

るアレルギー反応の可能性を指摘した報告が見られたが、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。サッカリン類及びそれらの不純物のうち、BIT についてのみ弱い皮膚感作性が見られたが、これは皮膚刺激性が認められるような高濃度暴露における結果である。本委員会としては、添加物たるサッカリン類の不純物として経口摂取される場合における暴露量並びに欧米諸国及び我が国における長い食経験を踏まえ、そのような場合において、ヒトが BIT に対して新たに感作される懸念はないものと判断した。以上を総合し、各般の証拠の重みを踏まえ、本委員会としては、サッカリン類の添加物としての摂取において、アレルギー性の懸念はないものと判断した。

以上より総合的に判断すると、本委員会としては、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と判断した。

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

1. 米国における摂取量

米国では、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」は、添加物「サッカリン」及び「サッカリンアンモニウム」とともに、(i) 清涼飲料等（液体 1 オンス当たりサッカリンとして 12 mg 以下）、調理・卓上用砂糖代替品（砂糖相当量スプーン 1 杯当たりサッカリンとして 20 mg 以下）及び加工食品（一食分当たりサッカリンとして 30 mg 以下）への甘味料としての添加、又は(ii) ビタミン・ミネラルのチュアブル錠のかさ減少及び風味増強、(iii) チューインガムの風味及び物理学的特性の保持若しくは(iv) フレーバー・チップスの風味増強といった目的での使用が認められている。（参照 2、21）

NRC (1989) の報告によれば、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 12,800 ポンド（約 5,806 kg）及び 579,000 ポンド（約 262,634 kg）と報告されている（参照 157）。これらについて、1987 年（中間）の米国居住者人口 242 百万人（参照 158）及び 365 日/年で除し、廃棄率を 20%と仮定すると、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/日と算出される。

2. 欧州における摂取量

EU では、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）は、清涼飲料（80～100 mg/L 以下）、デザート類（100 mg/kg 以下）、菓子類等（80～1,200 mg/L(kg)以下）、ビタミン・ミネラルサプリメント（80～3,000 mg/L 又は kg 以下）といった食品への甘味料としての添加が認められている。（参照 2、22）

英国農林水産食料省（1993）による英国における生産量ベースでの添加物摂取量（1984～1986 年）調査報告によれば、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、添加物「サッカリン」の推定一日摂取量は 12.2 mg/人/日とされている。（参照 159）

欧州委員会 (2001) の添加物摂取量調査報告によれば、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 (「対象食品の理論摂取量」×「対象食品添加基準濃度上限値」) は、ADI (5 mg/kg 体重/日) を超えないとされている。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」×「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、その結果、当該推定摂取量は ADI の 2～51% であるとされている。(参照 160)

3. 我が国における摂取量

添加物「サッカリンカルシウム」は我が国では未指定であるため、我が国における摂取量データはない。添加物「サッカリンナトリウム」及び「サッカリン」の摂取量等については以下のとおりである。

マーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品からのサッカリンナトリウム及びサッカリンの推定一日摂取量 (サッカリンとしての合計値) は、1982 年で 0.906 mg/人/日、1987～1988 年で 1.11 mg/人/日、1991 年で 0.859 mg/人/日、1994 年で 0.416 mg/人/日、1997 年で 2.88 mg/人/日と報告されている (参照 161)。また、2001～2003 年の国民 (健康) 栄養調査結果及び 2006 年度に採取した検体の分析結果を基に行われたマーケットバスケット方式によるトータルダイエツトスタディーの結果、食品からのサッカリンナトリウムの推定一日摂取量は、1 歳以上の全人口で 0.19 mg/人/日、1～6 歳で 0.06 mg/人/日、7～14 歳で 0.11 mg/人/日、15～19 歳で 0.12 mg/人/日、20 歳以上で 0.18 mg/人/日と報告されている (参照 162)。

一方、生産量ベースでの摂取量調査結果によれば、添加物「サッカリンナトリウム」及び「サッカリン」の推定一日摂取量はそれぞれ 2001 年度で 2.68 mg/人/日⁽⁴⁶⁾及び 0.0015 mg/人/日⁽⁴⁷⁾、2004 年度で 4.96 mg/人/日⁽⁴⁸⁾及び 0.0017 mg/人/日⁽⁴⁹⁾と報告されている。(参照 163、164)

IV. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

(1) サッカリン類

1967 年の第 11 回会合において、JECFA は、サッカリン類の安全性について

⁴⁶ 230 トンが報告されたが、食品以外の用途 (糖尿病患者用甘味料、飼料添加物、メッキ等) に約 70 トンが使われた一方、輸入食品由来で 5 トンが加わったと推定して、165 トンを添加物としての生産量と査定し、うち約 4 分の 1 が漬物に使用され、漬物の廃棄率を他の食品の 2 倍の 40% と仮定して、算出されている。

⁴⁷ 我が国においてチューインガムの甘味料は糖類、糖アルコール等の高甘味度甘味料がほとんどであるとの業界情報から、3 社から合計 10 トンが報告されたが、その大部分は食品外用途又はサッカリンナトリウム製造の原料に用いられたものと推定し、報告量の約 5% の 0.1 トンを添加物としての生産量と査定して、算出されている。

⁴⁸ 390 トンが報告量とされたが、食品以外の用途 (糖尿病患者用甘味料、飼料添加物、メッキ等) に約 100 トンが使われたと推定して、290 トンを添加物としての生産量と査定し、うち約 4 分の 1 が漬物に使用され、漬物の廃棄率を他の食品の 2 倍の 40% と仮定して、算出されている。

⁴⁹ 我が国においてチューインガムの甘味料は糖類、糖アルコール等の高甘味度甘味料がほとんどであるとの業界情報から、3 社から合計 20 トンが報告されたが、その大部分は食品外用途又はサッカリンナトリウム製造の原料に用いられたものと推定し、報告量の約 5% の 0.1 トンを添加物としての生産量と査定して、算出されている。

て検討し、サッカリン (1% ; 500 mg/kg 体重/日相当) の 36 週間及び 2 年間の混餌投与でラットに有害影響が見られなかったことから、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、「無条件 ADI (unconditional ADI)」0~5 mg/kg 体重/日、特定用途食品用のみに適用する「条件付き ADI (conditional ADI)」5~15 mg/kg 体重/日を設定している。(参照 1 6 5)

1974 年の第 18 回会合において、JECFA は、サッカリンナトリウム 5%又は 7.5%混餌という高用量を投与した 2 つの試験のみにおいてラットの膀胱腫瘍が誘発されているが、この膀胱の病変はサッカリン又は不純物による二次的な作用 (尿中 pH の変化による結石の形成等) によるものと考えることが合理的ではないかとしている。また、RF 法又は M 法でのサッカリン類の製造において生じる不純物の多様性が明らかにされ、OTSA はサッカリン類に最大 6,000ppm 含有されているとの報告がなされた。結果として、JECFA は、前回会合で勧告した ADI を変更しなかった。(参照 1 2)

1977 年の第 21 回会合において、JECFA は、子宮内暴露相を伴う発がん性試験 3 報において雄ラットに膀胱腫瘍発生の有意な増加が見られたとされているが、この試験方法についての背景情報が不十分であることを指摘した。これらのうち 2 試験の被験物質の主たる不純物である OTSA については、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た。ラット以外のいくつかの動物種についての長期発がん性試験では膀胱腫瘍の発生が認められないこと、遺伝毒性試験の結果に一貫性が見られないことから、未だ同定されていない発がん性不純物が存在する可能性、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及び高用量のサッカリン類が物理的影響を及ぼす可能性が指摘された。また、主に糖尿病患者を対象とした疫学研究による、膀胱発がんリスクは増加しないとの報告については、標本サイズの制約、標本人口集団の不連続性等の問題点が指摘された。こうした新たな知見により生じた懸念のため、JECFA は、サッカリン類についてそれまでの「無条件 ADI」0~5 mg/kg 体重/日を「暫定 ADI (temporary ADI)」0~2.5 mg/kg 体重/日に変更し、特定用途食品用のみに適用していた「条件付き ADI (conditional ADI)」0~15 mg/kg 体重/日を撤廃した。(参照 1 0、1 6 6)

1980 年の第 24 回会合において、JECFA は、サッカリン類摂取と膀胱癌発生率との間に関連性が認められないと結論した直近の疫学研究 2 報の発表に留意するとしつつ、サッカリン類についてのげっ歯類を用いた発がん性試験、高用量での膀胱腫瘍発生メカニズムに関する試験等がまだ完了していないとして、暫定 ADI 適用の延長を行った。(参照 1 6 7)

1982 年の第 26 回会合において、JECFA は、複数の疫学研究から得られた知見について精査したが、これらの研究の結果がサッカリン類に関連した膀胱腫瘍の発生増加の証拠となるものではないと結論した。JECFA は、暫定 ADI 適用を 1984 年まで延長することとし、改訂モノグラフ (FAS17) を作成した。(参照 1 6 8)

1984年の第28回会合において、JECFAは、生化学、体内動態、遺伝毒性及び疫学に関するデータ、尿の量及び組成とサッカリン類の膀胱移行上皮への影響に関する試験成績、発がんプロモーター又は発がん補助物質としてのサッカリン類に関する試験結果並びに子宮内暴露と膀胱腫瘍発生における用量反応関係を明らかにするためのラット発がん性試験結果といった新たな情報の提出を受けた。JECFAは、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の見解を取りまとめた。子宮内暴露相を伴う長期試験においては3%以上混餌投与により明らかな膀胱腫瘍発生増加が認められ、また、出生後からの哺育を経た暴露では一世代試験において5%混餌投与（本試験は1投与群のみの設定）により膀胱腫瘍発生増加が認められているとして、JECFAは、1%混餌（500 mg/kg 体重/日相当）をNOELとし、サッカリン並びにそのカルシウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩について暫定グループADI 0~2.5 mg/kg 体重/日を割り当てることができるとし、既存モノグラフの補遺を作成した。（参照169）

1993年の第41回会合において、JECFAは、サッカリン類について次の見解を取りまとめた。（参照170）

- (i) 長期混餌投与試験の結果から、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。発がんイニシエーターや潰瘍等の刺激の非存在下においては、新生児期暴露が膀胱腫瘍の発生増加に不可欠である。
- (ii) 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。サッカリンはDNAに結合するような電子親和性発がん物質と類似しておらず、*in vivo*でのDNA結合性は認められていない。サッカリンは生体内で活性代謝体に変換されない。一方、多くの*in vivo*及び*in vitro*試験で見られるサッカリンナトリウムの染色体異常誘発性については、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、サッカリンナトリウムを用いた長期試験や二段階発がん試験の結果と矛盾している。
- (iii) 食餌中の高濃度（5%以上）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見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。
- (iv) 既存の知見の中で、 $\alpha_2\mu$ -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。

- (v) サッカリン類を混餌投与したラットの消化管内において、未消化の炭水化物やたん白質が過剰となったことによって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。
- (vi) サッカリン類に係る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。

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。JECFA は、ADI の再評価を行うに当たり、直前に報告されたサッカリンナトリウムについての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、7.5%混餌投与群までは生存に有害な影響が見られなかったものの、3%以上の混餌投与群でホメオスター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⁵⁰⁾）が見られたことから、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。第 26 回会合で審議されたサル長期試験（McChesney ら（1977）の報告）でも NOEL 500 mg/kg 体重/日が得られていることも合わせ、JECFA は、安全係数を 100 とし、サッカリン並びにそのカルシウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩のグループについて ADI 0~5 mg/kg 体重/日を設定した。（参照 23、170）

(2) 不純物 MA

1979 年の第 23 回会合において、JECFA は、香料評価の一環として MA の安全性評価を行っており、アントラニル酸についてのラット及びマウスを用いた長期試験において腫瘍発生率の増加が認められなかったことから、ラット 115 日間試験における NOAEL 0.3%（約 150~300 mg/kg 体重/日相当）を基に、第 11 回会合において設定した MA についての「条件付き ADI」0~1.5 mg/kg 体重/日を正式に ADI として設定し、モノグラフを取りまとめている。（参照 31、171）

2005 年の第 65 回会合において、JECFA は、アントラニル酸誘導体グループについて香料安全性評価を行っている。その中で、MA は構造クラス I に分類されるものの、米国での MA の推定一日摂取量約 3,800 µg/人/日が当該クラスの摂取許容値（1,800 µg/人/日）を超過し、かつ、MA は内因性の物質でもないことから、MA について個別の NOAEL に基づく安全性評価を行った。その結果、(i) 第 23 回会合において設定された ADI の根拠となった NOAEL 150 mg/kg 体重/日と、米国での推定一日摂取量を体重 60 kg で除して算出される 63 µg/kg 体重/日とのマージンが約 2,300 となること、(ii) DNA 修復試験での陽性の結果は極めて高用量で見られたものであり、標準的な方法ではない染色体異常試験で陽性の結果が報告されているが、UDS 試験では陰性とされていることから、JECFA は、MA は現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をも

⁵⁰⁾ JECFA は、炭水化物及びたん白質の消化がサッカリン投与により阻害されたことによるものと推定している。

たらずものではないとしている。結果として JECFA は、MA についての ADI 0~1.5 mg/kg 体重/日を維持するとしている。(参照 7 2、1 7 2)

2. IARC における評価

1979 年 3 月、IARC ワーキンググループは、非栄養源甘味料の評価の一環としてサッカリン類についての調査審議を行い、その中で、(i) 一般人口における膀胱発がんリスクのわずかな増加又は一部のサッカリン類大量摂取者における膀胱発がんリスクの増加の可能性を排除することはできないが、疫学研究データからはサッカリン類が膀胱癌を引き起こすという明確な証拠は得られておらず、また、ヒトのその他の部位の癌とサッカリン類摂取との関連性についての疫学研究はない、(ii) 高用量のサッカリン類が雄ラットの尿路移行上皮での腫瘍発生を増加させ、雌雄ラットの膀胱において既知発がん物質の作用を促進させることについては十分な証拠がある、(iii) マウスへの発がん性についての証拠はほとんどない、(iv) ラットに OTSA を経口投与したときの発がん性についての証拠はほとんどない、(v) 既存データからは、市販サッカリン類に通常見られるレベルの不純物はサッカリン類の発がん性に寄与しないことが示唆されるとの評価結果を取りまとめている。(参照 3 2)

1999 年、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た。IARC ワーキンググループは、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いる。その結果、IARC モノグラフにおいて、サッカリン類は、「*Saccharin and its salts are not classifiable as to their carcinogenicity to humans (Group 3): ヒトに対する発がん性について分類できない (グループ 3)。*」と分類されている。(参照 5)

3. 米国における評価

米国において、サッカリン類は、1971 年まではいわゆる GRAS 物質であったが、1971 年 6 月にいわゆる GRAS 物質リストから削除され、暫定食品添加物規則の項に移され、その一日摂取量を 1g 以下に制限する等の措置がとられた。(参照 2、1 7 3)

1977 年、FDA は、食品医薬品化粧品法のデラニー条項 (安全性を評価する上で適切なヒト又は動物に係る試験で発がん性が認められた物質を添加物として使用してはならない旨を規定) に基づき、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た。米国議会では、FDA のサッカリン類禁止措置提案についてモラトリアム (暫定停止) が採択され、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、サッカリン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付けられた (参照 2、1 7 4)。

その後、サッカリンナトリウムによる雄ラット膀胱腫瘍の発生増加に係る知見についてはヒトに適用できないことが次第に明らかにされ、1991 年、FDA は公式に 1977 年のサッカリン禁止措置提案を撤回した (参照 2、1 7 4)。2000 年

5月、NTPによって「発がん物質報告 (Report on Carcinogens)」第9版が取りまとめられ、DHHSから発表された。当該報告において、1981年から「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た。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いる(参照2、175)。2000年12月には、上述の警告表示義務付けを削除する法案に大統領が署名した(参照2、174、176、177)。

4. 欧州における評価

(1) サッカリン類

1977年、SCFは、JECFAによるサッカリン類についての「暫定ADI」0~2.5 mg/kg 体重/日を支持するとした上で、不純物の上限値を規定したサッカリン類の成分規格を制定することが必要であること、3歳以下の小児用の食品にはサッカリン類を使用すべきでないこと、食品中のサッカリン類含有の有無を消費者に適切に知らせ、それによって小児及び妊婦のサッカリン類摂取を制限すべきであることといった意見を取りまとめている。(参照178)

1984年、SCFは、1977年に支持した暫定ADIを維持することとしたが、その一方で、今後状況を引き続き注視し、新たな知見が得られ次第評価を行い、当該暫定ADIを見直すべきであるとした。(参照7)

1987年及び1988年、SCFは、新たな試験結果について検討を行ったが、暫定ADIの変更が必要となるような知見はないと判断した。一方、SCFは、子宮内暴露相の追加は膀胱腫瘍の発生増加に寄与しないことが明らかになったとし、1977年の妊婦のサッカリン類摂取制限に係る自らの意見についてもはや正当化することはできないとした。また、SCFは、哺育期及び低年齢期における暴露の影響についてはなお不明であるが、こうした時期も投与期間に包含した適切な動物試験で得られたNOELを基に暫定ADIが設定されていること等から、もはや小児のサッカリン類摂取について特別に警告する必要性はないものと判断した。(参照179)

1995年6月、SCFは、その意見書において、サッカリン類について、毒性試験及び疫学研究から得られた新たな知見を評価して次の見解を取りまとめている。

- (i) ハムスターを用いる試験：Althoffら(1975)によるハムスターを用いた試験のほか、FAS32で引用された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。ハムスターを用いた更なる試験の実施は不要である。
- (ii) 雄ラット膀胱でのサッカリン類作用機序：尿中ナトリウムイオン濃度の高値及び尿pHの上昇がサッカリン及びその他の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(結晶尿)といった要因も関与していると考えられる。ただし、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。なお、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンについては、それが合成されない系統のラットにおいても過形成の発生増加が見られたことから、少なくとも単独要因ではないことが Garland (1994) によって明らかにされている。

- (iii) ラット膀胱腫瘍発生増加のヒトへの関連性：ヒトのほか、雌ラット、マウス（新生児期暴露を受けた被験動物を含む。）、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。サッカリン類はヒト及びラットのいずれの生体内においても代謝を受けないことから、ヒトとラットとの間でサッカリンナトリウム投与による膀胱腫瘍発生に種差があるとすれば、それは代謝の差によるものではなく、膀胱内での局所作用・反応の差によるものであると推定される。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。
- (iv) ラットを用いた二世世代にわたる試験における NOEL：Schoenig ら (1985) によるサッカリンナトリウムについてのラットを用いた二世世代にわたる試験における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。
- (v) 遺伝毒性：チャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株 (Kristofferson (1972)、Abe & Sasaki (1977)、Ishidate & Odashima (1977)、Ishidate ら (1978) 及び Ashby & Ishidate (1986)) 及びヒト末梢血由来初代培養リンパ球 (Chang & Stacey (1974)) を用いた *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、いずれも高濃度群のみにおいてであり、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有する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。すべての遺伝毒性試験結果について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。
- (vi) 疫学研究：直近のレビュー (Chappel (1992) 及び Elock & Morgan (1993)) によれば、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。Elock & Morgan (1993) は、1992 年までに報告された症例対照研究のすべてについてメタアナリシスを行った結果、相対危険度は 0.97 とほぼ 1 に近い値になったとしている。

以上より、SCF は、Schoenig らのラットを用いた二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 0~3.8 mg/kg 体重/日) とすることが適切であるとの結論を出した。(参照 180)

(2) 不純物 BIT

1992 年、SCF は、食品接触物質の乳化安定剤としての BIT について、暫定 TDI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 18)

2006 年 11 月、EFSA の科学パネルは、ISA が市販サッカリンを検査したところ全検体に BIT が 40~800ppm の範囲 (平均 200ppm) で含まれていたとの報告を取りまとめたことを受けて、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いる。EFSA 科学パネルは、ほ乳類培養細胞の染色体異常誘発性が *in vitro* 試験で見られたが、2つの組織・器官について観察を行った *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ないと結論している。EFSA 科学パネルは、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、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いる。EFSA 科学パネルは、SCCNFP で用いられた 28 日間及び 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いる。EFSA 科学パネルは、これまで報告された最高含有濃度 (800ppm) の BIT を含むサッカリンをサッカリン類の ADI レベル (0~5 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/日になるとした。この量は上記 NOAEL の約 0.05% (約 2,000 分の 1) であり、市販サッカリン類中の BIT 濃度は通常 800ppm よりもはるかに低いことから、EFSA 科学パネルは、サッカリン類中の BIT について、これまでに検出された最高濃度レベルであったとしても安全性に懸念をもたらすものではないと結論した。欧州委員会は、EFSA での評価結果を受けて、サッカリン規格の改正について検討を行うとした。(参照 18)

5. 我が国における評価

我が国では、添加物「サッカリンカルシウム」は未指定である。添加物「サッカリンナトリウム」については、1901 年に初めてその使用 (治療上の目的に供する飲食物の調味) が許可され、1948 年には現行食品衛生法における指定がなされている。類似の添加物としては、1961 年に添加物「サッカリン」が指定 (チューインガム以外の食品に使用してはならない。) されている。(参照 2)

米国で 1971 年 6 月にいわゆる GRAS 物質リストからサッカリン類が削除されたこと等から、我が国では 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、当時の栄養改善法第 12 条の規定により特殊栄養食品の許可を受けたものに限り使用できることとされた。(参照 2、173)

1973 年 5 月、FDA がサッカリン類の使用規制に関する暫定規制を NAS の最

終評価が終わるまでの間延長することを発表したこと等から、同年 12 月、厚生省食品衛生調査会毒性・添加物合同部会（当時）は、サッカリン類について、FDA で行われた二世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（JECFA で定められた ADI の 1/5 に相当）を暫定許容摂取量とするとともに、成分規格を改正して不純物の含量を極力制限することとした。この暫定許容摂取量に基づき、「サッカリンナトリウム」及びその製剤をたくあん漬、魚介加工品等一部の食品に使用する上での使用基準、「サッカリン」及びその製剤をチューインガムに使用する上での使用基準に係る改正が行われた。（参照 2、181、182）

1975 年 4 月の厚生省食品衛生調査会毒性・添加物合同部会（当時）は、JECFA による評価、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、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た。同年 7 月 25 日、「サッカリンナトリウム」の使用基準が改正された。（参照 2、183）

V. 食品健康影響評価

サッカリンカルシウムを被験物質とした十分な試験成績を入手することはできなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩であるサッカリンカルシウムは添加物としての使用時においてはその他のサッカリン類と同様に強酸である胃液と反応して容易にサッカリンを生成すると推定されることから、本委員会としては、本評価対象品目の安全性評価において、サッカリン類を被験物質とした試験成績全般を用いて総合的に検討を行うことは可能であると判断した。

サッカリン類の一部は胃で、残りは腸管で吸収される。経口投与したサッカリン類は血漿中で速やかに最高濃度に達した後、血漿中からゆっくりと消失する。経口投与したサッカリン類は組織・器官に分布し、多くは未変化体のまま主に腎尿細管分泌により尿中に排泄される。ヒトにおいてはサッカリン類に蓄積性は認められていない。サッカリン類の不純物も主に尿中に排泄される。その他の生化学的知見については、サッカリン類の添加物としての使用において、安全性に懸念を生じさせるようなものはなかった。

本委員会としては、サッカリン類に生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、それらに含まれるとされる不純物に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判断した。

本委員会としては、少なくとも胎児又は若齢児動物の段階からのサッカリンナトリウムの投与によって雄ラット膀胱に発がん性が認められると判断した。

また、サッカリンナトリウムは、イニシエーション処置をした雄ラット膀胱粘膜に対して、発がんプロモーション作用を有することが報告されているが、雌ラットに対しては認められていない。一方、サッカリンカルシウム及びサッカリンの投与においてはそのような作用は観察されていない。

発がん又は発がんプロモーション作用機序に関与していると考えられる膀胱上皮の細胞増殖活性の上昇は、サッカリンナトリウムの投与により誘発されるものの、

尿中にサッカリンイオンが存在するのみでは誘発されず、混合する基礎飼料の性状に影響され、サッカリンナトリウム以外のナトリウム塩の投与によっても誘発される変化であった。サッカリンナトリウムの雄ラット膀胱発がんの作用機序においては、尿中ナトリウム濃度、尿 pH、雄ラット特有の尿中たん白、結晶尿等の関与が示唆される。しかし、ラット以外の動物種については明らかな発がん性を示す結果は得られておらず、雄ラットについても系統による感受性の差があり、その膀胱発がんは尿中のサッカリンイオンそのものの影響ではないことが示されていることから、サッカリンナトリウムの雄ラット膀胱発がん結果はヒトに外挿できないものと考えた。

一方、その他の毒性として、胎児の段階から長期間投与されたラットを用いた二世世代にわたる試験において、サッカリンナトリウム 3.0%投与群の雌雄で摂餌量の低下を伴わない体重増加抑制及び生存胎児数の減少が認められており、本委員会としては、これらの変化を投与に起因する毒性と考え、その下の用量である 1.0% (500 mg/kg 体重/日；サッカリンとして 380 mg/kg 体重/日⁵¹⁾) をサッカリン類の反復投与毒性に係る NOAEL と評価した。

また、PTSA 以外のサッカリン類の不純物については、膀胱への影響は報告されていない。PTSA についての試験成績では、最低用量の 120 mg/kg 体重/日投与群から雌雄ラットの膀胱粘膜で炎症性傷害像が認められたことから、本委員会としては、その NOAEL は 120 mg/kg 体重/日を下回る用量であると評価した。しかしながら、M 法で製造されたサッカリンナトリウムについての試験及びそれよりも PTSA が多く含まれると考えられる RF 法で製造されたサッカリンナトリウムについての試験のいずれにおいても雌ラットに特段の変化が認められていないことから、本委員会としては、120 mg/kg 体重/日を投与した際に雌雄ラットで認められる毒性変化は、サッカリン類投与試験における混入物として評価した場合には認められないものと判断した。本委員会としては、PTSA 以外のサッカリン類の不純物の NOAEL については、いずれも長期試験に係るものではないが、OTSA が雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日、OSBA 及び CBSA-NH₄ が雌雄ともに 1,000 mg/kg 体重/日超、BIT が雌雄ともに 8.42 mg/kg 体重/日、MA が雌雄ともに 150~300 mg/kg 体重/日と評価した。

本委員会としては、サッカリン類の生殖発生毒性に係る NOAEL を 500 mg/kg 体重/日 (サッカリンとして 380 mg/kg 体重/日⁵¹⁾) と評価した。また、サッカリン類の不純物の生殖発生毒性に係る NOAEL については、OTSA が 25 mg/kg 体重/日、PTSA が 300 mg/kg 体重/日であると評価した。

本委員会としては、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と判断した。

本委員会としては、我が国において使用が認められた場合のサッカリン類の推定摂取量を勘案すると、添加物「サッカリンカルシウム」、「サッカリンナトリウム」及び「サッカリン」のグループとして ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ラットを用いた二世世代にわたる試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/

⁵¹ 被験物質「サッカリンナトリウム」がサッカリンナトリウム 2水和物であったと仮定して換算。

日(「サッカリンナトリウム」として)を根拠とし、安全係数 100 で除した 3.8 mg/kg 体重/日 (サッカリンとして) (61)を、添加物「サッカリンカルシウム」、「サッカリンナトリウム」及び「サッカリン」のグループ ADI とした。また、本委員会として、サッカリン類に含まれるとされる不純物についても評価を行い、それらがサッカリン類の不純物として摂取される限りにおいては、安全性に懸念がないことも確認した。

グループ ADI	3.8 mg/kg 体重/日 (サッカリンとして)
(ADI 設定根拠資料)	二世代にわたる試験
(動物種)	ラット
(期間)	二世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	500 mg/kg 体重/日 (「サッカリンナトリウム」として)
(安全係数)	100