

◆ アステルパームについて（「食品安全情報」から抜粋・編集）

－WHO（2022年6月～2023年7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。

- 世界保健機関（[WHO](#)：World Health Organization）
- 国連食糧農業機関（[FAO](#)：Food and Agriculture Organization of the United Nations）

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。

---

● 世界保健機関 (WHO : World Health Organization)

1. IARC モノグラフ会合－134 巻発表

IARC Monographs Meetings – Volume 134 is announced

<https://www.iarc.who.int/news-events/iarc-monographs-meetings-volume-134-is-announced/>

**「食品安全情報」 No.13 (2022)**

2023年6月6-13日、フランス・リヨンにて開催予定。対象はアスパルテーム、メチルオイゲノール、イソオイゲノール。

◆ IARC Monographs – Volume 134

<https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-volume-134/>

アスパルテーム摂取の健康影響評価

アスパルテームは1980年代からよく使われている人工甘味料で、その健康影響は1981年にWHO/FAO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)が評価している。IARCによる発がんのハザード同定はこれまで行われたことはない。

新たな研究が入手可能になったことから、アスパルテームがIARCとJECFAで評価の優先順位が高いと助言された。両者の評価は補完的である。IARCはアスパルテームの発がん影響の可能性を評価し(ハザード同定)、一方JECFAは許容一日摂取量(ADI)や食事暴露評価を含むリスク評価を更新するだろう。

IARCのハザード同定は2023年の6月6-13日、JECFAのリスク評価は2023年6月27日から7月6日に予定されている。この一連の評価とIARCモノグラフとJECFA事務局の緊密な協力は、最新の入手可能な根拠に基づいたアスパルテーム摂取の包括的健康影響評価を可能にするだろう。

2. WHOは新たに発表したガイドラインで体重管理のためにノンシュガー甘味料を使用しないよう助言

WHO advises not to use non-sugar sweeteners for weight control in newly released guideline

15 May 2023

<https://www.who.int/news/item/15-05-2023-who-advises-not-to-use-non-sugar-sweeteners-for-weight-control-in-newly-released-guideline>

**「食品安全情報」 No.11 (2023)**

● ノンシュガー甘味料の使用 : WHO ガイドライン

Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616>

遊離糖類の多量摂取は過体重と肥満につながる。そのため世界保健機関（WHO）は遊離糖類の摂取を減らすよう勧告してきた。その一つの方法としてノンシュガー甘味料（non-sugar sweeteners : NSS）が代用されているが、NSSによる長期的な体重管理への有効性や、許容一日摂取量（ADI）未満で習慣的に摂取した場合の長期的な健康影響との関連性についての明確なコンセンサスはない。そのため WHO は、NSS の利用についての指針を提供するための新しいガイドラインを発表する。

本ガイドラインの目的での NSS は、糖類（sugars）として分類されない全ての人工的、天然に存在する又は修飾系の非栄養性甘味料として定義される。糖アルコール及び低カロリー糖は NSS とは見なしていない。

WHO の勧告（条件付き）は、「体重管理又は非感染性疾患（NCD）のリスクを減らすための手段として NSS を使用しないことを勧める」というものである。この勧告は、成人、子供、妊婦における NSS 摂取に関する無作為化比較試験（RCTs）の系統的レビューによるが、総合的に、確実性が低い根拠に基づいている。系統的レビューによると、NSS の使用が成人又は子供の体脂肪の数値を減らすのに長期的な利益を与えるという根拠はない。また、成人の 2 型糖尿病、心血管疾患、死亡率のリスク増加など、NSS の長期使用による望ましくない影響がある可能性があることを示唆している。

この勧告は、糖尿病の人を除くすべての人に適用され、製造された食品や飲料に含まれる、あるいは消費者が食品や飲料に添加するためにそれ自体で販売されている全ての NSS が対象となる。一般的な NSS には、アセスルファム K、アスパルテーム、アドバンテーム、サイクラミン酸、ネオテーム、サッカリン、スクラロース、ステビア及びステビア誘導体が含まれる。NSS は化学構造もヒトへの生理的な影響もそれぞれ異なるため、個々の NSS について助言するための根拠は現時点では不十分である。

遊離糖の摂取を減らすための取り組みは、健康的な食事とその維持により実行すべきである。NSS に関する WHO ガイドラインは、生涯にわたる健康的な食習慣を確立し、食事の質を改善し、世界中の NCD のリスクを減らすことを目的とした、健康的な食事に関する既存及び今後の一連のガイドラインの一部である。

### 3. IARC モノグラフ会合 134 について更新

Update on IARC Monographs Meeting 134

29 June 2023

<https://monographs.iarc.who.int/news-events/update-on-iarc-monographs-meeting-134/>

**「食品安全情報」 No.14 (2023)**

IARC は 2023 年 6 月 6-13 日にアスパルテームの発がん影響の可能性について評価

した（ハザード同定）。次いで、2023年6月27日から7月6日までFAO/WHO合同食品添加物委員会（JECFA）がリスク評価を更新する。これらの評価の結果は2023年7月14日に *The Lancet Oncology* と WHO ウェブサイトで同時に公表される予定である。IARC モノグラフ会合の参加者は、オブザーバーを含めて、機密保持の同意書に署名している。その同意書では、会合について、その結果のどんな情報も差し止め期間が終わるまで他者と共有しないことに合意すると記載してある。IARC 評価に関する Q & A を公表。

## アスパルテーム Q&A

Aspartame: Questions and Answers (Q&A)

<https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/06/Meeting134-QA-June2023.pdf>

### 「食品安全情報」 No.15 (2023) 別添

<背景>

アスパルテームは、卓上用の甘味料として1980年代から広く利用されている栄養のない甘味料であり、ダイエットソーダなどの低カロリー飲料や、加工食品、チューインガム、ゼラチン、アイスクリーム、朝食用シリアルのほか、咳止めドロップなどの医薬品や練り歯磨き粉などの他の製品に使われている。

アスパルテームの安全性は1981年にFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会（JECFA）で評価され、許容一日摂取量（ADI）が一日あたり40 mg/kg 体重と設定された。

新しい研究結果の入手可能性に応じて、IARC モノグラフへの優先順位を勧告するための助言グループが、2020-2024年の評価候補としてアスパルテームの優先順位が高いと考えられると勧告した。アスパルテームは、WHO/JECFA 委員会による評価候補（リスク評価）としても勧告されていた。

IARC と JECFA の評価は相補的である。IARC モノグラフ作業部会は2023年6月6-13日にアスパルテームの発がんハザードの可能性を評価し、一方 JECFA は、2023年6月27日から7月6日に、ADIの見直しや食事暴露評価も含めたリスク評価を実施している。

これら一連の評価と、IARC モノグラフプログラム事務局と WHO/JECFA 事務局との密接な連携により、最新の入手可能な根拠に基づくアスパルテームの摂取による健康影響についての包括的な評価が可能になった。

ハザード同定（訳注：IARC モノグラフ評価）の目的は人々へ危害を与えうるものを特定することであり、一方、リスク評価（訳注：JECFA 評価）の目的はハザードが危害を生じることの起こりやすさを評価することである。それこそが、両者の結果を合わせて見ることが重要とされる所以である。

## <Q&A>

### • IARC と WHO との関係は？

国際がん研究機関（IARC）は、WHO のがん専門の研究機関であり、世界保健総会の決議により 1965 年 5 月に設立された。IARC は運営評議会と科学評議会によって管理されており、前者は各参加国の代表と WHO 事務局長で構成される。IARC は独立した国際がん研究機関として、そして国連システムのもと WHO のがん専門の研究機関としての、ユニークな二重の立場を有する。

### • IARC の評価はどのように行われるのか？

独立した国際的な専門家からなる IARC モノグラフ作業部会が、評価を実施する。独立した専門家は、厳格な規準に従って科学的根拠を集め、批判的に吟味する。これらの規準は、IARC モノグラフの序文\*に記されているように、作用因子（エージェント）ががんを誘発するという入手可能な根拠の強さを決定することに的を絞っている。

\*Preamble to the IARC Monographs

<https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-preamble-preamble-to-the-iarc-monographs/>

専門家は、人々がその作用因子に暴露される状況に関する世界的に入手可能なデータをレビューする。また、下記の 3 つの異なるタイプのデータを批判的に吟味する：

1. その作用因子に暴露されたヒトでのがんに関する疫学的研究（ヒトにおける発がん性の科学的根拠）
2. その作用因子を投与した実験動物でのがんに関する実験的研究（実験動物における発がん性の科学的根拠）
3. その作用因子が、ヒトへの発がん物質として認められる何らかの主要特性を有しているかどうかに関する研究（発がんメカニズムに関する科学的根拠）

フランスのリヨンで開催される対面会合において、作業部会はこれら 3 つの根拠の科学的レビューと評価を完了する。作業部会はまた、その結論をまとめ、対象の作用因子のヒトに対する発がん性の根拠の強さに関する総合的な評価について合意する。作業部会は、作用因子を 4 つのカテゴリーのいずれかに分類する。

### • IARC が分類する 4 つのカテゴリーとは？

#### グループ 1：ヒトに対して発がん性がある

(Carcinogenic to humans)

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性の十分な（sufficient）根拠がある場合に

用いられる。言い換えれば、その作用因子がヒトにがんを誘発するという説得力のある根拠があるということである。評価は、通常、暴露されたヒトにがんが発生したことを示す疫学研究の結果に基づいている。また、実験動物における発がん性の十分な根拠があり、暴露されたヒトにおいて、その作用因子がヒトへの発がん物質として認められる一つ以上の主要特性を有するという強い（strong）根拠によって支持される場合には、グループ 1 に分類される可能性もある。

## グループ 2 :

このカテゴリには、ヒトと実験動物における発がん性の根拠の範囲に幅がある作用因子が含まれる。根拠の範囲の一方には、ヒトにおける発がん性の根拠が肯定的（positive）であるものの決定的ではない作用因子が含まれる。もう一方には、ヒトにおける発がん性の根拠は入手できないが、実験動物において十分な根拠がある作用因子が含まれる。次の通り、根拠の程度が異なる 2 つのサブカテゴリがある。

### グループ 2A : ヒトに対しておそらく発がん性がある

(Probably carcinogenic to humans) <sup>注</sup>

このカテゴリは、ヒトにおける発がん性について限られた根拠があり、実験動物における発がん性についての十分な根拠、又はその作用因子がヒトへの発がん物質としての主要特性を有することを示すメカニズムの強い根拠がある場合に用いられる。発がん性の限られた根拠とは、その作用因子への暴露とがんとの間に正の（positive）関連が観察されたが、観察結果についての他の解釈（専門用語では「偶然性（chance）」、「バイアス（bias）」又は「交絡（confounding）」）が合理的な信頼性をもって排除できなかったことを意味する。このカテゴリは、ヒトにおける発がん性について不十分な（inadequate）根拠があり、実験動物における発がん性の十分な根拠とヒトの細胞又は組織におけるメカニズムについての強い根拠の両方がある場合にも用いられる。

### グループ 2B : ヒトに対して発がん性がある可能性がある

(Possibly carcinogenic to humans) <sup>注</sup>

このカテゴリは、一般的に、作業部会によって次のいずれかの評価しか得られていない場合に用いられる：

- ▶ ヒトにおける発がん性についての限られた根拠
- ▶ 実験動物における発がん性についての十分な根拠
- ▶ ヒトへの発がん物質としての主要特性を有することを示すメカニズムの強い根拠

\*注：英語では **Probably** は相当確率が高い、**Possibly** はかなり低い場合に使われる。

### グループ 3：ヒトに対する発がん性について分類できない

(Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性の根拠が不十分である場合、実験動物における発がん性の根拠に限られている（又は不十分である）場合、並びにメカニズムの根拠に限られている（又は不十分である）場合に、最もよく用いられる。実験動物における発がん性についての限られた根拠とは、入手可能な情報が発がん影響を示唆しているものの、実験動物において決定的ではないことを意味する。

- IARC 分類は何を示しているのか？

IARC モノグラフの分類は、ある作用因子がヒトにがんを誘発する可能性があるかどうかについての科学的根拠の強さを反映したものであり、ある暴露レベルや暴露経路におけるがんの発症リスクの程度を示すものではない。暴露のタイプ、リスクの程度、リスクのある可能性がある人、その作用因子に関連するがんの種類は、作用因子ごとに大きく異なる可能性がある。IARC グループは、がんハザードに関する根拠の強さを示すものであり、ある暴露レベルでのがんリスクを示すものではないことから、同じ IARC グループに分類される 2 つの物質でも、がんリスク（典型的な暴露レベルによる）も大きく異なる可能性がある。

- IARC の分類はどのように利用されるのか？ IARC はこれらの分類に基づいて規制を行うことができるのか？

IARC は、がんの誘発性に関する根拠を評価する研究機関であり、健康についての助言を出すわけではない。衛生・規制機関は、存在しうる発がん物質への暴露を防ぐための対策を検討するにあたり IARC モノグラフの評価を考慮するかもしれないが、IARC は、規制、法律、又は公衆衛生上の介入について勧告はしておらず、それらの責任を負うのは各国政府と他の国際機関である。

- IARC によるアスパルテームの評価では、いくつの研究が評価されたのか？

7,000 以上の参考資料を収集し、スクリーニングされた。レビューの対象には約 1,300 の研究が含まれ、それらを作業部会が利用可能であった。

- IARC モノグラフにおいて、以前にも食品添加物を評価したことがあるか？

IARC モノグラフは、51 年の歴史の中で、食品添加物として使用されていた又は使用されている 70 以上の様々な物質を評価している。例えば、1968 年に評価した最初の甘味料ズルチンのほか、チクロ、d-リモネン、クマリン、人工甘味料サッカリン、キノリン、ミネラルオイルなどである。

- なぜ IARC はアスパルテームを評価することにしたのか？

国際的な専門家の独立の助言グループの勧告をもとに、IARC モノグラフはがんを誘発する疑いのある作用因子を評価する。作用因子については、ヒトが暴露される可能性を示す根拠があり、発がん性の判定を可能にするであろう科学的根拠が入手できる場合に、評価することが勧告される。

2019 年、助言グループが 2020-2024 年の IARC モノグラフの評価候補（新規・更新）として様々な作用因子又は物質を勧告した。これらの物質は公衆衛生に様々な影響を与える可能性があるが、食品添加物のアスパルテームは、ヒトと実験動物における新しいがんの根拠に基づき、評価候補としての優先順位が高いと判断された。

- JECFA と IARC の評価の違いは？

IARC モノグラフでは、ハザード同定を実施しており、それは発がん性を理解するための最初のステップである。ハザード同定の目的は、その作用因子の特定の性質と危害を誘発する可能性 **potential**（すなわち、がんを誘発する可能性）を同定することである。一方 JECFA はリスク評価を実施しており、ある条件と暴露レベルのもとでの特定の危害（例えば、がん、生殖毒性、遺伝毒性）を誘発するであろう確率 **probability** を決定する。よって、JECFA の評価は、作用因子の同定されたハザードの特性と特定シナリオで予測される暴露、つまり暴露経路、状況、頻度、暴露される量、に基づいている。

- IARC は JECFA と協力してこれらのハザードとリスクの評価を行ったのか？

これら 2 つの評価は独立している。IARC モノグラフと JECFA は、その役割、作業メンバー、ルール、ハザードとリスクの評価に関する原則が明確に区別されている。しかしながら、アスパルテームの場合は、両者の事務局が互いに評価の進捗をフォローし、入手可能なデータについて情報を提供し合い、事務局のメンバーも共有した。

#### 4. アスパルテーム：ハザード及びリスク評価の結果発表

Aspartame hazard and risk assessment results released

14 July 2023

<https://www.who.int/news/item/14-07-2023-aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released>

「食品安全情報」No.15 (2023) 別添

PDF 版

[https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/07/Aspartame\\_PR.pdf](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/07/Aspartame_PR.pdf)

ノンシュガー甘味料アスパルテームの健康への影響に関する評価が、国際がん研究



機関（IARC）と世界保健機関（WHO）及び食糧農業機関（FAO）の食品添加物合同専門家委員会（JECFA）により本日発表された。IARC は、ヒトにおける発がん性の「限られた根拠（limited evidence）」をもとに、アスパルテームをヒトに対して発がん性がある可能性がある（IARC グループ 2B）と分類し、JECFA は許容一日摂取量（ADI）を 40 mg/kg 体重と再確認した。

アスパルテームは、1980 年代以降、ダイエット飲料、チューインガム、ゼラチン、アイスクリーム、ヨーグルトなどの乳製品、朝食用シリアル、歯磨き粉、咳止めやかみ砕けるタイプのビタミンなどの医薬品など、さまざまな食品・飲料製品に広く使用されている人工（化学）甘味料である。

「がんは世界的に主要な死因の一つである。毎年、6 人に 1 人ががんで死亡している。がんを誘発・促進する可能性のある因子を減らして死者数を減少させるために、科学は、がんの可能性のある発生因子または促進因子についての評価を拡大させ続けている。アスパルテームに関する評価では、一般的に使用されている量では安全性に大きな懸念はないが、潜在的な影響が報告されており、より多くの優れた研究によって調査する必要がある」と、WHO の栄養・食品安全部門長である Francesco Branca 博士は述べた。

この 2 つの機関は、アスパルテームの摂取に関連する潜在的な発がんハザードとその他の健康リスクを評価するために、独立した、しかし相補的なレビューを行った。IARC がアスパルテームを評価するのは今回が初めてであり、JECFA としては 3 回目である。

入手可能な科学文献を検討した結果、両評価とも、がん（及びその他の健康影響）に関する入手可能な根拠には限界があると指摘した。

IARC は、ヒトにおけるがん（特に肝がんの一種である肝細胞がん）に関する限られた根拠に基づき、アスパルテームをヒトに対して発がん性がある可能性がある（グループ 2B）と分類した。また、実験動物における発がん性に関する根拠も限られており、がんを引き起こす可能性のあるメカニズムに関する根拠も限られていた。

JECFA は、評価されたデータから、アスパルテームの ADI である 0~40 mg/kg 体重を変更する十分な理由はないと結論づけた。したがって JECFA は、ヒトが 1 日に摂取する量はこの範囲内であれば安全であることを再確認した。例えば、200 mg 又は 300 mg のアスパルテームを含むダイエット清涼飲料 1 缶の場合、体重 70 kg の成人が ADI を超えるには、他の食品からの摂取がないと仮定して、1 日に 9~14 缶以上を摂取する必要がある。

IARC のハザード同定は、ある作用因子の特異的な性質とその有害性、すなわちがんを引き起こす可能性を特定することにより、その作用因子の発がん性を理解するための最初の基本的なステップである。IARC の分類は、ある作用因子がヒトにがんを引き起こす可能性があるかどうかについての科学的根拠の強さを反映したものであるが、

特定の暴露量でがんを発症するリスクを反映したものではない。IARC のハザード評価では、あらゆる種類の暴露（食事や職業など）が考慮される。グループ 2B の根拠の強さの分類は、4 段階中 3 番目に高いレベルであり、一般に、ヒトにおける発がん性について限られた（しかし説得力はない）根拠がある場合、又は実験動物における発がん性について説得力のある根拠がある場合に使用され、両方ある場合には使用されない。

「ヒト及び動物における発がん性の根拠が限られていること、また発がん性がどのように引き起こされるかについてのメカニズム的根拠も限られていることから、アスパルテームの摂取に発がんハザードがあるかどうかについての理解を深めるため、さらなる研究が必要であることが明らかになった」と、IARC モノグラフプログラムの Mary Schubauer-Berigan 博士は述べた。

JECFA のリスク評価は、ある特定の条件と暴露量において、特定の種類の害（すなわち、がん）が発生する確率（probability）を決定するものである。JECFA がその検討に IARC 分類を考慮することは珍しいことではない。

「JECFA はまた、動物実験及びヒト実験における発がんリスクに関する根拠を検討し、アスパルテームの摂取とヒトにおける発がんとの関連を示す根拠には説得力がないと結論づけた。既存のコホートにおいて、より長期間の追跡調査や食事に関するアンケート調査を繰り返す、より良い研究が必要である。インスリン調節、メタボリックシンドロームや糖尿病、特に発がん性に関連するメカニズム経路の研究を含む無作為化比較試験が必要とされる」と、WHO の食品・栄養基準・科学的助言ユニット長である Moez Sanaa 博士は述べた。

アスパルテームの影響に関する IARC と JECFA の評価は、査読論文、政府報告書、規制目的で実施された研究など、さまざまな情報源から収集された科学的データに基づいている。これらの研究は独立した専門家によってレビューされており、両機関は評価の独立性と信頼性を確保するための措置を講じている。

IARC と WHO は今後も新たな根拠をモニターし、アスパルテームへの暴露と消費者の健康影響との関連性について、独立した研究グループがさらなる研究を行うよう奨励していく。

## 5. アスパルテーム：ハザード及びリスク評価の結果発表

Aspartame hazard and risk assessment results released

13 July 2023

<https://www.iarc.who.int/news-events/aspartame-hazard-and-risk-assessment-results-released/>

**「食品安全情報」No.15 (2023) 別添**

ノンシュガー甘味料アスパルテームの健康への影響に関する評価が、国際がん研究

機関 (IARC)、WHO 及び FAO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) によって本日発表された。IARC は、ヒトに対する発がん性についての「限られた根拠 (limited evidence)」をもとに、アスパルテームをヒトに対して発がん性がある可能性がある (IARC グループ 2B) に分類し、JECFA は許容一日摂取量 (ADI) 40 mg/kg 体重を再確認した。

## **IARC モノグラフプログラム第 134 会合 (2023 年 6 月 6 日～13 日) 及び JECFA 第 96 回会合 (2023 年 6 月 27 日～7 月 6 日) によるアスパルテーム評価の知見に関する要約**

Summary of findings of the evaluation of aspartame at the International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Programme's 134th Meeting, 6–13 June 2023

and

The JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES (JECFA) 96th meeting, 27 June–6 July 2023

[https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/07/Summary\\_of\\_findings\\_Aspartame.pdf](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2023/07/Summary_of_findings_Aspartame.pdf)

### **IARC 評価**

利益相反がないと評価された、12 カ国から 25 名の独立した専門家からなる IARC モノグラフの作業部会が、2023 年 6 月 6～13 日にリヨンで開催された。専門家らは、ヒト及び実験動物におけるがん、そして発がん物質の主要特性に関するメカニズムの根拠に関連して発表又は公開されたすべての研究をレビューした。これらの研究は、IARC モノグラフの序文 (Preamble to the IARC Monographs) に記された厳格な科学的プロセスに従ってレビューされた。

作業部会は、ヒトにおけるがんに関する限られた (limited) 根拠に基づいて (肝がんの一種である肝細胞がん)、アスパルテームをヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2B) と分類した。ヒトを対象とした入手可能ながん研究の中で、アスパルテームと肝がんとの関連性の評価を可能にした人工甘味料入り飲料の摂取に関する研究は 3 件のみであった。これらの研究では、人工甘味料入り飲料の摂取は、その国のその期間での飲料へのアスパルテームの使用に関する根拠によって支持されているため、アスパルテーム暴露の良い代用になると考えられた。3 つの研究すべてにおいて、人工甘味料入り飲料の摂取と肝がんリスクとの間には、研究の対象集団全体又は重要なサブグループのいずれかにおいて正の関連が認められたが、陽性所見の説明として、偶然性 (chance)、バイアス (bias) 又は交絡 (confounding) を排除することはできな

かった。

実験動物におけるがんの根拠も限られていた (**limited**)。発表されている 3 つの研究では、両性別 (オス・メス) のマウスとラットの 2 種で腫瘍の発生率が増加していた。しかしながら、研究デザイン、データの解釈及び報告に関する懸念に基づき、作業部会は実験動物におけるがんの根拠は限られていると結論づけた。

さらに、アスパルテームが実験系において酸化ストレスを誘発するという首尾一貫した根拠や、アスパルテームが実験系において慢性炎症を誘発し、細胞増殖、細胞死及び栄養供給を変化させるという示唆的な (**suggestive**) 根拠に基づき、アスパルテームが発がん物質の主要特性を示すという限られたメカニズムの根拠があった。

評価の要約は、短い論拠とともに、7 月 14 日 (00:30 CEST) に *The Lancet Oncology* 誌オンライン版に掲載される予定である。完全な評価結果は、IARC モノグラフ第 134 巻に掲載される予定である。

### **JECFA 評価**

JECFA パネルは、15 カ国から 13 名のメンバーと 13 名の専門家で構成され、全員が審査を受け、利益相反がないと認められた。JECFA の会合は 2023 年 6 月 27 日から年 7 月 6 日までジュネーブで開催された。

全体として、JECFA は、アスパルテームが摂取後に有害影響を及ぼすという説得力のある (**convincing**) 根拠は、動物実験データからもヒトのデータからも得られなかったと結論づけた。この結論は、アスパルテームが消化管内で完全に加水分解され、一般的な食品の摂取後に吸収されるものと同じの代謝物になり、アスパルテームがそのまま全身循環に入ることはないという情報によって裏付けられている。JECFA は、今次会合で評価されたデータによると、以前に設定されたアスパルテームの許容一日摂取量 (ADI) 0~40 mg/kg 体重を変更する理由はないと結論した。そのため JECFA は、アスパルテームの ADI 0~40 mg/kg 体重を再確認した。

経口暴露後、アスパルテームはヒトや動物の消化管内で完全に加水分解され、フェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノールの 3 つの代謝物になる。したがって JECFA は、食事暴露後のアスパルテームへの全身暴露はないことを再確認した。フェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノールは、酵素触媒による加水分解によって一般的に消費される食品からも放出される。JECFA は、現行の ADI までの用量でヒトを対象とした経口アスパルテーム暴露試験において、アスパルテームの代謝物の血漿中濃度の上昇は認められなかったことに留意した。

アスパルテームは、いくつかの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性アッセイで試験されている。相反する結果と試験の質の限界を考慮して、JECFA は、アスパルテームは遺伝

毒性作用を示さないと結論づけた。

JECFA はアスパルテームの 12 件の経口発がん性試験のデータを評価し、それらすべてに限界があることを特定した。JECFA は、Soffritti ら (2005;2006;2007;2010) による試験を除いて、すべての試験が否定的な結果を示していることに留意した<sup>1)</sup>。JECFA は、Soffritti らの肯定的な所見を検討したが、これらの試験デザイン、実施、報告、解釈には限界があることに留意した。

1) Soffritti ら (2005;2006;2007;2010)

- Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L. (2005) Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur. J. Oncol.*, 10, 107-116
- Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L., Tibaldi, E., Rigano, A., (2006). First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 114, 379–385. <https://doi.org/10.1289/ehp.8711>
- Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D.D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ. Health Perspect.* 115, 1293–1297. <https://doi.org/10.1289/ehp.10271>
- Soffritti, M., Belpoggi, F., Manservigi, M., Tibaldi, E., Lauriola, M., Falcioni, L., Bua, L. (2010). Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am. J. Ind. Med.* 53, 1197–1206. <https://doi.org/10.1002/ajim.20896>

アスパルテームの経口発がん性試験の結果、遺伝毒性の根拠の欠如、経口暴露ががんを誘発するというメカニズムに関する根拠の欠如に基づいて、JECFA は、動物におけるアスパルテーム暴露とがんの発現との関連を確立することは不可能であると結論づけた。

JECFA は、アスパルテーム摂取とヒトにおけるがん、2 型糖尿病 (T2D) 及びその他のがん以外の健康エンドポイントなどの特定の健康影響との関連を検討するために、無作為化比較試験 (RCT) と疫学研究のデータを評価した。

JECFA は、アスパルテーム又は高強度甘味料 (intense sweetener) としてアスパルテームを含む飲料を用いて実施されたいくつかのコホート研究において、肝細胞がん、乳がん、血液学的 (非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫) がんなどの一部のがんで統計的に有意な増加が報告されたことに留意した。しかしながら、アスパルテームの摂取と

特定のがんの種類との間の一貫した関連性は実証できなかった。いずれの研究も、暴露の推定方法に限界があり、特にアスパルテーム暴露の代用としてノンシュガー甘味料暴露を用いた研究では限界があった。因果の逆転、偶然性、バイアス、そして社会経済的・生活様式的要因や他の食事成分の摂取による交絡は完全には排除できなかった。

評価の概要は、短い論拠とともに、7月14日にWHO及びFAO JECFAのウェブページにオンラインで公表される予定である。JECFA第96回会合の報告書及びモノグラフは、6か月以内に公表される予定である。

### 化学物質の評価におけるIARCとJECFAの役割

- IARCとJECFAは、化学物質評価において異なるが相補的な役割を果たしている。
- IARCは、アウトカムとして「がん」に的を絞り、発がん性を理解するための最初の基本的なステップであるハザードの同定を行う。ハザード同定は、食事暴露と非食事暴露の両方を検討して、その作用因子（agent）の特異的特性と危害を及ぼす可能性、すなわち、ある作用因子ががんを誘発する可能性を特定することを目的とする。
- 2023年6月6～13日、フランスのリヨンにおいて、作業部会はアスパルテームの発がん性を初めて評価するためにIARCモノグラフ第134会合を開催した。
- JECFAは、考えられるすべての健康影響を考慮し、リスク評価を実施している。リスク評価では、特定の種類の危害（例：がん、その他の非伝染性疾患、生殖機能の障害、身体的・精神的発育障害など）が、特定の条件と暴露量において発生する確率（probability）を決定する。リスク評価は、作用因子の同定されたハザードの特性と特定のシナリオで予想される暴露に基づいている。したがって、すべての食事、条件、頻度及び暴露量が考慮される。JECFAの役割は、特に食事暴露シナリオについてのリスク評価を実施することである。
- JECFAは、化学物質の安全性を評価する際に、IARCモノグラフによるハザード同定も含めて入手可能なすべてのデータと評価を使用する。
- 2023年6月27日～7月6日に開催された第96回JECFA会合において、アスパルテームが再評価された。最後の評価は2016年に行われた。IARCは、2023年6月の第134会合において、アスパルテームの発がんハザードに関する議論、重要な討議、結果について、内密に報告した。さらに、2つの専門家パネルのアプローチの一貫性を確保するため、IARCモノグラフ会合にはJECFAメンバー3名がオブザーバーとして参加し、IARCとJECFA事務局はIARCとJECFAの両会合に出席した。

### WHOとIARC及びJECFAとの関係性

IARC は、独立した国際的ながん研究機関であると同時に、1965 年 5 月に世界保健総会の決議によって設立された国連システムにおける WHO のがん専門研究機関であるというユニークな二重の立場を有する。IARC は、運営評議会と科学評議会によって管理されており、前者は各参加国の代表と WHO 事務局長で構成される。IARC には、IARC モノグラフの序文に定められたような独自の科学的方法がある。IARC の運営の詳細については、以下 URL を参照のこと。

[https://www.iarc.who.int/cards\\_page/organization-and-management/](https://www.iarc.who.int/cards_page/organization-and-management/)

FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) は、FAO と WHO が共同で運営する国際的な科学専門委員会である。1956 年から開催されており、当初は食品添加物の安全性を評価することが目的であった。現在では、汚染物質、天然に存在する毒素、食品中の動物用医薬品の残留物の評価も行っている。JECFA の詳細については以下 URL を参照のこと。

[https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)/about](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/about)

## <FAQ>

### • IARC のハザード同定の結果は？

利益相反がないと評価された、12 カ国から 25 名の独立した専門家からなる IARC モノグラフの作業部会 (WG) が、2023 年 6 月 6~13 日にリヨンで開催された。WG は、IARC モノグラフの序文に記された厳格な科学的プロセスに従って、公開されているすべての入手可能なデータをレビューした。

作業部会は、以下に基づいて、アスパルテームをヒトに対して発がん性がある可能性がある (グループ 2B) :

肝がん (特に肝細胞がん) の所見に基づく、ヒトにおけるがんに関する限られた根拠 (limited evidence)。ヒトを対象とした入手可能ながん研究の中で、アスパルテームと肝がんとの関連性の評価を可能にした人工甘味料入り飲料の摂取に関する研究は 3 件のみであった。3 件の研究 (4 つの大規模コホートを含む) は、European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC) コホート<sup>2)</sup>、National Institutes of Health (NIH) -American Association of Retired Persons (AARP) コホート及び Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) コホートのプール分析<sup>3)</sup>、the Cancer Prevention Study (CPS) -II コホート<sup>4)</sup> において実施された。これらの研究では、人工甘味料入り飲料の摂取は、その国のその期間での飲料中のアス

パルテーム使用に関する根拠によって支持されているとして、アスパルテーム暴露の代用になると考えられた。3つの研究すべてにおいて、人工甘味料入り飲料の摂取と肝がんリスクとの間には、研究の対象集団全体又は重要なサブグループのいずれかにおいて正の相関が認められたが、陽性所見の説明として、バイアス又は交絡を排除することはできなかった。

- 2) Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. (2016). Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr.* 55(1):7–20. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0818-5> PMID:25528243
- 3) Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al. (2022). Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol.* 79:102201. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102201> PMID:35728406
- 4) McCullough ML, Hodge RA, Campbell PT, Guintier MA, Patel AV (2022). Sugar and artificially-sweetened beverages and cancer mortality in a large U.S. prospective cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31(10):1907–18. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0392> PMID:36107009

実験動物におけるがんについても限られた根拠 (**limited evidence**) があった。発表された3つの研究では、両性別の2種の動物 (マウスとラット) において、悪性新生物又は良性新生物と悪性新生物の合計の発生率が増加していた。しかしながら、研究デザインに関する懸念に基づき、作業部会は、実験動物におけるがんの根拠は限られていると結論づけた。具体的には、2つの出生前暴露試験の解析において、同腹効果 (例: 同腹子数 **litters**、投与群当たりの子数 **pups** など) の調整は行われておらず、遺伝的因子のために同腹の子が投与に対して同じように反応した場合、偽陽性の結果につながる可能性があった。リンパ腫 (主に肺に発生するが、それだけに限らない) の診断についても懸念が表明された。また、肝細胞増殖と細気管支肺胞病変の組織像の解釈についても未解決の疑問があった。

さらに、アスパルテームが実験系において酸化ストレスを誘発するという首尾一貫した根拠や、アスパルテームが実験系において慢性炎症を誘発し、細胞増殖、細胞死及び栄養供給を変化させるという示唆的な (**suggestive**) 根拠に基づき、アスパルテームが発がん物質の主要特性を示すという限られたメカニズムの根拠 (**limited mechanistic evidence**) があった。遺伝毒性に関するいくつかの入手可能な試験において、いくつかの肯定的な所見があったが、多くは試験デザイン、データ分析、解釈に限



界があった。

評価の要約は、短い論拠とともに、*The Lancet Oncology* 誌オンライン版に掲載されている<sup>5)</sup>。完全な評価結果は、IARC モノグラフ第 134 巻に掲載される予定である。

5) Riboli et al. (2023). Carcinogenicity of aspartame, isoeugenol, and methyleugenol. *Lancet Oncol*, Published online 23:30 BST July 13, 2023. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8).

• **グループ 2B のがんハザード分類は何を意味するのか？**

IARC モノグラフのがんハザード同定は、ある作用因子がヒトにがんを引き起こす可能性があるという根拠の強さを示している。グループ 2B の分類は、その作用因子が「ヒトに対して発がん性がある可能性がある (possibly carcinogenic to humans)」と分類されたことを意味する。グループ 2B に分類されるのは、その作用因子がヒトにがんを引き起こす可能性があるという限られた根拠があるが、実験動物におけるがんの根拠が限られている又は不十分である場合；又は、その作用因子が実験動物にがんを引き起こすという説得力のある (十分な sufficient) 根拠があるが、それがヒトにがんを引き起こすかどうかに関する情報がほとんどない又は全くない (不十分な根拠 inadequate evidence) の場合；あるいは、その作用因子がヒトへの発がん物質として認識されている主要特性を 1 つ以上有することを示すメカニズムの強い (strong) 根拠がある場合である。

• **IARC 分類は何を示しているか？**

IARC モノグラフの分類は、ある作用因子がヒトにがんを誘発する可能性があるかどうかについての科学的根拠の強さを反映したものであり、ある暴露レベルや暴露経路におけるがんの発症リスクの程度を示すものではない。暴露のタイプ、リスクの程度、リスクのある可能性がある人、その作用因子に関連するがんの種類は、作用因子ごとに大きく異なる可能性がある。

IARC グループは、がんハザードに関する根拠の強さを示すものであり、ある暴露レベルでのがんリスクを示すものではないことから、同じ IARC グループに分類される 2 つの物質でも、がんリスク (典型的な暴露レベルによる) も大きく異なる可能性がある。

• **これらの分類はどのように使用されるのか？IARC はこれらの分類に基づく規制を実施できるか？**

IARC は、がんの誘発性に関する根拠を評価する研究機関であり、健康の助言を出す

わけではない。衛生・規制機関は発がん物質への暴露予防のための対応を検討する際に IARC モノグラフ評価を考慮に入れることができるが、IARC は規制、法律、公衆衛生上の介入について助言しない、それらは各国政府と他の国際機関の責任である。

- **IARC によるアスパルテーム評価では、いくつの研究が評価されたのか？**

7,000 以上の参考資料を収集し、スクリーニングされた。約 1,300 の研究がレビューに含まれ、それらを作業部会が利用可能であった。

- **IARC 作業部会のレビュー対象となる研究の種類とそれらの出典は？**

IARC モノグラフの現行の序文（最終改訂は 2019 年）に記述されているように、作業部会は、科学文献の査読論文などの公開されている入手可能な科学的データをレビューし、また政府機関によって最終版が入手可能であり、批判的な吟味を行うのに十分な詳細が含まれている場合には、未発表の報告書もレビューすることもある。アスパルテームの場合、作業部会は、欧州食品安全機関（EFSA）のリスク評価のための 2011 年のデータ募集で得られた文献を参照し、レビューすることができた。さらに IARC は、第 134 会合の 1 年前に、ウェブサイト上でデータ募集を開始した。適格な研究は、作業部会の会合までに公開され入手可能な科学文献に掲載されたか、掲載が受理されたものに限られる。

- **IARC モノグラフプログラムは、以前にも食品添加物を評価したことがあるか？**

IARC モノグラフプログラムは、51 年の歴史の中で、食品添加物として使用されていた又は使用されている 70 以上の様々な物質を評価している。例えば、1968 年に評価した最初の甘味料ズルチンのほか、チクロ、d-リモネン、クマリン、人工甘味料サッカリン、キノリン、ミネラルオイルなどである。

- **なぜ IARC はアスパルテームを評価することにしたのか？**

国際的な専門家からなる独立的な助言グループが、発がん性が疑われるどの作用因子を IARC のモノグラフプログラムで評価すべきかについて勧告を行う。ヒトが暴露される可能性を示す根拠があり、発がん性（又はおそらく発がん性 **probable**、あるいは発がん性がある可能性がある **possible**）の判定を可能にするであろう科学的根拠が入手できる場合に、作用因子が評価の対象として勧告される。

2019 年、IARC モノグラフの優先順位を勧告する助言グループが、2020-2024 年の IARC モノグラフの評価候補（新規・更新）として様々な作用因子又は物質を勧告した。食品添加物のアスパルテームは、ヒトと実験動物における新たながんの根拠に基づいて、評価候補としての優先順位が高いと判断された。

作業部会は、2023年6月6～13日にフランスのリヨンで開催されたIARCモノグラフ第134会合で初めてアスパルテームの発がん性を評価した。

- **JECFA と IARC の評価の違いは何か？**

IARCモノグラフでは、ハザード同定を実施しており、それは発がん性を理解するための最初の段階である。ハザード同定の目的は、その作用因子の特定の性質と危害を誘発する可能性 **potential**（すなわち、作用因子ががんを引き起こす可能性）を同定することである。

JECFAは、リスク評価を実施しており、ある条件と暴露量のもとで、特定の危害（例えば、がん、生殖毒性、遺伝毒性）を誘発するであろう確率 **probability** を決定する。したがって、作用因子の同定されたハザードの特性と、特定シナリオで予測される暴露、つまり暴露経路、状況、頻度、暴露される量、をもとに評価している。JECFAは食品添加物を評価するので、特に食事暴露シナリオについてのリスク評価を行う。

- **これらの評価で使用されている方法論はどのように異なるのか？**

IARCとJECFAでは、評価する根拠のタイプが異なる。IARCは、公開されている入手可能な研究と報告書のみを考慮する。JECFAは、公開されている入手可能なすべての研究と報告書を考慮し、さらに規制目的で実施された研究も考慮することがある。

アスパルテームについては、IARCモノグラフ作業部会が欧州食品安全機関(EFSA)によって公開された多くの未発表の研究を検討することができたため、公開されている研究と報告書に関して、かなりの重複があった。

IARCは、ヒト及び動物におけるがんに関する根拠と、様々な異なる作用因子への暴露に関するメカニズムの根拠の評価を通じて発がんハザードを評価している。IARCモノグラフ評価では、根拠は、ヒトが経験する可能性のある、職業的、環境的、栄養的、その他の暴露に由来する可能性がある。IARCモノグラフ評価は、IARCモノグラフの最近改訂された序文に記載されているように、厳格な規準に従って実施される。JECFAは、食品添加物を評価するため、食事暴露シナリオについてのリスク評価を実施する。

- **これらのハザード及びリスク評価について IARC は JECFA と協力したか？**

2つの評価は独立している。IARCモノグラフプログラムとFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会(JECFA)には、それぞれ異なる役割、作業部会メンバー、ハザードとリスクの評価を規定するルールと原則がある。しかし、アスパルテームの場合、両者の事務局が互いに評価の進捗をフォローし、入手可能なデータについて情報を提供し合い、事務局のメンバーも共有した。

さらに、2つの専門家パネルのアプローチの一貫性を確保するため、IARCモノグラ

フ会合には JECFA の 3 名のメンバーがオブザーバーとして参加し、IARC と JECFA の事務局は両方の会議に出席した。

• **なぜ IARC と JECFA の評価は相補的なのか？**

IARC 作業部会はアスパルテームの潜在的な発がん作用を評価したが、JECFA は現行の許容一日摂取量 (ADI) の見直しとアスパルテームの食事暴露評価を含む前回のリスク評価を更新した。これらの一連の評価と IARC モノグラフ事務局及び JECFA 事務局の緊密な連携により、入手可能な最新の根拠に基づくアスパルテーム摂取の健康影響に関する包括的な評価が可能となった。

• **なぜ IARC と JECFA は一緒に結果を発表したのか？**

新たな研究結果が入手可能になったことから、アスパルテームは、IARC モノグラフの優先候補を勧告する助言グループと、JECFA による評価を提案したコーデックス食品添加物部会 (CCCF) の両方によって、優先順位が高い作用因子として推奨された。IARC はアスパルテームの潜在的な発がん作用 (ハザード同定) を評価し、JECFA は ADI の見直しを含むリスク評価の更新と食事暴露評価を行った。

評価は相補的なものであり、2023 年 6 月と 7 月に相次いで実施された。

• **JECFA の結論は IARC の分類と一致しているか？**

JECFA の結論は、様々な根拠を定性的に統合した結論に基づいており、その要約は以下の通りである：

- ヒトにおける発がん性に関する限られた根拠: IARC 作業部会と JECFA はともに、ヒトにおける入手可能ながん研究に注目し、レビューを行った。IARC 作業部会と JECFA は、肝がん (特に、肝細胞がん) について統計的に有意な増加が観察されたことに留意したが、因果の逆転、偶然性、バイアス、社会経済的・生活様式的要因や他の食事成分による交絡を排除できなかった。JECFA は、IARC モノグラフプログラムで使用されている「限られた (limited)」根拠の代わりに、「説得力のない (not convincing)」という用語を使用している。
- フランスで 2009~2021 年に実施された約 100,000 人が参加した研究 (NutriNet-Sante) では、アスパルテームの非摂取者と、低摂取者 (平均: 3.24 mg/日、SD: 4.06) 及び高摂取者 (平均: 47.42 mg/日、SD: 60.75) を比較した場合、健康リスクの増加が観察された (Debras et al., 2022, 2023)。統計的関連は、現行 ADI の 20 倍又は 40 倍低い暴露量で見られた。
- 実験動物におけるがんに関する限られた根拠もあった。IARC 作業部会と JECFA はともに、肯定的な動物試験 (Ramazzini 研究所の試験) には同様の限界があると指摘している。

- メカニズムに関する限られた根拠もあった。IARC 作業部会と JECFA は、アスパルテームの可能性のあるメカニズム (IARC) 又は作用機序 modes of action (JECFA) を分析した。遺伝毒性を検討した研究は、デザインの限界により、JECFA と IARC は結論が出ないと考えられた。しかし、IARC の評価では、アスパルテームが実験系において酸化ストレスの首尾一貫した根拠や、実験系において慢性炎症を誘発し、細胞増殖、細胞死及び栄養供給を変化させるという示唆的な根拠が特定された。
- さらに、JECFA と IARC はともに、アスパルテームが消化管内で完全に加水分解され、他の食品や飲料の摂取後に吸収される代謝物と共通の代謝物になることを指摘した。アスパルテームが、そのまま全身循環に入ることはない。

結論の表現は、それぞれの使命の要件に沿って異なっている。

IARC の評価では、3つの根拠の流れ (ヒトのがん、実験動物のがん、メカニズムに関する根拠) のすべてに限界があることが指摘された。ヒトにおける肝細胞がんの「限られた」根拠は、IARC モノグラフの序文に従って Group 2B 評価につながった。

IARC とは異なり、JECFA には分類システムがない。JECFA は、動物又はヒトにおける有害影響につながるもっともらしいメカニズムに関する説得力のある根拠も、そのような影響を実証する十分な数の研究も見いだしていない。

#### • 非がん影響についてはどうだろうか？

JECFA は、IARC とは異なり、がん以外の有害影響についても調査している。アスパルテーム摂取と 2 型糖尿病、アスパルテーム摂取と脳血管疾患との統計的な関連性を示す、よく実施された (well-conducted) コホート研究からの最近のデータは、JECFA によって説得力があるとはみなされなかった。関連性は、交絡及び逆因果関係の可能性を制限するためにデザインされた様々な感度分析でも維持されたが、コホート研究に固有のある種のバイアス及び残余交絡の可能性を排除することはできない。関連に因果関係があると推論するために、疫学者は、強さ、一貫性、特異性、時間性、生物学的勾配、妥当性、首尾一貫性、実験、類推などの多くの規準を用いる。現時点で、これらの規準のすべて又は一部を満たすことは困難である。これらの関連性について確固たる結論を出すためには、さらなる研究が必要である。

#### • JECFA が対処していない他の作用メカニズムはあるか？

動物及びヒトにおける研究では、アスパルテームが微生物叢を変化させる可能性が示唆されている。しかし、結果は一貫しておらず、ヒトの疫学研究で観察されたアウトカムに結びつく可能性のあるメカニズムは不明である。ヒトを対象とした 1 件の無作為化比較試験では、アスパルテームの摂取が口腔内及び腸内の微生物叢を機能的に変

化させることが見出された。アスパルテームは被験者自身の血糖応答を有意に変化させなかったが、これらの被験者から細菌移植を受けた無菌マウスでは血糖応答が損なわれていた。本研究の結果は、アスパルテームに対する反応に個人差がある可能性も示唆している。アスパルテーム摂取による健康影響の可能性において、微生物叢の変化が果たす役割を理解するためには、さらなる研究が必要である。

IARC の評価では、げっ歯類における関連研究において、アスパルテームへの暴露がインスリンの血清濃度を上昇させることが示されていることが見出された。これらの知見はインスリン感受性の変化を示唆しているが、発がんメカニズムとの関連性は注目すべき研究ギャップである。

• **WHO はアスパルテームに関する追加研究を推奨しているか？**

はい。IARC と WHO は、独立した研究グループに対し、より適切に実施されたコホート研究（既存のコホートにおける長期追跡調査及び反復食事アンケート調査を含む）及び無作為化比較試験について、インスリン調節、メタボリックシンドローム、糖尿病、特に発がん性に関連するメカニズム経路に関するものを含めた研究を開発するよう奨励している。実験系における発がん性の追加研究も、アスパルテームの摂取により発がんハザードがあるかどうかを解明するのにも役立つだろう。

• **WHO は砂糖と砂糖以外の甘味料の摂取について何を推奨しているのか？**

成人と子供の両方において、WHO は遊離糖類の摂取量を総エネルギー摂取量の 10% 未満に減らすことを推奨している（強い勧告）。WHO は、遊離糖類の摂取量を総エネルギー摂取量の 5% 未満にさらに減らすことを推奨している（条件付き勧告）。

WHO は、ノンシュガー甘味料を、体重管理の達成や、非伝染性疾患のリスク低減のための手段として使用しないよう推奨している（条件付き勧告）。WHO は、ノンシュガー甘味料の使用が長期的な体重管理に役立たず、2 型糖尿病、心血管疾患、早期死亡のリスクを増大させる可能性がある根拠が依然として示唆されているため、ノンシュガー甘味料を、体重管理の達成や、非伝染性疾患のリスクを減らす手段として使用しないことの推奨を再確認している。

**6. 第 96 回会合：FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会**

Ninety-sixth meeting - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

14 July 2023

[https://www.who.int/publications/m/item/ninety-sixth-meeting-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)](https://www.who.int/publications/m/item/ninety-sixth-meeting-joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa))

## 「食品安全情報」 No.15 (2023) 別添

### <概要>

第 96 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会が、2023 年 6 月 27 日から 7 月 6 日までジュネーブで開催された。会合の目的は、特定の食品添加物及び香料の安全性を評価することであった。今次会合、同様の一連の会合の 96 回目であった。委員会に課せられた任務は、(a) 食品添加物の評価を規定する原則をさらに精緻化すること、(b) 特定の食品添加物の安全性評価を実施すること、(c) 特定の食品添加物の規格を見直し、作成すること、(d) 特定の香料に関する規格を確立すること、であった。

会合の報告書は WHO テクニカルレポートシリーズ (No.1050) に掲載される。この報告書には、許容一日摂取量 (ADI) 及びその他の毒性学的な、食事暴露及び安全性に関する勧告について、委員会の主な結論が要約される。委員会で検討された特定の食品添加物の同一性と純度に関する規格、並びに香料に関する規格についての検討及び結論に関する情報も含まれる。

### 第 96 回 JECFA 会合報告書 概要と結論

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

Issued on 14 July 2023

[https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jecfa/summary-and-conclusions/jecfa96-summary-and-conclusions.pdf?sfvrsn=f7b61f6c\\_4&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/jecfa/summary-and-conclusions/jecfa96-summary-and-conclusions.pdf?sfvrsn=f7b61f6c_4&download=true)

委員会は、1 つの食品添加物の安全性を評価し、3 つの食品添加物の規格を改訂し、2 つの香料グループの安全性を評価し、8 つの香料の規格を改訂した。ADI を設定する際に委員会が考慮したデータをまとめた毒性学的モノグラフは、WHO 食品添加物シリーズ No.87 として出版される予定である。化合物の同一性と純度に関する新しい規格及び改訂版は、FAO JECFA モノグラフ第 31 号に掲載される。

### 毒性学的及び食事暴露情報と結論

毒性学的に評価され、食事暴露が評価され、規格が改訂された食品添加物

#### アスパルテーム

第 25 回会合で、JECFA はアスパルテームの ADI を 0~40 mg/kg 体重に設定した (1)。この ADI は、Ishii ら (2) 報告した餌に含まれるアスパルテームに暴露されたラットの 104 週間試験から、無毒性量 (NOAEL) 4000mg/kg 体重/日 (試験された最高用量) に基づいており、不確実係数として 100 を適用している。今次会合では、前回の JECFA 評価以降に入手可能となったアスパルテーム及びその代謝物と分解産物に関する生化学的、毒性学的、疫学的研究を評価した。また、アスパルテームへの推定

食事暴露量を初めて評価した。

経口暴露後、アスパルテームはヒトや動物の消化管内で完全に加水分解され、フェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノールの3つに代謝されるため、JECFA は、食事暴露後のアスパルテームの全身暴露はないことを再確認した。フェニルアラニン、アスパラギン酸、メタノールはまた、一般的に摂取される食品から酵素触媒による加水分解によっても放出される。全身循環に入る前にアスパルテームは加水分解され、これらの代謝物は一般的な食品を摂取した場合よりも低い濃度で全身循環に入る。JECFA は、現行の ADI までのアスパルテーム経口暴露試験において、アスパルテームの代謝物の血漿中濃度の上昇は見られなかったことに留意した。

JECFA は、アスパルテームの経口暴露による遺伝毒性の懸念はないと結論づけた。

JECFA は、アスパルテームに関する 12 の経口発がん性試験のデータを評価し、そのすべてに欠陥を特定した。Soffritti ら (3-6) の研究を除いて、すべての研究が陰性 (negative) 結果を示したことに注目した。JECFA は Soffritti らの陽性 (positive) 所見を検討し、これらの研究の研究デザイン、実施、報告、解釈に限界があることを指摘した。特に、ほとんどの動物を自然死に至らせるという試験プロトコルを使用したことが (限界があることの) 理由である。その結果、これらの研究の解釈は、加齢に伴うがん発生の増加という既知の事実によって複雑になった。Soffritti らの研究結果は妥当性が不確かであるため、アスパルテームのリスク評価に用いることはできないとの見解に達し、JECFA は、Ishii らによる発がん性試験 (2) は現行の試験ガイドラインに近いもので、結果は陰性であると結論づけた。JECFA は、酸化ストレスなど、がんの誘発に関係する可能性のあるメカニズムを調査した、最近発表されたいくつかの研究を検討した。酸化ストレスマーカーの変化を報告した研究は、そのデザインに限界があった。JECFA は、長時間の酸化ストレスから予想される病理組織学的変化は、アスパルテームの他の短期及び長期毒性試験では観察されなかったことを指摘した。

JECFA は、Ishii らによる試験とその他の発がん性試験のネガティブな (陰性) 結果、遺伝毒性の懸念がないこと、そしてアスパルテームの経口暴露ががんを誘発する理にかなったメカニズムがないことから、アスパルテームの経口暴露による動物での発がん性の懸念はないと結論づけた。

ラットを用いた 1 世代または 2 世代にわたる生殖・発生毒性試験の NOAEL は、試験した最高用量である 4000 mg/kg 体重/日であった。マウスにおける発生毒性の NOAEL は、試験した最高用量である 5700 mg/kg 体重/日であった。したがって JECFA は、アスパルテームは動物における生殖・発生毒性物質ではないと結論づけた。

JECFA は、アスパルテームの摂取と、ヒトにおけるがん、2 型糖尿病 (T2D)、その他の非がん健康エンドポイントなどの特定の健康影響との関連を調べるために、無作為化比較試験 (RCT) と疫学研究から得られたデータを評価した。

JECFA は、アスパルテーム又はアスパルテームを高強度甘味料 (intense sweetener)



として含む飲料を用いて実施されたいくつかのコホート研究において、肝細胞がん、乳がん、血液がん（非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫）など、一部のがんについて統計的に有意な増加が報告されていることに注目した。しかし、アスパルテームの摂取と特定のがんの種類との間に一貫した関連性は認められなかった。すべての研究は暴露の評価に関して限界があり、多くの研究では、特にアスパルテームと高強度甘味料全般に関して限界がある。逆の因果関係、偶然性、バイアス、社会経済的・生活様式的要因や他の食事成分の摂取による交絡を排除することはできない。全体として、アスパルテームの摂取とヒトにおけるがんとの関連を示す根拠には説得力がないと結論づけた。

ヒトにおけるアスパルテーム摂取が T2D や他のがん以外の健康エンドポイントに及ぼす影響を評価したいくつかの研究では、一貫性のない結果が示された。例えば、RCT ではアスパルテーム摂取後の血糖反応の低下が示されたが、疫学研究ではアスパルテーム摂取はより大きな T2D リスクと関連していた。JECFA は、疫学研究の結果が T2D 症例の同定方法（特定の薬剤と自己申告による医師の診断のいずれか）によって偏っている可能性があることに留意し、アスパルテームの摂取と評価されたがん以外の健康エンドポイントとの関連を示す根拠には説得力がないと結論づけた。

全体として、JECFA は、アスパルテームが摂取後に有害影響を及ぼすという説得力のある根拠は、実験動物やヒトのデータにはないと結論づけた。この結論は、アスパルテームは消化管で完全に加水分解され、一般的な食品の摂取後に吸収される代謝物と同じになるという情報と、アスパルテームが全身循環に入ることはないという情報に支えられている。JECFA は、今次会合で評価されたデータから、アスパルテームの ADI である 0~40 mg/kg 体重を変更する理由はないと結論し、アスパルテームの ADI である 0~40 mg/k 体重を再確認した。

本評価で JECFA は、アスパルテームの推定食事暴露量を、平均については子供は最大 10 mg/kg 体重/日、成人は最大 5 mg/kg 体重/日、高食事暴露について子供は最大 20 mg/kg 体重/日、成人は最大 12 mg/kg 体重/日とし、これらは現在の評価として適切であると判断した。

JECFA は、これらの推定食事暴露量が ADI を超えないことに留意し、アスパルテームへの食事暴露は健康上の懸念をもたらすものではないと結論づけた。

提出されたデータを検討した結果、第 80 回会議（7）で改訂されたアスパルテームの規格モノグラフについて、以下の修正を行った：製造に関する詳細を含む記述の更新、機能的用途に風味増強剤を追加、測定方法を高速液体クロマトグラフィー法に置き換え、「その他の関連不純物」の試験と規格を追加、「その他の光学異性体」の試験と規格を削除。

毒性学および食事暴露モノグラフの補遺が作成され、規格書は改訂された。

#### アスパルテーム参考文献

1. Evaluation of certain food additives (Twenty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Geneva: World Health Organization; 1981. WHO Technical Report Series, No. 669.
2. Ishii H, Koshimizu T, Usami S, Fujimoto T. Toxicity of aspartame and its diketopiperazine for Wistar rats by dietary administration for 104 weeks. Toxicology. 1981;21(2):91–4. doi:10.1016/0300-483x(81)90119-0
3. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. Eur J Oncol. 2005;10:107–16.
4. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect. 2006;114:379–85. doi:10.1289/ehp.8711
5. Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M. Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. Environ Health Perspect. 2007;115:1293–7. doi:10.1289/ehp.10271
6. Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L. 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;53:1197–206. doi:10.1002/ajim.20896
7. Safety evaluation of certain food additives. Geneva: World Health Organization; 2017. WHO Food Additives Series, No. 73.

---

● 国連食糧農業機関（FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations）

## 1. Codex

アスパルテームに関する報告書が発表され JECFA 専門リスク評価組織の重要な役割が強化された

Critical role of JECFA expert risk assessment body reinforced as report on aspartame published

14/07/2023

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/news-and-events/news-details/en/c/1644807/>

「食品安全情報」No.15 (2023) 別添

コーデックス委員会の執行委員会が 2023 年 7 月 10～14 日にジュネーブで開催されている間に、コーデックスへ科学的助言を提供する専門組織による一つの活動として、FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会（JECFA）が、ダイエットソフトドリンクを含む多くの製品に使用されている人工甘味料アスパルテームに関する更新された包括的なリスク評価を公表したことが話題になった。この更新では、アスパルテームの既存の許容一日許容摂取量（ADI）0～40 mg/kg 体重が再確認された。実際の例として、体重 85 kg の成人がこの ADI に達するには、一日にソフトドリンクを約 17 缶摂取する必要がある。

JECFA の更新の発表と同時に、国際がん研究機関（IARC）がアスパルテームを「発がん物質の可能性がある（possible carcinogen）」と発表した。すでに合意されている量、つまり JECFA がアスパルテームに関する 3 回目の評価で設定した量で摂取しても依然として安全であることを確認した。

これら 2 つの評価の違いを消費者に説明すると、IARC はある物質が潜在的な危険性を持つという根拠があるかどうかを立証しようとするのに対し、JECFA はその物質が実際にどの程度のリスクがあるのかを評価し、その結果として ADI を設定する。その後、このデータはコーデックス委員会の 189 のメンバーによって、国際貿易のための世界の規格である「食品添加物に関する一般規格（General Standard on Food Additives）」に組み込まれ、採択される。

ジュネーブで行われた記者会見で、IARC の Mary Schubauer-Berigan 博士は、「根拠は、質が十分に高くなく、十分な説得力もない。」とし、甘味料についてさらに研究するよう「むしろ、研究コミュニティに向けた呼びかけである」と述べた。

執行委員会は、IARC による食品に使用する化学物質の評価が、公表データに基づくハザード同定に限定されているのに対し、JECFA による評価は、入手可能なすべてのデータに基づく、ハザード同定も含めた完全リスク評価であることを聞いた。委員会のメンバーは、JECFA について、食品に使用する化学物質のリスク評価組織として引き続き認識していくよう奨励された。

\*\*\*\*\*

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>)

