部を和訳した。FEMA GRASにおける評価手法文書は公開されていないので、入手できなかった。また、評価手法を理解する上で参考例になると思われるEFSAによる香料化合物の評価書を和訳した。

2) 業界へのヒアリング

国際的な香料化合物の流通状況、及び現在国際的に汎用されているが、我が国では使用が認められていない香料化合物、並びに欧米とJECFAにおける香料化合物の安全性評価手法及び安全性評価の動向に関して、業界から状況を確認した。

(2) 我が国と海外の香料化合物評価手法の比較

1) 遺伝毒性評価(研究担当者：山田雅巳(国立医薬品食品衛生研究所))

JECFA、EFSA、ICHにおける遺伝毒性評価の考え方を調査検討した。

2) 一般毒性、病理学的評価(研究担当者：高須伸二(国立医薬品食品衛生研究所))

我が国にJECFAのTTC判断樹による評価手法を導入する場合の問題点のひとつとし

て、毒性試験データから得られたNOAELに基づき評価された香料化合物を、もしも毒性試験データなしで予想摂取量を構造クラスごとのTTC値と比較する手法で評価したとしたら評価結果が変わってしまうことがあるかを、我が国で評価した国際汎用香料化合物、及びJECFAで判断樹のB側で評価された（NOAEL値を参照して評価された）香料化合物のうちで我が国ではまだ使用が認められていない化合物を対象にして、毒性試験の毒性所見を踏まえて考察した。

3) 摂取量推定法（研究担当者：穂山 浩（国立医薬品食品衛生研究所））

JECFA、EFSA及び我が国で採用している香料化合物の摂取量推定法をはじめ、香料化合物の主要な摂取量推定法の特徴を比較・整理した。

(3) 構造類似化合物のグループ評価に関する検討（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学））

JECFAとEFSAが採用している香料化合物の化学構造の類似性に基づくグループ分けを比較・整理した。さらに、両機関の評価における構造類似性の判断（構造類縁化合物と見なせるか否かの判断）の実例を調査した。

(4) ヒトの代謝産物予測ソフトウェアの利用に関する検討

（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学）、研究協力者：吉成浩一（静岡県立大学）、広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所））

ヒトのP450代謝産物予想ソフトウェア（以下、代謝予測ソフト）を使用して代謝産物予測を行い、代謝産物の類似性の検討及びQSAR（定量的構造活性相関）システムによる遺伝毒性予測を行った。代謝予測ソフトの利用価値を検討した。

(5) 香料化合物評価手法の新指針案の作成と検証

1) 遺伝毒性評価手順の考え方の整理（研究担当者：山田雅巳（国立医薬品食品衛生研究所））

構造アラートの確認、QSARシステムの利用、代謝産物予測、類縁化合物の遺伝毒性試験結果の確認、遺伝毒性試験の実施などの各判断要素を組み合わせた、遺伝毒性の評価スキーム案と各ステップの考え方を検討し、整理した。

2) 一般毒性評価のためのTTC手法の論点整理（研究担当者：高須伸二（国立医薬品食品衛生研究所））

JECFAの判断樹を我が国で採用する際に議論になる可能性がある論点について、考え方を整理した。

3) 摂取量推定法の検討（研究担当者：穂山 浩（国立医薬品食品衛生研究所））

香料の摂取量推定法として、JECFAはMSDI法に加えてSPET法を併用している。その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。そこで、我が国でSPET法を利用する際

に必要な、我が国の食習慣を反映した食品分類と一食量（one portion size）を検討した。その結果を基に、JECFAで評価済みの複数の香料化合物をモデルにして、日本版SPET法とMSDI法による我が国での摂取量予測を行い、日本版SPET法を構築する際の検討事項を検証した。

#### 4) 香料化合物評価手法の新指針案の作成

（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学）、山田雅巳、亀山 浩、高須伸二（国立医薬品食品衛生研究所）、研究協力者：広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所））

これまでの検討結果を総合して、香料化合物評価手法の新指針案を作成した。

## 2 研究成果、考察、今後の課題

### (1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集及び業界へのヒアリング

（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学））

#### 1) 海外の香料化合物評価手法文書の収集

#### 2) 業界へのヒアリング

収集した文書及び業界へのヒアリングを基に、JECFAとEFSAの評価手法及び個別香料化合物の評価結果を比較・整理した。両機関の評価手法の違いは、遺伝毒性の評価方針と構造類縁化合物のグルーピングの仕方であった。概して、EFSAの方が遺伝毒性評価を細かいグループに分けて厳しく評価していた。一方、両機関ともに、一般毒性評価にTTC手法に基づく判断樹を採用していることは同様であった。

両機関ともに、判断樹の中で「香料化合物が無害な物質に代謝されるか。」の評価を重要視しているが、両機関で判断が異なっている事例があった。ケースバイケースの専門家判断が行われていると推測されるが、評価報告書には判断理由の詳細が述べられていなかったため、判断根拠情報を得られなかった。

### (2) 我が国と海外の香料化合物評価手法の比較

#### 1) 遺伝毒性評価（研究担当者：山田雅巳（国立医薬品食品衛生研究所））

JECFA及びEFSAでは、当該化合物の遺伝毒性試験結果がない場合には類縁化合物グループ内の代表化合物の遺伝毒性試験結果を参照して評価する手法を採用している。この手法は妥当であると判断した。類縁化合物グループには、遺伝毒性を重視して類似構造化合物を細かくグルーピングしているEFSAの香料化合物グループ（FGE）を採用することが妥当であると判断した。

医薬品中のDNA反応性不純物の評価ガイドライン（ICH M7ガイドライン）の評価手法では、構造アラートの評価にQSARを採用している。QSARは香料化合物の評価でも有用な手法であると判断した。

#### 2) 一般毒性、病理学的評価（研究担当者：高須伸二（国立医薬品食品衛生研究所））

食品安全委員会による国際汎用香料化合物の評価では、NOAELに基づき評価された。その中には該当する構造クラスのTTC値よりも低いNOAEL値となった化合物があったが、毒性所見を考察した結果、たとえ毒性試験データなしで判断樹のA側で評価し

ていても安全性に懸念がないとの結論に至ると判断した。

JECFAで評価済みであり、我が国ではまだ使用が認められていない香料化合物の中から、JECFAが判断樹のB側で評価した香料化合物をいくつか選び出し、NOAEL値と該当する構造クラスのTTC値と比較した。調べた化合物では、NOAEL値が該当する構造クラスのTTC値よりも大きかった。もしも毒性試験データなしで判断樹のA側で評価して安全性に懸念がないとの結論に至ったとしても、毒性学上懸念はないと判断した。

3) 摂取量推定（研究担当者：穂山 浩（国立医薬品食品衛生研究所））

主要な摂取量推定法の特徴を比較すると、MSDI法のように平均値を算出する手法と、SPET、mTAMDI、APET、PADIのように食品への香料添加率と食品喫食量から算出する手法に大別できる。それぞれに一長一短があるため、異なる2つの手法を併用することが適切であり、MSDI法とSPET法を併用することが適当であると判断した。

(3) 構造類似化合物のグループ評価に関する検討

1) JECFAとEFSAにおける構造類似化合物のグループ分けの比較

（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学））

JECFAとEFSAでは、香料化合物の化学構造の類似性に基づくグループ分けが大きく異なっていた。JECFAは68群に区分されているが、EFSAは106群に分けられ、そのうちの第19群（ $\alpha, \beta$ 不飽和カルボニル構造を持つアルデヒド及びケトン、及びその前駆体）がさらに26群のサブグループに区分されている。EFSAの類似構造化合物グループ（FGE）は、遺伝毒性を重視した区分を行った結果であると言われている。

一般毒性の判断樹の中では類縁化合物のNOAEL値が参照される場合があるが、JECFAでは参照されたのに対してEFSAでは参照できないとされた事例のあることがわかった。EFSAの判断の理由は不明であるが、このステップの評価にはケースバイケースの専門家判断が必要と推測された。

(4) ヒトの代謝産物予測ソフトウェアの利用に関する検討（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学）、研究協力者：吉成浩一（静岡県立大学）、広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所））

ヒトのP450代謝産物予想ソフトウェアであるStarDrop（Optibrium社）とPercepta P450 Substrate&Regioselectivity（ACD社）を用いてCYP3A4分子種の代謝産物を予測した。代謝予測ソフトは、薬物代謝の専門家に有用な情報を与えてくれると推測された。しかし、代謝物予測ソフトの出力結果の解釈には薬物代謝の専門知識が必要なので、香料企業がこのソフトを使いこなして代謝産物予測を行うことは、技術的に難しいと推測された。

一般毒性の判断樹のステップ2では、「香料化合物が無害な物質に代謝されるか。」が判断される。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よいと考える。

JECFAが遺伝毒性試験結果に基づいて評価している香料化合物を対象にして、CYP3

A4分子種の代謝産物を予測し、QSARシステムを用いて遺伝毒性を予測した。元の化合物（代謝される前の化合物）での予測結果と比べてAmes試験の結果的中率が少し向上したが、大きく改善させるほどではなかった。QSARシステムが代謝産物も考慮した予測を行っているとは推測された。遺伝毒性予測をQSARシステムで行う際には、香料化合物自体を対象にすればよいことが示唆された。

(5) 香料化合物評価手法の新指針案の作成と検証

1) 遺伝毒性評価手順の考え方の整理（研究担当者：山田雅巳（国立医薬品食品衛生研究所））

遺伝毒性の評価スキーム案と各ステップの考え方を整理してまとめた。次の基本方針を採用することとした。

①JECFA及びEFSAに倣い、類縁化合物によるグループ評価を採用する。

- ・当該化合物の遺伝毒性試験結果がなくても、類縁化合物の遺伝毒性試験結果があれば、それを参照して遺伝毒性を評価する。
- ・類縁化合物のグループに属する代表化合物の遺伝毒性試験結果をもって、そのグループ全体の遺伝毒性を評価する。
- ・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には、当該化合物自体の遺伝毒性試験結果がなくても、該当する類縁化合物グループの評価を適用する。
- ・類縁化合物グループは、構造及び代謝の類似性に基づく、EFSAの香料グループ評価（FGE）を基本とする。

②構造アラート（遺伝毒性の可能性がある部分構造）の確認のためにQSARシステムを利用したAmes試験結果予測が有用であると考えられたが、QSARシステムの予測精度は、この結果のみをもってAmes試験結果なしで遺伝毒性を判断できるほどに完成されたものではないことや、現在は食品香料業界内に広く普及していないため、QSAR予測を必須事項とはせず、参考情報の扱いとする。

③遺伝毒性試験としては、*in vitro*試験であるAmes試験と染色体異常試験を基本とするが、必要に応じて*in vivo*試験を追加で実施する。

④「遺伝毒性あり（陽性）のデータがない場合」を、遺伝毒性データがない場合と、陰性データがある場合に分け、遺伝毒性データがない場合を陽性と同程度に疑わしいとみなす。

⑤いずれのステップでも、遺伝毒性の有無は専門家が判断を下す。

2) 一般毒性評価のためのTTC手法の論点整理（研究担当者：高須伸二（国立医薬品食品衛生研究所））

判断樹による一般毒性評価では、当該化合物のNOAEL値がない場合には、類縁化合物のNOAEL値で代用することが認められているが、JECFAもEFSAも、類縁化合物に遺伝毒性評価の時よりも高い構造類似性を求めていた。化学構造、代謝産物、毒性学的影響の観点からの類似性が必要であり、その判断には専門家判断が必要である。

判断樹のステップA5とB4では、香料化合物自身又は類縁化合物に十分な安全マージ

ンが取れるかを判断するが、そこで採用するNOAEL値は90日以上 of 反復投与毒性試験から得られたものを採用することが適当である、また、類縁化合物のNOAEL値を参照する場合には、十分な類似性が確認されている限り、マージンを香料化合物自身のNOAEL値を参照する場合より大きく設定することは必要ないと考える。

NOAELの代わりにBenchmark Doseを採用することは、今後のJECFAとEFSAの動向を考慮して検討する必要がある。

3) 摂取量推定法の検討（研究担当者：穂山 浩（国立医薬品食品衛生研究所））

我が国の食習慣に対応した食品分類と一食量 (one portion size) を検討するために、食品添加物のマーケットバスケット調査のための摂取量データの食品分類を、JECFAが採用しているGSFAの食品分類と対応させた。次に、対応させた食品群ごとに、JECFAのSPET法の一食量と食品添加物のマーケットバスケット調査のための摂取量データを比較した。その結果、我が国での食品容器サイズも考慮して、嗜好飲料としょうゆ・みそについては一食量を増やすことが必要と判断した。我が国ではまだ使用が認められていない香料化合物をモデルにして、この条件（日本版SPET法）で摂取量推定を行った。MSDI値と日本版SPET値の大きい方を推定摂取量とし、該当する構造クラスのTTC値と比較した。この検証では、推定摂取量がTTC値を超える香料化合物がいくつか認められた。

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、大きな値になった。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。

以上のことを考慮した上で、MSDI法を基本とし、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と考える。

なお、今回日本版SPET法に採用した食品分類と一食量は試算のためのものであり、今後我が国の評価に使用するためには、具体的な食品分類と食品摂取量を専門家を集めて検討することが必要である。

4) 香料化合物評価手法の新指針案の作成

（研究担当者：山崎 壮（実践女子大学）、山田雅巳、穂山 浩、高須伸二（国立医薬品食品衛生研究所）、研究協力者：広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所））

これまでの検討結果を総合して、香料化合物評価手法の新指針案を作成した。

(6) 研究全体の成果、考察及び結論

今回作成した評価指針案の基本方針は以下の通りである。

- ①基本は、EFSAの既存香料化合物の評価手法にならう。最初に遺伝毒性評価を行い、次にTTC手法に基づく一般毒性評価を行う流れとする。
- ②遺伝性評価では、EFSAが採用している類縁化合物グループ (FGE) に基づき、類縁化合物の遺伝毒性試験結果を参照した評価を認める方針を採用する。
- ③医薬品のICH M7ガイドラインの手法を参考にして、構造アラートの確認に参考情報

としてのQSARシステムの利用を推奨する。

- ④一般毒性評価では、基本的にJECFAの判断樹による評価を採用するが、国際汎用香料化合物の評価と同様に、Cramerの構造クラス分類のStep 33を採用しないことと、ステップB5（摂取量は1.5 $\mu$ g/dayよりも大きいかな？）を採用しないことを踏襲する。
- ⑤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ことがふさわしい。
- ⑥摂取量推定法は、MSDI法を基本とし、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。

なお、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。今回の評価指針案の提案では現在検討中の改訂手法を取り入れることはしないが、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必要があると考える。

また、日本版SPET法を実施するために必要な食品分類と一食量を専門家グループで別途検討することが必要である。

### III 本研究を基に発表した論文等

- 1 本研究を基に発表した論文と掲載された雑誌名のリスト  
なし
- 2 本研究を基にした学会発表の実績  
なし
- 3 特許及び特許出願の数と概要  
なし
- 4 その他（各種受賞、プレスリリース、開発ソフト・データベースの構築等）  
なし

#### IV 主任研究者による研究全体の自己評価

項目	評価結果	評価コメント
1 研究の妥当性	5	食品安全委員会での今後の香料化合物のリスク評価に必要な研究である。
2 研究目標の達成度	4	専門調査会で論点になる可能性のある主要事項をすべて検討するところまでは達成できなかった点が減点理由。
3 研究成果の有用性	4	専門調査会で評価指針を作成する際の基本資料になると考える。
合計	13	
総合コメント		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で記述する。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。