

平成15年11月 4日

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)

香料安全性評価法検討会

国際的に汎用されている香料であってわが国では現在指定外であるものの指定を検討するに当たり、これら香料の安全性評価の方法について検討を行うため、国立医薬品食品衛生研究所の井上達 安全性生物試験研究センター長を座長として、毒性、代謝、添加物の専門家からなる香料安全性評価法検討会（委員は別添1）を招集し、これまで、平成14年10月29日、11月15日、平成15年2月24日、7月22日、8月4日、9月8日、10月14日、11月4日の計8回にわたって検討を行った。その際、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（以下「JECFA」という。）における香料の評価法を提唱した元カナダ厚生省のI. C. Munro 博士や、JECFA の関連会議に参加した元国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長の林 裕造博士を含む関係者にも参加いただいた。また、平成15年3月26日に薬事・食品衛生審議会添加物・毒性合同部会に中間報告を示し、さらに検討すべき点について同部会にて議論を行ったところである。

本報告書はこれらの検討を経て、国際的に汎用されている香料の我が国における安全性評価の方法について、JECFA における香料の評価方法を参考にしながらまとめたものである。

1. 香料を取り巻く状況

香料とは、「におい」や「かおり」を賦与することを目的として食品に使用される食品添加物であるが、一般に香料の使用量はその目的からして自ずと限られている。香料は主に飲料、菓子等に広く使用されており、食品の風味、嗜好性の向上に寄与している。

香料は、動植物などの天然物を原料とするいわゆる「天然香料」と化学的な合成により得られる物質を原料とするいわゆる「合成香料」に大別される。天然香料はその基原物質から、さらに動物性香料と植物性香料に大別され、原料から抽出等によって製造されるが、実際はさまざまな香気成分により構成される混合物である。一方、合成香料は化学的に合成された一定の化学構造をもった匂いのある有機化合物である。香料は種々の天然香料や合成香料を調合した

香料製剤として食品に使用されている。

法的に見ると、日本、米国、EUとも、天然香料は指定制（指定された物以外使用禁止）の対象外とされているが、合成香料は指定制の対象となっている。

我が国で指定されている合成香料は、化学構造のグループ名で指定されている18類と個々に具体的な成分名で規制されている78物質に分かれる。また、これらの香料については「着香の目的以外には使用してはならない。」との使用基準が設けられている。なお、指定添加物である香料（18類と78物質）については、昭和23年から昭和41年にかけて指定されたものであるが、その後、今日に至るまで新たな香料の指定は行われていない。

米国における合成香料は「人間の消費のための食物に直接加えて良い添加物」及び「一般的に安全とみなされる物質（Generally Recognized As Safe, GRAS）」に分かれている。前者は個々の具体的な成分名で指定されており、後者は1958年以前から使用されているもの、又は科学的に安全と考えられるもののいずれかに該当する物であれば、香料等の添加物として使用することが認められているものであって、個々の物質名は必ずしも示されていない。また、「人間の消費のための食物に直接加えて良い添加物」についての使用基準は、「効果を得るための最小量を用いること」かつ「GMP（Good Manufacturing Practice）に則って使用すること」とされている。GRASについての使用基準は定められていない。

EUにおいては、2005年7月までに香料物質をポジティブリストに収載することとしており、準備中のリストが公開されている。その使用基準は「消費者に健康上のリスクを示さないこと」とされている。

なお、我が国で使用可能な合成香料は約3000品目であるが、米国では約1,600品目、EUでは約2,700品目である（日本香料工業会調べ）。

2. 国際的に安全性が確認され、かつ、汎用されている添加物の取扱い

平成14年7月26日に行われた薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会において、① JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲で安全性が確認され、かつ、② 米国及びEU諸国等で使用が広く認められており、国際的に必要性が高いことが予想される添加物については、その範囲を特定した上で、今後具体的な指定要請がなくとも安全性評価を行い、指定の方向で検討していく方針について了承され、当面、①及び②の条件を満たす46の添加物について具体的な作業が開始されているところである。

香料についても、基本的には他の添加物と同様の取扱いとするが、その前提としてJECFAにおける香料の評価法（以下「JECFA法」という。）が他の添加

物と大きく異なっていることから、まず、その方法論の是非について検討する必要があるとされたところである。

3. JECFA 法の概要

(1) 経緯

香料には次の①～③の特性があることから、JECFA は香料の安全性評価についてはパターン化が可能で、ヒトの摂取レベルが非常に低いことに特別な配慮が払われるべきであり、他の食品添加物のように品目毎に一連の毒性試験データに基づいて評価することは現実的ではないとしている。

- ① 香料は食品の通常成分であるものが多い。
- ② 香料の食品への使用量は限られている（香料の食品への適切量以上の使用は香味の悪化を招くために自ずと避けられる）。
- ③ 香料の種類は極めて多いが化学的構造的にグループ化ができる。

その上で、JECFA は第 44 回会議（1995 年）、第 46 回（1996 年）及び第 49 回会議（1997 年）において、カナダの I. C. Munro 博士が提唱した香料物質の安全性評価法を討議し、JECFA 法をとりまとめ、現在、これを基に既存の香料成分の国際的な評価を行っている。

なお、EU の食品科学委員会（SCF）、米国香料製造者協会（FEMA）の専門家委員会等においても同様の見解が示されている。

(2) 判断樹（Decision Tree）に基づく評価

① JECFA 法では、毒性データの乏しい物質を含めた香料全般の安全性評価を迅速に行うために構造活性相関を活用し、代謝・摂取量・毒性に関するデータを用いながら、デシジョンツリー（別添 2）に従って、総合的に安全性の判断を行う。各 step において不確実な判断となる場合は、安全性を重視した進路をとることとする。

Step1 構造クラス I、II、III への分類（別添 3, 6）

Step2 物質は安全な産物に代謝されると予見できるか。

Step3 使用条件は構造クラス毎に設定された許容暴露閾値より大きな摂取になるか。

Step4A 物質あるいはその代謝産物は生体成分か。

Step4B、5A その物質の無影響量（NOEL）は意図する使用条件下で十分な安全マージンを与えるほど大きいのか、あるいは類縁物質の NOEL は当該物質との間に想定されるいかなる毒性の相違も包含

できるだけ十分大きいか。

Step5B 使用実態は $1.5 \mu\text{g}$ /ヒト/日以上摂取になるか。

以上の Step により総合的に検討し、「物質は安全性に関する懸念がないと予想される」、「安全性評価を行うためにその物質あるいはその類縁物質に関する十分なデータの入手が必要」または「追加データが必要」のいずれかに分類される。

各 Step の詳細は次のとおり。

Step1 個々の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 (別添 3、6)。

Step2 構造クラスの選定に従って、代謝産物に関する質問が出される。この質問により、「安全な生成物に効率よく代謝されると予想される物質」、「より毒性のある代謝物に変換される物質」または「代謝最終産物の安全性を確信を持って予想するためには情報が限られている物質」とに分けられる。

Step3 香料毎に推定されたヒトの摂取量 (4. 摂取量の推定の項参照) が、既存のデータベースを用いて構造クラス毎に設定された暴露許容値 (注1) を超えないかどうかを確認する。

(注1) この暴露許容値は、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、生殖毒性、神経毒性等の約 3,000 種の毒性データに基づく各クラス毎の NOEL の累積分布を基に算出された値である (別添 4)。

Step4A 食品中に存在し、または生体成分である物質は、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、アセター類及びケター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 (例: 二酸化炭素、馬尿酸および酢酸) に速やかに代謝されるため、これらの物質は「安全性に関する懸念がない」と予想される。

Step4B、5A 意図する使用条件下で、その物質あるいは類縁体の NOEL が摂取量よりも十分大きいかどうかを確認する。

Step5B 一律の暴露許容値による判断 (次項②参照)。

- ② JECFA は、安全な産物に代謝されると考えられる物質以外の物であって、毒性試験データに基づく NOEL が求められない物質に、適用される許容閾値を $1.5 \mu\text{g}$ /ヒト/日と設定し、この許容閾値を超えない場合において

ては、ヒトに対する安全性に関する懸念はないとしている。この許容閾値は、約 500 に及ぶげっ歯類に対する発がん物質を用いた解析から得られたものである。その根拠は、ある未知の物質が 20%の確率で発がん物質である場合、 $1.5 \mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ を許容値とすると、発がんに関する生涯リスクが 100 万分の 1 (注：米国等における最大摂取を受けるヒトの生涯リスクレベルの目標) を超えない確率が 93%であると推測されることによる。(別添5)

未知の化学物質が発がん物質である確率については様々な説が唱えられている。毒性データは不十分であるが化学構造などの知見から発がん性が疑われる物質についての検討結果から、Scheuplein らは過大に見積もった場合でも 10% (1990)、Rulis らは 20% (1986) という報告をしている。また、Ashby らは米国国立ガンセンターの調査結果を用いて、過大に見積もった場合でも 54%という結果を報告している (1988, 1989)。

なお、米国FDAの間接食品添加物に対する規制推奨濃度 500ppt (食品に移行する物質の総量が 500ppt を超えなければ毒性学的評価を要しない) は、食品の一日摂取量を 3000g と仮定した上で、 $1.5 \mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ を許容される摂取量の値として求められたものであって、この値はJECFAの香料の評価での許容閾値と同じレベルである。

(3) 摂取量の推定

香料のヒトへの摂取量の推定について、JECFA は、ある地域内の全人口の 10%だけが、過小にならないように見積もられた年間使用量の全量を消費しているものと仮定して年間摂取量を求めるといふいわゆる PCTT 法 (per capita intake \times 10) を採用している。

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

a : JECFA では最大 80%を採用している。

この方法は、輸入量の把握が十分でないことから報告率を乗じていること、消費人口を 10%としていることから、安全側によった摂取評価になると考えられる。

(4) その他

- ① 本法による判断の結果は、専門家による評価に代わるものではなく、香料を「十分な安全性評価を行うための追加データが必要な物質」と「食品香料としての使用に関し安全性に関する懸念がない物質」に分類する

ものである。

- ② JECFA はこの評価方法に基づき 2003 年 第 61 回会議までに約 1,294 物質の評価を終了している。
- ③ JECFA 法は、「発がん性物質及び発がん性の予測されるものに適用することを意図していない」旨説明がされている。

4. 我が国における香料の評価方法

香料についてはその使用量が自ずと限られているなどの特性を有すること、今回の安全性評価においては、JECFA における評価が終了し、かつ米国及び EU でも使用が認められているものを対象とすることなどから、国際的に汎用されている香料の評価については、JECFA 法を参考としつつ、新たに国内で使用できる香料の指定の可否を検討するものであることから、以下の点について変更を加えたものを採用することが適当であると考え。

(1) 対象物質の毒性試験データの範囲

- ① 閾値のない発がん物質等の食品衛生上の取扱いに鑑み、遺伝毒性の有無をあらかじめ検討するため、評価対象物質毎に遺伝毒性試験データを求めることを基本とする。具体的には、*in vitro* で微生物及び哺乳類細胞を用いて遺伝毒性を評価することとし、生体内における遺伝毒性が疑われる場合には *in vivo* の試験も行うこととする。
- ② 推定される摂取量と比較する許容量については、JECFA 法で採用されている構造クラス毎の許容量が参考となるが、新たに指定するにはそれのみをもって香料の安全性を評価することは必ずしも十分ではないと考えられることなどから、短期間の反復投与試験ではあっても評価対象物質毎の反復投与試験における NOAEL (注1) が求められることがより適当であるので、反復投与試験データを求めることとする。その際、JECFA や欧米における取り扱いも踏まえ、推定される摂取量と NOAEL の安全マージンについては、90 日反復投与試験の NOAEL については 1000、生涯にわたる反復投与試験の NOAEL にあっては 100 を目安とする。
- ③ 塩違いの場合や速やかに同一の物質に代謝される場合など、合理的な理由がある場合には、類縁物質の試験データの利用など、必ずしも当該評価対象物質に係る上記①又は②の試験データを求めるものではない。
- ④ 「内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質」等については、現段階において評価の対象とすることは適当でない。
- ⑤ 遺伝毒性試験及び反復投与試験以外の試験成績であっても、文献として

公表されているものについては、評価の対象として取り扱うこととする。

(2) 構造クラス分類の方法

遺伝毒性試験、反復投与試験の知見、化学構造、推定代謝経路等を参考に、JECFA法の構造クラス分類の質問項目に準拠して、評価対象物質をクラスⅠ、クラスⅡ、クラスⅢに分類する。

ただし、JECFA法の構造クラス分類に用いられている質問項目のうち、段階33の「主たる構造部分の、炭素原子20個以下毎に、Na、K、Ca、sulphonate、sulphamateが最低一つあるか。このときsulphonate、sulphamateに近接する場合を除き1級アミンはない。」については、この基準をもって、クラスⅠに分類することは必ずしも適当ではないと考えられるので、段階33を削除することとする（別添6，7参照）。

(3) JECFA法における階層的判断（JECFA法のstep2、3、4及び5）

生体内における遺伝毒性の有無及び反復投与試験によるNOELの検討を基本とすることから、JECFA法のstep2、3、4及び5Bによる階層的な判断ではなく、JECFA法のstep4B(5A)に示されている判断を基本とした上で、総合的な評価の参考として、JECFA法のstep2及び3に示されている要因を加味することとする。なお、JECFA法のstep5Bに示されている1.5µg/ヒト/日を指標とした判断については、我が国での評価方法が、評価対象物質毎に反復投与試験におけるNOAELの検討を前提としていることから、採用しない。

これらをまとめると、別添8の流れ図となるが、それぞれの物質の判断にあたって、科学的に関係する情報を総合的に判断することが最も重要であり、この流れ図に固執することは必ずしも適当ではないことに留意することが必要である。

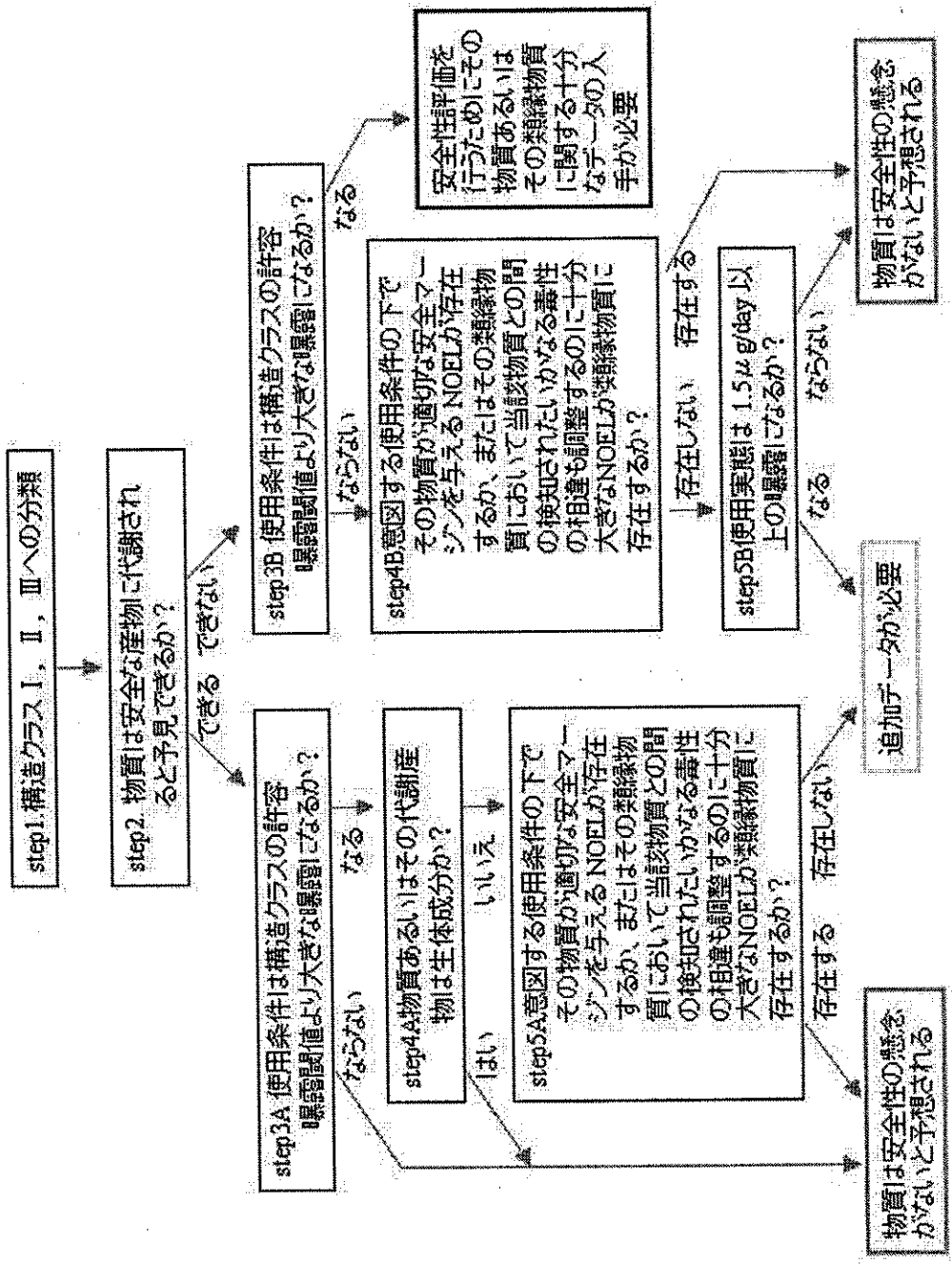
今後とも国内外における科学的知見の集積等に応じてその評価方法を見直して行くことが重要である。

（注1）JECFA法ではNOELとされているが、JECFAにおける実際の判断はNOAELで行われていることなどから、我が国における評価方法ではNOAELを用いることとした。

香料安全性評価法検討会 委員一覧

氏名	現職
井上 達	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長（座長）
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長
川西 徹	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長
河村 葉子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第三室長
菅野 純	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部長
鈴木 勝士	日本獣医畜産大学獣医学科獣医生理学教授（第4回以降）
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授（第4回以降）
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部第一室長
林 真	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター変異遺伝部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
四方田 千佳子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長

JECFA 法におけるデシジョンツリー



別添3

構造クラス分類について

個々の香料は構造及び推定代謝経路等から、既存の質問項目(別添6)から導かれる以下の構造クラスⅠ、Ⅱ、Ⅲに分類される。

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持つか、また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

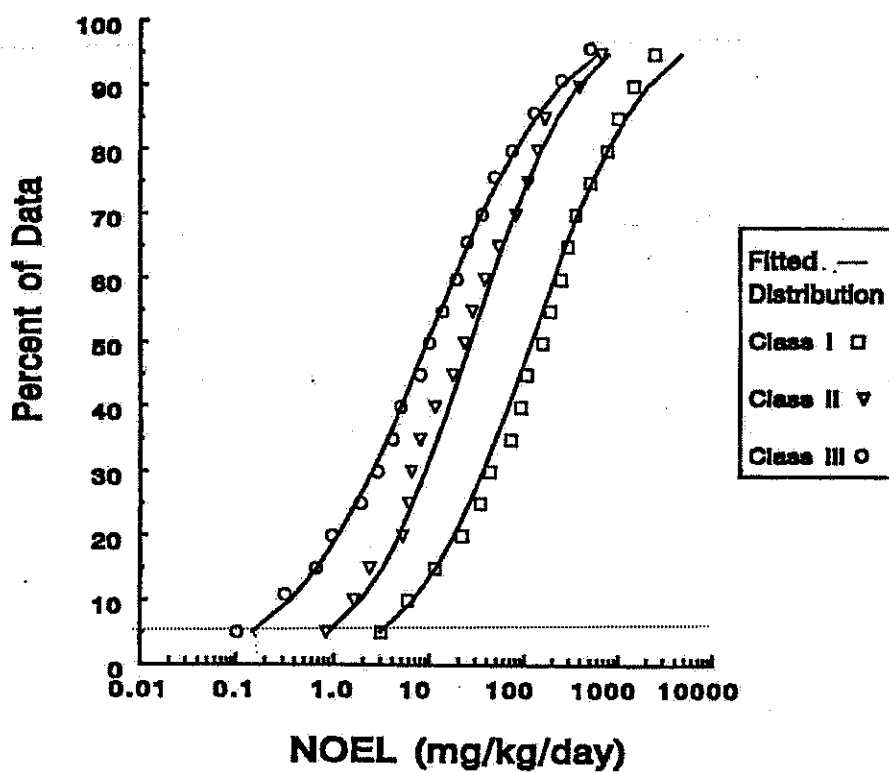
構造クラス毎の暴露許容値

構造クラス	5 パーセントタイル NOEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	許容暴露閾値 ($\mu\text{g}/\text{日}$)
I	2993	1800
II	906	540
III	147	88

5 パーセントタイル NOEL (注) に 60 (一人の体重を 60 kg と仮定) を乗じ、安全係数 100 で除して許容暴露閾値を得た。

(注) 5 パーセントタイル NOEL とは、各構造クラスに分類される物質を、NOEL の低い順に累積していった際、各構造クラスの物質 5% が含まれる NOEL の値。

毒性データに基づく NOEL の累積分布



(注) 点線は、5 パーセントタイル NOEL を示す。