

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 95 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 23 年 5 月 31 日（火） 14：00～17：09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 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
- (2) 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
- (3) その他

4. 出席者

(専門委員)

今井田座長、石塚専門委員、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、頭金専門委員、中江専門委員、三森専門委員、
森田専門委員、山田専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、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 アンモニウムイソバレレートの概要
資料 1-2 添加物評価書 アンモニウムイソバレレート（案）
資料 2-1 添加物評価書 サッカリンカルシウム（案）
資料 2-2 追加関連論文（サッカリンカルシウム）（その 3）

6. 議事内容

○今井田座長 それでは、定刻となりましたので、ただ今から第 95 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、まことにありがとうございます。

本日は 12 名の専門委員に御出席いただいております。伊藤専門委員、林専門委員、山

添専門委員は、御都合により御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。

お手元に第 95 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、議事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 それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第「4.」に配布資料一覧を書かせていただいておりますので御参照ください。その後ろに座席表と委員名簿がございまして、資料 1-1「アンモニウムイソバレレート の概要」、資料 1-2「添加物評価書アンモニウムイソバレレート（案）」、資料 2-1「添加物評価書サッカリンカルシウム（案）」、資料 2-2「追加関連論文（サッカリンカルシウム）（その 3）」でございます。もしお手元にない等ございましたら、随時事務局まで御指示いただければと思います。

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、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、議事（1）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。

前回、資料の説明をしておりますけれども、審議に入ります前にあらためましてもう一度、確認させていただきます。提出されている資料として利用されているものの中に、現在、御所属の前の試験ではございますけれども、本日、御欠席ですが、林専門委員が現在、所属されておられます食品農医薬品安全性評価センターによる試験結果、これは復帰突然変異試験と染色体異常試験が含まれていること、それからまた、これらの試験は林専門委員が以前に御所属されておられました国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部からの委託試験でございます。その試験委託者が林専門委員であったこと、それを報告いたします。

それでは、本品に関しましては前回の 4 月 26 日のこの専門調査会において、事務局のほうから説明を終えているところですが、その後、事務局のほうから変更点がありましたらお願いしたのですが、事務局のほうはいかがでしょうか。

○中矢係長 それでは、変更点について御説明させていただきます。資料 1-2 をお出しいただきたいと思っております。資料 1-2、添加物評価書アンモニウムイソバレレート（案）でございますが、第 94 回の専門調査会において第 94 回専門調査会資料 2-2 により説明した内容の中から、一部、変更させていただいているところがございます。資料 1-2、5 ページの 18 行目に「*Escherichia coli* WP2 *uvrA*」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「A」が斜体と記載していたところ、本評価書案では、斜体ではなく正

体としております。

6 ページの反復投与毒性の記載で、動物を数える単位につきまして、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「例」を用いていたところ、本評価書案では「匹」としてしております。具体的に申し上げますと、5 行目の「雄それぞれ 1 匹」、8 行目の「雌 1 匹」、11 行目「雄 1 匹」12 行目「雄 8 匹及び雌 4 匹」、14 行目「対照群 1 匹」、15-16 行目「雄 3 匹」と「雄 8 匹及び雌 2 匹」、20 行目「雌 1 匹」、そして 41 行目「雌 1 匹」、「雄 1 匹」が修正点でございます。

40 行目に「12 週間混餌投与」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「12 週間混餌反復投与」と記載していたところ、本評価書案では「反復」という文字を削除しております。

43 行目に「血色素」という言葉がございますが、こちらは、第 94 回専門調査資料 2-2 では「ヘモグロビン」と記載していたところ、本評価書案では、「血色素」と改めております。

44 行目に「ブドウ糖」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「糖」とのみ記載しておりましたところ、本評価書案では、「ブドウ糖」と改めております。

7 ページ 5 行目に「各群雄 5~6 匹」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「各群雄各 5~6 匹」と「各」が 2 回続いていたところ、本評価書案では後の「各」を削除しております。

7 行目に「血色素」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「ヘモグロビン」と記載していたところ、本評価書案では「血色素」と改めております。

30 行目に「ほ乳動物」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「ほ乳動物」の「ほ」につきまして漢字で記載していたところ、本評価書案ではひらがなとしております。

34 行目に「ワセリン」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「ペトロラクタム」と記載しておりましたところ、本評価書案では「ワセリン」と変更しております。

8 ページ 3 行目に「95 μg 及び 18 μg 」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「18 μg 及び 95 μg 」と順番が逆になっておりました。本評価書案に記載している「95 μg 及び 18 μg 」が原著論文と照らし合わせて正しい記載でございますので改めております。

14-15 行目に「イソ吉草酸の年間摂取量」という記載がございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「イソ吉草酸の年間使用量」と記載しておりましたところ、本評価書案では「使用」を「摂取」と改めております。

35 行目に「 α -ケトグルタル酸及びコハク酸」とございますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「及び」ではなく「、」と記載しておりましたところ、本評価書案では「及び」に改めております。

40 行目に「イソ吉草酸が検出されたとされている」とございますが、第 94 回専門調査

会資料 2-2 では「イソ吉草酸を検出したとされている」と記載しておりましたところ、本評価書案では「イソ吉草酸が検出されたとされている」と改めております。

9 ページ目 13 行目から 14 行目にかけて「適切な安全マージンとされる 1,000 を下回る。想定される推定摂取量 (18~95 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。」とありますが、第 94 回専門調査会資料 2-2 では「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。」と記載しておりましたところ、今回の資料のとおり、修正をしております。

以上、基本的には文言修正でございますので、特段評価に影響はないと思いますが、前回資料との変更点について説明させていただきました。

○今井田座長 ありがとうございます。

文言の修正だけだと思いますので、評価に影響を及ぼすような変更ではないということでございます。それでは、これは前回、すべて説明してもらっているということですので、このまますぐに審議に入りたいと思います。まず、最初に概要のところに関しまして、久保田先生のほうからコメントをいただけませんでしょうか。

○久保田専門委員 前回、御説明いただいたとおりで、そこに示されている分子式、これは *isovaleric acid*、イソ吉草酸とアンモニアの塩という構造のものでございまして、構造式がそこに示されておりました、天然に存在するものではないのですけれども、既に欧米において加工食品とかいろいろなものに使われているものだそうでございます。特につけ加え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。

それでは、今の品目の概要のところに関しまして、専門委員の方から何かコメント、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次に進ませていただきます。5 ページになりますか。遺伝毒性に関しまして、これは山田先生、説明をお願いいたします。

○山田専門委員 5 ページだけです。5 ページの「1. 遺伝毒性」というところですけども、評価書に書いてある記載で問題ないと思います。

表記のことなのです。先ほど 18 行目の「A」をイタリックではないように修正されたと言われていたのですが、「*uvrA*」は遺伝子の名前なので、遺伝子の表記としては「A」までイタリックというのが正しい表記で、逆に菌株の名前ということにすると、特に全部イタリックにする必要はないのではないかというふうに思うので。何かちょっと今まで余り気にせずちゃんと見ていなかったのですが、どちらかで、混在している状態というのは何にしても余り正しい表記ではないように。時々、論文でそういう 3 文字の後ろの大文字の部分をイタリックにしない表記で出ている論文というのはあるのですけれども、それは正しくないと思いますので、そんなにどちらでもいいことなのですが、ちょっと気になったのでコメントさせていただきます。評価書の内容については記載のとおりで結構だ

と思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

表記の点はちょっと確認していただいて統一していただければと思います。

それから、遺伝毒性に関しましては、このアンモニウムイソバレレートは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないという結論でございます。

遺伝毒性の……事務局の方から何かありますか。では、どうぞ、お願いします。

○角井課長補佐 事務局なのですけれども、すみません。「*uvrA*」の「A」は以前、山田先生にイタリックではないよという御指示をいただいて直して、これまでの評価書もこれでやってきているのですけれども、以後はイタリックにするということによろしいのでしょうか。

○山田専門委員 「A」だけイタリックではないというふうにはですか。何かちょっと行き違いがあったのではないかと思うのです。「A」だけイタリックではないという形にすることはないと思うのですが、すみません。

○角井課長補佐 以後、そのようにさせていただきます。

○今井田座長 これは表記だけの問題ですので、詰めていただいて決めていただければいいと思います。そのほかにもございますか。

では、次に進ませていただきます。「反復投与毒性」の項目に入ります。それから「発がん性」のところにも入りますが、これは石塚先生、よろしくお願いします。

○石塚専門委員 まず、反復投与毒性試験で 5 ページの 40 行目からなのですけれども、2005 年の報告で SD ラットの 90 日間の試験を行っています。これは混餌ではなくて胃内挿管強制投与を行っていきまして、プロトコルを見ると pH の調整はされていない、そのままの水に希釈して投与されています。前回、事務局のほうから説明があったのですけれども、この 90 日間の強制経口投与に関しまして、幾つか病理組織学的な変化が出ているという報告が 6 ページのほうに書かれてあるのですが、主な変化は胃の変化になります。それで、青い冊子の 3 番目の文献の 16 ページのところ、この 90 日間の反復投与試験の病理組織学的な検査のまとめというものが書かれてあります。これを見ていただくとわかると思うのですけれども、試験者たちが主にとってるのは胃の粘膜下組織の細胞浸潤、それから胃のびらんや境界線の扁平上皮過形成、これらを毒性として指摘しております。

同じ文献 3 番の後ろのほうに細かいデータが出ているのですけれども、その「Table10-4」にその程度とか、幾つかのもっと細かいデータが載っております。それで、まず、細胞浸潤につきましては対照群でも 1 件出ているということと、用量相関性がみられていないということで。評価書案の 6 ページの 31 行目に、本専門調査会として何を毒性ととるかというのをまとめさせていただいたのですが、31 行目に「病理組織学的検査で胃において認められた変化」というのは、扁平上皮過形成について、被験物質投与との関連性が疑われるのではないかとというふうに判断しました。

データが詳細に出ている文献 3 の表「10-4」なのですけれども、真ん中あたりに書い

である胃の hyperplasia のところで、0、0.314、3.14、31.4 mg/kg 体重/日という濃度でアンモニウムイソバレレートを投与しているのですけれども、3.14 のところで雄に 1 例、31.4 mg/kg 体重/日のところで雄に 8 例、雌のほうでは 31.4 mg/kg 体重/日で 4 例の hyperplasia が出ているという所見が得られています。

今回、塚本先生と相談をさせていただきまして、この hyperplasia のほうを毒性として考えているのですけれども、3.14 のところで雄に 1 例だけ出ている軽度の過形成、これをどうとるかというので NOAEL が変わってくるということがあります。これを用量依存性というふうに考えると、NOAEL が 0.314 mg/kg 体重/日が雄の場合、雌では 3.14 mg/kg 体重/日がアンモニウムイソバレレートの NOAEL というふうに、この試験では判断されると考えました。ただ、1 例ということで、これをもし毒性としてとるのであれば、もっと早くに事務局をお願いをしていればよかったですのですけれども、写真の確認等をしたほうがよいのではないかと考えています。

次の試験にいつでもいいですか。

○今井田座長 ちょっと待ってもらいましょうか。

今、御指摘のあった点ですけれども、ラットの前胃と腺胃の境界部の境界縁のところでの扁平上皮過形成があるとのこと。「Table 10-4」を見ますと、今、石塚先生が御指摘の 3.14 mg/kg 体重/日投与群の雄の 1 例だけですが、病変の程度としては minimal ではなくて mild のほうでとっていますよね。病変として軽微な変化である (minimal) はなくてそれより程度としては上の mild のほうでとっているということもあると思うのですけれども、この点に関しまして、まず、副担当は塚本先生でしたか。塚本先生、この点に関しまして御意見をお願いできませんか。

○塚本専門委員 石塚先生といろいろディスカッションした結果、今、石塚先生が御報告されたような結論に至ったということなのですけれども、特にこれ以上の追加はありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この点について毒性を御専門の先生方、もし御意見がございましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。どうぞ、梅村先生。

○梅村専門委員 石塚先生のお話の中で、pH を調整していないというようなことがあったということは、この変化は刺激性のある直接的な変化であるということを御説明されたのでしょうか。

○石塚専門委員 一応、次のイソ吉草酸の混餌投与の試験が出ていまして、こちらのほうはいずれも高濃度で毒性が出ていないのですけれども、こちらのほうは pH を調整してあるという記載があったので、ちょっと念のために申し上げました。

○梅村専門委員 単純な刺激性の変化である場合には NOAEL としてはとらないのかなというふうに思ったもので、質問させていただいたのですけれども。

○今井田座長 ほかの御意見はいかがでしょうか。

これは pH を調整していないということなのですからけれども、調整していないときの pH は幾つぐらいかというのはわかるのですか。

○石塚専門委員 イソ吉草酸は弱酸性ではありますが。

○今井田座長 そのほか、三森先生、いかがですか。コメントをお願いします。

○三森専門委員 この報告書を読むと pH の話は何もしていないのですよね、考察で。結局、境界部のところに扁平上皮が局限して発現するのですけれども、これが過形成となるとその薬剤は大体刺激性があるとみなせます。ですから、1 例でも発現すれば投与による変化とみなされるのです。ただ、これが pH によるかどうかということについては、試験実施機関では何の考察もしていないので、私もそれに対してどう対応したらいいのかかわからないですが、pH に関係なくとにかく投与により発現してきてしまったということであれば投与に関連する変化ととらざるを得ないと思います。1 例でも、pH によるという表現がどこかに載っていますか。考察を読んだ限りでは出ていないのです。

○石塚専門委員 pH に関する記載はちょっと私も見つけられなかったです。

○三森専門委員 もし pH に関連することが確認できないのであれば、投与によって起こったという形で評価せざるを得ないのではないかと思うのですが、論点はそこかなと思います。

○今井田座長 そうですね。どうでしょうかね。

○三森専門委員 梅村先生、化審法の場合だったらそうですね。

○梅村専門委員 化審法では刺激物質はとりません。

○三森専門委員 添加物。

○梅村専門委員 例えば **adverse effect** なのかどうかという議論になると、こういう単純な刺激性の物質はどうですか。 **adverse effect** としてとらないというふうな認識ではないのですか。

○三森専門委員 BHA とかありますよね。あれは添加物であり、毒性ととっていると思います。胃に刺激性があるということで、あのような変化が発現したら有害作用ととっていると思います。さらなる情報がない限りは、危ないものについては毒性ととらざるを得ないと思うのですが。

○今井田座長 どうぞ、石塚先生。

○石塚専門委員 過去の評価でブタナールみたいな物質の胃内挿管でも、やっぱり扁平上皮過形成が出ているのですけれども、過去の審査ではそれは NOAEL として、毒性としてとらえていました。

○今井田座長 とっていたのですね。

○石塚専門委員 とっていました。

○今井田座長 もう 1 点、提案がありましたけれども、少なくとも扁平上皮過形成のみられた 3.14 mg/kg 体重/日投与群でどういう変化があったかという写真でも取り寄せてみたらどうかという提案がございました。その点はいかがですかね。

○梅村専門委員 もう必要ないかなというふうに思いますけれども。

○今井田座長 ほかはいかがですか。

多分、病変を見て、こういう変化だからこれは毒性ととる、こういう変化ではないから毒性ととらないという、そういうものとちょっと違うような感じがしますね。では、どういたしましょうか。新たに写真を取り寄せるという手もあるのですけれども、それは特によろしいでしょうか。三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 関連することですが、評価書案の 6 ページの 19 行目のところに、「また、病理組織学的検査において、31.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹に腺胃のびらんが認められたとされている。」とありますが、報告書を読むと投与との関連性は何も言っていないのです。しかし、1 例出ているわけであって、この変化と先程の境界縁のところの変化ですが、前胃と腺胃の境界縁の変化は全然違うものだと思うのです。例えば腺胃のところにびらんや潰瘍が発現してしまったということであれば、もう少し広い意味でとってやらないといけない、すなわち毒性とみなさなければいけないと思うのです。腺胃にびらんがあれば、当然、粘膜下に細胞浸潤があるので、確かにこの報告書では細胞浸潤がふえていますから、そんなこともあるのかなと思うのです。しかし、この報告書を見た限りでは、腺胃のびらんについては投与との関連は何も記述されていないのです。その辺のことも含めてということであれば、一度、どんな変化かということ組織写真を提出してもらおうというのがいいのかもしれません。その上で評価してもいいのかなということですが。

○今井田座長 ほかはいかがですか。中江先生、何かコメントをいただけませんか。

○中江専門委員 別に追加することは特にはないのですけれども、今、三森先生がおっしゃった、一度取り寄せてみてというのは石橋をたたくという意味があるかもしれません。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、例えば雄の 3.14 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹だけのものを取り寄せるということではなくて、投与によって出ている胃の変化、先ほど三森先生が言われた腺胃のびらんの症例を含めて、症例の組織像の写真を取り寄せていただき、それを見てまたディスカッションするというにしたいと思いますが、よろしいですか。ありがとうございます。

では、この点には関しましてはここでちょっとペンディングということにさせていただいて、続きを石塚先生、お願いできますか。

○中江専門委員 それを問い合わせるのであれば、ついでといえついでなのですけれども、これも先ほど三森先生がおっしゃったことと関係しますが、びらんのある動物とそれから細胞浸潤のあった動物が、同一であったかどうか調べておいていただくとありがたいですね。

○今井田座長 わかりました。よろしいですね、質問の内容として、多分、個別別表が出てくればわかる話だと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○角井課長補佐 事務局ですけれども、背景データとかは特に必要はございませんか。

○今井田座長 要するに、ここの施設で強制胃内投与したときの historical control のデ

一タはどうかということですね。ついでにもらったほうがいいですよ。ぜひ、お願いします。

○角井課長補佐 ありがとうございます。

○今井田座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 そうであれば、pH の情報がもしあるのであれば。

○今井田座長 それもお願いします。もしあればということですが。

○角井課長補佐 それは何らかの資料を引用した形で調べればよろしいということなのでしょう。

○今井田座長 でもいいと思いますけれども、結局、要するに投与したときと同じ条件で調製したときの試料の pH。投与するときの pH の情報があれば提出していただきたい。

○角井課長補佐 理論上ということでもよろしいですね。

○今井田座長 実際のものであれば仕方ないですよ。それでよろしいですか。では、pH の値がわかるかどうかわからないですけれども、それも含めて実際の組織像も見せていただいて検討を続けるということにしたいと思います。ちょっとその点はペンディングにさせていただきます。では、すみません、石塚先生、続きをお願いします。

○石塚専門委員 6 ページの 36 行目から、アンモニウムイソバレレートではなくてイソ吉草酸に関する知見なのですけれども、こちらのほうで反復投与試験を混餌で 12 週間行っています。こちらに関しましては 6 ページの 43 行目、44 行目に、一般状態、体重、そのほか器官重量などに関しては、被験物質投与に関連した変化は認めなかったというふうには実施者は判断しております。これに関しましては、本試験に関して得られているデータの範囲内では、被験物質投与に関する変化は認められないものというふうには判断されました。

7 ページの 5 行目のほうから、別に、同じくイソ吉草酸の、こちらは 90 日間の混餌の投与試験が行われています。4 週齢の SD ラットを用いていますけれども、11 行目のほうから体重、摂餌量、血液生化学的検査云々というものが書かれてありますけれども、投与に関連した変化は認められなかったということで、15 行目で、「本専門調査会としても、この試験における NOAEL を、5%」というふうには評価しました。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっと私のほうから pH の話になるのですけれども、9 行目ですか。pH が対照群と比べて高かったということなのですかけれども、具体的な数字というのは文献上にも出てきていなかったのですよね。わからないですかね。

○石塚専門委員 尿検査の pH ということですか。

○今井田座長 これは尿検査ですか。わたくしが間違えましたね。先ほど先生が言われた pH が調整されているというのは、この試験ではなかったですね。

○石塚専門委員 それは、その前の試験です。

○今井田座長 前の試験ですか。失礼しました。わかりました。

では、今の説明していただいたところで何かコメント、御意見はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。あと、この点についてですが、塚本先生のほうも追加コメントはございますか。

○塚本専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

今のところでコメント、質問等がございましたらお願いしたいのですが、よろしいですね。あと、発がん性のところも、発がん性に関する試験は行われていないということでございますので、発がん性のところまで含めてよろしいでしょうか。どうぞ。

○石塚専門委員 一応、お手元の青い冊子の 26 番の BIBRA の評価書なのですがけれども、その 3 ページのところに、イソ吉草酸そのものの発がん性試験は行われていないのですが、異性体に関する記載が若干載っております。ただ、3 ページの記載以上のデータがちょっと得られないということと、今回、評価しているイソ吉草酸そのものに関する試験ではないということと、投与の仕方が経口ではないということで、参考文献としては載せる必要はないのではないかとということで、イソ吉草酸そのものの発がん性試験は行われていないという記載になっております。

○今井田座長 ありがとうございます。

今、先生が言われた発がん性は、投与ルートは何になりますか。

○石塚専門委員 たしか経皮だったと思います。

○今井田座長 dermal exposure になっていますね。であれば、どういたしましょうか。発がん性試験評価は行われていないという表現でよろしいですかね。経皮、dermal exposure での発がん性のデータは一応あるようですがけれども、添加物ですので経口でないとかくまで参考になるかと思えます。

○石塚専門委員 イソ吉草酸そのものではない、異性体になります。

○今井田座長 わかりました。そうですね。それがポイントですね。

では、よろしいですね。発がん性試験は評価が行われていないということで、このままいこうと思いますが、ありがとうございます。

よろしいでしょうか。では、「3. 発がん性」のところまで検討いたしました。

では、引き続きまして生殖発生毒性の点について、江馬先生のほうからコメントはございますか。

○江馬専門委員 試験がありませんのでコメントはありません。

○今井田座長 わかりました。行われていないということですね。

7 ページの「4. その他」のところに記載がございまして、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いうことですね。

それでは、続きまして摂取量の点につきましてお願いしたいと思います。森田先生、よろしく申し上げます。

○森田専門委員 これも香料ですので PCTT 法により求めております。米国と欧州の 1

日当たりの推定摂取量というのを年間使用量から求めておりますが、米国のほうは資料 1-2 の 8 ページの脚注に書いてあるように、1975 年、1982 年、1987 年、1995 年とそれぞれ生産量がかなり違いまして、最も多い年間の使用量である 435 kg というのを採用して、一人一日当たりの推定摂取量は 95 µg。欧州は 1995 年しか出ておりませんので 18 µg というふうにしております。それにより我が国での推定摂取量は、18~95 µg の範囲になると推定されております。イソ吉草酸のほうは、年間使用量を同じように PCTT 法で求めておまして、これは 1995 年の米国、欧州というのから求めますと、それぞれ米国が 279 µg、欧州が 476 µg です。

アンモニウムイソバレレートそのものは、食品中に天然には存在しないと書かれておりますが、イソ吉草酸の場合は食品中に、チーズとかワインとかミルクとかそういったものに含まれておまして、もともと存在する成分としての年間摂取量と、それから 1995 年の添加物の年間使用量から見た摂取量との比較をしますと、天然からとるほうが添加物としてとる場合の 80 倍に当たると推定されております。また、我が国における生産量ベースでの摂取量の調査結果では、PCTT 法によればイソ吉草酸のほうは 159 µg と算出されております。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の摂取量のことに関しまして、何か御質問、コメントはございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次へ行ってよろしいですか。ありがとうございます。

では、次にいきます。構造クラスに基づく評価、代謝というところで、頭金先生のほうからコメントをお願いします。

○頭金専門委員 まず、構造クラスに基づく分類でありますけれども、10 ページにフローチャートがかかれております。各ステップでのイエス、ノーの判断は妥当であると考えます。したがって、最終的にこの化合物はクラス I に分類されるということになります。

この物質の体内動態でありますけれども、酸化を受けて最終的に二酸化炭素に分解されると推定されます。

また、直接、体内動態に関するデータではないのですが、ミトコンドリアに大過剰を暴露したときに、ミトコンドリアの呼吸器系統に異常が生じるということも、「7. 構造クラスに基づく評価」に入れておいてもいいのではないかと思います。また、イソ吉草酸が大過剰に体内に暴露された場合、グリシン抱合体とグルクロン酸抱合体という形で排泄されることが「Hine & Tanaka (1984)」という文献で報告されていますので、追加しました。

以上です。

○今井田座長 ありがとうございます。

今の点は評価書のほうに反映されていますよね。

○頭金専門委員 はい、反映されています。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、代謝のところも含めて説明していただきましたけれども、今の「構造クラスに基づく評価」、それから代謝の点について何か御意見、御質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、そこまで終了したとして、次の「JECFA における評価」がでございます。JECFA による評価としては構造クラス I ということで、推定摂取量が構造クラス I の摂取許容量を下回るため、本品は現状の摂取レベルにおいて、安全性に懸念をもたらすものではないという結論が出ているようでございます。

このアンモニウムイソバレレートですけれども、90 日間の反復投与毒性、NOAEL を設定する重要なところでちょっと宿題が出ました。それで、その点を含めて少しペンディングにさせていただいて、宿題の結果、返事がきてから継続ということになるかと思いますが、とりあえず、今までのところで何かコメント、それから御意見等がございましたらお願いしたいのですが、いかがですか。どうぞ、塚本先生。

○塚本専門委員 ちょっと確認したいのですけれども、8 ページの 14 行目に「食品中にもともと存在する成分としてのイソ吉草酸」という記述がありまして、4 ページの「評価要請の経緯」の 20 行目のところは、「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である」というふうになっていますけれども、これはアンモニウム塩としては天然には存在しないということで、天然には酸の形で存在するということですか。

○今井田座長 これはどなたに聞いたらいいのでしょうか。久保田先生お願いできますか。

○久保田専門委員 という理解でよろしいかと思えます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、この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関しては、今後、必要な資料が出そろってから、また、再度、審議することにしたと思います。よろしいでしょうか。お願いします。

○角井課長補佐 事務局ですけれども、申しわけございません。5 ページの 1 行目から 11 行目のアンモニアに関しての記載は、これでよろしかったでしょうか。

○今井田座長 ここのところはどなたに聞いたらいいのでしょうか。

○角井課長補佐 特に御担当は決めていなかったのですけれども、全体でもしあればということで御相談いただければと思うのですが。

○今井田座長 5 ページの一番最初のところですね。「安全性に係る知見の概要」のところの最初のところの部分になるのですけれども、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ることから云々のところですね。ここの部分についてちょっとどなたかコメントいただければ助かるのですが、お願いします。

○頭金専門委員 量的なところはすぐには判断できないのですけれども、アンモニアの代謝経路というのは十分、推定できると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、代謝のところになるのですけれども、そうすると、イソ吉草酸とアンモニアの塩云々で生体内に存在するところの書きぶりになると思います。リーズナブルな書き方ということですので、このまま残してよろしいですか。よろしいですね。

特にコメントがないようですので、この点はこのままでいこうかと思います。よろしいでしょうか。そうですね。ここのところは先程の審議でちょっと審議が飛んでしまいましたね。

ありがとうございます。

では、今後の進め方について事務局のほうから御説明いただけますでしょうか。

○角井課長補佐 それでは、補足資料を評価要請者のほうに要求するということがあったかと思しますので、要求の仕方につきましては、座長に御相談させていただき進めさせていただきたいと思えます。評価の資料が整いましたら、また、改めまして御審議をお願いしたいと考えております。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、このアンモニウムイソバレレートに関しましてはペンディングということで、今日はここまでにしたいと思えます。ありがとうございます。

では、今日の審議の 2 番に入りたいと思えます。議事 (2) 「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。これは資料 2-1 でございますけれども、かなり厚い資料になっています。

これについて前回に、資料の説明に入るところで専門委員が関与しているところの確認をいたしました。本日、もう一度、その点について確認をさせていただきます。この資料作成に関して協力した人として、私自身も含めて私のほか、梅村専門委員、林専門委員、江馬専門委員が該当しているということを報告いたします。私座長としましては、本日、御出席である梅村専門委員、それから江馬専門委員には、該当資料について御発言いただくことが必要と考えます。本専門調査会としてもそのように考えるということでもよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

ありがとうございます。

私自身も絡んでいるのですけれども、私自身についても該当の資料について発言してよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり。)

ありがとうございます。

ちなみに、林専門委員は本評価書案で広く引用されております、IARC モノグラフの作

成に関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報告しておきます。

それでは、事務局のほうから説明をお願いしますでしょうか。

○角井課長補佐 その前に前回の御確認等々は特に必要ございませんでしょうか。

○今井田座長 では、前回の確認からいきましょうか。

前回までやったところで追加の発言等があったらお願いしたいのですけれども。なお、反復投与毒性とそれから発がん性のことに関しましては、後ほど御意見をいただこうかと思いますので、その部分以外で前回までのところで発言、追加等がありましたらお願いしたいのですが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○久保田専門委員 事務局からおっしゃっていただいてもいいのですけれども、前回、8 ページのほうの、7 ページからですけれども、略語につきまして何かわかりにくいということでした。事務局のほうでご検討いただきまして、一番最初に略号が使われています、7 ページの 25 行目の「IARC73」のところに「(1)」と入れまして、その「(1)」を7 ページの脚注のほうで「本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。」と示してくださいましたので、一応、御報告申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

前回、ちょっと注文というか、意見が出た点でございます。脚注のところにつけ加えて、別紙 1 は後ろのほうですね、117 ページですか。通し番号でいうと、そここのところに略語の別紙が入っているということをごここにに入れていただいたということです。ありがとうございます。

そのほかに御意見はございませんか。よろしいですか。

それでは、事務局のほうから説明をお願いしますか。

○角井課長補佐 ありがとうございます。

それでは、資料 2-1 の 82 ページ以降、「(4) 生殖発生毒性」でございます。

その前に資料 2-2 として、本日、「追加関連論文(その 3)」というものを用意しております。前回以降、原著の入手を御指示いただいたものもありまして用意させていただきました。中には前回審議の際に三森先生のほうから御依頼のありました「Tisdell (1974)」の文献につきましても、評価要請者のほうではちょっと入手ができないというお話だったのですが、何とか入手できまして、原著を御用意させていただいておりますので、こちらのリストの 1 番目に書かせていただいております。これらを踏まえまして必要な修正等を行わせていただいております。82 ページの「(4) 生殖発生毒性」から御説明させていただきます。

82 ページの 40 行目、「① サッカリン及びサッカリンナトリウム」でございます。サッカリンカルシウムを被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績としては、IARC モノグラフにおいて Adkins ら (1972) の抄録報告が引用されておりますが、その詳細を確認することはできなかったということでございます。サッカリン又はサッカリンナトリウムを被験物質とした生殖発生毒性に関する試験成績として、以下のような報告があるとい

うことをごさいますて、まず、83 ページの 3 行目、「a. ラット」をごさいます。

4 行目の Lessel (1971) の報告によれば、妊娠 Boots-Wistar ラットにサッカリンナトリウムを最高で 1 用量ですけれども 6,000 mg/kg 体重/日を妊娠 1 日から 20 日まで反復投与しまして、妊娠 21 日に帝王切開を行う試験が実施されております。結果、投与開始初期に母動物の体重増加抑制が認められましたが、胎児に被験物質の投与に関連した変化は認められておりません。催奇形性も認められないとされております。

また、別の群を設けまして、サッカリンナトリウムを、同様の用量ですが妊娠期間中を通して反復投与し、自然分娩させて、結果、児動物に被験物の投与による影響は認められず、奇形は認められなかったとされております。さらに、ラットの雌雄にサッカリン 1% を 60 日間混餌投与しまして、後に交配する試験が実施されておりますして、妊娠率及びリッターサイズに対照群と投与群との間で差は認められなかったというものでございます。

23 行目、「(b) Tanaka ら (1973)」の試験でございます、1973 年、妊娠 Wistar ラットにサッカリンナトリウムを最高用量 3,800 mg/kg 体重/日を妊娠 7 日から 13 日まで反復強制経口投与してございますして、妊娠 20 日に帝王切開各群 15 匹、残る各群 5 匹を自然分娩させているという試験でございます。結果、母動物につきましては 3,800 mg/kg 体重/日投与群で一時的な体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたほか毒性兆候は認められなかったとされております。帝王切開した母動物では胎盤遺残が散見されたものの、用量相関性はなく、すべて対照群の背景データの範囲内であったとされております。

帝王切開群の胎児につきましては、外表・内臓奇形を有する胎児は認められなかったとされております。骨格検査では投与群に中手骨数及び尾椎骨数のわずかな増加がみられたが、対照群の背景データの範囲内であり、そのほか対照群を含む全群で通常はみられないような奇形はなかったとされているところをごさいます。次の 84 ページのほうにございますけれども、2 行目で、自然分娩群の出生児につきましては、950 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹に腰肋骨の発生がみられてございますけれども、対照群を含む全群において外表、内臓及び骨格の奇形は認められなかったというものでございます。

9 行目の「(c)」でございます。Taylor & Friedman (1974) は、サッカリンナトリウム最高で 7.5% を三世代にわたって混餌投与する試験を実施してございます、結果、F_{1a} 児動物につきましては 5.0% 以上の投与群の体重が雄で 12~20%、雌で 17~29% 低かったが、投与の経過に従って雌雄ともに他群との差はみられなくなったとしてございます。F_{2a} 世代につきましては、5.0% 以上の投与群の胎児期の平均リッターサイズは若干減少し、離乳時の生存率及び体重並びに離乳率は低値であったとしてございます。F_{2b} 世代につきましては、5.0% 以上の投与群の離乳時体重が低値であったとしてございます。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 1.0% (500 mg/kg 体重/日) と評価した。」とおまとめをいただいでございます。

25 行目の「(d)」でございます。Tisdell ら (1974) の報告によりますと、離乳 SD ラットにサッカリンナトリウム最高で 5% を混餌投与して交配し、得られた児動物 (F₁)

には離乳後最長 100 週間、F₀と同様の投与を行いまして、F₁における腫瘍発生等を観察する試験が実施され、結果、5%投与群で離乳時体重の顕著な増加抑制が認められたほかは、生殖発生毒性に係る異常は認められなかったとされております。

37 行目、「(e)」でございます。Lederer & Pottier-Arnould (1973) の報告によれば、妊娠 Wistar ラットにサッカリン最高 0.3%を妊娠前から妊娠期間中を通じて混餌投与し、帝王切開し、胎児の水晶体、網膜及び視神経の組織学的検査を行う試験が実施されております。結果、水晶体の形態学的変化が対照群の胎児 137 匹中 17 匹にみられたのに対し、投与群の胎児 79 匹中 26 匹にみられたとされております。

また、Lederer (1977) の報告によれば、妊娠 Wistar ラットについて、対照群のほか、Maumee 法により製造されたサッカリン最高 3%、Remsen-Fahlberg 法により製造されたサッカリン最高 3%を混餌投与する群を設定し、妊娠期間中を通じて投与し、帝王切開を行う試験が実施されております。結果、0.3%以上の Remsen-Fahlberg 法製のサッカリン投与群及び 3%以上の Maumee 法製サッカリン投与群で胚吸収率の増加が認められたと。また、0.3%以上の Remsen-Fahlberg 法製サッカリン投与群で胎盤重量の増加並びに胎児の水晶体、網膜及び視神経の形態学的変化に係る指数の高値が認められたとされております。Lederer は、水晶体等の形態学的変化について不純物が原因ではないかと考察しております。IARC モノグラフでは、本試験成績について、対照群でも変化が認められていることから、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されております。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としても、水晶体等の形態学的変化が認められたとする本試験成績について、組織学的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ものと評価した。」とおまとめをいただいております。

23 行目「(f)」でございます。Arnold ら (1979) の報告によれば、SD ラット (F₀) にサッカリンナトリウム 5%を 100 日間混餌投与した後に交配し、得られた児動物 (F₁) についても離乳後から親動物と同様の混餌投与を行い、各群各腹 2 匹の雄を生後 8 日又は 21 日にと殺し、残りの F₁ 児動物については生後 105 日にと殺す試験が実施されております。結果、F₀の生殖パラメータや F₁の生存児数、体重、尿路の剖検及び病理組織学的検査におきまして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。

35 行目「(g)」でございますが、Taylor ら (1980) の報告によりますと、離乳 SD ラット (F₀) に、Remsen-Fahlberg 法で製造されたサッカリンナトリウム最高 7.5%を、交配を経て、児動物の離乳まで混餌投与した後にと殺し、得られた児動物 (F₁) についても離乳後から各投与群で生存率が 20%になるまで F₀と同様の混餌投与を行い、対照群の生存率が 20%になった時点で全生存動物をと殺す試験が実施されております。結果、F₁の 5.0%以上の投与群の雌雄の離乳時に体重の低値がみられ、その後も F₁の 7.5%投与群の雄に体重増加抑制が認められたが、摂餌効率に影響は認められなかったとされております。

86 ページ 4 行目「(h)」ですが、Arnold ら (1980) の報告によりますと、SD ラット (F₀) に Maumee 法で製造されたサッカリンナトリウム 5%を混餌投与し、交配し、哺育を経て 142 週まで投与を継続した後にと殺するとともに、得られた児動物 (F₁) についても、離乳後 F₀と同様の投与を投与 127 週まで継続した後にと殺する試験が実施されております。結果、F₀の生殖に係るパラメータにおいて、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。なお、F₁の 5%投与群の雌雄で被験物質の投与に関連した体重増加抑制が認められたとされております。

19 行目「(i)」、Colson ら (1984) の報告によりますと、妊娠 Wistar ラットについて、対照群のほか Remsen-Fahlberg 法製サッカリンナトリウム最高 3%、精製 Remsen-Fahlberg 法製サッカリンナトリウム最高 3%、Remsen-Fahlberg 法製サッカリンアンモニウム最高 3%又は Maumee 法製サッカリン最高 3%を混餌投与する群を設定しまして、妊娠 0 日から投与を開始し、帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度及び発生率を見る試験が実施されております。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」とおまとめをいただいております。

30 行目からは「b. マウス」でございます。

31 行目「(a)」、Tanaka ら (1973) の報告によりますと、妊娠 ICR マウスにサッカリンナトリウム (最高 1,000 mg/kg 体重) を妊娠 6 日に単回強制経口投与し、妊娠 18 日に帝王切開する試験が実施されております。結果、母動物については、妊娠中の体重増加に対照群と投与群との間で差はほとんどなく、一般状態について異常が認められた動物はおらず、子宮重量、胎盤重量、着床数に対照群と投与群との間で差は認められなかったとされております。Tanaka らは本試験において被験物質の投与に関連した胚/胎児に対する影響は認められなかったとしているところでございます。

45 行目以降「(b)」が Kroes ら (1977) の報告でございますが、これはマウスの七世代にわたる試験でございますが、反復投与毒性のほうで既に引用している報告でございますけれども、F_{1a}、F_{2b}について離乳後にと殺をして、F_{3c}及び F_{4b}から F_{6b}につきましては、妊娠 20 日の胎児の時点で取り出すという試験でございますが、結果として個別世代の対照群と投与群との間で、有意差のみられた生殖発生に係るパラメータが散見されましたが、いずれも世代間で一貫性のある変化ではなく、被験物質の投与に関連したものではありませんとされております。F_{6b}については骨格異常及び内臓異常の検査が行われ、被験物質の投与に関連した異常は認められなかったとされ、被験物質に催奇形性は認められなかったとされております。Kroes らは、本試験において被験物質の投与に関連した胚/胎児に対する影響は認められなかったと結論しております。

14 行目「(c)」、Dropkin ら (1985) の報告ですけれども、妊娠 ICR マウスにサッカリンナトリウムを妊娠 10 日に単回腹腔内投与、こちらは最高 2,000 mg/kg 体重、もう一つが妊娠 5 日～15 日にかけて反復強制経口投与、こちらは最高が 25 mg/kg 体重/

日、それからもう一つ、妊娠 0 日～17 日に飲水投与、こちらは最高で 20%、こういった投与をいたしまして、妊娠 17 日に帝王切開して胎児を見る試験を実施しているところですが、結果、25 mg/kg 体重/日反復強制経口投与群で、胚吸収率が対照群よりもわずかに増加傾向にあったが、統計学的に有意な変化ではなかったとしております。全胎児中唯一の奇形は、25 mg/kg 体重/日反復強制経口投与群の 1 匹に認められた口蓋裂であったとしております。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としては、本試験については用いた動物数が少ないことから、本試験における NOAEL を正確に評価することはできないものと考えた。」というふうにおまとめをいただいております。

29 行目「(d)」、Seidenberg ら (1986) は、ICR マウス母動物に MTL に相当する用量のサッカリンを強制経口投与したところ、児動物に影響はみられなかったとしております。

35 行目「(e)」、NTP (1997) は、CD-1 マウスにサッカリンナトリウム最高 5%を二世代にわたって飲水投与する試験を実施しております。結果、死亡率については F₀ の 5%投与群で有意な増加が認められたと。それから摂水量については、F₀ の 5%投与群で 10～20%減少した一方、1.25%及び 2.5%投与群ではそれぞれ 20%及び 40%増加しており、F₀ の 5%投与群の死亡率増加は脱水によるものであるとしております。5%投与群において生存児数の減少、F₁ 胎児体重の減少が認められたとしております。さらに F₁ の対照群及び 2.5%投与群について投与を継続して交配を行ったところ、摂水量の増加がみられましたが、投与に関連した生殖能への影響は認められなかったとしております。担当の先生のほうから、「本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 2.5% (5,900 mg/kg 体重/日) と評価した。」というふうにおまとめいただいております。

88 ページの 5 行目以降が「c. ウサギ」でございませう。

Lessel (1971) の報告によりますと、妊娠ウサギにサッカリンナトリウム 600 mg/kg 体重/日を妊娠 1 日～29 日まで反復投与し、妊娠 30 日に帝王切開する試験が実施されております。結果、投与開始初期に母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児に被験物の投与に関連した変化は認められず、病理組織学的検査結果は正常であり、被験物質に催奇形性は認められなかったとされております。

16 行目以降は「d. *in vitro* 試験」でございませう。

18 行目、Kitchen & Ebron (1983) は、ラット胚をサッカリン 1 mM に暴露させる試験を実施してございまして、代謝活性化系の有無にかかわらず胚の成長及び形態に影響は認められなかったとしております。

23 行目、Pratt & Willis (1985) は、初代培養ヒト胚口蓋間充織細胞を用いた *in vitro* 試験系で、サッカリンナトリウムの 50%増殖抑制濃度が 26 mM であり、1 mM 未満のサッカリンナトリウムに催奇形性が示唆されたとしてございませうが、別途、Steele ら (1988) の報告では、多施設間において同様の試験を行ってございませうけれども、サッカリンの催奇形性を示す証拠は得られなかったとしてございませう。

32 行目、Renault ら（1989）の報告によりますと、ラット胚の肢芽培養細胞株を用いた *in vitro* 試験が実施されておりまして、軟骨形成及び細胞増殖に影響のみられたサッカリン濃度を 2.6 mg/mL 及び 4.1 mg/mL としているところがございます。

38 行目は、Newall & Beedles（1996）の報告でございまして、*in vitro* で 0.5 mg/mL 以下の濃度のサッカリンはマウス胚幹細胞の分化を阻害しないとしているところがございます。

43 行目以降は「② 不純物」についてでございますが、以下のような報告があるということで 89 ページ以降でございます。

2 行目、OTSA についての報告でございます。

まず、3 行目、Lederer（1977）の報告でございまして、先ほどサッカリンのほうで説明させていただきましたものでございます。妊娠 Wistar ラットに OTSA を 0.1%、妊娠期間中を通じて混餌投与し、帝王切開を行う試験が実施されております。結果、胎盤重量の増加が認められたとされております。IARC モノグラフでは、本試験成績について対照群でも変化が認められていることから、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されております。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としても、水晶体等の形態学的変化が認められたとする本試験成績について、組織学的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ものと評価した。」とおまとめをいただいております。

18 行目でございまして、Arnold ら（1979）の報告によりますと、SD ラット（F₀）につきまして雌雄 1：1 で無処置の雄とこの雌を交配しまして、OTSA 最高 250 mg/kg 体重/日を妊娠 1 日から児動物が離乳するまでの計 43 日間反復強制経口投与し、得られた児動物（F₁）について生後 8 日、15 日、21 日に中間と殺して、残りの動物につきましては F₀ 母動物と同様の投与を生後 105 日まで行っております。結果、体重につきましては F₁ の 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、離乳後 3 週から 9 週にかけて低値が認められたと。尿検査においては、F₁ 児動物の 40 mg/kg 体重/日以上投与群で尿 pH の若干の低下がみられたが、用量相関性は認められなかったと。生後 105 日の 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 匹の膀胱に微細な限局性の移行上皮過形成が認められたとされております。

それから、別途、OTSA 最高 250 mg/kg 体重/日、それから OTSA 250 mg/kg 体重/日プラス塩化アンモニウム 1% 飲水併用の投与群又はサッカリンナトリウム 5% を 100 日間混餌投与するという試験を行っておりまして、交配して得られた児動物（F₁）についても離乳後から親動物と同様の混餌投与を行いまして、F₁ 各群各腹 2 匹の雄を生後 8 日又は 21 日にと殺し、残りの F₁ 児動物については生後 105 日にと殺する試験が実施されております。結果、90 ページにまいりますけれども、出生直後の児動物への影響としては、OTSA の 250 mg/kg 体重/日投与群において、平均リッターサイズ並びに生後 4 日の体重の減少が認められたとされております。生後 105 日の児動物においても、250 mg/kg 体

重/日投与群の雌雄で、塩化アンモニウム飲水投与の有無にかかわらず体重の低値が認められたとされております。生後 8 日の F₁ の OTSA 投与群において、腎結石及び膀胱病変の発生率に用量相関性が認められたとされております。腎結石は、対照群で 30 匹中 6 匹、250 mg/kg 体重/日投与群で 30 匹中 14 匹に認められておりますが、塩化アンモニウム併用群では 30 匹中 5 匹に認められたということがございます。また、膀胱病変としては、250 mg/kg 体重/日投与群で限局性の移行上皮過形成が 30 匹中 7 匹に認められましたが、塩化アンモニウム併用群では 1 匹も認められなかったということがございます。Arnold らは、塩化アンモニウムの併用により腎結石の生成及び膀胱病変の発生が減少したと結論しております。担当の先生のほうでは、「本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。」とおまとめいただいております。

23 行目でございます。サッカリンのほうでも説明いたしましたけれども、Arnold ら (1980) の報告によりますと、OTSA 最高 250 mg/kg 体重/日又は OTSA250 mg/kg 体重/日 + 塩化アンモニウム 1% の飲水投与を行ってありまして、投与開始 90 日後に交配し、142 週まで投与を継続した後にと殺、得られた児動物 (F₁) につきましても、離乳後、F₀ と同様の投与を 127 週まで継続した後にと殺という試験が実施されておりますが、結果、250 mg/kg 体重/日投与群において生存胎児数の減少、併用群におきまして F₁ 児動物の生後 4 日の体重の低値が認められたとされております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。」とおまとめいただいております。

41 行目、サッカリンでも説明いたしましたけれども、Colson ら (1984 年) の報告によりますと、妊娠 Wistar ラットにつきまして、対照群のほか OTSA0.1% を混餌投与する群を設定した試験が実施されております。91 ページのほうへまいりますけれども、担当の先生のほうで、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」とおまとめいただいております。

5 行目ですが、厚生省 (当時) の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果によりますと、SD ラットに OTSA 最高 500 mg/kg 体重/日を、雄に対しては合計 42 日間、雌に対しては哺育 3 日まで強制経口投与し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する併合試験が実施されております。結果、親動物につきましては被験物質の投与に関連した変化は認められなかったと。児動物につきましては 500 mg/kg 体重/日投与群において、分娩率、生存児数、生児出産率が低下・減少傾向を示し、雌雄生存児体重の低値が認められたとされております。以上より、試験担当者は、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を親動物で雌雄ともに 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日としております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としても～」ということ、同様に評価したというおまとめをいただいております。

24 行目でございますが、厚生省 (当時) の平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果に

よりますと、SD ラットに OTSA 最高 100 mg/kg 体重/日を、雄に対しては合計 47 日間、雌に対しては哺育 3 日まで強制経口投与する簡易生殖毒性試験が実施されております。結果、親動物、それから児動物ともに、生存、一般状態、体重並びに形態について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。以上より、試験担当者は、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物で雌雄ともに 100 mg/kg 体重/日、児動物でも 100 mg/kg 体重/日としております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としても」ということで、同様の評価をおまとめいただいております。

41 行目、「b.」、PTSA についての試験成績でございますが、42 行目、Colson ら（1984 年）の報告、サッカリン、OTSA でも説明させていただきましたけれども、対照群のほか PTSA0.1%を混餌投与する群を設定いたしまして試験が実施されておりますが、92 ページのほうにまいりまして 2 行目ですが、担当先生のほうで、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」とおまとめいただいております。

6 行目からは厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果によりますと、SD ラットに PTSA 最高 750 mg/kg 体重/日を、雄に対しては計 42 日間、雌に対しては哺育 3 日まで強制経口投与し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する併合試験が実施されております。結果、親動物については、750 mg/kg 体重/日投与群の分娩例 10 例のうち 2 例の分娩状態が不良で、いずれも哺育 2 日までに全児が死亡したとされております。児動物につきましては 750 mg/kg 体重/日投与群で出生率の低下、哺育 1 日の雌生存児体重の低値が認められたとされております。試験担当者は、750 mg/kg 体重/日の投与により分娩又は哺育機能の障害及び胚の子宮内発育抑制が惹起される可能性が示唆されたとしております。試験担当者は、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物及び児動物ともに 300 mg/kg 体重/日としております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としても」ということで、同様の評価をおまとめいただいております。

27 行目「c.」、OSBA についての試験成績でございます。

まず、サッカリン、それから OTSA でも説明いたしましたが、Lederer の 1977 年の報告によりますと、妊娠 Wistar ラットに OSBA0.1%を、妊娠期間中を通じて混餌投与しまして、帝王切開を行う試験が実施されております。結果、胚吸収率並びに水晶体等の形態学的変化に係る指数の増加が認められたとされております。IARC モノグラフでは、本試験成績について対照群でも変化が認められていることから、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されております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としても、水晶体等の形態学的変化が認められたとする本試験成績について、組織学的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ものと評価した。」とおまとめをいただいております。

43 行目はサッカリン、OTSA、PTSA でも説明させていただきましたが、Colson ら（1984）の報告でございます。妊娠 Wistar ラットにつきまして対照群のほか、

OSBA0.1%を混餌投与する群を設定いたしまして試験が実施されておりますけれども、担当の先生のほうで、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」とおまとめいただいております。

7行目、「d.」PSBAについての試験成績でございます。

上と同様に Colson ら（1984）の報告でございますが、対照群のほか PSBA0.1%を混餌投与する群を設定して試験が実施されております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」とおまとめいただいております。

17行目以降は「e.」CBSA、それから CBSA のアンモニウム塩についての試験成績でございます。

まず、18行目でございますが、サッカリン、OTSA、OSBA でも説明いたしましたが、Lederer（1977）の報告によりますと、妊娠 Wistar ラットにオルトの CBSA 又はオルト CBSA のアンモニウム塩 0.1%を、妊娠期間中を通じて混餌投与し、帝王切開を行う試験が実施されております。結果、胎盤重量、胎児体重、胚吸収率、それから水晶体等の形態学的変化に係る指数の増加が認められたとされております。IARC モノグラフでは、本試験成績について対照群でも変化が認められていることから、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されております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としても、水晶体等の形態学的変化が認められたとする本試験成績について、組織学的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ものと評価した。」とおまとめいただいております。

33行目、こちらサッカリン、OTSA、PTSA、OSBA、PSBA でも説明いたしましたが、Colson ら（1984）の報告によりますと、対照群のほかオルトの CBSA0.1%又はパラの CBSA0.1%を混餌投与する群を設定しまして試験が実施されております。担当の先生のほうで、「本専門調査会としては、本報告については実験の詳細が不明であり、本報告の試験結果に基づいて NOAEL を設定することはできないと判断した。」というふうにおまとめいただいております。

以上、長くなりましたが、サッカリン類、それから不純物についての生殖発生毒性試験成績について説明をさせていただきました。よろしく申し上げます。

○今井田座長 どうもありがとうございました。

非常に膨大なデータを御説明していただきました。

きょうはサッカリンの生殖発生毒性の部分の評価でございますけれども、最初にサッカリン及びサッカリンナトリウムの生殖発生毒性の評価、それから後半のところは不純物に関しての生殖発生毒性のデータの説明をしていただきました。非常に広範な膨大なデータになると思うのですけれども、どういたしましょうか。まず、前半のサッカリン及びサッカリンナトリウムのところのデータのことに関しまして審議したいと思います。江馬先生

のほうから何か追加のコメントはございますか。

○江馬専門委員 特にありません。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、いかがでしょうか。今、それぞれの項目のところで我々専門調査会としての判断、NOAELをとるかとらないか等の、あるいはとれるものであればNOAELをどこに設定したということの評価も入ってきておりました。いかがでしょうか。一々見ていかずにまとめて評価でよろしいですね。何かコメントがありましたらお願いしたのですが、よろしいですか。江馬先生、お願いします。

○江馬専門委員 試験はたくさんあるのですが、それぞれが古くて、現在行われているような標準的な生殖発生毒性の試験は少ないということです。投与量もかなり高く、3,000 mg/kg 体重/日とか 5,000 mg/kg 体重/日という投与量になっています。そういう非常に高い投与量では何らかの影響が出てくるのですが、比較的少ない投与量では影響はないという結果になっていると思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

ちょっと、今、振り返ることも意味も含めまして、NOAELを一応とっているところだけをピックアップしますと、例えば 84 ページですか。84 ページの 22 行目のところで、この試験のところでNOAELとして 500 mg/kg 体重/日をとっている。それから、ちょっと落としているかもしれませんが、あとは 88 ページの 2 行目のところで、NTP におけるマウスを用いた二世にわたる試験のところから、NOAELを 5,900 mg/kg 体重/日と評価しています。サッカリンとサッカリンナトリウムに関してはそれくらいでしょうか、NOAELとして評価しているのは、ここまでよろしいでしょうか。

引き続き、88 ページの 43 行目以降、「② 不純物」になります。不純物についての生殖発生毒性試験の結果がずっと出てきておりますが、このところにつきましても何かコメントはありますでしょうか。

最初の 89 ページぐらいのところから 90、91 ページに関しては OTSA、それから 91 ページの 41 行目以降が PTSA、それから 92 ページの 27 行目以降が OSBA、そして最後のところで PSBA、CBSA 及び CBSA-NH₄ のデータが出ております。よろしいでしょうか。生殖発生毒性のことにしましては、まとめて不純物も含めて御意見がございましたらお願いしたいのですが、よろしいですか。

ここで、江馬先生、不純物のところでも NOAEL をとっているところも幾つかあります。例えば OTSA でいきますと 90 ページ 20 行目、それから 39 行目等で NOAEL が 25 mg/kg 体重/日ととっているのですけれども、NOAEL としてとっているものだけでも何かリストといいますか、表にする必要はないですかね、いかがですかね。

○江馬専門委員 どういう表にするか、イメージがわからないのですが。

○今井田座長 要するに NOAEL がとれたものとして、サッカリンとサッカリンナトリウム、それから、そのほか不純物としての表なのですから。

○江馬専門委員 試験の種類といいますか、試験のタイプとエンドポイントと、それから NOAEL の値という程度でしょうか。

○今井田座長 そうですね。

○江馬専門委員 そのぐらいだったらできると思います。

○今井田座長 どうでしょうか。あまり意味がないですかね。いかがですかね、皆さん。膨大なデータなのでまとめて一つのこういうリストにでもすると、わかりやすいかなと思って提案しただけですけども、いかがですか。最終的なところでは余り意味が持てないのであれば、別にやらなくてもいいかと思いますが、よろしいですか。

○江馬専門委員 最終的な全部の試験というか、各反復投与とか発がん性とかいう、そういうのを通した NOAEL のリストというのは特についていないのですね。

○今井田座長 NOAEL の一覧表はどこにもなかったでしたか。

○角井課長補佐 今までの添加物の評価書の通例ですと、まだつけていませんけれども、目次でいきますと評価書の 3 ページに別紙 2 というのがありまして、後ろのほうに。まだつけていないのですけれども一応つくことになっています。

○今井田座長 ここに NOAEL の一覧がくるわけですね。

○角井課長補佐 一応、リストをここに作る形になっております。

○今井田座長 わかりました。それならそれで結構だと思います。ありがとうございます。

では、生殖発生毒性にもどりまして、そのほかにコメントはございますか。

では、生殖発生毒性の点はこれで終了ということではよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、引き続きまして 93 ページの「(5) アレルゲン性」のところに入りたいと思いますが、まず、事務局のほうから説明をお願いできますか。

○角井課長補佐 アレルゲン性からヒトにおける知見、摂取量等もまとめてでよろしいでしょうか。

○今井田座長 では、一日摂取量のところまでまとめてお願いできますか。

○角井課長補佐 恐れ入ります。それでは、まとめて御説明申し上げます。93 ページの 42 行目、「(5) アレルゲン性」からでございます。

まず、43 行目「①」、サッカリンにつきましては 44 行目からでございますけれども、Warbrick ら (2001) の報告によりまして、サッカリン溶液最高 75% で局所リンパ節試験 (LLNA) が実施されておりました。結果、陰性であったとされております。

それから、94 ページの 5 行目「②」、不純物について、6 行目からでございますが、SCCNFP (2004) の報告書によりまして、BIT につきましてマキシミゼーション試験 (GPMT) が実施されております。結果、閉塞貼付剥離 24 時間後、それから 48 時間後ともに投与群の 20 匹中 9 匹に陽性反応がみられたことから、BIT には中等度の皮膚感作性があるとされております。

94 ページの 15 行目以降が「(6) ヒトにおける知見」でございます。

まず、16 行目、「① 膀胱癌に係る疫学的知見」でございます。17 行目のパラグラフですけれども、以下のような報告がございますということです。なお、糖尿病患者における膀胱癌に係る疫学研究の成果が、IARC モノグラフによれば Kessler (1970)、Armstrong & Doll (1975)、Armstrong ら (1976) により報告されておりますけれども、「糖尿病患者のライフスタイルは一般人口集団とのそれと多くの点で異なると考えられること等から、当該報告については本評価において用いないこととした。」と整理されております。

24 行目、まず、「a. 膀胱癌に係る症例対照研究」でございます。

25 行目、Morgan & Jain (1974) は、カナダの病院における膀胱癌症例 232 例並びに当該症例と年齢及び性別でマッチングを行った同数の病院対照、内容は良性前立腺肥大の男性と緊張性尿失禁の女性でございますが、これらを基に症例対照研究を実施していると。結果、1 年間を超える卓上用人工甘味料の摂取に係るオッズ比は、男性で 1.0、女性で 0.4 であったとしております。IARC ワーキンググループは、対照の疾患が人工甘味料の摂取に影響した可能性等を指摘しております。

39 行目でございますが、Simon ら (1975) の報告によりますと、米国において病理組織学的検査で下部尿路移行上皮癌と診断された白人女性症例 135 例、それから次のページにまいりまして、当該症例 1 例につき 3 例の割合で個人マッチングを行った病院対照 390 例を基に症例対照研究が実施されておりました、結果、コーヒー、紅茶飲用時におけるサッカリン類の摂取に係るオッズ比はほぼ 1.0 であったとされております。IARC ワーキンググループは、人工甘味料の摂取の量、頻度及び期間に応じたりスクについてデータが示されていないこと、回答が得られなかった者の割合が高率であることを指摘しております。

13 行目、Wynder & Goldsmith (1977) は、米国の病院 17 施設における膀胱癌症例 712 例並びにマッチングを行った同数の病院対照を基に症例対照研究を実施しております。結果、卓上用人工甘味料の摂取に係るオッズ比を摂取期間別に算出したところ、いずれも 1.0 を下回ったとしております。IARC ワーキンググループは、17 施設から症例・対照を選定していることについて、個々の施設ごとにマッチングを行っているか否かについて、明確に報告されていないことを指摘しております。

32 行目、Howe ら (1977、1980) の報告でございますが、カナダにおいて新たに膀胱癌と診断され登録された症例 632 例並びに個人マッチングを行った同数の同一居住地域対照を基に症例対照研究が実施されております。結果、何らかの人工甘味料の摂取に係るオッズ比は、男性で 1.6、女性で 0.6 であったとされております。男性について、更に交絡因子の調整のため個人マッチングを行いましてオッズ比は 1.5~1.8 になったとされております。

96 ページのほうにまいりますが、男性でサッカリン類摂取に係るオッズ比を算出したところ、年間摂取量 2,500 錠未満の者で 1.5、年間摂取量 2,500 錠超の者で 2.1 であり、

摂取期間 3 年以下の者で 1.4、摂取期間 3 年超の者で 2.0 であったとされております。さらに年間摂取量が 2,500 錠超で、かつ、摂取期間 3 年超のオッズ比は 5.3 であったとされております。IARC ワーキンググループは、摂取量又は摂取期間に係るオッズ比の算出において、交絡因子を改めて調整したのか否かについて明確に報告されていないことを指摘しております。担当の先生のほうからは、補足としまして、「男性で人工甘味料摂取者の 84%はサッカリン類であったため、人工甘味料摂取者の分析で影響がなかったことから、交絡因子の調整はしていないと考えられる。」というふうにおまとめいただいております。

15 行目、Kessler (1976) 及び Kessler & Clark (1978) の報告でございますが、米国の病院 19 施設において新たに膀胱癌と診断された 1,300 例のうち、結果、生存して退院した 519 例と個人マッチングを行い、無作為抽出した病院対照を基に症例対照研究を実施しております。結果、交絡因子について調整を行って算出した人工甘味料摂取に係るオッズ比については、摂取との関連について一貫性が見出されなかったと。また、サッカリン類摂取に係るオッズ比は 0.7~1.1 であったとしております。喫煙の有無で層化を行うと、人工甘味料摂取に係るオッズ比は喫煙者で 0.84、非喫煙者で 1.4 であったとしております。非喫煙男性での人工甘味料摂取に係るオッズ比 1.7 は、交絡因子の調整を行いませんと 2.6 に増加したとしております。IARC ワーキンググループは、生存した症例のみを対象としたこと及び結果として病院対照よりも症例の教育レベルが高くなったことによる選択バイアスの可能性を指摘しております。

36 行目、Morrison & Buring (1980) は、米国の病院において下部尿路移行上皮の良性腫瘍又は癌と組織学的に確認された症例 741 例のうち 597 例並びに頻度マッチングを行った同一居住地域対照の 677 例のうち 544 例を基に、一般人口ベースの症例対照研究を実施しております。結果、食事制限用飲料及び代替甘味料の摂取に係るオッズ比は、男性でいずれも 0.8、次のページにまいりまして女性でそれぞれ 1.6 及び 1.5 であったとしている。

男性について多変量解析を行ってございまして、人工甘味料添加飲料の摂取及び代替甘味料の摂取に係るオッズ比はそれぞれ 0.7 及び 0.8 であったとしております。男女別に食事制限用飲料、代替甘味料及び食事制限用食品の摂取頻度及び摂取期間との関連について分析を行ったところ、食事制限用飲料の摂取期間が 5 年超の女性（オッズ比 3.7）を除きまして、摂取との関連性が一貫して認められた組み合わせはなかったとしております。喫煙経験のない女性では食事制限用飲料及び非栄養甘味料の摂取に係るオッズ比がそれぞれ 2.6 及び 2.1 になった一方、喫煙経験のない男性ではオッズ比の高値はみられなかったとしております。IARC ワーキンググループは、女性について多変量解析が行われていないことを指摘しております。

17 行目、Wynder & Stellman (1980) は、膀胱癌症例 367 例及び同数の病院対照を基に症例対照研究を実施し、結果、マッチングを行った上で何らかの人工甘味料の摂取及び食事制限用飲料の摂取に係るオッズ比を算出したところ、いずれも 1.0 を下回ったとして

おります。

27 行目、Hoover & Harge-Strasser (1980) は、米国において新たに膀胱癌と組織学的に確認された症例 3,000 例並びに頻度マッチングを行った上で無作為抽出された同一居住地域対照 5,776 例を基に、一般人口ベースの症例対照研究を実施しております。結果、調整を行った上で何らかの人工甘味料の摂取に係るオッズ比を算出したところ、男性で 1.0、女性で 1.1 であったとしております。卓上用甘味料又は食事制限用飲料の一日摂取量との関係について傾向検定を行ったところ、女性の卓上用甘味料の摂取量と膀胱癌発生率との間についてのみ有意差が認められ、最高摂取量階層に係るオッズ比は 1.4 であったとしております。調整を行った上で食事制限用飲料及び卓上用人工甘味料の複合摂取量についてロジスティック回帰分析を行ったところ、男女ともに大量摂取者、次のページにまいりますけれども、そうした者に係るオッズ比はいずれも 1.5 であったとしております。4 行目からは膀胱癌の低リスク集団と考えられた、喫煙歴がなく膀胱癌物質への職業暴露もない白人女性に限定してオッズ比を算出したところ、卓上用人工甘味料の摂取量が 1 日 1 回分未満の者では 0.9 であったのに対し、1 日 3 回分以上の者では 1.8 に増加し、摂取量が 1 日 2 回分以上の者のうち、摂取期間 5 年以下の者では 1.3、5 年超 9 年以下の者では 1.8、10 年以上の者では 2.7 に増加したとしております。食事制限用飲料の摂取症例でも、摂取量や摂取期間に関連したオッズ比の増加傾向がみられております。膀胱癌の高リスク集団と考えられた、喫煙本数 1 日 40 本超の白人男性に限定してオッズ比を算出したところ、卓上用甘味料の摂取量が 1 日 6 回分以上の者で 1.9、食事制限用飲料の摂取量が 1 日 3 本以上の者で 2.6 であったとしております。

21 行目、Sturgeon ら (1994) は、ただ今説明いたしました Hoover & Harge-Strasser (1980) のデータにつきまして、ロジスティック回帰分析を実施しております。結果、人工甘味料の一日摂取量が 1,680 mg/人/日以上の方では、組織学的グレードⅢ/Ⅳの膀胱癌発生率についてのみ有意な増加が、オッズ比が 2.2 でございましたけれども、認められたとしております。IARC ワーキンググループは、一日摂取量のカットオフ値が非常に高いレベルであるが、その選定理由について報告されていないことを指摘しております。

33 行目、Cartwright ら (1981) の報告によりますと、英国における新規診断症例 219 例並びに有病症例 622 例と、個人マッチングを行った病院対照とを基に症例対照研究が実施されております。サッカリン類を 1 年間以上摂取した経験のある非喫煙者に係るオッズ比は男性で 2.2、女性で 1.6 であったと。IARC ワーキンググループは、有病症例を利用したことによる暴露の思い出しバイアスや生存に関する選択バイアスの可能性を指摘しております。

99 ページにまいります。Najem ら (1982) の報告によれば、米国の医療施設に入院した白人の症例 75 例並びに個人マッチングを行った病院対照 142 例を基に、症例対照研究が実施されております。結果、サッカリン類の摂取履歴に係るオッズ比は 1.3 であったと

されております。

14 行目、Morrison ら (1982) は、英国マンチェスター及び名古屋において新たに下部尿路移行上皮癌と診断された症例 555 例及び 293 例並びに同一居住地域対照 735 例及び 589 例を基に、症例対照研究を実施しております。結果、人工甘味料摂取に係るオッズ比は、マンチェスターでは男女ともに 0.9、名古屋では男性 0.7、女性 0.5 であつたとしております。人工甘味料の一日摂取量が 10 錠超のマンチェスターの女性に係るオッズ比が 2.3 であつたほかは、人工甘味料の摂取頻度及び摂取期間に関して算出したオッズ比に摂取量との関連は認められなかつたとしております。

29 行目、Møller-Jensen ら (1983) の報告によりますと、デンマークの病院 12 施設において、新たに膀胱癌としてがん登録された患者のうち約 2/3 の症例 388 例及び当該症例と同一自治体に居住する年齢及び性別がほぼ同様の対照 787 例を基に、症例対照研究が実施されております。結果、コーヒー、茶等の食品からの人工甘味料の摂取に係る年齢で調整したオッズ比は、男性で 0.7、女性で 1.1 であり、卓上用人工甘味料の摂取又はコーヒー・茶からの人工甘味料の摂取に限定しても、それらのオッズ比はほぼ同様であつたと。摂取量で層化を行つても、男性では全階層ともにオッズ比が 1.0 を下回り、女性では摂取量に関連した傾向が見出されなかつたとされております。摂取期間が 15 年超の者に限定しましても、オッズ比は男性で 0.5、女性で 0.8 であつたとされております。膀胱癌のステージ又は組織学的グレード及び性別で層化を行つても、一貫性のある関係は見いだされなかつたとされております。喫煙歴のない男性の人口甘味料、すみません、「人口」の「口」が間違つておりますので後ほど修正いたします、人工甘味料摂取に係るオッズ比は 1.9 であるが、一日喫煙本数が増加するとオッズ比は減少し、一日喫煙本数 25 本以上の男性の同オッズ比は 0.2 になつたとされております。喫煙歴のある女性については例数が少なく、一貫性のある値が得られなかつたとされております。サッカリン類のみを甘味料として摂取したとする者のオッズ比は、男性で 0.7、女性で 1.0 であつたとされております。

14 行目、Mommsen ら (1983) の報告でございますが、デンマークの病院 1 施設において新たに膀胱癌であると組織学的に確認された症例 (女性 47 例) 並びに同一居住地域対照を基に、症例対照研究を実施しているところでございます。サッカリンの摂取に係るオッズ比は 6.7 であり、喫煙歴のない者に限定すると同オッズ比は 3.3 になつたとしております。IARC ワーキンググループは、本報告中で「人工甘味料」と「サッカリン」が同義の用語として用いられていることを指摘しております。

26 行目、Piper ら (1986) は 20 歳～49 歳の女性を対象に、米国において新たに膀胱癌と診断された者のうち、担当医が面会許可を出さなかつた 40 例及び電話インタビューに応じなかつた 42 例を除いて、がん登録から選定して症例とし、個人マッチングを行つた者を対照として、合計 173 組のペアを得て症例対照研究を実施しております。結果、卓上用人工甘味料又は人工甘味料添加飲料を 100 回以上摂取したことのある者に係るオ

ッズ比は 1.1 であり、それらの摂取との関連は認められなかったとしております。IARC ワーキンググループは、調査不参加者の割合が高く、選択バイアスを生じた可能性を指摘しております。また、JECFA では摂取量階層が 2 階層のみであることが指摘されているところであります。

42 行目、Risch ら (1988) の報告によりますと、新たに膀胱癌と診断されたカナダに居住する症例 1,251 例のうち 835 例並びに個人マッチングを行った同一居住地域対照 1,483 例のうち 792 例を基に、症例対照研究が実施されております。結果、卓上用甘味料、サッカリン類等の摂取について階層化してオッズ比を算出したところ、唯一、女性の低カロリー食品の生涯摂取に係るオッズ比のみが 1.5 であったとされております。なお、男性のオッズ比は 1.0 であったとされております。サッカリン類の摂取に係るオッズ比には摂取量との一貫した関連はみられなかったとされております。

18 行目、Akdas ら (1990) は、トルコにおいて膀胱癌と新たに診断され、又は罹患していた症例 194 例並びにマッチングを行った同数の病院対照を基に、症例対照研究を実施しております。結果、人工甘味料の摂取履歴を報告したのは症例中 19 例、対照中 8 例でございました。オッズ比は算出されておられません。IARC ワーキンググループは、病院対照が罹患していた疾患について報告されていないことを指摘していると。また、JECFA におきましては、人工甘味料の種類が区別されていないこと、交絡因子について調査がなされていないことが指摘されております。

30 行目、Elcock & Morgan (1992) は、合計 15 報についてメタアナリシスを実施しております。結果、サッカリン類の摂取と膀胱発がんとの間に関連性は認められなかったとしております。

37 行目、Momas ら (1994) は、膀胱癌多発地域のフランス地中海地方での疫学研究で癌患者と健常人との間に、サッカリン類消費量の差は認められないとしております。

43 行目、Gallus ら (2006) の報告によりますと、イタリアの 4 地域における口腔・咽頭癌、食道癌、結腸癌、直腸癌、喉頭癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌及び腎細胞癌と診断された症例及び病院対照を基にした症例対照研究が実施されております。無条件多重ロジスティック回帰分析が実施されて、結果、診断又は入院の 2 年前の時点における何らかの人工甘味料の摂取に係るオッズ比については、喉頭癌においてのみ、一日摂取量が 2 錠又は 2 包以下の者で 1.23、2 錠又は 2 包超の者で 2.34 と摂取量に関連した有意な傾向が認められたとされております。サッカリン類の摂取に係るオッズ比は摂取に関連して増加しなかったとされております。Gallus らは、本調査において、サッカリン類その他の人工甘味料の摂取により、対象としたいくつかの癌の発生が増加するという証拠は得られなかったと結論しております。

20 行目、Andreatta ら (2008) の報告によれば、アルゼンチンの病院 10 施設において組織学的に尿路移行上皮腫瘍と確認され、泌尿器科専門医により診療録に記録された 250 例のうち 197 例及びその病院対照 397 例を基に、症例対照研究が実施されております。

す。結果、調整を行った上で人工甘味料摂取履歴に係るオッズ比を算出したところ、1～9年間の摂取経験者で1.10、10年間以上の摂取経験者で2.18であったとされております。Andreattaらは、人工甘味料の10年間以上の摂取と尿路移行上皮腫瘍の発生との間に関連が認められたとしております。

103ページ3行目からはBosettiら(2009)の報告でございます。新たに胃癌と組織学的に確認された症例230例及びその病院対照547例、2つ目が新たに膵臓癌と組織学的に確認された症例326例及びその病院対照652例、3つ目が新たに子宮体癌と組織学的に確認された症例454例及びその病院対照908例を基にした症例対照研究が実施されております。結果、診断又は入院の2年前の時点におけるサッカリン類の摂取経験に係るオッズ比は、胃癌で0.65、膵臓癌で0.19、子宮体癌で0.71であったとされております。Bosettiらは、本調査においてサッカリン類を含む人工甘味料の摂取に関連した胃癌、膵臓癌又は子宮体癌の発生の増加は認められないと結論してしております。

26行目からは「b.」としまして「膀胱癌に係るその他の観察研究」でございます。以下のような報告があると。IARCワーキンググループは、こういう一般人口集団での死亡率や発生率を基にした研究につきまして、一般人口中に占める人工甘味料大量摂取者の割合は小さいこと、一般人口の他の危険因子への暴露の変化の影響を受けること、医学的診断の早期実施又は改善が発生率の増加や死亡率の低下に寄与する可能性があることから、感度は十分ではないことを指摘しているところでございます。

個別の報告例としては、まず、36行目、Burbank & Fraumeni (1970)でございますが、米国における膀胱癌死亡率について、年次傾向の継続性を分析してしております。結果、人工甘味料が市場に広く導入された1962年以降においても明確な変化は認められなかったとしております。

104ページのほうにまいりまして2行目、Armstrong & Doll (1974)は、イングランド及びウェールズにおける膀胱癌死亡率についてコホート分析を実施してございまして、結果、男性及び女性のいずれにおいても、サッカリン類の市場導入による膀胱癌死亡率傾向の継続性の変化は認められなかったとしております。

10行目、Jensen & Kamby (1982)は、砂糖不足のためサッカリン類使用量が4～5倍に増加した1941年～1945年のデンマークにおいて出生した者における膀胱癌発生について、その10年前に出生した者におけるそれと比較したところ、34歳以下の者に係る相対危険度は男性で1.0、女性で0.3であったとしております。

19行目、「c.」としまして「その他の膀胱癌に係る疫学研究」、20行目ですが、Auerbach & Garfinkel (1989)は、膀胱について組織学的変化が報告されていた282剖検例の膀胱組織標本6,503検体を検査し、人工甘味料の摂取と膀胱移行上皮の変化との間に相関は認められなかったとしております。

27行目からは「② その他の疫学的知見」でございます。個別にございますけれども、まず28行目、NAS/NRC (1955)の報告によりますと、サッカリン類を15～24年間摂

取した糖尿病患者に有害影響は認められなかったとしております。

32 行目、Stone ら (1971) は、精神遅滞のない子供を出産した女性 975 例と、精神遅滞のある子供を出産した女性 247 例について調査を実施し、母親で妊娠中に人工甘味料を摂取していた者は、精神遅滞のある子供を出産した者で 17.7%~35.8%、精神遅滞のない子供を出産した者で 11.5%~21.5%であったとしております。IARC ワーキンググループは、精神遅滞のある子供の出生に係るオッズ比を 1.7~2.0 と算出してしております。そのほか、「行動の問題」の発生率が、人工甘味料を摂取した母親の子どもで 5.4%、摂取していない母親の子どもで 2.0%であり、骨、腰関節等の異常の発生率がそれぞれ 4.8%、1.5%であったとしております。IARC ワーキンググループは、年齢、出産経歴、喫煙、糖尿病罹患、社会経済的状態について調整がなされていないこと、人工甘味料の摂取の程度について把握されていないことから、本研究結果のみでは妊娠中の人工甘味料摂取の胎児への影響について結論を出すことはできないとしております。

5 行目ですけれども、Kline ら (1978) は、自然流産した女性 545 例を症例とし、マッチングを行った対照 308 例を基に、症例対照研究を実施してしております。職業的地位、それから平均収入については調整がなされておられません、多変量ロジスティック回帰分析を行いました結果、サッカリン摂取に係るオッズ比は 0.94 であったとしております。IARC ワーキンググループは、人工甘味料添加飲料・食品の摂取について把握されていないこと、サッカリンの摂取量及び摂取時期が明らかにされていないこと、異常妊娠事例が対照に含まれている可能性があることを指摘しているところでもあります。

23 行目、「③」としまして「その他のヒトにおける知見」でございます。

24 行目が「a. サッカリン及びその塩類」についての知見でございますが、まず、Taub (1972) は、症例報告を根拠にサッカリン類等のスルホンアミドの大量摂取は一般的に皮膚、消化管等にアレルギー反応を引き起こす可能性があることを指摘してしております。

28 行目、Roberts & Renwick (1985) は、ヒト 15 例にサッカリンナトリウム投与、投与量は 1 日 1 g でございますけれども、1 か月間摂取させ、摂取の前後に尿中のインジカン毎日測定したところ、対照群と投与群との間に有意な差を認めなかったとしております。

34 行目が「b. 」としまして「不純物」についての知見でございますが、Chew & Maibach (1997 年) の報告によりますと、BIT について皮膚疾患のない健常なヒト 56 例を対象としたパッチテストが実施されております。結果、0.01%以下の貼付で皮膚刺激性及びアレルギー反応を呈した者は認められなかったと。0.1%の貼付で初回に陽性とされた 56 例中 10 例につきまして再度貼付を行ったところ、うち 9 例は陰性とされております。残る 1 例の陽性反応については黄斑であったことから、アレルギー反応ではなく皮膚刺激性によるものであると推定されております。Chew & Maibach は、BIT は 0.1%の濃度で皮膚刺激性を有すること、本試験条件下において BIT は感作を誘発しないことを結論してしております。また、別途、BIT についての職業暴露に係る症例報告及びパッチ

テストに関する文献 15 報についてレビューを実施しておりまして、結果、用量設定、対照群の設定、貼付期間及び観察時期、再試験の未実施といった不備があること等から、BIT が皮膚刺激性を引き起こす最少用量及び BIT の感作性の有無について結論が出されておられません。

以上ということで、担当先生のほうでおまとめをいただいている文章が 106 ページの 8 行目以降でございます。読み上げますと、「以上のとおり、入手した膀胱癌に係る疫学的知見のほとんどは症例対照研究によるものであったが、サッカリン類摂取の有無について適切に把握がなされ、当該摂取による膀胱癌等の発生に係るオッズ比が有意な高値を示したものは Howe ら (1980) 及び Cartwright ら (1981) の 2 報のみであると考えられた。これらのうち、Cartwright らの報告については、調査対象とした症例の多くが有病症例であること及び病院ベースの調査であるため、対照が一般人口を代表しているかについて不確実性を伴うことから、Howe らの報告についてはサッカリン類の摂取に係るオッズ比の算出において改めて交絡因子を調整していないことから、サッカリン類の摂取による膀胱癌等の発生率の増加について明確な結論を得ることは困難である。Simon ら (1975) 及び Najem ら (1982) の報告については、オッズ比の有意な増加を認めていないが、病院ベースの調査であることから過小評価の危険性があり、一般人口の代表性という面からも解釈が困難である。Møller-Jensen ら (1983) 及び Risch ら (1988) の報告では、一般人口におけるサッカリン類摂取による膀胱癌等の発生に係るオッズ比の有意な増加は認められていない。Gallus ら (2006) 及び Bosetti ら (2009) の報告では、それ以外の様々な癌の発生に係るオッズ比について、サッカリン類の摂取に関連した増加は認められていない。その他の膀胱癌に係る疫学研究に係る報告については、必ずしも感度が十分な調査デザインではないものの、サッカリン類等人工甘味料の摂取に係る膀胱癌その他膀胱移行上皮病変の増加を示唆する結果は得られていない。癌の発生以外に係る疫学研究として、精神遅滞児出産及び自然流産に係る症例対照研究等が実施されており、前者において 1.0 を上回るオッズ比が報告されているが、交絡因子について調整が行われていないこと、サッカリンの摂取の程度について把握されていないこと等から、サッカリン類の摂取による影響について解釈を行うことは困難である。

その他、疫学的知見以外の知見として、サッカリン類等の大量摂取によるアレルギー反応の可能性を指摘した報告がみられたが、これは限られた症例報告からの推察によるものであることを確認した。また、BIT について、モルモットを用いたマキシミゼーション試験で中等度の皮膚感作性があるとされているが、ヒトにおける知見（職業暴露に係る症例報告及びパッチテスト結果）からは皮膚感作性があるとの確認はなされていない。本専門調査会としては、この皮膚感作性に係る知見は、サッカリン類の不純物としての BIT の経口摂取の安全性評価に直接関連するものではないものと判断する。

以上より総合的に判断すると、本専門調査会としては、入手した疫学的知見その他のヒトに係る知見からは、サッカリン類について、一般人口集団に安全性上の懸念をもたらす

ような証拠は得られていないものと判断した。」

107 ページのほうにまいりまして、「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございます。

3 行目、「1. 米国における摂取量」でございますが、4 行目から 11 行目にかけてのような使用が認められているところでございますけれども、NRC (1989) の報告によりますと、米国における 1987 年の甘味料用のサッカリンカルシウム及びサッカリンナトリウムの生産量は、それぞれキログラム換算で 5,806 kg、262,634 kg と報告されております。これらについて、1987 年の米国居住者人口 2 億 4,200 万人及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%と仮定しますと、サッカリンカルシウム 0.05 mg/人/日、サッカリンナトリウム 2.38 mg/人/日と算出されます。

20 行目、「2. 欧州における摂取量」でございます。欧州におきましては、21 行目から 25 行目にあるような使用が認められているところでございますが、27 行目、英国における生産量ベースでの添加物摂取量調査報告によりますと、添加物サッカリンの推定一日摂取量は 12.2 mg/人/日、添加物「サッカリンカルシウム」及び「サッカリンナトリウム」の推定一日摂取量はいずれも 0 mg/人/日とされております。

32 行目、欧州委員会 (2001) の添加物摂取量調査報告によりますと、欧州における成人の添加物「サッカリン並びにそのナトリウム、カリウム及びカルシウム塩」(E954) の理論最大一日摂取量は、ADI5 mg/kg 体重/日を超えないとされております。一方、幼児の理論最大一日摂取量は ADI を超過すると推定されたことから、英国、オランダ及びフランスにおける「対象食品の実摂取量」と「対象食品添加基準濃度上限値」で算出した推定摂取量との比較が行われておりまして、結果、推定摂取量は ADI の 2~51%であるとされております。

41 行目、「3. 我が国における摂取量」でございます。次の 108 ページのほうにまいりまして、「サッカリンカルシウム」はまだ認められておりませんが、マーケットバスケット方式によるトータルダイエットスタディーの結果、サッカリン及びサッカリンナトリウムの推定一日摂取量、サッカリンとしてでございますけれども、1997 年までの調査では最高で 2.88 mg/人/日と報告されております。それから 2006 年度に採取した検体の分析結果を基に行われた同様の調査では、1 歳以上の全人口で 0.19 mg/人/日であったと報告されているところであります。

12 行目、生産量ベースでの摂取量調査結果によりますと、添加物「サッカリン」及び添加物「サッカリンナトリウム」の推定一日摂取量は、2001 年度で 0.0015 mg/人/日、2.68 mg/人/日、2004 年度で 0.0017 mg/人/日、4.96 mg/人/日と報告されているところでございます。

以上、長くなりましたけれども、アレルギー性、ヒトにおける知見、それから一日摂取量の推計等ということで概要を御説明させていただきました。よろしく申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

これも非常に膨大なデータをまとめていただきました。

では、アレルギー性のところに戻って。93 ページになると思うのですけれども。94 ページのところでは不純物を用いたものの評価として 13 行目にありますけれども、BIT には中等度の皮膚感作性があるとされている。これはモルモットを用いたマキシミゼーション試験の結論として、こういう結論が出ております。まず、このアレルギー性のことに関しまして何か御意見はございませんか。

アレルギー性の件に関しましては、この添加物の専門調査会のところでも余り出てこないことでもありますし、ただ、皮膚とはいえ、マキシミゼーションテストにおいて不純物ですけれども、BIT に中等度の皮膚感作性があるということが報告されていますので、これをヒトにどのように外挿できるかとか、それから、これに関してのコメント等が、アレルギーの評価に関しての専門家の意見等が必要と思うのですけれどもいかがでしょうかね。アレルギー性のことに関しての専門家の方を、例えばこの専門調査会にお呼びして意見を伺うか、あるいはこの結果を説明していただいて、少なくともコメントだけでもいただければと思うのですけれども、いかがですか。三森先生、お願いします。

○三森専門委員 座長の御指摘のとおりだと思ひまして。やはり不純物の BIT で皮膚感作性があるということですので、一方、ヒトのデータがありましたね。105 ページですか。105 ページの不純物のところの BIT では、ヒトのほうでは皮膚感作性はないという結論を出していますので、ヒトではないけれども、モルモットではあるという、この辺について専門家の意見を聞かれたほうがよいと思います。とても大事なことだと思います。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、これはどうしましょうかね。専門家の方のコメントをいただくということでもよろしいですかね。事務局のほうからしかるべき人にコメントをいただくということをお願いするというのでいいですか。どうぞ、中江先生。

○中江専門委員 別に反対でも何でもないのですけれども、ちょっと確認しておきたいと思います。106 ページの 35 行目から 40 行目は、先ほどどなたかに聞かれておつくりになったというふうにおっしゃっていたと思うのですけれども、そうでないのですか。

○角井課長補佐 文献のとおり。

○中江専門委員 文献のとおり。つまり、どなたかに聞かれたわけではないのですね。では、結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

では、事務局のほうからしかるべき方に問い合わせをいただいて、コメントをいただくということにしたいと思います。よろしいですね。

○角井課長補佐 では、相談しながらお取り計らいを検討させていただきます。

○今井田座長 ありがとうございます。

それと、アレルギー性のところでは、アレルギー性に関してのまとめというのがここには入ってきていなくて、今、御指摘があったのですけれども、最後のところでまとめの文章が 106 ページのところにきているという書き方になっています。これも、こういう書

き方でよろしいですかね。いかがでしょうか。森田先生、それはどうですかね。

○森田専門委員 この部分にのみ、モルモットでは感作性があるのにというようにまぜて書いてありますが、これはアレルギーのところでもまとめて書いていただいたほうがよろしいのではないかと思います。

○今井田座長 わかりました。ありがとうございました。

では、専門家のコメントもくるかと思imasuので、それを含めてアレルギー性のところのまとめとして書き込めるのであれば、そちらのほうにこの分を持っていくということですね。まとめをアレルギー性のところの最後のところで一応入れておく、ということだと思ふのですが、それでよろしいですか。どうですかね。どうぞ。

○中江専門委員 先ほど三森先生もちょっとおっしゃった 105 ページにヒトの知見があり、106 ページでは、あくまでもモルモットとヒトとの比較をしてヒトでは余り問題がないと書いているので、ちょっと混乱があるように思いますけれども。

○今井田座長 わかりました。では、アレルギー性のことだけに関して専門家のコメントをもらって、その評価をそこのところに一旦入れて、そして最後にヒトとのデータも踏まえた上でのまとめを 106 ページのところに書く、ということですね。そういうのでよろしいかと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

では、それはコメントを待つということにしたいと思imasu。

次にヒトにおける知見のところでも 94 ページからですけれども、このことに関しましては膨大にデータがあるのですけれども、森田先生のほうから何か追加のコメントはございますか。

○森田専門委員 基本的にはヒトの知見と一まとめにされておりますが、ほとんどのデータは尿路関係の癌との関連性の知見ということでございます。また、その中でもほとんどの研究は症例対照研究ということで、なおかつ、このまとめのところに書いてありますようにサッカリンそのものの摂取量がある程度同定できているのは 5 つの研究しかないということもわかっております。

その 5 つの研究を内容まで少し精査してみますと、そこで有意な関連が出たと報告しているのは 2 件のみ。ただ、2 件に関しては、一つは病院ベースの調査であるから、一般人口を対象にした時にそれが適合するかどうかという点に問題がございます。もう一つの Howe らの報告のほうは、IARC のほうでは交絡因子の調整をしていないというのを limitation として非常に大きく書いているのですけれども、本文のほうになぜ交絡因子を調整しなかったという理由がきちっと書いてありまして、サッカリン類に絞らないで人工甘味料全体で関連を見たときに、交絡因子を調整してもほぼ結果は変わらないで有意と出ると。なおかつ、1980 年の当時でありますと、人工甘味料のメインがサッカリン類になっておりまして、実際にサッカリン類を摂っているのが 84%を超えているというような状況にありますので、サッカリン類のみを取り出して交絡因子を調整しても、ほぼ結果は変わらないだろうということで、交絡因子の調整をしなかったと書いておりますので、余

り大きな limitation ではないとこちらは考えております。

逆に全く有意でないというような結果が出たのが 4 研究出ておりました、古いものですと Simon や Najem 等が出しておりました、これは病院ベースのものでありますが、IARC の引用の最初のところに、日本語には書いてありませんが、病院ベースのものは過小評価になりやすいと書かれています。なぜかという、何かの病気を持っていた人がコントロールになっているので、コントロールでもいわゆる思い出しのバイアスがかかりかかるので過小評価になりやすいということで、病院ベースのこの 2 件で有意に出なかったからといって、これは関連がないというふうに結論できるようなものではありません。過小評価されていると見たほうがよいと書いてあります。

最後に 2 件残りました Møller とそれから Risch 等の研究です。この報告は比較的新しい 1980 年代の報告であり、なおかつ、一般人口でサッカリン摂取とそれから膀胱癌との発生をきちっと見ておりました、この 2 件で有意な増加はみられないということで、最終的に、サッカリン類摂取とそれから膀胱癌に関しては明らかな関連がみられないというように判断いたしました。

一番新しい 2006 年、2009 年のイタリアの研究は、膀胱癌に関しては全く述べておりませんので、ほかの癌に対する影響ということになっております。また、もう 1 件、非常に最近の論文でアルゼンチンのものが出ておりましたが、これはサッカリンの摂取がきちんと把握されておられませんし、また、この時代になりますと、人工甘味料がサッカリン以外のものもかなりの量が含まれているだろうと推測されていることから、まとめの文章にはあえて取り上げておりません。

そのようなことを含めまして、膀胱癌に関わるものとしては、106 ページの 25 行目から 27 行目に書いてありますとおり、必ずしも感度が十分な調査デザインではないものの、サッカリン類等人工甘味料の摂取に係る膀胱癌その他膀胱移行上皮病変の増加を示唆する結果は得られていないというふうに結論づけております。

その他のヒトにおける知見は、精神遅滞、自然流産、それから先ほどのアレルギー等が出ておりますが、これらに関してはまだまだ研究報告が少ないので、結論を得るに至っていないというように判断いたしました。

以上でございます。

○今井田座長 ありがとうございます。

今のヒトにおける知見のところでは何か質問、コメントはございますか。よろしいでしょうか。どうぞ、頭金先生。

○頭金専門委員 今のお話を聞いていて、97 ページの (h) の Hoover & Harge-Strasser の評価がなかったと思います。これはサッカリンの摂取が同定されていないので評価に値しないということですか。

○森田専門委員 これも中を読んだのですけれども、やはり、1980 年代でなおかつ人工甘味料という書き方しかしていないので、サッカリン類がどれだけかということがちょっ

と推定も難しいような状態でありましたので、これは最後のまとめの評価には入れていないということでございます。

○頭金専門委員 ただ、この時代だと人工甘味料というのはサッカリンしかないということをおっしゃっていたと思いましたので、お聞きしました。

○森田専門委員 1980年代は確かにサッカリンが多いのですが、Howe らは一応サッカリン類を調べて、80何%ということを行っています。けれども、Hoover らにしましては全くそういうことを述べていませんので、しかも人工甘味料全体として卓上甘味料、それから、そのほかの卓上甘味料の摂取というような形で述べていまして、それからあと、食事制限用飲料等も混ぜておりまして、やはり中身をこの場合はちょっと推定できないと考えました。そのような理由で、これは最終的には取り上げておりません。

○頭金専門委員 サッカリンと特定できない人工甘味料の疫学調査のデータもたくさんありますが、これらはここに載せる必要はないということでしょうか。

○森田専門委員 ここに一応取り上げられているのは、IARC22でももとの評価書に取り上げられたものが一応並べられていて、それプラス非常に最近の2000年代に入ってから報告になっております。こちらの専門調査会のほうでサッカリンのみを取り上げて、その他のものに関しては人工甘味料の総量しかわかっていないので、というような書き方をすることは可能だとは思いますが。

○今井田座長 どういたしましょうか。いかがですかね。ここまで調べていただいて、そのところに記載があるわけですが、このまま記載をとどめるというのでいいのではないかと私も思うのですが、皆さん、ほかの方の御意見もございますか。頭金先生、よろしいですかね。

○頭金専門委員 結構です。

○今井田座長 ありがとうございます。

そのほか、何かコメント、御意見はございませんか。

森田先生、たしか前回の専門調査会の時に、専門参考人として来ていただいた福島先生のほうからヒトの知見ということで、膀胱結石と膀胱癌との関連を示すような何かデータがないかというような質問があったと思うのですが、その点に関してはいかがですか。

○森田専門委員 そちらも福島先生が前回言われていましたので調べましたところ、まず、一般的なメルクマニュアル等の臨床むけの冊子に膀胱癌の危険因子の一つとして膀胱結石というのが既にも書いてあるので、一般常識のような形でとらえられているという点がございます。ただし、ヒトを対象とした疫学調査を調べてみますと、もちろん、結石と膀胱癌ですので **Case control** しか基本的にはありませんで、一部、**prospective** にみたものもあるのですが、ざっと見たところでも10件ぐらいは出てきました。しかし、やはり関連があるというものと、それから関連がなくて逆に結石があったほうがリスクは下がるというような文献もございまして、結論が出ていないとレビューでは書いてございます。

理由としましては、まず、stone があって膀胱癌が増えるというので、メカニズム的にはやはり継続的な刺激性が何らかの問題を起こすのであろうと。逆に stone があってリスクが下がっているのは多くの交絡因子が考えられ、stone なり、infection などともそうですけれども、そういう症状があることで常に医療機関にかかるような人であれば、いろいろな治療を受けているし、非常に頻繁に検査等も受けていることによって、かえって膀胱癌の発生が少ないというようなことが推定される、と書いている論文もございました。今のところ、明らかに結石と膀胱癌が関係するということも、やはり現在では結論づけられないと判断いたします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見のところでは何か追加のコメント、御意見はございませんでしょうか。よろしいですね。

では、次の一日摂取量のところです。107 ページ以降のところなのですが、いろいろな摂取量で計算されていると思うのですが、方針といいますか、どのような方法で一日摂取量を考えていったらいいのかというところを確認したいと思います。森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員 まず、ちょっと一つ飛ばして欧州にいきますと、欧州はこのように書いてあるのですが、いずれも原本のほうでも、どのような形でこれを計算したかというのをはつきり書いてございません。特に 107 ページの 32 行目以降は ADI を超えた、超えないという記載だけで、実際に値がどうだったのかというところが全く不明なままでございます。

米国に関しましては生産量統計がございますので、そこから、これは per capita で全人口が一律に摂取したというような形で考えて計算しております。日本に関しましてもこれも全人口で割っているのですが、マーケットバスケット法では当然、実際に用いる、実際売られているものから考えております。一方、日本の場合の摂取量の 108 ページの 12 行目からは、米国と同様に生産量ベースで全人口、全国民がとったというような形で考えて、そのような形で計算しております。既にサッカリン、サッカリンナトリウムというのは現在も使われておりますので、全人口が等分にとっていたとしても、この程度の量は摂取しているだろうというような推定値になっております。

○今井田座長 ありがとうございます。

一日摂取量のところで何かコメントはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、一日摂取量のところも終わったといたしまして、残っているのが 108 ページからの国際機関等における評価になりますが、事務局のほうから説明をよろしいですか。

○角井課長補佐 大変恐縮なのですが、ちょっと戻りまして一日摂取量の推計で、そうしますと、アメリカはサッカリンカルシウムも含めた上での生産量ベースの推計があって、日本ではサッカリンカルシウムはまだ認められていない中での生産量推計があると。この評価として、我が国でのサッカリンカルシウムを含めたサッカリン類の摂取量の推計のや

り方の方向について、御示唆をいただいておりますとありがたいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 森田先生、いかがですか。

○森田専門委員 米国や欧州の摂取量統計を見ますと、サッカリンとしてのトータルやサッカリンナトリウムに比べて、サッカリンカルシウムの摂取量は非常に少ないので、今後の我が国における摂取量としても現在ベースで考えて問題ないと思うのですが、いかがでしょうか。

○今井田座長 事務局のほうはよろしいですか。

○角井課長補佐 それでよろしいということであれば。ありがとうございます。

○今井田座長 では、次に進んでよろしいですか。お願いいたします。

○角井課長補佐 説明させていただきます。

それでは、108 ページの 18 行目以降でございます。「IV. 国際機関等における評価」でございます。

まず、19 行目、「1. JECFA における評価」でございます。

20 行目からはサッカリン及びその塩類についての審議の経緯でございます。最初、1967 年に無条件 ADI として、サッカリン並びにそのナトリウム塩及びカルシウム塩について最大 5 mg/kg 体重/日という設定をした経緯があります。

1974 年、それから次のページにまいりまして 1977 年ときまして、いろいろな試験成績が報告されるに至りまして、まず、不純物で OTSA が原因ではないかという可能性につきましては、109 ページの 4 行目にありますように、それ単独ではラットに膀胱腫瘍を発生させず、OTSA が含まれていない精製サッカリンによっても膀胱腫瘍は発生することから、OTSA が雄ラットの膀胱腫瘍発生の原因物質である可能性は否定されております。

他方、10 行目にありますように、サッカリン類が発がんプロモーターとして作用する可能性が指摘されたということでございまして、14 行目以降にありますように、こうした新たな知見により生じた懸念のため、それまでの無条件 ADI、最大で 5 mg/kg 体重/日を暫定 ADI、最大 2.5 mg/kg 体重/日に変更したという経緯がありました。

その後、1980 年、1982 年と審議がなされまして、32 行目、1984 年の審議におきましては 37 行目にありますように、既存の知見からはサッカリン類に遺伝毒性はなく、子宮内暴露は雄ラットの膀胱におけるサッカリン類への発がん応答に不可欠なものではないという見解が取りまとめられております。最終的に 110 ページの 3 行目以降にありますけれども、1993 年の第 41 回会合、ここで見解が取りまとめられております。

6 つに分けて書いておりますけれども、まず、「(i)」、6 行目からでございますが、サッカリンナトリウムの投与に関連した膀胱腫瘍発生増加作用は雄ラットに特異的なものであると。新生児期暴露が膀胱腫瘍の発生増加に不可欠であると。

それから 11 行目、「(ii)」としまして生体内の生理学的な pH 条件下においては、ほぼすべてのサッカリンが陰イオンとして存在すると。in vivo での DNA 結合性は認め

られていない。生体内で活性代謝体に変換されない。サッカリンナトリウムの染色体異常誘発注については、高濃度投与による染色体レベルでのイオン不均衡によるものと考えられると。

20 行目、「(iii)」、高濃度のサッカリン類による雄ラットの尿路移行上皮の過形成発生増加及び発がんプロモーション作用に必要な条件は、尿中のナトリウムイオン濃度の増加及び尿 pH の上昇である。これはサッカリン類に特有のものではなく、他の有機酸塩も一定の条件下において膀胱発がんプロモーション作用を有し、尿路移行上皮過形成の発生を増加させる。有機酸とそのナトリウム塩との間にみられる膀胱発がんプロモーション作用の差は、当該有機酸陰イオンの尿中濃度に関連していない。

29 行目、「(iv)」、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンが膀胱腫瘍発生増加に関与していると確信させるものはない。

32 行目、「(v)」、腸内細菌叢の活動が促進され、それが膀胱腫瘍の発生増加に関与したとする作用機序仮説については、決定的な証拠が得られていない。

37 行目、「(vi)」としまして、疫学研究においてはサッカリン類の摂取がヒト一般人口集団での膀胱腫瘍発生率を増加させるという証拠は示されていない。

41 行目になりますけれども、JECFA は、サッカリンナトリウムの投与による雄ラットでの膀胱腫瘍の発生増加をヒトへのハザードとして評価を行うことは適切ではないとした。ラットを用いた二世代にわたる長期混餌投与試験において、3%以上の混餌投与群でホメオスタシスの顕著なかく乱（摂餌量の増加を伴う持続的かつ用量依存的な体重増加抑制）がみられたことから、1%混餌（500 mg/kg 体重/日）を NOEL とすることが適切であるとした。サル長期試験でも NOEL 500 mg/kg 体重/日が得られていることも合わせ、安全係数を 100 とし、サッカリン並びにそのカルシウム塩、カリウム塩及びナトリウム塩のグループについて、ADI を最大で 5 mg/kg 体重/日を設定しております。

9 行目、不純物の MA についてですけれども、1979 年に香料評価の一環としまして安全性評価を行っておりまして、条件つき ADI 最大 1.5 mg/kg 体重/日というのがそれまでにあったのですけれども、これを正式な ADI として設定しております。

その後、18 行目にありますように 2005 年の会合におきまして、アントラニル酸誘導体グループについての香料安全性評価を行っております。結果として JECFA は、MA についての ADI 最大 1.5 mg/kg 体重/日を維持するとしております。

32 行目、2 番の IARC における評価でございます。1979 年にも評価が行われておりますが、最終的な評価は 112 ページの 4 行目以降、1999 年の評価でございます。IARC ワーキンググループは、サッカリンナトリウムについて、その投与により尿中で生成されたリン酸カルシウム含有沈渣の細胞毒性及び細胞増殖増強という非 DNA 反応性の作用機序によって、ラット膀胱移行上皮に腫瘍を引き起こすと結論しております。当該作用機序については、動物種の間で尿組成に違いがあるため、ヒトに関連づけられるものではないとしております。結果、サッカリン及びその塩類は Group 3 と分類されております。

14 行目の「3. 米国における評価」でございます。米国においてサッカリン類は、1971年6月にいわゆる GRAS 物質リストから削除されまして、摂取量を制限する等の措置がとられております。1977年には FDA がサッカリン類の添加物としての使用を禁止する措置を提案しましたが、米国議会では FDA の提案についてモラトリアムが採択されまして、以後、数回にわたってモラトリアムの延長が行われる一方で、サッカリン及びその塩類を含む食品等に、動物での発がん性に係る警告表示が義務づけられていたということでございます。

28 行目以降に移りますけれども、1991年に FDA は公式に 1977年の禁止措置提案を撤回しておりまして、2000年5月には NTP による「発がん物質報告」第9版におきまして、「ヒト発がん物質であると合理的に推定される」ものとして掲載されてきたサッカリン類が削除されております。この措置はラットに認められた膀胱腫瘍の発生増加が、ヒトに関連性のない作用機序で起こるとされたことに基づくものであるとされております。

39 行目、「4. 欧州における評価」でございます。

まず、40 行目以降がサッカリン類及びその塩類についての評価の経緯でございます。1977年、それから次のページにまいりまして 1984年、1987年、1988年と縷々評価されておりますけれども、最終的には 17 行目の 1995年6月、SCF はその下のような見解を取りまとめているところでございます。

「(i)」から「(vi)」までありますけれども、まず、21 行目、「(i)」、ハムスターを用いる試験のほか、マウス及びサルを用いたサッカリン類についての長期試験では、膀胱腫瘍の発生増加は認められていないと。

26 行目の「(ii)」、尿中ナトリウムイオン濃度の高値、尿 pH の上昇がサッカリンその他有機酸のナトリウム塩による雄ラット膀胱発がんプロモーション作用の発現には必須である。おそらく膀胱拡張、尿浸透圧及び食餌中のケイ酸塩量といった要因も関与していると考えられる。サッカリンナトリウムによる雄ラット新生児膀胱発がんイニシエーション作用の要因については明らかにされていない。 $\alpha_2\mu$ -グロブリンについては、少なくとも単独要因ではないことが明らかにされている。

37 行目の「(iii)」、ヒトのほか、雌ラット、マウス、ハムスター及びサルにおいては、サッカリン類の高用量投与によっても膀胱腫瘍は誘発されない。特にマウスについては、サッカリンナトリウムによる雄ラット膀胱への作用においてクリティカルとされる新生児期暴露を含む試験も行われていると。114 ページのほうへまいりましてけれども、雄ラット膀胱腫瘍発生増加のヒトへの関連性については、それがあるとは考えにくいものの、それを明確に立証できていないことから、SCF は慎重を期してサッカリン類による膀胱腫瘍発生増加をサッカリン類の ADI の設定において考慮することとする。

6 行目の「(iv)」、ラットを用いた二世代にわたる試験、Schoenig らの試験でございますけれども、雄ラットの膀胱腫瘍発生増加に係る NOEL は 1%混餌 (500 mg/kg 体重/日相当) であると結論する。

11 行目の「(v)」、*in vitro* 試験系でサッカリンナトリウムに弱い染色体異常誘発作用が認められているが、高濃度群においてのみであり、当該作用はおそらくイオン不均衡による非特異的な作用によるものであると考えられる。染色体異常を指標とする *in vivo* 試験ではお互いに矛盾する結果が複数得られているが、これらの試験の中には不純物を含む被験物質が用いられていて、確実な解釈を行うことが困難なものもある。証拠の重みを考慮すると、サッカリン類が遺伝子に直接作用する遺伝毒性物質であるとは考えられない。

最後に 24 行目の「(vi)」ですが、疫学研究で人工甘味料（特にサッカリン類）の摂取量と、ヒト膀胱発がんとの間に関連性は見出されていない。

ということでございまして、31 行目からありますように、「以上より、SCF は、Schoenig らのラットを用いた二世世代にわたる試験における膀胱腫瘍の発生増加に係る NOEL を基に、安全係数を 100 としてサッカリンナトリウムの ADI を 0～5 mg/kg 体重/日（サッカリンとして最大 3.8 mg/kg 体重/日）とすることが適切であるとの結論」を出しております。

それから、不純物の BIT につきまして、1992 年にまず食品接触物質の乳化安定剤として暫定の評価がされておりました、TDI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定しております。

40 行目、2006 年 11 月に EFSA のパネルが市販サッカリンに BIT が 40～800 ppm の範囲で含まれていたとの報告を受けて、サッカリン類の不純物としての BIT について意見書を取りまとめております。染色体異常誘発性が *in vitro* 試験でみられたが、*in vivo* 試験では DNA 損傷誘発性、遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性のいずれも認められていないことから、BIT に遺伝毒性の証拠は認められていないと結論しております。モルモットを用いた試験等において認められたとされる BIT の皮膚感作性については、サッカリンの不純物としての BIT 摂取の評価に直接関連するものではないと結論しております。28 日間、90 日間の反復投与毒性試験での NOAEL（それぞれ 12.63 mg/kg 体重/日、8.42 mg/kg 体重/日）を参照し、限定的な試験期間を考慮して、BIT の NOAEL を 8.42 mg/kg 体重/日とみなすことが賢明であるとしております。パネルは、800 ppm の BIT を含むサッカリンをサッカリン類の ADI レベル（最高 5 mg/kg 体重/日）で摂取した場合、BIT の推定一日摂取量は 0.004 mg/kg 体重/日になるとしております。この量は上記 NOAEL の約 0.05% であり、市販サッカリン類中の BIT 濃度は通常 800 ppm よりもはるかに低いことから、EFSA のパネルは、安全性に懸念をもたらすものではないと結論しております。

18 行目、我が国における評価でございしますが、我が国では、類似の添加物としまして「サッカリンナトリウム」が 1948 年に現行食品衛生法において指定されまして、1961 年に「サッカリン」が指定されております。

25 行目ですけれども、米国での動きから 1973 年 4 月、サッカリンナトリウムの一般食品への使用を禁止しております。30 行目にありますけれども、1973 年 5 月、FDA が

暫定規制を公表したこと等から、同年 12 月にサッカリン類について、FDA で行われた二世代にわたる試験の NOEL に安全係数 500 を適用した 1 mg/kg 体重/日を暫定許容摂取量としております。この暫定許容摂取量に基づいて使用基準の改正が行われております。41 行目以降、1975 年 4 月に JECFA による評価、それから我が国において実施されたラット長期毒性研究等からサッカリンの膀胱腫瘍発生増加に関する疑問は払拭されたとして、JECFA の「最大安全量」1.0%と安全係数 100 を参照することが妥当であるとする意見で一致しまして、同年 7 月、使用基準が改正され、現在の使用基準となっているということでございます。

一応、以上が国際機関等における評価の概要でございます。よろしく申し上げます。

○今井田座長 ありがとうございます。

国際的な評価、それから我が国での今までの評価の流れを説明していただきました。

今のところで何か御質問等がございますか。

サッカリンの評価は引き続き、次回以降、行いますので、国際的な評価を含めて次回以降の審議にしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、一番最初のところで、前回まで審議していただいた部分で意見はございませんかと言って、反復投与毒性と発がん性の部分のところのコメントはちょっと後にしてくださいと言いました。ここで次回、反復投与、それから発がん性についての審議に入ると思うのですけれども、ここの段階で反復投与毒性、それから発がん性のことについて、何か発言があれば言っていただきたいのですけれども、いかがでしょうか。梅村先生、担当ということで何かございませんか。

○梅村専門委員 今現時点ではありませんで、次回の調査会までにはまとめの案をつくっていきなというふうに思っております。

○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、副担当ということでお願いしているのですけれども。

○三森専門委員 次回は、ちょっと私は用事がありまして、この専門調査会に出席できません。それで、今回の国際評価に関連づけるところで、反復投与毒性と発がん性のところで、どうしても皆さんで議論しておいていただきたいところが 4 点ございます。そのところについて今からお時間いただいてよろしいでしょうか。

○今井田座長 ぜひ申し上げます。

○三森専門委員 評価書案の 50 ページです。50 ページの 10 行目のところですが、Taylor ら (1980) のラットを用いた二世代にわたる試験です。これは雌ラットに膀胱病変が出てくるという報告でありまして、もしそれが正しいということになりますと、雄ラットのみにはサッカリンナトリウムが膀胱発がんするというのではなくてくるわけですので、これについて御議論いただきたいということです。

それで、50 ページの 27、28 行目のところですが、F₁ の 7.5%投与群の雌で膀胱ドーム、その移行上皮における限局性の単純過形成の発生率の有意な増加が認められているとい

うことで、数値を調べましたら対照群が 23 例中 0 例です。7.5%投与群では 31 例中 9 例ということで、単純過形成が投与群で増加しているということです。しかし、31 行目のところに、筆者らはこの単純過形成は、形態的に前がん病変ではないということを指摘しており、これは前がん病変にはならないと理解してよろしいかということです。

それと、もう 1 点は、36 行目のところに、F₁ の雌動物の膀胱腫瘍の発生率が載っていますが、7.5%投与群で 31 匹中 2 匹に認められています。この内訳ですが、1 匹はポリープ、1 匹が移行上皮癌です。ということは、終局的には雌 31 例中 1 匹に膀胱に移行上皮癌が誘発されたとみなすべきなのか、統計学的に有意な差がないので、これは棄却してよろしいのかということです。大きな一つの議論だと思います。

次よろしいでしょうか。次は 51 ページの 5 行目からです。Arnold ら (1980 年) のラットの二世世代試験ですが、これも膀胱病変が雌で発現しているかどうかということの議論です。52 ページの 3 行目から 4 行目のところ、悪性腫瘍 (膀胱移行上皮癌) が対照群で 0/45 匹に対し、5%投与群で 2/49 匹に認められたということで、対照群が 0 に対して 5%投与群が 2 匹、この 2 匹が投与に関連するかどうかということです。有意ではないですね。有意ではないということで、これを棄却してよろしいかどうかということです。

その下の 4 行目から 5 行目には、膀胱移行上皮の前がん病変の過形成の発生頻度が記載されていますが、これについては雌の対照群と 5%投与群の間で有意な差はなかったということです。すなわち 2 例だけ発現した膀胱移行上皮癌が投与に関連するかどうかという、その議論が必要だと思います。

それと、55 ページ 40 行目から Schoenig ら (1985) のラットを用いた二世世代にわたる試験で、これが JECFA でいう ADI の設定根拠になります。それで、56 ページの 17 行目から 18 行目に、F₀ の 3.0%以上の投与群雌雄で、摂餌量の低下を伴わない体重増加抑制及び同腹生存胎児数の減少という変化が認められたということです。

さらに 33 行目のところ、F₁ のところですが、離乳後の F₁ については 3.0%以上の投与群に下痢ではないが、多量の軟らかい糞便が認められたということと、37 行目の右端から雄の 3.0%以上の投与群で摂餌効率の低下を伴わず、かつ、全投与期間にわたって体重が増加抑制していたということです。この所見が LOAEL になるということで、その下の 1.0%が NOAEL という根拠になります。膀胱発癌以外の毒性ということで、今、申し上げた 56 ページの体重増加抑制がメルクマールになるのだということです。これを毒性指標ととってよいかどうかということの議論が必要だと思います。

それと、58 ページのところの 21 行目から、筆者たちは膀胱腫瘍が 3.0%から発現しているので、1.0%が NOAEL と記述しており、ヨーロッパの SCF はこれを採用しております。一方、58 ページの 20 行目のところから、Squire がこの発がん性試験の膀胱腫瘍について、再度、病理ピアレビューをしています。その結果、有意な増加は 4.0%投与群以上であって、3.0%では膀胱がんには有意な増加はないということです。Squire の指摘が正しいということになりますと、NOAEL は 3.0%になるということです。これにつ

いても議論が必要になると思います。

もう 1 点、不純物の話ですが、75 ページにいていただきますと、前回の調査会でも御指摘しましたように、75 ページの 27 行目に不純物の PTSA のラットの反復投与毒性・生殖発生毒性の併合試験がございます。不純物の中で唯一、PTSA が膀胱に病変が出ております。76 ページの 8 行目から、病理組織学的検査においては 120 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で膀胱の粘膜上皮の肥厚、剥離、粘膜固有層の水腫及び細胞浸潤並びに出血が 120 mg/kg 体重/日投与群以上のところで発現しているということで、その下の用量群、すなわち安全量がございません。したがって、膀胱病変を毒作用とみなした場合は、PTSA については NOAEL が求められないということになりまして、PTSA にどのように今後、対応していくのか、これについても当専門調査会でディスカッションしないと、先に進めないということがございます。

以上、この 4 点について決着をつけない限り、最終的に ADI 設定にいくのか、また、膀胱発がんのメカニズムのことにも関連してきますので、その辺の御議論をぜひともよろしくお願ひしたいと思ひます。

○今井田座長 ありがとうございます。

大変重い宿題のような気もしますが、では、今、三森先生から御指摘いただいた点を含めて、次回以降のディスカッションになるかと思ひます。今、指摘いただいた点のところ、担当されている先生方、ぜひ、ちょっとコメントを考へておいていただきたいと思ひます。

それでは、そのほかに何かサッカリンカルシウムのことに関しまして、発言はございせんか。よろしいでしょうか。

では、次回以降引き続き、調査審議に進みたいと思ひます。

この件につきまして、事務局のほうから今後の進め方について説明をお願ひできますか。

○角井課長補佐 では資料を整えまして、また次回以降、御審議をお願ひしたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、「その他」に入りたいと思ひます。「その他」として事務局より何かございせんか。

○角井課長補佐 1 件ございせん。3 月 31 日から 4 月 29 日まで、パブリックコメントの募集を行ってございました（3-アミノ-3-カルポキシプロピル）ジメチルスルホニウム塩化物につきましては、5 月 12 日開催の第 381 回食品安全委員会に御報告し、同日付で食品健康影響評価結果を厚生労働省に通知したところでございせん。

報告は以上でございせん。

○今井田座長 ありがとうございます。

それでは、全般を通して結構でございせんけれども、何か御発言がありましたらお願ひいたします。よろしいでしょうか。

なければ、本日の添加物専門調査会としてのすべての議事を終了したいと思ひます。事

務局のほうから次回の開催予定についてお願いいたします。

○角井課長補佐 次回会場につきましては、6月28日、火曜日、14時から御審議をいただくことを予定しておりますので、よろしくお願いいたします。

○今井田座長 ありがとうございました。

予定の時間がちょっとおくれてしまいました。申しわけありませんでした。

では、以上をもちまして第95回添加物専門調査会を閉会といたします。

どうもありがとうございました。