

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 94 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 4 月 26 日（火） 14：00～16：54

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) サッカリンカルシウムに係る食品健康影響評価について
- (2) アンモニウムイソバレレートに係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石塚専門委員、伊藤専門委員、井上専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、久保田専門委員、塚本専門委員、中江専門委員、林専門委員、
三森専門委員、森田専門委員、山添専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員

(専門参考人)

福島専門参考人

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調査官、角井課長補佐、
中矢係長、伊藤係員、藤田技術参与

5. 配布資料

- 資料 1-1 サッカリンカルシウムについての補足資料提出依頼に関する調査報告書
- 資料 1-2 添加物評価書 サッカリンカルシウム（案）
- 資料 1-3 追加関連論文（サッカリンカルシウム）（その 2）

資料 2-1 アンモニウムイソバレレート の概要

資料 2-2 添加物評価書 アンモニウムイソバレレート (案)

参考資料 3-1 Statement of EFSA. on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners. EFSA Journal 2011; 9(2): 2089

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 94 回添加物専門調査会を開催いたします。

先生方には御多忙中にもかかわらず、御出席いただきましてありがとうございます。1 か月飛んだだけですけれども、随分長いこと、間があいたような気がいたします。

本日は 14 名の専門委員に御出席いただいております。また、本日は専門参考人といたしまして、日本バイオアッセイ研究センター所長の福島昭治先生に御出席いただいております。頭金専門委員は御都合により欠席との連絡をいただいております。また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席でございます。

それでは、お手元に第 94 回添加物専門調査会議事次第を配布しておりますのでごらんください。

では、審議に入ります前に事務局より資料の確認をお願いいたします。

○角井課長補佐 資料の御確認をお願いいたします。

お手元の議事次第に座席表と専門委員名簿がついております。議事次第の「4.」に配布資料の一覧がございまして、御参照いただければと思います。資料 1-1「サッカリンカルシウムについての補足資料提出依頼に関する調査報告書」、資料 1-2「添加物評価書 サッカリンカルシウム (案)」、資料 1-3「追加関連論文 (サッカリンカルシウム) (その 2)」、資料 2-1 が「アンモニウムイソバレレートの概要」、資料 2-2 が「添加物評価書 アンモニウムイソバレレート (案)」、最後に参考資料 3-1 で EFSA のステートメントでございます。資料の過不足等がございましたら、随時、事務局のほうに御指示をいただければと思います。

なお、傍聴の方に申し上げますけれども、以上申し上げました資料及び参考資料以外で専門委員等のお手元にあるものにつきましては、大部になりますこと等から、傍聴の方にはお配りしておりません。調査審議中に引用されたもので公表のものにつきましては、専門調査会終了後、事務局で閲覧できるようにしておりますので、傍聴者の中で必要とされ

る方は、この会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、早速ですけれども、議事（1）に入ります。議事（1）「サッカリンカルシウムに係る食品健康影響評価について」でございます。

本件は、この審議のために前回の審議の際、前回といたしましても 2007 年 10 月になりますので、3 年半ぐらいになりますか、前になると思うのですけれども、その当時の本専門調査会の座長をされておまして、また、サッカリン類については多くの業績のある福島先生に本日は参考人としてお越しいただいております。福島先生、よろしく願いいたします。

審議に入ります前に、提出されている資料として利用されたものの作成に協力した方として、私、今井田自身のほかに梅村専門委員、それから林専門委員が該当していることを報告いたします。それから、江馬専門委員におかれましては、以前に所属されておりました国立医薬品食品衛生研究所からの委託研究報告が提出されているということを報告いたします。サッカリン類に関しましては多くの長い経緯もありますので、ほかの先生方もサッカリン類に関しまして関与されている方もおられるかもしれません。ひょっとして落ちているといけませんので確認させていただきますが、大丈夫ですね。ないようです。

それでは、私、座長といたしましてそれぞれの専門委員、梅村専門委員、林専門委員、江馬専門委員には、該当の資料について発言していただくことが必要であると考えますので、本専門調査会といたしましてもそのように考えるということでよろしいでしょうか。

（「はい」との声あり。）

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

そして、これは私自身のことになるのですけれども、私自身も関与しているわけですが、該当の資料について発言してもよろしいでしょうか。

（「はい」との声あり。）

ありがとうございます。専門調査会として許可を得たものと判断させていただきます。

それから、福島先生もちろん該当するわけですが、もとより該当の資料を含めて広く御発言いただくということでお越しいただいておりますので、御発言のほうをよろしく願いいたします。ちなみに、林専門委員と、それから福島先生におかれましては、本評価書（案）で広く引用されております IARC のモノグラフの作成にかかわったワーキンググループのメンバーであったということもお知らせしておきます。

それでは、具体的な審議に入ります。

事務局のほうからの説明をよろしくお願いいたします。

○角井課長補佐 それでは、少し御紹介がありましたけれども、サッカリンカルシウム、前回審議からちょっと日にちがあいてございます。

資料 1-2 の評価書（案）ですけれども、こちらの 4 ページをごらんいただきますと、これまで都合 3 回、専門調査会で御審議をいただいております。2007 年 8 月、9 月、10 月でございます。実質、御審議いただきましたのはそのうちの 9 月と 10 月でございます。そこから約 3 年半が経過しておりますので、調査審議の経緯とそのときの御指示等に対する対応状況というものを、一応、先生方のほうには御手持参考資料 1-1 ということで、メモを御用意させていただいておりますけれども、そちらをもとに経緯をざっと御説明させていただきたいと思っております。

まず、2007 年 9 月、第 48 回専門調査会におきまして御審議をいただいております。このときは、体内動態と、それから毒性の一部まで見ていただいているという状況でございます。ごらんいただきますと、この 1 ページから 2 ページ、3 ページまでにかけては、御指示、御指摘を縷々いただいておりますが、一応、それに対して対応した、又は具体的に書きぶりをこうしたらいいのではないかというような御指摘もありましたけれども、内容によりましては、原著文献をそのまま引用するという最近の評価書のスタイルで対応させていただいているものもございます。基本的には一通り対応させていただいているところでございます。

このうち、1 ページの下から 3 つ目の黒丸、「排泄」の項の 3 番目の丸ですけれども、ちょっと個別具体的な話ですけれども、体内動態の議論の際にサッカリンは血漿たん白と結合するために糸球体ろ過は重要な機構とは考えられていないという、こういうくだりがあったのですけれども、普通はたん白結合率がこの文脈において高いという場合には 95%以上ぐらいのことをいうと、70~80%では糸球体ろ過も受ける化合物であると思う、といったような御指摘もございました。後ほど評価書（案）につきましては説明申し上げますけれども、そちらのほうで該当部分にアミかけをさせていただいておりますけれども、そこにつきましては専門調査会としての御判断を入れるかどうか、後ほど御検討いただければと思います。

それから、もう 1 点……

○今井田座長 ちょっとすみません、今、資料のどこをやっているのかがわからない先生方が多いようですが、もう一度、どの資料かを説明してください。

○角井課長補佐 すみません。第 94 回添加物専門調査会、御手持参考資料 1-1 というのが。封筒の中に入れているようです。申しわけございません。

○今井田座長 先生方、封筒の中の資料をごらんください。

○角井課長補佐 よろしいでしょうか。大丈夫でしょうか。

すみません、ではもう一度繰り返しますけれども、こちらの 1 ページの黒丸、下から 3 つ目ですけれども、体内動態のところでは糸球体ろ過についての原著でのいい方につきまして疑問があるというような御指摘もありまして、この部分につきまして、後ほど評価書（案）の説明の際に、該当箇所にはアミかけをしておりますけれども、敷衍させていただきまして、後ほど専門調査会として判断の文章を加えるかどうかを御議論いただければと思っております。

それから、2 ページのほうでございますけれども、黒丸の 2 つ目、個別の代謝例というところにありますけれども、ちょっと長い項目ですけれども、こちらでこの際、Lethco & Wallace (1975) の文献におきまして「OSBA」と書いておりますけれども、オルトスルファモイル安息香酸という物質が、サッカリンを投与された動物から、非常にわずかでありますが出てきているということです。「OTSA」とか「PTSA」と書いてありますけれども、オルトトルエンスルホンアミドとかパラトルエンスルホンアミドといった有名なサッカリンの不純物がございまして、そういったもののほかに、こういった OSBA であるとか、あるいはこの文献でベンゼンスルホンアミドというものも指摘されておりますけれども、そういったもののほかに不純物等々があるのであれば、広く文献調査をお願いしたいというような御指摘がありまして、今回、回答に 3 年半の時間を要することになった補足資料要求が出たきっかけになっているところでございます。

9 月の御審議につきましては、概要は以上でございます。

それから、3 ページの下の方に、その次の 10 月の審議の概要を記載させていただいております。こちらの回で、「ヒトにおける知見」まで評価書（案）を総ざらいしていただいている状況でございます。同様に個別具体的な御指摘、御指示につきましては、対応するか、又は原著論文をそのまま引用するという最近の形で、今回の評価書（案）を用意させていただいているところでございますが、幾つか個別具体的な点につきまして状況を御説明申し上げます。

まず、4 ページの黒丸、2 番目ですけれども、インドールの代謝物の話がございました。これが以前は「一般薬理」という項目の中に入っていたのですけれども、これではちょっとわかりにくいという御指摘がありましたので、今回の評価書（案）では、「反復投与毒

性及び発がん性」の中に「トリプトファン蓄積～インドール類過剰排泄」という項目を一つ立ててございます。

それから、その2つ下、4ページの下から2つ目の黒丸ですけれども、遺伝毒性に関して、古い試験が多く、エンドポイントで一度並べ直すように事務局のほうに指示をしていただいたようですけれども、もう少しデータ一つ一つを精査したいと。古い時代の試験で現行からは考えられないような高用量まで行われていて、被験物質による影響ではないようなものも含まれていると。見直し、精査をして、最終的結論文書にしたいというような御指摘もございました。これにつきましても、一応、こちらの事務局のほうで見られる限りでまとめ文を考えさせていただきました。後ほど評価書（案）の「遺伝毒性」の項の一番最後にまとめ文の素案を用意させていただいておりますので、御審議いただければと思っております。

それから、5ページの上から2つ目の黒丸ですけれども、古くて分量の多いデータということで、サッカリンにつきましては70年代、80年代、90年代、精力的に調査研究がなされておりました、非常に膨大な報告データがあるところでございます。この点につきまして、量的な問題だとしても基本的にデータがある以上は、それを踏まえてディスカッションし、考察をつくって結論を出すようにしたほうがよいというような御指摘もいただいております。今般、評価書（案）の全体を見直しまして、特にIARCのモノグラフ、それからJECFAのモノグラフに引用されているようなものは可能な限り拾わせていただきまして、評価書（案）をつくり直させていただいております。

それから、その2つ下の丸ですが、5ページの下から4番目の丸、「一般薬理」という項目のタイトルというところですが、「一般薬理」という項目でいろいろ、特に体内の酵素の活性等に対する影響といったようなものが内容として入っておりました。それから、先ほど御紹介しましたインドールの話もその中に入っていたのですけれども、この項目のタイトルをちょっと見直しまして、海外の評価書等ではBiochemistryの知見というのはよく出てくるものですから、「その他の生化学的知見」という項目を立てて「動態」の後に設けることとして、今回の評価書（案）を用意させていただいております。

それから、6ページのほうにまいりますけれども、下の2つでございます。少し重複しますけれども、まず、不純物につきましては、一応今までサッカリンの不純物のヒトへの影響はないということになっているけれども、一応、念のために不純物について調べてこうと、こういうことにしたいという御指摘があり、不純物の検索という宿題が残ったということ、それから遺伝毒性で先生にもう一度、検討していただくということとされまし

たので、必要とされた追加事項が得られた段階で、再度、審議するというところで終わりました。その後、2007年10月末に補足資料要求が食品安全委員会から厚生労働省に対し出されまして、結果、現在に至っているという状況でございます。

先生、続けましょうか。

○今井田座長 ちょっと待っていただけますか。

前回の専門委員会が2007年10月ということもありまして、そのときも専門委員だった先生もおられますけれども、そのときにまだ専門委員ではなかった先生、新しく専門委員になっていただいた先生方もおられますので、今までのところでもし追加の意見等があったらお願いしたいのですけれども。福島先生、早速ですけれども、今のところの説明で何か追加の御発言等はありませんでしょうか。

○福島専門参考人 いや、今のところ特別にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、ほかの方、何か今のところで御質問はございますか。よろしいですか。

では、引き続き事務局の方から説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 それでは、補足資料要求に対する厚生労働省の報告が来ましたので、まずはそれにつきまして概要を説明させていただきます。

資料1-1をお出しいただければと思います。こちらにつきまして、4月20日付で厚生労働省から報告がきております。

もとの補足資料要求の文書が資料の通し番号で66ページから67ページに別添4ということでつけてございますけれども、平成19年10月31日付でこのような先ほど御紹介した御審議を踏まえて、補足資料要求が出されております。

具体的には67ページのほうをごらんいただきたいのですけれども、まず、補足資料要求の事項1としまして、サッカリン及びその塩類に含有する代謝物または不純物とされている、オルトスルファモイル安息香酸、カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム、ベンゼンスルホンアミド、BIT、オルトトルエンスルホンアミド、パラトルエンスルホンアミドの毒性に関する情報を収集・整理し、再度、サッカリンカルシウムの安全性について考察すること。それから要求事項2、サッカリン及びその塩類の安全性の観点から、上記1に掲げる物質以外に、代謝物または不純物に関し新たな知見の報告がないか確認した上で、再度、サッカリンカルシウムの安全性について考察すること。要求事項3、上記1、2に関連し、評価に有益な資料があれば、併せて提供すること、という連絡をさせていただきます。

今般、出てきました報告書はちょっと内容が厚いものですから、かいつまんで御説明させていただきますけれども、まず、通し番号の 7 ページ、右下の数字が 7 と書いてあるところをめくっていただければと思うのですが、「Ⅱ. 補足資料要求に対する調査結果」の「1.」に、要求事項 1、2 についての回答がございます。

まず、1 パラ目、2 パラ目でございますけれども、1 パラ目の中の 7 行目以降ですけれども、ベンゼンスルホンアミドというものが、今御説明しました補足資料要求の中に具体的に名前を明示して出されていたわけですけれども、このベンゼンスルホンアミドにつきましては Lethco らの文献 1 報がありまして、この方々の指摘が今回の補足資料要求でベンゼンスルホンアミドを明示した経緯になっているのですけれども、この方々はサッカリンの代謝過程における脱炭酸による微量生成物として、このベンゼンスルホンアミドを推察しているのですけれども、この物質の同定はされていないと。その後、本物質について、サッカリンの代謝物として取り上げられたという報告は見当たらず、それから、JECFA 等の国際機関においても言及はされていないということで、厚生労働省としては、ベンゼンスルホンアミドについては調査対象から除外し、要求に掲げられた 6 物質のうちの 5 物質について調査を行ったということでございます。

それから、明示した 6 物質のほかに、14 行目以降でございますけれども、サッカリンは Remsen 法、Maumee 法と、大きく 2 つの製造法で製造されるとされておりますけれども、まず、Remsen 法による製造の際の不純物としてパラスルファモイル安息香酸、それから Maumee 法による製造の際の不純物として *N*-メチルサッカリン、アントラニル酸メチル、それからアミノサッカリン、こういったものについて対象に加えたということでございます。

20 行目以降でございますけれども、上記以外にも類縁の不純物が、文献上報告されておりますが、JECFA による最終評価（1993 年）よりも数年以上前に報告されたものであると。それから、IARC のモノグラフが 1980 年と 1999 年の 2 回出ているのですけれども、1980 年の際には発がん機構についての説明がまだそれほどなされていなかったというところで不純物について当時は詳細に記載しておりましたけれども、1999 年の新しい IARC のモノグラフにおきましては、このうちのオルトトルエンスルホンアミドについては詳しくに記載しておりますけれども、それ以外の不純物は種類を羅列するにとどまっているという状況ということでございまして、結論として厚生労働省としては、29 行目以降にありますオルトスルファモイル安息香酸、パラスルファモイル安息香酸、オルトカルボキシベンゼンスルホン酸及び同アンモニウム、BIT、オルトトルエンスルホンアミ

ド、パラトルエンスルホンアミド、*N*-メチルサッカリン、8 ページへまいります、アントラニル酸メチル、アミノサッカリンの 9 物質群について対象とするという回答でございます。

調査結果の内容につきましては、毒性試験結果等々をつけてきていただいておりますけれども、基本的にはこれをベースに評価書（案）のほうに既に反映しておりますので、内容につきましては後ほど評価書（案）の説明でかえさせていただければというふうに思っております。

それから、通し番号の 17 のほうをごらんいただきたいのですが、要求事項 3 についてですが、その他関連する資料ということで、15 ページの 24 行目以降にございますように、厚生労働科学研究で生産量ベースの摂取量の推定が行われておりまして、最新のものが平成 20 年 3 月に公表されておりますので、これをつけたということと、あと欧州委員会指令のほうでサッカリン類の規格を定めておりますが、古い指令が廃棄されまして、新しい指令で今までの規格がそのまま置きかわっているということでございますので、新しい指令を新たに補足文献としてつけていただいております。それから、IARC モノグラフで引用されている Lederer ほか関係者の生殖発生毒性に関する 4 報を一部和訳とともに添付しますということでございました。これらにつきましても、後ほど評価書（案）のほうに反映しますので、内容の説明は省略をさせていただければと思っております。

以上、補足資料要求に対する当座の回答状況でございますが、簡単ですが、以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっとそこで止めていただいて、今までのところでまず御質問、追加発言等はございませんでしょうか。サッカリンのことで、前回の補足資料のキーワードといたしますか、追加資料としてのキーワードとしては、サッカリンから出る代謝物ですとか、それから不純物等に関する追加資料、それが要求で出されたということでございます。今までのところでよろしいですか。

それでは、ないようですので、それでは引き続き説明でよろしいですか。お願いします。

○角井課長補佐 ありがとうございます。

それでは、次に第 94 回添加物専門調査会、御手持参考資料 1-2 というものが多分、同様に封筒に入れていたのではないかと思いますけれども、A4 の 2 枚で御用意させていただいてございます。

こちらに、僭越ながら、本日の調査審議として非常に大部なものですから、すべてとい

うのはまず無理かと思しますので、本日ここまで御審議をお願いできればというふうに考えているところでございます。

この 1 ページの I 番、全体についてというところにありますけれども、本日におきましては、①から④番につきまして、すなわち、今、申し上げましたけれども、補足資料要求についての回答が十分であるかどうか、それから 2 番目としまして不純物についての評価書（案）追記方法の御確認、3 番目としまして試験成績があればなるべく捨の方針での各種知見の追加整理の御確認、その中に一部含まれますけれども、4 点目としまして特に遺伝毒性全体のまとめの修正案の御確認。このうち 2 番にありますけれども、③につきましては、時間の都合上、本日は「体内動態」、「その他の生化学的知見」、「遺伝毒性」、「急性毒性」まで改めてお目通しをいただきまして、「反復投与毒性及び発がん性」の取りまとめの方針まで、可能な範囲で御審議をいただければというふうに事務局担当としては思っておりますけれども、このような進め方でよろしいかどうか後ほど先生方のほうで御議論いただいて、お進めいただければというふうに思っております。

それから、資料 1-3 でございますけれども、資料 1-2 の評価書（案）の概要説明に入らせていただきます前に、まとめるに当たりまして評価要請者、厚労省のほうから出されている資料を縷々引用しておりますけれども、特に IARC モノグラフが出された 1999 年以降を中心に、こちらの食品安全委員会の事務局担当のほうで検索をかけましたところ、関連すると思われる文献が 9 報ほど出てきておりますので、こちらを追加させていただくということで、一覧を御用意させていただいております。

それではこれらを踏まえまして、資料 1-2 の評価書（案）のほう、ちょっと量が多いですけれども、区切りながら概要説明させていただければと思います。

まず、7 ページのほうをごらんいただければと思います。評価対象品目の概要でございます。ここも一度、通していただいているのですがけれども、今回の補足資料報告等を踏まえまして、追記等させていただいております。それから、一部、厚労省等に確認して修正等したところがございまして、まず、7 ページの「2.」、「3.」、「4.」、「主成分の名称」、「化学式」、「式量」とありますけれども、主成分が以前の評価書（案）では水和物のほかに無水物も列挙されておりましたけれども、JECFA の規格等々を見ますと主成分は $3\frac{1}{2}$ 水和物であるということで厚生労働省に最終確認をしてもらい、サッカリンカルシウム $3\frac{1}{2}$ 水和物が主成分であると正式連絡がありました。英名につきましては「Saccharin calcium hemiheptahydrate」である、ということでございまして、それを踏まえて、そのままここに修正記載させていただいております。

それから、基本的にはサッカリンの分子 2 つに対しまして、7 つの水分子がくっついて
いるという状況でございますが、 $3\frac{1}{2}$ 水和物という表記にいたします関係上、「3. 」、
「4. 」にありますとおり、「化学式」、その化学式に相当する量として、分子量ではな
くて「式量」が 467.48 というふうにさせていただいております。

それから、7 ページの 26 行目から 35 行目にかけて、不純物についての説明を追
記させていただいております。ここに書いてありますのは、補足資料で報告のあったも
ののとおりでございます。なお、この中で 33 行目から 35 行目にありますが、サッカリ
ンカルシウムの評価要請におきまして、評価要請者、厚労省のほうで成分規格案を定めて
いただいておりますけれども、その中でこの不純物のうち、純度試験の一項目として「オル
トトルエンスルホンアミドとして 25 ppm 以下」というような規定を案として立てられて
いる状況でございます。

8 ページのほうにまいりますけれども、その不純物の一覧表でございます。厚労省の報
告どおり、ベンゼンスルホンアミドは入れてございません。1 番から 9 番にかけて報告の
あった不純物（群）でございます。

まず、1 番目がオルトトルエンスルホンアミド、OTSA と書かせていただいております
が、これまでに最大 6,000 ppm サッカリン類に含まれているという報告があるという
ものでございます。我が国では、既に指定されております添加物「サッカリン」、それか
ら「サッカリンナトリウム」の成分規格で 25 ppm 以下と規定がございます。それから、
JECFA、米国規格では 25 ppm 以下、これはトルエンスルホンアミド類としてというこ
とでございます。それから、EU 規格では乾燥重量ベースで 10 ppm 以下という規定がご
ざいます。

2 番目のパラトルエンスルホンアミド、PTSA につきましては、実態としてサッカリン
類に OTSA の 2~3%相当量含有との報告があると。それから、米国では、先ほどと同じ
ですけれども、トルエンスルホンアミド類としてというところで、このパラトルエンスル
ホンアミドにつきましても規格がございます。EU 規格におきましても、パラトルエンス
ルホンアミドはオルトと同じでございますして 10 ppm 以下と規定がございます。

3 番目の OSBA、オルトスルファモイル安息香酸でございますが、まず、Remsen-
Fahlberg 法で製造されたサッカリン類には最大 181 ppm、それから Maumee 法で製造
されたサッカリン類につきましては、最大 41 ppm 含有したとの報告があるということ
でございます。

それから、そのパラ体でございますが、4 番目ですけれども、PSBA とありまして、こ

ちらは Remsen-Fahlberg 法で製造されたサッカリン類に最大 1,057 ppm、Maumee 法でのサッカリン類には痕跡量検出との報告があるということでございます。こちらは EU におきまして、乾燥重量ベースで 25 ppm 以下という成分規格の規定が設定されているところでございます。

5 番目の CBSA、それから CBSA のアンモニウムでございますけれども、こちらは Remsen-Fahlberg 法で製造されたサッカリン類、それから、Maumee 法で製造されたサッカリン類、ともに痕跡量の検出の報告があるとされております。

6 番目の BIT につきましては、EFSA のほうでサッカリン類に含有されているということが問題になりまして評価が行われております。2006 年の意見書におきましては、市販のサッカリン類に最大 800 ppm 含有との指摘がなされているところでございます。

7 番目の *N*-メチルサッカリン、NMS ですけれども、こちらは実態としてサッカリン類に 0.15 ppm 含有していたとされております。

8 番目のアントラニル酸メチル、Methyl anthranilate、MA ですけれども、サッカリン類に 0.05 ppm 含有していたとされております。

それから、最後に 9 番のアミノサッカリン類でございますけれども、5-アミノ、6-アミノ、7-アミノと CAS 番号を列挙しておりますけれども、サッカリンナトリウムの中に 5-アミノ体が 59~92 ppm、6-アミノ体が 40~60 ppm が含まれていたと。それから、7-アミノ体につきましては、存在するかないかというところでは、存在するということが確認されておりますけれども、量が検出下限値に近いために定量できていないというような報告がされているところでございます。

以上が、「評価対象品目の概要」におきまして追記させていただいた主な箇所でございます。

それから、引き続きまして 9 ページの 37 行目以降、「安全性に係る知見の概要」で、まず、「1. 体内動態」につきまして修正・整理をさせていただいておりますので、概要を御説明申し上げます。

まず、サッカリン及びその塩類ということで、ガイドラインを踏まえまして、「吸収」、「分布」、「生体内変換」、「排泄」といった順番に整理させていただいております。

10 ページの 3 行目、まず「① 吸収」でございますが、ガイドラインの規定を踏まえまして「a.」、「b.」、「c.」、「d.」、それから「e.」とありますけれども、「消化管内 pH と吸収部位」、「血中濃度からの考察」、「糞便中排泄量からの考察」、「尿中排泄量からの考察」、そして「食餌」という項目に分けて記載整理をさせていただいてござ

います。それから、幾つかの知見につきまして追加させていただいてございます。具体的には「b. 血中濃度からの考察」というところの Sweatman & Renwick (1980) と Sweatman (1981) の FAS32 での引用と、それからその下のパラグラフの Colburn ら (1981) の知見、Pantarotto ら (1981) の知見。それから、「d.尿中排泄量からの考察」、40 行目からでございますが、こちらも次の 11 ページの 1 行目から 7 行目の Sweatman & Renwick (1979)、それから Sweatman & Renwick による Arnold ら (1980) の試験条件における動態試験でございますが、こちらの知見を新たに追加させていただいているところでございます。

次に、「② 分布」でございますが、11 ページの 32 行目からでございます。こちらもガイドラインを踏まえまして、「a.」から「c.」までであると思えますけれども、「器官内及び組織内濃度」、それから 12 ページの 39 行目からの「胎盤、胎児、乳汁への移行性」、それから 13 ページの 40 行目からの「c. 血漿中のたん白との結合、血球への分配」、こういった順番に整理させていただいております。

それから 12 ページの 6 行目からのパラ、それから 18 行目からのパラ、こちらは以前の評価書(案)には記載がございませんでしたけれども、新たに知見を拡充させていただいております。それから 13 ページのラット等の知見で、11 行目から 17 行目にかけての知見も新たに追記させていただきました。13 ページの 41 行目から 44 行目、こちらも追記させていただいております。

次に、「③ 生体内変換」でございますが、14 ページでございます。こちらはヒトとその他の生物種ごととに整理・拡充させていただいております。それから、代謝というよりは不純物、又は体内での化学的な分解により生成するという指摘がなされております OSBA、先ほどの審議の経緯で少し触れましたけれども、一応代謝との関連もあるということで、項目として独立した形で 15 ページの 10 行目以降に「OSBA 等への代謝の可能性」ということでこれに関する知見を並べさせていただいております。

新たな知見としましては、14 ページの 16~21 行目の Minegishi ら (1972) の知見、それから 37~41 行目の同じく Minegishi ら (1972) の知見、それから 15 ページの 1 パラ目、2 パラ目の Pitkin ら (1971)、それから Byard & Golberg (1973) の知見を追記させていただいております。それから 15 ページ一番下、Renwick のレビュー (1985)、こちら追記させていただいております。

それから 16 ページ、「④ 排泄」が 4 行目以降にございますけれども、こちら知見を拡充させていただいております。9 行目からの FAS17 で引用されております

Byard & Golberg (1973) の知見、それから 28 行目からの Bourgoignie ら (1980) の知見、41 行目の Sweatman ら (1981) の知見等々を追記させていただいております。

それから、17 ページにまいりますけれども、「(2) 不純物」につきまして今回その対象に加えるということで、この体内動態につきましても、非常にそれぞれ知見が少ないという状況でございますが、知見のある物質ごとに入手できた知見を並べている状況でございます。「① OTSA」につきましては、4 つのパラグラフに分けて記載させていただいておりますけれども、それから「② PTSA」、「③ MA」ということで、ある知見を追記させていただいているところでございます。

それから、次に体内動態の次の「2. その他の生化学的知見」ということで、18 ページの 4 行目以降になりますけれども、先ほど御紹介いたしましたとおり、以前の評価書(案)におきましては「一般薬理」という題で分類をさせていただいておりますけれども、名称を再検討すべきであるという御指摘をいただいております、このような名前にさせていただいているところでございます。

なお、その際に「一般薬理」という項目の中にインジカン、インドール類の排泄が増えるという知見がございますけれども、これにつきましては後ほど御説明しますが、毒性の項目のほうに移動させていただいております。ですので、こちらには基本的にサッカリンないしはサッカリンナトリウムの投与による、主に酵素活性への影響が残った形となっております。基本的には既にお読みいただいた知見がここにあるという状況でございます。

3 番の毒性につきましてはちょっと長いかと思っておりますので、ここで切ってはどうかと思いますが、いかがでしょうか。

○今井田座長 大変、量として多いので、ちょっとここで切らせていただきます。まず、今、説明していただいているのですけれども、最初の角井さんからの説明のところ、手持資料 1-2 にある添加物「サッカリンカルシウム」調査審議の進め方と論点とあって、全体についてこういうふうにしたらどうかというのがございました。1 が補足資料要求(不純物)についての回答が十分であるかどうかを確認したいと思います。それに関しては 4 番までであるということですので、まず、その確認からいきたいと思います。よろしいでしょうか。今回、代謝物、それから不純物についての追加の資料の請求を出して、それに対する資料が返ってきたということで、今日の審議に入っているわけですけれども、今、説明していただきました不純物等についての回答がこれで十分かどうかという点ですけれども、いかがでしょうか。専門委員の先生方、現時点で入手可能な資料をできるだけ

集めるということで集めていただいて、入っていると思いますけれども、皆さん、いかがですか。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 不純物でベンゼンスルホンアミドのことを申し上げたのは私だったので、今回の厚生労働省からの回答で報告が 1 個しかないということ、JECFA でも評価の対象になっていないということから、今回、除外してきたということは了解いたしました。

それで、具体的な内容にもう入ってよろしいのでしょうか。

○今井田座長 どうぞ。お願いします。

○三森専門委員 評価書（案）の 8 ページの表 1 に不純物が今回、9 品目、載っておりますが、そのうちの 2 番目の、PTSA、パラトルエンスルホンアミドです。これについては、後ろのほうの話はしてはいけないのかもしれませんが、76 ページのところに PTSA についての毒性試験、すなわち反復投与毒性と生殖発生毒性の併合試験ですが、これの 35 行目のところから記載されていますように、膀胱に病変が発現しております。それで、サッカリンの、今回問題になっている膀胱発がんとの関連性からいきますと、不純物の一つの PTSA にのみ膀胱にこのような変化が起こっているわけです。残念ながらこの文献一つしかないということですが、サッカリン誘発の膀胱発がん PTSA がどのような役割を果たしているのかが読めません。ほかのものについてはいろいろなデータを見ましたが、そのような作用はないので大きな問題はないのかもしれませんが、一方、PTSA についてはもう少し何とかならないのかと、そんな感想を現在持っておる状態です。以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

評価書（案）の 8 ページのところに、サッカリン及びその塩類の不純物ということで、1 から 9 の不純物と称するものが挙げられています。その中で、今、三森先生が御指摘されたものは、その 2 番目、PTSA のところ。これは、76 ページを見るとどうも膀胱をターゲットとする毒性を示すような物質ではないかということで、ただ、これだけしか情報がないということなのですけれども、この件に関しまして何か御意見はございますか。

塚本先生、どうぞ。

○塚本専門委員 この評価の本質的なことではありませんけれども、8 ページの表 1 に 9 種類、不純物としてありますが、すべて略語で書かれておまして、それぞれが何を意味するのかということが、どこかに書いてあるのかもしれませんが、ちょっと何かわかりかねるものが多々ありますので、注か何か。

○角井課長補佐 説明しておらず申しわけございません。評価書（案）の 102 ページから 103 ページに、いつもは初出の箇所にフルで書くのですけれども、今回のものは些分量が多く、どこが初出なのかちょっとわかりにくいということがあろうかと思ひまして、一応、巻末に略語の説明等を一括して御用意させていただきました。いつもとは体裁が違います。

○塚本専門委員 ありがとうございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

我々専門調査会のほうから出した不純物に関する宿題に対する回答が十分であるかどうかということの問題で、PTSA のことに関しては三森先生からはもう少しデータがないかという御意向だと思うのですけれども、その点についていかがですかね。

すみません、福島先生、御意見をいただけるとうれしいのですけれども。

○福島専門参考人 意見というよりか、確かに今、76 ページの……そちらへ入ってしまっていていいですか。

○今井田座長 どうぞ。これは回答ができていくかどうかということですので、どうぞ、お願いします。

○福島専門参考人 三森先生の言われるように、ここに膀胱上皮肥厚、恐らく単純性過形成と、病理組織学的には言われるものだと思うのですね。それが認められたということから、発がん性との関連はどうかという、三森先生はそのあたりにフォーカスを絞ってみえると思うのですね。ただ、この場合にどういうふうに解釈するかですけれども、雄と雌に出ていると。ただ、サッカリンナトリウムの発がん性というのは、たしか私の記憶だと二世帯とか、新生児の試験で雄に出ているのですね、それで、雌に見られていないと。そういう関連性、別に短期の試験で雌雄に出ているが発がん性はないということもありますから、一概には言えないけれども、長期の発がん性と短期の出現の雌雄差をどういうふうに説明するかなという、あくまでちょっと疑問として残るといった話です。そういう疑問を、今、持ったということです。

○今井田座長 ありがとうございます。

どういたしましょうか。ただ、多分 PTSA に関しての情報はこれ以上は恐らく現時点では得られないですよ。ということがありますので、どうですかね、三森先生、これはもう進めざるを得ないような感じがするのですけれども、いかがですか。

○三森専門委員 困っております。ほかの不純物では膀胱を標的にしているような変化は起こってきておりません。毒性試験としては十分ではないのですが、今回、不純物で何が

いたずらしているのかということ、今から 3 年前の専門調査会で議論された経緯があります。膀胱発がんはあくまでもサッカリンナトリウムかポタシウムが関与しているのだろうと推測されますが、不純物にもそのような作用があるのでは？ということで注目されてきたわけです。特に一番上の OTSA は不純物として 6,000 ppm も含まれているという報告があるということですから、その辺から今回の話が出てきたわけです。エンドポイントとして膀胱に何ら標的性がこれらの不純物にないということであれば、不純物についてそれほど気にしなくてもよいと思います。しかし、このように資料を提出していただくと、PTSA には膀胱に病変が発現することが明確となり、これとの関連性を無視してサッカリンの膀胱発がんの評価に持っていくことはできないと思います。とって、どうしたらいいのかは皆さんで御議論いただけたらと思うのですが、私個人としては現時点でどうすべきかについて具体的な意見は持ち合わせておらず、そこから先に進めないのが現状です。

○今井田座長 ありがとうございます。

大変難題なのですが、いかがですかね。何かありますか。どうぞ。

○角井課長補佐 僭越でございますけれども、例えば今後のことになると思いますけれども、製法によって不純物の出てきぐあいというのがどうも違うようございまして、御指摘をいただいた PTSA、パラトルエンスルホンアミドにつきましては、どちらかという **Remsen-Fahlberg** 法で出てくるというものでございます。一応、後の毒性試験の項で、特にサッカリン類本体につきましては、製法がわかるものにつきましては製法を全部書いていて、それが **Maumee** 法によりつくられたサッカリン類を被験物質とした知見なのか、**Remsen-Fahlberg** 法によるものなのかということを書いておりますので、そういったことも含めて総合的に御判断をいただくという道もあるのかなと思っております。

○今井田座長 ありがとうございます。

製法が 2 つあると。その製法によって出てくる代謝物といえますか、不純物もそれぞれ違いがあるので、それも踏まえて評価を進めてはどうかということでございました。

どうぞ、お願いします、林先生。

○林専門委員 今の製法なのですが、実際にはどちらの製法でつくられたものが多いのでしょうか。

○角井課長補佐 表 1 に左から 3 つ目、4 つ目のカラムがございまして、一応、今、報告例として、どちらのサッカリンの製法で出てくるのだとわかっている範囲ではございますけれども、どちらの製法でつくられたものなのか、わかっているのかというところで、PTSA につきましては **Remsen-Fahlberg** 法のほうでつくられたものから出てきていると

いう状況でございます。

○林専門委員 それはわかったのですけれども、実際に今後もし使用されるとした場合にどちらが多く使われるのかなという、その辺をちょっと知りたかったのですけれども。

○角井課長補佐 ちょっとここには書いてございませんけれども、例えばアメリカでは **Maumee** 法でつくられたものが多かったと。今の実態はかなり変わっているかもしれませんが、過去におきましては、日本でつくられていたときには **Remsen-Fahlberg** 法でつくられたものが多かったというふうに聞いております。どちらが多いかというのは、厳密には今出てこないのですけれども、ただ、どちらの製法もまだ多分、どこかで使われて、今、出回っているものはどちらもあるという状況ではないかと推察します。

○今井田座長 表 1 のところに出ている製造法による検出ということで、例えば 2 番の **PTSA** ですと **RF** 法で「有」になっているのですけれども、逆にそちらであるのは確認されているのですけれども、**M** 法、その方法で、ないということの確認がとれているわけではないのですよね、空欄という意味は。

○角井課長補佐 そのとおりです。

○今井田座長 わかりました。

どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 **PTSA** について、サッカリンの発がんにどれほど関与しているかわからないのですけれども、**PTSA** 自体には遺伝毒性がないということが証明されているので、粘膜肥厚の影響にも **NOEL** が設定できるような状態なので、そういう形で処理することでも可能かなというふうには思うのですけれども。実際の関与のありなしの決着がつかないのであればと思うのですが、どうでしょうか。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、いかがですかね。

○三森専門委員 一番下の **120 mg/kg** 体重/日から病変が発現しており、下が見えないですね。ですから、その用量の下に **NOAEL** が設定できるのであれば、実際、摂取される量から逆算して、安全域がかなりあるというようなことが言えるのですが、この生殖発生毒性の併合試験のデータしかありません。したがって、そこから先に進めることができないということです。確かに評価書（案）の 8 ページを見ますと、**OTSA** の不純物の 2～3%相当ということで、もともとはサッカリン類には余り含まれていないということなのです。遺伝毒性がないということですから、閾値がある形で評価できますので、梅村先生の御指摘のとおりなのですが、何かもう一つデータが欲しいということです。調査会の

初めから難題を吹きかけまして失礼いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

この回答が十分でないということになると、ここでまた止まってしまいますので、量的に非常に少ない、OTSA の 2～3%しか PTSA はないということ、それから遺伝毒性がないということと、製造法のことなども加味しまして、先の話になるのですけれども、これだけあるデータで今後評価を進めるということではいかがでしょうかね。どうしても追加のデータが必要であるということであれば、また、それはそれで要求を出さないといけないと思うのですけれども、いかがですかね。よろしいですか。

では、とりあえず、一応、今回、宿題として出しましたことに関しての不純物等についての回答、現時点で得られているデータ等はこれだけ得られているわけですので、このデータをもとに審議を今後、進めたいと思いますが、よろしいですか。三森先生、ちょっと苦しいところがあるのですけれども、よろしく願いいたします。どうぞ。

○三森専門委員 恐らくほかにも今日の議論でいろいろ出てくるのではないかと思いますので、それらについても皆さんとディスカッションした上で、総括的に結論を出されたらよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。おっしゃるとおりで、この 1 点だけでちょっとどまらずに、もう少し進めて判断したいと思います。ありがとうございます。

それで、手持参考資料 1-2 のところの全体についてのポイントで、1 番が今の点ですけれども、2 番目が不純物についての評価書（案）追記の方法ということで、ちょっと説明していただきましたけれども、評価書（案）に不純物ということで追加をさせていただいております。これにつきましてはいかがでしょうか。ほかの方法等がいいのではないかと御意見があればお願いいたします。よろしいですね。

どうぞ、お願いします。

○久保田専門委員 先ほど塚本委員から御質問があつて、私も、略語については 102、103 ページにあるというように、最初のところに、評価書を読むときにわかるように書いたらどうかと思うのですけれども、いかがでございましょうか。最初、私もこの表だけのときにどうしたらいいか、事務局ともちょっとお話ししたのですけれども、そういうことでしたので私はもう理解したのですけれども、先ほどのことを御提案させていただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。多分、御指摘のとおりだと思います。初めて見た人はこれが何かわからないということなので、例えば一番最初に出てくる略語のところ

アスタリスクをつけて、脚注のところに、略語に関しては 102 ページの別紙参照とか何か、そういうものとかというふうな対応でいかがでしょうか。

○角井課長補佐 ほかの評価書、例えばほかの分野ですとそういったことは特になく、その分野では常にその評価書では略語のようなものはこうやって付いているのでいつものとおりという感じなのだと思うのですけれども。その辺はちょっと事務局内でまた検討させていただいて、御相談させていただきたいと思います。

○今井田座長 よろしくお願ひします。ありがとうございます。

それでは、全体についてというところの③番のところ、これも試験成績があればできるだけ拾う方針でやったということ、これは主に IARC モノグラフに記載のあるデータを中心に拾ってきて、できるだけ盛り込んだということでございます。これはよろしいですね。ありがとうございます。

遺伝毒性全体のまとめについては後から行いたいと思います。

それでは、どういたしましょうか。続きのところを説明してもらいますか。どうしましょうか。

○角井課長補佐 「その他の生化学的知見」までご審議をお願いします。

○今井田座長 審議いたしましょうか。

○角井課長補佐 お願いいたします。

○今井田座長 わかりました。では、順番に。ようやくいつもの審議のほうに入ろうかと思ひますので。どうぞ、お願いします。

○山添専門委員 10 ページのところ、**「吸収」**のところの話に入っているのですかね。

○今井田座長 お願いします。どうぞ。

○山添専門委員 10 ページの**「吸収」**で、行数では 8 行目、**「サッカリンは胃で吸収される」**と書いてあるのですが、ここはウサギのようなものでは多分胃でかなり吸収されやすいということなので、**「サッカリンの一部は」**にしておいたほうが、ヒトの場合には消化管が主要だと思いますので。胃というよりも下部のほうが。

○今井田座長 ありがとうございます。

これはちょっと追加するというところでよろしいでしょうか。評価書（案）の審議のほうをいつものように最初のところからいきたいと思いますので、よろしくお願ひします。

それでは、評価書（案）の 7 ページの評価対象品目の概要のところからお願ひしたいと思ひますけれども、久保田先生、御意見をお願いいたします。

○久保田専門委員 名称等につきましては御説明のとおりでございます、初めと違って

事務局のほうで厚労省との話し合いの結果、こういうふうになったということで、これは確認して、そのとおりでよろしいかと思えます。あと、いろいろ追加の 26 行目から、その辺につきましても、参照等のところを私も参照させていただきまして、全部、きちっと書かれているのではないかと思えます。そして、表 1 に非常にきれいにまとまっておりますので、わかりやすくなっておりますので、先ほどの略語だけがちょっと見にくいのですけれども、このとおりでよろしいのではないかということで、特にほかに追加することはございません。

○今井田座長 ありがとうございます。

この概要のところでは何か御意見はございますか。

私も表 1 はかなり事務局の力作だと思います。1 点、確認したいのですが、7 ページの 34、35 行のところで、「成分規格案では、純度試験の一項目として「オルトトルエンシルホンアミドとして 25 $\mu\text{g/g}$ 以下」」という表現があるのですけれども、表のところではすべて「ppm」という表記になっているのですね。だから、7 ページのところが「ppm」でいいのか。それとも評価書（案）といいますか、規格のところではこういう記載になっているのでしょうか。

○角井課長補佐 正式な文章としては $\mu\text{g/g}$ ということで規定されておりますが、こちらの表 1 では全体がそろっていたほうが見やすかろうと思いました。検出の実態例とかですと「ppm」表示であったりと混在するののもどうかと思ひまして、表 1 のほうでは「ppm」表示にさせていただきましたけれども、基本的にはオルトトルエンシルホンアミドの成分規格で 25 ppm とありますのは、正式には「25 $\mu\text{g/g}$ 」というふうに、法令のほうでは規定されています。

○今井田座長 わかりました。では、本文のところは正式の表記といいますか、規格にあるとおりの表記ということで、これでよろしいですね。

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、今までのところはよろしいでしょうか。なければ 8 ページの例のところも済んで、9 ページ、「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」の「1. 体内動態」のほうに入りたいと思います。今、9 ページの 34 行目までのところで何かあれば御意見をいただければと思いますが、よろしいですか。

どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 大変細かいところで申しわけないのですが、今の 7 ページの 34 から 35 行目のところは、オルトトルエンシルホンアミドというのは、 α でしたか、がないか

ら OTSA とはしていないのですか。

○今井田座長 これは規格書の中でこういう表現で……

○中江専門委員 そうだけれども、この評価書（案）の中ではいきなりここだけこれが出てくるのは、違和感があります。整合性の問題だけであり、細かい話で大変申しわけないのですけれど。オルトトルエンスルホンアミドは OTSA とするとなっているので、これは普通に考えれば OTSA なのだけれども、規格案でそうになっているからそうしたということですか。

○角井課長補佐 「」の中で、そうさせていただいています。

○今井田座長 一応、括弧がついているので。

○中江専門委員 どちらでもいいですが。

○今井田座長 ありがとうございます。括弧があるのでということですね。あと、よろしいでしょうか。

それでは、9 ページの「II.」、37 行目以降に入ります。体内動態のところになりますけれども、先ほど少し御意見をいただきましたけれども、山添先生のほうから追加がございましたらお願いいたします。体内動態のところですが。

○山添専門委員 そのこのところだけ、先ほど申し上げたところに、多分、ヒトの場合、吸収が緩やかだしピークもゆっくりであるので多分下部消化管からゆっくり吸収されると思います。確かに pH の影響を受けているので一部は胃で吸収されてもおかしくはなく、実際そういう記載になっていますので、サッカリンの一部は胃で吸収されるというふうに訂正していただければ。

○今井田座長 ありがとうございます。「サッカリンの一部は」を追加するということで対応したいと思います。

体内動態のところ、全体を通して結構ですけれども、いかがでしょうか。10 ページ、それから 11 ページ、12 ページ、それから 13、14、15、ずっとあります。それから、17 ページから、今、議論いただいている不純物の記載がございます。よろしいでしょうか。15 ページの 10 行目から「e.」のところで、OSBA 等への代謝の可能性ということで、これは代謝のところであって、あとほかのもの、不純物というものと扱いがちょっと分けて書かれているというか、ここは不純物のところに入っていないということですがけれども、これはこういう形でよろしいでしょうかね。

○角井課長補佐 これはサッカリン類を投与されたときのそれが OSBA 等へ代謝するかどうかという観点でございます。

○今井田座長　そういうことですね。不純物と観点は違うのですね。失礼しました、わかりました。私が勘違いしました。

　　お願いします。

○山添専門委員　あと 1 つ、12 ページのところ、「分布」の項目のところなのですが、行数でいきますと 23 行目等に「20 日の胎児の膀胱壁中のサッカリンナトリウム濃度は」と、下の 2 行目も含めて数行あるのですが、体内においてサッカリンナトリウムの形で存在しているわけではないので、正確には「サッカリンナトリウム」の濃度はというより、「サッカリン」の濃度はというふうにさせていただければと思います。ナトリウムだけを少なくとも 3 か所除いて、下にもずっと 33 行目までありますので。

○今井田座長　ありがとうございます。2～3 か所ありますよね。

○山添専門委員　4 か所あります。

○今井田座長　4 か所ですか。4 か所の「サッカリンナトリウム」濃度はというところを「サッカリン」の濃度はという表記に変えると。

　　そのほか、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

　　それでよろしいようですと、18 ページの 24 行目ぐらいまでですか、毒性の前のところまでで何か御意見があればお願いしたいと思います。

　　ないようですと、次の「毒性」のところに入って、「遺伝毒性」の話に入りたいと思います。では、「遺伝毒性」のところを林先生のほうからちょっとコメント、御説明をお願いしたいと思いますが。

○林専門委員　遺伝毒性のところはエンドポイントごとにまとめていただいたということもあって、かなり読みやすくなったというふうに思います。ただ、かなり長い、非常に膨大な量なので、このまま残しておくというのは、それは一つの方法だし、一番実際に報告されているデータをまとめて載せてあるということで、前の部分は問題がないといえれば問題はないというふうに思います。ただし、最近の動向といたしまして、つい最近 OECD でテストガイドラインの見直しがなされているのですけれども、その見直しの中でかなりいろいろな試験法というのが削除されました。それで、もはや OECD のガイドラインとしては存在しないというようなものがかなりあります。そういうふうなものも、今はこの評価書（案）の中には出てきております。例えば *in vitro* の SCE、sister chromatid exchange というようなものは、最近使われないし、評価にもいろいろ無理があるというようなことから、削除というようなことが行われております。それからまたショウジョウバエ等の試験も軒並み削除という方向で、今改定が進んでいるというようなことも踏まえ

ますと、ここに出ている試験はかなり **evidence** という意味で強弱というか、評価に本当に使えるもの、使えないものというようなものが混在しているというふうには感じます。

それで、これをずっと眺めてみますと、やはり当時は非常に遺伝毒性というものも、とにかく出そうというような、プラスにしようというような形で、いろいろ試験がなされており、非常に高用量での試験成績というものがこの中にも含まれているのは確かでございます。それで、個々の試験についてはここでまとめられているように、こういう書き方でも、ボリュームさえ許されればいいというふうには考えておりますが、最後のまとめをしている部分、黄色でハイライトされていますけれども、40 ページから 42 ページまで、2 ページ少しにわたっており、まとめだけでも 2 ページ少しあるというような状況にあります。

それで、このまとめのところも最初はこれでいいのかなというふうに思っていたのですが、また読み返してございまして、やはりまとめとしては少し長いかなと。もう少し簡潔に、先ほど言いましたように、現在もう用いられないような試験成績というのは省くとか、そういうことで今の現状を反映したようなまとめで、長くとも 1 ページぐらいにおさまるような形にできないかなというふうに、今、考えております。もし、そういう方向がよろしいということであれば、この辺については少し作業してみたいと思うのですが、その辺の方向性を少し皆さんに聞いていただければと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

非常にしっかりと書き込んであるということと、逆に言うと、それが長過ぎるかもしれないということでございます。それと、全体の方針として、IARC モノグラフ等に含まれているデータをできるだけピックアップしようという、取り込もうということが入っていることだろうとは思いますが。でも、今、林先生が説明されたように、ある程度、もう少し整理できるものは整理したほうがいいかもしれません。特に最後のまとめは長過ぎるのではないかという御意見でございますけれども、いかがでしょうか、皆さん。

山田先生、何かちょっとコメントをいただければと思いますが。

○山田専門委員 私も、遺伝毒性のところだけ、全部読み直したのですが、やっぱり長いですね。ただ、林先生も言われていましたように、前半の部分の試験というのはむやみに削除することはないとは思いますが。まとめが 2 ページもあるというのは長い。結論としては、例えば不純物ではないサッカリン及びその塩類のところのまとめでしたら、41 ページの 29 行目から「以上より」というところに、最終的に生理学的な pH 条件下では陰イオンとして存在して、DNA 親和性は無視し得るというようなことが書かれていま

す。これはかなり大きなことだと思うのですが、そうすると、40 ページの始めに DNA 損傷誘発性があるというような結論にはなっていますが、実際、DNA とそんなに親和性がないということになると、損傷性があるというデータ自身もそんなに何か余り重要ではないようなことになりますので、もう少し、最終的にこういう試験でこうだったというようなことは、前を詳しく読めばわかるようなところは、ある程度、まとめのところで省略して、もうちょっと簡潔に書くというのがいいのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

どうぞ、林先生。

○林専門委員 今の山田委員の御意見はすごくいいと思うので、やはりまとめのところは少しストーリー性を持たせて書いてしまえば、もっと簡潔にわかりやすくなるのではないかと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

非常にいい御意見だと思いますので、林先生、よろしくお願ひしますと言っていいですか。山田先生と 2 人で事務局と相談していただいて、今、言われたような方向で少し短くストーリー性を持たせたまとめにさせていただければと思います。すみません、お手数をかけますけれども、よろしくお願ひいたします。

事務局のほう、そういう方針でよろしいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 今、山田先生がおっしゃったことで、ちょっと私も読んでいて気になったのが 2 か所ほど出てくるのです。陰イオンだから DNA 親和性を無視し得るとか、求電子反応がないとかいうことが書いてありますけれども、それは正しいのですか。陰イオンであることがそうであると言えるのでしょうか。例えばスーパーオキサイドは、陰イオンですよね。でも、あれには、DNA 親和性がありますよね。ちょっとそこが気になっていたもので、今の修文のときにそこもお考えいただければと思います。

○山添専門委員 多分、脂溶性が低いということですよ。脂溶性が低く、生理的条件下ではイオンとして大部分が存在しているということで、生体高分子としての反応性は極めて低いと考えられるというような表現だと思うのです。

○今井田座長 そのほか、いかがでしょうか。よろしいですか。

あと、確認したいのですが、遺伝毒性のところ、後のほうにも影響してきますけれども、書き方としてサッカリン類の本体といいますか、サッカリンそのものと、それから、不純物を入れ込む形での整理というふうになっていると思うのですよね。やり方はいろいろあると思うのですが、こういうような整理の仕方よろしいでしょうか。よろ

しいですね。御意見がないようですので、いいかと思えます。

それから、林先生のほうからも意見はあったのですけれども、現状では余り用いられていないようなデータ、やり方等も記載がされているということですのでけれども、できるだけ拾うという観点から記載だけはそのまま残しておくということで、これもよろしいですか。まとめから外していただければ結構かと思うのですけれども、その点もよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それと、あと、確認したいのですけれども、いわゆる不純物に関しましては標準的なデータセットといいますか、全部そろっていないものもあります。これは、標準セットはそろっていないけれども、あくまでも不純物ということですのでよいでしょうか。その点もちょっと確認したいのですけれども。

○林専門委員 この辺も今、まだコンセンサスが得られているわけではないのですけれども、医薬品の ICH 等の分野では、不純物に関しては主に Ames 試験で評価していこうというような流れにありますので、その辺は必ずしも完全にそろっていなくても、評価可能ではないかというふうに考えています。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、それということでもよろしいですね。山田先生、よろしいですかね。

○山田専門委員 結構だと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

あと、遺伝毒性のところに関しまして何か御意見はございませんでしょうか。事務局のほう、遺伝毒性のところについての疑問点等はよかったですかね。何か追加があればお願いしたいのですが。

○角井課長補佐 事務局の説明をサボってしまいまして申しわけございません。林先生のほうで御発言いただきましたので、多分、総合的に了としていただいたのかと思えますけれども、まとめのほうはぜひ御指導いただければと思っていますが、事務局のほうで僭越ながら気になっておりました個別の点は、御手持参考資料 1-2 の 2 ページから 3 ページにかけてですが、本当に細かい点ですけれども、特に 5 の (5) MA について *in vivo* での再現性は確認されていないという整理でよいかという点と (6) コメント試験の 2 報は陽性にとらえてよいか、がちよっと気にはなっていたところですのでけれども、恐らくこれも含めて林先生のほうで総括、おまとめという御方針をいただけたかと思えますので、特にございません。

○今井田座長 よろしいですか。ありがとうございます。

今、ようやく気づきましたが、この部分は事務局のほうから説明してもらう前に審議を始めてしまいましたね。大変失礼しました。せっかくの事務局側の仕事の一部をとってしまいまして大変失礼しました。ちょっとせっかちで申しわけありませんでした。では、そのほかよろしいですかね。

では、すみません、私のはしょってしまっ先に行ってしまったので申しわけなかったのですけれども、遺伝毒性のところはこれで一応、締めさせていただきたいと思うのですけれども、よろしいですか。

ちょっと戻っていただいて、遺伝毒性の前のところの代謝等のところに戻していただいて申しわけありませんが、疑問点のところでも出たのですが、16 ページのところ、多分、皆さんのところにもアミかけの状態になっていると思うのですけれども、16 ページの 15 行目ぐらいですか、アミかけのところで「血漿たん白結合率が高いサッカリンの排泄において糸球体ろ過は重要な排泄機能ではなく」云々という表現がございます。これに関しまして、この記載でいいのかどうかということをちょっと確認したいのですけれども、いかがでしょうか。

○山添専門委員 伊藤先生、何かコメントして。

○伊藤専門委員 引用されているこの論文では、このとおりに考察されていまして、引用によればという文章の中に書かれているという分には間違いはないと思うのですけれども。

○今井田座長 よろしいですかね。

○山添専門委員 前回のときに、たん白結合率から考えて、こういう記載、たん白結合率が高いというところが何かコメントが入ったのではなかったでしたか。

○今井田座長 事務局、説明できますか。

○角井課長補佐 御手持参考資料 1-1 ですけれども、1 ページの下から 3 つ目の黒丸、下線が引いてあると思うのですけれども、当時の書きぶりですと、サッカリンは高い割合で血漿たん白と結合するため、糸球体基底膜ろ過は重要な機構とは考えられていないという表現がありまして、これに対して当時の中島先生から、普通、たん白結合が高いとは 95%以上ぐらいのことを言いますと。元のレビューでは 70~80%の結合率であるということなのですけれども、70~80%の結合率ということであれば糸球体ろ過も受ける化合物なのではないかという御指摘がありまして、この点につきまして、当時の山添先生からは削除してはいかがかという御指摘もあったのですけれども、この部分につきまして専門調査会として何らかのジャッジを加えるかどうか、これをちょっと御相談いただければな

というふうに思った次第でございます。

○今井田座長 よろしいでしょうか。

山添先生、いかがですか。

○山添専門委員 要は、律速過程にはなっていないということなのですね、結果的な話からすると。一部はアニオンの能動的な分泌がプロベネシドを併用すると抑えられるので、能動的にも分泌されていますということで、サッカリンはたん白と結合しているが、糸球体ろ過と、それからあと能動的な分泌の両方で結果的には排泄されるということを示しているのだと思うのです。データから判断すると。ただ、この記載をそのまま採用すると、さっき伊藤先生がおっしゃったように、こういう記載もあるということだと思うのです。排泄については糸球体でそのままろ過をされたものと、それから能動的な分泌とが考えられるという文章なのですが、伊藤先生、どうですか。

○伊藤専門委員 この論文に忠実に書いて間違いはないと思うのですが、今、山添先生もおっしゃいましたように、分泌のところで相互作用も報告されているということで、特に糸球体ろ過が律速になっていないというのも確かだと思いますが、この記載がなくても別に大きな問題はないと思いますので、削除してもよろしいかと思いますが。

○今井田座長 どうですか。

○山添専門委員 僕は、オリジナルは削除だったのですよね。余り意味を持たない文章なのでと思ったのですが、削除してしまったらどうなのでしょう。

○今井田座長 ありがとうございます。

削除しても問題ないですね。むしろ削除したほうが良いという御意見だと思いますので、では、ここの部分は削除ということでよろしいですか。ありがとうございます。

それからまた、こちらのほうの話なのですが、手持資料 1-1 のところでいろいろと疑問点といたしますか、審議のことがあって、多くのことは対応済みになっていますけれども、胎盤の通過のところの疑問点とか出ているのですが、胎盤通過のところですが、具体的には評価書（案）の 12 ページのところの胎盤、胎児、乳汁への移行性のところのことでしょうか。手持資料 1-1 の一番下の 38 行目以降のところですね。

○角井課長補佐 一応、ここは対応済みということで。

○今井田座長 これ対応済みか。対応済みだからいいのですね。失礼しました。わかりました。これは対応されていると。よろしいですね。

江馬先生、何か追加の発言はございますか。

○江馬専門委員 いいえ、ありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、大体済みましたでしょうか。忘れていないところはないでしょうか。よろしいですね。では、今までのところ、代謝、それから毒性のところ、遺伝毒性のところまで、一応、来ましたけれども、遺伝毒性のところまで何か御意見、御追加等はございませんでしょうか。

福島先生、お願いします。

○福島専門参考人 前に戻っていいですか。

○今井田座長 お願いします、どうぞ。

○福島専門参考人 8ページの先ほどの表1なのですけれども、表1のところ、例えばNo.2のPTSAの備考のところでも、米国規格では25 ppm以下、それからEU規格では10 ppm以下と規定、となってますけれども、10 ppm以下とか25 ppm以下という根拠が何かということを知りたいと思うのですね。これはわかりますか。

○今井田座長 事務局、説明できますか。

○角井課長補佐 結論から申し上げますとこれはわかりませんでした。サッカリン類の評価の中では、これについては何も、これにつながるような評価の経緯は見当たりませんでした。

○今井田座長 ただ、この記載はそれぞれのところにあったということですね。

○角井課長補佐 結果として、評価の結果の管理措置として、このような規制になっているということです。

○今井田座長 ありがとうございます。

よろしいですか、先生。

○福島専門参考人 これは現実的には現在、Saccharinとか、それからSaccharin sodium等が出ているのですけれども、それぞれメーカーによって日本の場合なら日本に限ってですけれども、どの程度、実際には入っているかという、そういうデータもありますか。現在、Saccharin、それからSaccharin sodiumもやはり日本の場合、こういうような規定はあるのですか。

○角井課長補佐 1番になりますけれども、我が国のサッカリン、サッカリンナトリウムではオルトトルエンスルホンアミドについて成分規格が設定されています。

○福島専門参考人 PTSAに関しては。

○角井課長補佐 PTSAは成分規格が設定されていないのですけれども、実態としまして

は、ちょっと古いのですけれども、幾つかの海外での実態の濃度はございます。日本でどうかというのは、今、手持ちではちょっとすぐ出てこない状況でございます。

○福島専門参考人 要するに、今回、サッカリンカルシウムの議論で不純物が問題になっているのですけれども、現実には今、サッカリンとか、ほかのサッカリン類は許可して使っているわけなのです。ですから、今ここの議論で不純物にフォーカスを合わせると、現在、使っているものはどうなるか、それをどうするかという。もともとサッカリンそのものの議論なのか、不純物の議論なのかというようなところのもの、いろいろなことを我々としては考えなくてはならないようなことになってくると思うのです。

もちろん、当然のことながら、実際に日本人が今、どれだけ暴露されているのか。実際、現在のサッカリン類でですね。そして、そのうちの不純物がどれぐらい、実際、我々は毎日 intake しているのかという議論にまたなっていくと思うのです。これはまた後での評価のときの議論になっていくと思いますけれども、まず差し当たり、ここの根拠がわかったらなと思ったものですから、お聞きした次第です。

○今井田座長 ありがとうございます。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 私、もう一回見直したのですが、皆さんの資料の補足資料のタグがついている 14 番、これが PTSA の生殖発生毒性と反復投与毒性の併合試験です。緒言を見ますと、化学産業の分野において可塑剤や塗料の防黴剤として広く使用されている化合物と書いてあるのです。ということは、化審法でデータがあるのではないかと思います。緒言のところの上から 3 行目、これはサッカリンの不純物として知られた化合物であるが、との記載の項です。このように広く使われているのであれば、データがあつてよさそうな気がするのです。

○角井課長補佐 恐らくこれは既存化学物質で、江馬先生がお詳しいと思います。

○江馬専門委員 データがなかったのが既存化学物質としてこの試験をしたということだと思います。だから、これ以降のデータについてはよくわかりません。

○三森専門委員 ということは、既存化学物質ではデータはないのです。

○江馬専門委員 これを実施した当時は少なくともなかったのが、この試験を行ったということになります。

○三森専門委員 こんなものが使われていいのですか。

○江馬専門委員 既存化学物質はほとんどデータがないのが現状なのです。

○三森専門委員 私も福島先生の意見と同じなのです。不純物で入っている限りは毒性が

明確であり、その閾値がわからない限りは、議論がここから先、進めないと思うのです。たしかサッカリンの膀胱発がんについて、この不純物のことが指摘されてきておりますが、このような情報が出る前にこの物質は、既存添加物として既に承認されていたのですね。したがって、既存添加物ということから、毒性データがないので、生殖発生毒性と反復投与毒性の併合試験を厚生労働省が実施されたということですね。ですから、何らかの、もう少し情報が入手できないものかなと思って、コメントしましたわけです。

○今井田座長 少なくとも、でも多分データはないのですかね。

○三森専門委員 ないと思います。

○今井田座長 ないのですか。ただ、とりあえず確認だけはしましょう、もう一度。厚労省でいいのでしょうか？

○江馬専門委員 厚労省に聞けばよろしいと思います。

○今井田座長 厚労省でいいのですか。厚労省のほうでもう一度確認していただいて、こういう既存の化学物質としてのデータがないかどうかを確認していただきたいと思います。よろしいでしょうか。どうぞ。

○角井課長補佐 この併合試験以上の暴露期間での反復投与毒性試験があるかどうかという、そういう理解でよろしいのですか。

○今井田座長 もちろん、それでもいいですし、そのほかのものを含めて……

○角井課長補佐 全体的にと。

○今井田座長 はい。こういう動物を用いた毒性の試験のデータがないかどうかということですね。これは大変大きい問題で、要するに我々は今、サッカリンカルシウムということで評価を行っているのですけれども、不純物といいますか、それを含めたものとして評価するか、この物質のそれぞれの不純物での NOAEL なり、そういうものまで評価するのかという議論になるかと思うのです。最後のところでまとめになると思いますけれども、ちょっと大きい問題だと思います。

どうぞ。

○山添専門委員 今の三森先生の御指摘のあったところの文献で、そこで、やはり緒言のところなのですけれども、下から 7 行目、「一方、本化合物の位置異性体であり、saccharin の化学合成で生じる主要な不純物の一つとして知られる *o*-toluenesulfonamide」、こちらのほうが多いわけですね、量的に不純物として。それについては「ラットへの反復投与で膀胱」腫瘍、そういう文献があって、*Toxicology and Applied Pharmacology* の 1980 年にあるというふうにここでは記載をされていて、後ろ

のリファレンスに出ていますよね。

○角井課長補佐 それが OTSA として多分、引用されている試験です。

○山添専門委員 やつですよ。だから、僕はやはり PTSA だけではなくて、オルト体も含めて不純物を何らかの形で評価をきちっとしておく必要があるのではないかなと思いますけれども。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の山添先生の御意見なのですけれども、最終的にどういうふうの評価をまとめていくかというところは、最後のところでもう一度、議論いただければと思いますので、よろしくをお願いします。ありがとうございます。

それでは、そのほか、今議論いただいた点で、私が突っ込んでしまって遺伝毒性のところのほうまで意見をいただいてしまったのですけれども、事務局のほうから特に説明をもらわずにやってしまったのですが、事務局のほうで遺伝毒性のところ、ここだけは言っておきたいというところがあればお願いしたいのですけれども。

○角井課長補佐 林先生におまとめいただきましたので。

○今井田座長 すみません、ありがとうございます。それでは、どういたしましょうか。時間的に少し厳しいかもしれませんが、急性毒性のところに入りますか。それともちょっとここで止めましょうか。事務局、どうですかね。

○角井課長補佐 説明させていただけますか。

○今井田座長 いいですか。そうしたら、急性毒性のところの説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 急性だけでよろしいですか。

○今井田座長 とりあえず急性のところをお願いできますか。

○角井課長補佐 では、42 ページから 43 ページにかけてですが、43 ページの 7 行目に不純物のデータを追記させていただいております。把握されましたのは、この OTSA、PTSA、BIT、MA の 4 つだけでございまして、表 3 に記載させていただいているとおりでございます。比較的高い LD₅₀ かと思います。

簡単ですが、以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

とりあえず急性毒性のところのですけれども、何か御意見がございましたらお願いします。よろしいですか。不純物のところ等のデータと表を追加してもらっているということでございます。よろしいでしょうか。

なければ、次の反復投与毒性と発がん性のところになるのですけれども、これはかなり

量があると思いますけれども、説明だけでもできますかね。どういたしましょうね。

○角井課長補佐 多分、説明しているとかなり時間を費やすと思います。まとめの方針と
いいですか、今後の方針だけでも御審議をいただければと思ひまして、それについての御
手持参考資料 1-3 というのを用意していますけれども、そちらの御説明をいたしましよ
うか。

○今井田座長 そうですね。では、そちらの説明をお願いできますか。資料は手持資料 1
-3 ですね。そうですね。

○角井課長補佐 手元にございます御手持資料 1-3 にございますが、添加物「サッカリ
ンカルシウム」の反復投与毒性及び発がん性のまとめのたたき台ということで、事務局の
ほうで粗案をつくらせていただきまして、主担当の梅村先生、それから副担当の三森先生
に、お忙しい中、お目通しをいただいているという状況でございます。簡単に言いますと、
基本的には膀胱腫瘍の発生増加ということに関しまして、たくさんの試験結果が出されて
おりまして、この評価書（案）で用意させていただきました反復投与毒性及び発がん性の
知見の大部分は、膀胱腫瘍ないしはそれに関連する病変の、ものによっては **mechanistic**
な研究等々もやられているところでございまして、これについて幾つかポイントを絞りま
して、こちらで僭越ながら整理をさせていただいたペーパーということでございます。

まず、結論的なものが 2 ページから 3 ページにありますので、恐らく全容を見渡して
いただく上で、こちらをまず御説明させていただいたほうがよろしいかと思ひますので、
2 ページから 3 ページにかけてのまとめ案というものをまず読ませていただきたいと思ひ
ます。

ラット、特に雄に、胎児の段階又は約 5 週齢以前の段階から、高用量（3%以上）のサ
ッカリンナトリウムを長期間（一世代投与では 2 年半超）投与した試験において、膀胱
腫瘍発生が増加が見られている。胎児の段階、子宮内のみの暴露では増加しない。膀胱乳
頭状/結節状過形成の発生については 5%以上の用量で、より高周齢で開始した比較的短期
間の試験でも増加が見られている。サッカリンカルシウム及びサッカリンについてはいず
れの試験も動物数が少ない、投与期間が短いといった問題点はあるが、膀胱腫瘍、PN 過
形成の発生の増加は見られていない。

ラットほどに試験成績は多くなく、かつ、いずれの試験も動物数が少ないといった問題
はあるが、他の動物種のうち、マウスは新生児期から投与した試験成績にございます。そ
れからハムスター、モルモットについては高用量まで実施した試験において、サルについ
ては新生児期から生涯投与した試験において、サッカリン類投与による膀胱腫瘍、それか

ら膀胱乳頭状/結節状過形成の増加は見られていない。

サッカリンナトリウムには膀胱発がんプロモーション作用が見られている。一方、サッカリンカルシウム及びサッカリンにはそのような作用は見られていない。

ラットとモルモット、サル等、他の動物種との間でのサッカリン類による膀胱腫瘍誘発性の差については、両者間でのサッカリン類体内動態に大差がないことから、膀胱移行上皮におけるサッカリン類の局所作用又はそれへの反応の差に起因するものと推定される。

ラット膀胱腫瘍発生増加の作用機序については、不純物、インドール類の生成、尿量の増加といった仮説が提唱されているが、いずれについても合理的な説明はなされておらず、作用機序として確認することはできない。なお、サッカリン類の主な不純物について、経口投与による発がん性が認められているものはない。

尿中に生成した沈渣による膀胱移行上皮細胞の傷害を作用機序とし、当該作用はラット、特に雄に特異的に見られる現象であるとする考え方については、その可能性を示唆する幾つかの知見がある。その他、尿中ナトリウム濃度、尿排泄量との関連性が示唆されている。

サッカリンナトリウムについての膀胱を標的とした *in vivo* トランスジェニック動物変異試験（最高用量 5%混餌）では陰性の結果であった。サッカリン類には DNA 損傷誘発性（例：コメットアッセイでの結果）が認められるものの、生体にとって特段問題となるような遺伝子突然変異及び染色体異常を誘発するような証拠は得られていないと考えられる。また、サッカリン類の不純物について、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性の証拠は得られていないものとする。ここはアミかけで **pending** とさせていただきます。遺伝毒性のほうでのおまとめに従いまして、適宜、調整をさせていただきたいと思いますが、暫定としてこのような粗案を用意させていただいているということでございます。

以上より、サッカリンナトリウムによるラット膀胱腫瘍発生増加作用については、その作用機序の全容が十分には解明されておらず、ラット、特に雄に特異的に見られる現象であると断定することは困難である。したがって、反復投与毒性及び発がん性に係る知見を取りまとめる上で参照すべき知見であると判断した。ここも御議論いただくべきところかと思ひまして、**pending** でアミかけとさせていただきます。

他方、遺伝毒性試験の結果より、その発がん機序には遺伝毒性メカニズムの関与は考えにくいことから、サッカリン類については発がん性に閾値があるものとして評価を行うことは可能と考える。当該作用に係る NOAEL は、ここもまだ **pending** でございますけれども、1985 年、Schoenig らのラットを用いた二世世代にわたる試験の F₁（雄）で確認さ

れた 1.0%、500 mg/kg 体重/日相当、サッカリンナトリウムとしてでございますけれども、と判断するというまとめの案文を用意させていただいております。

大きな論点としまして、下に書かせていただいておりますけれども、サッカリンナトリウム投与によるラット膀胱腫瘍発生増加についてですけれども、EU のスタンスと、それから JECFA、場合によりましては IARC のスタンスが大きく分かれております。この点についてゆくゆくは御議論いただく必要があろうかと、担当としては思っております。

EU 側としましては、ラット、特に雄に特異的に見られる現象であると断定することは困難であると。すなわちヒトに関連し得るということで、これは上記に書かせていただいた案のベースになっておりますけれども、そういう考え方で膀胱腫瘍発生について NOAEL 設定するというスタンスでございますけれども、そういうふうにするべきかどうか。または JECFA のスタンスでございます、ラット、特に雄に特異的に見られる現象、すなわち尿中沈渣による云々でございますけれども、であって、ヒトには関連づけられないものとして、膀胱腫瘍発生についての NOAEL 設定は不要とするかどうか、ここが大きな一つの論点であろうかというふうに思っております。その他、個別の試験で御判断をいただく必要があろうかと思っている点を下に 3 点ほど記載させていただいております。

まとめの案としては以上でございます、これをまとめさせていただくに当たり、縷々個別項目につきまして検討を進めたものが 3 ページから 5 ページにかけましてです。膀胱癌、それから前がん病変と考えられていると聞いております乳頭状/結節状過形成の発生増加についてどのような知見があるのか、5 ページになりますけれども、膀胱発がんプロモーション作用についての知見はどのようなものがあるのか。それから、かなりたくさん報告がございますけれども単純過形成、細胞増殖、微絨毛の増加といった知見がどのような状況なのか、実態をまとめさせていただきました。

それらについて個別の要因というものを幾つか挙げて、知見の状況を整理しましたが、6 ページから 12 ページにかけましてです。「体内動態」、「種差」、「系統差」、「性差」、「閾値」、8 ページにまいりまして「暴露時期」、「塩違いによる差」、9 ページにまいりまして、「サッカリン以外の有機酸等のナトリウム塩についての関連した知見」、「尿中ナトリウムの寄与」、10 ページにまいりまして「尿 pH」、11 ページにまいりまして「尿浸透圧」、「尿中たん白質」、12 ページで「尿中沈渣」。こういった項目が、可能性のある個別要因として、調べた限りで考えられるかなと思いました。これらの項目につきまして、分かっている知見、この評価書（案）で引用させていただいた知見を非常に細かい字で項目ごとに書いてありますけれども、これらを総括したものが項目ご

とに青字で書かせていただいた内容になっております。一応、これを総括したものが、先ほど冒頭に申し上げましたまとめ案のベースになっているというところでございます。

それから、13 ページから 14 ページにかけては、膀胱腫瘍発生増加機序、評価書（案）のほうでも少し触れておりますけれども、幾つかの仮説が立てられておまして、不純物とか、インドール類が増加するとか、それから尿量に関係しているのではないか、14 ページにまいりまして、たくさんの報告があります尿中沈渣の関係、こういった仮説について、今ある知見から考え方をまとめさせていただいたものが、それぞれの項目において青字で記載させていただいているところでございます。

それから、14 ページ、15 ページが、その他の腫瘍性病変はどうかということをもう一度、洗いざらい見てみまして、一応、まとめとしましては、膀胱以外の組織・器官においてサッカリン類の投与に関連した腫瘍の発生や発がんプロモーション作用は認められていないと整理させていただきましたけれども、個々の試験で膀胱腫瘍以外の腫瘍の発生が認められたとしている知見は、14 ページから 15 ページに書かせていただきました 10 以上ありまして、多くは投与に関連したものとは思えないのですけれども、これらにつきましても精査、評価をしていただければと思ひまして、用意させていただいてございます。

それから、15 ページにつきましては、非腫瘍性病変ということで、まだ全く整理ができておりませんが、JECFA ないしは EU は、最終的に 1%混餌投与というところで NOAEL を設定しているのですけれども、一つの整理といえますか、切り口としまして、混餌 1%又はそれに相当する 500 mg/kg 体重/日投与という、この用量を設定している試験というのがどれだけあるかなというのを取り上げてみましたところ、15 ページから 16 ページにかけての試験、これだけの数がございまして、これらについて少なくともお目通しをいただいて、NOAEL の設定に当たりまして精査、評価いただく必要があるのかなと思っている次第でございまして。

以上、反復投与毒性、発がん性のまとめをしていただくに当たって、一つの粗案としてこのようなペーパーを用意させていただいているところでございます。今後の御評価の方法を御審議いただきまして、今日はちょっと時間が差し迫っているということもありまして、次回以降の評価、事務局としてやっておくべき作業等々、御指示等をいただければというふうに考えております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

サッカリンカルシウム、サッカリン類については非常に多くの実験というか、データが

ありまして、特に腫瘍発生に関するところは、普段この添加物専門調査会で扱っているものとちょっと様相が違うので、事務局のほうで論点等をまとめていただいたところです。それで、今説明していただいたような形で、反復投与毒性、発がん性を次回以降、議論していこうと思うのですけれども、これに関しまして何か御意見がございましたら、特に三森先生のほうにこの辺のところのおまとめをお願いしているかと思うのですけれども、2人ですね、梅村先生と。ちょっと御意見があれば伺いたいのですけれども、よろしいですか。梅村先生よろしくお願いします。

○梅村専門委員 この文書をつくるのに協力した立場だったので、余りあえて角井さんからの説明に追加することはないのですが、要は、この発がん機序がまず非遺伝毒性メカニズムに立っているということを前提にしていこうということ、一応、遺伝毒性の結果からそれはよいだろうというのがこのまとめの基本の姿勢で、その後に、それでは非遺伝毒性メカニズムがヒトで起こり得るかどうかというところをどうするかというところで、2つの案をつくらせて、この論点の最初の丸、18行目と21行目のことなのですけれども、非遺伝毒性メカニズムをヒトに外挿できるというか、ヒトでは起こり得ないと結論できないのであれば NOAEL 設定でいこうということですし、これはラット特異的な現象だと結論できればそれはそのまま NOAEL 設定を不要としようという、2つ折りの案でどうだろうかというところが、何しろ一番の論点になっているというふうに思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

遺伝毒性に関しましては、先ほど、一応最終的なまとめを林先生と山田先生のほうにお願いしておりますけれども、遺伝毒性はないということで進めればよいと思います。そういう判断でよろしいですね。ですので、その点はそれでいいと思います。

そのほか。三森先生よろしいですか、御意見は。お願いします。

○三森専門委員 参考資料 1-3、角井さんに説明していただいた 3 ページの論点のところなのですが、結局、EU サイドのスタンスでいくのか、JECFA や IARC のスタンスでいくのかというのが大きな論点であるだと思います。

それで、梅村先生と私のほうで、その論点の 25 のところの青丸が 3 つありますね。ここがその大きなキーポイントということです。これについては毒性、特に発がん性の御担当の先生にはもう一回、よく見ていただいて、白黒、決着をつけていただきたいと思えます。

1 番目の 3 ページの 25 行目の Tisdell ら (1974) のデータですが、これは評価書 (案) の 48 ページの 14 行目のところから記載があります。この文献を IARC モノグラ

フでは引用されているのですが、1974年のTisdellらのデータが今回の資料の中にありません。これは、シンポジウムをまとめた単行本という形で載っておりまして、その資料を取り寄せていただかないと内容が見えないということです。このTisdellらの論文でいきますと、雌においても誘発されるのではないかという指摘がなされています。今までの報告あるいはJECFAやIARCの評価もそうですが、膀胱腫瘍はラットでは雄に特異的に誘発されると記載されておりますが、Tisdellらのデータは雌にも発現するとコメントでは指摘されております。それが正しいと、雄特異的ではなくなってくるということです。これについて検討していただきたいということです。

サッカリンカルシウムの添付資料の43という付せんがついている資料がそれに当たります。あくまでもそれはIARCモノグラフを引用しているだけなのです。それで、原著を見ないと内容を確認できないということがありまして、評価書(案)の48ページの22行目のところに、F₁雌で、8/16、6/14、5/14、13/19と記載されています。13/19というのが2,500 mg/kg 体重/日の最高用量での発生頻度です。有意差はないと思うのですが、これを雌で誘発されたと見るかどうかというのが一つの大きな論点だと思います。

それと、手持参考資料1-3の3ページのところです。25行目のTisdellらの次ですが、Munroら(1975)の文献ではとにかく陰性なのです。雄でも陰性なのです。雄に誘発されて当たり前なのに誘発されていないというデータがありまして、これももう一回、皆さんで見ていただきたいと思います。

もう一つは28行目のChowanec & Hicks(1979)のラットの2年間の試験です。IARCでは病理検査が不十分と指摘しているのですが、最高用量群で膀胱に腫瘍が発現して、これも資料を見ると過形成が雄雌の高用量群で増えていて、最高用量群で3/49を陽性とするべきか否かということも一つの論点になると思います。今日、この議論については時間がないので難しいと思います。専門委員の先生方にデータを見ていただいた上で議論を次回していただきたいということです。

もう1点ですが、手持参考資料1-3の7ページです。その11行目に福島先生の文献でACIラットのこと載っていますが、52週間投与でACIは感受性を示していますけれども、WistarやFischer、SDでは発現してこないという知見、また、その次の31行目の(3)の性差のところですが、ここでも雌で膀胱腫瘍がわずかながら見られているというデータがあります。Arnoldら(1980)とそこに書いてありますね。このところをどう評価するのか、この辺のところをもう一回、よく見ていただいた上でのdiscussionが必要だと思います。

雄のみに特異的という形の従来の評価でいくのか、雌にも誘発されるのか。ほかの動物では誘発されるという報告は今までにありません。そうなった場合に、EU ではそのメカニズムがわからないので何らかの ADI 設定が必要ではないかという形の結論に持っているのですが、そのようにするのか。あるいは IARC で既に評価されているような形で雄特異的なもの、ラットの雄だけという形でヒトには外挿できないという形で評価していくのか。その辺のところをこの専門調査会で御議論いただきたいと思います。以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。具体的な議論は次回以降になるとは思いますけれども、ちょっと毒性の専門の先生方のところの宿題という形になるかと思います。どうぞ、お願いします。

○梅村専門委員 もう 1 点なのですけれども、先ほど山添先生が御指摘のように OTSA の膀胱炎の作用なのですけれども、この評価書（案）のほうでは 72 ページからラットの生涯投与とか二段階膀胱発がんとか、反復投与・生殖発生併合試験等々、記載が 76 ページの 7 行目まで出ていると思うのですけれども、この中には膀胱への影響の記載がないと思うのですけれども、先ほどの緒言のところの言い回しとかなり矛盾しているように思うのですが、その辺はちょっと確認していただけたらなというふうに思うのですが。

○今井田座長 ありがとうございます。

これも次回以降の確認ということによろしいかと思えますけれども、全体的に膀胱発がんのこと、発がん性のことについての方向性ということでもとめていただいているのですけれども、次回以降、こういう形の方向性で検討していいかどうかを含めて、福島先生、御意見をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○福島専門参考人 まず、ちょっと 1 点、確認なのですが、今の Tisdell らのデータというのは雌にポジティブだというけれども、文面を見る限りは膀胱ではなくて子宮扁平上皮癌のことを書いてあるのですね、48 ページには。しかも、子宮扁平上皮癌の発生の頻度が余り大したことないなということで、何かひとつわからないデータなのです。確かにこの文献から、ここでの記載からすると、雄の膀胱移行上皮癌は陽性だということは読み取れるのですけれども、雌のほうでは膀胱腫瘍の発生は認められなかったが、子宮扁平上皮癌の発生が云々ということなのです。この論文だけが子宮扁平上皮癌、しかも、この頻度から言うと、今日は各論はやめておきましょうということなのですが、余り僕は問題にならないのではないかなと。それから、もう一つ、外挿の問題ですけれども、一遍調べておいていただきたいのは、確かにこの結晶ということ、それではヒトに外挿した場合

にヒトでは膀胱結石がどれぐらい実際はあるのか、膀胱結石から膀胱癌が発生したという症例がどれだけあるのか。そういう文献は恐らくないと思うのですね。非常に珍しくて、ヒトの場合は。ですけれども、念のためにヒトのデータを僕は調べておいていただけると、メカニズム云々とは別に、現実問題としてヒトで起こり得るのかという、そういう議論ができると思うのですね。ですからその点をお願いしたいと思います。ヒトでの、要するに疫学データをちょっと調べていただきたいということです。結石、結晶と膀胱癌との関係です。

○今井田座長 ありがとうございます。

新しい宿題ということだろうと思うのですけれども、ヒトにおけるデータとして膀胱結石の問題、膀胱結石が原因と思われる腫瘍発生等の疫学データがあるかどうかということをお確かめしていただきたいということです。よろしいですか。

○角井課長補佐 あるのでしょうか。Case report のようなものではダメなのですよ、何らかの関係云々というものでないと。心当たりがもし関係の先生方であれば教えていただきたいのですけれども。

○福島専門参考人 むしろ角井さんのほうで何かキーワードを入れて調べてもらうことのほうが、僕は先決だと思います。

○角井課長補佐 用語を教えてください、それで検索した結果を次回に御報告したいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、どうぞ、三森先生。

○三森専門委員 もう 1 点あります。評価書（案）の 57 ページの 6 行目の Schoenig の 1985 年のラットを用いた二世代にわたる試験というのがあるのですが、膀胱腫瘍が発現しております。すごく長い文章が載っていて、F₁ の 1%で膀胱腫瘍が認められたというところがあるのですが、その該当ページが出てきません。

○角井課長補佐 58 ページの 35 行目以降かと思います。

○三森専門委員 39 行目の「一方」というところがありますね。F₁（雄）の 1%投与群で腫瘍発生率が 658 匹中 5 匹、対照群は 324 匹中 0 ということなのですが、この 5 匹という 0.8%は試験期間における背景データの発生頻度とほぼ同じなので、1%投与群は膀胱腫瘍の NOAEL になるとの考察をこの研究者たちはしております。59 ページの 4 行目のところから書いてありますね。Schoenig らは、本試験における膀胱腫瘍の発生頻度 NOEL を 1%混餌としているのですが、この 1%は 658 例中 5 例であり、これについても皆さんで、もう一度精査していただいて、この Schoenig らの主張は科学的に適切かどうかとい

うことを御確認いただきたいと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。次回までにちょっと重点的に見て、確認していきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、サッカリンカルシウムの反復投与毒性及び発がん性というところのまとめ方をこういう方針ということで、次回以降進めていこうと思います。

それで、この点に関しまして何か追加はございますか。次回以降の議論ということになるかと思えます。お願いします。

○角井課長補佐 すみません、事務局ですけれども、1点だけ御報告ですけれども、資料1-1、今回の補足報告書の2ページをごらんいただきたいのですが、その4行目に書かれていますけれども、私どものほうも Tisdell らの報告が抄録由来だということでかなり気になりまして、厚労省側に入手していただくようかなり強くお願いしていたのですが、入手できなかったという状況でございました。再度、改めて何らかの手段を考えたいと思いますけれども、結果、もしかしたらちょっと入手できない可能性がありますことを申し添えます。

○今井田座長 ありがとうございます。それでは、ちょっと戻って申しわけないのですが、サッカリンカルシウム、資料1-2の評価書(案)の18ページ、毒性の1つ前になりますけれども、「その他の生化学的知見」というところがございまして、これもすっ飛ばしてしまいましたけれども、このところで、従来、体内動態ですとか、それから、ある代謝等の項目があったのですけれども、今回そういうところで入れにくいということもあって、生化学的知見ということでサッカリン、それからサッカリンナトリウムというものが、このところで項目を立てて書かれています。この点につきまして、井上先生、こういう書き方は今まであまり例がないことなのですから、こういうのでよろしいかどうか、コメントをお願いできませんでしょうか。

○井上専門委員 これで結構かと思えます。

○今井田座長 これは別に代謝のところですか、その項目ではなくて、ここに分けたというところでよろしいですね。ありがとうございます。ちょっとそういう確認をさせていただきました。

それでは、サッカリンカルシウムに関する点については、とりあえず今日のところはここまでさせていただこうかと思いますが、よろしいでしょうか。次回以降、反復投与毒性、発がん性等、非常に重いといえますか、大物が待っておりますけれども、よろしくお願いたします。

どうぞ、お願いします。

○井上専門委員 手持資料 1-3 の 3 ページで、さっき論点のところの説明いただいたのですけれども、ちょっと確認していただきたいのは、論点の、要するに EU のスタンス、それと JECFA、IARC のスタンスというところを時系列的に見ると、JECFA の判断がまず先にありますよね。EU が判断を出すときに JECFA の見解も含めて考察してあるのかということと、もう一つ IARC が 1999 年に何らかの結論を出すときに EU の見解を考察しているかどうか、それを何か知ることができればありがたいと思います。

○今井田座長 事務局、お願いします。

○角井課長補佐 いずれのモノグラフ等におきましても、その形跡は何もございません。同じような知見をもとに、このような違う結論が導かれておりまして、それぞれの結論について何か述べたという形跡はちょっと見当たらないという状況でございました。

○井上専門委員 ということは、そこの委員たちは同じデータを違ったふうに解釈しているということですね。

○角井課長補佐 結果としてそうかと思えます。

○井上専門委員 その同じデータをここで今度、議論しましょうということになるわけですかね。

○今井田座長 そうですね。だから、日本の食品安全委員会は日本の食品安全委員会として、独立して我々の考えを出すということだろうと思います。

どうぞ。

○梅村専門委員 私の JECFA での経験から言うと、あえて他の機関の評価は議題に乗せない。だれかが例えば SCF ではこんな判断をしているとかと言うと非常に事務局が怒り、ここは JECFA ですからみたいな形で、JECFA での判断をしてくださいというような議論になって、他機関での評価は参考にしないという姿勢があるかと思えますけれども。

○井上専門委員 EU のはほとんど重複していないのですか。

○梅村専門委員 その辺は、僕はわかりませんが。

○井上専門委員 いろいろな考え方というのはどういうものか。言い出しつぺのラボのヒストリーというものをくんでいたり、scientific な考え方よりも、むしろ、いわば意固地になっているような状況も時々見られるので、そういう判断に惑わされてはいけないという気持ちがちょっとあるのですね。ただ、どういう委員がどんな background を持っているかまで知ることは、やっぱりちょっと難しいでしょうね。何か非常に難しいことをこれからするというので、門外漢の僕なんかは、少し大変、多分路頭に迷うだろうなと思いま

して、専門家の方々の高度な御判断にゆだねざるを得ないので、よろしく申し上げますと言いたいです。

○今井田座長 井上先生、先生の専門家としての意見をぜひ加えていただければと思いますので、よろしく申し上げます。ありがとうございます。よろしいですかね。

とりあえず、では今日のところは、このサッカリンカルシウムの議題はここまでとさせていただきますたいと思います。次回以降、サッカリンカルシウムの点で議論を進めますけれども、また、ぜひ福島先生におかれましては次回以降も参加していただいて、議論に加わっていただきたいと思いますので、よろしく申し上げます。それでは、この案件はここまでとさせていただきますたいと思います。

時間が押しておりますので、では、引き続きまして次の議題に入りたいと思います。

福島先生、どうもありがとうございました。

では、引き続きまして議題 2 に入ります。

アンモニウムイソバレレートに係る食品健康影響評価についてでございますけれども、これも審議に入ります前に、提出された資料で利用されているデータとして、御所属の前の試験だと思っておりますけれども、林先生が現在所属されております食品農医薬品安全性評価センターによる試験結果が含まれております。これは林先生が以前に所属されておりました国立医薬品食品衛生研究所の変異遺伝部からの委託研究ですが、その試験委託者が林先生であったことも報告させていただきます。ただ、この件も私は座長といたしまして、林先生におかれましては該当の試験について発言していただくことが必要と考えるので、皆さんの同意をいただきたいと思っております。本調査会としてもそういうような考えでよろしいですね。

(「はい」との声あり。)

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○中矢係長 事務局の中矢でございます。よろしくお願いいたします。

それでは、資料 2-1 と資料 2-2 をお出しいただければと思います。資料 2-1 につきましては評価要請者の厚生労働省から提出されたものでございまして、御参照いただければと思います。資料 2-2 の評価書(案)をもとに、アンモニウムイソバレレートの概要を説明させていただきます。

2 ページの審議の経緯でございますが、平成 23 年 2 月 28 日に、厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。

4 ページでございます。1. の評価対象品目の概要でございますが、香料でございますが、主成分につきまして 2. から 5. にありますような名称、分子式、分子量、構造式となっております。

6. の評価要請の経緯でございますが、アンモニウムイソバレレートは、食品中に天然に存在することが確認されていない成分とされています。添加物としてのアンモニウムイソバレレートは、欧米において、肉製品や焼き菓子などの製品に添加されております。

「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」に基づきまして、厚生労働省において添加物（香料）としての評価資料が取りまとめられましたことから、食品健康影響評価の依頼がなされたものでございまして、国際汎用香料としての資料整備がなされております。

4 ページの一番下、41 行目の「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。アンモニウムイソバレレートはイソ吉草酸とアンモニアの塩でありますことから、ヒトの体内で加水分解を受けてイソ吉草酸とアンモニアを生成すると考えられます。よってここでは、イソ吉草酸に係る知見についても参照することとしております。また、本品目を摂取することによるアンモニアにつきましては、ヒトが食事から産生するアンモニアの変動の範囲内と考えられ、また、ヒト体内で産生されたアンモニアと同様に代謝されると考えられますことから、ここではアンモニアに係る知見は参照しないこととしております。

13 行目の「1. 遺伝毒性」でございます。

まず、「(1) アンモニウムイソバレレート」につきまして、「① 遺伝子突然変異を指標とする試験」でございますが、厚生労働省の委託試験報告におきまして、TA98、TA100、TA1535、TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2urvA 大腸菌を用いました復帰突然変異試験が最高用量 5 mg/plate で行われております。この結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

「② 染色体異常を指標とする試験」でございますが、厚生労働省の委託試験報告において、チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株を用いた染色体異常試験が最高用量 1.2 mg/mL (10 mM) で行われております。この結果、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされております。

続きまして、「(2) イソ吉草酸」の遺伝毒性でございますが、評価要請者は、イソ吉草酸につきましては、遺伝毒性に関する試験は行われていないとしております。

まとめの文章といたしまして、「以上より、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」については、ガイドラインに規定された最高用量まで実施された試験において、遺

伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発注のいずれも認められていない。したがって、添加物（香料）「アンモニウムイソバレレート」には、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。」といただいております。

39 行目、「2. 反復投与毒性」でございます。

「（1）アンモニウムイソバレレート」につきまして、厚生労働省の委託試験報告によりますと、5 週齢 SD ラット（各群雄雌各 10 匹）に添加物のアンモニウムイソバレレートを対照群、0.314、3.14、31.4 mg/kg 体重/日を 90 日間反復強制経口投与する試験が実施されております。

その結果、体重につきまして、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で、被験物質投与第 3 週、第 5 週、第 6 週及び第 7 週に有意な低下が見られたとされております。試験担当者は、被験物質投与第 7 週以降に対照群との間に明らかな差は見られていないことから、被験物質投与との関連性はないとしております。

眼科学的検査におきましては、3.14 mg/kg 体重/日投与群及び 31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄それぞれ 1 例に角膜の限局性混濁（両側性）が見られたとされております。試験担当者は、試験に用いた動物種に時折、観察される変化であることから、被験物質投与との関連性はないとしております。

剖検では、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に腺胃暗赤色巣が認められたとされております。試験担当者は、出現状況または病理組織学的性状から、被験物質投与との関連性はないとしております。

病理組織学的検査におきましては、3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例及び雌 4 例に胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められたとされております。これにつきまして試験担当者は、被験物質投与との関連性が疑われるとしております。

また、14 行目、病理組織学的検査につきまして、対照群 1 例、0.314 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例及び雌 2 例に、胃の粘膜下組織の好酸球及びリンパ球の浸潤が見られたとされております。試験担当者は、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に見られました変化については、その発現頻度から被験物質投与との関連性が疑われるとしております。

また、病理組織学的検査におきまして、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に腺胃のびらんが認められたとされております。そのほか、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされております。

22 行目ですが、試験担当者は、本試験における NOAEL を、雄については 3.14 mg/kg 体重/日以上以上の投与群に見られました胃の境界縁の扁平上皮過形成を考慮して 0.314 mg/kg 体重/日、雌につきましては 31.4 mg/kg 体重/日投与群に見られました胃の境界縁の扁平上皮過形成及び胃の粘膜下組織の細胞浸潤を考慮して 3.14 mg/kg 体重/日としております。

28 行目でございます。本専門調査会といたしましては、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌で見られました体重の低値につきましては、被験物質投与第 7 週以降に対象群との間に明らかな差が見られないことに加え、用量依存性がないことから、被験物質投与との関連性はないと判断し、一方、病理組織学的検査で胃において認められた変化につきましては、被験物質投与との関連性が疑われると判断をいただきました。以上より、本専門調査会としては、本試験における NOAEL を雄で 0.314 mg/kg 体重/日、雌で 3.14 mg/kg 体重/日と評価したといただいております。

続きまして 36 行目、「(2) イソ吉草酸」の反復投与毒性についてでございます。

Oser の報告によりますと、27～29 日齢のラットにイソ吉草酸を含む餌を、イソ吉草酸として 25 ppm、雄だと 5.1 mg/kg 体重/日、雌 5.9 mg/kg 体重/日を 12 週間、混餌反復投与する試験が実施されております。その結果、対照群の雌 1 例、投与群の雄 1 例が死亡しましたが、剖検の結果から呼吸器系の疾患によるものであったとされております。そのほか、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされております。7 ページの 2 行目ですが、本専門調査会としても、本試験において被験物質投与に関連した変化は認められないものと評価をいただいております。

5 行目、Amoore らの報告によりますと、4 週齢の SD ラットにイソ吉草酸 5%を 90 日間混餌反復投与する試験が実施されております。その結果、血液学的検査において、ヘモグロビンが対照群に比べ有意に低値であったとされております。尿検査においては、pH が対照群に比べ高かったとされております。そのほか、投与に関連した変化は認められなかったとされております。Amoore らは、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 5%としております。

15 行目でございます。本専門調査会としても、本試験における NOAEL を 5% (2,500 mg/kg 体重/日) と評価したといただいております。

18 行目、「3. 発がん性」でございますが、評価要請者によりますと、アンモニウムイソバレレート及びイソ吉草酸につきまして発がん性試験は行われておらず、国際機関等による発がん性評価も行われていないとしております。

「4. その他」でございますが、評価要請者は、アンモニウムイソバレレートにつきまして、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしております。また、イソ吉草酸につきまして、哺乳動物を用いた生殖発生毒性に関する試験は行われていないとされております。BIBRAにおける引用によれば、Epsteinは、ヒト31例にイソ吉草酸1%含有するペトロラタムを用いて、連続48時間のパッチテストを合計5回行い、その後10～14日間後に再度48時間のパッチテストを行うという試験を実施しておりますが、その結果、局所反応はなかったということでございます。

「5. 摂取量の推定」でございます。

(1) 「アンモニウムイソバレレート」につきまして、JECFAのPCTT法による1975年の米国及び1995年の欧州におけるアンモニウムイソバレレートの1日1人当たりの推定摂取量は、それぞれ18 µg及び95 µgとしております。よって、我が国での本品目の推定摂取量は、およそ18～95 µgの範囲に入るのだろうと推定されます。

(2) イソ吉草酸」につきましては、同じくJECFAのPCTT法による1995年の米国及び欧州における1日1人当たりの推定摂取量は、それぞれ279 µg及び476 µgでございます。なお、米国では、食品中にもともと存在する成分としてのイソ吉草酸の年間使用量は、1995年の添加物としての香料、イソバレリックアシドとしての年間使用量の約80倍であると推定されるとまとめをいただいております。我が国における生産量ベースでの摂取量調査結果によりますと、添加物イソバレリックアシドのPCTT法による2005年の1日1人当たりの推定摂取量は159 µgであるとされております。

21行目、「6. 安全マージンの算出」でございます。90日間反復投与毒性試験におけるNOAEL 0.314 mg/kg体重/日と想定される推定摂取量を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量(0.0004～0.002 mg/kg体重/日)とを比較して、安全マージンが200～800と得られます。

「7. 構造クラス」に基づく評価でございます。評価書(案)の10ページでございますフローに基づきますと、アンモニウムイソバレレートは構造クラスIに分類されます。本物質の体内動態についての直接の知見はございませんが、本物質はイソ吉草酸とアンモニアの塩であることから、イソ吉草酸とアンモニアに加水分解されると考えられ、生成したイソ吉草酸はβ酸化を受けて、最終的には二酸化炭素に分解されると推定されます。

Bergenらの報告によれば、ラット肝臓のミトコンドリアにイソ吉草酸(1.19 mM)を加え、5分間プレインキュベートしたところ、ミトコンドリアにおけるグルタミン酸、α-ケトグルタル酸、コハク酸のstate 3の酸素消費量を抑制し、state 4の酸素消費量を

わずかに促進させたとされております。Hine & Tanaka の報告によると、ロイシン代謝異常の患者尿より、イソ吉草酸グリシン抱合体、イソ吉草酸グルクロン酸抱合体及び 3-ヒドロキシイソ吉草酸を検出したとされております。

「8. JECFA における評価」でございますが、JECFA は、添加物（香料）アンモニウムイソバレレートに飽和及び不飽和の分岐鎖脂肪族のアルコール、アルデヒド、酸及び関連エステルをグループとして評価してございまして、推定摂取量の 16~18 µg/人/日は構造クラス I の摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回るため、本品目は現状の摂取レベルにおいて、安全性に懸念をもたらしませんとされております。

「9. 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に基づく評価」でございます。添加物（香料）のアンモニウムイソバレレートには、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、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により、添加物（香料）アンモニウムイソバレレートは構造クラス I に分類され、その安全マージン（200~800）は 90 日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる 1,000 を下回るが、想定される推定摂取量（18~95 µg/人/日）が構造クラス I の摂取許容値（1,800 µg/人/日）を下回るという案とさせていただきます。

最後に、被検物質の確認について説明させていただきます。

タグ 15 番の資料をごらんいただきたいと思います。被検物質のアンモニウムイソバレレートの確認結果ということで、評価書（案）では参照 8 番ということにしております。厚生労働省の委託試験に用いられた被検物質がアンモニウムイソバレレートであるかどうかの確認がここではなされております。今回は 90 日間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験及び染色体異常試験が実施されております。

これらの被検物質は、3 物質とも Penta Manufacturing 社製の製品で、ロット番号が 85725 でございました。試験機関に保存されていた被検物質の一部につきまして、IR、MS 及び NMR スペクトル測定を行ったところ、IR スペクトル測定では、添付の図に示しておりますスペクトルデータが得られまして、MS スペクトルの測定では、m/z 120 の点にアンモニウムイソバレレートに相当するピークが観察されたということを報告いただいております。また、NMR スペクトル測定では、アンモニウムイソバレレートの H 及び C 由来と思われるピークが確認されたということでございます。

Penta Manufacturing 社の品質管理データを入手することはできませんでしたが、被検物質と同じ製造番号でロット番号が異なる製品（ロット番号 102453）を入手しまして、IR、MS 及び NMR 測定を行ったところ、被検物質と同様のスペクトルパターンが得られ

ることも確認されたということです。

以上のことから、3つの委託試験に使用された被検物質がアンモニウムイソバレレートであると考えられたということ、国立医薬品食品衛生研究所の食品添加物第一室より報告をいただきました。

事務局からは以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

本件、アンモニウムイソバレレートに関してですけれども、評価書（案）の説明をせっかくしていただきましたけれども、時間が残り少なくなりましたので、具体的な議論は次回に回したいと思います。申しわけありませんが、よろしいでしょうか。具体的な議論を次回以降に回したいと思います。

それでは、これの3番の議事になります。その他でございますけれども、事務局のほうから何かございますか。

○角井課長補佐 参考資料 3-1 をお出しただけだと思います。2月22日の前回の専門調査会で報告いたしましたEFSAの人工甘味料に関するステートメントにつきまして、その後の科学的な評価の結果が2月25日付で報告されております。

結論としまして、「ABSTRACT」というのが1ページにありますけれども、EFSA、懸案となりましたSoffrittiらによるマウスの試験と、それからHalldorssonによる疫学研究の2報についてですけれども、Aspartameやその他の食品添加物たる甘味料に対する既存の評価を再検討するきっかけとなるような知見ではないと。再検討、再評価する必要はないということでした。

理由としまして、Soffrittiらのマウスを用いた130週の発がん性試験でございますけれども、具体的には、一つは試験デザイン、それから統計学的手法の詳細な説明がないため、評価することができない。それから、今回見られた肝臓癌、それから肺癌は、被験動物、Swissマウスですけれども、これに自然発生するものであると。Swissマウスにおける肝臓癌の発生についてヒト健康リスク評価へ外挿するのは不適切であると一般的に考えられていると。それから、著者、Soffrittiらの指摘では、Aspartameから代謝されたメタノールが肝臓癌を引き起こすのではないかとということでもありますけれども、これについては根拠がないということでございます。

それから、Halldorssonの疫学研究、いわゆる人工甘味料含有清涼飲料と早産についての前向きな疫学研究でございますけれども、これについて具体的な指摘としては、人工甘味料含有清涼飲料の摂取と早産の因果関係を裏づける利用可能な科学的根拠がない。それ

から、文献中の「人工甘味料含有清涼飲料」とはどの甘味料が使用されているか特定されていない。それから著者らの仮説、仮説といいますのは **Aspartame** から代謝されたメタノールが早産を引き起こすのではないかということでございますけれども、これについては根拠がないと。これら **Aspartame** その他の人工甘味料の摂取と早産との関係、関連性について、それを排除するか、またそれを認めるについても追加調査が必要であるというふうに言っているところでございます。

以上、概要でございますけれども、「自ら評価」の案件候補とされた **Aspartame** につきまして、新たな知見があれば報告するという御指示を受けていたところでございまして、前日も御紹介させていただきましたもののフォローアップでございますけれども、結果、**EFSA** での評価は、概要、今申し上げたとおりということでございます。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

Aspartame に関しての件です。「自ら評価」でピックアップされて、今説明があったとおりでございます。**EFSA** のほうも結論としては「**do not give reason to reconsider the previous evaluations**」ということで、あえて議論を引き起こす材料ではないという結論になっているようでございます。

この点に関しまして何か御意見はございますか。よろしいですね。これもデータが出たからという御報告ということでいいかと思えます。

それでは、ありがとうございます。

そのほか、何か御意見がございましたらお願いしたいのですけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

それでは、事務局におかれまして、また新しいデータが出ましたら、また随時、報告していただければと思います。

○角井課長補佐 わかりました。

○今井田座長 よろしく申し上げます。

それでは、その他といたしまして何か事務局よりございますでしょうか。

○角井課長補佐 それでは、3点、事務的な連絡事項がございます。

1点目、1月20日から2月18日までパブリックコメント募集をしておりました「2-エチル-6-メチルピラジン」並びに2月3日から3月4日までパブリックコメント募集をしておりました「ピロール」につきましては、3月31日開催の第376回食品安全委員会に報告させていただきまして、同日付で食品健康影響評価を厚生労働省に通知したとこ

ろでございます。

2点目、2月3日から3月4日までパブリックコメント募集をしておりました「*trans*-2-メチル-2-ブテナール」につきましては、4月21日開催の第379回食品安全委員会に報告し、同日付で食品健康影響評価を厚生労働省に通知したところでございます。

3点目、2月22日の第93回の本専門調査会におきまして御審議いただきました「(3-アミノ-3-カルボキシプロピル)ジメチルスルホニウム塩化物」につきましては、審議結果案を3月31日開催の第376回食品安全委員会に御報告し、同日より30日間広く一般の方からの御意見等の募集を行うこととされました。

報告は以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通してで結構でございますけれども、何かございましたら御発言ください。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の添加物専門調査会の議事を終了したいと思います。

事務局のほうから、次回の予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会合につきましては、5月31日火曜日、14時からの御審議をお願いしたいと考えておりますので、よろしくお願い申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして第94回添加物専門調査会を閉会いたします。

活発な御議論、どうもありがとうございました。