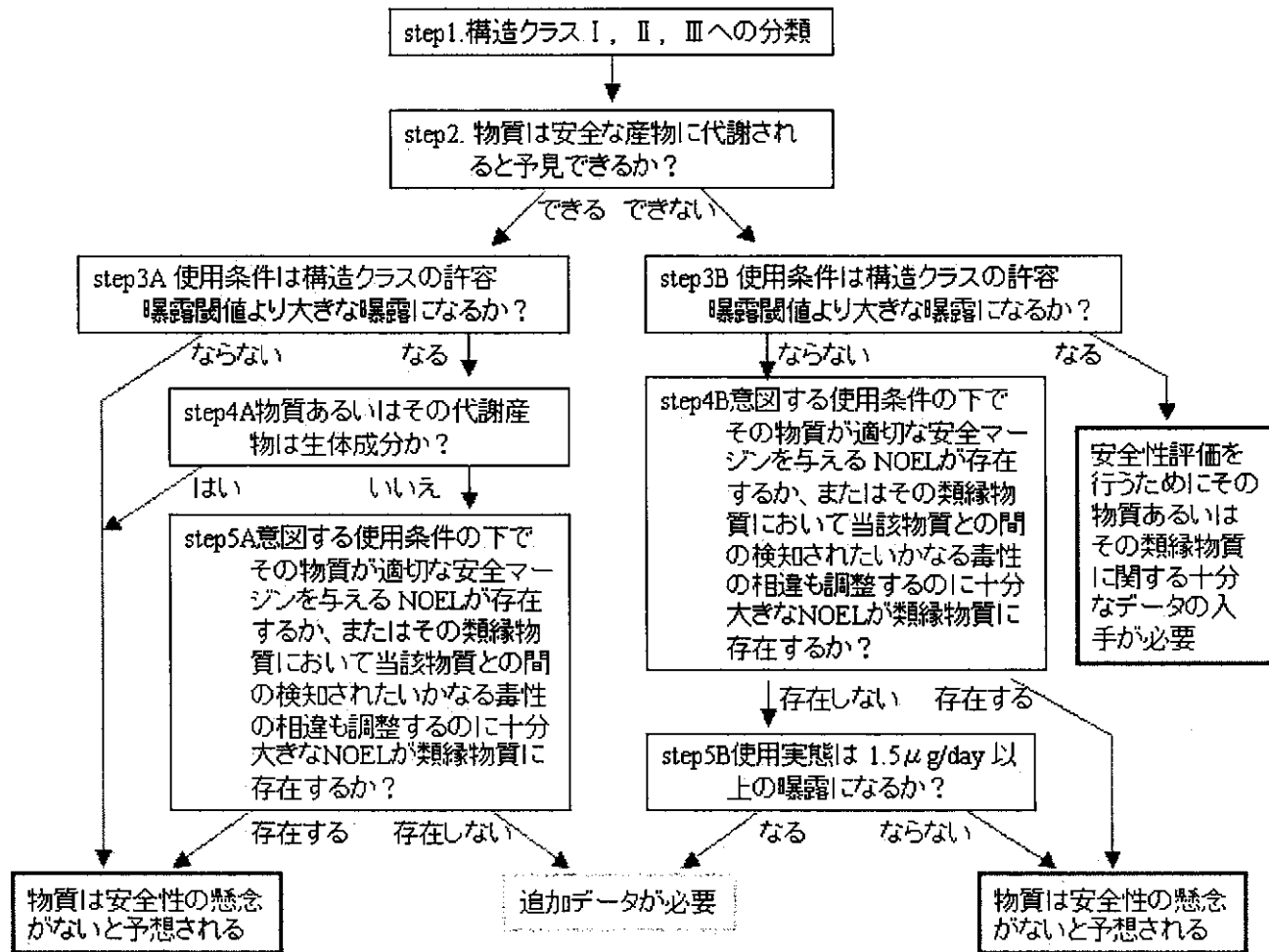


香料安全性評価法検討会 委員一覧

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 2



別添 3

構造クラスの分類について

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

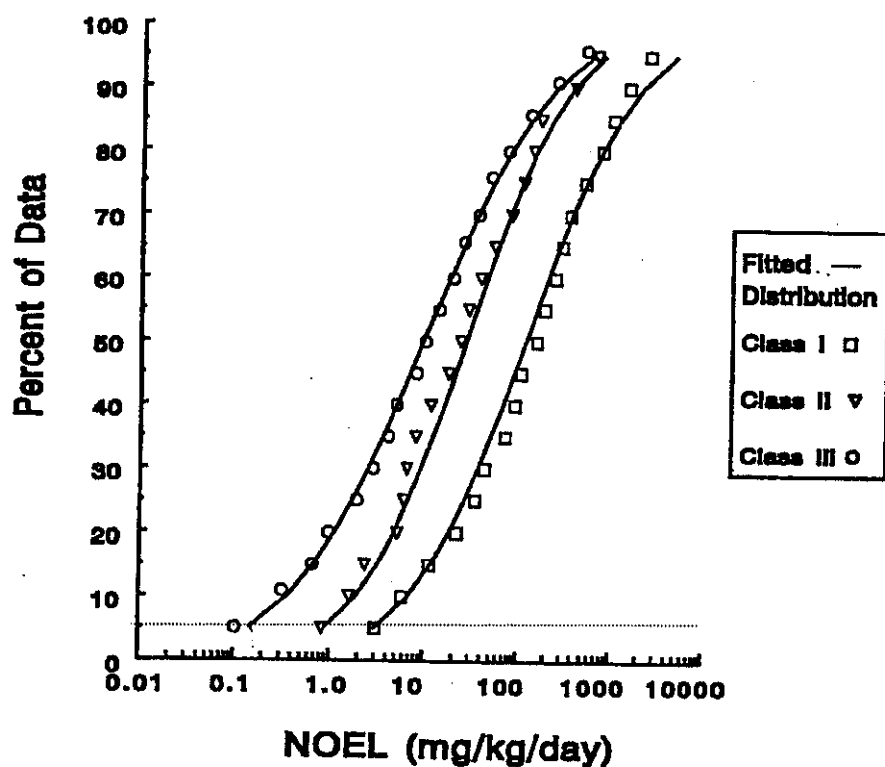
構造クラス毎の暴露許容値

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。

設定許容量と発がん性に関する生涯リスクが 100 万分の 1 (10 万分の 1) を
超えない確率との関係に関する推定

許容量 (μ g/日)	発がん性物質と推定されるパーセント							
	100%	50%	20%	10%	100%	50%	20%	10%
	生涯がん罹患リスク							
	100 万分の 1 を超えない確率				10 万分の 1 を超えない確率			
0.15	86	93	97	99	96	98	99	>99
0.3	80	90	96	98	94	97	99	99
0.6	74	87	95	97	91	96	98	99
1.5	63	82	93	96	86	96	97	99
3.0	55	77	91	95	80	90	96	98
6.0	46	73	89	95	74	87	95	97

JECFA 法における構造クラス分類のための質問項目

段階	質問項目	"No"	"Yes"
1	生体成分、或いはその光学異性体であるか	質問2へ	分類 I
2	以下の官能基を持つか 脂肪族第2級アミンとその塩 cyano, N-nitroso, diazo, triazeno 第4級窒素 (例外あり)	→3	→III
3	構造に C,H,O,N,2価のS以外の要素があるか	→5	→4
4	前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH ₄ 塩 b. amine の硫酸塩又は塩酸塩 c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate	→III	→7
5	単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か	→6	→I
6	ベンゼン環の以下の置換構造物質か a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素の パラ位	→7	→III
7	heterocyclic 構造であるか	→16	→8
8	lactone か cyclic diester であるか	→10	9
9	他の環に融合しているか、5又は6員環の α 、 β 一不飽和 lactone か lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。 * 開環: Q-20,複素環: Q-10,炭素環: Q23 cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う	→*:20,10 or 23	→III
10	3員の heterocyclic 化合物か	→11	→III

11	いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか。 単純な炭化水素(架橋及び単環 aryl 又は alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester(ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl)。	→12	→33
12	hetero 芳香族化合物か	→22	→13
13	置換基を有するか	→III	→14
14	二つ以上の芳香族の環を有するか	→22	→15
15	一つずつの環に容易に加水分解されるか	→33	→22
16	普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde、 または-carboxylic acid (not a ketone)であるか	→17	→I
17	普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか	→19 (non-terpene noid moiety)	→18 (terpene moiety)
18	以下の何れかであるか a. diketone が近接; 末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続 b. 末端の vinyl 基に2級アルコールかそのエステルが接続 c. allyl alcohol 又は acetal、ketal 又は ester 誘導体 d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine e. acrolein, methacrolein 又はその acetal f. acrylic or methacrylic acid g. acetylenic compound h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基 とし、4 つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ i. 官能基が sterically hindered	→I	→II
19	open chain か	→23	→20

20	次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下 b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1級又は 3 級 amine	→22	→21
21	methoxy を除く3種類以上の異なる官能基を含むか	→18	→III
22	食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか	→33	→II
23	芳香族化合物か	→24	→27
24	cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を 1 つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)	→25	→18
25	以下のいずれかか a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan	→26	→11
26	以下のいずれかか a. 24 にリストした以外の官能基を含まない b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物	→22	→11
27	環は置換基を持つか	→III	→28
28	二つ以上の芳香族環を持つか	→30	→29
29	加水分解を受けて単環式残基となるか	→33	→30

	芳香族残基は Q30 へ、その他は Q19 へ		
30	環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか。 すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる)を含む 脂肪族置換基。 (単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18、他の残基は Q19 へ)	→18	→31
31	Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか	→32	→18
32	Q30 の官能基のみ、又は Q31の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか a. 融合した非芳香族 carboxylic ring b. 炭素数 5 を超える置換鎖 c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖	→22	→II
33	主たる構造部分の、炭素原子 20 個以下ごとに 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。	→III	→I

C.M. Cramer, R.A. Ford and R.L. Hall

Estimation of Toxic Hazard—A Decision Tree Approach(経口毒性の予測)

Fd Cosmet. Toxicol., Vol. 16, 255-276, 1978

国際的に汎用されている香料の我が国における

安全性評価にあたってのクラス分類質問表

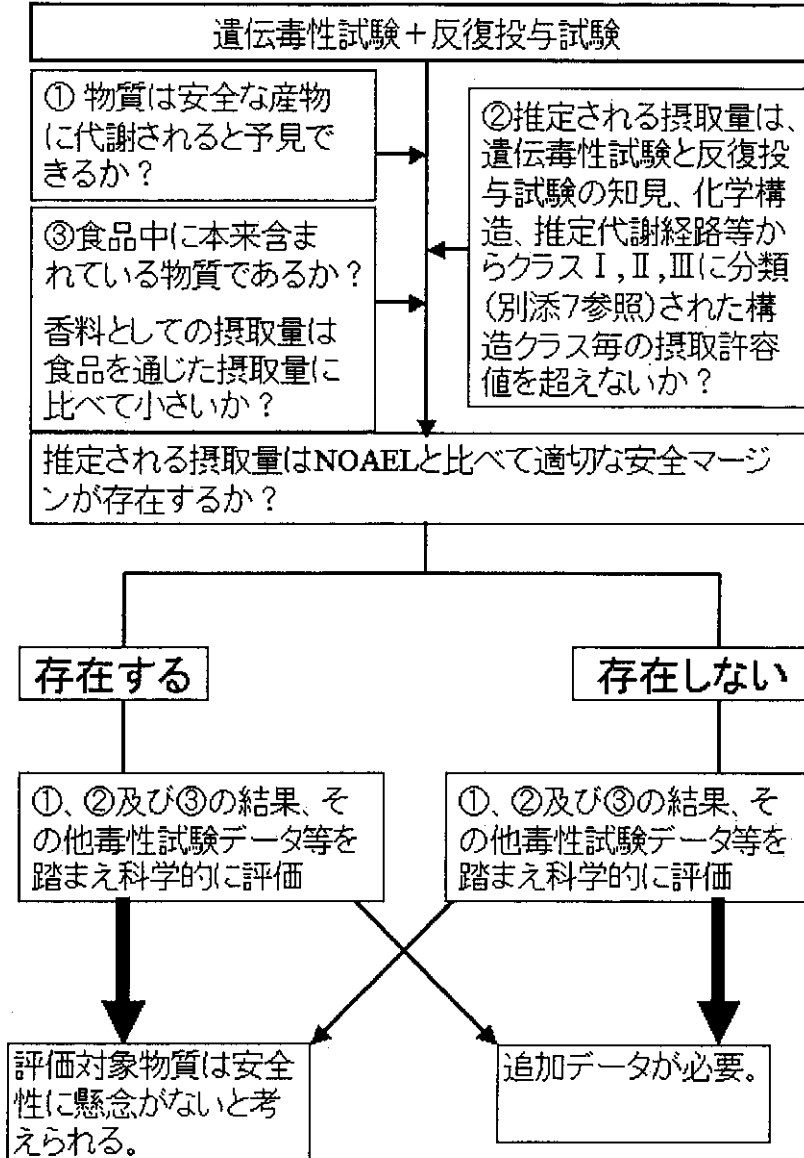
段階	質 問 項 目	"No"	"Yes"
1	生体成分、或いはその光学異性体であるか	質問2へ	分類 I
2	以下の官能基を持つか 脂肪族第2級アミンとその塩 cyano, N-nitroso, diazo, triazeno 第4級窒素 (例外あり)	→3	→III
3	構造に C,H,O,N,2価のS以外の要素があるか	→5	→4
4	前項の質問でリストされなかったのは以下の何れかであるか a. carboxylic acid の Na,K,Mg,NH ₄ 塩 b. amine の硫酸塩又は塩酸塩 c. Na-,K-,Ca-sulphonate,sulphamate or sulphate	→III	→7
5	単純に分岐した、非環状脂肪族炭化水素か炭水化物か	→6	→I
6	ベンゼン環の以下の置換構造物質か a. 炭化水素またはその 1'-hydroxy or hydroxy ester 体 かつ b. 一つ又は複数の alkoxy 基があり、このうち一つは a の炭化水素の パラ位	→7	→III
7	heterocyclic 構造であるか	→16	→8
8	lactone か cyclic diester であるか	→10	9
9	他の環に融合しているか、5又は6員環の α 、 β -不飽和 lactone か lactone の場合はヒドロキシ酸として扱う。 * 開環: Q-20,複素環: Q-10,炭素環: Q23	→*:20,10 or 23	→III

	cyclic diester の場合はそれぞれの構成要素として扱う		
10	3員の heterocyclic 化合物か	→11	→III
11	いかなる環における hetero 原子を無視して、複素環は以下の置換基以外の置換基をもつか。 単純な炭化水素(架橋及び単環 aryl 又は alkyl を含む)、alkyl alcohol、aldehyde、acetal、ketone、ketal、acid、ester(ラクトン以外のエステル)、mercaptan、sulphide、methyl ethers、水酸基、これらの置換基以外の置換基をもたない単一の環(hetero 又は aryl)。	→12	→III
12	hetero 芳香族化合物か	→22	→13
13	置換基を有するか	→III	→14
14	二つ以上の芳香族の環を有するか	→22	→15
15	一つずつの環に容易に加水分解されるか	→III	→22
16	普通の terpene-hydrocarbon、-alcohol、-aldehyde、 または-carboxylic acid (not a ketone)であるか	→17	→I
17	普通の terpene、-alcohol、-aldehyde 又は-carboxylic acid に容易に加水分解されるか	→19 (non-terpene moiety)	→18 (terpene moiety)
18	以下の何れかであるか a. diketone が近接; 末端の vinyl 基に ketone,ketal が接続 b. 末端の vinyl 基に2級アルコールかそのエステルが接続 c. allyl alcohol 又は acetal、ketal 又は ester 誘導体 d. allyl mercaptan, allyl sulphide, allyl thioester, allyl amine e. acrolein, methacrolein 又はその acetal f. acrylic or methacrylic acid g. acetylenic compound h. acyclic 脂肪族 ketone, ketal, ketoalcohol のみを官能基 とし、4つ以上の炭素を keto 基のいずれかの側に持つ i. 官能基が sterically hindered	→I	→II

19	open chain か	→23	→20
20	次のいずれかの官能基を含む直鎖又は単純に分岐した、脂肪族化合物か a. alcohol, aldehyde, carboxylic acid or ester が 4 つ以下 b. 以下の官能基が一つ以上で一つずつ acetal, ketone or ketal, mercaptan, sulphide, thioester, polyethylene(n<4), 1級又は3級 amine	→22	→21
21	methoxy を除く3種類以上の異なる官能基を含むか	→18	→III
22	食品の一般的な成分又はその成分と構造的に良く類似しているか	→III	→II
23	芳香族化合物か	→24	→27
24	cyclopropane, cyclobutane とその誘導体を除く monocarbocyclic 化合物で置換されていないか或いは以下の置換基を1つ含む環または脂肪族側鎖を持つか。(alcohol, aldehyde, 側鎖の ketone, acid, ester, 又は Na, K, Ca, sulphonate, sulphamate, acyclic acetal or ketal)	→25	→18
25	以下のいずれかか a. 24 で述べた置換基のみの cyclopropane 又は cyclobutane b. mono- or bicyclic sulphide or mercaptan	→26	→11
26	以下のいずれかか a. 24 にリストした以外の官能基を含まない b. 環状 ketone の有無に関わらず monocycloalkanone か bicyclic 化合物	→22	→11
27	環は置換基を持つか	→III	→28
28	二つ以上の芳香族環を持つか	→30	→29

29	加水分解を受けて単環式残基となるか 芳香族残基は Q30 へ、その他は Q19 へ	→III	→30
30	環の hydroxy, methoxy 基を無視して、その環は以下に示す炭素数 1-5 の脂肪族グループ以外の置換基を持つか。 すなわち炭化水素あるいは alcohol, ketone, aldehyde, carboxyl, 単純 ester (加水分解を受けて炭素数 5 以下の環置換体となる)を含む 脂肪族置換基。 (単純 ester が加水分解されるとき、芳香族は Q18、他の残基は Q19 へ)	→18	→31
31	Q30 の、acyclic acetal, -ketal or -ester の何れかか	→32	→18
32	Q30 の官能基のみ、又は Q31の誘導体と以下の何れか又は全てを持つか a. 融合した非芳香族 carboxylic ring b. 炭素数 5 を超える置換鎖 c. 芳香族環または脂肪族側鎖に polyoxyethylene 鎖	→22	→II

国際的に汎用されている香料の我が国における 安全性評価法の流れ図



遺伝毒性試験と反復投与試験のデータを基本とした上で、上記の流れに従った評価を行う。推定される摂取量に対し NOAEL と比べて適切な安全マージンが存在すれば、大方は安全性に関する懸念なしと考えられるが、①、②や③の結果等を合わせて科学的に評価することにより、場合によっては追加データを必要とすることとする。また、適切な安全マージンの存在が疑われる場合でも、①、②や③の結果等によっては安全性に関する懸念がないと評価されることもあり得る。

參考資料

- [1] WHO (1987) *Principles For The Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food*. WHO Environmental Health Criteria. World Health Organization (WHO), International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO(Food & Agriculture Organization of the United Nations), WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA), Geneva, Environmental Health Criteria 70.
- [2]SCF (1991) *Guidelines for the Evaluation of Flavourings for Use in Foodstuffs: I. Chemically Defined Flavouring Substances*. Commission of the European Communities, Scientific Committee for Food, Brussels.
- [3]Woods L. A. and Doull J. (1991) GRAS evaluation of flavouring substances by the Expert Panel of FEMA. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 14, 48-58.
- [4]JECFA (1972) *Evaluation of Food Additives. Some Enzymes, Modified Starches, and Certain Other Substances: Toxicological Evaluations and Specifications and a Review of the Technological Efficacy of Some Antioxidants*. Fifteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series No. 488.
- [5]Cramer G. M., Ford R. A. and Hall R. L. (1978) Estimation of toxic hazard – DA decision tree approach. *Food and Cosmetics Toxicology* 16, 255-276.
- [6]*Federal Register* (1993) Food additives; threshold of regulation for substances used in food-contact articles. *Federal Register* 58 (195), 52719-52729.
- [7]*Federal Register* (1995) Food additives; Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (Final rule). *Federal Register* 60 (136), 36582-36596.
- [8] Munro I. C., (1990) Safety assessment procedures for indirect food additives: An overview. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 12,2-12(1990)
- [9]Munro I. C., Ford R. A., Kennepohl, E and Sprenger J. G. (1996) Correlation of structural class with no observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern. *Food and Chemical Toxicology* 34, 829-867.
- [10]Munro I. C., Shubik P. and Hall R. (1998) Principles for the safety evaluation of flavouring substances. *Food and Chemical Toxicology* 36, 529-540.
- [11]Scheuplein R. (1990) Perspectives on toxicological risk –an example: Food-borne carcinogenic risk. In progress in predictive Toxicology
- [12]Rulis A. M. (1986) De Minimis and the threshold of regulation. In *Food Protection Technology*, ed. C. W. Felix, pp. 29-37. Lewis Publishers Inc., Chelsea, MI.
- [13]Ashby J. and Tennant R. W. (1988) Chemical structure, Salmonella mutagenicity and extent of carcinogenicity as indicators of genotoxic carcinogenesis among 222 chemicals tested in rodents by the U.S. NCI/NTP. *Mutation Research* 204, 17-115.
- [14]Ashby J (1989) Origins of current uncertainties in carcinogen/mutagen screening. *Environ. Mol. Mutagen.* 14 (16), 51-59.