

◆ アステルパームについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－欧州 EFSA（2005年7月～2023年6月）－

「食品安全情報」（<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>）に掲載した記事の中から、アステルパームについての記事を抜粋・編集したものです。

他の地域/機関の情報については下記サイトをご参照下さい。

「食品安全情報（化学物質）」のトピックス

<https://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/chemical/index-topics.html>

公表機関ごとに古い記事から順に掲載しています。

- 欧州食品安全機関（[EFSA](#) : European Food Safety Authority）

記事のリンク先が変更されている場合もありますので、ご注意ください。

● 欧州食品安全機関 (EFSA : European Food Safety Authority)

1. 甘味料アスパルテームの新しい研究データに関するEFSAの科学専門家の検討

New research data on the sweetener aspartame to be considered by EFSA's scientific experts (14 July 2005)

http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/1038_en.html

「食品安全情報」No.15 (2005)

ボローニャにある研究機関が甘味料アスパルテームに関する新しい研究結果を発表した。EFSAのAFCパネルは優先順位の高い案件としてこの結果をレビュー（再検討）することになっている。この新しい研究データの詳細はまだ入手できておらず、レビューはまだ開始されていないため、結論を得るまで数ヶ月かかる。EFSAは、現時点での情報からアスパルテームについて消費者の食事に何らかの変更を提案することは適切でないとしている。

2. EFSA は Ramazzini 研究所にアスパルテームのデータを出すよう強く要求

EFSA urges the Ramazzini Institute to release data on aspartame (29 November 2005)

http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/1228_en.html

「食品安全情報」No.25 (2005)

Ramazzini 研究所（イタリア、ボローニャ）がアスパルテームについて行った新しい研究を学術雑誌 EHP に発表したことに関して、EFSA は著者らに対しリスクアセスメントに必要な一次データを提供するよう再度要求した（6月に最初の要求、9月に催促）。EFSA のパネルはこの件を優先度が高い案件としており、評価開始の用意ができているが、まだデータを受け取っていないため作業が開始できていない。

2005年6月の同研究所との最初の議論（本研究の発表以前）のあと EFSA は声明を出し、その中で AFC パネルは新しいデータを再評価するとしており、また再評価にはデータを受け取ってから3~5ヶ月かかるだろうとしている。EFSA は、アスパルテームの安全性に関する現時点でのエビデンスに基づき、アスパルテームを含む食品の摂取に関して現在の食習慣を変更することは勧めていない。

3. アスパルテームの新しい長期発がん性試験に関する EFSA の評価

「食品安全情報」No.10 (2006)

5月5日、アスパルテームに関する新しい長期発がん性試験（2005年及び2006年

に Ramazzini 研究所の研究者が発表した試験) についての EFSA の評価結果が出された。結論は、現行の ADI を変更する必要はないとしている。以下、EFSA の AFC パネルの意見、英国やアイルランドの関連機関の記事等をまとめて掲載する。

1-(1). EFSA はアスパルテームについての新しい研究を評価し、その安全性を再確認 (プレスリリース)

EFSA assesses new aspartame study and reconfirms its safety (05 May 2006)

http://www.efsa.eu.int/press_room/press_release/1472_en.html

EFSA の AFC パネル (食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル) は、イタリア、ボローニャの Ramazzini Foundation (ERF) によるアスパルテームの新しい長期発がん性試験について評価を行い、現行の ADI (40 mg/kg bw) を変更する必要はないと結論した。また欧州におけるアスパルテームの摂取量は 1 日あたり最大 10 mg/kg bw であり、ADI に比べてはるかに低いとしている。

1-(2). アスパルテームの新しい長期発がん性試験に関する AFC パネル (食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル) の意見

Opinion of the Scientific Panel AFC related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame (05 May 2006)

http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/1471_en.html

ERF (European Ramazzini Foundation of Oncology and Environmental Sciences) が 2005 年及び 2006 年に発表した人工甘味料アスパルテームの発がん性試験について、EFSA は欧州委員会 (EC) から評価を依頼された。ERF は、研究結果がアスパルテームの「多臓器発がん性」を示しているとしている。EFSA はこの問題を優先度が高いとして AFC パネルに評価を依頼した。

アスパルテームは世界中で 20 年以上卓上甘味料や食品用甘味料として使用されてきた。欧州では最初はいくつかのメンバー国で 1980 年代に認可され、EC の SCF (食品科学委員会) の安全性評価の後 1994 年に EU 全域で使用が認められた。アスパルテームは動物やヒトで多数の試験が行われており、これらの試験結果は世界中の規制機関で評価され、アスパルテームには遺伝毒性や発がん性はないとの結論が出されている。しかしながら認可後、アスパルテームの安全性についてはアスパルテーム本体のみならずその代謝産物であるアスパラギン酸、フェニルアラニン及びメタノールについても繰り返し疑問が出されてきた。これらの物質はすべて、人体に天然に存在している。これらの疑問に答えるため、SCF は 2002 年にすべてのデータをさらに評価し、その結果アスパルテームの ADI 40 mg/kg bw を変更する必要はないと結論した。

AFC パネルは ERF の新しい発がん性試験について、ERF の論文だけでなく ERF が EFSA に提出したさらに広範なデータ (2005 年末及び 2006 年 4 月) も用いて評価を

行った。AFC パネルは、通常の発がん性試験に比べより多くの動物を使用した生涯試験は、低頻度の影響をより高い感受性で検出する可能性がある」と指摘している。評価の結果、AFC パネルは、この試験が ERF が説明しているような結論を導くには妥当性を欠いているとしている。特に、背景となる肺、その他の臓器及び組織の慢性炎症性病変が高頻度に存在することはある種の腫瘍の診断の正確さの大きな交絡因子になるとしている。

ERF の研究に関する AFC パネルの結論は主に以下のとおりである。

- 背景となる肺の慢性炎症性病変が高頻度でありまた用量相関性がないことから、リンパ腫/白血病の頻度増加はアスパルテームとは関係があるとは考えられず、無視できるとしている。何故なら、このような腫瘍は、慢性呼吸器系疾患のラットの肺リンパ肥大の結果生じることが良く知られている。したがって研究結果について最も考えられる説明は、このコロニーが慢性呼吸器系疾患に罹患しているため生じ、アスパルテーム投与群で僅かに増加したというのは偶然の結果であると考えられる。
- 雌ラットの腎石灰化に沿った腎盂・尿管・膀胱の前がん病変及び腫瘍性病変は、少なくとも高用量では投与に関連したものである。刺激性のある化学物質や腎盂石灰化を誘発する化学物質の高用量投与による影響は、ラットに特有のカルシウム代謝不均衡によるものであり、これらの影響はヒトには当てはまらない。
- 総悪性腫瘍数に関するデータはアスパルテームの発がん性の根拠とはならない。AFC パネルの意見としては、全ての腫瘍数の合計や腫瘍を持つ動物の合計を統計学的に処理することは正しくない。上述したように白血病や腎腫瘍は除外されるべきである。
- 悪性神経鞘腫について AFC パネルは、腫瘍の数が少なく、用量相関が（例え雄で正の傾向があったとしても）幅広い用量域で非常にフラットであり、また腫瘍の診断に不確実性がみられるとしている。以上の結果からパネルは、ERF の関連試験における全てのスライドの病理組織学的ピアレビューを行わなければ評価できないと結論した。

AFC パネルは、SCF や他の専門家委員会によるアスパルテームのこれまでの評価や最近の NTP 試験の陰性結果についても留意している。また米国 NCI（国立がん研究所）が行った最近の疫学研究においてアスパルテームの摂取による脳や血液のがんの増加はみられていないとの情報を得ている。さらに遺伝毒性に関する包括的研究ではアスパルテームに遺伝毒性はないとしている。ヒトにおける速度論的データでは、ADI 程度の用量を一度に摂取してもアスパルテームの全身暴露はおこらないことが示されている。さらにメタノールやホルムアルデヒドなどアスパルテーム代謝物への暴露も無視できる量である。

AFC パネルは、2002 年以降重大なデータはなく、したがって SCF の以前の評価を

変える必要はないと考えている。また欧州各国で人工甘味料の摂取量評価が行われているが、そのすべてにおいてアスパルテームの食事からの摂取量が多い人でも ADI (40 mg/kg bw) よりはるかに低い (最大 10 mg/kg bw/日)。

したがって AFC パネルは、アスパルテームの ADI 40 mg/kg bw を変更する理由はないと結論した。

1-(3). アスパルテームに関する問題についてまとめた EFSA のサイト

Focus on the issues : Aspartame (Last updated: 08 May 2006)

http://www.efsa.eu.int/press_room/focus_on_the_issues/aspartame/catindex_en.htm
↓

EFSA が新たに作成したサイトで、これまでに出了されたアスパルテームに関する EFSA の意見、声明などの関連資料、プレスリリース、メディア対象のイベントなどがまとめて収載されている。

1-(4). アスパルテームに関する EFSA の評価についての他の公的機関の関連記事

1) 英国食品基準庁 (FSA)

EFSA がアスパルテームについて声明を発表

EFSA makes statement on aspartame (05 May 2006)

<http://www.foodstandards.gov.uk/news/newsarchive/2006/may/efsaaspartame>

EFSA がアスパルテームに関する新しい研究についての評価結果を発表し、現行の ADI を変える必要はないと結論した。EFSA の AFC パネルによる評価は、英国の独立した専門家委員会 COC (発がん性委員会) が Ramazzini の研究について表明していたものと同様の懸念 (※) を示している。COC はこの研究結果に多数の問題点を挙げていた。これらの問題点は、使用した動物の健康状態に関するもの、現在一般に受け入れられている実験方法、外部のピアレビューに耐え得る方法論についてである。その時点で COC に提供された Ramazzini 研究所の報告書は、委員会が確実な結論を下すのに十分ではなかったため COC は Ramazzini 研究所にさらなる情報を求め、追加情報を受け取った。追加情報は今回発表された EFSA の結論に含まれている。

※「食品安全情報」No.9 (2006) 英国 COC の項目 (p.31~32) 参照

http://www.nihs.gov.jp/hse/food-info/foodinfonews/2006/foodinfo-9_2006.pdf

2) アイルランド食品安全局 (FSAI)

アスパルテーム : EFSA が新しい研究の評価結果を発表

Aspartame: EFSA presents results of its evaluation of a new study

http://www.fsai.ie/industry/hottopics/industry_topics_aspartame_efsa.asp

FSAI は、EFSA の最新評価に基づき、アスパルテームの使用による消費者の健康上の問題はないと考えている。

(詳細は EFSA のプレスとほぼ同じ内容)

3) 米国食品医薬品局 (FDA)

欧州のアスパルテームの研究についての FDA の声明

FDA Statement on European Aspartame Study (May 8, 2006)

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01369.html>

FDA は 5 月 8 日、ERF (The European Ramazzini Foundation) によるアスパルテームの長期発がん性試験に関する EFSA の評価結果発表について、声明を出した。

アスパルテームは低カロリー甘味料で、主に通常みられる 2 つのアミノ酸、アスパラギン酸とフェニルアラニンからなる。いずれもタンパク質や天然香料など通常の食品成分である。2005 年、ERF はラットを用いた長期試験の結果を発表した。ERF の研究者らは、アスパルテームはがんを誘発し現在の甘味料としての使用を再評価すべきであると結論した。ERF の研究についての EFSA の評価によれば、ERF のデータからはアスパルテームに発がん性があるとは言えず、アスパルテームの安全性と ADI についてこれまでの評価を見直す必要はないと結論された。

FDA は ERF の研究を評価するため ERF に詳細データを求め、2006 年 2 月 28 日にデータの一部を入手した。現在、ERF から提供されたデータを精査中であり、できるだけ早く評価を完了して結果を公表予定である。

アスパルテームは米国で最初に承認されて以来、安全性についての疑問が一部で提示され続けてきた。しかしながら今日までアスパルテームの安全性についての結論を変更するような科学的情報は提供されていない。アスパルテームの安全性についての結論は、100 以上の毒性学的・臨床的研究を含む膨大な量の情報を詳細に評価した結果に基づいたものである。

4. アスパルテームに関する ERF の 2 つ目のがん原性試験についての意見の更新 (2009 年 2 月に ERF から提出されたデータを検討した上での更新)

Updated opinion on a request from the European Commission related to the 2nd ERF carcinogenicity study on aspartame, taking into consideration study data submitted by the Ramazzini Foundation in February 2009 (20 April 2009)

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902454309.htm

「食品安全情報」 No.9 (2009)

ERF (European Ramazzini Foundation) の Cesare Maltoni がん研究センターが実施した人工甘味料アスパルテームの周産期暴露による長期がん原性試験 (2007 年 6 月

に Soffritti らが発表、*Env.Health Perspect.* 115, 1293-1297.) の結果について、EFSA の ANS パネル（食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル）は欧州委員会より科学的意見を求められた。著者らは論文の中で、この研究が、ADI に近い用量でアスパルテームが多部位発がん性を示したとする最初の試験結果（2005 年及び 2006 年に発表）を確認しただけでなくさらに強化したと結論している。著者らはこの研究にもとづき、アスパルテームへの生涯暴露が胎児期に始まることにより、発がん性がさらに増加するとしている。

アスパルテームは、1980 年代にいくつかの EU 加盟国で食品や卓上甘味料としての使用が認可され、SCF（食品科学委員会、当時）による 1984 年と 1988 年の安全性評価を経て、1994 年に欧州全体で使用できるようになった。SCF はさらに 1997 年及び 2002 年にアスパルテームのデータについてレビューを行っている。また 2006 年に AFC パネル（食品添加物・香料・加工助剤及び食品と接触する物質に関する科学パネル、当時）は、Soffritti らが 2005 年と 2006 年に発表した ERF による長期がん原性試験の結果を評価し、アスパルテームの ADI (40 mg/kg 体重/日) を変更する理由はないと結論した。

2007 年に発表されたラットを用いた 2 つ目の ERF の試験では、用量としてアスパルテーム 400 及び 2,000mg/kg 餌の濃度(それぞれ 20 及び 100 mg/kg 体重/日に相当) が用いられている。ラットへの投与は妊娠 12 日目から自然死までの間で、動物数は、対照群が雌雄各 95 匹、低用量及び高用量群が雌雄各 70 匹である。著者らの報告によれば、悪性腫瘍を生じた雄の数が用量依存的に増加、雄のリンパ腫/白血病頻度が高用量群で有意に増加、雌のリンパ腫/白血病頻度が高用量群で有意に増加、雌の乳腺腫瘍頻度が用量依存的に増加した。

ANS パネルは、ERF の試験で報告された知見とヒト健康への関連性を中心に評価した。評価にあたり ANS パネルは主な情報源として発表された論文情報を利用したが、これらの情報は限られていた。したがって EFSA は、2007 年 4 月、2008 年 1 月、2008 年 6 月に実験の解釈のためのさらなる情報提供を求めた。これをうけ 2009 年 2 月 19 日、Ramazzini 研究所は一部のデータを EFSA に提供した。

ANS パネルは以下のように結論した：

- ・ 悪性腫瘍の頻度を合計して試験対象化合物の発がん性を評価するには、発生時期を含むすべての腫瘍データ、及び非腫瘍性・過形成・前がん病変に関するデータを検討する必要がある。しかしながら著者らはこれらのデータを提出していない。リンパ腫や白血病のある動物の肺における炎症性病変の有無に関して、ERF が提出した情報は限定的である。
- ・ 観察されたリンパ腫や白血病のほとんどが、慢性呼吸器疾患の特徴である肺の炎症性病変のあるラットで見られている。AFC パネルが先の意見で示したように、これらはアスパルテームの投与とは関係しないと考えられる。

- ・ 雌ラットの乳腺腫瘍の頻度ががん原性試験によって大きく異なりしかも高頻度であることから、乳腺腫瘍頻度の増加がアスパルテームの発がん性の指標となるものとは考えられない。パネルはさらに、ERF がより高濃度のアスパルテームを用いて実施した先の試験において乳腺腫瘍の頻度の増加は報告されていないことを指摘している。

全体として、最新の ERF の研究を含めすべての現在入手可能なデータから、パネルは、アスパルテームの遺伝毒性や発がん性の可能性を示唆するものではなく、アスパルテームの ADI (40 mg/kg 体重/日) を改定する理由はないと結論した。

関連情報

アスパルテームに関する ERF の 2 つ目のがん原性試験についての意見

Opinion on a request from the European Commission related to the 2nd ERF carcinogenicity study on aspartame (20 April 2009)

http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902454236.htm

本意見が 2009 年 1 月 29 日に EFSA で採択されたが、2 月に ERF が追加データを提出し、これを検討した上で ANS パネルは意見を更新した (上記)。1 月に出された意見と上記の更新意見の内容は、ほぼ同じである。

5. アスパルテーム専門家報告書検討会議

Consultation workshop on the report of the meetings on aspartame with national experts

<http://www.efsa.europa.eu/en/events/event/af100423.htm>

「食品安全情報」 No.8 (2010)

2010 年 4 月 23 日フランクフルトで、EFSA の Advisory Forum メンバーが指名した専門家らによるアスパルテームに関するレビュー報告書が利害関係者らへ提示される。

この報告書は 2008～2009 年に行われた包括的文献レビュー及び会合の内容をまとめたものであり、脳機能、発がん性及び遺伝毒性に関して入手可能な全ての情報をレビューし、学術論文だけでなく有害な影響に関連する逸話的エピソードについても検討している。結論では、これまでの EFSA や食品科学委員会 (SCF) の意見の見直しが必要になるような新しい根拠はないとしている。

- ・ 報告書 : Report of the meetings on aspartame with national experts

<http://www.efsa.europa.eu/en/af100423/docs/afaspartame.pdf>

報告書は、この検討会議における意見とともに 2010 年 5 月キプロスで開催される Advisory Forum meeting へ提出される。

6. EFSA は人工甘味料の安全性に関する 2 つの研究についての声明を発表予定

EFSA to issue statement on two studies on safety of artificial sweeteners

7 February 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/ans110207.htm>

「食品安全情報」 No.3 (2011)

EFSA は欧州委員会からの要請に応じ、人工甘味料の安全性に関する 2 つの最近の研究について、2011 年 2 月末までに科学的声明を発表する。ANS パネルが本日発表した声明に従い、EFSA はフランス ANSES の協力のもと評価を実施し、その評価を現在進行中の人工甘味料類についての作業にも役立てる予定である。

2 つの研究は、アスパルテームによるマウスの発がん性について Ramazzini 研究所が行った研究と、デンマークの妊娠女性における早産と砂糖入り及び人工甘味料入りソフトドリンクの摂取との関連についての疫学研究である。

2011 年 2 月 1~3 日の本会議において、EFSA の ANS パネルの委員がこれらについて最初の議論を行った。ANS パネルは、Ramazzini 論文で報告された腫瘍は雄のマウスで高率に自然発生するタイプのものであり、統計学的有意差はあっても過去の対照群での発症率の範囲内であると指摘した。EFSA は ANS パネルによる今後のレビューを支援し、そのため著者らには完全なデータの提出を求める。デンマークの疫学研究では、人工甘味料入りソフトドリンクを毎日飲むことと早産が関連する可能性を示唆しているが、この疫学研究では因果関係は証明できない。ANS パネルは、方法論と統計学的手法については専門家の意見が必要であると助言している。

* 人工甘味料の安全性に関する 2 つの最近の論文についての声明

Statement on two recent scientific articles on the safety of artificial sweeteners

EFSA Journal 2011;9(2):1996 [5 pp.].

07 February 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1996.htm>

EFSA の ANS パネルは 2011 年 2 月 1-3 日の本会議で 2 つの論文について議論を行いさらなる検討の必要性についての声明を採択した。

* 2 つの論文 :

(Ramazzini 論文) Soffritti M. et al., Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am. J. Ind. Med.* 2010, 53, 1197-1206

(デンマーク疫学論文) Halldorsson T.I. et al., Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 92: 626-33

7. EFSA は人工甘味料の安全性に関する 2 つの論文をレビュー

EFSA reviews two publications on the safety of artificial sweeteners

28 February 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/ans110228.htm>

「食品安全情報」 No.5 (2011)

2月28日に発表された声明において、EFSA は人工甘味料の安全性に関する最近の2つの論文は先の安全性評価を再考する理由にはならないと結論した。

2011年3月1～2日の総会でANSパネル（食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル）はEFSAの声明とこれらの研究についてのさらなる検討の必要性を議論する。

● 人工甘味料の安全性に関する 2 つの研究の科学的評価についての EFSA 声明

Statement of EFSA on the scientific evaluation of two studies related to the safety of artificial sweeteners

EFSA Journal 2011;9(2):2089 [16 pp.] 28 February 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2089.htm>

EFSA は2つの研究、つまりマウスの発がん性試験(Soffritti et al., 2010)と人工甘味料を使ったソフトドリンクの摂取と早産の関連についての前向きコホート研究(Halldorsson et al., 2010)への科学的助言、さらにアスパルテームやその他の甘味料のこれまでの評価を改訂する必要性についての意見を求められた。

Soffritti らの研究はアスパルテームを経胎盤暴露されたマウスにおける長期がん原性試験で、著者らはアスパルテームが雄のスイスマウスの肝臓と肺にがんを誘発すると結論している。EFSAはこの研究を評価し、公表された情報から、この研究の妥当性と統計学的手法からはこの結果は導き出せないと結論した。さらに、スイスマウスで観察される非遺伝毒性化合物により誘発される腫瘍はヒトリスク評価への妥当性を欠くと一般的に認識されていることから、この結果はEFSAのアスパルテームについての先の評価を再検討する根拠にはならない。

Halldorsson らは59,334人の妊娠女性コホートでの出産パターンを調査し、人工甘味料入りソフトドリンクの摂取と早産に関連があると結論している。EFSAはこの研究を評価し人工甘味料入りソフトドリンクの摂取と早産の因果関係を支持する根拠はなく、相関があるかどうかについて追加の研究が必要であると結論した。

全体として、EFSAはこの2つの論文はEUで認可されている人工甘味料やアスパルテームの先の評価を再検討する理由にはならない。

8. EFSA はアスパルテームの完全リスク評価を行う

EFSA to conduct a full risk assessment of aspartame

26 May 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/ans110526.htm>

「食品安全情報」 No.11 (2011)

EFSA は設立以来アスパルテームの安全性について欧州委員会に 4 回の助言を行ってきた。いずれも SCF (Scientific Committee on Food) の先の結論を再検討する必要があるかを検討したものである。

2011 年 5 月、欧州委員会は 2012 年までにアスパルテームの完全なリスク再評価 (full re-evaluation) を行うよう EFSA に要請した。以前の計画としては、EFSA の全ての添加物の系統的再評価の一環として 2020 年までに完了する予定であった。EFSA はこの要請を受け容れる方針である。

9. EFSA はアスパルテームについての企業研究原本を発表

EFSA publishes original industry studies on aspartame

24 November 2011

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/111124a.htm>

「食品安全情報」 No.24 (2011)

EFSA は、2012 年 9 月に完了予定のアスパルテームの再評価のために 2011 年 9 月末までデータの募集を実施し、600 以上のデータを入手している。公開性と透明性の確保のため、EFSA はその完全リストを発表した。1980 年代初頭のヨーロッパでの認可の根拠となった 112 の研究を含み、これまで発表されていないデータも公開した。

*詳細は以下のウェブサイトを参照

Call for scientific data on Aspartame (E 951)

<http://www.efsa.europa.eu/en/dataclosed/call/110601.htm>

10. EFSA のアスパルテーム再評価は 2012 年 9 月末までに実施

EFSA's re-evaluation of aspartame due by end September 2012

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/aspartame.htm>

「食品安全情報」 No.9 (2012)

欧州委員会からの要請により、2020 年までに終了すると予定されていたアスパルテーム (E 951) の再評価が 2012 年に前倒しされた。

11. アスパルテーム：EFSA は追加のデータ募集を開始

Aspartame: EFSA launches additional call for data

26 July 2012

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120726.htm>

「食品安全情報」 No.16 (2012)

EFSA は、2020 年完了予定とされたアスパルテームの完全レビューを 2012 年までに前倒しするよう、2011 年 5 月に欧州委員会から要請された。これを受けて科学的審議を行っていたが、その中でアスパルテームを含む食品や飲料を特定の条件下で保存する可能性がある 5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸(DKP)やその他の分解産物についてのデータが非常に乏しいことが確認された。そこで追加のデータを求める。

本件のデータ募集及びパブリックコメント期間を考慮すると、ANS パネルは先に発表した 2012 年 9 月末までにこの仕事を終わらせるのはできないだろう。

12. アスパルテームの再評価は 2013 年 5 月まで延期

Aspartame re-evaluation extended until May 2013

7 August 2012

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120807a.htm>

「食品安全情報」 No.17 (2012)

欧州委員会は、新しいデータを考慮するための十分な時間が必要だとする EFSA の要請に対し、アスパルテームの再評価について 2013 年 5 月までの延期を了承した。

13. アスパルテーム：EFSA は最初の完全リスク評価について意見募集

Aspartame: EFSA consults on its first full risk assessment

8 January 2013

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/130108.htm>

「食品安全情報」 No.2 (2013)

EFSA は、人工甘味料アスパルテームについての科学的意見案へのパブリックコメントを募集する。この完全リスク評価を行うために、EFSA はアスパルテーム及びその分解産物についてのピアレビューされた科学文献及び他の文献について、新しいヒト試験も含めて詳細にレビューした。全ての関係者及び関心のある人へ向けて、本意見案についての意見を 2013 年 2 月 15 日まで募集する。このプロセスの一環として、EFSA は本意見案とオンラインで寄せられた意見について議論するための会合も開催する予

定である。

世界中の規制機関が 1980 年代からアスパルテームの安全性について評価してきたが、EFSA にとってはこれが最初の完全リスク評価になる。ANS パネル（食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル）は、アスパルテームの再評価にあたり、全ての入手可能な情報を引用して詳細な解析を行った上で、現在の暴露量では消費者に毒性影響の懸念はないと結論した。現在の ADI は一般人にとって安全であり、消費者のアスパルテーム暴露量はこの ADI より少ない。

ADI を設定するために ANS パネルは実験動物で行われた長期試験での毒性及び発がん性、アスパルテームの分解産物の一つであるフェニルアラニンの胎児への影響などの知見を検討した。フェニルアラニンは多くの食品に含まれるタンパク質を構成するアミノ酸の一つであり、高用量では、特に母親がフェニルケトン尿症（PKU）である場合に胎児にとって有害であることが知られている。この遺伝性疾患では血中フェニルアラニン濃度が発育中の脳に有害なレベルまで増加する。ANS パネルは、一般の人々にとって ADI は安全であるが、厳密な低フェニルアラニン食を必要とする PKU 患者には適用できないことを確認した。

*意見は以下のサイトから提出が可能

Public consultation on the draft scientific opinion on the re-evaluation of aspartame (E951) as a food additive

<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/130108.htm>

ADI は 40 mg/kg bw/day。 (NOAEL : 4,000 mg/kg bw/day)

Ramazzini 研究所によるがんができたという論文は、実験方法と病理の診断に問題があり、自然発生病変の範囲内という結論である（注：これまでと同様の指摘）。現在の暴露量推定は、保守的 95 パーセンタイルで 36 mg/kg bw/day と ADI 以下である。

14. EFSA はアスパルテームの完全リスク評価を完了し、現在の暴露量では安全だと結論した

EFSA completes full risk assessment on aspartame and concludes it is safe at current levels of exposure

10 December 2013

<http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/131210.htm>

「食品安全情報」 No.26 (2013)

“アスパルテームとその分解物は、現在の暴露量ではヒトの食用として安全である”と、EFSA はこの甘味料の最初の完全リスク評価で結論した。EFSA は、完全リスク評価を実施するため、動物とヒトの両方について、アスパルテームとその分解物に関して

入手可能な全ての科学的研究の厳密なレビューを行った。

「本意見は、これまで行われたアスパルテームの最も包括的なリスク評価の一つである。それは、EUの食品安全システムと食品添加物規制の科学的根拠への消費者の信頼を高める第一歩である」と、ANSパネル（食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル）の委員長である Dr Alicja Mortensen は述べた。

ANSパネルの専門家は、入手したすべての情報を考慮し詳細分析を行って、現在の一日摂取許容量（ADI）である 40 mg/kg bw/day が一般の人々にとって保護的だと結論した。しかし、フェニルケトン尿症（PKU）の患者にとってはその ADI は適用できず、フェニルアラニン（タンパク質中に含まれるアミノ酸）の少ない食事を厳しく守る必要がある。

動物とヒトの両研究のレビューにより、専門家はアスパルテームが遺伝子を傷害しがんを引き起こす可能性は排除した。またアスパルテームが脳や神経系の損傷により、子どもや成人の行動と認知機能に影響することもないと判断した。妊婦については、パネルは現在の ADI でアスパルテーム由来のフェニルアラニンへの暴露による胎児の発達リスクはないとした（PKU患者の女性を除く）。

この意見は、アスパルテームの分解物（フェニルアラニン、メタノール、アスパラギン酸）が他の食品に天然にも存在することを明らかにした（例として、メタノールは果実や野菜に存在する）。これらの物質への総食事暴露へのアスパルテーム分解物の寄与は低い。

意見は、リスク評価に関する研究を同定するための基準（criteria）と科学的証拠を評価するのに用いる基準（standard）について説明している。EFSAの専門家はアスパルテームの評価に関する全ての不確実性を検討した。意見は、アスパルテームの潜在的リスクが過小評価されないことを確実にするために、どのようにこれらの不確実性をリスク評価に取り入れたかを説明した。

ANSパネルによる包括的なレビューは、公表済みのものと未公表のデータ及び研究を含む大量の科学的情報収集のための2回のデータ要請により可能になった。

EFSAが意見案についてパブリックコメントを募集したところ（2013年2月9日～15日に行われた）200以上のコメントを受け、これらすべてを考慮した。この意見募集期間中にEFSAは意見案について議論するために関係者とヒヤリングを開催し、オンラインで意見を受け付けた。関係者とのEFSAの意見交換では最終的に明確にする必要のある重要な点を明らかにした。EFSAはパブリックコメントで受け取ったコメントと、そのコメントへの回答、そしてパブリックコメント受け付け終了後にわかった米国EPAとGiftらによる2つの最新の発表についての声明を発表した。どちらの研究もアスパルテームについてのEFSAの結論を変えることはなかった。

15. アスパルテームに関する FAQ

FAQ on aspartame

http://www.efsa.europa.eu/en/faqs/faqaspartame.htm?utm_source=newsletter&utm_medium=email&utm_content=feature&utm_campaign=20131211

「食品安全情報」 No.7 (2014)

<アスパルテームの背景>

1.アスパルテームとは何か？

アスパルテームは砂糖のおよそ 200 倍甘い低カロリー人工甘味料である。

2.どの食品にアスパルテームが使われているのか？

アスパルテームは、飲料、デザート、菓子、チューインガム、ヨーグルト、低カロリー体重管理製品、卓上用甘味料のような多様な食品と飲料に甘味を加えるための食品添加物としての使用を EU に認可されている。消費者は製品に表示された成分表を見てアスパルテーム含有食品を確認できる。全ての食品添加物同様、アスパルテームは認可後「E ナンバー」を割り当てられている。食品に入っているかどうかは、名称（例：「アスパルテーム」）だけでなく、その E951 という番号でもわかる。

3.アスパルテームを含む製品を食べるのは安全か？

アスパルテームは徹底的な安全性評価のもと、世界の多くの国々で 30 年もの間、食品や卓上用甘味料として使用が認可されている。欧州で実施された最初のアスパルテームの安全性評価は 1984 年に SCF（食品に関する科学委員会）が発表した。1988 年、1997 年、2002 年に SCF はさらに追加の評価を行った。1984 年に SCF はアスパルテームの一日摂取許容量（ADI）を 40 mg/kg bw とした。ADI は生涯にわたって明らかな健康リスクがなく毎日摂取できる、体重あたりの食品添加物の推定量である。

EFSA の ANS パネル（食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する科学パネル）は、アスパルテームの安全性について完全再評価を実施し、アスパルテームは現在の暴露量では安全性の懸念はもたらさないと結論している。ANS パネルは、SCF が設定したアスパルテームの ADI は一般の人々（乳児、子供、妊婦を含む）にとって安全であり、アスパルテームの消費者暴露量は ADI 以下であるとみなした。ただし、これはフェニルケトン尿症（PKU）患者には適用できない（Q.4 参照）。

4. PKU とは何か？

フェニルケトン尿症（PKU）は、血中のフェニルアラニン濃度が高くチロシン濃度が低くなる遺伝性疾患である。高濃度の血中フェニルアラニンは脳に対する毒性を持ち、治療しないまま放置すると脳の発達に影響を及ぼし、知能発育不全、気分障害、行

動上の問題を引き起こす恐れがある。PKU の治療は、アスパルテームを含む食品や飲料と同様、タンパク質の豊富な食品（肉、魚、卵、乳製品、木の実、種子）、小麦粉（パン、パスタ）を含むでんぷん質の多い食品を制限することで、血中フェニルアラニンを許容できる濃度に維持することを目的とする。

5.安全なアスパルテームの消費量はどのくらい？

EFSA のようなリスク評価者が所定の物質に ADI を設定すると、その科学的助言をもとにリスク管理者がその物質の特定の使用法を認可する（たとえば使える食品や最大使用量）。アスパルテームを含む多くの製品で、ADI を上回るには、例外的に高用量を生涯にわたって習慣的に消費する必要がある。たとえば、アスパルテームの ADI (40 mg/kg bw) に達するためには、体重 60kg の成人が残りの人生で最大許容使用量を含む 330 ml のダイエットドリンクを毎日 12 缶飲まなければならない。だが、現実にはアスパルテームはもっと低い濃度で使用され、ソフトドリンク内の量は最大許容濃度の 3~6 分の 1 である。これにより ADI に達するのに必要な缶の数は 36 以上に増える。

6. EFSA はアスパルテームの安全性を評価したことがあるか？

2002 年に EFSA が設立されてから、EFSA は定期的なレビューのもとアスパルテームの安全性を保ち続けてきた；EFSA の科学パネルは 2006 年、2009 年、2011 年、2013 年にこの甘味料に関する新しい科学的研究についての助言を発表した。これらすべての折に EFSA は新しい科学的データがアスパルテームの安全性評価レビューやその ADI を改訂する理由にはならないと結論した。

7.アスパルテームが安全なら、なぜ EFSA は完全再評価を実施したのか？

認可された食品添加物の再評価に関する EU 規則 257/2010 により、2009 年 1 月 20 日より前に EU で認可された全ての食品添加物とその使用について、EFSA は 2020 年までに再評価しなければならない。この仕事が莫大なので、欧州委員会はこの系統的な再評価計画の優先計画を立てた。アスパルテームのような多くの甘味料は、EU での使用が認可された他の多くの添加物よりも最近になって安全性が評価されたので、レビュー期間の終わりの方に再計画された；たとえば着色料、多くの防腐剤、乳化剤など認可された食品添加物の多くは甘味料より数年前に評価されたので、より緊急だとみなされた。だが、どの食品添加物も、どんな時にも優先順位は変更できる。2011 年 5 月に、EFSA は欧州議会のメンバーから懸念が提示されたため、2013~2020 年までアスパルテームの安全性の完全再評価を前倒しするよう欧州委員会から求められた。

- ・トピック：食品添加物—EU 枠組み

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/additives.htm>

8. EFSA はアスパルテームの新しい安全性レビューを完成させたのか？

EFSA は 2013 年 12 月にアスパルテームの安全性に関する科学的意見を発表した。2013 年 1 月、EFSA は 2013 年 2 月 15 日までに全ての利害関係者と本件に関心のある団体にコメントをもらうためのオンラインパブリックコメント募集を行った。この重要な過程と、利害関係者と共に活発に意見交換する活動の一環として、4 月 9 日に EFSA はドラフト案とオンライン意見募集で受け取った意見について議論するために関心のある団体とのフォローアップ会議を開催した。

- ・プレスリリース：EFSA は公聴会でのアスパルテーム意見募集を終えた
- ・食品添加物としてのアスパルテームの再評価に関する科学的意見案についてのパブリックコメント募集

アスパルテームの再評価は、ANS パネルによって実施された。

- ・アスパルテームの完全再評価の欧州委員会からの要請
- ・アスパルテームに関する作業部会—ANS パネル

9. EFSA がアスパルテームの科学的意見のためパブリックコメントを募集したのはなぜか？

パブリックコメント募集の重要性は EFSA の創立規則に提示されている。科学的な卓越性と並び、独立性・反応性・開放性・透明性は EFSA の基本的な価値であり、EU の食品安全システムにおける消費者の信頼を支える助けとなる。加えて、科学的意見案への意見募集は最終的な報告書の完全性・明瞭性・有効性を確保するための意見・データソース・批評を集めるのに重要である。

EU 規制で規定されている手続きや期限に適合する場合には、アスパルテームに関する意見のように公衆の関心が高い重要な科学的報告書についても、EFSA はガイダンス案に関して科学コミュニティや他の関係者に定期的に助言を求めている。このことが EFSA が最大限幅広い見解と科学的情報を考慮していることを確実にする。パブリックコメント募集により寄せられた意見は報告書としてまとめられ、適切であれば最終的な科学的報告書に組み込まれる。

10. パブリックコメント募集の主な結果は何か？

パブリックコメント募集期間に、EFSA はドラフト案に関して全部で 219 の意見を受けた。それらの大多数は NGO や市民からで、他に学者、国の食品安全機関、食品産業と報道関係者などから提出された。意見は次の主なテーマ別にグループ分けされた。意見の科学的な点；メタノール（アスパルテームの分解生産物）とホルムアルデヒド（メタノールの代謝物）の毒性；アスパルテームの消費者暴露；編集上の変化；政策に関するもの（たとえば、科学的リスク評価者としての EFSA の役割を誤解した甘味料の禁

止要求のような、アスパルテームの規制についての意見)。

パネルは受け取った全ての意見を検討した。EFSA の科学的助言が受け取った情報を完全にまとめ、この作業に興味のある人がパネルの結論に至った経緯を簡単に理解できるようにした。

11.過去にアスパルテームについて質問が出された理由は？

認可以前、そして市場への導入以降も、アスパルテームの安全性については関心が高く、時には論争を引き起こした。アスパルテームの安全性評価に利用された初期の実験動物研究について主に質問が出された。2013年にEFSAはアスパルテームの完全リスク評価を発表した。アスパルテームに関する広範囲にわたるレビューが、多くの国や国際的規制や勧告団体によって行われている。これら全てが、アスパルテームがヒトの消費にとって安全だと確信するのに十分な科学的証拠があると結論している。

12. EFSAが調べたのはどのような情報か？欧州でのアスパルテームの認可申請時に提出された研究は再考したのか？

ANS パネルの包括的レビューは2回のデータ募集によって可能になった。再評価の一環として、EFSAは徹底的な文献レビューと同様に、科学的データの募集を開始した。EFSAは発表済と未発表の科学研究600以上とデータ募集で得たデータセットを入手した。開示性と透明性への責任を再確認するため、EFSAはこれらの科学研究の完全リストを発表し、1980年代初期に欧州でアスパルテームの認可申請のために提出されたアスパルテームに関する112の原本を含むこれまで未発表の科学的データを、EFSAのウェブ上で公に容易に入手できるようにした。これらの研究は批判的に評価され、意見で取り扱った議論を支えてきた。

科学的審議が続く中で、5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸(DKP)と、ある条件で保管された食品と飲料中のアスパルテームから生じる可能性のある分解物に関する入手可能なデータがとても少ないことにパネルは気づいた。そこで、EFSAはDKPとその他のアスパルテームの分解物に関する追加データの募集を開始した。EFSAはこの募集で結果的に140以上の研究とデータセットを受け取った。

ANS パネルは、リスク評価中に2,000近くの研究とデータセットを検討した：そのうち約800は2回のデータ募集の結果として受け取った。パネルの意見はデータ募集中に受けた365の発表済の研究と147の追加研究に言及した。

ダウンロード可能な発表済及び未発表の研究とデータファイルのリスト：

- ・アスパルテームの科学的データ募集の結果(2011年6月)

<http://www.efsa.europa.eu/en/dataclosed/call/110601.htm>

- ・DKPとアスパルテームの他の潜在的な分解物に関するデータ募集の結果(2012年7月)

<http://www.efsa.europa.eu/en/dataclosed/call/120726.htm>

13. EFSA は産業界から資金を出された研究だけを検討するのか？その研究は信頼できるのか？

EFSA はリスク評価においてすべての入手可能な科学的データと科学的文献を検討し、国際的に認可された科学的水準で作られた全ての証拠を検討した。新しいデータが不足している時は研究デザインやデータの報告が適切でしっかりしたものである限りは、現在の水準で行われていない試験データもケースバイケースで利用することがある。これは情報源が企業、公共部門、大学、他の科学的団体、いずれの場合も当てはまる。

食品添加物、他の規制対象物質や製品（たとえば農薬に使用される有効成分や GMO）から利益を得る組織や企業が、その物質が安全であることを証明するための証拠を提供しなければならないというのが EU 規制の基本原則である。特定の物質の安全性を証明するための新しい研究が必要になると、製造業者がリスク評価に必要なデータを作るための費用を負担しなければならない。情報源にかかわらず、EFSA は、消費者保護を確保するための水準に確実に到達できるように、研究のデザインや全ての提示されたデータを批判的に厳密に評価する。EFSA は、食品添加物、香料、遺伝子組換え食品、食品と接触する物質などの規制対象物質と製品のリスク評価のための詳細項目についてのガイドラインを提供している。

14. アスパルテームに与えられた科学的助言の独立性については時に疑問を持たれる。科学的助言の独立性を EFSA はどのように保証するのか？

EFSA の科学委員会と科学パネルに採択された意見は、常に共同で審議・決定した結果である。議長を含む専門家の誰も、パネルの決定に不当に影響を与えることはできない。パネルが、ある議題について意見を一致できなかった場合には、専門家は少数意見を述べることができ、それは科学的意見に記録される。EFSA は、欧州における科学的専門家のトップはその分野での積極的な活動によってのみ専門知識を得ることができると認識する一方、潜在的な利害の対立に対して絶えず気を配っている。科学的専門家と EFSA の活動に関与するすべての人の独立性は、世界で実施されている中でも最も厳しい利益相反開示方針によって保証されている。

・トピック：独立性

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/independence.htm>

15. 可能な限り透明性のある意思決定をするために EFSA の科学者たちは何をしているのか？

アスパルテームに関する EFSA の意見は、彼らの科学的報告書にリスク評価の取組

み方をよりよく説明し概要を示すのに、科学者たちがどのように働いているかを示す良い例である。ANS パネルは、アスパルテームの安全性のリスク評価に「作用機序」や「ヒトへの妥当性」として知られるアプローチを使用する。これは実験で得られた結果と科学的基準から証拠の重み付けを使用して、生体で化学物質が引き起こす一連の反応の「カギとなるイベント」や「生物学的ステップ」を同定するものである（たとえば毒性、ホルモン系への影響、細胞増殖増加/減少）。ヒトや動物の研究でのカギとなるイベントの観察を比較してヒトの健康への妥当性を決定する。アスパルテームに関する EFSA の意見は、リスク評価アプローチを明確に説明しており、リスク管理者、利害関係者、他の本件に関心のある団体の理解促進とより良いリスク管理決定に役立つものと考えられる。

16. EU 内でのアスパルテームの使用を規制するのは誰か？ EFSA の役割とは何か？

EFSA の役割は、食品と飼料の安全性に関連してリスク管理者に独立した科学的助言を与え、人々全体にその助言についてコミュニケーションすることである。これに関連して EFSA の科学的委員会と科学的パネルが安全性評価を実行し、新しい証拠をレビューする。

EFSA は、食品中の物質の使用を認可も禁止もしない。科学的助言と他のことを考慮して、必要であれば対策を定義し同意するのは、欧州委員会・欧州議会・EU 加盟国のリスク管理者の責任である。

<EFSA の 2013 年の意見についての質問>

17. 意見の主な結論は何か？

詳細で整然とした分析に従い、EFSA の科学的専門家は、アスパルテームとその分解産物（フェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノール）が現在の曝露量でのヒトの消費では安全であると結論した。現在の ADI は一般の人々（幼児、子供、妊婦を含む）にとって安全であるとみなされ、アスパルテームの消費者曝露はこの ADI 以下である。これは PKU 患者には当てはまらない（Q.4 参照）。

18. EFSA が ADI に何の変更も提案しないとすると、この科学的意見は何が新しいのか？

この科学研究の新しい要素は、1960 年代から現在に至るデータ及び研究を網羅したアスパルテームとその分解産物に関する全ての入手可能な科学研究の厳密なレビューを含むことである。アスパルテームの認可に先立ち最初に評価された情報に加えて、より多くの最近の科学的文献とデータを批判的に分析し、解釈した。さらに EFSA の新しいリスク評価は食品中に使用される化学物質のリスク評価についての最新の科学的考え方と方法論的アプローチが取り入れられた。また、以前のアスパルテームの安

全性評価が動物での長期毒性研究から ADI を導出しているのに対し、この新しいリスク評価はヒトでの研究からの情報も使用している。

19.この科学的意見は特にアスパルテームの安全性に関するあらゆる側面を扱っているのか？

この意見は、アスパルテームとその分解産物に関する、毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖及び発達影響に関する安全性の懸念の可能性について調査した。包括的なレビューに基づき、EFSA はアスパルテームとその分解産物が、現在の暴露濃度では消費者にとって安全性の懸念とはならないと結論した。現在の ADI は一般の人々にとって安全であるとみなされ、アスパルテームの消費者暴露はこの ADI 以下である。

パネルは ADI が一般の人々（幼児、子供、妊婦を含む）を保護する一方、フェニルアラニンの少ない食事を厳格に守ることを要求される PKU 患者には適用できないことも確認した（PKU は血中フェニルアラニン濃度が上昇して発達中の脳に対して毒性を示す遺伝性疾患である）。

20.特別な安全性の懸念に関するパネルの結論は何か？

ヒトでの安全性の懸念の可能性に関するパネルの結論は次のとおりである：

- ・研究は、妊婦の早産、白血病、脳腫瘍、脳・リンパおよび造血系（血液）がんを含む、あらゆるがんリスク増加とアスパルテーム摂取の関連を示唆しない。
- ・証拠の重みはアスパルテームの摂取が行動や認知機能に影響がないことを示唆している。
- ・アスパルテームの摂取が発作の原因となるという証拠はない。
- ・アスパルテームの摂取が頭痛の原因となる説得力のある証拠はない。
- ・証拠の重みはアスパルテームがアレルギー反応に関係しないということを示している。
- ・アスパルテーム由来のメタノールは、全ての摂取源由来のメタノールへの総暴露のうちのごくわずかである。
- ・全体的な食事暴露へのアスパルテームの分解物（フェニルアラニン・メタノール・アスパラギン酸）の寄与は低い。

更に、入手できるデータはアスパルテームの遺伝毒性の懸念を示さない（つまり細胞中の遺伝物質である DNA に影響しない）。

21.これらの結論は EFSA の最近のアスパルテームに関する科学研究を考慮しているのか？

考慮している。2010 年の二つの研究の発表がアスパルテームの再評価の時期に影響を与えた。その研究はアスパルテームを含む人工甘味料の摂取に関連する可能性のあ

る健康リスクを調べた：すなわち人工甘味料入りソフトドリンクの摂取と早産頻度の関連についての疫学研究(Halldorsson ら、2010 年)；欧州ラマツィーニ財団(ERF) によるアスパルテームを与えられたマウスの発がん性実験(Soffritti ら、2010 年)。

EFSA の 2013 年のリスク評価のために、ANS パネルはこれらの研究を完全に再検討した。

22.妊婦はアスパルテームを含む製品を消費するべきではないという科学的証拠はあるのか？

ANS パネルは、アスパルテーム含有製品の摂取後の血中分解生成物フェニルアラニン濃度の安全性を評価することにより、妊婦へのアスパルテームのリスクを評価した。フェニルアラニンは、特にフェニルケトン尿症(PKU)の女性の胎児の発達にとって、摂取量が多いと毒性があることが知られている。パネルは現在の暴露量では妊婦の安全性の懸念はないと結論した。

更に、EFSA の以前の作業に関連し、パネルの Halldorsson ら(2010)の論文の新しい評価は、この研究は人工甘味料入りソフトドリンクの摂取と早産との間の因果関係を支持する証拠とはならず、著者が指摘しているように関連を確認あるいは拒絶するには追加研究が必要である。

Englund-Ögge ら(2012)によるノルウェーで行われた追加研究では、早産と人工的に甘味をつけたソフトドリンクにかろうじて認識できる関連があった。実際、これは砂糖を入れたソフトドリンクの関連ほど強くない。

23.長期発がん性影響を検討した 2 番目の研究についてはどうか？

ANS パネルは、発育中の胎児における毒性と発がん性に関する実験動物での長期研究の知見を検討した。

Soffritti ら(2010)の論文をレビューし、EFSA の科学者はこの論文の情報に基づき、研究の妥当性と統計学的手法は評価できず、その結果は判断できないと結論した。研究のデザインについては、世界的な科学コンセンサスに即して、EFSA は動物の寿命を超えて行われる実験は誤った結論を導くことがあると助言した。たとえば、年取った動物は病気になりやすく、マウスでの発がん性試験が推奨される 104 週間を超えた時、年齢による病理学上の変化(自然にできる腫瘍など)は化合物の影響と区別がつかない恐れがある。更に EFSA は、スイスマウス(この研究で使われた)は自然にできる肝臓と肺の腫瘍の発生率が高いことで知られており、この研究で報告された腫瘍の発生率の増加は、これらのマウスの腫瘍で報告されている過去の対照群の範囲内であると言及した。

24.アスパルテームが一旦摂取されると体内で何が起きるのか？

摂取後、アスパルテームは腸で3つの成分に分解される：アスパラギン酸、フェニルアラニン、メタノール。アスパルテームそのものは、血中に入ったり体内に蓄積されたりはしない。アスパラギン酸、フェニルアラニン及びメタノールは果実や野菜を含む他の食品にも天然に存在し、アスパルテームを含む食品についても、それら3成分は他の食事由来のものと同様に体内で処理される。比較すると、アスパルテームを含む食品及び飲料から摂取したこれらの成分量は少ない。たとえば、無脂肪乳一人分は、アスパルテームだけで甘くした同量のダイエット飲料と比べて6倍以上のフェニルアラニン、13倍以上のアスパラギン酸を提供する。

25.アスパラギン酸に関する安全性の懸念はあるか？

アスパラギン酸は、タンパク質に含まれるアミノ酸である。アスパラギン酸は生体内で、非常に高濃度だと神経系に有害影響を与え得る神経伝達物質グルタミン酸塩に変換される可能性がある。しかしながら、EFSAの専門家はアスパルテームと関連する神経毒性の証拠を一つも見つけていないので、アスパルテーム由来のアスパラギン酸は消費者に安全上の懸念とはならないと結論した。

26.アスパルテーム由来のメタノールに安全上の懸念はあるか？

メタノールは果実や野菜のような食品に存在し、又はそれらの食品から放出されていて、体内でも生成されている。自家蒸留した強い酒の飲酒などのように非常に高濃度で暴露すると毒性がある。アスパルテーム由来のメタノールは全てのメタノールの総暴露量のごく一部である。

入手可能な科学的証拠に基づき、EFSAの専門家は、食事を介したアスパルテーム由来のメタノールの暴露は安全性の懸念を引き起こさないと結論した。メタノール代謝物質であるホルムアルデヒドにも同じことが言える。

27.フェニルアラニンの安全性についてはどうか？

フェニルアラニンは、多くの食品に含まれるタンパク質を構成するアミノ酸である。体内で、タンパク質合成や、ある種のホルモン及び神経伝達物質の生成に使われる別のアミノ酸のチロシンにも変換される。

フェニルケトン尿症（PKU）は、血中フェニルアラニン濃度が高くなりチロシンが低くなる遺伝性のヒトの病気である。高濃度の血中フェニルアラニンは脳に毒性があり、治療されないままだと、脳の発達に影響を与え、精神遅滞、気分障害、問題行動の原因となる。これは特にPKU患者の女性の胎児の発達に重要である。多くのPKU治療は、アスパルテームを含む食品と飲料を制限するだけでなく、タンパク質を多く含む食品（肉・魚・卵・パン・乳製品・木の実と種子）も制限することにより血中フェニルアラニンを許容濃度に維持することが目的である。

パネルは、ADI は一般の人々を保護するが、低フェニルアラニン食の厳しい食事制限を必要とする PKU 患者には適用できないことを確認した。食品中のアスパルテームの使用の規制において、EU のリスク管理者はこの物質の暴露を避けられるように、食品中のアスパルテームの存在を PKU 患者に確実に知らせる必要性を認識している。欧州連合では、アスパルテームを含む全ての製品はフェニルアラニンの摂取源となるため、「フェニルアラニン源を含む」という表示をしなければならない。

28.アスパルテームの現在の ADI のレビューで EFSA はヒトの研究をどのように使用したのか？

アスパルテームの以前のリスク評価では、ADI は動物のデータから直接導出された。現在の ADI のレビューでは、ANS パネルは、発育中の胎児へのフェニルアラニンの有害健康影響の可能性と発がん性を含む慢性毒性に関する実験動物での長期研究の結果を考慮している。パネルは動物データをもとに一連のエンドポイント（たとえば腫瘍の存在）の「無毒性量 (NOAEL)」を同定した。しかし、生殖と発達毒性の評価に関して、EFSA の専門家はヒトのデータを利用することがよりふさわしいと決定した。

パネルは、アスパルテーム摂取後のヒトの血中フェニルアラニン濃度と、PKU の母親から生まれた子どもの発達影響に関連する血中フェニルアラニン濃度を比較した。現在の臨床ガイドラインでは、血中フェニルアラニン濃度は 6 mg/dl 以下を維持することを推奨している。それに比べて PKU の患者では、弱い影響は 10~13 mg/dl の濃度で、一方明らかに有害な影響は血中フェニルアラニンの 20 mg/dl を超えた濃度と関連している。

アスパルテーム暴露の安全な濃度を計算するにあたって（血中フェニルアラニン濃度に基づく）、ANS パネルはアスパルテームの摂取が毎日の食事（自然に生じるフェニルアラニン源を含む）と同時におこるという最悪シナリオを想定した。パネルは、アスパルテームを 1 時間ごとに現在の ADI と同じ量を摂取したとしても、最大血中濃度は現在の臨床ガイドラインをかなり下回る 240 μ M と概算した。この血中フェニルアラニン濃度に達するためには体重 60kg の成人がダイエットソフトドリンク（330ml）を 1 時間毎に 12 缶（使用許可最高濃度のアスパルテームを含む）飲まなくてはならないことを示している。

29.アスパルテームのジケトピペラジン (DKP) は安全性の懸念があるのか？

湿度、pH、気温、保管時間はすべてアスパルテームの安定性に影響を与え、5-ベンジル -3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸（ジケトピペラジンまたは DKP としても知られる）を含む不純物に分解する原因となる。アスパルテームから DKP へ転換すると、アスパルテームを使用する目的である甘味が消失する。

EU は食品中のこの物質の有害影響から消費者を守るために、DKP の一日摂取許容

量を 7.5 mg/kg bw/day とした。アスパルテームの暴露量に基づき、甘味料を用いたすべての食品と飲料からの DKP 暴露は、全ての人口グループにとって平均で約 0.1~1.9 mg/kg bw/day だった。

これらの知見を前提として、EFSA の専門家は消費者の安全性にとって食品と飲料のアスパルテーム由来の DKP 暴露リスクはないと結論した。

30. この意見にはなんらかの不確実性はあるのか？

EFSA の意見は、リスク評価で考慮された研究の多くは最近の基準に従って行われていないことを認識している（たとえば、優良試験所規範(GLP)や経済協力開発機構(OECD)ガイドライン) 上記 Q. 10 参照。だが、EFSA の専門家は研究デザインやデータの報告が許容でき十分な質がある場合にはケースバイケースで検討できるとみなした。また、アスパルテームの古い研究の多くが、動物の福祉のため、より少ない数で、より改良された動物実験が必要とされている現状では、再現実験を行えないことに言及する必要があるとした。

さらに、意見では、食品中のアスパルテームの摂取量と濃度の両方といった異なるデータ源の使用に関連した困難による不確実性について議論している。多くの場合、報告の方法論や基準の国による違い、適切な暴露評価の技術的難しさによる。たとえば、慢性(長期)情報が必要な時に、データは急性の(一度限りの)暴露がもとになっているかもしれない。食品と飲料の区分や一人分のサイズも異なるかもしれない。全体として、これらの不確実性の多くは消費者暴露の過大評価につながるが、時には過小評価につながる可能性がある(主に食品中のアスパルテームの消費データと実際の使用濃度による)。(Table 18 概要の意見参照)

16. 人工甘味料の潜在的な環境への影響に関するデータのレビューと統合

Review and synthesis of data on the potential environmental impact of artificial sweeteners

EFSA Journal 2021;18(10):EN-6918 27 October 2021

<https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-6918>

「食品安全情報」 No.23 (2021)

(外部科学報告書)

EFSA は特定の甘味料の再評価のために根拠に基づいたリスク評価を行っている。この作業の目的は、許容されている食品添加物の安全性に関する結論を出す食品添加物及び香料に関するパネル(FAF)を支援するために EFSA が行った準備作業の一環として、人工甘味料の使用に関連する環境リスクについての関連情報を確実に特定することだった。この再評価工程に関連して、甘味料として使用されている次の物質が検討

された：アセスルファム K(E 950)、アスパルテーム-アセスルファム塩(E 962)、スクラロース(E 955)、サッカリン(E 954)、ソーマチン(E 957)、ネオヘスペリジン DC (E 959)、ネオテーム(E 961)、シクラミン酸(E 952)及びポリオール甘味料(ソルビトール(E 420); マンニトール(E 421); イソマルト(E 953); マルチトール(E 965); ラクチトール(E 966); キシリトール(E 967)及びエリスリトール(E 968))。データはシステマティックレビューアプローチを用いて収集した。概して、特定されたデータは、ネオヘスペリジン DC、ネオテーム、ソーマチン及びポリオール甘味料に関して特に非常に少なかった。だが、環境中でそれらの広範な発生を示唆する根拠も少なかった。アセスルファム-K、スクラロース、シクラミン酸及びサッカリンに関しては、地表水、地下水、沿岸、海水のこれらの甘味料の広範な分布を示す複数の研究が確認された。飲料水(水道水)の供給、雨水、大気サンプル中の存在を示す研究もあった。だが、これらの甘味料は水生種に対して高い毒性があるとは思われず、少なくとも現在見られる環境濃度ではない。アスパルテーム-アセスルファム塩はヒトの体内や環境でその 2 つの成分甘味料に簡単に解離するため、規制のレビュー工程では特に注目していなかったが、アスパルテームも考慮された。アスパルテームは水生種に毒性があると示唆する根拠がいくつかあるが、環境中に懸念される量では検出されていない。

17. アスパルテーム

Aspartame

28 June 2023

<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/aspartame>

「食品安全情報」 No.15 (2023) 別添

EU では、2009 年 1 月 20 日以前にすでに使用が認められていたすべての食品添加物は、EFSA による安全性の再評価が必要となる。アスパルテーム (E 951) は 2013 年に EFSA が完全再評価を実施した最初の食品添加物の一つであった。

<最新情報>

EFSA の科学者らは現在、アスパルテームに関連のある 2 つの食品添加物、アスパルテーム-アセスルファム塩 (E 962) とネオテーム (E 961) の安全性について再評価を実施中であり、EFSA 又は欧州食品科学委員会 (European Scientific Committee on Food) による最後の評価以降に入手が可能になった全ての新しいデータを考慮している。

アスパルテーム-アセスルファム塩 (E 962) は 2 つの甘味料、アスパルテーム (E 951) とアセスルファム K (E 950) の混合物であるのに対し、ネオテーム (E 961) はアスパルテームから製造した化学的な関連物質である。

2013年のアスパルテームに関するEFSAの科学的意見の発表後に入手が可能になったアスパルテームに関する全ての重要な新たな研究を考慮し、アスパルテーム-アセスルファム塩 (E 962) の評価にまとめる予定である。

さらに、アスパルテーム-アセスルファム塩 (E 962) の再評価の一環として、アスパルテームの食事暴露評価も更新する予定である。

<重要な出来事>

2006年

- ▶ アスパルテームに関する長期発がん性試験を評価した上で、EFSAの専門家は、アスパルテームのADI 40 mg/kg 体重/日を改訂する理由はないと結論。(本ファイル: 記事3)

2009年

- ▶ 2月: EFSAは、人口甘味料についての2つの文献^{注1}は、現在EUで認可されているアスパルテームや他の甘味料の以前の安全性評価を再検討する理由にはならないと結論。(記事7)

注1:

(Ramazzini 論文) Soffritti M. et al., Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am. J. Ind. Med.* 2010, 53, 1197-1206

(デンマーク疫学論文) Halldorsson T.I. et al., Intake of artificially sweetened soft drinks and risk of preterm delivery: a prospective cohort study in 59,334 Danish pregnant women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010, 92: 626-33

- ▶ EFSAの専門家はラットでのアスパルテームの発がん性に関する知見^{注2}を評価し、アスパルテームには遺伝毒性又は発がん性があるという兆候はなく、アスパルテームのADI 40 mg/kg 体重/日を改訂する理由もないと結論。(記事4)

注2: ERF (European Ramazzini Foundation) のアスパルテームに関する2つ目の文献(下記)について、EFSAが実験の解釈のために追加情報の提出を求めたことを受けて提供された知見。

Soffritti M. et al., Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ Health Perspect.* 2007, 115(9):1293-7.

2011年

- ▶ 5月：欧州委員会はEFSAに、2009年1月20日以前にEUで認可された全ての食品添加物の体系的な再評価の一環として、当初は2020年までに完了予定だったアスパルテームの再評価を繰り上げるよう依頼。[\(記事 8\)](#)
- ▶ 9月：EFSAは、1980年代初期に欧州でアスパルテームの認可申請を支持するために提出されたアスパルテームに関する112の原本書類など、データ募集により受け取った科学的研究のリストを発表。[\(記事 9\)](#)

2012年

- ▶ 7月：EFSAは5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸 (DKP) 及びその他のアスパルテームの分解産物に関するデータ募集を開始。[\(記事 11\)](#)

2013年

- ▶ 1月・4月：EFSAはアスパルテームの安全性に関する科学的意見案に関するパブリックコメントを募集し、その後受け取った意見を議論するために利害関係者と会議を実施。[\(記事 11\)](#)
- ▶ 12月：EFSAはアスパルテームの完全リスク評価を発表し、アスパルテームとその分解産物が一般集団（乳児、子供、妊婦を含む）に安全だと結論した。許容一日摂取量 (ADI) 40 mg/kg 体重/日は、一般集団に保護的であると判断。アスパルテームへの消費者の暴露量は、このADIをかなり下回ると推定される。
フェニルケトン尿症の患者は、フェニルアラニン（多くの食品に存在するタンパク質を構成するアミノ酸）の少ない食事を厳守する必要があるため、このADIは適用されない。
科学的意見の **Appendix A** において、アスパルテームの再評価におけるデータの検討方法の選択基準を報告。[\(記事 14、15\)](#)

2017年

- ▶ 6月：EFSAは食品添加物の再評価の一環として、EUで食品添加物として認可されている甘味料に関する技術的及び毒性学的データの募集を発表。再評価される甘味料にアスパルテーム-アセスルファム塩 (E 962) がある。

2018年

- ▶ 1月：EFSAは、ヒト消費用の食品及び飲料品中の食品添加物の使用量及び/又は濃度データの募集を発表。

2019年

- ▶ 5月：EFSAは、食品添加物として使用される際の物質の粒子サイズのキャラクターリゼーションに関して、利害関係者からの追加情報を求める。アスパルテーム-アセスルファミン塩（E 962）のデータも要請。

2020年

- ▶ 6月：EFSAは、アスパルテーム-アセスルファミン塩（E 962）の現在進行中の再評価に関連して、ヒト消費の食品及び飲料品中のアスパルテーム（E 951）の使用量及び/又は分析データに関するデータ募集を発表。

2021年

- ▶ 6月：EFSAは、他の甘味料の中でも、アスパルテーム-アセスルファミン塩（E 962）とネオターム（E 961）の再評価について、追加データの必要性を指摘。

最終更新：2023年8月

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

食品安全情報ページ (<http://www.nihs.go.jp/dsi/food-info/foodinfonews/index.html>)