

食品香料の安全性評価に関する 国際動向と日本の新しい指針

国立医薬品食品衛生研究所
梅村 隆志

Conflict of interest (COI)

There are no COI to be enclosed. The view expressed in this presentation does not imply any opinion on the part of National Institute of Health Sciences of Japan and Food Safety Commission of Japan.

開示すべきCOIはありません。本シンポジウムで発表する内容は発表者個人の見解で、国立医薬品食品衛生研究所並びに食品安全委員会の公式見解ではありません。

添加物に関する食品健康影響評価指針

食品添加物の安全性評価は、「添加物に関する食品健康影響評価指針(2010年5月
食品安全委員会)」に基づき実施している。

添加物に関する食品健康影響評価指針

2010年5月

食品安全委員会

添加物の評価に必要な資料

別表1 添加物（国際汎用香料の場合を除く。）の評価に必要な資料一覧

項目	指定	基準改正
評価対象添加物の概要		
1 名称及び用途	○	○
2 起源又は発見の経緯	○	△
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 物理化学的性質	○	△
6 使用基準案	○	○
7 その他	△	△
安全性に係る知見		
1 体内動態試験	○	△
2 毒性		
(1) 亜急性毒性試験及び慢性毒性試験	○	△
(2) 発がん性試験	○	△
(3) 1年間反復投与毒性／発がん性併合試験	○	△
(4) 生殖毒性試験	○	△
(5) 出生前発生毒性試験	○	△
(6) 遺伝毒性試験	○	△
(7) アレルゲン性試験	○	△
(8) 一般薬理試験	○	△
(9) その他の試験	△	△
3 ヒトにおける知見	○	△
4 一日摂取量の推計等	○	○

(注1) 食品安全委員会による食品健康影響評価の行われた添加物の使用基準改正に当たっては、「基準改正」の資料を提出すること。一方、食品安全委員会による食品健康影響評価のなされていない添加物については、原則として添加物の指定のための評価に必要なとされる資料を提出する。

(注2) ○印は添付すべき資料。△印は新たな知見がある場合等必要な場合に添付すべき資料を示す。

(注3) 慢性毒性／発がん性併合試験をげっ歯類1種について実施した場合には、慢性毒性試験及び発がん性試験のげっ歯類1種についての試験を省略することができる。

5 評価に必要な資料等の考え方

1 評価に必要なとされる資料の範囲や留意事項については、第2章各論及び別表1及び2に示すほか、以下のとおりとする。具体的な試験の実施方法については、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ものとする。

(1) 当該添加物が食品常在成分であること又は食品内若しくは消化管内で分解して食品常在成分となることが科学的に明らかな場合には、試験の一部について省略することができる。科学的に明らかか否かは、平成8年厚生省ガイドラインの表2の事項について検討の上判断する。

(2) 当該添加物が国際汎用添加物である場合にはヒトでの長い食経験を考慮して（第1章 第4の2を参照）、国際汎用香料、酵素又は栄養成分である場合にはその物質の特性を考慮して（第2章 第5、第6及び第7を参照）、評価を行う。

(3) 当該添加物が既に指定されている添加物と塩基部分においてのみ異なる場合、その異性体である場合その他科学的に合理的な理由がある場合には、当該理由を明示した上で、試験の一部について省略することができる。

香料とは

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もの)であって、食品の着香の目的に使用される物。

(香料に関する食品健康影響評価指針、平成28年5月
食品安全委員会)

香料の特殊性

- ✓ 多くが食品の常在成分である。
食品の香りを再現する目的で利用されることから、食品の常在成分であることが多い。
- ✓ 単純な構造の有機化合物である。
主な構成元素はC、H、O、N、Sであり、主に分子量300以下
- ✓ 香料の種類は多いものの化学構造的にグループ化ができる。
- ✓ 香料の食品への使用量は限られている。
香料を大量に添加しすぎると香味の悪化を招くことから、香料として使用する際の使用量は自ずと制限される。

JECFAは香料の安全性評価についてはパターン化が可能であり、ヒトの摂取量が非常に低いことから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ないとしている。

(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、平成15年11月香料安全性評価法検討会)

添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010年5月食品安全委員会)における香料評価

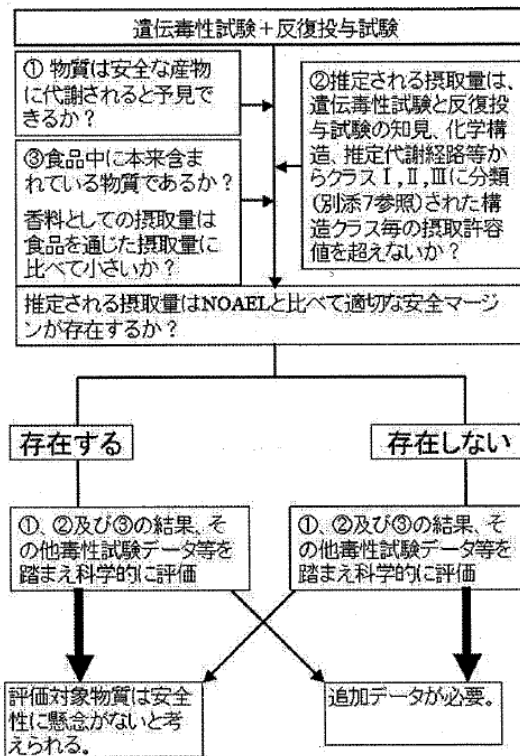
第5 国際汎用香料の評価方法

「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）」に基づき評価を行う。この中では、*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されているところであるが、*in vivo* 小核試験の結果が既に得られている場合においては、*in vitro* 染色体異常試験をあらためて実施する必要はない。

摂取量の推定について、JECFA では、従来の PCTT (Per Capita intake Times Ten) 法に加えて、食品分類ごとに使用対象食品と添加率を推定し、総摂取量を推計する方法 (SPET (Single Portion Exposure Technique) 法) を採用し、その結果も考慮して今後評価を行うこととしている。我が国においては、新規指定後の添加率の推定が困難なこと等から、現時点では従来からの PCTT 法による評価を行い、SPET 法の適用については今後の検討課題とする。

添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010年5月食品安全委員会)における香料評価

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。

香料の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方 ～ 評価の流れ ～

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。**

香料の食品健康影響評価に際しての基本的な考え方 ～ 一般毒性の場合 ～

考慮すべき特殊性

- ✓ 単純な構造の有機化合物である。
- ✓ 香料の種類は多いものの化学構造的にグループ化ができる。
- ✓ 香料の食品への使用量は限られている。



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種類を行い、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。

香料の食品健康影響評価に用いられる基本的な考え方 ～ 摂取許容値の根拠 ～

<別紙6：構造クラスごとの摂取許容値の根拠>

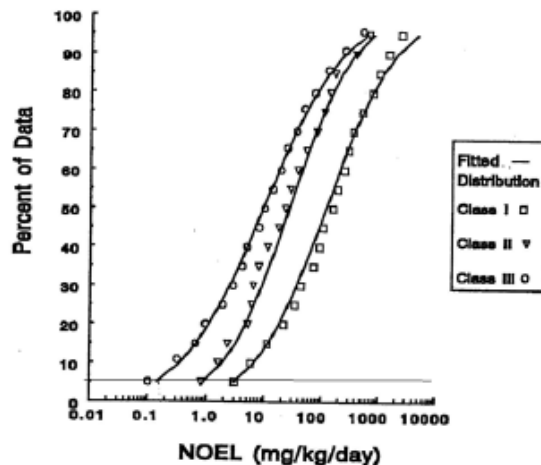
表 1 構造クラスごとの摂取許容値 (参照 1、2、6)

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



香料の食品健康影響評価に用いられる基本的な考え方 ～ 推定摂取量 ～

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）MSDI法は上述（p5）の定義に基づき、下記の式で計算される。

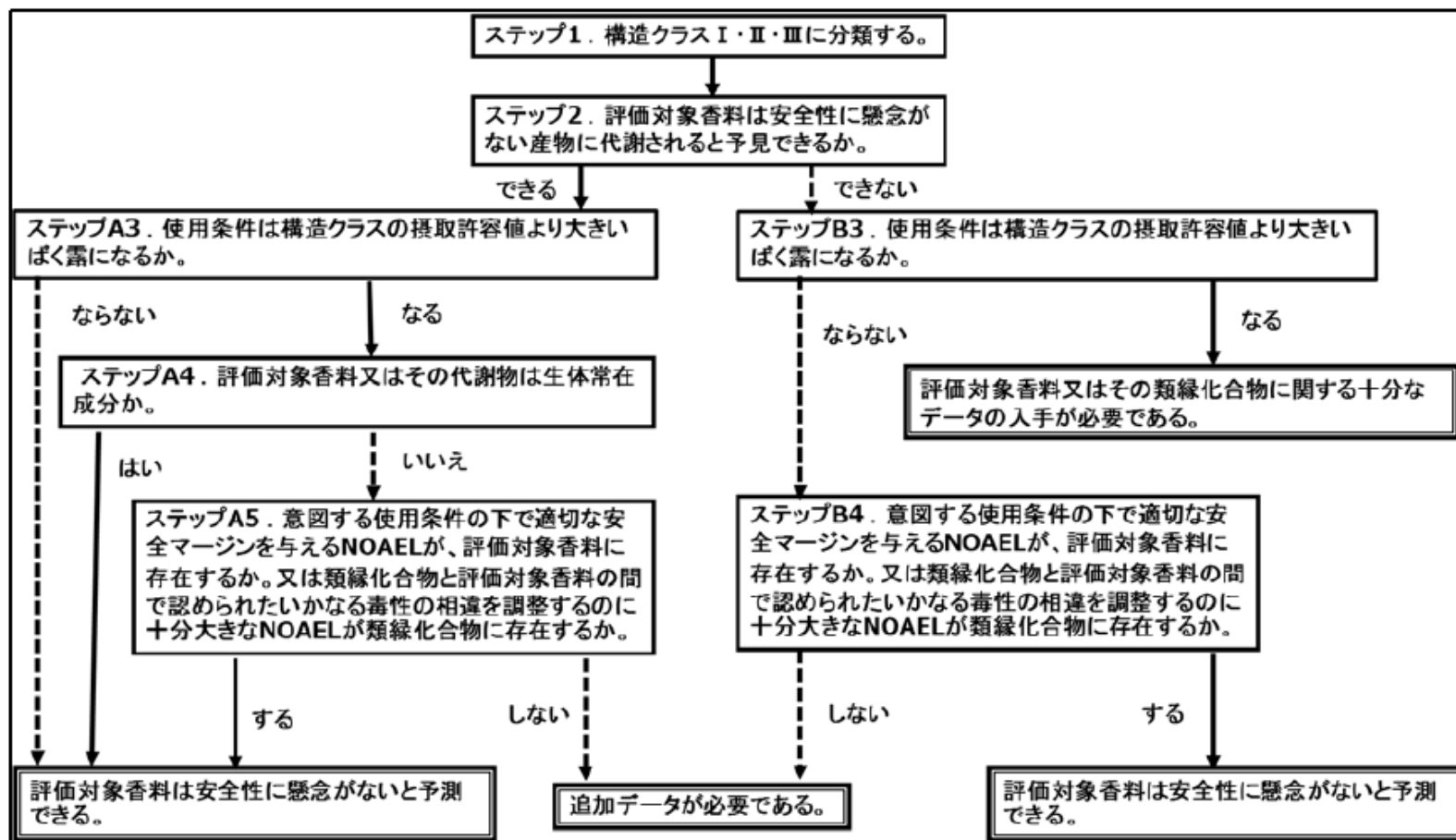
$$\text{推定摂取量}(\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}) = \frac{\text{年間使用量}(\text{kg}) \times 10^9(\mu\text{g}/\text{kg})}{\text{消費人口} \times \text{報告率} \times 365\text{日}}$$

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。

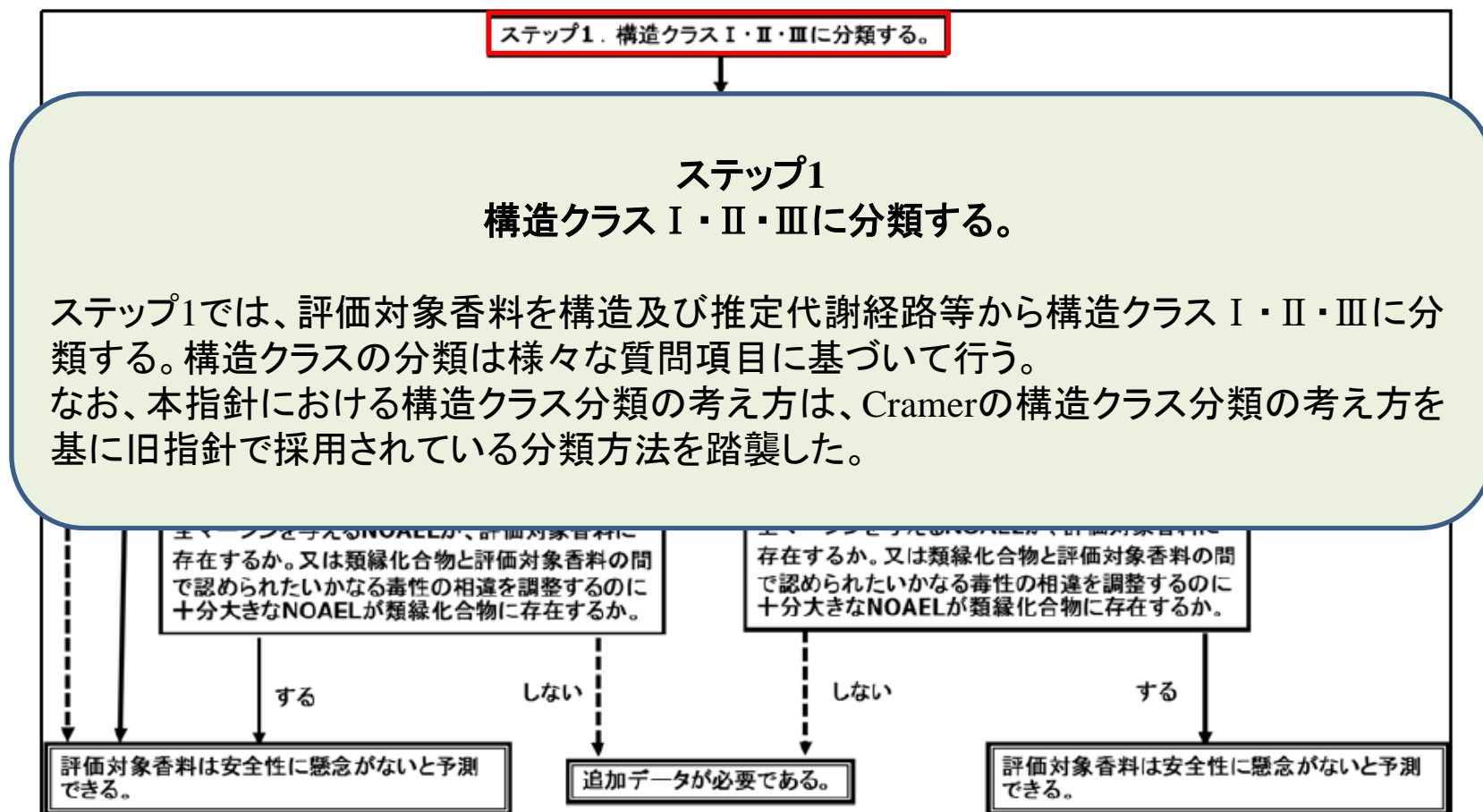
香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ



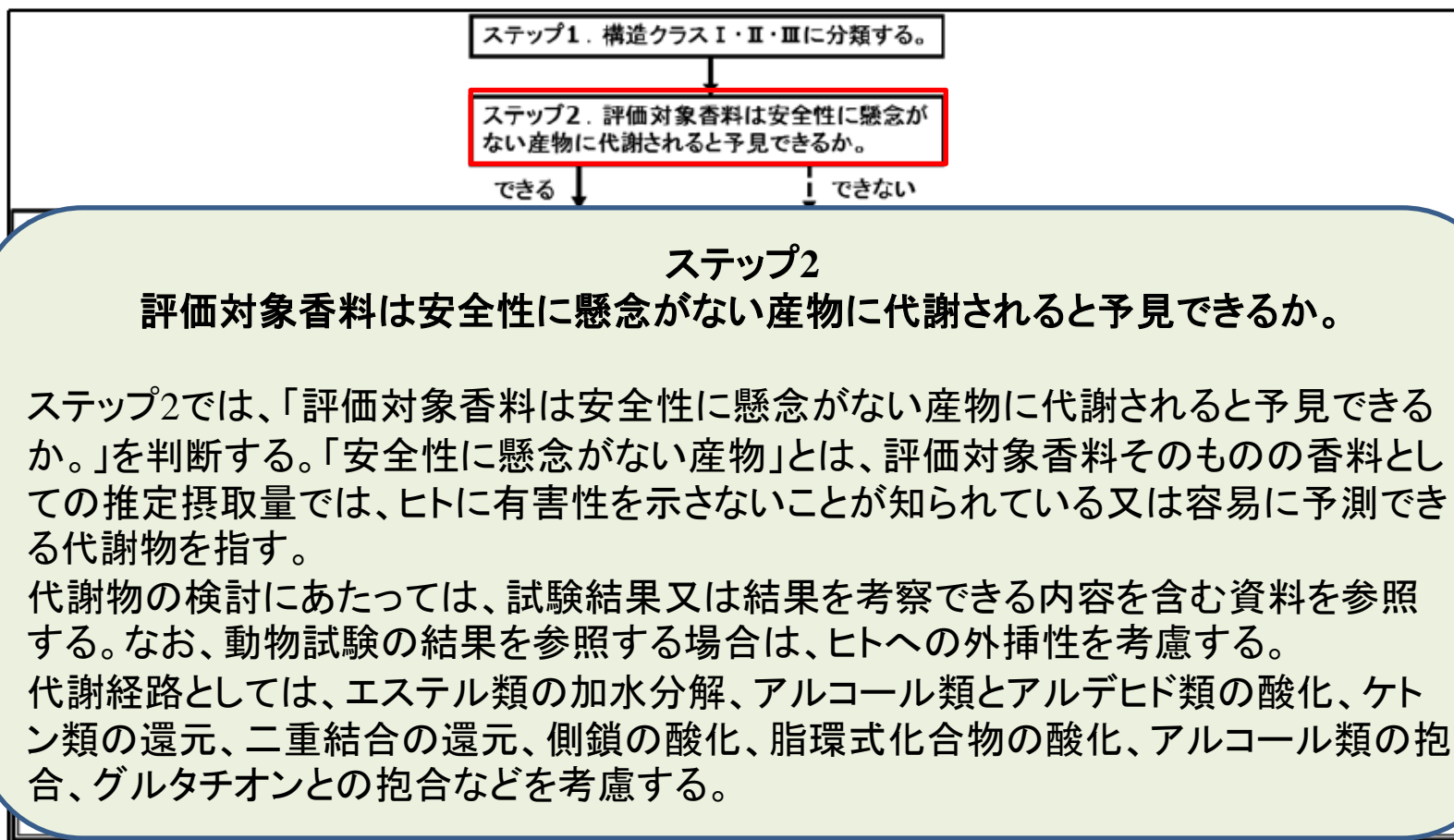
香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ



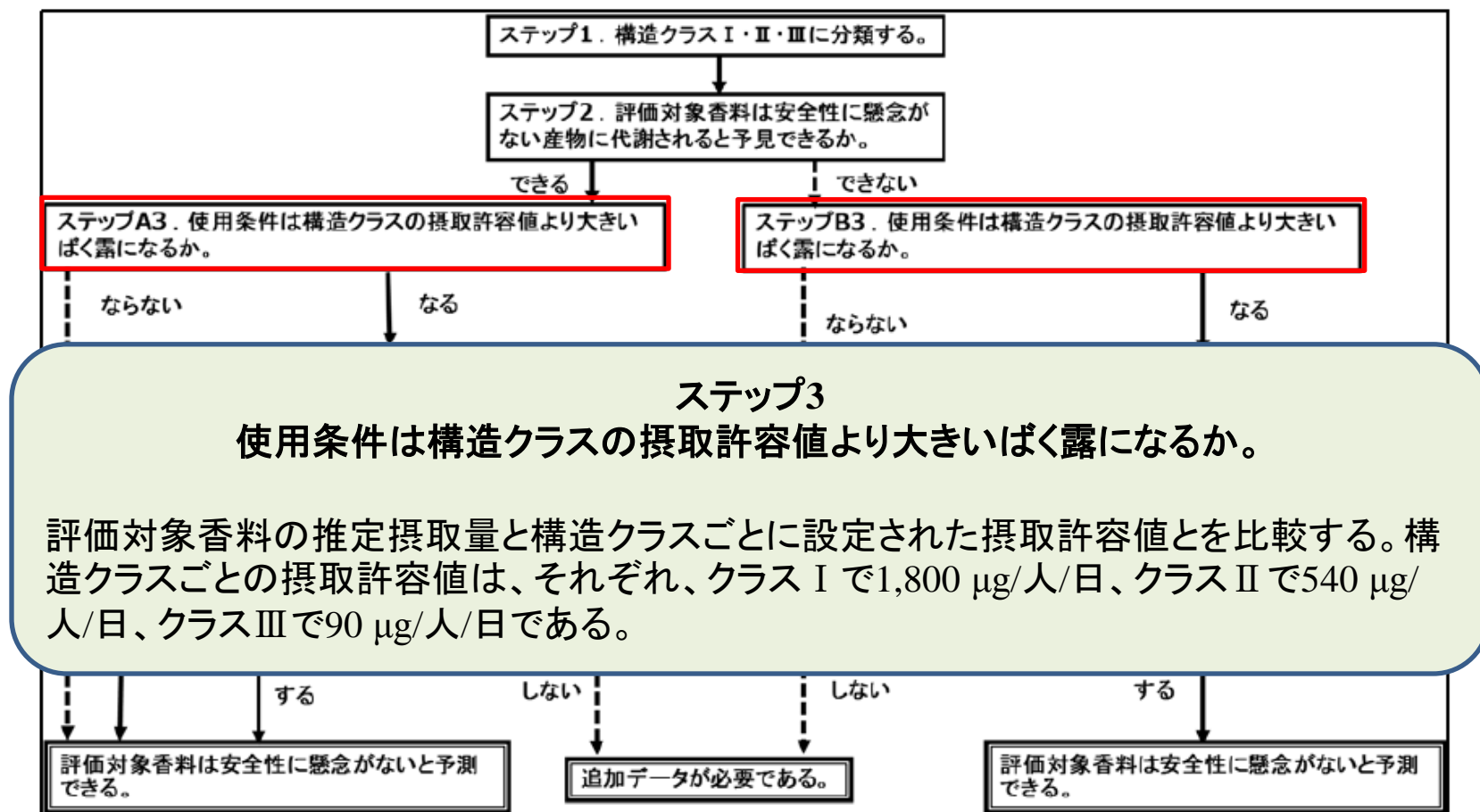
香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ



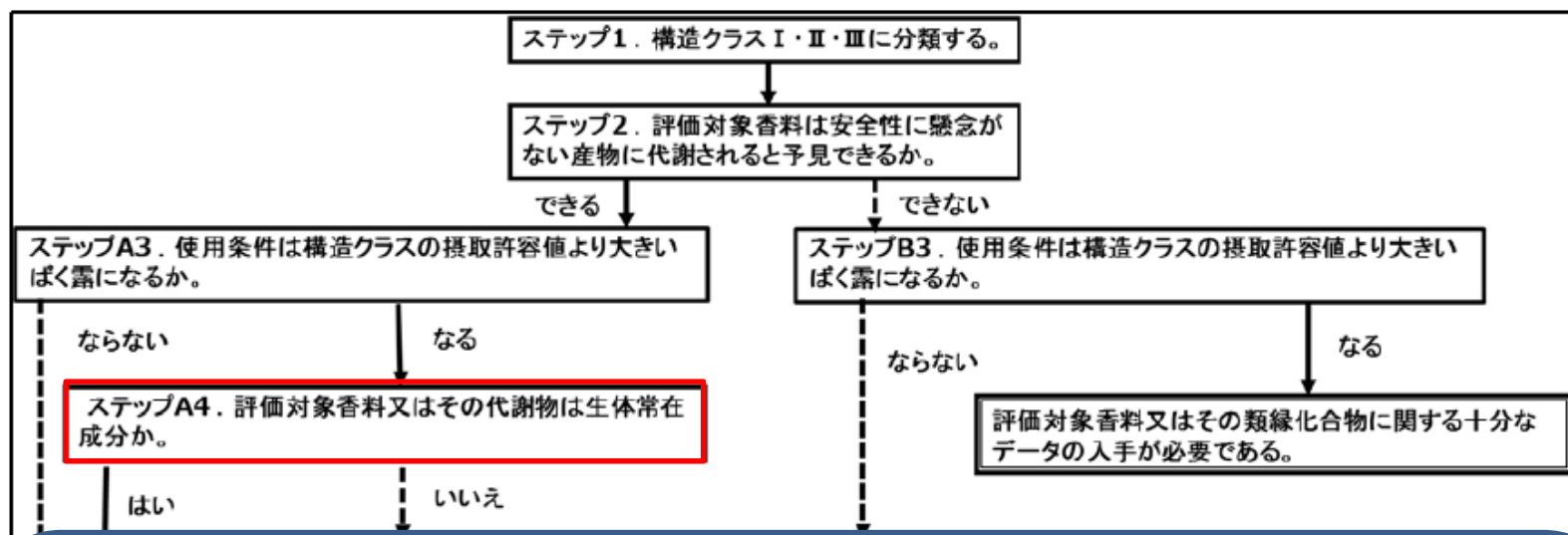
香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ



香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ



ステップA4

評価対象香料又はその代謝物は生体常在成分か。

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。

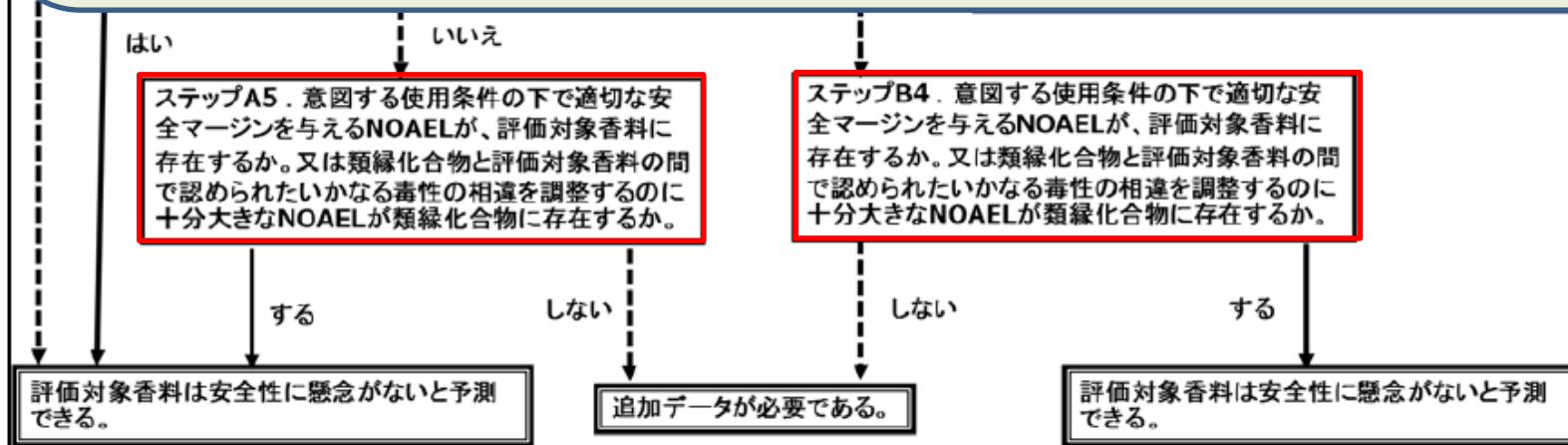
香料に関する食品健康影響評価指針における一般毒性の評価

図 2 一般毒性の評価の流れ

ステップA5及びB4

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いかなる毒性の相違を調整するのに十分大きなNOAELが類縁化合物に存在するか。

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いかなる毒性の相違を調整するのに十分大きなNOAELが類縁化合物に存在するか。」を判断する。



香料の食品健康影響評価に用いられる基本的な考え方 ～ NOAEL ～

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。**

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。

参照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照可能な類縁化合物になるとは限らない。**NOAELを参照する類縁化合物であるとの判断には、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、参照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。**

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を参照する。

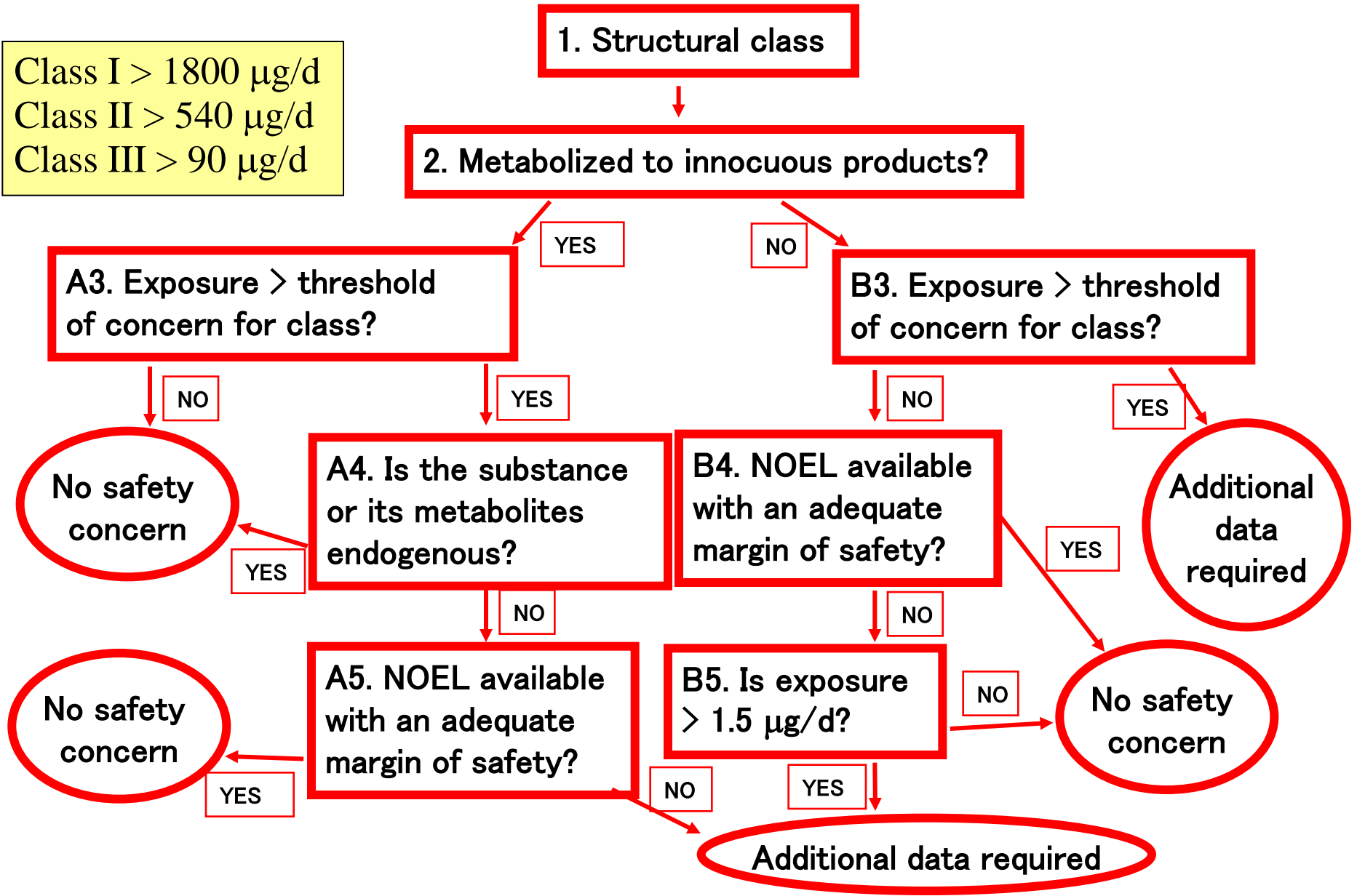
香料の食品健康影響評価に用いられる基本的な考え方 ～ 安全マージン ～

旧指針の「十分な安全マージン」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。

香料の特殊性を考慮した健康影響評価のポイント

- ✓ 評価対象の香料の構造及び代謝の類似性を踏まえた毒性の評価を行う。
- ✓ 香料として使用される場合の暴露量を推定し、各構造クラスの摂取許容値やNOAELとの曝露マージンで評価を行う。
- ✓ グループ評価が行える香料に関してはグループで評価を行い、類縁化合物のデータも活用する。

Class I > 1800 µg/d
Class II > 540 µg/d
Class III > 90 µg/d



JECFAにおける香料の安全性評価手順

Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree

European Food Safety Authority and World Health Organization

Cramer分類改訂の必要性

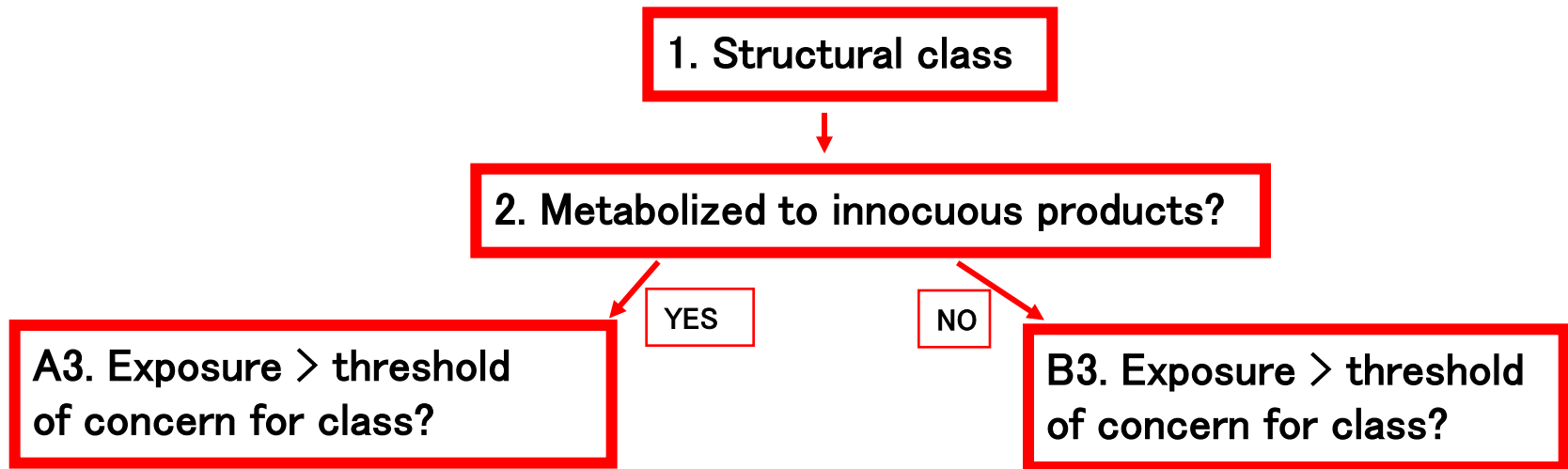
各クラスのTTC値の妥当性等

Table 5: Conversion of TTC values into $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day.

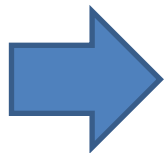
Type of TTC value	TTC value in $\mu\text{g}/\text{person}$ per day	TTC value in $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day
With structural alert for genotoxicity	0.15	0.0025
OPs and carbamates	18	0.3
Cramer Class III	90	1.5
Cramer Class II	540	9.0
Cramer Class I	1800	30

2014年12月、ブリュッセルでのWHOとEFSAの合同会議の内容が掲載されている

第82回JECFAにおける香料評価に関する変更点



質問2の削除



AサイドとBサイドを統合

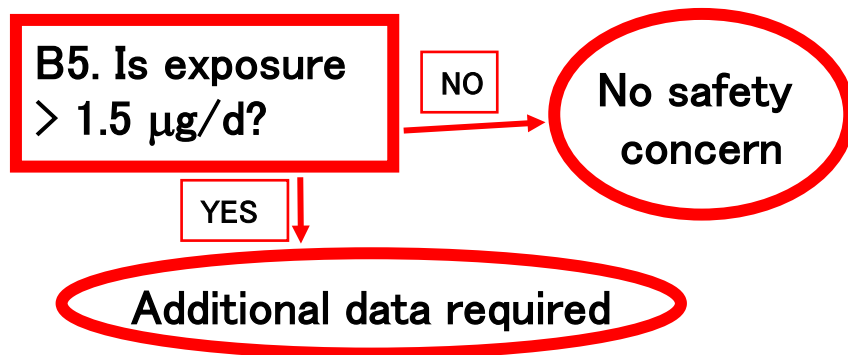
代謝に関してはCramer分類ですでに考慮されており、各クラス毎にTTC値が定められている。

代謝を予測するモデルには、種差や代謝経路が飽和して生じる代謝物についての情報が不足しているなど、明らかな問題点が存在する。

主要代謝経路により生じると予測される代謝物の情報は副代謝物に起因した毒性情報を反映しない場合がある。

Bサイドでは、たとえ推定暴露量が該当クラスのTTC値を下回っていても毒性データを要求しており、TTCの概念に適さない。

第82回JECFAにおける香料評価に関する変更点

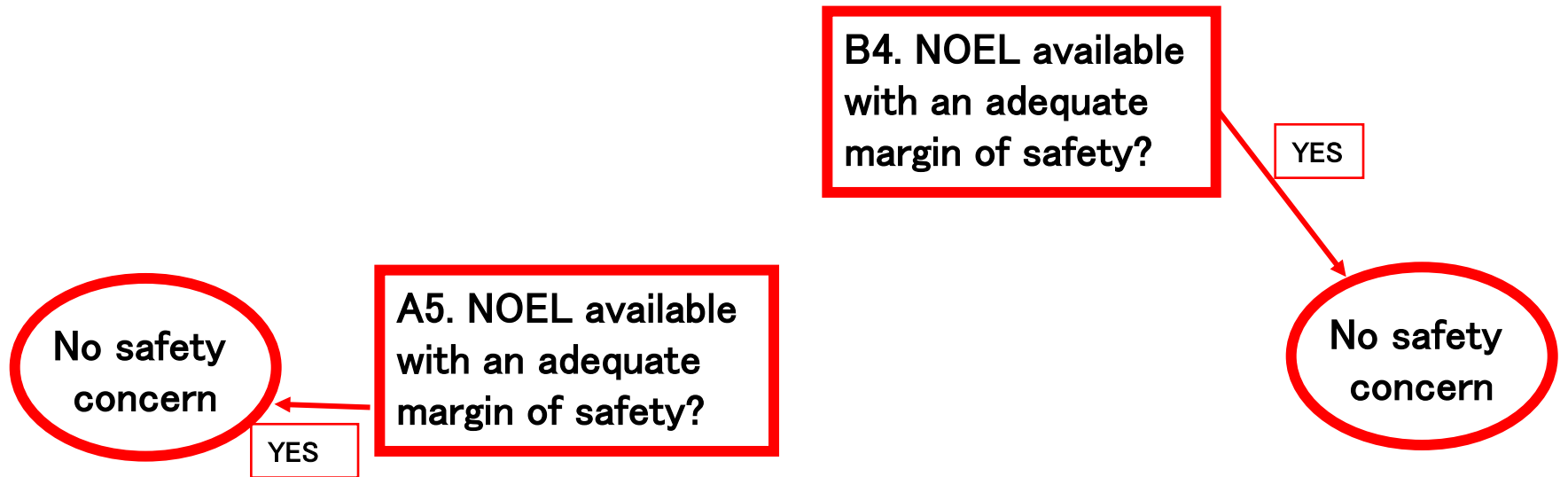


1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight/day)は米国FDAが用いている遺伝毒性発がん物質に対する安全域である。

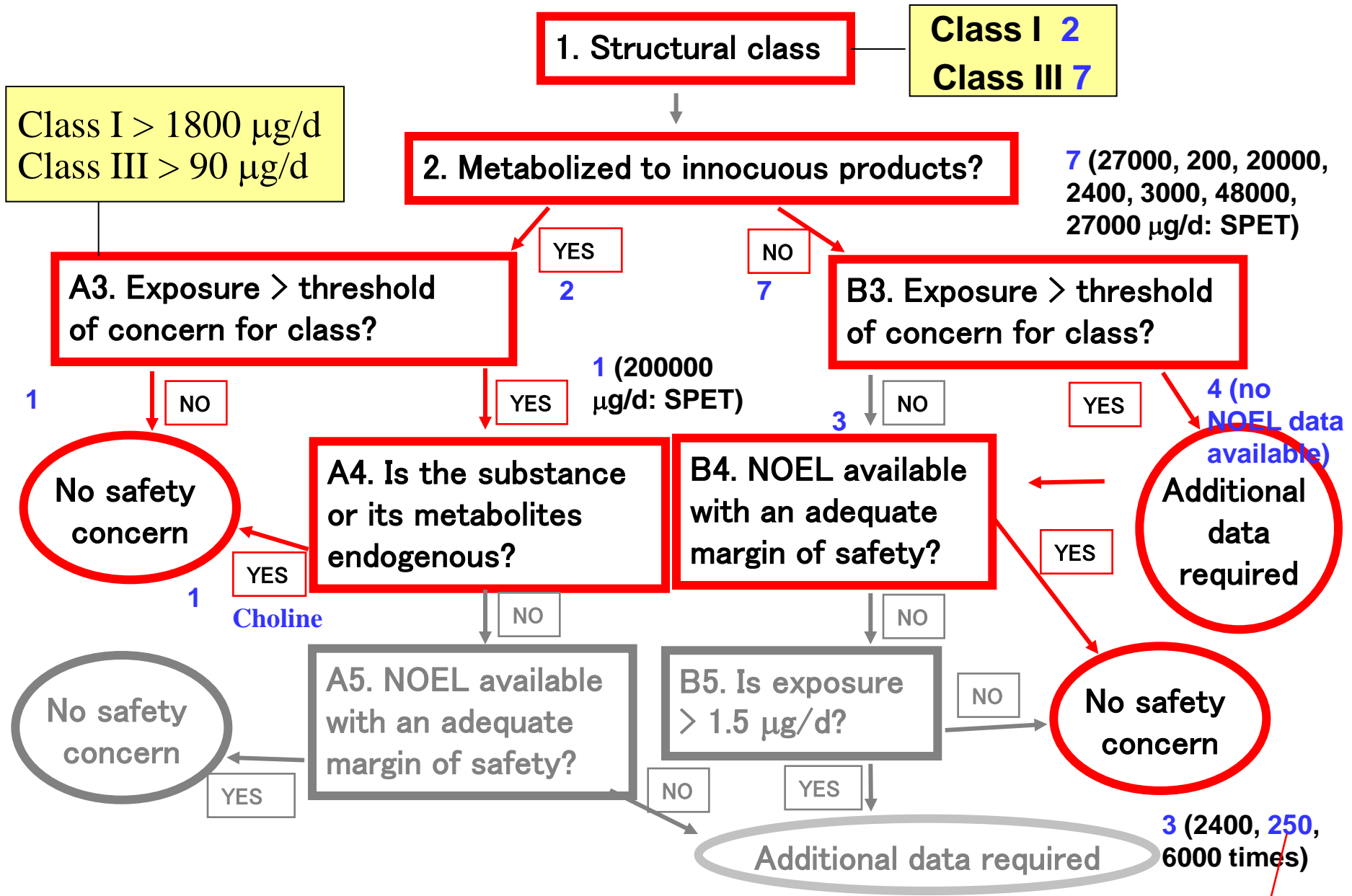
これまでの香料評価手順ではほとんど適用されていない。

このステップB5は削除して、代わりに遺伝毒性に関する質問を手順の最初に設ける。

第82回JECFAにおける香料評価に関する変更点



適切なマージンに関して



Group 5: Aliphatic and aromatic amines and amides (9)

(SPET; 2400 µg/d, MSDI; 0.01 µg/d)

第82回JECFAにおける香料評価に関する変更点

＜MSDI法とSPET法から導かれた推定暴露量のうち、より高い方を採用する＞

以下の項目を専門家が勘案して・・・

データ全体の信頼性は

MOE算出のためのNOAELは評価対象香料自体のものか構造類似物質のものか

NOAELの根拠となった毒性影響は

NOAELは試験の最高用量あるいは単用量試験のものか

NOAELの根拠とした試験の試験期間は

データ全体が十分に確信的であれば

MOEは添加物で用いられている安全係数を用いることが出来る

JECFAにおける新たな香料評価手順

