

**サッカリンカルシウムに係る食品健康影響評価に関する  
審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年7月14日～平成23年8月12日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 御意見・情報の概要及び添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>不純物 1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン (BIT) の遺伝毒性に関して、より明確な説明が必要と考えます。</p> <p>サッカリンに遺伝毒性発がん性が疑われる物質が不純物として含まれる場合、先般公表された貴委員会の「添加物評価指針<sup>1)</sup>」に基づけば、その発がんリスクの見積もりが必要となります。また、リスク管理機関においては、規格を設定するなどして、当該不純物の含量を規制することも必要になると考えられます。</p> <p>他の不純物同様、BIT についても複数の遺伝毒性試験が実施されていますが（評価書案 37-39 頁、別紙 2 の表 147-148 頁）、DNA 修復試験では陽性が 1 例、陰性が 1 例、<i>in vivo</i> UDS 試験は陰性、コメント試験は陽性、前進突然変異試験は陰性、染色体異常試験が陽性、<i>in vivo</i> 骨髄小核試験が陰性というように、相反する結果が紹介されています。また、復帰突然変異試験については、陰性の結果が 2 例あるものの、試験菌に対する毒性のため、BIT の復帰突然変異試験は低用量域のみでしか実施できず、変異原性を評価できないとされています。しかしながら、「遺伝毒性のまとめ」（42 頁）には、「…BIT 及び MA に、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものとする。」と記載されているだけです。</p> <p>BIT については、上記のような相反する結果や、評価し難い復帰突然変異試験結果などを、貴委員会がどのように検討して「特段問題となる遺伝毒性はない」との結論を導いたのかを分かりやすく明示すべきであると考えます。</p>	<p>BITの遺伝毒性については、DNA損傷を指標とする試験の一部(DNA修復試験及びコメント試験)で陽性の結果が報告されていましたが、ほ乳類培養細胞を用いた試験を含む各般の試験で遺伝子突然変異誘発性は認められておらず、また、<i>in vitro</i>の染色体異常試験では最高濃度群のみに染色体異常の誘発が認められたと報告されていますが、<i>in vivo</i>の小核試験において染色体異常誘発性が再現されておりません。以上より、本専門調査会としては、BITには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価しました。</p> <p>復帰突然変異試験結果については、Rigginらの報告によれば、BITについて0.1 mg/plateで細胞毒性が見られたとされており、この用量においても変異原性は確認されなかったとされており、Zaniらの報告によれば、BITについて最高用量0.5 mg/plateまでの試験が行われており、細胞毒性がみられたとの記載はありませんでしたが、陰性であったとされており、SCCNFP (2004) の報告書によれば、BITについて最高用量0.175～0.180 mg/plateまでの試験が行われており、5.0 mg/plateまで行われた予備試験において、0.160 mg/plateまでの用量では復帰変異体の平均個数が減少したとされており、また、対照群と比較が可能な用量は0.010～0.020 mg/plateまでとされていることから、それ以上の用量においては細胞毒性が確認されたと考えられます。「添加物に関する食品健康影響評価指針」においては、微生物を用いる復帰突然変異試験について、予備試験により明らかな抗菌性を示す用量を最高用量とすることとしていることから、添加物専門調査会としては、上記の三つの報告における試験の用量を適切と判断し、このことからBITに復帰突然変</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
		<p>異誘発性は認められないと評価しました。このことも含めて、BITには生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないと評価したものです。</p> <p>評価書には、本回答の要点となる事項は記載されておりますが、本回答は、評価書と同様に、食品安全委員会のホームページ（<a href="http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/index.html">http://www.fsc.go.jp/iken-bosyu/index.html</a>）に掲載して明示いたします。</p>
2	<p>サッカリン及びその不純物の発生毒性試験に関して、より明確な説明が必要と考えます。</p> <p>Lederer (1977) のラット発生毒性試験（評価書案 95-96、103、104 頁）に関して、評価書案では以下のように紹介されています。</p> <p>① Maumee 法 (M 法) および Ramsen-Fahlberg 法 (RF 法) で製造されたサッカリンを妊娠ラットに混餌投与した試験では、0.3% 以上の RF 法サッカリン投与群で胚吸収の増加が認められた (95-96 頁)。</p> <p>② 妊娠ラットに対する不純物 <math>\sigma</math> スルファモイル安息香酸 (OSBA) の混餌投与 (0.1%) (103 頁) や、カルボキシベンゼンスルホン酸 (CBSA) 及びカルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム (CSBA-NH<sub>4</sub>) (0.1%) (104 頁) でも胚吸収率の増加が認められた。</p> <p>これらの結果について、貴委員会は、同時に確認された水晶体の形態学的変化については「組織学的検査上のアーチファクトである可能性を排除できない」と評価していますが、胚吸収の増加原因には何もふれられていません。上記の胚吸収の増加が毒性学的に意味のある影響であれば、サッカリン及びその不純物の NOAEL (無毒性量) や ADI (一日摂取許容量) の値も変わる可能性がありますので、この点について説明が必要と考えます。</p> <p style="text-align: right;">以上</p> <p>参考文献 1) 食品安全委員会 (2010) 添加物に関する食品健康影響評価指針 <a href="http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf">http://www.fsc.go.jp/senmon/tenkabutu/tenkabutu-hyouka-shishin.pdf</a></p>	<p>御指摘の Lederer (1977) の報告については、水晶体等の形態学的変化を認めたとしている点について組織学検査上のアーチファクトである可能性を排除することができないことに加え、RF法で製造されたサッカリン、OSBA、CSBA、CSBA-NH<sub>4</sub> の投与群において胚/胎児への影響について標準的方法によって検討されていないことから、信頼性が十分に担保されていないものと判断しました。</p> <p>なお、胚/胎児への影響については、出生前 (妊娠20日) にと殺・開腹を行って検査及び胎児数を計測することが標準的方法とされています。一方、Lederer (1977) の報告での方法は、妊娠9日に開腹して、着床数を測定し、縫合後、投与を継続し、妊娠20日にと殺して胚/胎児への影響を調べることによって、吸収胚数を算出したとされています。しかしながら、この方法では、胚吸収率を正確に算出することが出来ない可能性を否定できないほか、妊娠9日の開腹による胚/胎児の発生に及ぼす影響を排除できないと考えられました。</p>