

キャンディー、即ち、ペパーミント味やチェリー味の棒付きキャンディー、バタースカッチに至るまで、に含まれているものと仮定してしまうのである。

摂取量を算出するためのこのような方法には、加工、調理あるいは廃棄における損失量は考慮されていない。例えば、Allyl disulfide は、ガーリックブレッドに添加される揮発性のジサルファイド類であるが、実際にパンを焼く工程で失われて行く。98%以上の香料化合物が低分子量化合物(<300 Da)であり、従って、加工(加熱)によって相当量の消失とそれによる摂取量レベルの低下を招くことになる。過去30年以上の間に行われたフレーバー摂取量に関する包括的な研究には二つある。一つは12,000の消費者パネルに関する詳細な食事分析(detailed dietary analysis = DDA)であり、もう一つは精力的な確率モデル(FSM)に基づくものである。

DDA法は、食事の季節変動を調整するため1年にわたって、消費者パネルの14日間にわたる食事によるすべての食品摂取量の詳細な報告に基づくものである(Hall, 1976; Hall & Ford, 1999)。Market Research Corp. of America (MRCA)は、幼児から65歳以上の年齢範囲を対象に、都市、郊外および農村社会に及ぶ12,000の様々なパネルの協力を得た。その結果は統計的に処理され、年齢層と消費パターンによって分類された。調査の参加者には、食べた食品について4,000以上の記入選択肢があった。食品のカテゴリー範囲は狭く、高度に特定化された。例えば、焼成食品(baked foods)のカテゴリーは500のサブカテゴリーに分けられ、ガーリックブレッドとシナモンコーヒークッキーがひとまとめにならないようにされた。

この研究は、各々特定された食品の摂取量、各食品の消費頻度、各食品中のフレーバーの量について、および年齢、体重、その他関連特質による消費者の分類について算定がなされた。フレーバーの処方企業が企業秘密に属することより、食品中のフレーバー量を求めるのは困難であった。その使用レベルは、食品科学者や特定の食品における食品香料の使用レベルに通じているフレーバリストにより確定した。

全てのデータは一旦集められ、表1に掲げた8つの分析ステップを踏むことにより、「摂食者」のみの群と「非摂食者」の両者に対する平均摂取レベルが割り出される。ここで、「摂食者」とは特定の香料化合物を含む食品を消費した参加者と定義し、「非摂食者」とは特定の香料化合物を摂取する量がゼロと報告された参加者である。

データを主体とするこの方法は、正確で信頼出来るものではあるが、非常に経費と時間が掛かる。12のキーとなる香料化合物について収集したオリジナルの1970年の調査データでは、その内の2つ、Cinnamaldehyde ethylene glycol acetalとAllyl cyclohexyl acetateは、パネルの摂取量が非常に低かった。

これらのデータから得られる控えめな推定値は、摂取量の99パーセンタイルを用いることにより得られる。ほとんどの場合において、PADI法による計算に比べて摂取量の推定値は桁のレベルで低く算出される。

DDA法は経済的な負担があるため、摂取量推定を改良した他の方法が開発された。DDA法の研究結果に基づき、摂取量は香料化合物の年間生産量に *per capita intake* $\times 10$ (一人当たり摂取量 $\times 10$) を適用することによって、信頼できる推定ができることさ

れた (Rulis et. al., 1984 ; Woods & Doull, 1991)。この方法は全人口の 10%だけが、年間使用量として報告された香料成分の全量を消費しているものと仮定して行われる。

この概算方法は香料化合物の摂取量推定にとって实际的で、かつコスト面でも効果的な方法である。

食品香料の年間使用量は、業界対象の調査により比較的容易に入手することができ、また食品の傾向とフレーバーの消費の変化が分かるように定期的に行うことができる。消費の 1995 年の、米国におけるフレーバー製造業者の生産量調査の結果は、1999 年に FEMA より公表された (Lucas et. al., 1999)。

この方法の評価は、上述の DDA 法から得られるデータとの比較によって可能である。食事分析は 1970 年に終了となったため、それ以降の生産量情報が必要となった (NAS, 1972)。

使用量調査において発生し得る不完全性を補正するため、これらのデータは実際に使用された食品香料の 60%であると仮定する (下記の数式の補正ファクター 0.6)。μg/日単位による一人当たり一日摂取量 per capita daily intake (PCI) は、年間の使用量を kg 単位とし、1970 年の米国の人口 (即ち、2 億 1 千万人) から次式で計算される。

$$PCI = \frac{(\text{kg/年}) \times (10^9 \mu\text{g/kg})}{(210 \times 10^6 \text{ 人}) \times 0.6 \times (365 \text{ 日/年})} = \mu\text{g/人/日}$$

このようにして計算された PCI は、当該成分を摂取した人の摂取量を妥当で控えめな推定量とするために、10 倍する。PCI x 10 から得られたデータは、DDA 法から得られたものよりもさらに控えめな量となる (表 2 参照)。

パネル調査の対象となった 10 種の物質について、PADI 法による計算値は、DDA 法による摂取量よりも非常に過大な推定値となる。生産量の多い 2 つの物質、α-Ionone と Methyl salicylate について、PADI 法によるデータは、PCI x 10 と同じ様な値を示している。このことは、様々な食品カテゴリーに使用される生産量の高い物質の摂取量推定には PADI 法は妥当な方法であることを示している。しかしながら、生産量の低い (即ち、allyl disulfide など) に対しては、PADI 法は DDA 法よりも 3 桁から 4 桁高い推定値となり、また PCI x 10 法よりも 3 桁高かった。

食品香料の暴露量に関する判断とその推定法を更に発展させた第二の方法は、理論的で完全に推計学的なモデルに基づいた FSM 法である (Cadby, 2001 ; Lamke, 2000)。この方法は、EU が 2004 年までに 2800 の香料化合物を評価するという目標達成の手助けとして開発された。ヨーロッパの摂取量推定には、理論的添加最大一日摂取量 (TAMDI) のパラダイムに基づいたものがあるが、これは、PADI 法による推定と同じ仮定に基づいたものである。食品や飲料を 31 種の食品群に減らしてまとめている。食事摂取調査データは 1988 年英国成人食事栄養調査 1988 Dietary and Nutritional Survey of British Adults に収められている 16~24 才の英国男性から収集されたものである。このデータから、31 種の各カテゴリーに属する付香された食品あるいは飲料中の各香料化合物について、その

最大濃度、濃度分布、および存在の最大限の確率が得られる。TAMDI 法からは PADI 法と同じ桁数の推定摂取量が得られる。もしモデルが改善され、データの推計学的処理が完全に行われれば(表 3 参照)、調査 12 品目の物質の FSM 法によるデータは、TAMDI 法による推定値よりも 3 桁数低いものとなる(表 4 参照)。

FSM 法は、控えめな摂取量データが完全に無作為化されたものであることを考慮しており、一日単位で香料化合物の最大量を摂取するのは母集団の僅か一部に過ぎないと仮定している。食事摂取にこの蓋然性を適用することにより、各々の食品カテゴリーにおいて、添加された香料化合物が一日に最大量消費されるとする過大評価が除かれる点で、より現実的な摂取量推定ができる。ある程度、FSM 法ですら加工(調理)や製造上の廃棄および当該カテゴリーにおける付香食品の市場占有率からくる損失を明らかにしていないことより、摂取量は過大評価となる。このことは当該食品中の香料化合物の濃度に基づくデータを捻じ曲げる可能性がある。例えば、Isoamyl acetate を最大量含有するあるソフトドリンクが、データ収集時に優勢市場となっておれば同じようなソフトドリンクの摂取量も、全ての場合において高濃度であると推定してしまう。仮にこの銘柄の市場における優勢が衰えると、香料の製造量よりも摂取量の方が高くなってしまおうというお馴染みのシナリオが起こる。

FSM 法および TAMDI 法を PCI x 10 法と比較すると(表 4 参照)、TAMDI 法は PADI 法による計算と同様に、食品消費による食品香料の暴露量は過剰評価されることが明らかになる。PCI x 10 法は、FSM 法により算出された暴露レベルと比較したとき、安全性の分析にとって、妥当で控えめな推定法といえる。FSM 法による推定値は、DDA 法による 10 種の物質の推定値は桁数からいえば同等である。

FSM 法の研究者たちは、PCI x 10 推定値は FSM 法のデータと非常に近いが、多くの場合、FSM 法の方が 1 桁低く算出されると指摘している。TAMDI 法かまたは PCI x 10 法に対して FSM 法の方が過剰算定する確率 (p_{FSM}) は非常に小さい(表 4 参照)。このことから FSM 法による推定値は PCI 法の推定値とよく一致していると断言できる。

PCI x 10 推定法を用いる利点の一つは、食品のカテゴリーに基づく摂取量推定法による香料化合物の供給量減少が覆い隠れて実際より多く算定されてしまうという他の方法に共通する問題が発生しない点である。食品香料の暴露量は、食品使用向けの出荷量に厳しく限定されるものである。産業界の生産量調査は国勢調査による人口算定に伴って定期的に更新される。

DDA 法および FSM 法は、食品の消費から、香料化合物の摂取量をより現実的に算定する方法であると結論付けられる。DDA 法の欠点は、データを公明正大にきちんと評価するのに経費と時間が掛かる点である。FSM 法は、コンピューターの他に、かなり広範な食品摂取量調査を要することから経済的な問題がある。PCI x 10 法は、容易に得られるデータに基づく単純な計算方法であり、その結果は DDA 法や FSM 法により得られたデータと矛盾がない。従って、PCI x 10 法は控えめな摂取量推定ができ、国家や世界において容易く実施できる方法と思われる。FEMA の Expert Panel は、香料化合物の暴露量算定に申し分のない方法として PCI x 10 方法を利用している。

表1 DDA法を用いた食品暴露量の決定ステップ

-
1. Market Research Corp. of America (MRCA) 社のデータベースから、14日間にわたり、各パネル毎、各日毎の特定食品 (SF) の食事回数総計を得ること。
 2. 年齢層と主要食品カテゴリーに関して、グラム単位による USDA の一人分平均値の食事量 (=当日、当人に關する SF のグラム単位の摂取量)。
 3. ppm/1,000 単位による SF 中の当該成分の一般的使用レベルを測定した平均値 (=当該食品中の、当日、当人が摂取した当該成分の mg/日による量、ただし、すべての当 SF が当該成分を含有している場合)。
 4. SF が実際に当該成分を含有している確率 (=当日、当人の mg 単位による SF から予想される摂取量)。
 5. 当日、当人が消費した各 SF のすべてに対して、その当人についてステップ 1~4 を繰り返す。
 6. 各人について、当日に全 SF からくる当該成分の摂取量合計 (=当日、当人の mg 単位による予想摂取量合計)。
 7. 人一日における摂取量
 - a. 総パネル (摂食者および非摂食者) に対する人一日における予想一日摂取量の分布を求め、14日間のパネリストの予想摂取量をすべて並べ、平均値、標準偏差値、パーセンタイルを計算する。
 - b. 摂食者のみについて、人一日における予想一日摂取量の分布を求め、人一日におけるすべて摂取量ゼロは排除し、すべて非ゼロの一日摂取量を考慮して、平均値、標準偏差値パーセンタイルを計算する。
 8. 14日間平均
 - a. 総パネル (摂食者および非摂食者) について 14日間の予想平均摂取量の分布を求め、各パネリストについて 14日間の一日摂取量の平均値を出し、その 14日間の平均値をすべて考慮して、平均値、標準偏差値パーセンタイルを計算する。
 - b. 摂食者のみについて予想平均摂取量の分布を求め、平均摂取量ゼロの人はすべて排除し、すべて非ゼロの 14日間平均摂取量を考慮して、平均値、標準偏差値パーセンタイルを計算する。
-

表2 食品摂取による食品香料の暴露量に関する、詳細食事分析法 (DDA)、一人当たり
 摂取量 x 10 法 (PCI x 10) および可能一日平均摂取量法 (PADI) による比較

香料化合物	DDA 95位			
	パーセントイル 摂取量 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	生産量 ($\text{kg}/\text{年}$)	PCI x 10 ($\mu\text{g}/\text{日}$)	PADI ($\mu\text{g}/\text{日}$)
Allyl disulfide	1.4	60	13	2,180
2-Hexenyl acetate	14	60	13	1,480
4-(p-Hydroxyphenyl)butan-2-one	300	3,930	860	2,690
α -Ionone	100	4,430	960	960
Ethyl Methylphenylglycidate	1,500	5,090	1,100	22,500
Maltol	3,600	16,600	3,600	29,200
Eugenol	76	22,200	4,800	6,990
Menthol	510	27,500	6,000	13,400
Black pepper oleoresin	5,800	90,900	20,000	289,000
Methyl salicylate	5,400	22,700	49,000	37,100

表3 香料化合物の暴露量推定のための完全統計学的モデル用アルゴリズム。
Lambe より (2000)

Cell	Variable	Input distribution/function
A1	食品Aの摂取量	@RiskHistogram
A2	フレーバーを含有する食品Aの銘柄の%	@Risk Discrete 危険度(1 又は 0)
A3	食品A中の香料化合物に出会う可能性	@Risk Discrete 危険度(1 又は 0)
A4	食品A中の香料化合物の存在	Excel 論理関数 If A2=1,A3,0 もし A2 セル値が 1 ならば A3 セルの値を入力し、そうでないならば 0 を入力
A5	食品A中の香料化合物濃度の自然対数値	@RiskHistogram
A6	濃度の指数	Excel 関数 指数 of A5 EXP(A5セル値の値)
A7	食品A中の香料化合物の実際の濃度	Excel 論理関数 if A4=1、A6、0 もし A4 セル値が 1 ならば A6 セルの値を入力し、そうでないならば 0 を入力
A8	食品Aからの香料化合物摂取量。食品B、C、DなどについてA1~A7のセルのステップ繰返し	A1 x A6 A1セル値と A6セル値の積を求める
A100	香料化合物の総摂取量 (mg/kg 体重/日)	(A7+A14+A21+A28...)/60 A7セルから A列に沿って7行おきにセル値を見て、セル値が空白でないならばそのセル値を加算していき、それらの合計値を60で割る。

表4 選定香料化合物の摂取量推定 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) のための、理論的最大添加一日摂取量法 (TAMDI)、PCI x 10 法および完全統計学的モデル法 (FSM) を利用した時の比較、およびFMS の分布による摂取量が TAMDI 法又は PCI x 10 法の推定値を超える確率 (pFSM>)

香料化合物	TAMDI	PCI x 10	FSM(95.7 位パーセント ンタイトル)	pFSM>	
				TAMDI	PCI x 10
Isoamyl acetate	1,993	380	36.6	<0.0001	0.0011
Carvyl acetate	193	0.08	0	<0.0001	0.0044
δ -Decalactone	97	140	11.7	0.0011	0.0004
Dihydrocarveol	1,714	0.007	0	<0.0001	0.0019
Furfuryl alcohol	97	3.42	0.35	<0.0001	0.0055
Isopulegol	161	0.12	0.006	<0.0001	0.0007
Acetyl methyl carbinol	225	45.9	15.9	0.0002	0.0054
Allyl caproate	35.5	43.3	3.4	0.0037	0.0029
Eucalyptol	42.1	24	0.16	0.0007	0.0010
2,6-Dimethyl pyrazine	103	0.026	0.24	<0.0001	0.0753
Methyl thiobutyrate	16	0.057	0.048	<0.0001	0.0221
2-Acetyl pyrazine	32.1	0.98	0.22	0.0001	0.0083

**Working paper (monograph) format
for flavouring agents**

December 2000

These guidelines describe the format of working papers that are prepared on flavouring agents for the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) using the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents (Appendix 1). These guidelines are intended to ensure consistency in reporting safety decisions and documenting the basis for them. Authors, however, should use judgement in applying these guidelines to the evaluation of different groups of flavouring agents.

General information

A working paper for a group of flavouring agents consists of four sections, the report item (section 1), the relevant background information (section 2), the list of references (section 3), and a list of figures and tables (section 4). Section 1 is prepared with the expectation that it will be used as the first draft of the report item at the meeting. The monograph, which will be published after the meeting, will include the agreed report item (section 1) referenced appropriately, and revised sections 2 and 3 based on recommendations made at the meeting. Section 4 lists figures and tables to assist the Secretariat and editor in keeping track of the working papers, which may be electronically transmitted in a number of files.

The structure of a working paper for flavouring agents is outlined below. After the outline, the structure is repeated with specific information relevant to preparing each section. If there is no information to include under a particular heading, retain the heading with a notation that there is no information.

Table 1 is a key part of the working paper because it summarizes the application of the Procedure and the Committee's safety decisions for each member of the group of flavouring agents. Appendices with examples of flavouring agents that have been evaluated using the "A" side (Appendix 2) and the "B" side (Appendix 3) of the evaluation procedure are attached. Instructions for preparing the table, which must accompany the report item, are included in these guidelines. The author is encouraged to refer to a recent report and monograph on a group of flavouring agents, which would serve as a model for the preparation of his or her working paper. If these documents are not readily available, please request them from the WHO Secretariat. In preparing a working paper, it is conventional to list countries alphabetically. In describing intake estimates or margins of safety, Europe should be listed before the USA. It is also conventional to describe flavours as "flavouring agents", not flavouring substances.

Table of Contents

1. Evaluation of the group of flavouring agents by the Committee (report item)
 - 1.1 Introduction
 - 1.2 Estimated daily *per capita* intake
 - 1.3 Absorption, distribution, metabolism, and elimination
 - 1.4 Application of the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents (Table 1)
 - 1.5 Consideration of combined intakes from use as flavouring agents
 - 1.6 Conclusions

2. Relevant background information
 - 2.1 Explanation
 - 2.2 Intake data (Table 2)
 - 2.3 Biological data
 - 2.3.1 Biochemical data
 - 2.3.1.1 Absorption, distribution, and excretion (table(s) as needed)
 - 2.3.1.2 Metabolism (figure(s) and table(s) as needed)
 - 2.3.2 Toxicological studies
 - 2.3.2.1 Acute toxicity
 - 2.3.2.2 Short-term studies of toxicity (table(s) as needed)
 - 2.3.2.3 Long-term studies of toxicity and carcinogenicity (table(s) as needed)
 - 2.3.2.3 Genotoxicity (table(s) as needed)
 - 2.3.2.4 Other relevant studies (table(s) as needed)
3. References
4. List of tables and figures

Specific Instructions for Each Section

- 1 Evaluation of the group of flavouring agents by the Committee (report item)
 - This section is intended as a report item. However, the author should include references in this section. The Secretariat will delete them from the report, but they will be retained in the monograph.
 - Specific meetings at which the flavouring agents were evaluated should be referenced. Publications produced at JECFA meetings are listed in Annex 1 of the WHO Technical Report Series (the blue book) and in their corresponding monographs (the yellow book). References to past JECFA evaluations should be thoroughly checked for accuracy.
 - The primary reference for the Procedure is the report of the forty-ninth meeting of JECFA (Annex 1, reference 131), since the figure that we have included in subsequent reports was first used at that meeting.
 - Table 1 must accompany the report item.
- 1.1 Introduction
 - Identify the flavouring agents based on the characteristics of the group. Do not list each agent; instead, cite Table 1 (see details regarding Table 1 below).
 - Cite the Procedure, relevant evaluations conducted using the Procedure, and other relevant Committee evaluations that resulted in an ADI, or not.

For example:

"The evaluations were conducted according to the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents (Annex 1, reference 122)."

"One member of the group (name it) was evaluated by the Committee at the twenty-third meeting, and an ADI of was established."

"None of these agents has previously been evaluated by the Committee."
 - Note special considerations, if any (e.g., stereospecificity relevant to toxicity, exclusions from the group, etc.).
 - Mention the natural occurrence; however, details including quantitative estimates and consumption ratios should be given only in section 2.

For example:

"Thirty-two of the x (state the number) flavouring agents in this group are natural components of foods. They have been detected in berries, coffees, and meats (CIVO-TNO, 1996)."

- 1.2 Estimated daily *per capita* intake
- Key information on individual flavouring agents from Table 1 and Table 2 is high-lighted in text in this section. Note that Table 2 (see part 2.2, Intake data) does not accompany the report item.
 - Report the annual volume of production (i.e., poundage) for lead substances in the group (i.e., individual members of the group of flavouring agents with high annual volumes of production).
 - Report intake for lead flavouring agents in terms of $\mu\text{g}/\text{person}$ per day so that intake can be compared with the thresholds for human intake. In this section, do not express intake on a $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day basis.
 - The appropriate citations include IOFI, 1995; Lucas et al., 1999; and, NAS, 1987.
 - At the end of this section, refer to Table 1 for the intake of other members of the group.
For example:
"The per capita intake of each agent is reported in Table 1."
- 1.3 Absorption, distribution, metabolism, and elimination
- Provide an overall summary of the most pertinent information and data.
 - When considering flavouring agents with complicated structures, figures providing metabolic schemes may be provided.
 - In Table 1, include a column with "Comments" on metabolism if such information is necessary for the evaluations. This may be especially relevant for Side A of the scheme.
 - In some cases all of the available information on absorption and metabolism may be included in this section, in which case there will be no need to include section 2.3.1.
- 1.4 Application of the Procedure for the Safety Evaluation of Flavouring Agents
- The Procedure must be applied to each individual flavouring agent in the group.
 - Pivotal toxicity data, as required, should be presented. However, study details should be provided in section 2.3.2 of the monograph for all available studies whether they are pivotal to the evaluation or not.
 - Provide a step-by-step evaluation for members of the group. Use wording that is the same as the wording of the questions that are asked in applying the Procedure.
 - In Steps A3 and B3, express intake as μg per day in order to compare intake to the human intake threshold for each structural class.
 - In Steps A5 and B4, express intake as $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day in order to compare intake to the NOEL. Do not provide study details here. In Step B5, express intake as μg per day to compare intake with the value of 1.5 μg per day.
 - End the section with a reference to Table 1 (see Formatting Table 1 below).
For example:
"The intake considerations and other information used to evaluate xxx according to the Procedure are summarized in Table 1."
- 1.5 Consideration of combined intakes from use as flavouring agents
- Comment on combined intake for the whole group or a subgroup, where appropriate, in relation to the relevant human threshold or a relevant ADI.
For example:
"In the unlikely event that all xx substances were to be consumed concurrently on a daily basis, the estimated combined intake would/would not exceed the human intake threshold for class x."
"The estimated current intakes of xxx and xxx are below the individual ADIs previously allocated by the Committee."

1.6 Conclusions

- A statement should be included to address a new or previously established ADI, as appropriate.
For example:
"The Committee retained the previously established ADI of xxx for xxx."
- The conclusion should be general and not reiterate information in the steps.
For example:
"The Committee concluded that (some or all) the flavouring agents in this group (name the group) would not (or would) present safety concerns at the current levels of estimated intake.
"Other data on the toxicity of xxxxx were (or were not) consistent with the results of the safety evaluation."
- A monograph summarizing the safety data on this group of flavouring agents was (or was not) prepared."

2 Relevant background information

2.1 Explanation

- Section 2.1 should be included only if further introductory information not included in section 1.1 is necessary.

2.2 Intake data

- Table 2 is the focus of this section.
- The annual volume of production in kilograms should be provided in Table 2.
- Intake values given in Table 2 should be expressed in terms of $\mu\text{g}/\text{person}$ per day and $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day. Both expressions are needed to conduct the evaluations.
- Table 2 should also include information on natural occurrence and consumption ratios, if quantitative data are available.
- Regarding intake estimates:
 - (a) Intake estimates generally are derived from surveys in Europe and the USA. In using the survey data, it is assumed that only 60% in Europe and 80% in the USA of the total amount of each flavouring agent actually used is reported.
 - (b) In estimating intake, it is assumed that the total amount used in food is consumed by only 10% of the population. The population of consumers is assumed to be 32×10^6 in Europe and 26×10^6 in the USA.
 - (c) The intake calculation is as follows:

$$\text{Intake } (\mu\text{g}/\text{person per day}) = \frac{\text{annual volume of production (kg)} \times 10^9 (\mu\text{g}/\text{kg})}{\text{population of consumers} \times \text{fraction reported} \times 365 \text{ days}}$$

2.3 Biological data

- Tables are appropriate to summarize biochemical data and toxicological studies (typically studies of 90 days in duration or longer and genotoxicity studies).
- If data are available on only a few substances in a large group, it is appropriate to list only those substances on which data exist in tabular form.

2.3.1 Biochemical data

- In some cases, all the information on absorption, distribution, excretion, and metabolism will be included in section 1.3, in which case the information should not be repeated in this section.

2.3.1.1 Absorption, distribution, and excretion

2.3.1.2 Metabolism

- When considering agents with complicated structures, figures providing metabolic schemes may be provided in this section.

2.3.2 Toxicological studies

- Within each subsection listed below, discuss each flavouring agent for which there are data separately using the name of the flavouring agent as a heading.
- Study details should be provided in this section for all available animal studies whether they are pivotal to the evaluation or not.
- When animal studies are described, the descriptions should follow the same format as used for toxicological monographs for other food additives. It may be necessary in some cases to indicate the adequacy of the studies described.
- The data described in the text should also be presented in tabular form. The JECFA number, name of the flavouring agent, test species, sex, number of animals used in the studies, route of administration, duration of the study, NOEL, and reference should be included when the data are tabulated.

2.3.2.1 Acute toxicity

- In most cases, a brief paragraph describing the range of LD₅₀ values in various species will be adequate.
- At the author's discretion, study details may be included or the data from acute studies may be presented in tabular form.

2.3.2.2 Short-term studies of toxicity

- Include all repeat-dose studies less than one-year in duration in this section.

2.3.2.3 Long-term studies of toxicity and carcinogenicity

2.3.2.4 Genotoxicity studies

- In general, the usual tabular format described in the guidelines for the preparation of other JECFA working papers is appropriate.
- If the author believes that the information given in the table is too cryptic, more information should be provided in footnotes or in a discussion in the text.
- Provide an interpretive discussion of the data from genotoxicity studies in the text.

2.3.2.5 Other relevant studies

- Examples of such studies include reproduction, teratology, human, allergenicity, and in vitro studies.

3. References

4. List of tables and figures

- This listing will be deleted from the finished monograph. It is included for the convenience of the Secretariat to help assure that all parts of the working paper are received, photocopied, transmitted, etc.

Formatting Table 1

Examples of how to prepare Table 1 are provided in the appendices. In each case, however, Table 1 should be tailored to the relevant steps in the Procedure. The use of headings or footnotes, as appropriate, to reduce the number of columns or amount of repetitive information in each column of Table 1 is encouraged.

Table title-column headings:

- The title of the table is typically presented as follows:
Table 1. Summary of results of safety evaluations of xxxxx^a.

The footnote in the title should indicate steps 1 and 2, if necessary:
(a) *Step 1:* All of the agents in the group are in structural class xx (Cramer *et al.*, 1978). If all of the members in the group of flavouring agents are not in the same structural class, there is no need to indicate the structure class in the footnote; in this case the flavouring agents should be grouped by structural class within the table.
(b) *Step 2:* All of the agents in this group can be predicted to be metabolized to innocuous products. (If a simple statement cannot be made, see column 4 below.)
- Column 1 - Title "Flavouring agent"
A previous ADI that is maintained for a member of the group should be footnoted on the name of the flavouring agent in Column 1.
- Column 2 – Title "No."
This refers to the "JECFA number" that is assigned to each flavouring agent.
- Column 3 – Title "CAS Number and Structure"
CAS numbers and chemical structures should be included in the table, either in the same column or in separate columns. If the author has difficulty incorporating structures into the table, a separate figure containing the structures should be included, and they will be incorporated into the table by the Secretariat after the meeting.
- Column 4 – Step 2 - Title "Predicted to be metabolized to innocuous products?" - Yes/No, if this column is needed.
- Column 5 – Step A3/B3– Title "Does intake exceed the threshold for human intake?" – Yes/No; include under this daily per capita intake in Europe and the USA – use ND for "no intake data reported. A footnote to the column should be included that provides the human intake threshold(s) for the structural class(es) relevant to the table.
- Column 6 – Step A4 – Title "Is the flavouring agent or are its metabolites endogenous?" - Yes/No, or NR for "not required".
- Column 7 – Step A5/B4 - Title "Adequate margin of safety for the flavouring agent or related substance?" - Yes/No, and give the NOEL and safety margin.
- Column 8 – Title "Comments"- include pertinent comments, if this column is needed – If appropriate, use Note 1, 2, 3, etc., defined in the footnotes to the table, in each column to avoid lengthy tables with repetitive comments.
- Column 9 – Title "Conclusion based on current intake" – No safety concern/other conclusion

Notes at the bottom of the table

Provide an explanation of abbreviations.

Provide information on Step 1 (if required here) and Step 2.

Step 1: All of the agents in the group are in structural class xx (cite Cramer *et al.*, 1978); give the human intake threshold. If all of the members of the group of flavouring agents are not in the same structural class, then group them by structural class within Table 1.

Step 2: All of the flavouring agents in this group can be predicted to be metabolized to innocuous products. If they are not all the same, Column 4 should be used.

The thresholds for human intake for class(es) I, II, and/or III are xxx

Appendix 1

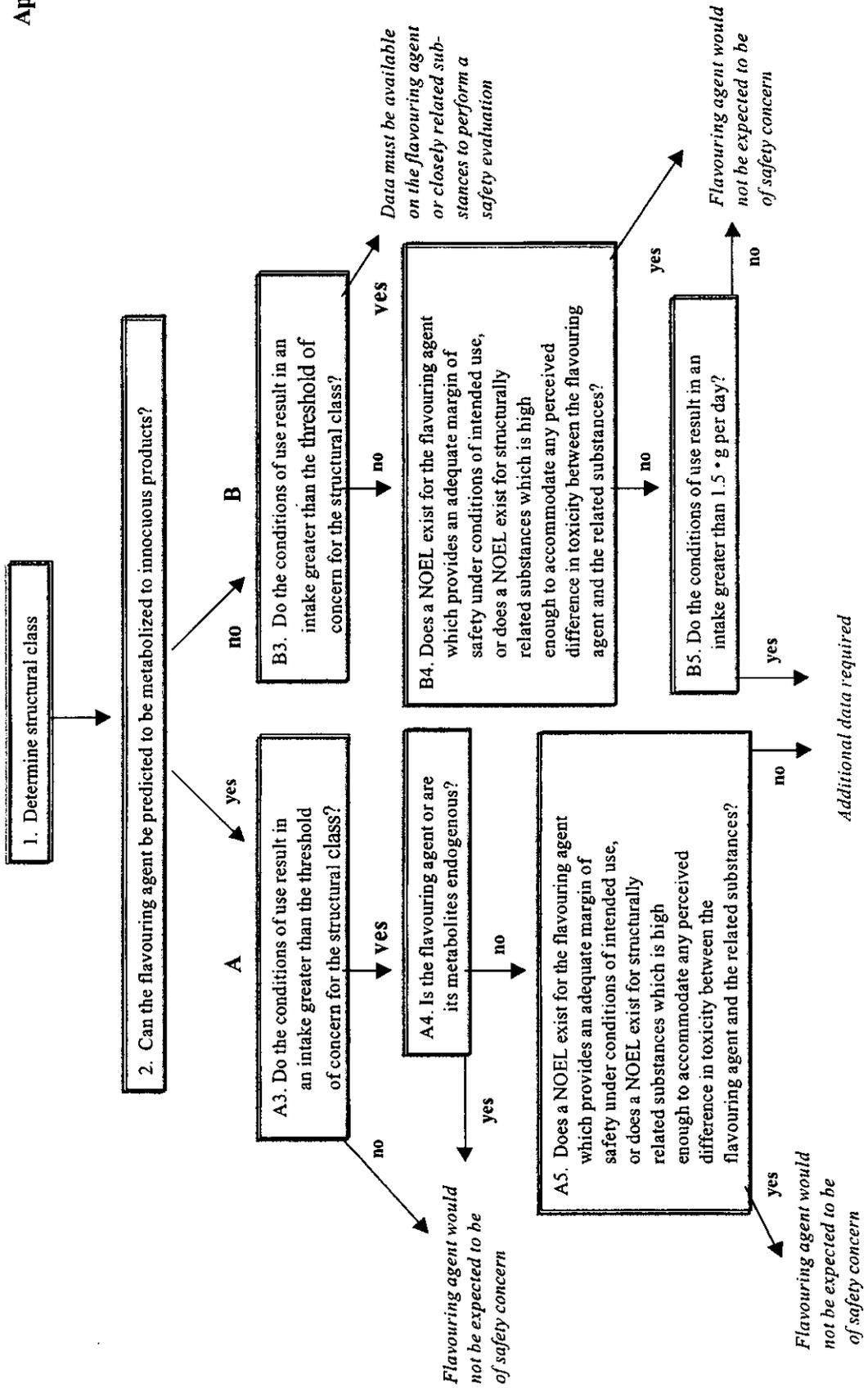
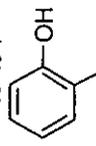
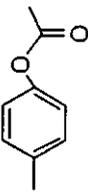
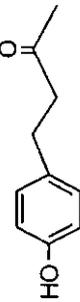
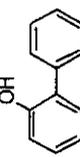


Table 1. Summary of results of safety evaluations of phenol derivatives used as flavouring agents^a

Flavouring agent	No.	CAS Number and structure	Step A3 ^b Does intake exceed the threshold for human intake?	Step A4 Is the flavouring agent or are its metabolites endogenous?	Step A5 Adequate margin of safety for the flavouring agent or related substance?	Comments	Conclusion based on current intake
Structural class I							
o-Cresol	691	95-48-7 	No Europe: 290 USA: 0.1	NR	NR	See note 1.	No safety concern
p-Tolyl acetate	699	140-39-6 	No Europe: ND USA: 40	NR	NR	See note 2.	No safety concern
4-(p-Hydroxyphenyl)-2-butanone	728	5471-51-2 	Yes Europe: 2800 USA: 3800	No	Yes; the NOEL of 280 mg/kg bw per day in a 13-week study in rats given multiple doses is >1000 times the daily intake of 4-(p-hydroxyphenyl)-2-butanone when used as a flavouring agent.	See note 1.	No safety concern
Structural class III							
2-Phenylphenol ^c	735	90-43-7 	No Europe: 0.01 USA: 0.01	NR	NR	See note 1.	No safety concern

CAS: Chemical Abstracts Service; ND: No intake data reported; NR: Not required for evaluation because consumption of the substance was determined to be of no safety concern at Step A3 of the Procedure.

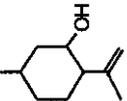
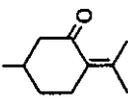
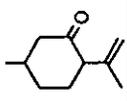
^aStep 2: All of the flavouring agents in this group are expected to be metabolised to innocuous products.

^bThe thresholds for human intake for classes I and III are 1800 µg/day and 90 µg/day, respectively. All intake values are expressed in µg/day.

^cAn ADI of 0-0.4 mg/kg bw was established for 2-phenylphenol and its sodium salt by the 1999 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPPR).
Notes to Table 1:

1. Detoxication of phenol primarily involves conjugation of the hydroxyl group with sulfate and glucuronic acid.
2. Phenyl acetate undergoes rapid hydrolysis followed by conjugation with sulfate and glucuronic acid.

Table 2. Summary of the results of safety evaluations of pulegone and related flavouring agents^a

Flavouring agent	No.	CAS No. and structure	Step B3 ^b Does intake exceed the threshold for human intake?	Step B4 Adequate NOEL for flavouring agent or related substance?	Conclusion based on current intake
Structural class I					
Isopulegol	755	89-79-2 	No Europe: 6 USA: 7	Yes The NOEL of 0.44 mg/kg bw per day for pulegone in a 90-day study is >1000 times the estimated daily intake of isopulegol when used as a flavouring agent.	No safety concern
Structural class II					
Pulegone	753	89-82-7 	No Europe: 2 USA: 2	Yes The NOEL of 0.44 mg/kg bw per day in a 90-day study is >10 000 times the estimated daily intake of pulegone when used as a flavouring agent.	No safety concern
Isopulegone	754	29606-79-9 	No Europe: 1 USA: 0.01	Yes The NOEL of 0.44 mg/kg bw per day for pulegone in a 90-day study is >10 000 times the estimated daily intake of isopulegone when used as a flavouring agent.	No safety concern

CAS: Chemical Abstracts Service

^aStep 2: None of the flavouring agents in this group is expected to be metabolized to innocuous products.^bThe thresholds for human intake for classes I and II are 1800 µg per day and 540 µg per day, respectively. All intake values are expressed in µg per day.

仮訳

香料化合物用のワーキングペーパー（モノグラフ）の様式
2000年12月

Working paper (monograph) format for flavouring agents
December 2000

香料化合物用のワーキングペーパー（モノグラフ）の様式

2000年12月

このガイドラインは FAO/WHO 合同食品添加物品専門家委員会（JECFA）の香料化合物 flavouring agents の安全性評価手順（Appendix 1）に用意されるワーキングペーパーの書式について述べたものである。このガイドラインは安全性判定報告に一貫性を確保しようとするものである。ただし、執筆者は各グループの香料物質の評価にこのガイドラインを適用するかどうかを判断すべきである。

一般的知識

香料化合物用のワーキングペーパーは4つの Section セクション、即ち、「報告項目」（Section 1）、関連背景情報（Section 2）、文献リスト（Section 3）及び図表リスト（Section 4）から構成されている。

Section 1 は「報告項目」に関する最初の草案として会議で使用されるために作成される。会議後に公表されるモノグラフは、適切な参照事項を引用し、承認された報告事項（Section 1）と、会議の推奨に基づき修正された Section 2 及び Section 3 からなる。Section 4 は、事務局や編集委員がワーキングペーパーを追跡できるように図や表をリストしたもので、電子媒体によりたくさんのファイルに取込まれる。

香料化合物用ワーキングペーパーの構成概要は以下の通りである。概要が記された後、各 Section 作成に該当する特定の情報が繰り返される。個別の表題に対する情報が全く無い場合は、情報が全くないことを表題に注釈記号を付して示す。

表1は、JECFA の評価手順の適用と当該グループに属する各香料化合物に関する安全性の判定を概説していることから、ワーキングペーパーの重要な部分である。評価手順の A 側（Appendix 2）及び B 側（Appendix 3）を活用して評価した香料化合物の例を Appendix としてここに添付した。

表には「報告項目」を伴わねばならないが、その作成手引きはこのガイドラインに取り入れられている。執筆者は、ワーキングペーパー作成の手本ともなるので、香料化合物のグループに関する最近の報告とモノグラフを参照することを薦める。もしそれらの書類が簡単に手に入らない場合は WHO 事務局に依頼されたい。ワーキングペーパー作成においては、国はアルファベット順に記載することが慣例となっている。摂取量推定又は安全性マージンの記述では、欧州は米国の前に記載すること。フレーバーは flavouring substances フレーバリング物質ではなく、“flavouring agents ”とするのも慣例である。

目 次

1. JECFAによる香料化合物のグループ評価（「報告項目」）
 - 1.1 はじめに
 - 1.2 *per capita*（一人当たり）一日推定摂取量
 - 1.3 吸収、分布、代謝、及び排泄
 - 1.4 香料化合物の安全性評価手順の適用（表1）
 - 1.5 香料化合物として使用した複合摂取量の検討
 - 1.6 結論
2. 関連背景情報
 - 2.1 説明
 - 2.2 摂取量データ（表2）
 - 2.3 生物学的データ
 - 2.3.1 生化学的データ
 - 2.3.1.1 吸収、分布及び排泄（必要に応じ、表を採用）
 - 2.3.1.2 代謝（必要に応じ、図及び表を採用）
 - 2.3.2 毒性学試験
 - 2.3.2.1 急性毒性
 - 2.3.2.2 短期毒性試験（必要に応じ、表を採用）
 - 2.3.2.3 長期毒性試験及び発ガン性試験（必要に応じ、表を採用）
 - 2.3.2.4 遺伝毒性（必要に応じ、表を採用）
 - 2.3.2.5 その他関連試験（必要に応じ、表を採用）
3. 引用文献
4. 図表リスト