資料　1－1

（案）

添加物評価書

サッカリンカルシウム及び
サッカリンナトリウム

（第２版）

２０１１年１２月

食品安全委員会

目次

頁
〇審議の経緯 4
〇食品安全委員会委員名簿 4
〇食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 6
〇要約 7

Ⅰ．評価対象品目の概要 9
１．用途 9
２．主成分の名称 9
（１）添加物「サッカリンカルシウム」の主成分 9
（２）添加物「サッカリンナトリウム」の主成分 9
① サッカリンナトリウム 2 水和物 9
② サッカリンナトリウム無水物 9
３．化学式又は分子式及び構造式 9
（１）サッカリンカルシウム 3½水和物の化学式及び構造式 9
（２）サッカリンナトリウム 2 水和物又は無水物の分子式及び構造式 9
４．式量又は分子量 9
（１）サッカリンカルシウム 3½水和物の式量 9
（２）サッカリンナトリウム 2 水和物及び無水物の分子量 9
５．性状等 9
６．評価要請の経緯 11
７．添加物「サッカリンカルシウム」の指定及び規格基準の設定並びに添加物「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正の概要 12

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 13
１．体内動態 13
（１）サッカリン類 13
① 吸収 13
② 分布 15
③ 生体内変換 17
④ 排泄 19
（２）不純物 20
① OTSA 20
② PTSA 21
③ MA 21
２．その他の生化学的知見 21
（１）サッカリンナトリウム 21

（２）サッカリン 21
３．毒性 22
（１）遺伝毒性 22
① サッカリン類 22
② 不純物 32
③ 遺伝毒性のまとめ 44
（２）急性毒性 45
① サッカリンナトリウム 45
② 不純物 45
（３）反復投与毒性及び発がん性 46
① サッカリン類 46
② 不純物 82
③ 有機酸ナトリウム塩による雄ラット膀胱腫瘍（参考） 91
④ トリプトファン蓄積～インドール類過剰排泄 93
⑤ 反復投与毒性及び発がん性のまとめ 94
（４）生殖発生毒性 96
① サッカリン類 96
② 不純物 102
（５）アレルゲン性 107
① サッカリン 107
② 不純物 107
（６）ヒトにおける知見 107
① 膀胱癌に係る疫学的知見 107
② その他の疫学的知見 118
③ その他のヒトにおける知見 119
④ ヒトにおける知見のまとめ 119

Ⅲ．一日摂取量の推計等 120
１．米国における摂取量 120
２．欧州における摂取量 121
３．我が国における摂取量 121

Ⅳ．国際機関等における評価 122
１．JECFA における評価 122
（１）サッカリン類 122
（２）不純物 MA 124
２．IARC における評価 125
３．米国における評価 126

４．欧州における評価 126
（１）サッカリン類 126
（２）不純物 BIT 128
５．我が国における評価 129

Ⅴ．食品健康影響評価 129

別紙１：略称 132

別紙２：各種毒性試験成績 134

参照 175

＜審議の経緯＞

第 1 版（添加物「サッカリンカルシウム」の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価）

2006 年　5 月 22 日	厚生労働大臣から添加物の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0522005 号）、関係書類の接受
2006 年　5 月 25 日	第 144 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年　8 月 27 日	第 47 回添加物専門調査会
2007 年　9 月 28 日	第 48 回添加物専門調査会
2007 年 10 月 26 日	第 49 回添加物専門調査会
2007 年 10 月 31 日	補足資料の提出依頼
2011 年　4 月 20 日	補足資料の接受
2011 年　4 月 26 日	第 94 回添加物専門調査会
2011 年　5 月 31 日	第 95 回添加物専門調査会
2011 年　6 月 28 日	第 96 回添加物専門調査会
2011 年　7 月 14 日	第 390 回食品安全委員会（報告）
2011 年　7 月 14 日から	2011 年 8 月 12 日まで　国民からの御意見・情報の募集
2011 年　8 月 23 日	添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011 年　8 月 25 日	第 396 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

第 2 版関係（添加物「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正に係る食品健康影響評価に伴う改訂）

2011 年 11 月 29 日	厚生労働大臣から添加物の使用基準の改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1124 第 1 号）、関係書類の接受
2011 年 12 月　1 日	第 409 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年 12 月 15 日	第 412 回食品安全委員会（審議）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）

寺田　雅昭	（委員長）
寺尾　允男	（委員長代理）
小泉　直子	
坂本　元子	
中村　靖彦	
本間　清一	
見上　彪	

（2006 年 12 月 20 日まで）

寺田　雅昭	（委員長）
見上　彪	（委員長代理）
小泉　直子	
長尾　拓	
野村　一正	
畑江　敬子	
本間　清一	

（2009 年 6 月 30 日まで）

見上　彪　　（委員長）
小泉　直子　（委員長代理）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄
本間　清一

（2011 年 1 月 6 日まで）

小泉　直子　　（委員長）
見上　彪　　（委員長代理）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄
村田　容常

（2011 年 1 月 7 日から）

小泉　直子　（委員長）
熊谷　進　　（委員長代理※）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄
村田　容常

※ 2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

（2007 年 9 月 30 日まで）

福島　昭治　　（座長）
山添　康　　（座長代理）
石塚　真由美
井上　和秀
今井田　克己
江馬　眞
大野　泰雄
久保田　紀久枝
中島　恵美
西川　秋佳
林　真
三森　国敏
吉池　信男

（2009 年 9 月 30 日まで）

福島　昭治　　（座長）
山添　康　　（座長代理）
石塚　真由美
井上　和秀
今井田　克己
梅村　隆志
江馬　眞
久保田　紀久枝
頭金　正博
中江　大
中島　恵美
林　真
三森　国敏
吉池　信男

（2010 年 12 月 20 日まで）

今井田　克己　（座長）
山添　康　　（座長代理）
石塚　真由美
伊藤　清美
井上　和秀
梅村　隆志
江馬　眞
久保田　紀久枝
塚本　徹哉
頭金　正博
中江　大
林　真
三森　国敏
森田　明美
山田　雅巳

（2011 年 9 月 30 日まで）

今井田　克己　（座長）
梅村　隆志　　（座長代理）
石塚　真由美
伊藤　清美
井上　和秀
江馬　眞
久保田　紀久枝
塚本　徹哉
頭金　正博
中江　大
林　真
三森　国敏
森田　明美
山添　康
山田　雅巳

〈参考人〉
福島　昭治

要　約

甘味料として使用される添加物「サッカリンカルシウム」（CAS 登録番号：6381-91-5（サッカリンカルシウム 3½水和物として））及び添加物「サッカリンナトリウム」（CAS 登録番号：6155-57-3（サッカリンナトリウム 2 水和物として）又は 128-44-9（サッカリンナトリウム無水物として））について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム等を被験物質とした遺伝毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性等に関するものである。

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の塩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、サッカリン及びその塩類（以下「サッカリン類」という。）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ッ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）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-NH_4 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）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代にわたる試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/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）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。

Ⅰ．評価対象品目の概要

１．用途

甘味料（参照１、２）

２．主成分の名称

（１）添加物「サッカリンカルシウム」の主成分

サッカリンカルシウム 3½水和物

CAS 登録番号：6381-91-5（サッカリンカルシウム 3½水和物として）

（参照２、３）

（２）添加物「サッカリンナトリウム」の主成分

① サッカリンナトリウム 2 水和物

CAS 登録番号：6155-57-3（サッカリンナトリウム 2 水和物として）

② サッカリンナトリウム無水物

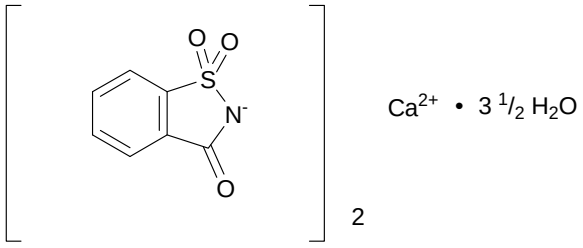
CAS 登録番号：128-44-9（サッカリンナトリウム無水物として）

（参照４）

３．化学式又は分子式及び構造式

（１）サッカリンカルシウム 3½水和物の化学式及び構造式

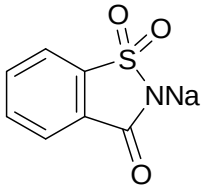
$C_{14}H_8CaN_2O_6S_2 \cdot 3½H_2O$



（参照２、３）

（２）サッカリンナトリウム 2 水和物又は無水物の分子式及び構造式

$C_7H_4NNaO_3S \cdot nH_2O$（n=2 又は 0）



• nH_2O

n = 2 又は 0 （参照４）

４．式量又は分子量

（１）サッカリンカルシウム 3½水和物の式量

467.48（参照２）

（２）サッカリンナトリウム 2 水和物及び無水物の分子量

241.20 及び 205.17（参照４）

５．性状等

評価要請者による添加物「サッカリンカルシウム」の成分規格案では、含量と

して「本品を乾燥したものは、99.0%以上を含む。」、性状として「白色の粉末又は結晶性粉末である。」とされている（参照２）。添加物「サッカリンナトリウム」の成分規格では、含量として「本品を乾燥したものは、サッカリンナトリウム（$C_7H_4NNaO_3S$）99.0～101.0%を含む。」、性状として「無～白色の結晶又は白色の粉末で、味は極めて甘い。」とされている（参照４）。

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水への溶解度（20℃）は、それぞれ 370 g/L、1,000 g/L 及び 2 g/L とされている（参照５）。いずれもショ糖水溶液の約 300～500 倍の甘味を有するといわれている（参照６、７、８、９）。

IARC73[(1)]及び FAS17 によれば、サッカリン及びその塩類（以下「サッカリン類」という。）の製造法としては、(i) トルエン及びクロロスルホン酸を出発物質として、OTSA、OSBA 塩を経る RF 法及び(ii) 無水フタル酸（又はフタル酸）及びアンモニア又は MA を出発物質として、2-カルボメトキシベンゼンジアゾニウム塩、2-カルボメトキシベンゼンスルホニルクロリドを経る M 法が最も広く用いられているとされている（参照５、１０）。RF 法又は M 法で製造されたサッカリン類の主な不純物としては、OTSA、PTSA、OSBA、PSBA、CBSA 及び CBSA-NH_4、BIT、NMS、MA、AS 類（**表 1**）等が報告されている（参照１１）。評価要請者による添加物「サッカリンカルシウム」の成分規格案では、純度試験の一項目として添加物「サッカリンナトリウム」の成分規格と同様に「オルトトルエンスルホンアミドとして 25 μg/g 以下」との規定がある（参照２、４）。

評価要請者によれば、サッカリンカルシウム及びサッカリンナトリウムは、中性～アルカリ性溶液では安定であるが、酸性溶液では長時間加熱されると分解して OSBA を生じ、甘味を失うとされている。（参照２）

評価要請者は、サッカリンカルシウムについて、反応性が低いことから炭水化物、たん白質、油脂、ビタミン類、ミネラル類といった食品中の成分への影響はないとしている。（参照２）

[1] 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。

表１　サッカリン類の不純物（参照１１）

No.	不純物 （CAS 登録番号）	製造法別検出例		備　考
		RF 法	M 法	
1	OTSA （88-19-7）	有		RF 法で製造されたサッカリン類に最大 6,000ppm 含有との報告があるとされている。（参照１２） 我が国では添加物「サッカリンナトリウム」及び「サッカリン」の成分規格で 25ppm 以下と規定。（参照１３） JECFA、米国規格では 25ppm 以下（トルエンスルホンアミド類として）と規定。（参照３、１４） EU 規格では乾燥重量ベースで 10ppm 以下と規定。（参照６、７）
2	PTSA （70-55-3）	有		RF 法で製造されたサッカリン類に OTSA の 2～3%相当量含有との報告があるとされている。（参照２） 米国規格では 25ppm 以下（トルエンスルホンアミド類として）と規定。（参照１４） EU 規格では乾燥重量ベースで 10ppm 以下と規定。（参照６、７）
3	OSBA （632-24-6）	有	有	Riggin & Kinzer（1983）の報告によれば、RF 法で製造されたサッカリン類に最大 181ppm、M 法で製造されたサッカリン類に最大 41ppm 含有との報告があるとされている。（参照１５、１６） 製品を加熱した際の分解生成物でもあるとされている。（参照２）
4	PSBA （138-41-0）	有	有	Riggin & Kinzer（1983）の報告によれば、RF 法で製造されたサッカリン類に最大 1,057ppm、M 法で製造されたサッカリン類に痕跡量検出との報告があるとされている。（参照１６） EU 規格では乾燥重量ベースで 25ppm 以下と規定。（参照６、７）
5	CBSA （o体 632-25-7） CBSA-NH_4 （o体 6939-89-5）	有	有	Riggin & Kinzer（1983）の報告によれば、RF 法で製造されたサッカリン類、M 法で製造されたサッカリン類ともに痕跡量検出との報告があるとされている。（参照１６）
6	BIT （2634-33-5）		有	Riggin ら（1983）の報告における引用によれば、サッカリン類に 1～2ppm 含有との報告があるとされている。（参照１７） EFSA（2006）による引用によれば、市販サッカリンに最大 800ppm 含有との報告があるとされている。（参照１８）
7	NMS （15448-99-4）		有	FAS19 においても引用されている Riggin ら（1983）の報告によれば、サッカリン類に 0.15ppm 含有していたとされている。（参照１７、１９）
8	MA （134-20-3）		有	FAS19 においても引用されている Riggin ら（1983）の報告によれば、サッカリン類に 0.05ppm 含有していたとされている。（参照１７、１９）
9	AS 類 5-AS （22094-61-7） 6-AS （22094-62-8） 7-AS （89975-86-0）		有	Radford ら（1985）の報告によれば、サッカリンナトリウム中に 5-AS が 59～92ppm、6-AS が 40～60ppm 含まれていたとされている。7-AS の存在は確認されたが、量が検出下限値に近いため定量できなかったとされている。（参照２０）

６．評価要請の経緯

評価要請者によれば、サッカリン類（カルシウム塩、ナトリウム塩等）は様々な食品の甘味料等として広く欧米諸国等で使用されている添加物であるとされている。（参照２）

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）

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 又は 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）

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）

厚生労働省は、2002 年 7 月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①JECFA で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び EU 諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。

この方針に従い厚生労働省において添加物「サッカリンカルシウム」についての評価資料が取りまとめられ、当該添加物の指定及び規格基準の設定について、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされ、2011 年 8 月、当該食品健康影響評価の結果が食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あて通知されている。

その後、厚生労働省において当該食品健康影響評価の結果に基づく管理措置について検討が行われたところ、添加物「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正が必要となったことから、今般、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

７．添加物「サッカリンカルシウム」の指定及び規格基準の設定並びに添加物「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の添加物「サッカリンカルシウム」の指定及び規格基準の設定に係る食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「サッカリンカルシウム」について、添加物「サッカリンナトリウム」と同様に、「こうじ漬、酢漬及びたくあん漬の漬物」、「粉末清涼飲料」、「かす漬、みそ漬及びしょう油漬の漬物並びに魚介加工品（魚肉ねり製品、つくだ煮、漬物及び缶詰又は瓶詰食品を除く。）」、「海藻加工品、しょう油、つくだ煮及び煮豆」、「魚肉ねり製品、シロップ、酢、清涼飲料水、ソース、乳飲料，乳酸菌飲料及び氷菓」、「アイスクリーム類、あん類、ジャム、漬物（かす漬、こうじ漬、しょう油漬，酢漬、たくあん漬又はみそ漬を除く。）」、「はっ酵乳（乳酸菌飲料の原料に供するはっ酵乳を除く。）」、「フラワーペースト類及びみそ」、「菓子」、「魚介加工品の缶詰又は瓶詰」等への使用に関する基準を定め、JECFA 等を参考に成分規格を定めた上で新たに添加物として指定しようとするものであるとしている。（参照１、２）

また、厚生労働省は、食品安全委員会の添加物「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正に係る食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「サ

ッカリンナトリウム」の使用基準に「また、サッカリンカルシウムと併用する場合にあっては、それぞれの残存量の和がサッカリンナトリウムとしての基準値以上であってはならない。」を加える改正を行おうとするものであるとしている。（参照４）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．体内動態

（１）サッカリン類

サッカリン類を被験物質とした体内動態に関する試験成績として以下のような報告がある。なお、サッカリンカルシウムを被験物質とした体内動態に関する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サッカリンナトリウム及び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、本評価対象品目の使用における体内動態については、サッカリン類に係る体内動態に関する試験成績を用いて検討を行うこととした。

①　吸収

ａ．消化管内 pH と吸収部位

FAS17 及び FAS32 によれば、サッカリンは、その pKa が 2.2 であることから、強酸性条件下ではほとんど解離しない（生体内に吸収されやすい化学形）が、生体内の生理学的な pH 条件下においてはほぼ完全に解離するとされている。サッカリンの一部は胃で吸収される。胃内 pH の低い動物種（モルモット（1.4）、ウサギ（1.9））では胃内 pH が高い動物種（ラット（4.2））よりも胃でよく吸収される。また、サッカリンは、胃よりも高い pH 条件下にある腸管ではゆるやかに吸収される（参照１０、２３）。なお、ヒト胃液の pH は約 1.0～2.5 であるとされている（参照２４）。

ｂ．血中濃度からの考察

FAS32 における引用によれば、Sweatman & Renwick（1980）及び Sweatman（1981）は、ヒト及びラットにおいて、静脈内投与したサッカリンは血漿中から速やかに消失したが、単回経口投与したサッカリンは血漿中で速やかに最高濃度に達するものの血漿中からゆっくりと消失したとし、この経口投与後の血漿からの消失の延長は、腸管での緩やかな吸収によるものであるとしている。（参照２３）

IARC73 における引用によれば、Colburn ら（1981）は、ヒト女性 6 例にサッカリン（化学形不詳）を平均 100～300 mg/人/日反復経口摂取させたところ、血漿中サッカリン濃度は摂取 0.5～1 時間後に最高に達し、血漿中からの消失半減期は 7.5 時間であったとしている。また、Pantarotto ら（1981）は、ヒト男性（各群 5 例）にサッカリンナトリウム（0.8、2.5、5.5 mg/kg 体重）を単回経口摂取させたところ、血漿中サッカリンナトリウム濃度は摂取 30～60 分後に最高に達したとしている。（参照５）

ｃ．糞便中排泄量からの考察

FAS32 では、サッカリン類を静脈内投与したときの糞便中への排泄量は極微量であることから、サッカリン類を経口投与したときの糞便中排泄量は、サッカリン類の未吸収量の指標として用いられている。FAS32 では、Sweatman ら（1981）はヒトにサッカリン（2,000 mg/人）を単回経口摂取させたときの糞便中排泄量が投与量の 1～8%であったとしている一方、Renwick（1985）はラットにサッカリンを経口投与したときの糞便中排泄量が投与量の 3～39%であったとしていることから、ラットの胃腸でのサッカリン吸収の程度は変動しやすいとされている。（参照２３）

ｄ．尿中排泄量からの考察

FAS32 では、サッカリン類は生体内に吸収されると生体内変化をほとんど受けないまま主として尿中に排泄されることから、サッカリン類を経口投与したときの尿中排泄量は、サッカリン類の生体内吸収量の指標として用いられている。（参照２３）

IARC73 における引用によれば、Sweatman & Renwick（1979）は、Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験と同様の試験条件下において、雄ラットにサッカリン（5% ; 約 2,500 mg/kg 体重/日相当）を胎児の段階から混餌投与し、その体重が 290 g に達した時点で[^{3}H]サッカリンナトリウム（5%）を 24 時間混餌投与する試験を実施している。その結果、投与後 48 時間以内にほとんどの放射能は未変化体（サッカリン）として排泄（13～14%が糞便中、残りが尿中）されている。（参照５）

IARC73 及び FAS32 における引用によれば、Sweatman ら（1981）は、ヒトにサッカリンナトリウム 2 g を単回経口摂取させたときのサッカリンの消化管吸収率を尿中排泄量及び血漿中濃度-時間曲線下面積に基づき 85%と算出している。また、Roberts & Renwick（1985）は、ヒトにサッカリンナトリウム（1 g/人/日）を 4 週間反復経口摂取させたところ、投与量の約 80%が尿中から回収されたとしている（参照２３）。IARC73 における引用によれば、Ball ら（1977）は、ヒト女性 1 例及び男性 2 例に[3-^{14}C]サッカリンを単回経口摂取させたところ、非標識サッカリン（1 g/人/日）の 21 日間反復経口摂取をその前又は後に行わせた場合のいずれにおいても、[3-^{14}C]サッカリン摂取後 24 時間尿中に、摂取した放射能の 85～92%がサッカリン（未変化体）として排泄されたとしている（参照５）。

ｅ．食餌

FAS32 における引用によれば、Anderson ら（1987）及び Fisher ら（1989）は、雄 F344 ラットにサッカリンカルシウム又はサッカリンナト

リウム（5、7.5% ; 2,500、3,750 mg/kg 体重/日[2]）を Prolab 3200 を用いて混餌投与したところ、尿中及び糞便中にそれぞれほぼ同量のサッカリンが排泄されたとしている。一方、同用量のサッカリンナトリウムを AIN-76A（配合飼料）を用いて混餌投与したところ、サッカリンの尿中排泄量は糞便中排泄量の 10～20 倍となり、吸収がよくなったとしている（参照２３）。これにより、サッカリンの消化管での吸収は食餌により影響を受けるものと考えられる。

② 分布

FAS32 によれば、雄ラット成獣に、サッカリン（1～10% ; 500～5,000 mg/kg 体重/日[2]）を混餌投与して定常状態に至ったときのサッカリンの組織・器官分布は、単回投与後の組織・器官分布と一貫性が見られたことから、サッカリンに組織・器官での蓄積性の証拠はないとされている。（参照２３）

ａ．器官内及び組織内濃度

FAS32 によれば、ラット成獣にサッカリンを単回経口投与すると、サッカリンはほとんどの組織・器官に分布するが、特に排泄器官（腎臓及び膀胱）、次いで血漿中に高濃度の分布が認められるとされている。（参照２３）

IARC73、FAS17 及び FAS32 においても引用されている Lethco & Wallace（1975）の報告によれば、体重約 400 g の Osborne-Mendel ラット（各タイムインターバル雄 1 匹）に[3-^{14}C]サッカリン（50 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、投与 1、2、4、8、24、48 又は 72 時間後にと殺する試験が実施されている。その結果、投与 1 時間後には各組織・器官のほとんどすべてにおいて放射能が検出され、中でも肝臓、腎臓及び膀胱に比較的高い分布が見られたとされている。肝臓及び腎臓においては投与 8 時間後に投与量の 1.3%及び 2.0%、膀胱においては投与 4 時間後に投与量の 0.3%の放射能が認められたとされている。また、投与群の膀胱を生理食塩水 5.0 mL で 8 回繰り返し洗浄しても、放射能の膀胱組織への保持が見られたとされている。（参照５、１０、２３、２５）

IARC73 及び FAS19 においても引用されている Sweatman & Renwick（1982）の報告によれば、雌雄ラット成獣にサッカリンナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日[2]）を 4 週間混餌投与した後に交配して児動物を得て、母動物にはさらに哺育期後期まで投与を継続し、児動物には離乳後に親動物と同様の投与を行う試験が実施されている。その結果、妊娠 17、19 及び 20 日の胎児の膀胱壁中のサッカリン濃度は、肝臓及び腎臓中

[2] JECFA で用いられている換算値（IPCS: EHC70）を用いて摂取量を推定。

動物種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット（若）	0.10	10	100
ラット（老）	0.40	20	50
イヌ	10.0	250	25

の濃度よりも高く、また、母動物の膀胱壁中の濃度よりも約 2 倍高かったとされている。胎児の膀胱壁中サッカリン濃度については、妊娠期間による差は認められなかったが、雌よりも雄での高値傾向が認められたとされている。児動物の肝臓、腎臓及び尿中のサッカリン濃度については、離乳前よりも離乳後に増加が見られたとされている。児動物の膀胱壁中の濃度については、離乳前後での差は認められなかったほか、雌よりも雄での高値傾向が認められたが、個体間のバラツキが大きかったことから、この雄での高値傾向は、膀胱腫瘍発生増加の性差を説明するには不十分な知見であるとされた。また、妊娠 17～20 日の胎児の膀胱壁中のサッカリン濃度は、新生児のそれよりも低かったとされている。以上より、妊娠期や授乳期に母動物を通してサッカリンナトリウムに暴露された雄ラットにおいて、膀胱腫瘍発生増加の性差及び世代間の差を説明しうるような膀胱壁中のサッカリンナトリウムの過剰蓄積の証拠は得られなかったと結論されている。（参照１９、２６）

ｂ．胎盤、胎児、乳汁への移行性

（ａ）ヒト

FAS32 においても引用されている Cohen-Addad ら（1986）の報告によれば、妊娠最終月にサッカリン（25～100 mg/人/日）を摂取していたと推定された妊娠女性 6 例（うち 5 例は糖尿病患者）について、出産後 2 時間以内の母体血血清及び臍帯血血清中のサッカリン濃度を測定する試験が実施されている。その結果、3 例の臍帯血血清中サッカリン濃度はごく低濃度（50 ng/mL 未満）、他の 3 例の臍帯血血清中サッカリン濃度は 110～160 ng/mL であり、後者のうち 2 例の臍帯血血清中サッカリン濃度は、母体血血清中濃度よりも高かったとされている。（参照２３、２７）

（ｂ）ラット等

FAS17 及び FAS32 における引用によれば、Ball ら（1977）は、ラットにおいてサッカリンが胎盤を通過したと報告している。（参照１０、２３）

IARC73 における引用によれば、Pitkin ら（1971）は、妊娠後期のアカゲザル 5 匹に[^{14}C]サッカリンを 4 μg/kg 体重/分の速度で 60 分間かけて点滴静注したところ、放射能は胎盤を速やかに通過して胎児の中枢神経系を除く全組織・器官に分布したとしている。母体内での放射能の消失は胎児体内での消失よりも速やかであり、点滴静注終了 2 時間後において胎児血中の放射能濃度は母体血中濃度よりも高かったとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、West（1979）は、妊娠 SD ラットにサッカリン（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日(2)）を妊娠 14 日以降混餌投与し、さらに妊娠 19 日に[^{35}S]サッカリン 100 μCi（266 mCi/mmol ; 68.7 μg 相当）をサッカリン 100 mg とともに単回強制経口投与（胃内挿管）する試験を実施している。その結果、[^{35}S]サッカリン投与 5 時間後まで

に、母体血中では投与量の 0.03～0.04%相当の[35S]サッカリンが認められたのに対し、胎児血中では 0.008%相当の[35S]サッカリンが認められたとしている。また、FAS17 における引用によれば、West（1979）は、ラットの乳汁中からサッカリンを検出したと報告している。（参照５、１０）

IARC73 及び FAS19 においても引用されている Sweatman & Renwick（1982）の報告によれば、妊娠 19 日の SD ラット（雌 19 匹）に[3H]サッカリンナトリウム二水和物（50 mg/kg 体重）を単回経口投与し、投与 48 時間後まで母動物及び胎児の肝臓、腎臓及び膀胱壁並びに母動物の血漿及び羊水におけるサッカリン濃度の推移を調べる試験が実施されている。その結果、特に膀胱壁中のサッカリン濃度の減少が母動物に比べ胎児で遅延したが、胎児膀胱中濃度は母体と同じ程度かわずかに上回る程度であったとされている。胎児の各臓器のサッカリン暴露において性差は認められなかったとされている。（参照５、１９、２６）

ｃ．血漿中のたん白との結合、血球への分配

FAS17 においても引用されている Renwick（1985）のレビューによれば、Agren & Bock（1973）は、サッカリンは血漿たん白と可逆的に結合し、その結合率はラットで 3%、24～35%、69～86%、ヒトで 70～80%であるとする報告があるとしている。（参照２３、２８）

③ 生体内変換

FAS32 においても引用されている Renwick（1985）のレビューによれば、ヒト及び多くの実験動物での試験成績を総合し、サッカリンは生体内変換を受けないとされている。（参照２３、２８）

ａ．ヒト

FAS17 における引用によれば、Byard ら（1974）は、男性 4 例に[phe-14C]サッカリン（500 mg/人）を単回経口摂取させたところ、摂取後 48 時間排泄物中から摂取放射能の 98%以上（尿中 92.3%及び糞中 5.8%）が回収されたとしている。また、摂取後 48～72 時間排泄物中からは摂取放射能の 0.3%が回収されたが、当該放射能はサッカリン代謝物に係るものではなかったことから、ヒトは他の動物種と同様にサッカリンを代謝しないと結論している。（参照１０）

ｂ．ラット

FAS17 においても引用されている Minegishi ら（1972）の報告によれば、体重約 300 g の Wistar ラット（雄 4 匹[3]）に[35S]サッカリン（300 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、投与後 96 時間尿中の放射能は投与量の 66.9～74.1%であり、当該放射能のすべてが未変化体に係るものであったとされている。

[3] うち 2 匹については、非標識サッカリンを投与前 4～6 週間飲水投与したとされている。

（参照１０、２９）

IARC73 及び FAS17 における引用によれば、Byard & Golberg（1973）は、フェノバルビタール前処置によって肝臓の薬物代謝酵素の誘導を試みたラットに[phe-^{14}C]サッカリンナトリウムを単回経口投与したところ、その代謝に影響は見られなかったとしている（参照５、１０）。また、FAS32 における引用によれば、Hasegawa ら（1984）は、雄ラットにサッカリンナトリウム 5%混餌を 14 日間投与しても、その肝臓でのチトクロム P-450 の誘導は認められなかったとしている。（参照２３）

FAS32 における引用によれば、Lutz & Schlatter（1977）は、放射能標識したサッカリンが *in vivo* でラットの肝臓又は膀胱の DNA と結合しなかったことから、生体内でサッカリンは親電子化合物に変換されないとしている。（参照２３）

ｃ．モルモット

FAS17 においても引用されている Minegishi ら（1972）の報告によれば、体重約 350 g のモルモット（雄 3 匹）に[^{35}S]サッカリン（150 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、投与後 96 時間尿中の放射能は投与量の 95.3～99.9%であり、当該放射能のすべてが未変化体に係るものであったとされている。（参照１０、２９）

ｄ．サル

IARC73 における引用によれば、Pitkin ら（1971）は、アカゲザルに投与されたサッカリンが尿中に未変化体のまま速やかに排泄されたとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Byard & Golberg（1973）は、フェノバルビタール前処置によって肝臓の薬物代謝酵素の誘導を試みたサルに[^{14}C]サッカリンナトリウムを単回経口投与したところ、その代謝に影響は見られなかったとしている。（参照５）

ｅ．OSBA 等への代謝の可能性

FAS17 における引用によれば、Kennedy ら（1972）は、サッカリンを投与したラット尿中から CBSA-NH_4 を検出したと報告している。（参照１０）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Lethco & Wallace（1975）の報告によれば、約 3 か月齢の SD ラット又はサッカリンナトリウム（0.01、0.1、1.0% ; 5、50、500 mg/kg 体重/日）を 1 年間混餌投与した SD ラット（各群雌雄各 4 匹）に[3-^{14}C]サッカリンナトリウム（5、50、500 mg/kg 体重）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、1 年間混餌投与のないラットでは[3-^{14}C]サッカリンナトリウム投与後 7 日間の尿中放射能及び糞便中放射能は投与量の約 55～87%及び約 11～

40%であり、1 年間混餌投与のあったラットではそれらが約 68～85%及び約 10～18%であったとされている。1 年間混餌投与のあったラットの[3-^{14}C]サッカリンナトリウム投与後 7 日間尿中放射能の 99%超がサッカリンに係るものであり、ごく微量が OSBA 及び炭酸イオンに係るものであるとされている。Lethco & Wallace は、[3-^{14}C]サッカリンナトリウム投与後 7 日間尿中に、脱炭酸により[3-^{14}C]が外れた物質が存在（同定は行っていない。）し、それはおそらくベンゼンスルホンアミドであると推定している。なお、IARC ワーキンググループは、この OSBA 及びベンゼンスルホンアミドについて、当該試験の被験物質のバッチに既に不純物として含まれていた可能性を排除することができないとしている。また、別途雄の SD ラット、ゴールデンハムスター、Hartley モルモット、NZW ウサギ又はビーグル犬に[3-^{14}C]サッカリン（5、50、500 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、投与後 2 日間尿中の総放射能に対する OSBA に係る放射能の比は、SD ラットで 0.43～1.78%、ゴールデンハムスターで 0.08～0.82%、Hartley モルモットで 0.25～0.69%、NZW ウサギで 0.18～0.49%、ビーグル犬で 0.15～0.73%であったとされている。この結果から、Lethco & Wallace は、動物種及び用量にかかわらず尿中から実質的に同レベルで検出された OSBA について、生体内で、酵素分解というよりはむしろ化学的分解によりサッカリンから生成したものであることが示唆されたとしている。（参照５、１０、２５）

Renwick のレビュー（1985）では、サッカリン類を経口投与したときのその代謝物については、生成していたとしても微量であり、サッカリン類の毒性又は作用機序において意義のあるものではないと考えられている。（参照２８）

④ 排泄

FAS32 では、ヒト及びラットへのサッカリン類の経口投与及び非経口投与のいずれにおいても、サッカリン類の主要な消失経路は尿中排泄であり、この尿中排泄は主に腎尿細管分泌により行われるとされている。（参照２３）

FAS17 における引用によれば、Byard & Golberg（1973）は、SD ラット（雄 4 匹、雌 2 匹）に[phe-^{14}C]サッカリン（40 mg/kg 体重）を単回経口投与したところ、投与後 96 時間尿中、投与後 48 時間糞便中及び投与後 4～8 時間胆汁中からそれぞれ投与量の 90%以上、3～4%及び 0.3%以下の放射能が検出されたとし、いずれも未変化体に係るものと同定している。（参照１０）

FAS32 における引用によれば、Sweatman & Renwick（1980）は、ヒト及びラットともにサッカリンとプロベネシド（陰イオン腎尿細管分泌阻害剤）を併用するとサッカリンの血漿クリアランスが低下することから、腎尿細管分泌がサッカリンの主たる排泄機構であるとしている。ラットでは、サッカリンの腎尿細管分泌は血漿中サッカリン濃度 200 μg/mL 超で飽和するとしている。Sweatman ら（1981）は、ラットにサッカリン（5%；2,500 mg/kg

体重/日）を混餌投与すると、その腎クリアランスは低下し、サッカリンが血漿中及び組織・器官中に蓄積するとしている（参照２３）。Renwick（1985）のレビューにおける引用によれば、Renwick & Sweatman（1979）は、ラット膀胱でのサッカリンの再吸収はあってもその速度は非常に遅いとしている（参照２８）。

IARC73 における引用によれば、Bourgoignie ら（1980）は、SD ラット成獣にサッカリンナトリウムを点滴静注し、その排泄を見る試験を実施している。その結果、サッカリンナトリウムの腎臓排泄はその血漿中濃度にかかわらずイヌリンの腎臓排泄を上回り、サッカリンナトリウムの腎尿細管分泌はその血漿中濃度が 140～200 μg/mL のときに最大となったが、サッカリンナトリウムの腎尿細管再吸収の証拠は認められなかったとしている。また、サッカリンナトリウムを *p*-アミノ馬尿酸ナトリウムと同時に点滴静注するとサッカリンナトリウムの腎クリアランスが阻害されたことから、Bourgoignie らは、サッカリン類の腎尿細管排泄が有機酸陰イオン輸送システムによる担体輸送によっていると推察している。サッカリン類の腎尿細管分泌パターン及び尿中サッカリン類濃度に性差は認められなかったとしている。（参照５）

FAS32 における引用によれば、Sweatman ら（1981）は、ヒトにサッカリン（2,000 mg/人）を単回経口摂取させても腎クリアランスの低下は認められなかったとしている（参照２３）が、Renwick（1985）のレビューによれば、この Sweatman らの試験では血漿中サッカリン濃度が最高で約 60 μg/mL と、ラットの腎尿細管分泌飽和レベルに達していないことから、当該試験結果はサッカリンの腎尿細管再分泌に種差があるという根拠にはならないとしている。（参照２８）

（２）不純物

① OTSA

IARC73 及び SIAR における引用によれば、Renwick ら（1978）は、雌 Wistar ラットに[methyl-^{14}C]OTSA（0、20、125、200 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）する試験を実施している。その結果、投与後 7 日間に投与量の 94%の放射能が排泄され、うち 5～7%が糞便中に、用量にかかわらず 78%が尿中に排泄されたとしている。他方、24 時間尿中への放射能排泄量は、20、125 及び 200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ投与量の 79%、58%及び 36%であったことから、OTSA の尿中排泄速度はその用量に応じて遅くなるとしている。

別途ヒト男女各 1 例に[methyl-^{14}C]OTSA（0.2 mg/kg 体重）を単回経口摂取させたところ、摂取後 1、2 及び 4 日間尿・糞便中への放射能排泄量は、投与量の 56%、86%及びほぼ 100%であったとしている。

さらに、ヒトに 0.4 mg/kg 体重、雌 Wistar ラットに 200 mg/kg 体重の同位体標識 OTSA を単回強制経口摂取（胃内挿管）させたところ、それぞれの尿中に排泄された主な代謝物は、2-スルファモイルベンジルアルコール及びその硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体（ヒト 35%、ラット 80%）及びサッカリン（ヒト 35%、ラット 3%）のほか、OSBA（ヒト 4%、ラット 2%）、

N-アセチルトルエンスルホンアミド（ヒト 2%、ラット 6%）及び OTSA（未変化体）（ヒト 3%、ラット 5%）であったとしている。（参照５、３０）

IARC73 及び SIAR においても引用されている Minegishi ら（1972）の報告によれば、体重約 300 g の雄 Wistar ラットに[^{35}S]OTSA（300 mg/kg 体重）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後 24 及び 96 時間尿中に排泄された放射能は、投与量の 62.9～66.7%及び 83.4～85.8%であり、投与後 96 時間糞便中に排泄された放射能は投与量の 7.4～12.2%であったとされている。なお、尿中に排泄された放射能の約 50%は OSBA に係るものであったとされている。（参照２９、３０）

② PTSA

Minegishi ら（1972）の報告によれば、体重約 300 g の雄 Wistar ラットに[^{35}S]PTSA（300 mg/kg 体重）を単回経口投与する試験が実施されている。その結果、投与後 24 及び 96 時間尿中に排泄された放射能は、投与量の 54.0～71.6%及び 68.4～84.5%であり、投与後 96 時間糞便中に排泄された放射能は投与量の 2.6～8.2%であったとされている。なお、尿中に排泄された放射能の約 50%は PSBA に係るものであったとされている。（参照２９）

③ MA

FAS14 によれば、MA はラットの肝臓及び腸粘膜並びにブタの肝臓のホモジネートによりメタノールとアントラニル酸に加水分解されるとの報告があるとされている。FAS14 によれば、メタノールはよく知られた経路により二酸化炭素及び水に代謝され、アントラニル酸はヒトで通常見られる代謝物であって、グルクロン酸抱合体又は *o*-アミノ馬尿酸として尿中に排泄される。（参照３１）

２．その他の生化学的知見

（１）サッカリンナトリウム

FAS32 における引用によれば、Heaton & Renwick（1991）は、ラットを用いた一世代及び二世代にわたる試験においてサッカリンナトリウム 7.5%（3,750 mg/kg 体重/日(2)）を混餌投与したところ、肝臓中のチトクローム P-450、チトクローム b5 及び NADPH-チトクローム P-450 還元酵素の濃度、アリル炭化水素ヒドロキシラーゼ活性並びにグルタチオン量に影響を及ぼさなかったが、ジメチルニトロソアミン-*N*-脱メチル化活性については性別や週齢にかかわらず増加したと報告している。（参照２３）

（２）サッカリン

FAS32 における引用によれば、Lok ら（1982）は、サッカリンが *in vitro* でウレアーゼ及びプロテアーゼの活性を阻害したとし、Renwick（1989）は、サッカリンが炭水化物の消化を阻害して糞便中に多糖類の排泄が見られたほか、サッカリンが *in vitro* でアミラーゼ、スクラーゼ（インベルターゼ）及びイソマルターゼの活性を阻害したとしている。（参照２３）

IARC73 における引用によれば、Negro ら（1994）は、70 歳の女性 1 例に、

サッカリンが唯一の共通成分である医薬品 3 剤を経口投与したところ、AST、ALT、γ-GTP 及びアルカリホスファターゼの活性が増加し、別途サッカリンのみを投与しても同様の変化が再現されている。（参照５）

３．毒性

上述のとおり、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胃内においてサッカリンを生成すると推定される。したがって、本評価対象品目の毒性については、サッカリンカルシウム又はサッカリンナトリウムを被験物質とした試験成績のほか、その他のサッカリン類を被験物質とした試験成績も用いて総合的に検討を行うこととした。

（１）遺伝毒性

サッカリンは、酸であり、生体内の生理学的な pH 条件下においては陰イオンとして存在していることから、一般的に発がん物質に見られるような求電子反応を起こしやすい性質をもたないとされている。Renwick（1985）の報告によれば、[5-^{3}H]サッカリンをリン酸緩衝液と精製 DNA リン酸緩衝溶液との平衡透析に供したところ、精製 DNA リン酸緩衝溶液での濃度が低かったことから、サッカリンイオンそのものの DNA 親和性は無視しうるとされている（参照２８）。

①　サッカリン類

サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サッカリン、サッカリンカリウム又はサッカリンマグネシウムを被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

ａ．DNA 損傷を指標とする試験

（ａ）UDS 試験

（サッカリンナトリウム）

IARC22 における引用によれば、Ochi & Tonomura（1978）は、サッカリンナトリウムについてのヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験を実施しており、用量に関連した UDS の増加が見られたとしている（参照３２）が、抄録からの引用であり、その詳細は明らかにされていない。

IARC73 における引用によれば、Jeffrey & Williams（1999）は、サッカリンナトリウムについての F344 ラット及び SD ラットの初代培養肝細胞を用いた UDS 試験（最高濃度 10.25 mg/mL）を実施しており、いずれも代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。（参照５）

（ｂ）コメット試験

（サッカリンナトリウム、サッカリン）

Sasaki ら（2002）の報告によれば、8 週齢の ddy マウス（各群雄 4 匹）にサッカリンナトリウム又はサッカリン（0、100、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単回経口投与し、投与 3 時間後又は 24 時間後にと殺し

て、その腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄を用いたコメット試験が実施されている。その結果、無処置対照群と比較して、1,000 mg/kg 体重以上のサッカリン投与群の結腸並びにサッカリンナトリウム投与群の腺胃及び結腸で DNA 移動距離の有意な増加が認められたとされている。それ以外の組織・器官で DNA 移動距離の増加は認められていない。（参照３３）

Bandyopadhyay ら（2008）の報告によれば、8～10 週齢の Swiss マウス（各群雄 4 匹）にサッカリン（0、50、100、200 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、投与 18 時間後にと殺して、その大腿骨から採取した骨髄細胞を用いたコメット試験が実施されている。その結果、50 mg/kg 体重以上の投与群で tail DNA（%）及び tail extent（μM）の有意な増加が認められたとされている。（参照３４）

（ｃ）*in vitro* SCE 試験

（サッカリンナトリウム）

Abe & Sasaki（1977）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての Don を用いた SCE 試験（最高濃度 50 mM）が実施されており、対照群の約 2 倍の SCE 誘発が認められたとされている。（参照３５）

Wolff & Rodin（1978）の報告によれば、M 法で製造されたサッカリンナトリウム又はそれを高度に精製したもの（不純物を 1～5ppm 含有）についての CHO を用いた SCE 試験（観察対象とした最高濃度 1.0%[4]）が実施されており、いずれの被験物質群においても SCE 誘発の増加が認められたとされている。また、同じ被験物質についてのヒト血液由来初代培養リンパ球を用いた SCE 試験（観察対象とした最高濃度 0.5%[5]）が実施されており、いずれの被験物質群においても SCE 誘発の増加が濃度依存的に認められたとされている。（参照３６）

IARC73 における引用によれば、Brøgger ら（1979）は、サッカリンナトリウムについてのヒト初代培養リンパ球を用いた SCE 試験（最高濃度 0.5 mg/mL）を実施しており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。（参照５）

Ray-Chaudhuri ら（1982）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての V79 を用いた SCE 試験（最高濃度 1 mg/mL）が実施されており、0.1 mg/mL 群で SCE 誘発の増加が認められたが、最高濃度 1 mg/mL 群（細胞毒性は見られていない。）では SCE 誘発の増加は認められなかったとされている。（参照３７）

IARC73 における引用によれば、Dropkin ら（1985）は、妊娠 10 日の ICR マウスにサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、子宮内暴露した胚細胞での SCE 誘発性を見る試験を実施し

[4] M 法製造品 1.5～5.0%、精製品 1.2～5.0%については細胞増殖抑制が認められたため観察対象とされていない。
[5] M 法製造品 0.6～1.5%、精製品 0.6～0.9%については細胞増殖抑制が認められたため観察対象とされていない。

ており、陰性であったとしている。（参照５）

（サッカリン）
IARC73 における引用によれば、Saxholm ら（1979）は、サッカリンについてのヒト初代培養リンパ球を用いた SCE 試験（最高濃度 0.1 mg/mL）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。また、Brøgger ら（1979）は、同様の試験（最高濃度 0.5 mg/mL）を実施し、代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。（参照５）

（ｄ）*in vivo* SCE 試験

（サッカリンナトリウム）
Renner（1979）の報告によれば、10～11 週齢のチャイニーズ・ハムスター（各群 5 匹（性別匹数不詳））に精製サッカリンナトリウム（0、1,000、5,000、7,500、10,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、骨髄細胞中の SCE 誘発性を見る試験が実施されている。その結果、7,500 mg/kg 体重以上の投与群で陰性対照群の 1.5 倍以上の SCE 誘発が認められたとされている。（参照３８）

（ｅ）DNA 損傷を指標とするその他の試験

（サッカリンナトリウム）
IARC73 における引用によれば、Lutz & Schlatter（1977）は、SD ラット 2 匹に[^{35}S]サッカリンナトリウム（推定）（372、390 mg/kg 体重）を単回強制経口投与（胃内挿管）し、投与 50 時間後にと殺してその肝臓及び膀胱の DNA との結合性を見る試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

（サッカリン）
IARC73 における引用によれば、Sina ら（1983）は、サッカリンについてのラット初代培養肝細胞を用いた DNA 一本鎖切断試験（最高濃度 0.549 mg/mL）を実施しており、代謝活性化系非存在下で弱い陽性であったとしている。（参照５）

ｂ．遺伝子突然変異を指標とする試験

（ａ）微生物を用いる復帰突然変異試験

（サッカリンナトリウム）
Stoltz ら（1977）の報告によれば、M 法で製造されたサッカリンナトリウム（Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験に用いられたものと同一ロット品）についての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３９）

IARC73 における引用によれば、Batzinger ら（1977）は、サッカリンナトリウム 4 検体（最高用量 2,500 mg/kg 体重）を単回経口投与した

マウスの尿についての細菌（*S. typhimurium*（株不詳））を用いた復帰突然変異試験を実施しており、いずれも代謝活性化系非存在下で陽性であったとしている。また、別途同様の投与を行ったマウスの腹腔内を経由した細菌（*S. typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験を実施しており、3 検体は代謝活性化系非存在下で陽性であったが、高度に精製された 1 検体は陰性であったとしている。（参照 5）

Ashby ら（1978）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照４０）

IARC73 における引用によれば、Pool（1978）は、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 1 mg/plate）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。（参照 5）

IARC73 における引用によれば、Connor ら（1979）は、サッカリンナトリウム（最高用量 100 mg/kg 体重）を単回静脈内投与したラットの胆汁についての細菌（*S. typhimurium*（株不詳））を用いた復帰突然変異試験を実施しており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。（参照 5）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（OTSA を 27ppm 含有）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 40 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を ZLM 培地に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。（参照４１）

IARC73 における引用によれば、de Flora（1981）は、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10.25 mg/plate）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。（参照 5）

IARC73 における引用によれば、Imamura ら（1983）は、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）を実施しており、代謝活性化系存在下で陰性であったとしている。（参照 5）

Ishidate ら（1984）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び

TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10.0 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４２）

Bandyopadhyay ら（2008）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての細菌（*S. typhimurium* TA97a 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３４）

（サッカリン）

Ashby ら（1978）の報告によれば、サッカリン（不純物として OSBA を含有）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照４０）

IARC73 における引用によれば、Rao ら（1979）は、サッカリンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。（参照５）

Herbold（1981）の報告によれば、RF 法で製造されたサッカリンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 12.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、当該サッカリンを水溶液中で 2 時間還流した後に乾燥したものについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４３）

Ishidate ら（1984）並びに能美及び松井（1991）の報告によれば、サッカリン（純度 100.0%）についての細菌（*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10.0 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４２、４４）

Mortelmans ら（1986）の報告によれば、サッカリンについての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４５）

（ｂ）ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験

（サッカリンナトリウム）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、ショウジョウバエ（*Drosophila melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（OTSA を 27ppm 含有）（0、400 mM）を 3 日間飲水投与する伴性劣性致死試験が実施されており、劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。（参照４１）

（サッカリン）

Kramers（1977）の報告によれば、M 法で製造された別ロットのサッカリン「P&B」及びサッカリン「S1022」についてのショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）を用いた伴性劣性致死試験（「P&B」単回腹部注入 0、5、25 mM、3 日間混餌投与 0、5、25 mM、「S1022」単回腹部注入 0、5 mM）が実施されており、「P&B」で弱い陽性、「S1022」で陰性であったとされている。Kramers は、別途 OTSA 及び PTSA について実施した試験結果と、「S1022」は「P&B」よりも新しかったことを踏まえ、「P&B」に認められた弱い陽性は OTSA 及び PTSA 以外の不安定な不純物によるものと推定している。（参照４６）

（ｃ）マウスリンフォーマ TK 試験

（サッカリンナトリウム）

IARC73 における引用によれば、Clive ら（1979）は、非精製サッカリンナトリウム又は精製サッカリンナトリウムについての L5178Y $tk^{+/-}$-3.7.2c を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：非精製サッカリンナトリウム 19.0 mg/mL、精製サッカリンナトリウム 12.5 mg/mL）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。（参照５）

（ｄ）*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験

（サッカリンナトリウム）

Turner ら（2001）の報告によれば、12 週齢の Big Blue™ ラット（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（0、5%）を 10 日間混餌投与し、14 日目にと殺してその肝臓及び膀胱の DNA を採取し、*lacI* の変異頻度を見る *in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した *lacI* 変異頻度の増加は肝臓及び膀胱のいずれにおいても認められなかったとされている。なお、本試験においては、陽性対照として用いた 4-アミノビフェニルの投与によって肝臓及び膀胱のいずれにおいても *lacI* 変異頻度が有意に増加したことが確認されている。（参照４７）

（ｅ）遺伝子突然変異を指標とするその他の試験

（サッカリンナトリウム）

SIAR においても引用されている Fahrig（1982）の報告によれば、C57/BL6JHan×T 交雑種妊娠マウス（対照群 39 匹、投与群 84～99 匹）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（OTSA を 27ppm 含有）（0、1,000 mg/kg 体重）を妊娠 10 日に単回腹腔内投与し、得られた児

動物の色素細胞の劣勢ホモ遺伝子の形質（茶色又は灰色がかったスポット）又は色素細胞死（白色又は灰白色のスポット）の出現頻度を見るマウススポット試験が実施されている。その結果、3 回繰り返し行われた試験で投与群全体でのスポットの出現頻度は 1/701 匹で、対照群でのスポットの出現頻度（0/182 匹）との間に有意差は認められなかったことから陰性であったとされている。（参照３０、４８）

Suzuki & Suzuki（1988）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての RSa を用いた Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験が、細胞生存率が 50%を下回る濃度（22.5 mg/mL）まで実施されており、突然変異頻度の増加が認められたとされている。（参照４９）

（サッカリン）

Mahon & Dawson（1982）の報告によれば、HT マウス（各群雌 9～24 匹）について、雄 T マウスと交配し、サッカリン（0、75、750、1,500、3,000、5,000、7,500 mg/kg 体重/日）を妊娠 8、9 又は 10 日に単回強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物の表皮の有色スポット出現の有無を生後 28 日に観察するマウススポット試験が実施されている。その結果、有色スポットの出現率は対照群で 0.9%に対し投与群全体で 3.6%と有意な高値が見られたが、被験物質の用量との関連性は認められず、投与日の違いによる差も認められなかったとされている。（参照５０）

ｃ．染色体異常を指標とする試験

（ａ）ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

（サッカリンカルシウム）

Ashby & Ishidate（1986）並びに林及び松岡（1998）の報告によれば、サッカリンカルシウム（純度 99%超）についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（観察対象とした最高濃度：24 時間連続処理 16.0 mg/mL、48 時間連続処理 12.0 mg/mL[6]）が実施されている。その結果、24 時間連続処理では 12.0 mg/mL 以上、48 時間連続処理では 8.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。サッカリンのカルシウム塩のほか、ナトリウム塩及びカリウム塩の等張水溶液はいずれも染色体異常を誘発したこと、いずれの塩も 4 mg/mL 未満（イオン濃度として塩化ナトリウム 1 mg/mL 未満に相当）の濃度では染色体異常を誘発せず、塩化ナトリウム 1.5～3 mg/mL 相当濃度ではいずれも染色体異常を誘発したこと、サッカリンでは陰性であったこと等から、Ashby & Ishidate は、高濃度でのみ陽性という結果は、細胞内イオン不均衡によるものではないかと推定している。（参照５１、５２）

（サッカリンナトリウム）

[6] 48 時間連続処理の 16.0 mg/mL では細胞毒性が認められたとされている。

Kristoffersson（1972）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての Cl-1-15 を用いた染色体異常試験（最高濃度 1 mg/mL）が実施されている。その結果、構造異常誘発の有意な増加が認められ、濃度依存性が示唆されている。（参照５３）

Chang & Stacey（1974）の報告によれば、サッカリンナトリウムについてのヒト末梢血由来初代培養リンパ球を用いた染色体異常試験（観察対象とされた最高濃度 2.0 mg/mL）が実施されており、観察対象とした最高濃度（2.0 mg/mL）群（細胞にゆがみが生じ、分裂指数はほぼ 0 にまで低下していた。）においてのみ染色体切断の有意な増加が認められたとされている。（参照５４）

Abe & Sasaki（1977）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての Don を用いた染色体異常試験（最高濃度 50 mM）が実施されており、試験結果にバラツキが見られたが、少なくとも最高濃度群では、分裂指数が 50%を下回っていたものの染色体異常の誘発が認められたとされている。（参照３５）

Masubuchi ら（1978）の報告によれば、サッカリンナトリウム（純度 99.93% ; OTSA を 45ppm 含有）についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（20 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で染色体異常（構造異常）の誘発が認められたとされている。（参照５５）

Ishidate ら（1984）並びに Ashby & Ishidate（1986）の報告によれば、サッカリンナトリウムについての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（観察対象とした最高濃度 12.0 mg/mL[7]）が実施されており、24 時間連続処理では 8.0 mg/mL 以上、48 時間連続処理では 4.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。（参照４２、５１）

（サッカリン）

Ishidate ら（1984）、Ashby & Ishidate（1986）並びに林及び松岡（1998）の報告によれば、サッカリンについての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 6.0 mg/mL（析出が認められなかったのは 2.0 mg/mL まで）[8]）が実施されており、陰性であったとされている。（参照４２、５１、５２）

（サッカリンカリウム）

Ashby & Ishidate（1986）並びに林及び松岡（1998）の報告によれば、サッカリンカリウムについての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（観察対象

[7] 16.0 mg/mL では細胞毒性が認められたとされている。
[8] 水に溶けにくいため DMSO を溶媒に用いたが、4.0 mg/mL 以上で析出が認められたとされている。

とした最高濃度 8.0 mg/mL[9]）が実施されており、最高濃度 8.0 mg/mL でのみ陽性（構造異常）であったとされている。（参照５１、５２）

（サッカリンマグネシウム）

Ashby & Ishidate（1986）並びに林及び松岡（1998）の報告によれば、サッカリンのカルシウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩がいずれも染色体異常を誘発したのは、これらの金属イオンが DNA のマグネシウム結合部位においてマグネシウムイオンと競合するためであるとの仮説を検証するために、サッカリンマグネシウムについての CHL/IU を用いた染色体異常試験（代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理）（最高濃度 12.0 mg/mL）が実施されており、8.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。Ashby & Ishidate は、サッカリンのマグネシウム塩が他の塩と実質的に同等の染色体異常誘発性を示したことから、サッカリン類の染色体異常誘発性が上記仮説によるものである可能性は弱まったとしている。（参照５１、５２）

（ｂ）*in vivo* 染色体異常試験

（サッカリンナトリウム、サッカリン）

Srám & Zudová（1974）の報告によれば、ICR マウス（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（0、200 mg/kg 体重）を 12 時間おきに 5 回腹腔内投与する試験が実施されており、ディアキネシス期の精母細胞における転座、XY 染色体の分離及び一価染色体が、対照群の 0.7%に見られたのに対し、投与群の 6.1%に見られたとされているが、有意な増加であったのか否かについては明らかにされていない。（参照５６）

IARC73 における引用によれば、van Went-de Vries & Kragten（1975）はチャイニーズ・ハムスターにサッカリンナトリウム（1,500 mg/kg 体重/日）を 3 日間経口投与する *in vivo* 骨髄染色体異常試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Machemer & Lorke（1975）は、サッカリンナトリウム（5,000 mg/kg 体重）を 2 回経口投与したチャイニーズ・ハムスターの精母細胞を用いた *in vivo* 精母細胞染色体異常試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

Léonard & Léonard（1979）の報告によれば、12 週齢の C57BL マウス（各群雄 5 匹）にサッカリンナトリウム（0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し投与 48 時間後にと殺する試験並びにサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し投与 1、2、4 又は 10 日後にと殺する試験が実施されている。その結果、いずれの投与群の骨髄においても染色体異常の誘発は認められず、陰性であったとされている。また、12 週齢の C57BL マウス（各群雄 10～20 匹）にサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し投与

[9] 12.0 mg/mL では細胞毒性が認められたとされている。

3 か月後にと殺する試験及びサッカリン（20 g/L）を約 3 か月間飲水投与（自由摂取）しと殺する試験が実施されている。その結果、いずれの第一分裂期の精母細胞においても相互転座は認められず、陰性であったとされている。（参照５７）

IARC73 における引用によれば、Pecevski ら（1983）は、サッカリンナトリウム（500 mg/kg 体重）を 10 回反復経口投与した C3H×101 マウスの精母細胞を用いた *in vivo* 精母細胞染色体異常試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Dropkin ら（1985）は、妊娠 10 日の ICR マウスにサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、子宮内暴露した胚細胞を用いて染色体異常試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Prasad & Rai（1987）はサッカリンナトリウム（1,000 mg/kg 体重/日）を 24 週間混餌投与した ICR マウスの骨髄細胞又は精母細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験を実施しており、いずれにおいても陽性であったとしている。（参照５）

（サッカリン）
Durnev ら（1995）の報告によれば、サッカリン（5、50 mg/kg 体重/日）を C57BL/6 マウスに 5 日間経口投与する *in vivo* 染色体異常試験が実施されており、染色体異常の誘発は認められなかったとしている。（参照５８）

（ｃ）げっ歯類を用いる小核試験

（サッカリンナトリウム、サッカリン）
Léonard & Léonard（1979）の報告によれば、12 週齢の C57BL マウス（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し投与 6 時間後又は 48 時間後にと殺する試験並びにサッカリン（20 g/L）を約 3 か月間飲水投与（自由摂取）した後にと殺する試験が実施されている。その結果、いずれの対照群及び投与群においても小核多染性赤血球の割合は 4%未満であり、陰性であったとされている。（参照５７）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、NMRI マウス（各群雌雄各 4 匹）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（OTSA を 27ppm 含有）を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）又は腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験（経口 0、1,025 mg/kg 体重/日、腹腔内 0、205、410、1,025 mg/kg 体重/日）が実施されており、いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。（参照４１）

（ｄ）げっ歯類を用いる優性致死試験

（サッカリンナトリウム）

Rao & Qureshi（1972）の報告によれば、10～12 週齢の雄 CBA マウスにサッカリンナトリウム（1.72%）を 30 日間飲水投与し、その後 10～12 週齢の雌 101 マウスと毎週雌雄 3 : 1 で 4 週間かけて交配し、妊娠した雌 101 マウスを帝王切開する優性致死試験が実施されている。その結果、交配 1～4 週のいずれの群においても、投与群の優性致死率は対照群よりも有意に高かったとされている。（参照５９）

Machemer & Lorke（1975）の報告によれば、発情前期にあることを確認した雌マウスにサッカリンナトリウム（0、10,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、投与 4 時間後に無処置雄マウスと雌雄 2：1 で交配し、翌朝膣栓が確認されてから 14 日目に帝王切開する試験が実施されている。その結果、サッカリンナトリウムの投与に関連した優性致死の誘発は認められなかったとされている。（参照６０）

IARC73 における引用によれば、Lorke & Machemer（1975）は、マウスにサッカリンナトリウム（2,000 mg/kg 体重/日）を 10 週間混餌投与する優性致死試験を実施しており、陰性であったとしている。（参照５）

（サッカリン）

Machemer & Lorke（1973）の報告によれば、体重 25～30 g の NMRI マウス（各群雄 20 匹）について、サッカリン（0、5,000 mg/kg 体重/日）を 5 日間飲水投与し、投与最終日から雌 BOM マウス（合計 24 匹）と毎週雌雄 3：1 で 8 週間（精子形成の全ステージを包含）かけて交配し、妊娠した雌 BOM マウスを妊娠 14 日に帝王切開する優性致死試験が実施されている。その結果、着床後胚死亡率については、被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。着床前損失率については、交配 1～8 週のいずれの群ともに正常の範囲内であり、交配 3 週の対照群と投与群との間のみに統計学的有意差が見られたものの生物学的意義のない変化であるとされている。以上より Machemer & Lorke は、本試験においてサッカリンの投与に関連した優性致死の誘発は認められなかったとしている。（参照６１）

② 不純物

サッカリン類の不純物（**表１**（11 頁）参照）を被験物質とした遺伝毒性に関する試験成績として以下のような報告がある。

ａ．OTSA

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（微生物を用いる復帰突然変異試験）

SIAR においても引用されている Stoltz ら（1977）の報告によれば、OTSA（純度 99.9%超）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 1 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３０、３９）

SIAR においても引用されている Ashby ら（1978）の報告によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照３０、４０）

Poncelet ら（1979）の報告によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度：代謝活性化系（Arochlor 1254 又はフェノバルビタール投与ラット由来）存在下 1,000 mM、代謝活性化系非存在下 100 mM）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６２）

SIAR においても引用されている Eckhardt ら（1980）の報告によれば、OTSA（PTSA を 1%未満含有）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 18 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。一方、TA98 について、VB 培地をその他の最少培地（ZLM 培地：VB 培地よりもグルコース、クエン酸及び無機イオンの割合が少ない。）に替えたところ、代謝活性化系非存在下では陰性であったが、代謝活性化系存在下では 3.6 mg/plate 以上の投与群で陰性対照群の 2～3 倍の復帰突然変異誘発[10]が再現性をもって認められたとされている。（参照３０、４１）

SIAR においても引用されている Herbold（1981）の報告によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 18 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、別途 OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 18 mg/plate）が 2 種類の VB 培地（うち一方は Eckhardt ら（1980）が用いたものと同一バッチ）及び ZLM 培地を用いて実施されており、代謝活性化系（Eckhardt ら（1980）と同一条件）存在下で陰性であったとされている。Herbold は、本試験において Eckhardt ら（1980）の試験結果を再現することはできなかったとしている。さらに、サッカリン抽出濃縮物[11]（OTSA を 24～337ppm 含有）についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３０、４３）

Riggin ら（1983）の報告によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2 mg/plate）

[10] 代謝活性化系の調製時に NADPH 添加を省略すると、この復帰突然変異誘発作用は消失したとされている。
[11] サッカリン水溶液に塩酸を加えて pH を 5.3～5.5 としてジクロロメタン抽出を行い、水洗した後にジクロロメタン相を濃縮したものであるとされている。

が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

JETOC（1996）の報告によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６３）

SIAR においても引用されている厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、OTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３０、６４）

（ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験）

Kramers（1977）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に OTSA（5 mM）を 3 日間混餌投与又は単回腹部注入する伴性劣性致死試験が実施されており、陰性であったとされている。（参照４６）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に OTSA（PTSA を 1%未満含有）（0、2.5 mM）を 3 日間飲水投与する伴性劣性致死試験が実施されており、1 回目の交配で伴性劣性致死発生率の有意な増加が見られたとされている（参照４１）。しかしながら、2 回目及び 3 回目の交配では有意な増加は見られていない。

（遺伝子突然変異を指標とするその他の試験）

SIAR における引用によれば、Litton Bionetics Inc.（1978）は、OTSA についての酵母（*Saccharomyces cerevisiae* D4）を用いた遺伝子突然変異試験（最高用量 1 mg/plate）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。（参照３０）

SIAR においても引用されている Fahrig（1982）の報告によれば、妊娠 C57/BL6JHan×T 交雑マウス（対照群 39 匹、投与群 80～83 匹）に OTSA（0、1,000 mg/kg 体重）を妊娠 10 日に単回経口投与し、得られた児動物の色素細胞の劣勢ホモ遺伝子の形質（茶色又は灰色がかったスポット）又は色素細胞死（白色又は灰白色のスポット）の出現頻度を見るマウススポット試験が実施されている。その結果、対照群でのスポットの出現頻度は 0/182 匹であったのに対し、投与群でのスポットの出現頻度は 3 回繰り返された試験でそれぞれ 1/183 匹、4/285 匹及び 1/171 匹と、1 回のみ有意な増加が見られたとされている。Fahrig は、このことをもって OTSA の変異原性の有無について明確な分類を行うことは

不可能であるとしている。（参照３０、４８）

SIAR においても引用されている Suzuki & Suzuki（1988）の報告によれば、OTSA についての RSa を用いた Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験（最高濃度 1.8 mg/mL）が実施されており、遺伝子突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照３０、４９）

（ｂ）染色体異常を指標とする試験

（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）

SIAR においても引用されている Masubuchi ら（1978）の報告によれば、OTSA についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.4 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照３０、５５）

SIAR においても引用されている厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、OTSA についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（観察対象とした最高濃度：短時間処理 3 mg/mL、24 時間及び 48 時間連続処理 1.5 mg/mL[12]）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照３０、６５）

（げっ歯類を用いる小核試験）

SIAR においても引用されている Eckhardt ら（1980）の報告によれば、NMRI マウス（各群雌雄各 4 匹）に OTSA（PTSA を 1%未満含有）を懸濁液として 2 日間強制経口投与（胃内挿管）又は腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験（経口 0、1,026 mg/kg 体重/日、腹腔内 0、171、342、685、1,026 mg/kg 体重/日）が実施されており、いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。（参照３０、４１）

ｂ．PTSA

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（微生物を用いる復帰突然変異試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、PTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 18 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。一方、TA98 について、VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えたところ、代謝活性化系非存在下では陰性であったが、代謝活性化系存在下では 9.6 mg/plate 以上の投与群で陰性対照群の 2～3 倍の復帰突然変異誘発[13]が再現性をもって認められたとされている。（参照４１）

Poncelet ら（1980）の報告によれば、PTSA についての細菌（*S.*

[12] 24 時間連続処理及び 48 時間連続処理ともに 2.25 mg/mL 以上の濃度群は細胞毒性が認められたため観察対象とされていない。
[13] 代謝活性化系の調製時に NADPH 添加を省略すると、この復帰突然変異誘発作用は消失したとされている。

typhimurium TA98、TA100、TA1530、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.04 mol/plate）が実施されている。その結果、被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。（参照６６）

Herbold（1981）の報告によれば、PTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 18 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、別途 PTSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 14.4～18 mg/plate[14]）が、2 種類の VB 培地（うち一方は Eckhardt ら（1980）が用いたものと同一バッチのもの）及び ZLM 培地を用いて実施されており、代謝活性化系（Eckhardt ら（1980）と同一条件）存在下で陰性であったとされている。Herbold は、本試験において Eckhardt ら（1980）の試験結果を再現することはできなかったとしている。（参照４３）

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れば、PTSA（純度 99.9%）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６７）

（ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験）

Kramers（1977）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に PTSA（5 mM）を腹部注入する伴性劣性致死試験が実施されており、陰性であったとされている。（参照４６）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に PTSA（0、2.5 mM）を 3 日間飲水投与する伴性劣性致死試験が実施されており、1 回目の交配で伴性劣性致死発生率の有意な増加が見られたとされている（参照４１）。しかしながら、2 回目及び 3 回目の交配では有意な増加は見られていない。

（遺伝子突然変異を指標とするその他の試験）

Suzuki & Suzuki（1988）の報告によれば、PTSA についての RSa を用いた Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験（最高濃度 1.8 mg/mL）が実施されており、突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照４９）

[14] 最高用量は VB 培地群で 14.4 mg/plate、ZLM 培地群で 18 mg/plate であったとされている。

（ｂ）染色体異常を指標とする試験

（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）

Masubuchi ら（1978）の報告によれば、PTSA についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.4 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照５５）

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れば、PTSA（純度 99.9%）についての CHL/IU を用いた染色体異常試験（観察対象とした最高濃度：短時間処理 1.7 mg/mL、連続処理 1.3 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６８）

（げっ歯類を用いる小核試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、NMRI マウス（各群雌雄各 4 匹）に PTSA を懸濁液として 2 日間強制経口投与（胃内挿管）又は腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験（経口 0、855 mg/kg 体重/日、腹腔内 0、428、855 mg/kg 体重/日）が実施されており、いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。（参照４１）

ｃ．OSBA

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（微生物を用いる復帰突然変異試験）

Ashby ら（1978）の報告によれば、OSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照４０）

Poncelet ら（1979）の報告によれば、OSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度：代謝活性化系（Arochlor 1254 投与ラット由来）存在下 1,000 mM、代謝活性化系（フェノバルビタール投与ラット由来）存在下及び代謝活性化系非存在下 100 mM）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６２）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、OSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 7.2 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。（参照４１）

Herbold（1981）の報告によれば、OSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突

然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４３）

Riggin ら（1983）の報告によれば、OSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

（ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に OSBA（0、250 mM）を 3 日間飲水投与する伴性劣性致死試験が実施されており、伴性劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。（参照４１）

（遺伝子突然変異を指標とするその他の試験）

Suzuki & Suzuki（1988）の報告によれば、OSBA についての RSa を用いた Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験（最高濃度 0.9 mg/mL）が実施されており、突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照４９）

（ｂ）染色体異常を指標とする試験

（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）

Masubuchi ら（1978）の報告によれば、OSBA についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.4 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照５５）

（げっ歯類を用いる小核試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、NMRI マウス（各群雌雄各 4 匹）に OSBA を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）又は腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験（経口 0、1,000 mg/kg 体重/日、腹腔内 0、400、1,000 mg/kg 体重/日）が実施されており、いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。（参照４１）

ｄ．PSBA

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（微生物を用いる復帰突然変異試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、PSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 3.6 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。（参照４１）

Poncelet ら（1980）の報告によれば、PSBA についての細菌（*S.*

typhimurium TA98、TA100、 TA1530、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.04 mol/plate）が実施されている。その結果、被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。（参照６６）

Herbold（1981）の報告によれば、PSBA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４３）

（ショウジョウバエを用いる遺伝子突然変異試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、ショウジョウバエ（*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄）に PSBA（0、500 mM）を 3 日間飲水投与する伴性劣性致死試験が実施されており、伴性劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。（参照４１）

（遺伝子突然変異を指標とするその他の試験）

Suzuki & Suzuki（1988）の報告によれば、PSBA についての RSa を用いた Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験（最高濃度 0.9 mg/mL）が実施されており、突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照４９）

（ｂ）染色体異常を指標とする試験

（げっ歯類を用いる小核試験）

Eckhardt ら（1980）の報告によれば、NMRI マウス（各群雌雄各 4 匹）に PSBA を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）又は腹腔内投与する *in vivo* 骨髄小核試験（経口 0、1,000 mg/kg 体重/日、腹腔内 0、400、1,000 mg/kg 体重/日）が実施されており、いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。（参照４１）

ｅ．CBSA 及び CBSA-NH_4

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

Poncelet ら（1979）の報告によれば、CBSA 又は CBSA-NH_4 についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度：代謝活性化系（Arochlor 1254 又はフェノバルビタール投与ラット由来）存在下 1,000 mM、代謝活性化系非存在下 100 mM）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６２）

Poncelet ら（1980）の報告によれば、*p*-CBSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、 TA1530、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.04 mol/plate）が実施されている。その結果、被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、

自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。（参照６６）

Herbold（1981）の報告によれば、*o*-CBSA 又は *p*-CBSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）では、いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４３）

Riggin ら（1983）の報告によれば、*o*-CBSA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

（ｂ）染色体異常を指標とする試験

Masubuchi ら（1978）の報告によれば、*o*-CBSA についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（最高濃度 0.4 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照５５）

ｆ．BIT

（ａ）DNA 損傷を指標とする試験

（微生物を用いる DNA 修復試験）

Zani ら（1991）の報告によれば、BIT についての細菌（*Bacillus subtilis* H17（*rec*$^+$）及び M45（*rec*$^-$））を用いた DNA 修復試験（胞子寒天法）（最高用量 1.2 mg/disk）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照６９）

Ozaki ら（2004）の報告によれば、BIT（純度 100%）についての細菌（*B. subtilis* H17（*rec*$^+$）及び M45（*rec*$^-$））を用いた DNA 修復試験（胞子寒天法）（最高用量 0.0060 mg/disk）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陽性であったとされている。（参照７０）

（*in vivo* UDS 試験）

SCCNFP（2004）の報告書によれば、BIT（BIT として 0、375、750 mg/kg 体重）を単回経口投与した Wistar ラットから投与 2 時間後又は 16 時間後に摘出した肝臓の細胞を用いる *in vivo* UDS 試験が実施されている。その結果、UDS の誘発は認められなかったとされている。（参照７１）

（コメット試験）

Ozaki ら（2004）の報告によれば、BIT（純度 100%）についての HL-60 を用いたコメット試験（最高濃度 0.0050 mg/mL）が実施されており、陽性であったとされている。（参照７０）

（ｂ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（微生物を用いる復帰突然変異試験）

Riggin ら（1983）の報告によれば、BIT についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（観察対象とした最高用量 0.01 mg/plate[15]）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

Zani ら（1991）の報告によれば、BIT についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照６９）

SCCNFP（2004）の報告書によれば、BIT（純度 99.02%）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101）を用いた復帰突然変異試験（OECD TG471）（最高用量 0.175～0.180 mg/plate）が実施されているが、被験物質の毒性のために低用量のみでの観察となっており、SCCNFP は本試験結果を評価に用いることはできないとしている。（参照７１）

（遺伝子突然変異を指標とするその他の試験）

SCCNFP（2004）の報告書によれば、BIT（純度 99.02%）についての CHO-K1 を用いた HGPRT 遺伝子座に係る前進突然変異試験（OECD TG476）（最高濃度 0.0052 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず遺伝子突然変異の誘発は認められなかったとされている。（参照７１）

（ｃ）染色体異常を指標とする試験

（ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験）

SCCNFP（2004）の報告書によれば、BIT（純度 99.02%）についての CHO-K1 を用いた染色体異常試験（OECD TG473）（最高濃度：代謝活性化系非存在下 0.0050 mg/mL、代謝活性化系存在下 0.0064 mg/mL）が実施されており、代謝活性化系非存在下の全濃度群及び代謝活性化系存在下の最高濃度群でのみ染色体異常の誘発が認められたとされている。（参照７１）

（げっ歯類を用いる小核試験）

SCCNFP（2004）の報告書によれば、MF1 マウスに BIT（BIT として 0、63.15、126.3、210.5 mg/kg 体重/日）を 2 日間強制経口投与（胃内挿管）する *in vivo* 骨髄小核試験（OECD TG474）が実施されており、小核多染性赤血球の有意な増加は認められなかったとされている。（参照７１）

ｇ．NMS

Riggin ら（1983）の報告によれば、NMS についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2 mg/plate）

[15] 0.1 mg/plate では細胞毒性が見られたとされている。

が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

ｈ．MA

（ａ）DNA 損傷を指標とする試験

（微生物を用いる DNA 修復試験）

FAS56 においても引用されている小田ら（1978）の報告によれば、MA についての細菌（*B. subtilis* H17（*rec*$^{+}$）及び M45（*rec*$^{-}$））を用いた DNA 修復試験（ストリーク法）（最高用量 0.023 mg/disk）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照７２、７３）

FAS56 においても引用されている兪（1985）の報告によれば、MA についての細菌（*B. subtilis* H17（*rec*$^{+}$）及び M45（*rec*$^{-}$））を用いた DNA 修復試験（胞子寒天法）（最高用量 0.02 mL/disk）が実施されており、代謝活性化系非存在下で弱い陽性であったとされている。（参照７２、７４）

（UDS 試験）

FAS56 においても引用されている Yoshimi ら（1988）の報告によれば、MA についてのラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験（最高濃度 1 mM）が実施されており、陰性であったとされている。（参照７２、７５）

（ｂ）遺伝子突然変異を指標とする試験

FAS56 においても引用されている Kasamaki ら（1982）の報告によれば、MA についての細菌（*S. typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.5 mg/palte）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照７２、７６）

Shimizu & Takemura（1983）の報告によれば、MA についての細菌（*S. typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 及び TA2637 並びに *E. coli* WP2 *uvrA* 及び WP2 *uvrA*/pKM）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。なお、代謝活性化系存在下の TA98 にノルハルマンを添加したところ復帰突然変異の誘発が認められたとされている。（参照７７）

Riggin ら（1983）の報告によれば、MA についての細菌（*S. typhimurium* TA98）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照１７）

兪（1985）の報告によれば、MA についての細菌（*E. coli* WP2 *uvrA*）

を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.0 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。（参照７４）

FAS56 においても引用されている Mortelmans ら（1986）の報告によれば、MA（純度 99%）についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）を用いた復帰突然変異試験（観察対象とされた最高用量 1.8 mg/plate[16]）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照４５、７２）

FAS56 においても引用されている藤田及び佐々木（1987）の報告によれば、MA についての細菌（*S. typhimurium* TA97 及び TA102）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 1 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照７２、７８）

（ｃ）染色体異常を指標とする試験

FAS56 においても引用されている Kasamaki ら（1982）の報告によれば、MA についての B241 を用いた染色体異常誘発性に係る試験（最高濃度 0.05 mM）が実施されており、染色体異常の増加が認められたとされている（参照７２、７６）。JECFA は、本試験について、染色体異常頻度を最大化させた非標準的な試験であることを指摘している（参照７２）。

ｉ．AS

（ａ）遺伝子突然変異を指標とする試験

（5-AS）

Radford ら（1985）の報告によれば、5-AS についての細菌（*S. typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照２０）

（6-AS）

Ashby ら（1978）の報告によれば、6-AS についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 2.5 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。（参照４０）

Radford ら（1985）の報告によれば、6-AS についての細菌（*S. typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照２０）

（7-AS を含む混合物）

[16] TA98、TA100 及び TA1535 並びに代謝活性化系（ラット肝由来 S9mix）非存在下の TA1537 については 1.8 mg/plate で細胞毒性が見られたため、観察対象は 1 mg/plate までとされている。

Radford ら（1985）の報告によれば、M 法でのサッカリンナトリウム製造時の不純物からサッカリン、OSBA、5-AS 及び 6-AS を除去し濃縮した物について、7-AS が含まれていることを確認した上で、細菌（*S. typhimurium* TA98 及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 10 mg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照２０）

ｊ．その他

Stoltz ら（1977）の報告によれば、M 法で製造されたサッカリンナトリウム（Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験に用いられたものと同一ロット品）水溶液の有機溶剤抽出物についての細菌（*S. typhimurium* TA98、及び TA100）を用いた復帰突然変異試験（最高用量 0.3 mL/plate）が実施されており、代謝活性化系の存在下で陽性であったとされている。Stoltz らは、抽出に用いた有機溶剤のみの対照群及び一度有機溶剤抽出に供したサッカリンナトリウムの有機溶剤再抽出物群については陰性であり、様々な組成の有機溶剤群のいずれについても陽性であったとしている。また、Stoltz らは、その他のロットの M 法製サッカリンナトリウム及び様々なロットの RF 法製サッカリンナトリウムについて代謝活性化系存在下で TA98 を用いて試験を実施したところ、陰性のロットもあったとしている。（参照３９）

③ 遺伝毒性のまとめ

ａ．サッカリン類

サッカリン類に DNA 損傷誘発性が認められたとの報告はあるものの、生体内の生理学的な pH 条件下においては易溶性の陰イオンとして存在しており DNA への親和性は無視しうると考えられる。細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性であり、さらに、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験の結果も陰性であることから、遺伝子突然変異誘発性はない。サッカリンナトリウムについては *in vitro* 試験で弱い染色体異常誘発性が認められたが、*in vivo* 試験では陰性であった。サッカリンカルシウムについても *in vitro* で認められた染色体異常誘発性は、高濃度においてのみであり、既知見より弱いものと考えられる。したがって、いずれについても生体にとって特段問題となる染色体異常誘発性の証拠は得られていない。以上を総合的に判断すると、本委員会としては、サッカリン類には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考える。

ｂ．不純物

OTSA、PTSA、OSBA、PSBA、CBSA、CBSA-NH_4、BIT 及び MA に、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考える。また、NMS 及び AS 類については、微生物を用いた復帰突然変異試験のみが行われていて、いずれも陰性の結果であった。以上より総合的に判断すると、本委員会としては、サッカリン類の不純物（**表１**（11 頁）参照）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考える。

（２）急性毒性

① サッカリンナトリウム

サッカリンカルシウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績を確認することは出来なかった。サッカリンナトリウムを被験物質とした急性毒性に関する試験成績としては**表２**のような報告がある。

表２　急性毒性に関する試験成績概要（サッカリンナトリウム）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
経口	Wistar ラット	14,200	１０、７９
経口	Mongrel ラット	17,000	１０、７９
経口	マウス	17,500	１０、７９
経口	ハムスター　（雄） （雌）	7,400（8 日間投与） 8,700（8 日間投与）	１０
経口	ウサギ	5,000～8,000	１０

② 不純物

OTSA、PTSA、BIT 及び MA に関する試験成績として**表３**のような報告がある。

表３　急性毒性に関する試験成績概要（不純物）

不純物	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	参照
OTSA	経口	ラット　（雄） （雌）	2,000 超 1,000～2,000	８０
PTSA	経口	ラット　（雌雄）	2,000 超	８１
		ラット	2,330	８２
BIT	経口	ラット　（雄） （雌）	2,100[17] 1,050	７１における引用
MA	経口	ラット マウス モルモット	2,910 3,900 2,780	８３
		ラット モルモット	3,000 4,000	３１における引用
		ラット	5,825	７２における引用

（３）反復投与毒性及び発がん性

①　サッカリン類

サッカリン類を被験物質とした反復投与毒性及び発がん性に関する試験成績として以下のような報告がある。

なお、Clayson & Cooper（1970）のレビューによれば、膀胱の一部分を尿に触れないように外科的処置して既知の膀胱発がん物質を経口投与すると尿が触れない部分には腫瘍の発生がないこと等から、膀胱発がん物質又はその代謝物は血流ではなく尿路によって作用部位に運ばれるとの考え方が当時既にほぼ確立されている。（参照８４）

また、Chapman（1969）の報告によれば、体重 100～150 g の Long Evans ラット、Holtzman ラット及び F344 ラット（匹数不詳）に 2-AAF（0.05%）を１年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与開始 7 か月後以降生存した動物 153 匹のうち、剖検時に線虫 *Trichosomoides crassicauda* への感染がなかった 78 匹には膀胱腫瘍の発生は認められなかったが、感染が認められた 75 匹中 5 匹には膀胱腫瘍の発生が認められたとされている。肝臓、乳腺及び聴覚器での腫瘍発生率は *T. crassicauda* 感染の影響を受けなかったとされている。以上より Chapman は、*T. crassicauda* への感染がラットの膀胱腫瘍の誘発要因となる可能性を指摘している（参照８５）。以下の試験成績のいくつかにおいても、膀胱腫瘍の発生と寄生虫の有無との関係について検討がなされている。

ａ．ラット

（ａ）Fitzhugh ら（1951）のラット 2 年間試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Fitzhugh ら（1951）の報告によれば、21 日齢の Osborne-Mendel ラット（各群雌雄各 10 匹）にサッカリン（製法及び純度不詳）（0、1、5%）を最長 2 年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、5%投与群の雌雄で腹部リンパ肉腫が 7/18 匹（性別匹数不詳）に認められたとされている。膀胱についての病理組織学的検査は行われていない（参照５、１０、８６）。IARC ワーキンググループは、動物数が少ないことを含め、不適切な試験であると指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググ

[17] 被験物質の含量は 82.3%（ほかに水分 17.7%）とされている。

ループの指摘を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｂ）Taylor ら（1968）のラット 38 日間試験

FAS17 においても引用されている Taylor ら(1968)の報告によれば、体重 75～100 g のラット（週齢不詳）（各群雌雄各 14 匹）にサッカリンナトリウム（0、0.5% ; 0、約 400 mg/kg 体重/日）を 38 日間混餌投与し、39 日目にと殺して肝臓及び腎臓について剖検及び病理組織学的検査を行う試験が実施されている。その結果、対照群を含む各群 4 匹が試験中に死亡したとされている。一般状態については、対照群を含む全群に下痢が見られたが、各群間で行動に明らかな差は認められなかったとされている。体重については、投与群に摂餌量の低下を伴う顕著な増加抑制が見られたが、摂餌効率については対照群との差は認められず、これについて Taylor らは忌避によるものと推定している。剖検及び病理組織学的検査においては、投与群の肝臓及び腎臓に炎症性及び水腫性の病変（程度不詳）が見られたとされている。これについて Taylor らは、下痢及び脱水による物理的影響か、当該ラット固有の疾患に関連したものではないかと推定している。JECFA は、本試験成績について、肝臓及び腎臓の病変の程度が報告されていないことを指摘している（参照１０、７９）。本委員会としては、病理組織学的検査の詳細な結果が確認できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｃ）Lessel（1971）のラット 2 年間試験

IARC73 においても引用されている Lessel（1971）の報告によれば、Boots-Wistar ラット（週齢不詳）（各群雌雄各 20 匹）に RF 法で製造されたサッカリン（純度不詳）（0、0.005、0.05、0.5、5%）を 2 年間混餌投与する試験が実施されている。その結果、体重については、5%投与群の雌雄で投与開始後 6 か月間の増加抑制が認められ、本試験では摂餌量の記録が行われていないものの、Lessel は 5%投与群の摂餌量は他の投与群よりも明らかに多かったとしている。投与開始 18 か月後の時点で対照群の雄 15 匹及び雌 14 匹、5%投与群の雌雄各 10 匹が生存しており、剖検のみで腫瘍発生率を見たところ、被験物質の投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかったとされている。なお、膀胱に寄生虫は認められなかったとされている（参照５、８７）。病理組織学的検査については、剖検で異常が見られた 5 匹のみでの実施にとどまっている。本委員会としては、本試験条件下においてサッカリンの投与に起因する発がん性は認められなかったと判断した。

（ｄ）Schmähl（1973）のラット生涯投与発がん性試験

IARC73 においても引用されている Schmähl（1973）の報告によれば、70～90 日齢の SD ラット（各群雌雄各 52 匹）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳）（0、0.2、0.5% ; 0、83、210 mg/kg 体重/日）を生涯にわたって混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率、体重、血液学的検査、血圧及び組織学的検査（膀胱及び心臓）において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。悪性腫瘍の発生率については、雌雄で差がなく、雌雄合わせて

対照群で 13/98 匹、0.2%投与群で 11/94 匹、0.5%投与群で 16/93 匹と対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。また、悪性腫瘍の発生までに要した期間についても、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いる。最も多く見られた悪性腫瘍は細網肉腫、悪性血管内皮腫及びリンパ肉腫であったが、いずれの発生率についても対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。なお、膀胱腫瘍の発生は対照群を含む全群で認められておらず、膀胱に寄生虫（*Strongyloides* 属及び *Capillaria* 属）の感染の痕跡が認められた動物は全体の 16%であったとされている（参照５、８８）。本委員会としては、Schmähl の結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンナトリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

（ｅ）Ulland ら（1973）のラット 18 か月間試験

IARC73 においても引用されている Ulland ら（1973）の報告によれば、SD ラット（週齢及び各群匹数不詳）にサッカリン（製法、純度及び用量不詳）を 18 か月間投与（投与経路不詳）し、投与終了後 6 か月間の観察を行う試験が実施されている。その結果、対照群及び投与群ともに良性腫瘍の発生率の高値が見られ、発生部位は主に下垂体及び乳腺であったとされているが、腫瘍の種類及びその他の病理組織学的検査結果の詳細は報告されていない（参照５、８９）。IARC ワーキンググループは、不適切な試験であると指摘している（参照５）。本委員会としては、本試験の結果に関してデータの確認ができないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｆ）Tisdel ら（1974）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Tisdel ら（1974）の報告によれば、離乳 SD ラット（F_0）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳[18]）（0、0.05、0.5、5% ; 0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日(2)）を混餌投与（飼料：Purina Lab Chow）し、その後交配し、雌については妊娠及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物（F_1）（各群雌雄各 20 匹）には離乳後最長 100 週間 F_0 と同様の投与を行い、F_1 における腫瘍発生等を観察する試験が実施されている。その結果、体重については、F_1 の 5%投与群で投与 9 週に F_0 と同様の増加抑制が見られたが、投与 13 週までには他の群と同様になったとされている。剖検においては、F_1 の 0.05%以上の投与群の雄で腎炎/腎症の発生率の高値が認められたとされている。病理組織学的検査においては、非腫瘍性病変として、5%投与群の雄で糸球体萎縮の発生率の増加が認められている。腫瘍性病変としては、甲状腺腺腫が F_1 雌の 0.05%投与群で 1 匹、0.5%投与群で 1 匹、5%投与群で 2 匹に、子宮扁平上皮癌が F_1 雌の 0.05%投与群で 1 匹、0.5%投与群で 2 匹、5%投与群で 2 匹に見られたとされている。膀胱移行上皮癌は F_1 雄の 5%投与群 7 匹のみに認められ、さらに、F_1 雄の 0.5%投与群 1 匹に、多数の核分裂を伴うことから前がん病

[18] FAS17 における引用によれば、Stavric ら（1973）は、Tisdel ら（1974）が用いた被験物質は OTSA を最大 4,660ppm 含有していたとしている。

変と考えられる膀胱移行上皮過形成が認められたとされている。なお、膀胱の寄生虫の有無については報告されていない。そのほか、生存率、一般状態、摂餌量及び血液学的検査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いる（参照５、１０、９０）。本委員会としては、$F_1$5%投与群雄の検索動物数は少ないが、統計学的に有意な 7/15 匹に膀胱腫瘍が認められていることから、膀胱腫瘍は雄ラットのみに誘発されるとの Tisdel らの結論を適切と判断した。一方、雌の投与群に見られた子宮の扁平上皮癌については、その発生頻度が統計学的に有意ではないので、サッカリンナトリウムの投与との関連性はないものと判断した。

（ｇ）Munro ら（1975）のラット 26 か月間試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Munro ら（1975）の報告によれば、体重 50～60 g の離乳 SD ラット（各群雌雄各 60 匹）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳）（0、90、270、810、2,430 mg/kg 体重/日（サッカリンとして））を 26 か月間混餌投与（飼料:カゼインを 20%含有する配合飼料）する試験が実施されている。その結果、死亡率については、雄では投与開始 18 か月後の時点で対照群、270 mg/kg 体重/日投与群及び 810 mg/kg 体重/日投与群ともに 40/60 匹を上回る動物が生存していたのに対し、2,430 mg/kg 体重/日投与群では 30/60 匹前後の生存にとどまり、Munro らは、用量に関連した死亡率の増加が認められたとしている。一方、雌ではそのような増加は認められなかったとされている。体重については、2,430 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与 10 週前後から下記の軽度の下痢に一部関連したと思われる、摂餌量低下を伴わない増加抑制が認められたとされている。一般状態については、2,430 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腸炎の病理所見を伴わない軽度の下痢がほぼ全投与期間にわたって見られたとされている。この下痢について Munro らは、被験物質の投与に関連したものであり、体重増加抑制に一部関連していたと推定している。剖検及び病理組織学的検査においては、90 mg/kg 体重/日投与群の雄 1/51 匹及び雌 1/56 匹、810 mg/kg 体重/日投与群の雄 2/52 匹に膀胱移行上皮乳頭腫の発生が見られたが、当該腫瘍に侵襲性及びその他の悪性腫瘍の特徴は認められなかったとされている。また、リンパ腫/白血病の発生が対照群及び各投与群の雄 2/57 匹、2/51 匹、5/54 匹、2/52 匹及び 7/54 匹に見られたとされている。これについて Munro らは被験物質の投与に関連したものではないとしている。さらに、対照群を含む各群に散見された、尿道を通過しうる微細な膀胱結石については、被験物質の用量に関連したものではなく、膀胱移行上皮乳頭腫の発生との関連性も認められなかったとされている。尿及び膀胱から *T. crassicauda* は見いだされなかったとされている。そのほか、血液学的検査及び尿検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている（参照５、１０、９１）。本委員会としては、Munro らの結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンナトリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。

（ｈ）Furuya ら（1975）のラット 28 か月間試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Furuya ら（1975）の報告によれば、Wistar ラット（週齢不詳）（各群雄 54～56 匹）にサッカリンナトリウム（製法及び純度不詳）（0、2,500 mg/kg 体重/日）を最長 28 か月間混餌投与する試験が実施されている。その結果、死亡率の増加は認められなかったが、投与群に有意な体重増加抑制が認められたとされている。膀胱腫瘍の発生は対照群及び投与群のいずれにおいても認められなかったとされている（参照５、１０、９２）。IARC ワーキンググループは、試験成績の報告が不十分であることを指摘している（参照５）。本委員会としては、詳細なデータの確認ができないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｉ）Kennedy ら（1976）のラット 13 週間試験

FAS17 においても引用されている Kennedy ら（1976）の報告によれば、離乳 SD ラット（各群雌雄各 10 匹）について、対照群のほか、**表４**のような混餌投与群を設定し、13 週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、⑥群の雄 1 匹が投与 2 週に死亡したが、これは呼吸器感染によるものと推定されている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓及び脳）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる（参照１０、９３）。本委員会としては、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 2%と評価した。

表４　Kennedy ら（1976）の試験における群設定

群	用量
①	サッカリンナトリウム 2%
②	OSBA 2%
③	σCBSA-NH_4 2%
④	サッカリンナトリウム 0.01%＋OSBA 0.045%＋σCBSA-NH_4 0.045%
⑤	サッカリンナトリウム 0.05%＋OSBA 0.225%＋σCBSA-NH_4 0.225%
⑥	サッカリンナトリウム 0.2%＋OSBA 0.9%＋σCBSA-NH_4 0.9%

（ｊ）Homburger（1978）のラット 2 年間試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Homburger（1978）の報告によれば、約 8 週齢の SD ラット（各群雄 25 匹）について、対照群のほか、モンサント社製サッカリンナトリウム（OTSA を 345ppm 含有）及びメルク社製サッカリンナトリウム（不純物含量不詳）からそれぞれ実験室で製造したサッカリン（1、5%）を混餌投与する群を設定し、2 年間の投与を行う試験が実施されている。なお、投与開始 6 か月以内に死亡した動物については放棄したとされている。その結果、剖検において異常が見られた組織・器官のすべて及び各群 12 匹以上の組織・器官について行った病理組織学的検査において、膀胱、下垂体、乳腺及び皮下組織において腫瘍の発生が見られたが、それらの発生率は対照群を含む各群間で同様であったとされている。各サッカリン投与群で膀胱腫瘍の発生が見られた動物数については、第一の試験における 1%投与群で乳頭腫 1 匹、5%投与群で組織学的異型度の低い非侵襲性移行

上皮癌 1 匹、第二の試験における 1%投与群で移行上皮癌 1 匹、5%投与群で 0 匹であったとされている（参照５、１０、９４）。IARC ワーキンググループは、試験成績の報告が不十分であることを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、本文と表で記載内容が一致しておらず、毒性試験報告としては不適切であることから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｋ）Anderson（1979）のラット 4 週間試験

IARC73 及び FAS17 における引用によれば、Anderson（1979）は、離乳雄 SD ラットにサッカリンナトリウム（0、1、3、5、7.5%）を 4 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、尿 pH の低下、尿量及び糞便中水分含量の増加、糞便中へのナトリウム及びカリウムの排泄量の増加並びに尿中へのカルシウム、マグネシウム及びリン酸の排泄量の増加が見られたとしている。また、5%以上の投与群に一過性の下痢が見られ、用量相関性の尿中アンモニア及び糞便臭の減少が見られたとされている（参照５、１０）。本委員会としては、病理組織学的データ等を確認することができないことから、本試験における NOAEL を評価することはできないと判断した。

（ｌ）Chowaniec & Hicks（1979）のラット 2 年間試験

IARC73 においても引用されている Chowaniec & Hicks（1979）の報告によれば、8 週齢の Wistar ラットについて、対照群（雄 55 匹、雌 50 匹）のほか、RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（OTSA を 698ppm 含有）を飲水投与（雄 75 匹、雌 50 匹；2,000 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム（0、0.5%（当初 4 週間のみ 1%））又は混餌投与（飼料：Standard 41B Laboratory Rat Diet）（雌雄各 75 匹；4,000 mg/kg 体重/日）する群を設定し、2 年間の投与を行う試験が実施されている。その結果、体重については、サッカリンナトリウム 2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群及び 4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群に顕著な増加抑制が認められ、飲水量については、飲水投与群で減少し、混餌投与群では増加したとされている。尿検査においては、2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群の雄で、尿 pH が投与 27 週までに 7.0 を超過（数匹で 8.5～9.0 に達した。）し、うち 3 匹で顕著な結晶尿が見られたが、塩化アンモニウム併用群では認められなかったとされている。4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群雄を含めその他の群では尿 pH が 6.0～6.5 であったとされている。投与開始 85 週後以降の全投与群の雌雄で尿路移行上皮過形成（軽度）の発生率[19]の増加が見られ、4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群の雌雄では膀胱（11/90 匹[19]）及び腎臓（22/90 匹[19]）のいずれにおいても有意な増加（$p<0.05$）が認められたが、2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群の雌雄では腎臓（19/101 匹[19]）においてのみ有意な増加（$p<0.05$）が認められたとされている。病理組織学的検査では、全投与群の雌雄で腎の直尿細管における血管拡張の発生率の増加が認められたとされている。過形成発生と結晶尿との間に一貫性のある相関性は見出されなかっ

[19] 投与 85 週の時点での生存動物数を分母として算出されている。

たとされている。一方、腫瘍性病変としては、投与開始 85 週後以降に、2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群の雄の尿管（1/64 匹[19]）及び雌の腎盂（1/37 匹[19]）並びに 4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群の雄の膀胱（3/49 匹[19]）に腫瘍の発生が認められ、その膀胱腫瘍が見られた 3 匹には何らかの鉱質沈着が随伴して認められたとされているが、いずれについても有意な増加は認められていない。なお、膀胱に寄生虫は認められなかったとされている。そのほか、乳腺、子宮、脾臓、精巣、皮膚及び皮下組織の腫瘍並びにリンパ腫及び白血病が投与群に散見されたが、発生率の有意な増加が認められたものはなかったとされている（参照５、９５）。IARC ワーキンググループは、対照群によく見られるリンパ腫及び白血病が見られていないこと及び病理組織学的検査が不十分であることを指摘している（参照５）。本委員会としては、腎臓内に微小結石が雄の対照群で 2/52 匹、2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群で 30/71 匹、4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群で 16/70 匹に見られているにもかかわらず、組織学的検査では膀胱上皮の増殖性病変発生頻度に用量相関性が認められていないという Chowaniec & Hicks の報告内容を是認することはできなかった。IARC ワーキンググループも指摘しているように、病理組織学的検査が不十分であるとみなさざるを得ないと判断した。したがって、本委員会としては、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｍ）Taylor ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Taylor ら（1980）の報告によれば、離乳 SD ラット（F_0）（各群雄 10 匹、雌 20 匹）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳、OTSA を約 350ppm 含有）（0[20]、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5% ; 0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）を交配（約 10 週齢時）、妊娠及び出産を経て児動物の離乳まで混餌投与（飼料不詳）した後にと殺し、得られた児動物（F_1）（各群雌雄各 48 匹）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 F_0 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[21]で全生存動物をと殺する試験が実施されている。その結果、生存率、血液学的検査及び器官重量については被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。体重については、F_1 の 5.0%以上の投与群の雌雄の離乳時に低値が見られ、その後も F_1 の 7.5%投与群の雄に増加抑制が認められたが、その摂餌効率に影響は認められなかったとされている。非腫瘍性病変として慢性肺疾患、慢性腎炎、腎杯ポリープ症等が各群に見られたが、これらについて Taylor らは、加齢ラットに見られる典型的なものであり、被験物質の投与に関連したものではないとしている。F_1 の 7.5%投与群の雌で膀胱ドーム/中部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、雄でも統計学的に有意ではないが増加傾向が見られたとされている。これについて Taylor らは、関連性は明らかでないが加齢に伴って発生率が顕著に増加していること、形態学的には前がん病変ではないことを指摘している。

[20] 基礎飼料に、サッカリンナトリウム 5%相当量のナトリウムを炭酸ナトリウムとして添加したものとされている。
[21] 離乳の約 28 か月後であったとされている。

F_1の雄の膀胱腫瘍発生率[22]は、対照群で 1/29 匹（3%）、5.0%投与群で 1/21 匹（5%）、7.5%投与群で 7/23 匹（30%）[23]と、7.5%投与群で対照群よりも有意に増加したとされている。また、5.0%以下の投与群では癌の発生は認められなかったとされている。一方、F_1雌の膀胱腫瘍発生率は、対照群で 0/24 匹、5.0%投与群で 0/28 匹、7.5%投与群で 2/31 匹（移行上皮ポリープ及び移行上皮癌各 1 匹）（6%）と有意な増加は認められなかったとされている。投与開始後 18 か月間以上生存した動物の膀胱に寄生虫及び結石は見られず、中間と殺又は切迫殺され、結石が見られた動物の膀胱に過形成又は腫瘍の発生は認められなかったことから、Taylor らは、*T. crassicauda* 及び結石は本試験における膀胱腫瘍の発生に寄与しなかったとしている（参照５、１０、９６）。IARC ワーキンググループは、7.5%投与群雄での膀胱移行上皮限局性過形成の発生率の増加に有意差が認められなかったのは、おそらく対照群雄での発生率が高かったためであろうと指摘している（参照５）。本委員会としては、雌の 7.5%投与群で増加している膀胱の単純過形成は前がん病変ではないとの Taylor らの見解を是認し、また、同群の 1 匹に発現している膀胱移行上皮癌の発現頻度は統計学的に有意ではないことから、雌における膀胱増殖性病変誘発とサッカリンナトリウムの投与との関連性は否定できると判断した。

（ｎ）Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Arnold ら（1980）の報告によれば、32 日齢の SD ラット（F_0）（各群雌雄各 50 匹）に M 法で製造されたサッカリンナトリウム（水溶性不純物を 40～50ppm、OTSA を 0.05ppm 未満含有）（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与（飼料 : Master Laboratory Cubes）し、投与開始 90 日後に各群内で雌雄を 1 : 1 で 1 週間交配し、妊娠、出産及び哺育を経て 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（F_1）（各群雌雄各 49～50 匹）についても、生後 21 日に離乳後、F_0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いる。その結果、一般状態については、F_0及び F_1 ともに 5%投与群で水分に富んだ糞便が観察されている。体重については、F_0及び F_1の 5%投与群の雌雄で被験物質の投与に関連した増加抑制が認められたとされている。また、20 か月齢となった F_1の対照群及び 5%投与群（各群のうち雌雄各 10 匹）について 24 時間摂水量及び 24 時間尿を検査した結果、5%投与群の雌雄ともに、摂水量及び尿量が 1.5～2 倍に増加し、尿中へのナトリウム及びリンの排泄量が有意に増加し、尿浸透圧は低下したとされている。尿 pH については雌の対照群と 5%投与群との間で有意差は認められなかったとされている。5%投与群の雄ではカルシウムの排泄量の有意な増加も認められたとされている。尿中のクレアチニン、塩素及びカリウムについては雌雄ともに変化が認められなかったとされている。F_0及び F_1の 5%投与群の高齢動物（特に雄）の尿については、

[22] 投与開始 18 か月後の時点で生存していて病理組織学的検査を受けた動物の数を分母として腫瘍発生率が算出されている。
[23] 膀胱腫瘍 7 匹の内訳は、膀胱移行上皮癌 4 匹、移行上皮乳頭腫 2 匹及び移行上皮ポリープ 1 匹であったとされている。

ミルク状に濁った外観を呈し、羊毛状の沈渣（酢酸で溶解したためリン酸塩であると推定されている。）が認められたとされている。そのほか、生存率及び血液学的検査において、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ている。肉眼的観察では腎臓及び膀胱に結石が散見されたが、フィルターを用いた尿ろ過物の観察では全群に結石が認められ、結石の構成成分についても被験物質の投与に関連した一定の傾向は認められなかったとされている。全動物について実施された病理組織学的検査においては、膀胱における腫瘍性病変として、F_0の雄では、良性腫瘍（膀胱移行上皮乳頭腫）が対照群で 1/36 匹に対し 5%投与群で 4/38 匹、悪性腫瘍（膀胱移行上皮癌）が対照群で 0/36 匹に対し 5%投与群で 3/38 匹に認められ、その良性腫瘍と悪性腫瘍を合算した発生率は対照群よりも有意に高かったとされている（$p<0.03$）[24]。なお、F_0の雌には膀胱の良性腫瘍及び悪性腫瘍のいずれの発生も認められなかったとされている。また、F_1の雄では、良性腫瘍（膀胱移行上皮乳頭腫）が対照群で 0/42 匹に対し 5%投与群で 4/45 匹、悪性腫瘍（膀胱移行上皮癌）が対照群で 0/42 匹に対し 5%投与群で 8/45 匹に認められ、悪性腫瘍発生率及び全腫瘍発生率はともに対照群よりも有意に高かったとされている（$p<0.002$ 及び $p<0.01$）。雌では良性腫瘍の発生は見られなかったが、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 匹に認められたとされている[25]。膀胱移行上皮の過形成の発生頻度については、雌の対照群と 5%投与群との間で有意な差はなかったとされている。F_0でも被験物質の投与に関連した膀胱癌の発生が認められたことについて、Arnold らは、(i) 投与開始時期（32 日齢）が早い（他の試験では 6 週齢以降）こと、(ii) 投与期間が長く（30～32 か月間）、かつ、生存率が良好であったこと等によるものではないかと考察している。なお、本試験において、膀胱に結石が散見されたが、被験物質の投与及び腫瘍発生との関連は認められず、用いられたラットの膀胱に線虫の寄生は認められなかったとされている（参照５、１０、９７）。本委員会としては、F_1の 5%投与群の雌に認められた膀胱移行上皮癌は、その発生頻度に有意差がないこと及びその前がん病変の発生頻度についても有意な増加は見られなかったことから、偶発的なものであり、サッカリンナトリウムの投与に起因するものではないと判断した。

（ｏ）Schmähl & Habs（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 においても引用されている Schmähl & Habs（1980）の報告によれば、SD ラット（週齢不詳）（F_0）（各群雌 5～7 匹）にサッカリン（化学形不詳）（OTSA を 10ppm 未満含有）（0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重）を妊娠 14 日、17 日及び 20 日に前夜絶飲食させた上で強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物（F_1）を生涯観察した後に剖検（全組織・器官）及び病理組織学的検査（膀胱及び剖検で異常が見られた組織・器官のみ）を行う試験が実施されている。その結果、F_0

[24] F_0については、最初に腫瘍が観察された投与開始 87 週後の時点での生存動物数（雄は対照群 36 匹及び投与群 38 匹、雌は対照群 38 匹及び投与群 40 匹）を分母として腫瘍発生率が算出されている。
[25] F_1については、最初に腫瘍が観察された投与開始 67 週後の時点での生存動物数（雄は対照群 42 匹及び投与群 45 匹、雌は対照群 45 匹及び投与群 49 匹）を分母として腫瘍発生率が算出されている。

母動物に毒性影響は認められなかったとされている。F_1児動物の生後 4 日間死亡率は、対照群で 0/59 匹、200 mg/kg 体重/日投与群で 5/61 匹、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 4/62 匹であったのに対し、5,000 mg/kg 体重/日で 9/69 匹と増加が認められ、これについて Schmähl & Habs は被験物質の投与に関連した影響であるとしている。F_1の投与群の生存期間は被験物質の用量に応じて延長する傾向が見られたが、対照群を含む各群間で生存期間に有意な差は認められなかったとされている。F_1の投与群に見られた腫瘍については、対照群でも見られていたもの又は当該動物種で通常見られるものであり、被験物質の投与に関連した発生率の増加及び種類の差異は認められなかったとされている。特に、膀胱癌の発生は認められなかったとされている。IARC ワーキンググループは、試験成績の報告が不十分であることを指摘している（参照５、９８）。本委員会としては、病理組織学的検査データ等についての報告が不十分であることから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｐ）Hooson ら（1980）のラット二段階膀胱発がん試験

IARC73 においても引用されている Hooson ら（1980）の報告によれば、離乳 Wistar ラット（対照群雌 63 匹、各投与群雌 50 匹）について、**表５**の①～⑦群を設定し、MNU（0、最大 1.5mg）を飽和水溶液 0.15 mL として尿道カテーテルにより単回膀胱内滴下するイニシエーション段階の処置の 2 週後から 2 年間のプロモーション段階の投与を飲水により行う試験Ⅰが実施されている。また、試験Ⅰの開始 6 か月後に、離乳 Wistar ラット（各群雌 50 匹）について、**表５**の⑧～⑩群を設定し、MNU（0、最大 1.5mg）を①～⑦群と同様に処置した 8 日後から 2 年間のプロモーション段階の投与を混餌により行う試験Ⅱが実施されている。その結果、⑧群（MNU 無処置サッカリン投与群）の全腫瘍発生率は⑥群（対照群）と同様であったとされている。膀胱腫瘍の発生は認められず、⑧群の 1/49 匹に限局性の膀胱移行上皮過形成（中等度）が認められたとされているが、その統計学的有意性については報告されていない。MNU 処置により膀胱に増殖性病変が発生したが、②群（MNU 処置 M 法製サッカリン投与群）及び④群（MNU 処置 RF 法製サッカリン投与群）のいずれにおいても①群（MNU 処置対照群）と比較して膀胱癌の発生率の増加は認められなかったことから、RF 法製サッカリン及び M 法製サッカリンのいずれについても本試験において膀胱発がんプロモーション作用は認められなかったとされている。なお、本試験においてはサッカリンの投与による尿 pH の上昇並びに尿中の結石及び結晶の生成は認められず、膀胱に寄生虫は認められなかったとされている。（参照５、９９）。IARC ワーキンググループは、動物が離乳後数週間は通常飼料を与えられた後に本試験に供されたことを指摘している（参照５）。本委員会としては、本試験条件下においてサッカリンに膀胱発がんプロモーション作用は認められなかったと判断した。

表５　Hooson ら（1980）のラット二段階膀胱発がん試験における群設定

群	イニシエーション段階	プロモーション段階（2 年間）
①	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	対照
②	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	M 法製サッカリン 2,830 mg/kg 体重/日飲水投与
③	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	OTSA 0.13 mg/kg 体重/日飲水投与
④	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	RF 法製サッカリン 3,250 mg/kg 体重/日飲水投与
⑤	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	OTSA 70 mg/kg 体重/日飲水投与
⑥	無処置	対照
⑦	無処置	OTSA 70 mg/kg 体重/日飲水投与
⑧	無処置	M 法製サッカリン 1,740 mg/kg 体重/日混餌投与
⑨	MNU 最大 1.5 mg 単回処置	OTSA 70 mg/kg 体重/日混餌投与
⑩	無処置	OTSA 70 mg/kg 体重/日混餌投与

（ｑ）Nakanishi ら（1980）のラット 32/40 週間試験

IARC73 においても引用されている Nakanishi ら（1980）の報告によれば、10 週齢の F344 ラット（各群雄 30 匹、雌 31～32 匹）にサッカリンナトリウム（純度 99.5%超、OTSA 約 7ppm 含有）（0、0.04、0.2、1、5% ; 0、20、100、500、2,500 mg/kg 体重/日相当）を 32 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、膀胱移行上皮に単純過形成、乳頭状/結節状過形成及び乳頭腫は認められなかったとされている。また、別途 12 週齢の Wistar ラット（対照群雄 18 匹、投与群雄 32 匹）にサッカリンナトリウム（純度 99.5%超、OTSA 約 7ppm 含有）（0、5%）を 32 週間混餌投与する試験Ⅰ及び 8 週齢の Wistar ラット（対照群雄 18 匹、投与群雄 24 匹）に同じ被験物質（0、5%）を 40 週間混餌投与する試験Ⅱが実施されている。その結果、対照群に過形成の発生は認められなかったが、試験Ⅰ及びⅡの 5%投与群でそれぞれ単純過形成が 10/26 匹及び 11/21 匹に、乳頭状過形成・乳頭腫が 5/26 匹及び 9/21 匹に認められたとされている。以上の F344 ラットを用いた試験結果と Wistar ラットを用いた試験結果との違いについて、Nakanishi らは感受性における系統差の存在を指摘している（参照５、１００、１０１）。本委員会としては、サッカリンナトリウムの膀胱に対する感受性が F344 ラットと Wistar ラットで異なるという Nakanishi らの結論は適切であると判断した。

（ｒ）Fukushima & Cohen（1980）のラット最長 18 週間経時試験

IARC73 における引用によれば、Fukushima & Cohen（1980）は、6 週齢の雄 F344 ラットにサッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与し、投与開始 1、3、5、7、9、12、15 又は 18 週後に 3 匹ずつをと殺する経時試験を実施している。その結果、膀胱移行上皮において、投与開始 3 週後には空胞変性が、投与開始 5 週後には単純過形成が認められ、投与開始 9 週後までには有糸分裂像、過形成巣及び多形性微絨毛を伴い、過形成の程度が増大したとしている。[^{3}H]チミジン標識率は投与群で常時増加しており、対照群の 5～8 倍に達したとしている（参照５）。本委員会としては、報告された種々の変化はサッカリンナトリウムの投与に起因するものと判断した。

（ｓ）Murasaki & Cohen（1981）のラット 10 週間試験

IARC73 における引用によれば、Murasaki & Cohen（1981）は、5

週齢の F344 ラット（各群雄 3～4 匹）にサッカリンナトリウム（0.1、0.5、1、2.5、5%）を 10 週間混餌投与したところ、2.5%以上の投与群において[^{3}H]チミジン標識率、過形成並びに単一性及び多形性の微絨毛の用量相関性の増加が認められたとしている。IARC ワーキンググループは、動物数が少ないことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、動物数は少ないものの、過形成の発生が用量依存的であり、チミジン標識率増加の結果とも一致していることから、本試験における軽度の過形成の発生はサッカリンナトリウムの投与に起因するものと判断した。

（ｔ）Lawson & Hertzog（1981）のラット最長 50 週間試験

IARC73 における引用によれば、Lawson & Hertzog（1981）は、3 週齢の雄 SD ラットにサッカリンナトリウム（7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当）を最長 50 週間混餌投与しても、投与開始 1 週、15 週及び 50 週の時点での膀胱移行上皮における[^{3}H]チミジン標識率の増加は認められなかったとしている。（参照５）

（ｕ）Demers ら（1981）のラット 104 週間試験

IARC73 における引用によれば、Demers ら（1981）は、5 週齢の雄 F344 ラットについて、サッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与する群並びに投与 0 週又は 4 週に FANFT 又は L-トリプトファンを並行して処置する群を設定し、104 週間投与を行う試験を実施している。その結果、被験物質の投与に関連した摂水量の増加と、それに伴う尿量の増加及び下痢が認められたとしている。尿中ナトリウム濃度の変化及び結石の生成は認められなかったとしている。唯一認められた異常は、投与初期の 3 か月間に認められた尿 pH の上昇であったとしている（参照５）。本委員会としては、本試験において 5%投与群で認められた下痢はサッカリンナトリウムの投与に起因する変化と判断した。

（ｖ）West & Jackson（1981）のラット 16 週間試験

IARC73 における引用によれば、West & Jackson（1981）は、4 週齢の雄 SD ラットにサッカリンナトリウム（0、5%混餌 ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当、4%飲水 ; 2,000 mg/kg 体重/日相当）を 16 週間投与する試験を実施している。その結果、5%混餌投与群では摂餌量及び摂水量、尿量、結晶性尿中沈渣並びに尿路上皮過形成（軽度）の増加が認められたとしている。一方、4%飲水投与群では尿浸透圧の増加が認められたとしている（参照５）。本委員会としては、本試験において 5%投与群で認められた尿路上皮過形成をサッカリンナトリウムの投与に起因する変化と判断した。

（ｗ）Fukushima ら（1983）のラット最長 52 週間経時試験

IARC73 においても引用されている Fukushima ら（1983）の報告によれば、6 週齢の ACI ラット、Wistar ラット、F344 ラット又は SD ラット（対照群雄 40～45 匹、投与群雄 40～48 匹）にサッカリンナトリ

ウム（純度 99.5% : OTSA を 7ppm 含有）（0、5%）を混餌投与（飼料：対照群 Oriental MF、投与群 Oriental M）し、投与開始 12、24 又は 36 週後に各系統投与群 5 匹ずつを中間と殺し、ほかの生存動物については 52 週間の投与を終了した後にと殺する経時試験が実施されている。その結果、各系統投与群のいずれにおいても生存率に影響は見られなかったとされている。体重については、各系統投与群のいずれにおいても低値が認められたとされている。最終と殺群の病理組織学的検査においては、Wistar ラット、F344 ラット及び SD ラットの膀胱に病変は認められなかったとされている。一方 ACI ラットの膀胱については、対照群で単純過形成が 1/28 匹に見られたのに対し、投与群では単純過形成が 25/32 匹、乳頭状/結節状過形成が 20/32 匹、乳頭腫が 9/32 匹、癌が 3/32 匹に認められたとされている。なお ACI ラットについては、投与群の 1 匹に膀胱結石が見られ、対照群及び投与群ともに半数以上の動物の膀胱に *T. crassicauda* が見られたとされている。また、別途 6 週齢の F344 ラット（対照群雄 35 匹、投与群雄 50 匹）にサッカリンナトリウム（純度 99.5% : OTSA を 7ppm 含有）（0、5%）を混餌投与し、投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつを中間と殺し、ほかの生存動物については 52 週間の投与を終了した後にと殺する経時試験が実施されている。その結果、体重については増加抑制が認められたとされている。走査型電子顕微鏡も用いた病理組織学的検査においては、投与開始 12 週後以降に中間と殺した投与群の 1/5～2/5 匹の膀胱移行上皮に単純過形成及び乳頭状/結節状過形成が見られたとされている。投与開始 4、12 又は 20 週後に中間と殺した投与群の膀胱粘膜の[methyl-^{3}H]チミジン標識率を測定したところ、投与開始 20 週後に有意な増加が認められたとされている（参照５、１０２）。IARC ワーキンググループは、試験期間が短いことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認するが、4 つの系統のラットを用いた 52 週間の投与では系統差が発現するという Fukushima らの結論は適切であると判断した。

（ｘ）Murasaki & Cohen（1983）の膀胱移行上皮凍結潰瘍処置ラット 2 週間試験

IARC73 における引用によれば、Murasaki & Cohen（1983）は、凍結潰瘍処置された雄 F344 ラットの膀胱移行上皮については、その後のサッカリンナトリウム（0、5%）の 2 週間混餌投与期間中は、対照群及び投与群のいずれにおいても過形成及び微絨毛の形成の程度は同様であったが、凍結潰瘍処置 2～8 週後には投与群において[^{3}H]チミジン標識率が増加したとしている（参照５）。本委員会としては、本試験におけるサッカリンナトリウム 5%投与群における[^{3}H]チミジン標識率の増加は投与に起因する変化と判断したが、本試験成績については特殊な状況下で得られたものであることから評価に用いないこととした。

（ｙ）Renwick & Sims（1983）のラット 1 か月間試験

IARC73 における引用によれば、Renwick & Sims（1983）は、雄 SD ラット成獣にサッカリンナトリウム（0、7.5% ; 0、3,750 mg/kg 体重/

日相当）を 1 か月間混餌投与したところ、摂水量、合計尿量、排尿頻度及び平均尿量の増加が認められたとしている（参照 5）。本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（z）Schoenig ら（1985）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 においても引用されている Schoenig ら（1985）の報告によれば、約 6 週齢の SD ラット（F_0）（各群雄 52～250 匹、雌 104～500 匹[26]）に M 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度 99%超）（0、1.0、3.0、4.0、5.0、6.25、7.5% ; 0、500、1,500、2,000、2,500、3,125、3,750 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与（飼料：Purina Rodent Chow No.5001）し、投与開始 62 日後に各群内で雌雄を 2：1 で交配し、母動物には妊娠及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物（F_1）（各群雄 125～700 匹）には離乳後（28～38 日齢）からいずれかの群の生存率が 20%になるまで（約 29 か月間）F_0 と同様の投与（飼料については Purina Rodent Chow No.5002 に変更）を継続する試験が実施されている。加えて、(i) F_0 にその交配 4 日前から妊娠期間中サッカリンナトリウム（5.0%）を混餌投与し、出産後投与を中止して、哺育及び離乳を経た F_1（以下この項において「妊娠中投与群」という。）、(ii)哺育 1、2 及び 3 週目の F_0 にサッカリンナトリウムを 1.0、3.0 及び 5.0%混餌投与し、離乳後サッカリンナトリウムを 5.0%混餌投与された F_1（以下この項において「出生後投与群」という。）、(iii) F_0 に馬尿酸ナトリウム[27]を 5.0%混餌投与し、馬尿酸ナトリウムを離乳後に 5.0%、8 週齢以降には 3.0%[28]混餌投与された F_1（以下この項において「馬尿酸塩投与群」という。）が設定されている。

F_0 については、4 か月間投与が行われた結果、3.0%以上の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同腹生存胎児数の減少、5.0%以上の投与群の雌雄で水分を含んだ多量の糞便、摂水量及び尿量の増加並びに朝の新鮮尿 pH の低下が認められたとされている。生存率及び行動に被験物質の投与の影響は認められなかったとされている。F_0 の妊娠中投与群では、摂水量が低下したほかは 5.0%投与群と同様の変化が認められたが、F_0 の出生後投与群では何ら変化が認められなかったとされている。F_0 の馬尿酸塩投与群では雌雄ともに体重増加抑制が見られたが、サッカリンナトリウム投与群とは異なり摂餌量の低下を伴っていたとされている。また、F_0 の馬尿酸塩投与群で摂水量及び尿量の増加並びに朝の新鮮尿 pH の低下が認められたが、サッカリンナトリウム 5.0%以上の投与群よりも程度は小さかったとされている。F_0 の馬尿酸塩投与群でも同腹生存胎児数の減少が認められたほか、哺育中の死亡及び攻撃的行動の増加が認められたとされている。

離乳前の F_1（雄）については、5.0%以上の投与群に貧血が認められ、

[26] Schoenig ら（1985）は、子宮内暴露相付き発がん性試験 3 報（Tisdel ら（1974）、Taylor ら（1980）及び Arnold ら（1980））で雄ラット膀胱腫瘍の発生率増加が報告されていることから、雄ラット膀胱腫瘍発生機序、子宮内暴露相の意義等を確認するため、5.0%未満の投与群においては、既報の結果を勘案して、膀胱腫瘍発生率の統計学的に有意な増加を十分検出できるような数の動物を用いたとしている。

[27] サッカリンナトリウムと分子量及び体内動態が類似していることから選択したとされている。

[28] 5%混餌投与により新生児期及び離乳期に毒性が認められたため、3%混餌投与に減量されている。

F_1（雄）の馬尿酸塩投与群には奇形及び哺育中死亡率の高値が認められたとされている。離乳後の F_1（雄）については、3.0%以上の投与群に、下痢ではないが多量の又は軟らかい糞便が認められたとされている。F_1（雄）の 5.0%及び 7.5%投与群で生存率の高値が認められたとされている。体重については、F_1（雄）の全投与群（妊娠中投与群を除く。[29]）に哺育期間中の低値が認められたとされている。特に F_1（雄）の 3.0%以上の投与群での低値は、摂餌量の低下を伴わず、かつ、全投与期間にわたって継続していたことから、明らかに被験物質の投与に関連したものであるとされている。これについて Schoenig らは、哺育期間中に F_0 の 7.5%投与群の摂餌量が約 3 倍に増加して、最大 19 g/kg 体重/日に達したことが、離乳前の F_1（雄）の 5.0%以上の投与群の貧血や 7.5%投与群の低体重といった F_1（雄）の高用量群児動物の衰弱に関連していると考察している。摂水量については、F_1（雄）の 3.0%以上の投与群に摂水効率の増加を伴う高値が認められ、F_1（雄）の出生後投与群においても F_1（雄）の 5.0%投与群と同程度の高値が認められたとされている。尿検査においては、投与開始後 3 か月間に F_1（雄）の 3.0%以上の投与群及び出生後投与群で朝の新鮮尿 pH の低下が認められたが、投与開始 6 か月後以降にはそのような低下は見られなくなったとされている。また、F_1（雄）の 3.0%以上の投与群及び出生後投与群でほぼ全投与期間にわたって尿量の増加及び尿浸透圧の低下が認められたとされている。器官重量については、F_1（雄）の 3.0%以上の投与群及び出生後投与群に膀胱の絶対重量及び相対重量の増加[30]が認められたが、F_1（雄）の 1.0%投与群、妊娠中投与群及び馬尿酸塩投与群にはそのような変化は認められなかったとされている。これについて Schoenig らは、尿量の増加のほか、通常の光学顕微鏡による組織学的検査では把握できない平滑筋肥大との関連性を指摘している。剖検では、膀胱移行上皮以外の組織・器官に変化は認められなかったとされている。膀胱移行上皮においては、F_1（雄）の 3.0%以上の投与群で腫瘤が認められたが、F_1（雄）の馬尿酸塩投与群には認められなかったとされている。病理組織学的検査（F_1 のみ実施）において、非腫瘍性病変としては、対照群を含む各群に同様の発生率で膀胱炎が認められたほか、膀胱移行上皮の単純過形成発生の増加傾向が見られたとされている。しかしながら、「軽微」と分類されたものを除いた単純過形成の発生率（2.7%）は、本試験に用いた動物種対照群に通常見られる発生率の範囲内であったとされている。腫瘍性病変としては、原発性の膀胱移行上皮腫瘍に関して、F_1（雄）の 4.0%以上の投与群全体での良性腫瘍発生率、悪性腫瘍発生率及び全腫瘍発生率並びに F_1（雄）の 3.0%投与群での全腫瘍発生率に増加が認められたとされている。一方、F_1（雄）の 1.0%投与群での全腫瘍発生率[31]（5/658 匹；0.8%）は、対照群のそれ（0/324 匹；0%）と差がなく、当該試験施設での類似の試験における対照群発生率背景データ（0.8%）と

[29] 妊娠中投与群でも離乳後 10 週間一時的な体重の低値が見られたが、これについて Schoenig らは、離乳までは体重に影響は見られなかったことから、離乳時に F_1 投与動物の無作為選抜を行った際に比較的体重の低い動物が選ばれたためであると考察している。

[30] 乳頭状/結節状過形成又は腫瘍が見られた動物は比較の対象から除外されている。

[31] 膀胱腫瘍の発生が初めて認められた 15 か月齢時点での生存動物数を分母として腫瘍発生率が算出されている。

同等であったとされている。さらに、F_1（雄）の 1.0%投与群の 5 匹に認められた腫瘍は F_1（雄）の 3.0%以上の投与群に認められたものよりも実質的に小さかったこと等から、Schoenig らは、本試験における膀胱腫瘍の発生増加に係る NOEL を 1.0%混餌としている。なお、Schoenig らは、F_1（雄）の高用量群の生存期間は対照群よりも長く、投与群で腫瘍発生の認められた動物の生存期間は腫瘍発生の認められなかった動物のそれと同様であったことから、本試験においてサッカリンナトリウムの投与により発生した膀胱腫瘍は生命を脅かすようなものではないことを指摘している。また、膀胱での腫瘍発生率と鉱質沈着発生率との間に相関性は認められなかったが、膀胱腫瘍発生の有無と尿量の増加及び尿浸透圧の低下との間に相関性が認められたとされている。これについて Schoenig らは、膀胱腫瘍が発生した動物では、サッカリンナトリウムの吸収によって摂水量が増加して体内循環に多くの水が取り込まれ、上記のような生理学的変化が生じたと推定している。さらに、F_1（雄）の出生後投与群には膀胱移行上皮腫瘍発生率の増加が認められたのに対し、F_1（雄）の妊娠中投与群にはその増加が認められなかったことから、Schoenig らは、本試験において子宮内暴露相が膀胱移行上皮腫瘍の発生増加にほぼ関与しなかったと考察している。なお、続発性・転移膀胱移行上皮腫瘍の発生率は対照群を含む各群で同様であったとされている。被験物質の投与に関連した腎臓での過形成及び腫瘍の発生は認められなかったが、1.0%以上の投与群、出生後投与群及び馬尿酸塩投与群に腎臓鉱質沈着の増加が認められたとされている。他方、妊娠中投与群の腎臓鉱質沈着は対照群と同様であったとされている。Schoenig らは、馬尿酸塩投与群でサッカリンナトリウム投与群と同様の沈着が見られたことから、この腎臓鉱質沈着は尿中に多量の鉱質が排泄されたことに関連したものであると考察している。尿管及び尿道には、被験物質の投与に関連した病変は認められなかったとされている（参照５、１０３）。IARC ワーキンググループも、1.0%投与群で被験物質の投与に関連した影響はないことを指摘している。さらに、Squire（1985）が発現した膀胱腫瘍について再度鏡検した結果、有意な増加は 4.0%投与群以上であったことを根拠に、3.0%投与群で膀胱移行上皮癌の発生率に有意な増加がないこと（p=0.25）を指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、3.0%投与群での膀胱腫瘍発生率にも有意差は見られないことから、本試験における膀胱腫瘍発生に係る NOAEL を 3.0%と評価した。また、本委員会としては、3.0%以上の投与群の雌雄で認められた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を投与に起因する変化であると判断し、また、鉱質沈着は馬尿酸塩投与群でも認められたことからサッカリン特有の変化ではないとの Schoenig らの見解を是認し、本試験における腫瘍発生以外の毒性に係る NOAEL を 1.0%と評価した。

（ａ’）Schoenig & Anderson（1985）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 における引用によれば、Schoenig & Anderson（1985）は、二世代にわたる試験において、7 週齢の SD ラット（F_0）及びその児動物（F_1）にサッカリンナトリウム（0、1、3、5、7.5% ; 0、500、1,500、

2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）又はナトリウムの影響を見るための対照群として馬尿酸ナトリウム（5%）を混餌投与する試験を実施している。その結果、サッカリンナトリウム投与群では、尿量の増加、尿中ナトリウム濃度の増加、尿浸透圧の低下並びに尿中のカリウム及び亜鉛濃度の低下といった尿の生理学的変化のほか、膀胱重量並びに膀胱の水分及びミネラル含量の増加が認められたとしている。馬尿酸ナトリウム投与群でも類似の影響が見られたが、程度はサッカリンナトリウム投与群よりも弱かったとしている。別途設定した出生後直後からの投与群でも同様の変化が認められたが、同じく別途設定した子宮内暴露のみ（出生後は暴露なし）投与群ではそのような変化は認められなかったとしている。性差としては、雌では盲腸重量の増加が認められ、雄では尿中のサッカリンナトリウム及び鉱質の濃度の高値が認められたとしている。5%以上のサッカリンナトリウム投与群の雄では尿中のナトリウム、カリウム、マグネシウム及び亜鉛の濃度が有意に増加したが、そのような増加は同群の雌には認められなかったとしている。Schoenig & Anderson は、本試験において認められたような尿の生理学的変化がサッカリンナトリウム高濃度混餌投与ラットでの膀胱腫瘍発生増加の原因として重要な役割をもつと指摘している（参照５）。本委員会としては、サッカリンナトリウム 7.5%投与群に特段の異常所見が見られなかったことから、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 7.5%と評価した。

（b’）Hibino ら（1985）のラット 112 週間試験

IARC73 においても引用されている Hibino ら（1985）の報告によれば、7 週齢の F344 ラット（対照群雄 31 匹、投与群雄 68 匹）にサッカリンナトリウム（0、5%）を混餌投与（飼料：Oriental MF）し、数回の中間と殺を経て、投与 112 週の投与終了後に最終と殺する試験が実施されている。その結果、体重については、投与 20 週以降の投与群に増加抑制が認められたとされている。剖検及び病理組織学的検査において、膀胱の単純過形成が、対照群では投与開始 4 週後中間と殺群の 2/6 匹、20 週後中間と殺群の 1/5 匹及び 100 週後中間と殺群の 1/7 匹に散見されたが、投与群ではいずれの中間と殺群においても約 2/3 の動物に認められたとされている。また、膀胱の乳頭状/結節状過形成が、投与開始 8、12、20、80 及び 112 週後中間と殺投与群の約 1/3 の動物に認められたが、対照群では認められなかったとされている。なお、膀胱移行上皮の乳頭腫及び癌は対照群及び投与群のいずれにも認められなかったとされている。また、膀胱に *T. crassicauda* は認められなかったとされている。投与開始 90 週以降の中間と殺投与群 20 匹及び同対照群 11 匹の胃を検査したところ、投与群の 20/20 匹に境界縁の過角化症、5/20 匹に乳頭腫、4/20 匹に腺胃の潰瘍が認められたとされているが、対照群及び投与群ともに扁平上皮癌及び腺癌の発生は認められなかったとされている（参照５、１０４）。IARC ワーキンググループは、各群の胃のサンプリングが不完全であることを指摘しており、原著を見る限り胃乳頭腫についての Hibino らの判定には同意できないとしている（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘のとおり、Hibino

らの胃乳頭腫の判定は是認できないものと結論した。したがって、サッカリンナトリウムの投与により胃腫瘍を誘発したとする本試験成績について適切な評価を行うことはできないと判断した。

（c'）Fukushima ら（1986）のラット 24 週間試験

IARC73 における引用によれば、Fukushima ら（1986）は、雄 F344 ラットに、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスコルビン酸又はアスコルビン酸ナトリウム（各 0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与し、投与 8、16 及び 24 週の尿 pH、尿中ナトリウム濃度、膀胱移行上皮過形成の有無及び走査型電子顕微鏡も用いた病理組織学的変化を見る試験を実施している。その結果、光学顕微鏡を用いた検査では投与 24 週の時点で変化は認められなかったが、走査型電子顕微鏡を用いた検査では、投与 24 週の時点のサッカリンナトリウム投与群の 1/5 匹及び投与 8 週の時点のアスコルビン酸ナトリウム投与群の 1/5 匹の膀胱において、それぞれ軽微な多形性微絨毛が認められたとしている。そのほか、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群には単一性の短い微絨毛や縄状又は葉状の microridge（中等度）が認められたが、サッカリン投与群及びアスコルビン酸投与群には見られなかったとしている。さらに、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群では尿 pH が上昇したが、サッカリン投与群ではそれが逆に低下し、アスコルビン酸投与群では尿 pH が対照群と同程度であったとしている。また、サッカリンナトリウム及びアスコルビン酸ナトリウム投与群では尿中ナトリウム排泄量が増加したが、サッカリン投与群及びアルコルビン酸投与群では増加しなかったとしている（参照 5）。本委員会としては、サッカリンナトリウム 5%投与群に見られた種々の変化は、アスコルビン酸ナトリウム投与群にも見られたことから、サッカリンイオンに起因したものではないと結論した。

（d'）Hasegawa & Cohen（1986）のラット 10 週間試験

FAS32 においても引用されている Hasegawa & Cohen（1986）の報告によれば、5 週齢の F344 ラット（各群雄 6 匹）にサッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サッカリン又はサッカリンカリウム（各 0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日(2)）を 10 週間混餌投与し、と殺 1 時間前に[methyl-^{3}H]チミジン（1 mCi/kg 体重）を腹腔内投与して被験物質投与による膀胱移行上皮細胞増殖への影響を検討する試験が実施されている。その結果、一般状態については、全投与群に水分の多い糞便が見られ、サッカリンカルシウム投与群及びサッカリン投与群に投与開始後 2～3 週間重篤な下痢が認められたとされている。体重については、全投与群に若干の増加抑制が見られ、摂水量については、全サッカリン塩投与群で増加、サッカリン投与群では弱い増加が認められたとされている。血液生化学的検査においては、血中のカリウム、カルシウム及びナトリウムの濃度に投与群間で差は認められなかったとされている。尿検査（投与 7 日及び 28 日に実施）においては、サッカリンナトリウム投与群でナトリウムイオン濃度の高値、サッカリンカルシウム投与群及びサッカリン投与群ではカルシウムイオン濃度の高値（投与 28 日のみ）

が認められたとされている。また、投与 7 日及び 28 日の投与後 4 時間尿中サッカリン濃度については、投与 28 日のサッカリン投与群でサッカリンカリウム又はサッカリンカルシウム投与群よりも高値が認められたほか、全群で見ると、投与 7 日で 0.18～0.21 mmol/mL、投与 28 日で 0.14～0.19 mmol/mL とおおむね同様であったとされている。いずれの動物にも膀胱結石は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、サッカリンナトリウム投与群での膀胱単純過形成の発生率は、対照群やサッカリン投与群よりも有意に高かったとされている。なお、サッカリンナトリウム投与群の膀胱移行上皮には微絨毛が認められたとされている。膀胱移行上皮細胞の[^{3}H]チミジン標識率については、サッカリンナトリウム投与群（0.6%）、次いでサッカリンカリウム投与群（0.2%）で有意な増加が認められた一方で、サッカリンカルシウム投与群（0.1%）及びサッカリン投与群（0.07%）では増加が認められなかったとされている。以上より、Hasegawa & Cohen は、尿中サッカリン濃度と膀胱移行上皮細胞増殖能との間に相関性は認められなかったことから、サッカリンが尿中に存在するだけではラット膀胱移行上皮細胞増殖を増強するのに十分ではないことが示唆されたとしている（参照２３、１０５）。本委員会としては、Hasegawa & Cohen の結論を妥当と判断した。

（ｅ’）Tatematsu ら（1986）のラット 21 日間試験

IARC73 における引用によれば、Tatematsu ら（1986）は、7 週齢の雄 F344 ラットにサッカリンナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を 21 日間混餌投与したところ、投与群の膀胱における[^{3}H]チミジン標識率及びオルニチンデカルボキシラーゼ活性が対照群の約 5 倍になったとしている。（参照５）

（ｆ’）Sakata ら（1986）及び Yu ら（1992）のラット二段階膀胱発がん試験

IARC73 における引用によれば、Sakata ら（1986）及び Yu ら（1992）は、ラット二段階膀胱発がん試験において、脂質酸化防止剤（アスピリン及びノルジヒドログアイアレチン酸）がサッカリンナトリウムの膀胱発がんプロモーション作用を阻害したとしている。この結果から、サッカリンナトリウムの膀胱発がんプロモーション作用には酸化的傷害が関わっていることを指摘している（参照５）。本委員会としては、本試験はサッカリンナトリウムの反復投与毒性又は発がん性を検討したものではないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｇ’）Anderson ら（1988）のラット 10 週間試験

IARC73 及び FAS32 における引用によれば、Anderson ら（1988）は、離乳雄ラットにサッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）又は等モルのサッカリンカルシウム、サッカリン若しくはサッカリンカリウムを 10 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、サッカリンナトリウム投与群及びサッカリンカリウム投与群には尿量の増加及び膀胱移行上皮単純過形成の発生が認められたが、サッカリンカルシウム投与群及びサッカリン投与群にはそのような変化は認めら

れなかったとしている。これらの変化と、尿中サッカリン排泄量及び尿中サッカリン濃度との関連性は認められなかったとしている。また、各投与群間で盲腸重量及び盲腸＋内容物の重量の増加に差は認められなかったとしている。FAS32 では、本試験成績により Hasegawa & Cohen（1986）の報告で得られた知見が実質的に確認できたとされている。（参照５、２３）

（ｈ’）Garland ら（1989）のラット 10 週間試験

IARC73 においても引用されている Garland ら（1989）の報告によれば、5 週齢の F344 ラット（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（純度 99.9%）（0、5、7.5%；0、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）を 3 種類の飼料（Prolab 3200、NIH-07 又は AIN-76A）のいずれかを用いて 10 週間混餌投与し、と殺する試験が実施されている。その結果、膀胱移行上皮の[^{3}H]チミジン標識率は、Prolab 3200 混餌において対照群で 0.05%であったのに対し 7.5%投与群で 0.43%、NIH-07 混餌において対照群で 0.04%であったのに対し 7.5%投与群で 0.14%と増加したが、AIN-76A 混餌においては対照群及び 7.5%投与群ともに 0.04%と増加しなかったとされている。病理組織学的には、Prolab3200 混餌 7.5%投与群で 9 例中 2 例に膀胱粘膜の過形成が見られたとされている。AIN-76A 混餌 7.5%投与群の投与 10 週の尿については、他の 2 飼料混餌投与群のそれと比較して、サッカリンナトリウム濃度及びカルシウム濃度が高く、カリウム濃度が低かったとされている。AIN-76A 混餌 7.5%投与群の尿 pH は 6.0 であり、Prolab 3200 混餌 7.5%投与群の 6.4 よりも低かったとされている。以上より、Garland らは、飼料の種類によってサッカリンナトリウムの細胞増殖増強作用は変化するとしている。（参照５、１０６）。本委員会としては、Garland らの見解を是認し、サッカリンナトリウムの投与による膀胱移行上皮の細胞増殖活性への作用は飼料の種類によって変化すると結論した。

（ｉ’）Fisher ら（1989）のラット 10 週間試験

IARC73 における引用によれば、Fisher ら（1989）は、5 週齢の雄 F344 ラットにサッカリンカルシウム又はサッカリンナトリウム（各 5%；2,500 mg/kg 体重/日相当）を Prolab3200[32]又は AIN-76A を用いて 10 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、サッカリンカルシウム Prolab3200 混餌投与群及びサッカリンナトリウム Prolab3200 混餌投与群のいずれにおいても尿 pH が 6.5 を超過したが、サッカリンカルシウム AIN-76A 混餌投与群及びサッカリンナトリウム AIN-76A 混餌投与群ではいずれにおいても尿 pH が 6.0 を下回ったとしている。尿中ナトリウム排泄量は、AIN-76A 混餌対照群及びサッカリンカルシウム AIN-76A 混餌投与群において最少であったとしている。また、サッカリンナトリウム Prolab3200 混餌投与群においては、サッカリンナトリウム AIN-76A 混餌投与群より尿中ナトリウム濃度が高か

[32] Prolab3200 は、ナトリウム、カルシウム、カリウム及びその他のほとんどのイオンを AIN-76A よりも多く含んでいるとされている。

ったとしている。（参照５）

（ｊ’）Debiec-Rychter & Wang（1990）のラット最長 16 週間試験

IARC73 における引用によれば、Debiec-Rychter & Wang（1990）は、離乳雄 F344 ラットにサッカリンナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日）を 2 種類の飼料（Wayne 又は AIN-76A）のいずれかを用いて最長 16 週間混餌投与する試験を実施している。その結果、AIN-76A 混餌において対照群及び投与群の尿 pH はともに 5.5～6.5 であったが、Wayne 混餌において投与群の尿 pH は 7.4 になったとしている。いずれの投与群においても[^{3}H]チミジン標識率は対照群の約 5 倍に増加したが、AIN-76A を用いた混餌投与群においては炭酸ナトリウム 2%を添加すると[^{3}H]チミジン標識率は 6～9 倍に増加したとしている。（参照５）

（ｋ’）Cohen ら（1990）のラット 10 週間試験

IARC73 における引用によれば、Cohen ら（1990）は、4 週齢の雄 F344 ラットにサッカリンナトリウム（0、3、5、7.5% ; 0、1,500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与（飼料：Prolab3200）し、投与開始 4、7 又は 10 週後に[^{3}H]チミジンを注射し、その 1 時間後にと殺する試験を実施している。その結果、3%投与群では、[^{3}H]チミジン標識率及び過形成の増加は認められなかったが、細胞の壊死及び剥離が認められたとしている。5%投与群では、投与開始 10 週後に[^{3}H]チミジン標識率が 2 倍に増加し、広範囲にわたって細胞傷害が認められたとしている。7.5%投与群では、投与開始 4 週後に[^{3}H]チミジン標識率が 3 倍に増加し、投与開始 4 週後及び 10 週後に過形成の増加が認められたとしている。（参照５）

（ｌ’）Homma ら（1991）のラット 80 週間試験

IARC73 においても引用されている Homma ら（1991）の報告によれば、6 週齢の SD ラット（対照群雄 14 匹、投与群雄 36 匹）又は無アルブミン血症ラット（SD ラット変異種）（対照群雄 12 匹、投与群雄 35 匹）にサッカリンナトリウム（0、5%）を 80 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率及び体重に明らかな変化は認められなかったとされている。膀胱腫瘍の発生は認められなかったが、各系統の投与群各 2 匹の膀胱に単純過形成が見られたとされている（参照５、１０７）。IARC ワーキンググループは、試験期間が 2 年間未満であることを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｍ’）Cohen ら（1991）のラット 4 週間試験

IARC73 における引用によれば、Cohen ら（1991）は、5 週齢の雄 F344 ラットにサッカリンナトリウム（7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与（飼料：Prolab3200）し、投与開始 2 週後及び 4 週後にフィルターを用いて尿を採取する試験を実施している。その結果、対照群の尿中には典型的なリン酸結晶が見られた一方、投与群の尿中に見られた沈渣の約 1/2 はケイ酸を含有するギザギザの形状をしたものであり、

当該ケイ酸含有結晶は尿路移行上皮表面の microabrasion の原因になったとしている。放射能標識サッカリンナトリウムを添加した尿をゲルろ過に供したところ、放射能を含むたん白画分 2 種類が得られ、一方は$\alpha_{2\mu}$-グロブリンのサイズ、もう一方はアルブミンのサイズに合致したとしている。Cohen らは、pH が 6.5 超の尿中では、サッカリン-たん白複合体がケイ酸とともに沈渣を生成すると主張している（参照 5）。本委員会としては、サッカリンナトリウムの投与により形成される結晶に関する Cohen らの見解を妥当と判断した。

（ｎ’）Garland ら（1991、1993）のラットを用いた二世代にわたる試験

IARC73 における引用によれば、Garland ら（1991、1993）は、Schoenig ら（1985）のラットを用いた二世代にわたる試験のプロトコルでの消化管及び尿管の生理学的変化等を観察する試験を実施している。その結果、サッカリンナトリウム 7.5%投与群（7.5%未満の投与群では測定せず。）では、尿 pH、尿中カリウム濃度及び尿中カルシウム濃度の低下並びに尿量、尿中ナトリウム濃度、尿中マグネシウム濃度、尿中リン酸濃度及び尿中アンモニア濃度の増加が認められたとしている。また、サッカリンナトリウム 7.5%投与群では貧血、血清コレステロール濃度の 50%増加、血清トリグリセリド濃度の 10 倍増加並びに血清及び肝臓中ビタミン類濃度の減少が認められたが、7.5%未満の投与群ではそのような変化は認められなかったとしている。Garland らは、これら生理学的変化等について、尿及び膀胱の変化を除き膀胱腫瘍の発生増加に関連性はないとし、それらの多くは食餌での鉄又は葉酸の補給により予防されたことから、鉄不足による貧血に関連したものであるとしている。なお、鉄又は葉酸の補給によって膀胱移行上皮の過形成の頻度が増大したとしている（参照 5）。本委員会としては、本試験において 7.5%投与群に認められた種々の変化は鉄不足によるものであるとした Garland らの見解を是認し、これらの変化はサッカリンナトリウムの投与の直接的な影響ではないと判断した。

（ｏ’）Cohen ら（1991）のラット二段階膀胱発がん試験

IARC73 においても引用されている Cohen ら（1991）の報告によれば、5 週齢の F344 ラット（各群雄 40 匹）について、**表６**のような対照群及び投与群を設定し、FANFT（0.2%）を 6 週間混餌投与するイニシエーション段階の処置の後、サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サッカリン等をプロモーション段階で 72 週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。その結果、FANFT 無処置サッカリンナトリウム投与群で膀胱に単純過形成が見られたが、FANFT 無処置の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投与群で膀胱腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。また、FANFT 処置サッカリンカルシウム投与群及び FANFT 処置サッカリン投与群に膀胱発がんプロモーション作用は認められず、サッカリンナトリウム投与群には用量依存的な膀胱発がんプロモーション作用が認められたがサッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群では、尿の顕著な酸性化を認めるとともに膀胱発がんプロモーション作用の完全な

阻害が認められたとされている。FANFT 処置サッカリンナトリウム投与群では FANFT 処置サッカリンカルシウム投与群よりも尿 pH が上昇していた一方で、FANFT 処置サッカリン投与群では低下していたとされている。なお、FANFT0.2%混餌投与処置についても、その処置期間中に尿 pH が上昇する一因となったとされている。FANFT 処置塩化ナトリウム投与群に弱い膀胱発がんプロモーション作用が認められたが、FANFT 処置炭酸カルシウム投与群には認められなかったとされている。しかしながら、FANFT 処置炭酸カルシウム投与群では FANFT 処置サッカリンナトリウム投与群よりも尿 pH が上昇したとされている。以上より、Cohen らは、サッカリンナトリウムの膀胱発がんプロモーション作用は尿 pH の 6.5 以上への上昇及び尿中ナトリウム濃度の増加により増強されるとしている（参照５、１０８）。IARC ワーキンググループは、本試験について、一世代の試験としては投与期間が短いことを指摘している（参照５）。本委員会としては、二段階発がん試験としての本試験の投与期間は妥当であり、Cohen らの結論は適切であると判断した。

表６　Cohen ら（1991）のラット二段階膀胱発がん試験における群設定

群	飼料	イニシエーション段階（6 週間）	プロモーション段階（72 週間）
①	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンナトリウム 5.00%
②	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンナトリウム 3.00%
③	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンカルシウム 5.20%
④	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンカルシウム 3.12%
⑤	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリン 4.21%
⑥	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリン 2.53%
⑦	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンナトリウム 5.00% ＋炭酸カルシウム 1.15%
⑧	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンカルシウム 5.20% ＋塩化ナトリウム 1.34%
⑨	Prolab 3200	FANFT0.2%	サッカリンナトリウム 5.00% ＋塩化アンモニウム 1.23%
⑩	Prolab 3200	FANFT0.2%	炭酸カルシウム 1.15%
⑪	Prolab 3200	FANFT0.2%	塩化ナトリウム 1.34%
⑫	Prolab 3200	FANFT0.2%	対照
⑬	Prolab 3200	無処置	サッカリンナトリウム 5.00%
⑭	Prolab 3200	無処置	サッカリンカルシウム 5.20%
⑮	Prolab 3200	無処置	サッカリン 4.21%
⑯	Prolab 3200	無処置	対照
⑰	NIH-07	FANFT0.2%	サッカリンナトリウム 5.00%
⑱	NIH-07	FANFT0.2%	対照

（p’）Garland ら（1994）のラット 10 週間試験

IARC73 においても引用されている Garland ら（1994）の報告によれば、5～6 週齢の F344 ラット、去勢 F344 ラット又は $\alpha_{2\mu}$-グロブリンを生合成しない系統である NBR ラット（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（0、7.5% ; 0、3,750 mg/kg 体重/日相当）を 10 週間混餌投与（飼料 : Prolab3200）する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査では、F344 ラットの投与群の 7/10 匹（うち 1 匹には乳頭状/結節状過形成も認められた。）、去勢 F344 ラットの投与群の 4/10 匹、NBR ラットの投与群の 1/10 匹に膀胱移行上皮の単純

過形成が認められたが、F344 ラットの対照群及び NBR ラットの対照群には過形成病変は認められず、去勢 F344 ラットの対照群の 1/10 匹に単純過形成が認められたとされている。走査型電子顕微鏡を用いた超微形態学的検査で、F344 ラットの投与群の 7/10 匹及び去勢 F344 ラットの投与群の 5/10 匹に膀胱移行上皮の高度の増殖性変化が認められたのに対し、NBR ラットの投与群において高度の増殖性変化が見られたのは 2/10 匹にとどまったとされている。一方、いずれの系統の対照群においても膀胱移行上皮の高度の増殖性変化は認められなかったとされている。いずれの投与群においてもそれぞれの対照群と比較して盲腸重量の増加が認められたが、この変化の程度は、F344 ラット及び去勢 F344 ラットに比べて NBR ラットで軽度であったとされている。いずれの投与群においてもそれぞれの対照群と比較して尿 pH の低下傾向が見られたが、この変化の統計学的有意性は F344 ラット及び去勢 F344 ラットで認められ、NBR ラットでは認められなかったとされている。ただし、NBR ラットについては半数を超える動物で採尿が困難であったため尿試料が得られず、そのことが上記に影響した可能性があるとされている。F344 ラット及び去勢 F344 ラットの投与群ではほとんどの動物に尿沈渣が認められたが、ぞれぞれの対照群ではまれに不明瞭な沈渣を認めるのみであったとされている。NBR ラットの投与群では、採尿困難による尿試料の少なさのために明確な評価が困難であったが、得られた尿試料のほぼ半数に沈渣を認めたとされている。NBR ラットの対照群の尿量は F344 ラット及び去勢 F344 ラットの対照群より多く、F344 ラット、去勢 F344 ラット及び NBR ラットの投与群の尿量はいずれもそれぞれの対照群の尿量と比較すると同程度の増加を示したとされている。NBR ラットの対照群の尿中ナトリウムイオン濃度は F344 ラット及び去勢 F344 ラットの対照群よりも多く、F344 ラット、去勢 F344 ラット及び NBR ラットの投与群の尿中ナトリウム濃度はそれぞれの対照群に比べて増加したが、この変化の統計学的有意性は F344 ラットでのみ得られたとされている。F344 ラット及び NBR ラットの尿中では、たん白とサッカリンナトリウムとの結合が認められたが、F344 ラットでは主として $\alpha_{2\mu}$-グロブリンが含まれる 19～20 kDa 画分のたん白との結合が認められたのに対し、NBR ラットでは F344 ラットに比べてたん白との結合量が極めて少なく、しかも特段の標的たん白が存在しなかったとされている。Garland らは、サッカリンナトリウムによる雄ラットの膀胱発がんについて、$\alpha_{2\mu}$-グロブリンとサッカリンナトリウムとの結合が関与していると考察している。一方で Garland らは、サッカリンナトリウムがアルブミン等他のたん白と結合した場合においても膀胱に対して類似の反応を起こす可能性についても言及し、$\alpha_{2\mu}$-グロブリンを生合成しない NBR ラットにおいてわずかながら膀胱移行上皮の単純過形成が発生したり、尿中に $\alpha_{2\mu}$-グロブリンがほとんど含まれない雌 F344 ラットにおいて同様の変化が報告されているのは、サッカリンナトリウムの $\alpha_{2\mu}$-グロブリン以外のたん白との結合に基づいている可能性があるとしている。他方、Garland らは、NBR ラットや雌 F344 ラットのサッカリンナトリウムによる膀胱発がんに対する抵抗性は、

$\alpha_{2\mu}$-グロブリンの低値に基づくものであるとしている。Garland らは、本試験における F344 ラットに対するサッカリンナトリウムの作用に及ぼす去勢の影響について、$\alpha_{2\mu}$-グロブリンの不完全な排除を反映したものであると考察している。以上より Garland らは、サッカリンナトリウムによる雄ラットの膀胱発がん機序において、$\alpha_{2\mu}$-グロブリンは唯一の要因ではないが、その果たす役割は大きいと結論している（参照５、１０９）。IARC ワーキンググループは、以上の結果について、サッカリン類による膀胱過形成の誘発に $\alpha_{2\mu}$-グロブリンが関与することを支持する知見であると判断している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの判断を妥当と考えるが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（q’）Uwagawa ら（1994）のラット 8 週間試験

IARC73 においても引用されている Uwagawa ら（1994）の報告によれば、6 週齢の F344 ラット又は NBR ラット（各群雄 5～10 匹）にサッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）、アスコルビン酸ナトリウム（5% ; 2,485 mg/kg 体重/日相当）又はウラシル（3% ; 1,500 mg/kg 体重/日(2)）を 8 週間混餌投与（飼料 : CRF-1）する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査において、アスコルビン酸ナトリウムの投与によってすべての F344 ラット（6/6 匹）には膀胱移行上皮に単純過形成の発生が認められ、NBR ラットにはそれが認められなかったとされている。一方、ウラシルの投与では両系統のすべてのラット（F344 ラット 6/6 匹、NBR ラット 5/5 匹）の膀胱に乳頭腫症と移行上皮のびまん性過形成が認められたとされている。走査型電子顕微鏡を用いた超微形態学的検査において、ウラシルの投与では両系統のほぼすべてのラット（F344 ラット 5～6/6 匹、NBR ラット 4～5/5 匹）の膀胱に移行上皮過形成の特徴とされる多形性微絨毛、均一性短小微絨毛又は縄状若しくは葉状の microridge のすべての発生が認められたが、サッカリンナトリウムの投与では F344 ラットの 4/6 匹に縄状又は葉状の microridge が、アスコルビン酸ナトリウムの投与では F344 ラットの 2/6 匹に多形性微絨毛、6/6 匹に縄状又は葉状の microridge が、それぞれ認められたにとどまったとされている。BrdU 標識率は、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群の F344 ラットでそれぞれ対照群の 20 倍及び 36 倍であったのに対し、両投与群の NBR ラットでは変化がなく、ウラシル投与群の両系統ラットでともに対照群の 50 倍超と大きな差が見られたとされている。F344 ラットでは、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群のいずれにおいても尿 pH 及び尿中ナトリウム濃度が上昇し、アスコルビン酸ナトリウム投与群においては尿浸透圧の増加及び尿量の減少が認められたとされている。NBR ラットでは、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群のいずれにおいても尿 pH 及び尿中ナトリウム濃度が上昇し、アスコルビン酸ナトリウム投与群においては尿量の有意な増加が認められたとされている。Uwagawa らは、サッカリンナトリウム及びアスコルビン酸ナトリウムによる膀胱移行上皮の細胞増殖活性上昇と発がんプロモーター活性の

発現には $\alpha_{2\mu}$-グロブリンが関与しており、尿の pH 及びナトリウムイオン濃度の増加は必須でないが増強因子として働くと考察している（参照５、１１０）。IARC ワーキンググループは、以上の結果について、サッカリン類による膀胱過形成の誘発に $\alpha_{2\mu}$-グロブリンと細胞増殖活性の増強が関与することを支持する知見であると判断している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの判断を妥当と考えるが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（ｒ’）Cohen ら（1995a）のラットを用いた二世代にわたる試験Ⅰ

IARC73 においても引用されている Cohen ら（1995a）の報告によれば、F344 ラット又は SD ラットの雌雄（F_0）にサッカリンナトリウム又はサッカリン（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を 2 週間混餌投与（飼料 : Prolab3200）した後に交配し、雌雄胎児及び雄児動物（F_1）を得る試験が実施されている。本試験においては、F344 ラットにはサッカリンナトリウム又はサッカリンを、SD ラットにはサッカリンを F_1 の最終と殺時まで投与しているが、SD ラットへのサッカリンナトリウムの投与においては、最終と殺時までのほか、妊娠・授乳時のみ、授乳時のみ及び離乳後のみ投与する群を設定している。その結果、F344 ラットについて、サッカリンナトリウム投与群では、28 日齢及び 91 日齢の F_1 雄児動物に膀胱移行上皮の[^{3}H]チミジン標識率が増加する傾向が認められたが統計学的に有意でなく、7 日齢の F_1 雄児動物にそのような変化は見られず、サッカリン投与群では、F_1 胎児並びに 7 日齢及び 28 日齢の F_1 雄児動物にも細胞増殖活性の増強がなかったとされている。組織学的には、サッカリンナトリウム投与群の 91 日齢の F_1 雄児動物の膀胱に軽度の単純過形成を認めたが、それを除くサッカリンナトリウム投与群並びにサッカリン投与群の F_1 胎児及び F_1 雄児動物の膀胱移行上皮の細胞増殖に変化が認められなかったとされている。一方、SD ラットについて、膀胱移行上皮の細胞増殖活性が被験物質の投与に依存して有意に増強したのは、サッカリンナトリウムを離乳後のみ投与した群の 91 日齢の F_1 雄児動物と、サッカリン投与群の 14 日齢 F_1 雄児動物のみであったとされている。組織学的には、サッカリンナトリウムを全期間又は離乳後のみ投与した群の 91 日齢の F_1 雄児動物の膀胱に軽度の単純過形成が認められたが、それらを除くサッカリンナトリウム及びサッカリン投与群の F_1 胎児及び F_1 雄児動物には、膀胱移行上皮の細胞増殖に変化が認められなかったとされている。また、別途 SD ラットにサッカリンナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を 2 週間混餌投与（飼料 : Prolab3200）した後に交配し、雌雄の胎児（F_1）及び授乳中児動物（F_1）を得る別の試験が実施されている。この試験では、投与群の雌雄の 21 日齢 F_1 児動物の膀胱に、移行上皮細胞増殖活性の増強、表層性壊死及び軽度の上皮過形成の小病巣が認められたが、7 日齢 F_1 児動物並びに妊娠 17 日齢及び 21 日齢の F_1 胎児の膀胱に組織学的変化は認められなかったとされている（参照５、１１１）。本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（ｓ’）Cohen ら（1995b）のラットを用いた二世代にわたる試験Ⅱ

IARC73 においても引用されている Cohen ら（1995b）の報告によれば、雄 F344 ラット（F_0）にアスコルビン酸ナトリウム（0.91、2.73、4.56、6.84% ; 452、1,357、2,267、3,400 mg/kg 体重/日相当）、サッカリンナトリウム（5、7.5% ; 2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）、サッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）＋塩化アンモニウム（1.23% ; 620 mg/kg 体重/日相当）又はサッカリンナトリウム（7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当）＋塩化アンモニウム（1.85% ; 920 mg/kg 体重/日相当）を 4 又は 5 週間混餌投与（飼料 : Prolab3200）し、交配して得られた雄の児動物（F_1）に F_0 と同様の投与を離乳後より行う試験が実施されている。その結果、F_1 雄児動物のサッカリンナトリウム 7.5% 投与群については、塩化アンモニウムの併用の有無にかかわらず、出生直後から体重増加抑制が認められ、死亡又は瀕死となったため、30 日齢までにと殺されている。アスコルビン酸ナトリウム 2.73%投与群を除く他の投与群についても体重増加抑制が認められたとされている。F_1 雄児動物の尿 pH は、サッカリンナトリウム 5%投与群で 37 日齢時に対照群より低下したが、一貫して 6.5 を上回り、100 日齢までに対照群とほぼ同様の値になったとされている。これに対して、サッカリンナトリウム 5%＋塩化アンモニウム 1.23%投与群では、全期間を通じて、対照群又はサッカリンナトリウム 5%投与群に比べて低値を保っていたとされている。アスコルビン酸ナトリウム投与群の尿 pH は、37 日齢及び 100 日齢時で変わらず対照群のそれを有意に上回り、用量相関性に増加したとされている。F_1 雄児動物のサッカリンナトリウム 5%投与群及びアスコルビン酸ナトリウム 6.84%投与群の膀胱では光学顕微鏡及び走査型電子顕微鏡を用いた検査において移行上皮の過形成の発生が認められ、BrdU 標識率が増加していたが、サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群の膀胱ではそれらの変化が認められなかったとされている。なお、膀胱移行上皮の過形成の発生は、走査型電子顕微鏡においてのみアスコルビン酸ナトリウム 2.73%及び 4.56%投与群でも認められたとされている。一方、F_1 雄児動物のサッカリンナトリウム 5%投与群では塩化アンモニウム併用の有無にかかわらず盲腸の拡張が認められたが、アスコルビン酸ナトリウム投与群では盲腸の拡張は認められなかったとしている（参照５、１１２）。本委員会としては、本試験は実質 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（ｔ’）Cohen ら（1995c）のラット 10 週間試験

IARC73 においても引用されている Cohen ら（1995c）の報告によれば、5 週齢の F344 ラット（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当）、それと等モルの各種ナトリウム塩（アスコルビン酸ナトリウム 6.84% ; 3,400 mg/kg 体重/日相当、グルタミン酸ナトリウム 5.83% ; 2,915 mg/kg 体重/日(2)、アスパラギン酸ナトリウム 5.35% ; 2,675 mg/kg 体重/日(2)、クエン酸ナトリウム 8.9% ; 4,450 mg/kg 体重/日(2)、エリソルビン酸ナトリウム 6.87% ; 3,435 mg/kg 体重

/日、重炭酸ナトリウム 2.9%；1,450 mg/kg 体重/日[2]若しくは塩化ナトリウム 2.02%；1,010 mg/kg 体重/日[2]）又はサッカリンナトリウム（7.5%）＋塩化アンモニウム（1.85%；920 mg/kg 体重/日相当）を 10 週間混餌投与（飼料：Prolab3200）する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡による組織学的検査では、重炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを除くナトリウム塩の投与群並びにサッカリンナトリウム投与群に、4/10 匹以上の頻度で尿路移行上皮の単純過形成の発生が認められたとされている。特に、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群では、単純過形成の発生頻度が比較的高く（それぞれ 9/10 匹及び 10/10 匹）、さらに、それぞれ 1 匹及び 3 匹に乳頭状/結節状過形成の発生が認められたとされている。重炭酸ナトリウム投与群では 3/10 匹の頻度で単純過形成の発生が認められたが統計学的有意性がなく、塩化ナトリウム投与群では過形成性病変が発生しなかったとされている。また、サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群では膀胱が組織学的に正常であり、過形成性病変の発生は認められなかったとされている。走査型電子顕微鏡による超微形態学的検査では、グルタミン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを除くナトリウム塩の投与群並びにサッカリンナトリウム投与群のすべての動物に、膀胱移行上皮発がんの初期段階とされる高度の増殖性変化が認められたとされている。グルタミン酸ナトリウム投与群では 7/10 匹に、さらに、塩化ナトリウム投与群でも 5/10 匹に同様の変化が認められたとされている。サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群では、同様の変化がほとんど認められなかった（1/10 匹）とされている。BrdU 標識率を指標とした膀胱の移行上皮細胞増殖活性に関する検査では塩化ナトリウムを除くナトリウム塩の投与群で増強する傾向が認められたが、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム投与群のみで統計学的有意性が得られたものであり、また、サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群で細胞増殖活性の増強が認められなかったとされている。尿 pH は、サッカリンナトリウム投与群で低下し、対照群と同程度であった塩化ナトリウム投与群を除く他のすべてのナトリウム塩投与群で上昇したが、いずれにおいても 6.5 を下回ることがなかったとされている。それに対して、サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群の尿は pH が著しく低下し酸性化したとされている。一方、すべてのナトリウム塩の投与群及びサッカリンナトリウム投与群ではリン及びカルシウムを主成分とし、ほかにカリウム、塩素、硫黄及びケイ素を含有する尿中沈渣の生成が認められた（定量はされていない。）が、サッカリンナトリウム＋塩化アンモニウム投与群ではそのような尿中沈渣の生成は認められなかったとされている。Cohen らは、これらのナトリウム塩の投与によってラット膀胱移行上皮にがんを発生させるには、高用量で暴露させること及び尿 pH を 6.5 以上とすることが必要であり、尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加や尿中沈渣の存在もある程度関与していると考察している（参照５、１１３）。本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（ｕ’）Ogawa ら（1996）のラット 72 週間試験

IARC73 においても引用されている Ogawa ら（1996）の報告によれば、F344 ラット（各群雄 9～29 匹）について、対照群のほか、サッカリンナトリウム（5%；2,500 mg/kg 体重/日相当）を 11 週間若しくは 72 週間、アスコルビン酸ナトリウム（5%；2,485 mg/kg 体重/日相当）を 11 週間、ウラシル（3%；1,500 mg/kg 体重/日(2)）を 20 週間混餌投与する群及び FANFT（0.2%）を 6 週間混餌投与した後に基礎飼料（飼料：Prolab3200）を 72 週間与える群を設定し、それぞれ摂餌又は投与の終了後に下部尿路移行上皮細胞の分化に関するバイオマーカーであるウロプラキンに対する膀胱の免疫組織化学的染色を行う試験が実施されている。その結果、サッカリンナトリウムの投与により発生した単純過形成のウロプラキン免疫組織化学的染色パターンは、アスコルビン酸ナトリウムの投与により発生した単純過形成のそれと全く同一であったとされている。組織学的に同一の所見を示す過形成性病変に対するウロプラキン染色パターンや、発がん過程の各段階別のウロプラキンの発現プロファイルは、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びウラシル投与群と、遺伝毒性発がん物質とされる FANFT 投与群との間で異なっていたとされている。表層部膀胱移行上皮のウロプラキン陽性率については、FANFT 投与群の乳頭状/結節状過形成及び移行上皮癌のみで低下したとされている。中層部上皮のウロプラキン陽性率については、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びウラシル投与群の正常上皮、ウラシルを除くすべての被験物質の投与群の単純過形成、サッカリンナトリウム投与群の乳頭状/結節状過形成、FANFT 投与群の移行上皮癌で対照群より高値であったとされている。ウラシル投与群の乳頭腫症でも対照群より高値の傾向が見られたが、統計学的有意性を得るに至らなかったとされている。なお、サッカリンナトリウム投与群の単純過形成及び乳頭状/結節状過形成で正常上皮より高値の傾向が見られたが、統計学的有意性を得るに至らなかったとされている（参照５、１１４）。本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

ｂ．マウス

（ａ）Allen ら（1957）のマウス 52 週間試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、IARC73 においても引用されている Allen ら（1957）の報告によれば、サッカリン（製法及び純度不詳）（0、2 mg）をコレステロールで賦形したペレットとしてマウス（性及び週齢不詳）（対照群 28 匹、投与群 20 匹）の膀胱内腔に挿入し、挿入後 52 週間の観察を行う試験が実施されている。挿入 30 週後まで生存した動物のうち膀胱腫瘍の発生が見られたものは、対照群で 1/24 匹であったのに対し、投与群で 4/13 匹（p=0.01）であったとされている（参照５、１１５）。IARC ワーキンググループは、ペレットそのものによる腫瘍発生の可能性もあり、本試験成績の解釈を行うことは極めて困難であるとしている（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、認められた膀胱腫瘍がサッカリンの投与に直接起因するとは断定できないと判断した。

（ｂ）Roe ら（1970）のマウス二段階発がん試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Roe ら（1970）の報告によれば、9～14 週齢の交雑 Swiss マウス（対照群雌 100 匹、各投与群雌 50 匹[33]）に、BP（0、50 μg）含有ポリエチレングリコールエーテルを 0.2 mL 単回強制経口投与（胃内挿管）するイニシエーション段階の処置を行い、その 7 日後からサッカリン（0、5% ; 0、7,500 mg/kg 体重/日相当）をプロモーションの段階で 18 か月間混餌投与する試験が実施されている。その結果、BP 処置サッカリン投与群で体重増加抑制が見られたことを除き、生存率及び体重に対する BP 処置又はサッカリン投与による影響は認められなかったとされている。投与開始 18 か月後の時点で生存していた動物では、BP 無処置対照群と比較して BP 処置群において前胃上皮の乳頭腫及び癌の発生率の増加が見られたが、BP 処置の有無にかかわらずサッカリンの投与に関連した当該腫瘍の発生率、個数及び程度の変化は認められなかったとされている。膀胱について注意深く肉眼的観察を行ったが、いずれの群においても異常の認められた動物はなかったとされている。なお、膀胱についての病理組織学的検査は行われていない。Roe らは、本試験の条件下においてサッカリンに発がん性及び BP 処置に係る発がんプロモーション作用は認められなかったと結論している（参照５、１０、１１６）。IARC ワーキンググループは、BP には膀胱に対する臓器親和性がないこと及び膀胱について病理組織学的検査が行われていないことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｃ）Bryan ら（1970）のマウス膀胱埋込 400 日間試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、Bryan ら（1970）の報告によれば、60～90 日齢の Swiss マウス（各回各群雌 100 匹）の膀胱にサッカリンナトリウム（0、20% ; 0、4～4.8 mg[34]）を含むペレットを外科的に埋め込み、埋込み 400 日後に最終と殺し、埋込み後 175 日間以上生存した動物について脳以外の全組織・器官の剖検及び主要組織・器官の病理組織学的検査を行う試験が 2 回実施されている。その結果、膀胱癌発生率は、対照群で 1 回目 8/63 匹（13%）、2 回目 5/43 匹（12%）であったのに対し、投与群で 1 回目 31/66 匹（47%）、2 回目 33/64 匹（52%）と統計学的に有意な増加（$p<0.001$）が認められたとされている。膀胱に埋め込まれたペレット中のサッカリンナトリウムは、埋め込み 5.5 時間後に 50%、1.5 日後には 99%が溶出していたことから、Bryan らは、膀胱がサッカリンナトリウムに暴露された期間はごく短いものであったとしている。（参照１１７）

（ｄ）Kroes ら（1977）のマウスを用いた七世代にわたる試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Kroes ら（1977）の

[33] 誤って対照群に体重の重い動物、投与群に体重の軽い動物を振り分けてしまったとされている。
[34] ペレットの重量は 20～24 mg と報告されていることから換算。

報告によれば、平均体重 14 g の Swiss マウス（週齢不詳）（F_0）（各群雌雄各 50 匹）にサッカリン（主たる不純物として OTSA を 0.5%含有）（0、0.2、0.5% ; 0、300、750 mg/kg 体重/日(2)）を混餌投与し、投与開始 5 週後に各群内で雌 20 匹及び雄 10 匹を交配し、得られた児動物（F_{1a}）を離乳後にと殺(35)し、F_0 の各群内において残る雌 30 匹及び雄 15 匹を交配して児動物（$F_{1a'}$）を得て、$F_{1a'}$以降各世代において同様に各群内雌雄 2：1 で交配して F_{2a}～F_{6a} と 2 腹目の F_{2b}～F_{6b} を得て、F_{2a} からは 3 腹目の F_{3c} が得られている。

$F_{1a'}$～F_{5a} について、離乳後各群雄 10 匹及び雌 20 匹に調整し、4 か月間の投与を行った後にと殺する試験が実施されている。その結果、F_{2a} の 0.2%投与群の雌 1 匹で投与開始 3 か月後に膀胱乳頭腫が認められたとされている。そのほか、体重に被験物質の毒性影響を示唆する変化は見られず、剖検及び病理組織学的検査（腎臓、膀胱等）において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ている。

F_0、F_{3b} 及び F_{6a} について、各群雌雄各 50 匹に調整し、21 か月間の投与を行った後にと殺する試験が実施されている。その結果、生存率、体重、摂餌量（F_{6a} のみ観察）及び血液学的検査において被験物質の投与に関連した明らかな変化は認められなかったとされている。病理組織学的検査において、F_0 の対照群の雌 1 匹に未分化の膀胱癌、F_0 の 0.2%投与群の雄 1 匹に非侵襲性の膀胱移行上皮癌及び F_{3b} の 0.5%投与群の雄 1 匹に組織学的異型度Ⅱの膀胱移行上皮癌が認められたが、いずれの投与群においても腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。なお、膀胱結石の発生率は対照群を含む各群で同等であったとされている。Kroes らは、本試験においてサッカリンに毒性及び発がん性は認められなかったと結論している（参照５、１０、１１８）。本委員会としては、Kroes らの結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンの投与に起因する毒性（発がん性を含む。）は認められなかったと判断した。

（ｅ）Homburger（1978）のマウス最長 2 年間試験

IARC73 においても引用されている Homburger（1978）の報告によれば、約 8 週齢の CD マウス（各群雌雄各 25 匹）に市販サッカリンナトリウム（OTSA を 345ppm 含有）から製造したサッカリン（0、1、5%）を最長 2 年間混餌投与する試験が実施されている。なお、投与開始 6 か月間以内に死亡した動物については放棄したとされているが、それらの生存期間については明らかにされていない。その結果、剖検において異常が見られた組織・器官のすべて及び各群少なくとも 12 匹以上の主要組織・器官について行った病理組織学的検査において、投与群では膀胱に低頻度の乳頭状過形成・乳頭腫が認められたほか、血管腫瘍、肺腫瘍、肝細胞癌及びリンパ腫が散見されたが、それらの発生率と対照群のそれとの間に有意な差は認められなかったとされている。また、別途実施された検証試験の投与群ではこれらの腫瘍の発生は認められなかったとされているが、当該検証試験の結果は示されていない（参照５、９４）。IARC ワーキンググループは、試験成績の報告が不十分である

35 同腹生存胎児数が少なく、その次の世代の生殖が困難と判断したため離乳後にと殺したと説明されている。

ことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｆ）Fukushima ら（1983）のマウス最長 20 週間経時試験

IARC73 においても引用されている Fukushima ら（1983）の報告によれば、6 週齢の $B6C3F_1$ マウスにサッカリンナトリウム（純度 99.5% : OTSA を 7ppm 含有）（0、5%）を混餌投与（飼料：対照群 Oriental MF、投与群 Oriental M）し、投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつをと殺する経時試験が実施されている。その結果、体重に変化は認められなかったとされている。走査型電子顕微鏡も用いた病理組織学的検査においては、投与開始 12 週後にと殺した投与群 1 匹の膀胱移行上皮に単純過形成が見られたが、投与開始 16 週後及び 20 週後に膀胱の増殖性病変は認められなかったとされている。投与開始 4、12 又は 20 週後の膀胱粘膜の[methyl-^{3}H]チミジン標識率は、いずれも対照群との間で差が認められなかったとされている（参照５、１０２）。IARC ワーキンググループは、動物数が少ないこと及び試験期間が短いことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｇ）Prasado & Rai（1986）のマウス 1 年間試験

IARC73 においても引用されている Prasado & Rai（1986）の報告によれば、6 週齢の ICR/Swiss マウス（各群雌雄各 10 匹）にサッカリン（0、500、1,000、1,500 mg/kg 体重/日）を 1 年間反復強制経口投与した後にと殺する試験が実施されている。その結果、全投与群で途中死亡した動物は無かったとされている。体重については、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄で摂餌量の減少を伴わない低値が認められ、全投与群に投与期間を通じて見られた下痢との関連性が指摘されている。脳、甲状腺、肺、肝臓、胃、回腸、腎臓、脾臓、精巣及び卵巣についての病理組織学的検査においては、1,500 mg/kg 体重/日投与群の雄の 5/10 匹、雌の 3/10 匹に甲状腺の乳頭腺癌が認められ、肺への転移も認められたとされている。Prasado & Rai は、甲状腺乳頭腺癌の発生について、サッカリンによる直接的作用によるものであり、それにはエピジェネティックな発癌機構が関与していると考察している（参照５、１１９）。IARC ワーキンググループは、動物数が適切でないこと、試験成績の報告が完全でないこと並びにマウス及びその他の動物種を用いた他の試験において甲状腺腫瘍の発生は再現されていないことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｈ）Frederick ら（1989）のマウス二段階肝・膀胱発がん試験

IARC73 においても引用されている Frederick ら（1989）の報告によれば、21～26 日齢の離乳 BALB/cStCrlfC3H/Nctr マウス（各群雌 96～192 匹）について、**表 7** の①～⑩群を設定し、2-AAF（0、200ppm）を 13 週間混餌投与するイニシエーション段階の処置の後、2 週間休薬し、その後のプロモーション段階でサッカリンナトリウム（純度 98%超）

（0、0.1、0.5、1.0、5.0%）を 117 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、2-AAF 処置対照群（⑤群）の死亡率は 2-AAF 無処置対照群（⑩群）よりも有意に高かったが、2-AAF 処置投与群（①～④群）では、サッカリンナトリウムの用量に関連した生存期間の延長が認められたとされている。2-AAF 無処置投与群（⑥～⑩群）の生存期間は対照群よりもわずかに長かったとされている。病理組織学的検査において、膀胱腫瘍の発生は、2-AAF 無処置群（⑥～⑩群）では認められず、2-AAF 処置群でも対照群（⑤群）の 2/164 匹、0.1%投与群（④群）の 3/165 匹に見られたほかは認められなかったとされている。膀胱の過形成の発生率も、2-AAF 処置群（①～⑤群）及び 2-AAF 無処置群（⑥～⑩群）それぞれの対照群と投与群との間で同様であったとされている。肝臓腫瘍の発生率についても、2-AAF 処置群（①～⑤群）で対照群及び全投与群ともに 17～20%、2-AAF 無処置群（⑥～⑩群）で対照群及び全投与群ともに 5～6%と、サッカリンナトリウムの投与に関連した変化は見られなかったとされている。以上より、Frederick らは、サッカリンナトリウムにマウス肝・膀胱発がんプロモーション作用はないものと推察している。2-AAF 無処置群（⑥～⑩群）でサッカリンナトリウムの用量に関連したハーダー腺腫瘍の発生率の増加（p=0.04）が見られたが、そのほか、2-AAF 処置の有無にかかわらずサッカリンナトリウムの用量に関連した腫瘍発生率の増加は認められなかったとされている。一方、リンパ腫発生阻害が 2-AAF 処置の有無にかかわらずサッカリンの用量に関連して見られたとされている（参照５、１２０）。IARC ワーキンググループは、ハーダー腺の腫瘍発生は加齢に関連して自然発生することが知られていること、各群動物数が等しくないこと、ハーダー腺腫瘍の背景発生頻度は変動すること等を指摘している（参照５）。本委員会として、サッカリンナトリウムにマウス肝・膀胱発がんプロモーション作用はないとする Frederick らの結論を是認した。また、本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績からはサッカリンナトリウムの投与によりハーダー腺腫瘍が誘発されたとの結論には至らないと判断した。

表７　Frederick ら（1989）のマウス二段階膀胱発がん試験における群設定

群	動物数	イニシエーション段階（13 週間）	休薬期間（2 週間）	プロモーション段階（117 週間）
①	96	2-AAF	対照	サッカリンナトリウム 5.0%
②	144	2-AAF	対照	サッカリンナトリウム 1.0%
③	192	2-AAF	対照	サッカリンナトリウム 0.5%
④	192	2-AAF	対照	サッカリンナトリウム 0.1%
⑤	192	2-AAF	対照	対照
⑥	96	対照	対照	サッカリンナトリウム 5.0%
⑦	144	対照	対照	サッカリンナトリウム 1.0%
⑧	192	対照	対照	サッカリンナトリウム 0.5%
⑨	192	対照	対照	サッカリンナトリウム 0.1%
⑩	192	対照	対照	対照

（ｉ）Torres de Mercau ら（1997）のマウス 180 日間試験

Torres de Mercau ら（1997）の報告によれば、4 か月齢の C3H マウス（各群雌雄各 5 匹）にサッカリンナトリウム（0、0.1%）を 180 日間

混餌投与する試験が実施されている。その結果、対照群と比較して、投与群の結腸吸収上皮細胞の微絨毛の長さ、直径及びその他の形状の変化が認められたとされている（参照１２１）。本委員会としては、病変の発現頻度、性差等、試験結果の報告が十分でないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。

ｃ．ハムスター

（ａ）Althoff ら（1975）のハムスター生涯試験

IARC73 及び FAS17 における引用によれば、Althoff ら（1975）は、8 週齢の交雑シリアン・ゴールデン・ハムスター（各群雌雄各 30 匹）に M 法で製造されたサッカリン（0、0.156、0.312、0.625、1.25%[36]）を生涯飲水投与する試験を実施している。サッカリンの平均摂取量は、0.156%投与群で 44 mg/動物であり、1.25%投与群で 353 mg/動物であったとしている。病理組織学的検査においては、対照群を含む全群に尿路移行上皮の腫瘍は認められなかったとしている。認められた腫瘍性病変の種類と頻度については、対照群と投与群との間で差がなく、本試験に用いた動物において通常見られる範囲内であったとしている（参照５、１０）。本委員会としては、Althoff らの見解を是認し、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 1.25%（353 mg/動物/日）と評価した。

（ｂ）Fukushima ら（1983）のハムスター最長 20 週間経時試験

IARC73 においても引用されている Fukushima ら（1983）の報告によれば、6 週齢のシリアン・ゴールデン・ハムスターにサッカリンナトリウム（純度 99.5% : OTSA を 7ppm 含有）（0、5%）を混餌投与（飼料 : 対照群 Oriental MF、投与群 Oriental M）し、投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつをと殺する経時試験が実施されている。その結果、体重に変化は認められなかったとされている。走査型電子顕微鏡も用いた病理組織学的検査においては、膀胱移行上皮に単純過形成及び乳頭状/結節状過形成の発生は認められなかったとされている。投与開始 4、12 又は 20 週後にと殺した投与群の膀胱粘膜の [methyl-^{3}H]チミジン標識率は、いずれも対照群との間で差が認められなかったとされている（参照５、１０２）。IARC ワーキンググループは、動物数が少ないこと及び試験期間が短いことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。

ｄ．モルモット

（ａ）Fukushima ら（1983）のモルモット最長 20 週間経時試験

IARC73 においても引用されている Fukushima ら（1983）の報告によれば、6 週齢の Hartley モルモットにサッカリンナトリウム（純度 99.5%：OTSA を 7ppm 含有）（0、5%）を混餌投与（飼料：対照群 Oriental MF、投与群 Oriental M）し、投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後

[36] 予備試験（8 週間投与）における最大耐量であったとしている。

に投与群 3 匹ずつをと殺する経時試験が実施されている。その結果、体重については、投与群で増加抑制が認められたとされている。走査型電子顕微鏡も用いた病理組織学的検査においては、膀胱移行上皮に単純過形成及び乳頭状/結節状過形成の発生は認められなかったとされている。投与開始 4、12 又は 20 週後にと殺した投与群の膀胱粘膜の[methyl-^{3}H]チミジン標識率は、いずれも対照群との間で差が認められなかったとされている（参照５、１０２）。IARC ワーキンググループは、動物数が少ないこと及び試験期間が短いことを指摘している（参照５）。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。

ｅ．イヌ

（ａ）Taylor ら（1968）のイヌ 11 か月間試験

FAS17 においても引用されている Taylor ら（1968）の報告によれば、イヌ（各群 4 匹）（性別不詳）にサッカリンナトリウム（0、65 mg/kg 体重/日）を週 6 日、11 か月間反復強制経口投与（胃内挿管）する試験が実施されている。その結果、投与開始 6 か月後以降に投与群の 1 匹が食欲不振となり、死に至ったが、剖検において異常所見は認められなかったとされている。投与開始 10 か月前後から投与終了までの約 2 か月間、投与群の全動物に明らかな下痢を伴わない軟便が見られたが、外観、摂餌量及び摂水量に影響は認められなかったとされている。そのほか、体重、血液学的検査（血色素、白血球数及び赤血球数）、血液生化学的検査（ビリルビン、非たん白質性窒素及びフェノールスルホンフタレイン）、尿検査並びに体腔内諸器官の剖検及び病理組織学的検査において、投与群に異常は認められなかったとされている（参照１０、７９）。本委員会としては、投与終了前 2 か月間に投与群で認められた軟便は、一般状態及びいずれの毒性項目にも異常が認められなかったことから、投与に起因する毒性変化ではないと判断し、本試験における最高用量は無毒性量であると考えられたが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

（ｂ）Kennedy ら（1976）のイヌ 16 週間試験

FAS17 においても引用されている Kennedy ら（1976）の報告によれば、4～5 か月齢の純血統ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹）について、対照群のほか、**表４**（50 頁）のような混餌投与群を設定し、16 週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、体重については、④群の雌雄で全投与期間を通じた増加抑制が見られたが、より高用量の⑤群及び⑥群では見られなかったことから、Kennedy らは、この体重増加抑制について生物学的変動を反映したものであるとしている。血液学的検査において、⑥群の雄で白血球数の増加、④群の雄と①群の雌で血色素濃度の増加が見られたが正常値の範囲内であったとされている。血液生化学的検査において、アルカリホスファターゼ活性が⑥群の雌で増加し、①群の雄で減少したが、これについて Kennedy らは、大きな変化ではなく、増減に一貫性が見られないことから正常な生物学的変動を反映したものであると推定している。そのほか、一般状態、摂餌量、尿検査、

器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓、脳、副腎及び甲状腺）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる（参照１０、９３）。本委員会としては、Kennedy らの見解を妥当と考えた。なお、本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。

ｆ．サル

（ａ）Coulston ら（1975）及び McChesney ら（1977）のサル 79 か月間試験

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Coulston ら（1975）及び McChesney ら（1977）の報告によれば、アカゲザル（各群雌雄各 2～3 匹）にサッカリンナトリウム[37]（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）を週 5 又は 6 日、79 か月間反復経口投与した後にと殺する試験が実施されている。その結果、対照群の 2 匹及び各投与群 1 匹が投与期間内に死亡したが、投与群の 3 匹については、死因が被験物質の投与に関係なく、膀胱を含むいかなる臓器にも過形成性又は腫瘍性の変化を認めなかったとされている。投与群の体重は、対照群に比べ、20 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で高値、500 mg/kg 体重/日投与群群で低値を示したが、いずれも有意な変化ではなかったとされている。そのほか、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（沈渣）、器官重量（腎臓及び精巣）並びに剖検及び病理組織学的検査（腎臓、精巣及び膀胱）で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いる（参照５、１０、１２２、１２３）。本委員会としては、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｂ）Takayama ら（1998）のサル生涯試験

IARC73 においても引用されている Takayama ら（1998）の報告によれば、アカゲザル、カニクイザル及びアフリカミドリザル（対照群雄 10 匹及び雌 6 匹、投与群雄 9 匹及び雌 11 匹[38]）にサッカリンナトリウム（純度 99%超）（0、25 mg/kg 体重/日）を週 5 日、生後間もなくから死亡するか切迫殺されるまでの生涯にわたり（103～283 か月間[39]）混餌投与する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡のほか走査型電子顕微鏡も用いた観察においても尿路（腎盂、尿管、膀胱及び尿道）移行上皮に変化は認められなかったとされている。死亡の 1～2 年前に、アカゲザル及びカニクイザルの各群雌雄各 2 匹について実施した尿検査において、尿 pH、尿浸透圧、尿たん白、尿中のナトリウム、カルシウム及びリンの濃度並びに結晶尿の増加は認められず、尿中に異常な結石及び沈渣の生成は認められなかったとされている。そのほか、投与群のうちアフリカミドリザルの雌 1 匹に子宮筋腫、別の雌 1 匹に卵巣乳頭

---

37 試験の途中でサッカリンナトリウムのロットが替わり、第 1 のロットは OTSA を 2.4ppm 含有し、第 2 のロットは OTSA を 3.2ppm 含有していたとされている。ただし、サッカリンナトリウムの投与における 2 種類のロットの具体的な使い分け方については、詳細が不明である。

38 投与群の構成は、アカゲザル雄 5 匹及び雌 2 匹、カニクイザル雌雄各 3 匹、アフリカミドリザル雄 1 匹及び雌 5 匹並びにアカゲザル雄とカニクイザル雌との交雑種雌 1 匹とされている。

39 投与開始 103、128、157、168、170、192、214 及び 218 か月後に 1 匹ずつ計 8 匹が死亡したとされている。

嚢腺腫及び胃平滑筋腫、アカゲザルの雄 1 匹に甲状腺リンパ腫の発生が見られたが、Takayama らは、これらの腫瘍について、当該動物に係るコロニーの無処置対照やブリーダーでの飼育動物においても観察される種類の腫瘍であるとしている（参照５、１２４）。Thorgeirsson ら（1994）の中間報告によれば、投与開始から 22 年間が経過した時点において投与群の 5 匹が死亡したが、腫瘍の発生は認められなかったとされている。また、投与群の生存動物 15 匹についても腫瘍発生の証拠は認められず、その他の疾患の兆候も認められなかったとされている（参照１２５）。IARC ワーキンググループは、用量が比較的少量であること、動物数が比較的少ないこと及び用いた種が多様であることを指摘している（参照５）。本委員会としては、Takayama ら及び Thorgeirsson らの見解を是認した。一方、本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験において NOAEL を求めるべきではないと判断した。

② 不純物

サッカリン類の不純物（**表１**（11 頁）参照）を被験物質とした反復投与毒性及び発がん性に関する試験成績として以下のような報告がある。

ａ．OTSA

FAS17 における引用によれば、Stavric ら（1973）は、Tisdel ら（1974）の試験及び Taylor & Friedman（1974）の試験（Taylor ら（1980）により最終報告）において使用された RF 法製のサッカリンナトリウムが OTSA を最大で 4,660ppm 含有していたと報告したことから、NRC（1974）により、二世代にわたる試験において見られた膀胱腫瘍の発生増加は OTSA によるものではないかとの指摘がなされた。（参照１０）

（ａ）Schmähl（1978）のラット生涯試験

IARC73 及び SIAR においても引用されている Schmähl（1978）の報告によれば、3 か月齢の SD ラット（各群雌雄各 38 匹）に OTSA（0、20、200 mg/kg 体重/日）を生涯にわたって混餌投与する試験が実施されている。その結果、一般状態及び体重は正常であったとされている。被験物質の投与に関連した急性期の影響は認められなかったが、リンパ肉腫が対照群で 7/71 匹、20 mg/kg 体重/日投与群で 10/75 匹、200 mg/kg 体重/日投与群で 10/76 匹と対照群を含む各群同様の発生率で見られ、それにより多くの動物が死亡したとされている。なお、リンパ肉腫が発生した時期の中央値は対照群で 540 日であったのに対し、20 mg/kg 体重/日投与群で 670 日、200 mg/kg 体重/日投与群で 705 日であったとされている。また、白血病が対照群で 0/71 匹、20 mg/kg 体重/日投与群で 5/75 匹、200 mg/kg 体重/日投与群で 3/76 匹に見られたが、用量相関性は認められないことから、これについて Schmähl は被験物質の投与に関連したものか否か判断できないとしている。膀胱腫瘍については、対照群でその発生は見られなかったが、20 mg/kg 体重/日投与群では乳頭腫が 3/75 匹に見られ、200 mg/kg 体重/日投与群では乳頭腫が 4/76 匹に、癌が 1/76 匹に見られたとされている。Schmähl は、本試験において認

められた悪性腫瘍病変の発生率は対照群を含む各群間で同等であったと結論している（参照５、３０、１２６）。SIAR では、背景データ、被験物質の純度、統計処理、膀胱腫瘍を発生した動物の性別、膀胱寄生虫の有無等が不詳であること等から、本試験の信頼性は確保されていないものとされている（参照３０）。本委員会としては、SIAR での判断を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。

（ｂ）Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

IARC73、FAS17 及び SIAR においても引用されている上述の Arnold ら（1980）の報告によれば、32 日齢の SD ラット（F_0）（各群雌雄各 50 匹（250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%投与群のみ雄 40 匹、雌 38 匹））に OTSA（不純物を 100ppm 未満含有）（0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日、250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%）を飲水投与（自由摂取）し、投与開始 90 日後に各群内で雌雄を 1：1 で 1 週間交配し、妊娠、出産及び哺育を経て 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（F_1）（各群雌雄各 49～50 匹）についても、生後 21 日に離乳後、F_0 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いる。その結果、体重については、F_0 及び F_1 の 250 mg/kg 体重/日投与群及び 250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%投与群の雌雄で被験物質の投与に関連した増加抑制が認められ、摂餌量の減少を伴っていたとされている。そのほか、生存率、一般状態、血液学的検査及び尿検査において、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ている。肉眼的観察では腎臓及び膀胱に結石が散見されたが、フィルターを用いた尿ろ過物の観察では全群の腎臓及び膀胱に結石が認められ、結石の構成成分についても被験物質の投与に関連した一定の傾向は認められなかったとされている。全動物について実施された病理組織学的検査においては、膀胱における腫瘍性病変として、良性腫瘍（膀胱移行上皮乳頭腫）の発生が、F_0 の対照群の雄 1 匹、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹並びに F_1 の 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹に見られたが、F_0 及び F_1 ともに悪性腫瘍（膀胱移行上皮癌）の発生は認められなかったとされている。なお、本試験において用いられたラットの膀胱に線虫の寄生は認められなかったとされている（参照５、１０、３０、９７）。本委員会としては、本試験成績を是認し、膀胱移行上皮乳頭腫の発生に用量相関性が認められず、投与に起因した変化ではないと考えられることから、本試験条件下において OTSA の投与に起因する膀胱発がん性は認められなかったと判断した。

（ｃ）Hooson ら（1980）のラット二段階膀胱発がん試験

IARC73 においても引用されている上述の Hooson ら（1980）の報告によれば、離乳 Wistar ラット（対照群雌 63 匹、各投与群雌 50 匹）について、**表５**（56 頁）の①～⑦群を設定し、MNU（0、最大 1.5mg）を飽和水溶液 0.15 mL として尿道カテーテルにより単回膀胱内滴下するイニシエーション段階の処置の 2 週後から 2 年間のプロモーション段階の投与を飲水により行う試験 I が実施されている。また、試験 I の開

始 6 か月後に、離乳 Wistar ラット（各群雌 50 匹）について、**表５**の⑧～⑩群を設定し、MNU（0、最大 1.5mg）を①～⑦群と同様に処置した 8 日後から 2 年間のプロモーション段階の投与を混餌により行う試験Ⅱが実施されている。その結果、OTSA の投与による尿 pH 上昇、結晶尿、結石生成及び膀胱病理への影響は認められなかったとされている。また、MNU 処置群において、OTSA の投与や投与したサッカリン中の OTSA 混入に関連した膀胱移行上皮の過形成又は腫瘍の発生率の増加は認められなかったとされている。以上より Hooson らは、OTSA は本試験において膀胱発がんプロモーション作用に関与しなかったと結論している（参考５、９９）。本委員会としては、本試験成績を是認し、本試験条件下において OTSA の投与に起因する膀胱発がんプロモーション作用はなかったと判断した。

（ｄ）厚生省（1998）のラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

SIAR においても引用されている厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、8 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、OTSA（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで（交配後分娩の認められなかった動物については妊娠 24 日相当日まで）強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施されている。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群の雌の 3 匹が死亡し、2 匹が切迫殺されている。一般状態については、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄に自発運動減少及び腹臥姿勢（投与開始後から）、流涎（投与期間中期から）等の変化が認められたとされている。体重については、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与初期に摂餌量低下を伴う低値、雌で妊娠及び哺育期に低値、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与期間を通じて低値、雌で投与初期に摂餌量低下を伴う低値が認められたとされている。血液学的検査においては、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で血小板数の高値が認められたとされている。血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄でアルカリホスファターゼ活性の低値、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で総コレステロール濃度の高値、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で総たん白濃度及び γ-GTP 活性の高値、A/G 比、ブドウ糖及びトリグリセリド濃度の低値が認められたとされている。試験担当者は、アルカリホスファターゼ活性の低下及び血中コレステロール濃度の上昇は甲状腺機能低下の際にも認められる変化であり、また、スルホンアミド類にはブドウ糖濃度を低下させる作用があることから、甲状腺及び膵臓の病理組織学的検査において被験物質投与の影響を示唆する病変は認められていないが、被験物質が甲状腺及び膵臓に明瞭な形態学的変化を伴わない軽微な影響を及ぼす可能性は否定できないとしている。器官重量については、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で腎臓、副腎及び精巣の相対重量の増加、雌で肝臓の相対重量の増加、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対・絶対重量及び腎臓の絶対重量の増加、雌で脳、腎臓及び副腎の相対重量の増加が認められたとさ

れている。剖検では、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で肝臓の暗色化、腎臓の腫大及び暗色化、雌で肝臓の腫大、肺の肋骨胸膜癒着（癒着部に黄白色塊の付着）及び淡色点、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の腫大、脾臓のリンパ濾胞不明瞭、肺の暗色点及び白色点[40]等、雌で肝臓の暗色化、肺の横隔膜癒着及び暗赤色点、胸腺の小型化が認められたとされている。病理組織学的検査においては、20 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で腎尿細管上皮の好酸性小体の形成の頻度及び程度の増加、100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で細胞質が軽微な曇り硝子様を呈した小葉中心性の肝細胞肥大、500 mg/kg 体重/日投与群の雌で心外膜の線維化及び細胞浸潤、胸腺の萎縮、胸腺被膜の線維化、水腫及び細胞浸潤並びに胸腺被膜上の好中球を含む滲出物が認められたとされている。このことから試験担当者は、肝重量増加は肝細胞肥大を反映したものであり、酵素誘導があったと考察している。以上より、試験担当者は、雄については全投与群にアルカリホスファターゼ活性の低値及び腎尿細管上皮の好酸性小体の形成の増強が見られたことから、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を求めることができないとし、雌については本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としている（参照３０、１２７）。一方、SIAR においては、雄ラットに見られた腎臓の変化について雄ラット特有の $\alpha 2_{\mu}$-グロブリンの蓄積によるものと考えられるとして、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日としている（参照３０）。本委員会としては、雄の全投与群に見られた腎尿細管上皮の好酸性小体の増加について、$\alpha 2_{\mu}$-グロブリンによるものである可能性が推察されるが、直接証明されていないものと考え、本試験における雄に係る NOAEL を求めることはできないと判断した。

（ｅ）厚生省（2000）のラット 28 日間反復投与毒性試験

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れば、約 5 週齢の SD ラット（各群雌雄各 5～10 匹）に OTSA（0、4、20、100 mg/kg 体重/日）を 28 日間反復強制経口投与（胃内挿管）した後、対照群及び 100 mg/kg 体重/日投与群について 14 日間の回復期間を設ける 28 日間反復投与毒性試験が実施されている。その結果、投与期間中及び回復期間中に死亡した動物はなかったとされている。一般状態については、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に投与開始 7～10 日後以降投与期間を通じて各投与 15～20 分後に流涎及び活動性低下が見られたがいずれも各投与約 2 時間後までには回復したほか、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹に投与開始 15 日後以降断続して腹臥位姿勢が見られたとされている。病理組織学的検査においては、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎尿細管上皮の好酸性小体の形成が統計学的に有意ではないが増加傾向にあったとされている。好酸性小体の形成は、雄ラット固有の $\alpha_{2\mu}$-グロブリンが近位尿細管上皮に取り込まれ好酸性物質として観察される現象であるが、本変化は回復期間終了後においても増加する傾向が見られ、投与中止による回復性は明らかではなかったとされている。

[40] 病理組織学的検査においてごく軽度な限局性の出血及び軽度な泡沫細胞の集簇が認められたとされている。

そのほか、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査（アルカリホスファターゼ活性に変化は認められていない。）、尿検査及び器官重量について、被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、試験担当者は、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で見られた流涎及び活動性低下並びに雄で見られた腎尿細管上皮の好酸性小体の形成の増加傾向を基に、本試験における NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日としている（参照１２８）。本委員会としては、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｆ）厚生省（2000）のラット簡易生殖毒性試験

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れば、9 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、OTSA（0、4、20、100 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 19 日間の計 47 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで（交配後分娩の認められなかった動物については妊娠 26 日相当日まで）強制経口投与（胃内挿管）する簡易生殖毒性試験が実施されている。その結果、死亡し又は切迫殺された動物はなかったとされている。一般状態については、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎及び活動性低下が各投与後一過性に見られたが、各投与後 4 時間以内には回復したとされている。体重については、100 mg/kg 体重/日投与群の雄でほぼ全投与期間を通じた摂餌量低下を伴わない増加抑制、雌で投与初期に低値及び増加抑制が認められたとされている。そのほか、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査においては、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。以上より、試験担当者は、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日としている（参照１２９）。本委員会としては、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎尿細管上皮に好酸性小体の形成が見られなかったことに疑問が残ったが、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日と評価した。

ｂ．PTSA

（ａ）厚生省（1992）のラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

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れば、8 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、PTSA（0、120、300、750 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施されている。その結果、死亡し又は切迫殺された動物はなかったとされている。一般状態については、120 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で流涎、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で初回投与の翌日及び翌々日に一過性の血尿が認められたとされている。体重については、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で妊娠期間中の摂餌量低下を伴う増加抑制及び分娩後の低値、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で

投与初期の摂餌量低下を伴う増加抑制及び全投与期間を通じた低値、雌で妊娠期間中の摂餌量低下を伴う低値が認められたとされている。血液学的検査においては、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で白血球数の減少等が認められたとされている。血液生化学的検査においては、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄で尿素窒素の用量依存的かつ有意な増加、AST 活性及び塩素濃度の上昇、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT 活性の上昇及びカリウム濃度の低下が認められたとされている。器官重量では、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で腎臓の相対重量の高値及び胸腺の絶対重量の低下傾向、750 mg/kg 体重/日投与群の雄の腎臓及び精巣の相対重量の高値並びに胸腺の絶対重量の低下傾向が見られたとされている。剖検では、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で胸腺の退縮、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の暗色化が認められたとされている。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層の肥厚及び剥離、粘膜固有層の水腫及び細胞浸潤並びに出血、精細管の萎縮及び精細胞の減少、雌で膀胱の粘膜上皮層の肥厚及び粘膜固有層の細胞浸潤、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で胸腺の強い退縮が認められたとされている。以上より、試験担当者は、本試験における反復投与毒性に係る NOAEL を雌雄ともに 120 mg/kg 体重/日を下回る用量であるとしている（参照１３０）。本委員会としては、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 120 mg/kg 体重/日を下回る用量と評価した。

ｃ．OSBA

（ａ）Kennedy ら（1976）のラット 13 週間試験

FAS17 においても引用されている上述の Kennedy ら（1976）の報告によれば、離乳 SD ラット（各群雌雄各 10 匹）について、対照群のほか、**表４**（50 頁）のような混餌投与群を設定し、13 週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、⑥群の雄 1 匹が投与 2 週に死亡したが、これは呼吸器感染によるものと推定されている。そのほか、②群を含め、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓及び脳）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる。以上より、Kennedy らは、代謝物又は不純物として生じた OSBA による毒性ハザードはほとんどないと結論している（参照１０、９３）。本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての OSBA による毒性ハザードはないと判断した。

（ｂ）Kennedy ら（1976）のイヌ 16 週間試験

FAS17 においても引用されている上述の Kennedy ら（1976）の報告によれば、4～5 か月齢の純血統ビーグル犬（各群雌雄各 3 匹）について、対照群のほか、**表４**（50 頁）のような混餌投与群を設定し、16 週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、体重については、④群の雌雄で全投与期間を通じた増加抑制が見られたが、より高用量の⑤群及び⑥群では見られなかったことから、Kennedy らは、この体重増

加抑制について生物学的変動を反映したものであるとしている。血液学的検査において、②群及び⑥群の雄で白血球数の増加が見られたが正常値の範囲内であったとされている。血液生化学的検査において、アルカリホスファターゼ活性が⑥群の雌で増加したが、これについてKennedyらは、大きな変化ではなく、一貫性が見られないことから正常な生物学的変動を反映したものであると推定している。そのほか、②群を含め、一般状態、摂餌量、尿検査、器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓、脳、副腎及び甲状腺）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる。以上より、Kennedyらは、代謝物又は不純物として生じたOSBAによる毒性ハザードはほとんどないと結論している（参照１０、９３）。本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としてのOSBAによる毒性ハザードはないと判断した。

ｄ．CBSA及びCBSA-NH_4

（ａ）Kennedyら（1976）のラット13週間試験

FAS17においても引用されている上述のKennedyら（1976）の報告によれば、離乳SDラット（各群雌雄各10匹）について、対照群のほか、**表４**（50頁）のような混餌投与群を設定し、13週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、⑥群の雄1匹が投与2週に死亡したが、これは呼吸器感染によるものと推定されている。血液学的検査において、③群の雄で白血球数の増加が見られたが正常値の範囲内であったとされている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、尿検査、器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓及び脳）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる。以上より、Kennedyらは、代謝物又は不純物として生じたσ-CBSA-NH_4による毒性ハザードはほとんどないと結論している（参照１０、９３）。本委員会としては、Kennedyらの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としてのσ-CBSA-NH_4による毒性ハザードはないと判断した。

（ｂ）Kennedyら（1976）のイヌ16週間試験

FAS17においても引用されている上述のKennedyら（1976）の報告によれば、4～5か月齢の純血統ビーグル犬（各群雌雄各3匹）について、対照群のほか、**表４**（50頁）のような混餌投与群を設定し、16週間の投与を行う試験が実施されている。その結果、体重については、④群の雌雄で全投与期間を通じた増加抑制が見られたが、より高用量の⑤群及び⑥群では見られなかったことから、Kennedyらは、この体重増加抑制について生物学的変動を反映したものであるとしている。血液学的検査において、⑥群の雄で白血球数の増加が見られたが正常値の範囲内であったとされている。血液生化学的検査において、アルカリホスファターゼ活性が⑥群の雌で増加したが、これについてKennedyらは、大きな変化ではなく、一貫性が見られないことから正常な生物学的変動を反映したものであると推定している。そのほか、②群を含め、一般状態、摂餌量、尿検査、器官重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓、脳、

副腎及び甲状腺）並びに剖検及び病理組織学的検査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いる。以上より、Kennedy らは、代謝物又は不純物として生じた o-CBSA-NH_4 による毒性ハザードはほとんどないと結論している（参照１０、９３）。本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての o-CBSA-NH_4 による毒性ハザードはないと判断した。

ｅ．BIT

（ａ）EPA レビュー（1993）でのラット 90 日間試験

EFSA 科学パネル意見書（2006）において引用された EPA レビュー（1993）の内容によれば、ラット成獣（各群雌雄各 12 匹）に BIT（0、200、900、4,000ppm）を 90 日間混餌投与する試験が実施されている。通常のバッテリーによって検査及び観察が行われた結果、毒性学的に意義のある所見は、(i) 900ppm 以上の投与群の雄及び 4,000ppm 投与群の雌に認められた投与期間を通じた体重の低値並びに(ii) 4,000ppm 投与群の雌雄（いずれも 11/12 匹）に認められた前胃境界縁の過形成であるとされている。900ppm 投与群については、前胃の過形成は認められなかったが、剖検において雌雄各 1 匹に境界縁の肥厚が見られたとされている。EPA レビューの中では、本試験における NOEL は雄で 200ppm（15.3 mg/kg 体重/日相当）、雌で 900ppm（78 mg/kg 体重/日相当）とされている（参照１８）。本委員会としては、EPA レビューの結論を是認し、体重の低値を基に、本試験における NOAEL を雄で 200ppm（15.3 mg/kg 体重/日相当）、雌で 900ppm（78 mg/kg 体重/日相当）と評価した。

（ｂ）SCCNFP（2004）のラット 28 日間試験

EFSA 科学パネル意見書（2006）においても引用されている SCCNFP（2004）の報告書によれば、Wistar ラット（各群雌雄各 6 匹）に BIT（BIT として 0、12.63、37.89、113.67 mg/kg 体重/日）を 28 日間反復強制経口投与（胃内挿管）する試験（OECD TG407）が実施されている。その結果、一般状態については、113.67 mg/kg 体重/日投与群の雄の全動物で投与 17 日以降、雌の 2 匹で投与 20 日以降に被験物質の投与に関連した流涎が認められたが、回復期には認められなかったことから、この流涎は可逆性の変化であることが示唆されている。体重については、113.67 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与 2 週以降に増加抑制、回復期に低値が認められ、雌でも投与 4～6 週に低値が認められたとされている。37.89 mg/kg 体重/日投与群（雌雄の区別なし）に前胃の病変が見られ、被験物質の刺激による影響と考えられたが、対照群及び他の投与群に前胃の病変は認められなかったとされている。そのほか、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、神経系への影響に係る検査、器官重量並びに剖検及び病理組織学的検査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いる。SCCNFP 報告書では、本試験における NOAEL（雌雄の区別なし）は 12.63 mg/kg 体重/日であるとされている（参照１８、７１）。本委員会としては、原著（未公表）を確認することができないが、SCCNFP の報告書での結論を是認

し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 12.63 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｃ）SCCNFP（2004）のラット 90 日間試験

EFSA 科学パネル意見書(2006)においても引用されている SCCNFP（2004）の報告書によれば、Wistar ラット（各群雌雄各 10 匹）に BIT（BIT として 0、8.42、25.26、63.15 mg/kg 体重/日）を 90 日間反復強制経口投与（胃内挿管）する試験（OECD TG408）が実施されている。その結果、摂餌量については、25.26 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌及び 63.15 mg/kg 体重/日投与群の雄で低下が認められたとされている。剖検及び病理組織学的検査においては、25.26 mg/kg 体重/日投与群（雌雄の区別なし）の主として前胃に病変が認められたとされており、被験物質の投与に関連したものであるが可逆性のものと考えられている。いずれも被験物質の刺激性によるものとされている。そのほか、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、精子検査、神経系への影響に係る検査及び器官重量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いる。SCCNFP 報告書では、本試験における NOAEL（雌雄の区別なし）は 8.42 mg/kg 体重/日であるとされている（参照１８、７１）。本委員会としては、原著（未公表）を確認することができないが、SCCNFP の報告書での結論を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 8.42 mg/kg 体重/日と評価した。

ｆ．MA

（ａ）Hagan ら（1967）のラット 13 週間試験

FAS56 においても引用されている Hagan ら(1967)の報告によれば、離乳 Osborne-Mendel ラット（各群雌雄各 10 匹）に MA（0、0.1、1% ; 0、50、500 mg/kg 体重/日相当）を 13 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査並びに剖検及び病理組織学的検査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いる（参照７２、１３１）。JECFA は、本試験における NOEL を 1%（500 mg/kg 体重/日相当）としている（参照７２）。本委員会としては、JECFA の結論を是認し、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 1%（500 mg/kg 体重/日）と評価した。

（ｂ）Dow（1967）のラット 115 日間試験

FAS14 における引用によれば、Dow（1967）は、離乳ラット（各群雌雄各 10 匹）に MA（0、0.3、1% ; 約 0、150～300、500～1,000 mg/kg 体重/日相当）を 115 日間混餌投与する試験を実施している。その結果、1%投与群において肝臓重量及び腎臓重量の高値並びに腎臓の軽微な組織学的変化が認められたとしている。そのほか、生存率、一般状態、体重、血液学的検査及び剖検において被験物質の投与に関連した有害影響は認められなかったとしている。JECFA は、本試験における NOAEL を 0.3%（150～300 mg/kg 体重/日相当）としている（参照３１）。本委員会としては、JECFA の結論を是認し、本試験における NOAEL を雌

雄ともに 0.3%（150～300 mg/kg 体重/日）と評価した。

（ｃ）DHEW（1978）のラット 78 週間試験（参考）

類縁物質に係る試験であるので参考データであるが、FAS14 においても引用されている DHEW（1978）の報告によれば、F344 ラット（各群雌雄各 35 匹）にアントラニル酸（0、1.5、3.0%）を 78 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生の増加は認められず、被験物質の投与に関連した非腫瘍性病変も認められなかったとしている。一方、被験物質の投与に関連したごく軽微な体重増加抑制が見られたが、生存率及び一般状態に異常は認められなかったとされている。DHEW は、本試験条件下においてアントラニル酸に発がん性はないと結論している（参照３１、１３２）。本委員会としては、DHEW の結論を是認し、本試験条件下においてアントラニル酸の投与に起因した発がん性は認められなかったと判断した。

（ｄ）Stoner ら（1973）のマウス 24 週間試験（参考）

経口投与による試験ではないので参考データであるが、FAS14 においても引用されている Stoner ら（1973）の報告によれば、6～8 週齢の A/He マウス（各群雌 20 匹）に MA（各回用量不詳;合計投与量 0、2,250、11,200 mg/kg 体重）を週 3 回、24 週間反復腹腔内投与し、肺の病理組織学的検査等を行う試験が実施されている。その結果、原発性の腫瘍の発生率の増加は認められず、Stoner らは、本試験条件下において MA の投与による肺腫瘍発生の増加は認められなかったとしている（参照３１、１３３）。本委員会としては、Stoner らの結論を是認し、本試験条件下において MA の投与に起因した肺腫瘍発生の増加はなかったと判断した。

（ｅ）DHEW（1978）のマウス 78 週間試験（参考）

類縁物質に係る試験であるので参考データであるが、FAS14 においても引用されている DHEW（1978）の報告によれば、$B6C3F_1$ マウス（各群雌雄各 35 匹）にアントラニル酸（0、2.5、5.0%）を 78 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生の増加は認められず、被験物質の投与に関連した非腫瘍性病変も認められなかったとされている。一方、被験物質の投与に関連したごく軽微な体重増加抑制が見られたが、生存率及び一般状態に異常は認められなかったとされている。DHEW は、本試験条件下においてアントラニル酸に発がん性はないと結論している（参照３１、１３２）。本委員会としては、DHEW の結論を是認し、本試験条件下においてアントラニル酸の投与に起因した発がん性は認められなかったと判断した。

③　有機酸ナトリウム塩による雄ラット膀胱腫瘍（参考）

その他の有機酸ナトリウム塩による雄ラット膀胱腫瘍発生の作用機序について検討した試験成績として以下のような報告がある。

ａ．クエン酸ナトリウム

Fukushima ら（1986）の報告によれば、6 週齢の F344 ラット（各群雄 20～25 匹）に BBN（0、0.05%）を 4 週間飲水投与するイニシエーション段階の処置の後に、クエン酸ナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日(2)）をプロモーション段階で 32 週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。その結果、剖検（膀胱）において、BBN 処置対照群に非常に小さい病変、BBN 処置クエン酸ナトリウム投与群に大きな腫瘍の発生が見られたが、結石は認められなかったとされている。病理組織学的検査においては、BBN 処置クエン酸ナトリウム投与群の膀胱基底膜の乳頭状/結節状過形成、乳頭腫及び癌の発生率及び個数が BBN 処置対照群よりも有意に増加したとされている。一方、BBN 無処置クエン酸ナトリウム投与群に膀胱粘膜の病変は認められなかったとされている。また、別途 6 週齢の F344 ラット（各群雄 5 匹）にクエン酸ナトリウム（0、5%）を 16 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、投与 4、8 及び 16 週での尿検査のいずれにおいても投与群で尿 pH の上昇、リン酸マグネシウムアンモニウム結晶の生成及び尿中ナトリウム排泄量の増加が認められたが、尿中のカルシウムイオン及びマグネシウムイオン濃度に変化はなかったとされている。Fukushima らは、本試験において認められたクエン酸ナトリウムによる膀胱発がんプロモーション作用は尿 pH 上昇、尿中結晶生成及び尿中ナトリウムイオン濃度が関係していると推定している（参照１３４）。本委員会としては、Fukushima らの結論を是認し、本試験条件下においてクエン酸ナトリウムの投与に起因する膀胱発がんプロモーション作用があったと判断した。

ｂ．グルタミン酸ナトリウム

de Groot ら（1988）の報告によれば、離乳 Wistar ラット（各群雄 10 匹）について、対照群のほか、グルタミン酸一ナトリウム 6%、グルタミン酸一ナトリウム 6%＋炭酸水素ナトリウム 1.6%、グルタミン酸一ナトリウム 6%＋塩化アンモニウム 1.0%又は炭酸水素カリウム 2.5%を混餌投与する群を設定し、穀物ベース飼料又はカゼインベース配合飼料を用いて 13 週間投与を行う試験が実施されている。その結果、膀胱移行上皮過形成の発生率は、穀物ベース飼料混餌による対照群で 2/10 匹、グルタミン酸一ナトリウム 6%投与群で 4/10 匹及びグルタミン酸一ナトリウム 6%＋炭酸水素ナトリウム 1.6%投与群で 2/10 匹であったのに対し、アルカリ化剤である炭酸水素カリウム 2.5%投与群で 7/10 匹と有意な増加が認められたとされている。一方、カゼインベース配合飼料混餌によるグルタミン酸一ナトリウム 6%投与群では 1/10 匹、それ以外の投与群ではいずれも 0/10 匹であった。なお、カゼインベース配合飼料混餌投与群の尿 pH は、穀物ベース飼料混餌投与群よりも低かったことから、穀物ベース飼料はカゼインベース配合飼料よりも過剰塩基を多く含んでいたとされている。また、別途離乳 Wistar ラット（各群雄 10 匹）に炭酸水素カリウム（0、5%）を穀物ベース飼料又はカゼインベース配合飼料を用いて 13 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、膀胱移行上皮過形成の発生率は、カゼインベース配合飼料混餌投与群で 6/10 匹、穀物ベース飼料混餌投与群で 10/10 匹と、後者に有意な高値が認められたとされている。以上より de Groot らは、飼料の酸塩基バランスを操作することによりラット膀胱移

行上皮過形成を誘発することができると結論している（参照１３５）。本委員会としては、de Groot らの結論を是認し、飼料の酸塩基バランスの操作によりラット膀胱移行上皮過形成を誘発することができると判断した。

ｃ．コハク酸ナトリウム

Otoshi ら（1993）の報告によれば、6 週齢の F344 ラット（BBN 処置各群雄 16 匹、BBN 無処置各群雄 8 匹）に BBN（0、0.05%）を 4 週間飲水投与するイニシエーション段階の処置の後に、コハク酸、コハク酸ナトリウム又はコハク酸二ナトリウム（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日(2)）をプロモーション段階で 32 週間混餌投与する二段階膀胱発がん試験が実施されている。その結果、投与終了後（投与開始 36 週後）の尿 pH は、BBN 処置対照群及び BBN 処置コハク酸投与群で 6.69 及び 6.03 であったのに対し、BBN 処置コハク酸ナトリウム投与群及び BBN 処置コハク酸二ナトリウム投与群では 8.06 及び 8.16 とほぼ同様の高値であったが、尿中ナトリウム濃度は 229 mEq/L 及び 335 mEq/L と BBN 処置コハク酸二ナトリウム投与群で統計学的に有意に高かったとされている。BBN 無処置群には前腫瘍性病変（乳頭状/結節状過形成）及び膀胱腫瘍（乳頭腫及び癌）の発生は認められなかったが、BBN 処置コハク酸ナトリウム投与群及び BBN 処置コハク酸二ナトリウム投与群では前腫瘍性病変及び膀胱腫瘍の発生率及び個数が有意に増加したとされている。膀胱腫瘍の発生率については、BBN 処置コハク酸ナトリウム投与群と BBN 処置コハク酸二ナトリウム投与群との間で差が見られなかったが、BBN 処置コハク酸二ナトリウム投与群の膀胱腫瘍の表面積は BBN 処置コハク酸ナトリウム投与群のそれよりも有意に大きかったとされている。この膀胱腫瘍表面積については、ナトリウム摂取量との関連性が認められたとされている。Otoshi らは、尿 pH が同一の条件下では、膀胱腫瘍の増大は尿中ナトリウム濃度に関連するとしている（参照１３６）。本委員会としては、Otoshi らの結論を是認し、膀胱腫瘍の増大は尿中ナトリウム濃度に関連すると判断した。

④　トリプトファン蓄積～インドール類過剰排泄

IARC73 における引用によれば、Sims & Renwick（1983）は、雄 SD ラットに、サッカリンナトリウム（0～10% ; 0～5,000 mg/kg 体重/日相当）、トリプトファン 2%又はトリプトファン 2%＋サッカリンナトリウム 5%を 1～2 か月間混餌投与し、膀胱発がんの機序を探索する試験を実施している。その結果、サッカリンナトリウムの投与に関連したインジカン（インドールの代謝物）の尿中排泄量の増加が認められ、サッカリンナトリウム 10%投与群では 24 時間尿中排泄量が 3.1 倍に増加したとしている。また、盲腸壁重量及び盲腸内容物重量の用量依存性の増加、盲腸中インドール類濃度の増加が認められたとしている。Sims & Renwick は、盲腸中のたん白質及びトリプトファンの蓄積によるものと推定しており、サッカリンナトリウムが腸内におけるたん白質の消化に作用し、腸内細菌叢による食餌中トリプトファンのインドール類（膀胱発がん補助物質）への変換を促進し、それが膀胱腫瘍発生に寄与するという仮説に合致するものであったとしている。また、Lawrie ら（1985）は、雄ラットにサッカリンナトリウム（7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当）を 40 日間混餌投与したところ、インジカンのほか、チロシン

の腸内細菌叢による代謝物である *p*-クレゾールの尿中排泄量が用量に依存して増加したとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Sims & Renwick（1985）は、雌雄 SD ラットにサッカリンナトリウム（7.5% : 3,750 mg/kg 体重/日相当）を交配 6 週間前から混餌投与する試験を実施している。その結果、得られた児動物は、哺育期間中の乳汁を経由してより高濃度のインジカンに暴露されたとしている。また、児動物においては、盲腸の拡張、盲腸中たん白質量、尿量及び尿中インジカン排泄量の増加並びに盲腸中トリプトファナーゼ活性の低下が認められたが、これらの変化に性差は見られなかったとしている。別途、母動物にサッカリンナトリウムを出産後から混餌投与した群の児動物においては、上記の変化と一貫性のある変化は見られず、変化にばらつきが見られたとしている。これについて Sims & Renwick は、トリプトファナーゼ活性のばらつきによるものであるとしている。（参照５）

IARC73 及び FAS32 における引用によれば、Anderson ら（1988）（再掲）は、離乳雄 SD ラットにサッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重相当）又は等モルのサッカリンカルシウム、サッカリン若しくはサッカリンカリウムを 10 週間混餌投与した後の盲腸重量及び盲腸＋内容物の重量の増加に各群間で差は認められなかったとしている。（参照５、２３）

IARC73 における引用によれば、Roberts & Renwick（1985）は、ヒト 15 例にサッカリンナトリウム（0、1,000 mg/人/日）を 1 か月間経口摂取させ、摂取前、摂取中及び摂取後の尿を検査したところ、尿中インジカン排泄量は対照群及び投与群ともに大きくばらつき、サッカリンナトリウム投与の影響を受けなかったとしている。（参照５）

IARC ワーキンググループは、Shoenig & Anderson（1985）によってサッカリンナトリウムを投与した雌は雄よりも盲腸重量が増加すること、Anderson ら（1988）によってサッカリンナトリウム以外のサッカリン類によっても盲腸重量が増加することが明らかにされたことから、サッカリンナトリウム投与によってたん白質代謝が変化し、トリプトファンが蓄積し、それが腸内細菌叢で変換されて尿中に排泄されたインドール類が膀胱発がんを促進するという Sims & Renwick の仮説では、サッカリンナトリウムによるラット膀胱の腫瘍発生における性差及びカチオン特異性を説明することができないと結論している。（参照５）

本委員会としては、IARC ワーキンググループの結論を是認し、サッカリンナトリウムの投与によってたん白質の代謝が変化し、トリプトファンが蓄積し、それが腸内細菌叢で変換されて生成したインドール類が尿中に排泄され膀胱発がんを促進するという仮説のみでは、ラット膀胱の腫瘍発生における性差及びカチオン特異性を説明することができないと判断した。

⑤　反復投与毒性及び発がん性のまとめ

サッカリンナトリウムを 5%の濃度で混じた飼料を二世代にわたり SD ラ

ットに投与する二つの試験では、いずれにおいても F_1 雄（一方の試験では 32 日齢から投与を開始した F_0 雄も）に膀胱移行上皮癌又は膀胱移行上皮乳頭腫を含めた腫瘍の発生が有意な頻度で認められ、別の二世代にわたる試験においても 4.0%以上の投与群及び 7.5%投与群の F_1 雄に膀胱腫瘍が有意な頻度で発生したことから、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ことは明らかである。一方、同時に試験が実施された雌ラットでは、子宮の扁平上皮癌又は膀胱移行上皮癌の発生の報告はあるものの、いずれも有意な頻度ではなく、また、有意な頻度で認められた膀胱の単純過形成病変は前がん病変ではないことから、サッカリンナトリウムの膀胱発がん性は雄ラットにのみ認められるものと考えられた。

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。さらに、ラット膀胱上皮への発がんプロモーション作用はサッカリンナトリウムの投与においてのみ観察され、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。

これまでの結果から、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ッ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同腹生存胎児数の減少が認められており、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）を NOAEL とした。

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、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、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考えた。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-NH_4 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。

（４）生殖発生毒性

① サッカリン類

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、IARC73 において Adkins ら（1972）の抄録報告（ラット及びハムスターにサッカリンカルシウム（10、100 g/日）を投与する催奇形性試験）が引用されている（参照５）が、その詳細を確認することは出来なかった。その他のサッカリン類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。

ａ．ラット

（ａ）Lessel（1971）のラット生殖発生毒性試験

Lessel（1971）の報告によれば、妊娠 Boots-Wistar ラット（各群 6 匹）にサッカリンナトリウム（0、6,000 mg/kg 体重/日）を妊娠 1～20 日に反復投与（投与経路不詳）し、妊娠 21 日に帝王切開を行う試験が実施されている。その結果、投与開始初期に母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児生存率、同腹生存胎児数及び胎児体重に被験物質の投与に関連した変化は認められず、胎児の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いる。また、別の群（対照群 12 匹、投与群 9 匹）を設けて、サッカリンナトリウム（0、6,000 mg/kg 体重/日）を、妊娠期間中を通して反復投与（投与経路不詳）し、自然分娩させ、出産後は投与をやめ、得られた児動物が離乳するまで観察を行う試験が実施されている。その結果、出生率、同腹生存児動物数、離乳時児動物生存率及び離乳時児動物体重に被験物質の投与による影響は認められず、児動物に奇形は認められなかったとされている。さらに、生殖能力の確認されたラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹）にサッカリン（0、1%）を 60 日間混餌投与した後に交配する試験が実施されており、妊娠率及び出産時の同腹生存児動物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いる。（参照８７）

（ｂ）Tanaka ら（1973）のラット発生毒性試験

Tanaka ら（1973）の報告によれば、10～12 週齢の妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）にサッカリンナトリウム（純度不詳）（0、480、950、1,900、3,800 mg/kg 体重/日[41]）を妊娠 7～13 日の 7 日間反復強制経口投与（胃内挿管）し、妊娠 20 日に各群 15 匹を帝王切開し、残る各群 5 匹については自然分娩させ、得られた児動物を 3 週間観察した後にと殺する発生毒性試験が実施されている。

---

[41] 別途実施した 2 週間反復経口投与毒性試験結果及び妊娠 13 日の単回経口投与急性毒性試験結果（LD_{50}：9,510 mg/kg 体重）を基に設定したとされている。

その結果、母動物については、3,800 mg/kg 体重/日投与群で投与開始後一時的な体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られたほかは妊娠期間中に毒性兆候は認められなかったとされている。また、帝王切開した母動物では、胎児を含む子宮重量、胎盤重量、黄体数、着床数及び着床率に対照群と投与群との間で差は認められず、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いる。

帝王切開群の胎児については、被験物質の投与に関連した死亡率及び発育遅延の増加はなく、対照群を含む全群で同腹生存胎児数は同様であり、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いる。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見られたが、対照群の背景データの範囲内であり、足根骨数及び胸骨分節形状に対照群と投与群との間で顕著な差はなく、そのほか対照群を含む全群で通常は見られないような奇形はなかったとされている。

自然分娩群の出生児については、母動物の妊娠期間、体重増加、離乳率及び器官重量に対照群と投与群との間で差はなく、対照群を含む全群の児動物に離乳時の行動異常は認められなかったとされている。950 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹に腰肋骨の発生が見られたが、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されている。（参照１３７）

（ｃ）Taylor & Friedman（1974）のラットを用いた三世代にわたる生殖発生毒性試験

FAS17 における引用によれば、Taylor & Friedman（1974）は、ラットに RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳）（0[42]、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5% ; 0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日(2)）を三世代にわたって混餌投与する試験を実施している。その結果、F_{1a} 児動物については、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見られなくなったとしている。F_{2a} 世代については、胎児期の受胎率及び新生児期の生存率は被験物質の投与による影響を受けなかったが、5.0%以上の投与群の胎児期の平均同腹生存胎児数は若干減少し、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いる。F_{2b} 世代については、5.0%以上の投与群の離乳時体重が低値であったとしている（参照１０）。本委員会としては、本試験における NOAEL を 1.0%（500 mg/kg 体重/日）と評価した。

（ｄ）Tisdel ら（1974）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている Tisdel ら（1974）の報告によれば、離乳 SD ラット（F_0）に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳(18)）（0、0.05、0.5、5% ; 0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日(2)）を混餌投与（飼料：Purina Lab Chow）し、その後交配し、雌については妊娠及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物（F_1）

[42] 基礎飼料に、サッカリンナトリウム 5%相当量のナトリウムを炭酸ナトリウムとして添加したものとされている。

（各群雌雄各 20 匹）には離乳後最長 100 週間 F_0 と同様の投与を行い、F_1 における腫瘍発生等を観察する試験が実施されている。その結果、F_1 児動物の 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いる。（参照５、１０、９０）

（ｅ）Lederer & Pottier-Arnould（1973）及び Lederer（1977）のラット発生毒性試験

IARC22 においても引用されている Lederer & Pottier-Arnould（1973）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（対照群 21 匹、投与群 13 匹）にサッカリン（0、0.3%）を妊娠前から妊娠期間中を通じて混餌投与し、妊娠 20 日に帝王切開し、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いる。その結果、水晶体の形態学的変化が、対照群の胎児 17/137 匹に見られたのに対し、投与群の胎児 26/79 匹に見られたとされている。また、IARC22 においても引用されている Lederer（1977）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（対照群 52 匹、投与群 13～35 匹）について、対照群のほか、M 法により製造されたサッカリン（0.15、0.3、3% ; 75、150、1,500 mg/kg 体重/日(2)）又は RF 法により製造されたサッカリン（0.3、3% ; 150、1,500 mg/kg 体重/日(2)）を混餌投与する群を設定し、妊娠期間中を通じて投与し、妊娠 9 日及び 20 日に帝王切開を行い、胚の吸収、胎児体重及び胎盤重量の観察並びに胎児の水晶体、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いる。その結果、0.3%以上の RF 法製サッカリン投与群及び 3%以上の M 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されている。また、0.3%以上の RF 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いる。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いる（参照３２、１３８、１３９）。IARC22 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いる（参照３２）。本委員会としても、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。

（ｆ）Arnold ら（1979）のラットを用いた二世代にわたる試験

Arnold ら（1979）の報告によれば、平均体重 175 g の SD ラット（F_0）（各群雄雌各 50 匹）にサッカリンナトリウム（0、5%）を 100 日間混餌投与した後に雌雄を 1：1 で交配し、雌については妊娠、出産及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物（F_1）についても離乳後から親動物と同様の混餌投与を行い、F_1 各群各腹 2 匹計 30 匹の雄を生後 8 日又は 21 日にと殺し、残りの F_1 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いる。その結果、F_0 の生殖に係るパラメータや F_1 の生存児数、生後 4 日体重並びに生後 8 日、21 日及び 105 日の尿路の剖検及び病理組織学的検査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いる。（参照１４０）

（ｇ）Taylor ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている上述の Taylor ら（1980）の報告によれば、離乳 SD ラット（F_0）（各群雄 10 匹、雌 20 匹）に、RF 法で製造されたサッカリンナトリウム（純度不詳、OTSA 約 350ppm を含有）（0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5% ; 0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当）を交配（約 10 週齢時）、妊娠及び出産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（F_1）（各群雌雄各 48 匹）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 F_0 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る試験が実施されている。その結果、上述のとおり F_1 の 5.0%以上の投与群の雌雄の離乳時に体重の低値が見られ、その後も F_1 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いる。（参照５、１０、９６）

（ｈ）Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている上述の Arnold ら（1980）の報告によれば、32 日齢の SD ラット（F_0）（各群雌雄各 50 匹）に M 法で製造されたサッカリンナトリウム（水溶性不純物 40～50ppm、OTSA 0.05ppm 未満を含有）（0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当）を混餌投与し、投与開始 90 日後に各群内で雌雄を 1 : 1 で 1 週間交配し、妊娠、出産及び哺育を経て 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（F_1）（各群雌雄各 49～50 匹）についても、生後 21 日に離乳後、F_0 と同様の投与を 127 週まで継続した後にと殺する試験が実施されている。その結果、F_0 の生殖に係るパラメータ（受精率、妊娠率、生存胎児数及び胎児体重）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いる。なお、上述のとおり F_1 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いる。（参照５、１０、９７）

（ｉ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験

Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか RF 法製サッカリンナトリウム（0.3、3%）、精製 RF 法製サッカリンナトリウム（0.3、3%）、RF 法製サッカリンアンモニウム（0.3、3%）又は M 法製サッカリン（0.15、0.3、3%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。

ｂ．マウス

（ａ）Tanaka ら（1973）のマウス発生毒性試験

Tanaka ら（1973）の報告によれば、8～10 週齢の妊娠 ICR マウス（各群 10 匹）にサッカリンナトリウム（純度不詳）（0、62.3、125、250、500、1,000 mg/kg 体重）を妊娠 6 日に単回強制経口投与（胃内挿管）し、妊娠 18 日に帝王切開する発生毒性試験が実施されている。その結果、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、胎児を含む子宮重量、胎盤重量及び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いる。胎児については、生存胎児数、死亡率並びに生存胎児の体重、体長及び尾長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いる。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。（参照１３７）

（ｂ）Kroes ら（1977）のマウスを用いた七世代にわたる試験（再掲）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている上述の Kroes ら（1977）の報告によれば、F_{1a} のほか F_{2b} についても離乳後にと殺し、F_{3c} 及び F_{4b}～F_{6b} については妊娠 20 日の胎児の時点で取り出し、生殖発生毒性に係る試験が実施されている。その結果、個別世代の対照群と投与群との間で有意差の見られた生殖発生に係るパラメータが散見されたが、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ないとされている。さらに、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ており、被験物質（サッカリン）に催奇形性は認められなかったとされている。Kroes らは、本試験において被験物質（サッカリン）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いる。（参照５、１０、１１８）

（ｃ）Dropkin ら（1985）のマウス発生毒性試験

IARC73 における引用によれば、Dropkin ら（1985）は、妊娠 ICR マウス（対照群 10 匹、各投与群 5 匹）にサッカリンナトリウムを(i) 妊娠 10 日に単回腹腔内投与（0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重）、(ii) 妊娠 5～15 日に反復強制経口投与（胃内挿管）（0、5、10、25 mg/kg 体重/日）又は(iii) 妊娠 0～17 日に飲水投与（0、5、10、20%）し、妊娠 17 日に帝王切開して胎児の生存、成長及び奇形を見る発生毒性試験を実施している。その結果、25 mg/kg 体重/日反復強制経口投与群の胚吸収率（5/52）が対照群（7/125）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いる。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いる（参照５）。本委員会としては、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と判断した。

（ｄ）Seidenberg ら（1986）のマウス発生毒性試験

IARC73 における引用によれば、Seidenberg ら（1986）は、ICR マウス母動物にその短期試験での MTL に相当する用量のサッカリン（化

学形不詳）を強制経口投与したところ、児動物の生存率、成長及び形態に影響は見られなかったとしている。（参照５）

（ｅ）NTP（1997）のマウスを用いた二世代にわたる試験

IARC73 における引用によれば、NTP（1997）は、CD-1 マウスにサッカリンナトリウム（0、1.25、2.5、5% ; 0、3,500、5,900、8,100 mg/kg 体重/日相当）を二世代にわたって飲水投与する試験を実施している。その結果、死亡率については、F_0 の 5%投与群で有意な増加が認められたとしている。摂水量については、F_0 の 5%投与群で 10～20%減少した一方、F_0 の 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、F_0 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いる。5%投与群において生存児数の減少及び児数で調整した F_1 胎児体重の減少が認められたとしている。さらに、F_1 の対照群及び 2.5%投与群について投与を継続し、交配を行ったところ、摂水量の増加が見られたが、被験物質の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いる（参照５）。本委員会としては、本試験における NOAEL を 2.5%（5,900 mg/kg 体重/日）と評価した。

ｃ．ウサギ

（ａ）Lessel（1971）のウサギ発生毒性試験

Lessel（1971）の報告によれば、妊娠ウサギ（週齢不詳）（対照群 7 匹、投与群 8 匹）にサッカリンナトリウム（0、600 mg/kg 体重/日）を妊娠 1～29 日に反復投与（投与経路不詳）し、妊娠 30 日に帝王切開する試験が実施されている。その結果、投与開始初期に母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児生存率、同腹生存胎児数及び胎児体重に被験物質の投与に関連した変化は認められず、胎児の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いる。（参照８７）

ｄ．*In vitro* 試験

（ａ）Kitchen & Ebron（1983）のラット胚試験

IARC73 における引用によれば、Kitchen & Ebron（1983）は、妊娠 10.5～12.5 日のラット胚をサッカリン（1mM）に暴露させる *in vitro* 試験を実施しており、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いる。（参照５）

（ｂ）Pratt & Willis（1985）の初代培養ヒト胚細胞株を用いた試験

IARC73 における引用によれば、Pratt & Willis（1985）は、初代培養ヒト胚口蓋間充織細胞株を用いた *in vitro* 試験系で、サッカリンナトリウムの 50%増殖抑制濃度は 5.35 mg/mL（26 mM）であり、当該試験系で 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たが、Steele ら（1988）は、多施設間において初代培養ヒト胚口蓋間充織細胞株の増殖試験等を行ったところサッカリンの催奇形性を示唆する結果は得られなかったとしている。（参照５）

（ｃ）Renault ら（1989）のラット胚肢芽培養細胞株を用いた試験

IARC73 における引用によれば、Renault ら（1989）は、ラット胚肢芽培養細胞株を用いた *in vitro* 試験を実施し、その軟骨形成及び細胞増殖に影響の見られたサッカリン（化学形不詳）濃度を 2.6 mg/mL 及び 4.1 mg/mL としている。（参照５）

（ｄ）Newall & Beedles（1996）のマウス胚幹細胞試験

IARC73 における引用によれば、Newall & Beedles（1996）は、*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。（参照５）

② 不純物

サッカリン類の不純物（**表１**（11 頁）参照）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。

ａ．OTSA

（ａ）Lederer（1977）のラット発生毒性試験（再掲）

IARC22 においても引用されている上述の Lederer（1977）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（対照群 52 匹、投与群 20 匹）に、OTSA（0、0.1%）を、妊娠期間中を通じて混餌投与し、妊娠 9 日及び 20 日に帝王切開を行い、胚の吸収率、胎児体重及び胎盤重量の観察並びに胎児の水晶体、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いる。その結果、胚吸収率、胎児体重並びに水晶体、網膜及び視神経の形態学的変化に係る指数に変化はなかったが、胎盤重量の増加が認められたとされている（参照３２、１３９）。IARC22 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いる（参照３２）。本委員会としては、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。

（ｂ）Arnold ら（1979）のラット生殖発生毒性試験

Arnold ら（1979）の報告によれば、平均体重 175 g の SD ラット（F_0）（各群雌 24～27 匹）を雌雄 1:1 で平均体重 250 g の無処置雄と交配し、OTSA（0、40、100、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（胃内挿管）し、得られた児動物（F_1）のうち各腹からほぼ同数を無作為に選抜し、生後 8、15 及び 21 日にその日の F_0 母動物への投与 2 時間後に中間と殺（それぞれ各群 13～21 匹）し、残りの F_1 児動物については F_0 母動物と同様の投与を生後 105 日まで行った後にと殺する試験が実施されている。その結果、F_0 母動物の生殖に係るパラメータや平均生存児数に変化は認められなかったとされている。体重については、F_1 の 100 mg/kg 体重/日以上の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されている。尿検査においては、F_1 児動物の 40 mg/kg 体重/日以上の投与群で尿 pH の若干の低下（Δ0.1～0.5）が見られたが、用量相関性は認めら

れなかったとされている。尿路の剖検及び病理組織学的検査においては、膀胱結石が、肉眼では全く認められなかったが、鏡検では生後 21 日以降の児動物の雌雄で用量相関性をもって認められたとされている。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いる。

また、別途平均体重 175 g の SD ラット（F_0）（各群雄 40～50 匹、雌 38～50 匹）に OTSA（0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日）、OTSA（250 mg/kg 体重/日）＋塩化アンモニウム（1%飲水投与）又はサッカリンナトリウム（5%）を 100 日間混餌投与した後に雌雄を 1：1 で交配し、雌については妊娠、出産及び哺育期間中も投与を継続し、得られた児動物（F_1）についても離乳後から親動物と同様の混餌投与を行い、F_1 各群各腹 2 匹計 30 匹の雄を生後 8 日又は 21 日にと殺し、残りの F_1 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いる。その結果、F_0 の生殖に係るパラメータや F_1 の生存児数に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いる。出生直後の児動物への影響としては、OTSA の 250 mg/kg 体重/日投与群において生後 1 日及び 4 日の平均生存児動物数並びに生後 4 日の体重の減少が認められたとされている。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いる。尿路の剖検及び病理組織学的検査においては、生後 8 日の F_1 の OTSA 投与群（250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%飲水投与群を除く。）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いる。腎結石は、対照群で 6/30 匹、2.5 mg/kg 体重/日投与群で 5/30 匹、25 mg/kg 体重/日投与群で 11/30 匹、250 mg/kg 体重/日投与群で 14/30 匹に認められたが、250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%飲水投与群では 5/30 匹に見られたとされている。また、膀胱病変としては、2.5 mg/kg 体重/日投与群で乳頭腫が 1/30 匹、250 mg/kg 体重/日投与群で限局性の移行上皮過形成が 7/30 匹に認められたが、250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%飲水投与群では 1 匹も認められなかったとされている。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いる（参照１４０）。本委員会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｃ）Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験（再掲）

IARC73 及び FAS17 においても引用されている上述の Arnold ら（1980）の報告によれば、32 日齢の SD ラット（F_0）（各群雌雄各 50 匹）に OTSA（不純物 100ppm 未満を含有）（0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日）又は OTSA（250 mg/kg 体重/日）＋塩化アンモニウム（1%）を飲水投与（自由摂取）し、投与開始 90 日後に各群内で雌雄を 1：1 で 1 週間交配し、妊娠、出産及び哺育を経て 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（F_1）（各群雌雄各 49～50 匹）についても、生後 21 日に離乳後、F_0 と同様の投与を 127 週まで継続した後にと殺する試験が実施されている。その結果、250 mg/kg 体重/日

投与群において生存胎児数の減少、250 mg/kg 体重/日及び 250 mg/kg 体重/日＋塩化アンモニウム 1%投与群において F_1 児動物の生後 4 日の体重の低値が認められたとされている。そのほか、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いる（参照５、１０、９７）。本委員会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｄ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験（再掲）

上述の Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか OTSA（0.1%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。

（ｅ）厚生省（1998）のラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（再掲）

上述の厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、8 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、OTSA（0、20、100、500 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施されている。その結果、親動物については、交尾、排卵、受胎、分娩及び哺育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いる。児動物については、形態異常は見られなかったが、500 mg/kg 体重/日投与群において、哺育 0 日の分娩率、生存児数及び生児出産率が低下・減少傾向を示し、哺育 0 日及び 4 日の雌雄生存児体重の低値が認められたとされている。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/日としている（参照１２７）。本委員会としても、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本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日と評価した。

（ｆ）厚生省（2000）のラット簡易生殖毒性試験（再掲）

上述の厚生省（当時）の平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、9 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、OTSA（0、4、20、100 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 19 日間の計 47 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで強制経口投与（胃内挿管）する簡易生殖毒性試験が実施されている。その結果、親動物については、交尾、排卵、受胎、分娩及び哺育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いる。児動物については、生存、一般状態及び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いる。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/日としている（参照１２９）。本委員会としても、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物（雌雄）及び児動物のいずれについても本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日と評価した。

ｂ．PTSA

（ａ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験（再掲）

上述の Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか PTSA（0.1%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。

（ｂ）厚生省（1992）のラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（再掲）

上述の厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果によれば、8 週齢の SD ラット（各群雌雄各 13 匹）に、PTSA（0、120、300、750 mg/kg 体重/日）を、雄に対しては交配前 14 日間、交配期間中 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の計 42 日間、雌に対しては交配前 14 日間及び最長 14 日間の交配期間を経て哺育 3 日まで強制経口投与（胃内挿管）し、得られた児動物を哺育 4 日にと殺する反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験が実施されている。その結果、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いる。そのほか、交尾、排卵、受胎及び哺育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いる。児動物については、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いる。これについて試験担当者は、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いる。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、親動物及び児動物ともに 300 mg/kg 体重/日としている（参照１３０）。本委員会としても、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物及び児動物のいずれについても 300 mg/kg 体重/日と評価した。

ｃ．OSBA

（ａ）Lederer（1977）のラット発生毒性試験（再掲）

IARC22 においても引用されている上述の Lederer（1977）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（対照群 52 匹、投与群 24 匹）に、OSBA（0、0.1%）を、妊娠期間中を通じて混餌投与し、妊娠 9 日及び 20 日に帝王切開を行い、胚の吸収率、胎児体重及び胎盤重量の観察並びに胎児の水晶体、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い

る。その結果、胎児体重及び胎盤重量に変化はなかったが、胚吸収率並びに水晶体、網膜及び視神経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いる（参照３２、１３９）。IARC22 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いる（参照３２）。本委員会としても、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。

（ｂ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験（再掲）

上述の Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか OSBA（0.1%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。

ｄ．PSBA

（ａ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験（再掲）

上述の Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか PSBA（0.1%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を設定することはできないと評価した。

ｅ．CBSA 及び CBSA-NH_4

（ａ）Lederer（1977）のラット発生毒性試験（再掲）

IARC22 においても引用されている上述の Lederer（1977）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（対照群 52 匹、投与群 20 匹）に σ-CBSA 又は σ-CBSA-NH_4（0、0.1%）を、妊娠期間中を通じて混餌投与し、妊娠 9 日及び 20 日に帝王切開を行い、胚の吸収率、胎児体重及び胎盤重量の観察並びに胎児の水晶体、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いる。その結果、胎盤重量（CBSA 投与群を除く。）、胎児体重及び胚吸収率並びに水晶体、網膜及び視神経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いる（参照３２、１３９）。IARC22 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いる（参照３２）。本委員会としても、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。

（ｂ）Colson ら（1984）のラット発生毒性試験（再掲）

上述の Colson ら（1984）の報告によれば、妊娠 Wistar ラット（各群 20 匹）について、対照群のほか *o*-CBSA（0.1%）又は *p*-CBSA（0.1%）を混餌投与する群を設定し、妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。

（５）アレルゲン性

① サッカリン

ａ．マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）

Warbrick ら（2001）の報告によれば、8～12 週齢の CBA/Ca マウス（各群 4 匹）にサッカリン（純度 98%）DMSO 溶液（0、25、50、75%）25 μL を 3 日間両耳背部に局所投与し、投与 5 日目にと殺する局所リンパ節試験が実施されている。その結果、本試験におけるサッカリンの EC3 値は 75%超であり、陰性であったとされている。（参照１４２）

② 不純物

ａ．モルモットを用いたマキシミゼーション試験（GPMT）

SCCNFP（2004）の報告書における引用によれば、Quintiles England（1997）は、BIT（含量 79.8%（そのほか水分 19.2%））についての Dunkin Hartley モルモット（対照群 10 匹、投与群 20 匹）を用いたマキシミゼーション試験（OECD TG406）（感作 1 回目 0.1%皮内、感作 2 回目 20%閉塞皮膚貼付、惹起 10%閉塞皮膚貼付）を実施している。その結果、閉塞貼付剥離 24 及び 48 時間後ともに投与群の 9/20 匹に陽性反応が見られたことから、BIT には中等度の皮膚感作性があるとしている。（参照７１）

ｂ．マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）

SCCNFP（2004）の報告書においても引用されている Basketter ら（1999）の報告によれば、BIT についてのマウスを用いた局所リンパ節試験が実施されており、その結果、本試験における BIT の EC3 値[43]は 10.4%であったとしている。Basketter らは、同時に他のイソチアゾリノン類（CMI 及び MTI）についても比較検討を実施しており、その結果、それらの EC3 値は 0.01%及び 2.0%であったとしている（参照７１、１４３）ことから、LLNA における EC3 値を用いた相対皮膚感作性分類によれば、CMI は強い皮膚感作性物質に分類されるが、BIT は弱い皮膚感作性物質に分類される（参照１４４）。

（６）ヒトにおける知見

① 膀胱癌に係る疫学的知見

膀胱癌に係る疫学的知見として以下のような報告がある。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、IARC22 における引用によれば Kessler（1970）、Armstrong & Doll（1975）、Armstrong ら（1976）によ

[43] LLNA において耳介リンパ節細胞増殖を溶媒対照のそれの 3 倍に増加させるのに必要な用量。

り報告されている（参照３２）が、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。

ａ．膀胱癌等に係る症例対照研究

（ａ）Morgan & Jain（1974）のカナダにおける病院ベースの症例対照研究

IARC22 及び IARC73 における引用によれば、Morgan & Jain（1974）は、カナダの病院における膀胱癌症例 232 例（男性 158 例及び女性 74 例）（うち 19 例（男性 2 例及び女性 17 例）については解析を行うことができなかったとしている。）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（良性前立腺肥大の男性及び緊張性尿失禁の女性）（うち 35 例（男性 18 例及び女性 17 例）については解析を行うことができなかったとしている。）を基に、質問票の郵送による病院ベースの症例対照研究を実施している。その結果、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（$p<0.01$）であったとしている。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（例：緊張性尿失禁のための飲水量自制等）した可能性等を指摘している。（参照５、３２）

（ｂ）Simon ら（1975）のマサチューセッツ州及びロードアイランド州における病院ベースの症例対照研究

IARC22 及び IARC73 においても引用されている Simon ら（1975）の報告によれば、1965～1971 年に米国のマサチューセッツ州（ボストンを除く。）及びロードアイランド州の都市部の病院 10 施設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（当初対象とした 216 例のうち、死亡していた 40 例については除外され、41 例については回答が得られなかったとされている。）並びに当該症例 1 例につき 3 例の割合で同じ病院から尿路疾患のない者を選定して年齢、居住地域及び症例の診断時期で個人マッチングを行った病院対照 390 例（当初対象とした者のうち 110 例は死亡しており、148 例については回答が得られなかったとしている。）を基に、質問票の郵送による病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、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 であったとされている。IARC ワーキンググループは、人工甘味料の摂取（量、頻度及び期間）に応じたリ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いる。（参照５、３２、１４５）

（ｃ）Wynder & Goldsmith（1977）の米国 6 都市における病院ベースの症例対照研究

IARC22 及び IARC73 における引用によれば、Wynder & Goldsmith（1977）は、1969～1973 年の米国 6 都市の病院 17 施設における膀胱癌症例 712 例（男性 574 例及び女性 138 例）並びに当該症例と年齢、性別、人種及び病棟種類（個室、準個室又は相部屋）でマッチングを行った同数の病院対照を基に、面接法による病院ベースの症例対照研究を

実施している。症例のうち卓上用人工甘味料の摂取履歴が明らかにされた 163 例（男性 132 例及び女性 31 例）と、病院対照のうち 153 例（男性 124 例及び女性 29 例）について、卓上用人工甘味料の摂取に係るオッズ比を摂取期間別（3 階層）に算出したところ、いずれも 1.0 を下回ったとしている。Wynder & Goldsmith は、サイクラミン酸塩については、米国市場に導入されてから当該調査対象期間まで日が浅いことから、それらに発がん作用があるとしても、当該調査において把握することは困難であるとしている。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いる。（参照５）

（ｄ）Howe ら（1977、1980）のブリティッシュコロンビア州、ニューファンドランド州及びノバスコシア州における一般人口ベースの症例対照研究

IARC73 においても引用されている Howe ら（1977、1980）の報告によれば、1974 年 4 月～1976 年 6 月にカナダのブリティッシュコロンビア州、ニューファンドランド州及びノバスコシア州において新たに膀胱癌と診断され登録された症例 821 例のうち 632 例（男性 480 例及び女性 152 例）並びに当該症例と年齢及び性別で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、面接法による一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、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（95%CI 下限値=1.1）、女性で 0.6（有意差なし）であったとされている。さらに、男性について交絡因子の調整のため、学歴、職業暴露、尿路感染既往歴、喫煙及びインスタントコーヒー摂取で個人マッチングを行ったところ、オッズ比は 1.5～1.8 になったとされている。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（該当症例 42 例）で 1.5（95%CI 下限値=1.0）、年間摂取量 2,500 錠超の者（該当症例 16 例）で 2.1（95%CI 下限値=0.9）であり、摂取期間 3 年以下の者（該当症例 30 例）で 1.4（95%CI 下限値=0.9）、摂取期間 3 年超の者（該当症例 28 例）で 2.0（95%CI 下限値=1.2）であったとされている。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 であったとされている。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いる（参照５、１４６）。本委員会としては、本報告において、男性の人工甘味料摂取者の 84%はサッカリン類のみの摂取者であったとされているため、人工甘味料摂取者の分析で交絡因子を調整しても影響がなかったことから、交絡因子を改めて調整していないとしても問題はないものと考える。

（ｅ）Kessler（1976）及び Kessler & Clark（1978）のボルチモアにおける病院ベースの症例対照研究

IARC22 及び IARC73 における引用によれば、Kessler（1976）及び Kessler & Clark（1978）は、1972～1975 年に米国のボルチモアの病

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、死亡していた 509 例及び調査時点で特定できなかった 157 例を除き、結果生存して退院した 634 例中面接に応じた 519 例(男性 365 例及び女性 154 例）と、当該症例と年齢、性別、人種及び婚姻で個人マッチングを行い無作為抽出した病院対照（癌又は尿路疾患と診断された者を除く。）を基に、面接法による病院ベースの症例対照研究を実施している。その結果、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いだされなかったとしている。また、サッカリン類摂取に係るオッズ比は 0.7～1.1 であったとしている。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 であったとしている。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うと 2.6（95%CI=1.2～5.7）に増加したとしている。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学歴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いる。（参照５、３２）

（ｆ）Morrison & Buring（1980）のボストンにおける一般人口ベースの症例対照研究

IARC73 における引用によれば、Morrison & Buring（1980）は、米国のボストン都市部の病院 66 施設中 65 施設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 例のうち調査に参加した 597 例並びに当該症例と年齢及び性別で頻度マッチングを行った同一居住地域対照 677 例のうち調査に参加した 544 例を基に、一般人口ベースの症例対照研究を実施している。その結果、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、男性でそれぞれ 0.8（95%CI=0.6～1.1、該当摂取症例 144 例）及び 0.8（95%CI=0.5～1.1、該当摂取症例 101 例）、女性でそれぞれ 1.6（95%CI=0.9～2.7、該当摂取症例 69 例）及び 1.5（95%CI=0.9～2.6、該当摂取症例 54 例）であったとしている。また、男性について、年齢、学歴、婚姻、宗教及び喫煙で調整した多変量解析を行ったところ、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 であったとしている。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（95%CI=1.3～10、該当摂取症例 22 例））を除き、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いる。喫煙の有無について検討を行ったところ、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（該当摂取症例 19 例）及び 2.1（該当摂取症例 15 例）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見られなかったとしている。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いる。（参照５）

（ｇ）Wynder & Stellman（1980）の病院ベースの症例対照研究

IARC73 における引用によれば、Wynder & Stellman（1980）は、

1977～1979 年の膀胱癌症例 367 例及び当該症例と同数の病院対照を基に、面接法による病院ベースの症例対照研究を実施している。その結果、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 を下回ったとしている。10 年間以上の喫煙歴のある者に限定すると、甘味料又は食事制限用飲料の摂取に係るオッズ比は、男性で 0.6（95%CI=0.3～1.1）、女性で 1.0（95%CI=0.2～5.1）であったとしている。（参照５）

（ｈ）Hoover & Harge-Strasser（1980）の米国 10 地域における一般人口ベースの症例対照研究

IARC73 における引用によれば、Hoover & Harge-Strasser（1980）は、米国の 10 地域において新たに膀胱癌と組織学的に確認された症例（良性乳頭腫症例を除く。）3,000 例（男性 2,258 例及び女性 742 例）並びに当該症例と年齢及び性別で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（男性 4,277 例及び女性 1,499 例）を基に、面接法による一般人口ベースの症例対照研究を実施している。その結果、年齢、人種、喫煙、コーヒー摂取及び職業暴露について調整を行った上で、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（95%CI=0.1～1.1）、女性で 1.1（95%CI=0.1～1.3）であったとしている。卓上用甘味料の一日摂取量（6 階層）又は食事制限用飲料の一日摂取量（5 階層）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（p=0.03（片側））が認められ、最高摂取量階層（卓上用甘味料を 1 日 6 回分以上使用）に係るオッズ比は 1.4（該当摂取症例 16 例）であったとしている。性別、地域、学歴等について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（一日摂取量が卓上用甘味料 3 回分以上かつ食事制限用飲料 2 本以上又は卓上用甘味料 6 回分以上かつ食事制限用飲料一定量以上）に係るオッズ比はいずれも 1.5（95%CI=1.0～2.1）であったとしている。

膀胱発がんの低リスク集団と考えられた、喫煙歴がなく膀胱発がん物質への職業暴露もない白人女性（症例中 283 例及び対照中 831 例）に限定してオッズ比を算出したところ、(i) 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（該当摂取症例 15 例）であったのに対し 1 日 3 回分以上の者では 1.8（該当摂取症例 22 例）に増加（傾向検定で $p<0.01$）し、(ii) 卓上用人工甘味料の摂取量が 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（該当摂取症例 14 例）、5 年超 9 年以下の者では 1.8（該当摂取症例 13 例）、10 年以上の者では 2.7（該当摂取症例 16 例）に増加した（傾向検定で $p<0.05$）としている。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見られている。

膀胱発がん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（症例中 235 例及び対照中 307 例）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（該当摂取症例 7 例）、食事制限用飲料の摂取量が 1 日 3 本以上の者で 2.6（該

当摂取症例 6 例）であったとしている。（参照５）

IARC73 における引用によれば、Sturgeon ら（1994）は、Hoover & Harge-Strasser（1980）のデータについて、年齢、性別、人種、学歴、人工甘味料摂取、コーヒー摂取、喫煙、職業暴露、膀胱結石、尿路感染、家族の膀胱癌履歴及び居住地域を独立変数とし、それらの膀胱癌の病期分類及び組織学的異型度を従属変数としてロジスティック回帰分析を実施している。その結果、人工甘味料の一日摂取量が 1,680 mg/人/日以上の者では、組織学的異型度Ⅲ/Ⅳの膀胱癌発生率についてのみ有意な増加（オッズ比 2.2（95%CI=1.3～3.6、該当摂取症例 23 例）が認められたとしている。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いる。（参照５）

（ｉ）Cartwright ら（1981）の英国における病院ベースの症例対照研究

IARC73 においても引用されている Cartwright ら（1981）の報告によれば、1970 年代の英国ウェスト・ヨークシャーにおける新規診断症例 219 例（男性 161 例及び女性 58 例）並びに有病症例 622 例（男性 470 例及び女性 152 例）と、各症例と年齢及び性別で個人マッチングを行った病院対照とを基に、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、診断又は調査の 5 年以上前にサッカリン類を 1 年間以上摂取した経験のある非喫煙者（禁煙期間 5 年以上の者を含む。）に係るオッズ比は男性で 2.2（95%CI=1.3～3.8）、女性で 1.6（95%CI=0.8～3.2）であったとされている。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いる。（参照５、１４７）

（ｊ）Najem ら（1982）のニュージャージー州における病院ベースの症例対照研究

IARC73 においても引用されている Najem ら（1982）の報告によれば、1978 年に米国ニュージャージー州北部の泌尿器科クリニック 4 施設及び病院 2 施設に入院した白人の症例 75 例（男性 65 例及び女性 10 例）並びに当該症例と年齢、性別、出生地及び居住地域で個人マッチングを行った病院対照 142 例（男性 123 例及び女性 19 例）を基に、病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、症例中 12 例及び対照中 19 例にサッカリン類（錠剤）摂取履歴があり、平均一日摂取量は症例で 3.6 錠、対照で 2.5 錠、平均摂取期間は症例で 6.4 年、対照で 6.3 年であり、サッカリン類の摂取履歴に係るオッズ比は 1.3（95%CI=0.6～2.8）であったとされている。（参照５、１４８）

（ｋ）Morrison ら（1982）のマンチェスター及び名古屋における一般人口ベースの症例対照研究

IARC73 における引用によれば、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、一般人口ベースの症例対照研究を実施している。その結果、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（95%CI=0.7～1.2、該当摂取症例合計 140 例)、名古屋では男性 0.7（95%CI=0.5～0.9、該当摂取症例 100 例）及び女性 0.5（95%CI=0.3～0.8、該当摂取症例 26 例）であったとしている。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(該当摂取症例 9 例）であったほかは、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ったとしている。（参照５）

（ｌ）Møller-Jensen ら（1983）のコペンハーゲンにおける一般人口ベースの症例対照研究

IARC73 においても引用されている Møller-Jensen ら（1983）の報告によれば､1979 年 5 月～1981 年 4 月にデンマークのコペンハーゲン市、フレゼレクスベア市及びコペンハーゲン郡の病院 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(うち 99%が組織学的に膀胱癌と確認されている。）のうち約 2/3 の症例 388 例（男性 290 例及び女性 98 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（男性 592 例及び女性 195 例）(無作為に抽出された者のうち調査への参加に同意した 75%の者）を基に、一般人口ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、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（95%CI=0.5～1.0)、女性で 1.1（95%CI=0.6～1.9）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ったとされている。摂取量で層化を行っても、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いだされなかったとされている。人工甘味料の摂取期間が 15 年超の者に限定しても､そのオッズ比は男性で 0.5(95%CI=0.2～1.0)、女性で 0.8（95%CI=0.3～2.5）であったとされている。膀胱癌の病期分類又は組織学的異型度及び性別で層化を行っても一貫性のある関係は見いだされなかったとされている。喫煙歴のない男性の人工甘味料摂取に係るオッズ比は 1.9(95%CI=0.5～7.8､該当摂取症例 4 例)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（95%CI=0.1～0.5）になったとされている。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ったとされている。サッカリン類のみを甘味料として摂取したとする者（人工甘味料摂取者の 70%）のオッズ比は男性で 0.7、女性で 1.0 であり、サイクラミン酸塩のみを甘味料として摂取したとする者と、オッズ比に差はなかったとされている。（参照５、１４９）

（ｍ）Mommsen ら（1983）のオーフスにおける症例対照研究

IARC73 における引用によれば、Mommsen ら（1983）は、デンマークのオーフスにおける病院 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）並びに当該症例と年齢でマッチングを行った同一居住地域対照（例数は症例の 2 倍）を基に、症例対照研

究を実施している。「サッカリン」の摂取履歴のあった症例 6 例及び対照 2 例について様々な交絡因子の調整を行った上で算出した「サッカリン」摂取に係るオッズ比は 6.7（95%CI=1.5～30）であり、喫煙歴のない者に限定すると同オッズ比は 3.3（95%CI=1.4～7.8）になったとしている。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いる。（参照５）

（ｎ）Piper ら（1986）のニューヨークにおける症例対照研究

IARC73 及び FAS32 における引用によれば、Piper ら（1986）は、膀胱癌の発生リスクが低いとされる 20～49 歳の女性を対象に、1975～1980 年に米国のニューヨークにおいて新たに膀胱癌と診断された者（担当医が面会許可を出さなかった 40 例及び電話インタビューに応じなかった 42 例を除く。）をがん登録から選定して症例とし、当該症例と年齢及び電話のエリアコードで個人マッチングを行った者を対照として、合計 173 組のペア（うち 8 組はデータ欠落）を得て、症例対照研究を実施している。その結果、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（症例中 77 例及び対照中 74 例）に係るオッズ比は 1.1（95%CI=0.7～1.7）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いる。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いる。また、FAS32 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。（参照５、２３）

（ｏ）Risch ら（1988）のアルバータ州及びオンタリオ州における症例対照研究

IARC73 においても引用されている Risch ら（1988）の報告によれば、サッカリン類が禁止された 1978 年以降の 1979～1982 年に新たに膀胱癌（膀胱移行上皮癌以外の悪性膀胱腫瘍を含む。）と診断されたカナダのアルバータ州及びオンタリオ州に居住する症例 1,251 例のうち 835 例並びに当該症例と年齢及び性別で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、面接法による症例対照研究が実施されている。なお、症例の 32%及び対照の 9%については、既に死亡しているか疾患のため面接ができなかったとされている。その結果、糖尿病の履歴又は罹患に係るオッズ比は 1.6（95%CI=1.1～2.4、該当履歴・罹患者数 131 例）であり、甘味料の摂取有無を変数に加えても値は不変であったとされている。卓上用甘味料の常用、サッカリン類摂取、サイクラミン酸塩摂取、低カロリー食品摂取及び食事制限用飲料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（95%CI=1.0～2.3）と 95%CI が 1.0 未満を除外したとされている。なお、男性の低カロリー食品の生涯摂取に係るオッズ比は 1.0（95%CI=0.8～1.2）であったとされている。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見られなかったとされている。（参照５、１５０）

（ｐ）Akdas ら（1990）のトルコにおける病院ベースの症例対照研究

IARC73 及び FAS32 における引用によれば、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（男性 168 例及び女性 26 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を基に、病院ベースの症例対照研究を実施している。その結果、人工甘味料の摂取履歴を報告したのは症例中 19 例及び対照中 8 例であった（$p<0.05$）としている（オッズ比は算出されていない。）。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。また、FAS32 では、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いる。（参照５、２３）

（ｑ）Elcock & Morgan（1992）によるメタアナリシス

FAS32 における引用によれば、Elcock & Morgan（1992）は、Morgan & Wong（1985）がレビューを行った疫学研究に関する一連の報告に新たに 2 報を追加し、合計 15 報についてメタアナリシスを実施している。その結果、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いる。（参照２３）

（ｒ）Momas ら（1994）のフランスにおける人口ベースの症例対照研究

黒川及び梅村（1996）のレビューにおける引用によれば、Momas ら（1994）は、膀胱がん多発地域のフランス地中海地方での疫学研究でがん患者と健常人との間にサッカリン類消費量の差が認められないとしている。（参照１５１）

（ｓ）Gallus ら（2006）のイタリアにおける病院ベースの症例対照研究レビュー

Gallus ら（2006）の報告によれば、1991～2004 年の間にイタリアの 4 地域における**表８**のような口腔・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それに対応する病院対照（急性の非腫瘍性疾患患者）を基にした面接法による病院ベースの症例対照研究が実施されている。具体的には、年齢、性別、教育期間、アルコール摂取、喫煙、体重、総エネルギー摂取量及び熱い飲料の摂取といった交絡因子について調整を行った上で無条件多重ロジスティック回帰分析が実施されている。その結果、診断（症例）又は入院（対照）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・包/人/日以下の者で 1.23（95%CI=0.59～2.57）、2 錠・包/人/日超の者で 2.34（95%CI=1.20～4.55）と摂取量に関連した有意な傾向が認められたとされている。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いる。Gallus らは、本調査において、サッカリン類及びその他の人工甘味料（主としてアスパルテーム）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いる。（参照１５２）

表８　Gallus ら（2006）の症例対照研究

腫瘍種類	症例	対照	サッカリン類摂取者（症例：対照）	サッカリン類摂取に係るオッズ比（95%CI）
口腔・咽頭癌	598	1,491	6:26	0.83（0.30～2.29）
食道癌	304	743	8:19	1.58（0.59～4.25）
結腸癌	1,225	4,154	44:150	0.95（0.67～1.35）
直腸癌	728		25:150	0.93（0.60～1.45）
喉頭癌	460	1,088	17:29	1.55（0.76～3.16）
乳癌	2,569	2,588	113:120	1.01（0.77～1.33）
卵巣癌	1,031	2,411	24:126	0.46（0.29～0.74）
前立腺癌	1,294	1,451	42:49	0.91（0.59～1.40）
腎細胞癌	767	1,534	26:60	0.79（0.49～1.28）

（ｔ）Andreatta ら（2008）のアルゼンチンにおける病院ベースの症例対照研究

Andreatta ら（2008）の報告によれば、1999～2006 年にアルゼンチンのコルドバ周辺の病院 10 施設において組織学的に尿路移行上皮腫瘍[44]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[45]のうち面接に応じた症例 197 例（約 80%）及びその病院対照 397 例（癌履歴のない急性疾患患者（腫瘍、尿路疾患、消化器疾患若しくは糖尿病の患者又は長期間食事制限した者を除く。））を基に、面接法による病院ベースの症例対照研究が実施されている。その結果、人工甘味料の摂取履歴のある者は 138 例（症例の 51 例（26%）及び対照の 87 例（22%））であり、尿路移行上皮腫瘍について年齢、性別、BMI 及び社会的ステータスの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（該当摂取症例 21 例）で 1.10（95%CI=0.61～2.00）、10 年間以上の摂取経験者（該当摂取症例 30 例）で 2.18（95%CI=1.22～3.89）であったとされている。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いる。（参照１５３）

（ｕ）Bosetti ら（2009）のイタリアにおける病院ベースの症例対照研究レビュー

Bosetti ら（2009）の報告によれば、(i) 1997～2007 年に拡大ミラノ地域において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、(ii) 1991～2007 年に拡大ミラノ地域及びポルデノーネ県において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、(iii) 1992～2006 年に拡大ミラノ地域、ウディネ県、ポルデノーネ県及びナポリ都市部において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（女性のみ）を基にした面接法による病院ベースの症例対照研究が実施されている。各対照については、症例と同じ病院ネットワークに急性の非腫瘍性疾患で入院した患者の中から年齢、性別及び調査センターで頻度マッチングを行った上で選定されている。具体的には、年齢、性別、教育期間、喫煙、体重、糖尿病履歴、総エネルギー摂取量及び熱い飲料の摂取といった交絡因子について調整を行った上で無条件多重ロジスティック回帰分析が

[44] 内訳は腎盂、尿管又は膀胱の腫瘍とされている。
[45] がん登録制度が未整備のため、専門医の診療録から症例を選定したとされている。

実施されている。その結果、診断（症例）又は入院（対照）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（95%CI=0.25～1.68）、膵臓癌で 0.19（95%CI=0.08～0.46）、子宮体癌で 0.71（95%CI=0.36～1.38）であったとされている。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いる。（参照１５４）

ｂ．膀胱癌に係るその他の観察研究

膀胱癌に係る観察研究として以下のような報告がある。なお、IARC ワーキンググループは、こうした一般人口集団での死亡率や発生率を基にした研究について、(i) 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、(ii)一般人口の他の危険因子（喫煙、職業等）への暴露の変化の影響を受けること、(iii) 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、サッカリン類の摂取による膀胱癌発生率等の変化を把握するには感度は十分ではないことを指摘している。（参照３２）

（ａ）Burbank & Fraumeni（1970）：米国における膀胱癌死亡率の経時変化

IARC22 における引用によれば、Burbank & Fraumeni（1970）は、1950～1967 年の米国における膀胱癌死亡率について、年齢ごと及び年齢で調整を行った上で、年次傾向の継続性を分析している。その結果、人工甘味料（主としてサイクラミン酸塩及びサッカリン類の 10:1 混合物）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いる。また、コネティカット州及びニューヨーク州における膀胱癌発生率の年次傾向の継続性についても明確な変化は認められなかったとしている。（参照３２）

（ｂ）Armstrong & Doll（1974）：イングランド及びウェールズにおける膀胱癌死亡率の経時変化

IARC22 における引用によれば、Armstrong & Doll（1974）は、1911～1970 年の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いる。その結果、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いる。（参照３２）

（ｃ）Jensen & Kamby（1982）のデンマークにおける膀胱癌出生コホート研究

IARC73 における引用によれば、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 1941～1945 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（95%CI=0.7～1.6）、女性で 0.3（95%CI=0.1～1.0）であったとしている。（参照５）

ｃ．その他の膀胱癌に係る疫学研究

（ａ）Auerbach & Garfinkel（1989）の膀胱組織標本を用いた断面研究

FAS32 における引用によれば、Auerbach & Garfinkel（1989）は、膀胱について組織学的変化（細胞層の数、異型細胞核の程度及び頻度）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いる。（参照２３）

②　その他の疫学的知見

FAS17 における引用によれば、NAS/NRC（1955）は、サッカリン類（0.4～0.5 g/人/日）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いる。（参照１０）

IARC22 における引用によれば、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ている。その結果、1959～1961 年、1962～1964 年及び 1965～1969 年に出産した母親で妊娠中に人工甘味料を摂取していた者は、ダウン症及びその他の精神遅滞のある子供を出産した者では 14/79 例（17.7%）、26/115 例（22.6%）及び 19/53 例（35.8%）、精神遅滞のない子供を出産した者では 9/78 例（11.5%）、35/242 例（14.5%）及び 141/655 例（21.5%）であったとしている。IARC ワーキンググループはこれら精神遅滞のある子供の出産に係るオッズ比を 1.7、1.7 及び 2.0 と算出している。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供で 10/185 例（5.4%）、摂取していない母親の子供で 15/790 例（2.0%）であり、骨・腰関節等の異常の発生率が、それぞれ 9/185 例（4.8%）、12/790 例（1.5%）であったとしている。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いる。（参照３２）

IARC22 における引用によれば、Kline ら（1978）は、自然流産（妊娠 28 週未満）した女性 545 例を症例とし、当該症例と最終月経時年齢の差が 2 歳以内になるようにマッチングを行った対照（妊娠 28 週後出産女性）308 例を基に、サッカリンの摂取について症例対照研究を実施している。本人及びその夫の使用言語、婚姻状態、人種及び学歴において、症例と対照との間に有意な差はなかったが、職業的地位及び平均収入は症例の方がわずかに高く、対照中には主たる収入を公的扶助に拠っている者が症例よりも多かったとしている。これら職業的地位及び平均収入については調整がなされていないが、最終月経時の年齢、流産歴、喫煙及び体重については多変量ロジスティック回帰分析により調整を行ったとしている。その結果、サッカリン摂取に係るオッズ比は 0.94（95%CI=0.5～1.8、該当摂取症例 30 例）であったとしている。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（妊娠前

か妊娠中か）が明らかにされていないこと、染色体異常の大きい異常妊娠の場合には本人が気づかないままごく早期に流産する場合があるがそうした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。（参照３２）

③ その他のヒトにおける知見

ａ．サッカリン類

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いる。（参照１０、１５５）

IARC73 における引用によれば、Roberts & Renwick（1985）は、ヒト 15 例にサッカリンナトリウム（0、1 g/人/日）を 1 か月間摂取させ、摂取の前後に尿中のインジカン（インドールの代謝物）を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いる。（参照５）

ｂ．不純物

Chew & Maibach（1997）の報告によれば、BIT（0.002、0.01%含有水溶性ジプロピレングリコール、0.1%含有ワセリン）を、皮膚疾患のない健常なヒト 56 例（18 歳超）の上腕又は背中に 2 日間貼付し、3 日目又は 4 日目に判定を行い、陽性者には 3 日間再貼付し、3 日目又は 4 日目に判定を行うパッチテストが実施されている。その結果、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されている。0.1%の貼付で初回に陽性とされた 10/56 例について再貼付を行ったところ、うち 9 例は陰性とされた。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いる。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いる。また、Chew & Maibach は、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いる。その結果、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いない。（参照１５６）

④ ヒトにおける知見のまとめ

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病院ベースの調査であるため対照の多くが有病例である。同じく病院ベースの調査である Simon ら（1975）及び Najem ら（1982）の報告ではオッズ比の有意な増加を認めていない。一般的に病院ベースの調査は過小評価の危険性があると考えられるが、一般人口の代表性という面からも、これらの結果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。一般人口を対照とした調査においては、Howe ら（1980）の報告ではサッカリン類摂取による膀胱癌の発生に係るオッズ比の増加が認められているが、Møller-Jensen ら（1983）及び Risch ら（1988）の報告では有意な増加は認められておらず、お互いに矛盾する結果となっている。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及びその他の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。

そのほか、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ると、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、アレルゲン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ッ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ッ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１６５）

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１２）

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

---

[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。

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１０、１６６）

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１６７）

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１６８）

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、直近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

[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たらす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７２、１７２）

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う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３２）

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 1 g 以下に制限する等の措置がとられた。（参照２、１７３）

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、１７４）。

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、１７４）。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 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、それが生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ッ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

[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。

もに 20 mg/kg 体重/日、OSBA 及び CBSA-NH_4 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代にわたる試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/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）(51)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

＜別紙１：略称＞

略称	名称等
2-AAF	2-アセチルアミノフルオレン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AS 類	アミノサッカリン類
5-AS	5-アミノサッカリン
6-AS	6-アミノサッカリン
7-AS	7-アミノサッカリン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
B241	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株
BBN	*N*-ブチル-*N*-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン
BIT	1,2-ベンズイソチアゾリン-3-オン
BP	ベンゾ(a)ピレン
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
CBSA	カルボキシベンゼンスルホン酸
CBSA-NH_4	カルボキシベンゼンスルホン酸アンモニウム
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CHO	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
CHO-K1	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来培養細胞株
Cl-1-15	チャイニーズ・ハムスター胚肺由来培養細胞株
CMI	クロロメチルイソチアゾリノン
DHHS	Department of Health and Human Services：米国保健福祉省
Don	チャイニーズ・ハムスター由来培養細胞株
EC3	溶媒塗布の対照群に対して耳介のリンパ細胞が 3 倍に増殖する塗布濃度
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
FANFT	*N*-[4-(5-ニトロ-2-フリル)-2-チアゾリル]ホルムアミド
FAS14	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 14 巻（1979）
FAS17	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 17 巻（1982）
FAS19	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 19 巻（1984）
FAS32	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 32 巻（1993）
FAS56	JECFA モノグラフ Food Additives Series 第 56 巻（2006）
GRAS	generally recognized as safe：一般的に安全とみなされる
HL-60	ヒト前骨髄球性白血病由来培養細胞株
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
IARC22	IARC モノグラフ第 22 巻（1980）
IARC73	IARC モノグラフ第 73 巻（1999）
ISA	International Sweeteners Association

略称	名称等
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
L5178Y*tk*$^{+/-}$-3.7.2c	マウスリンパ腫由来培養細胞株
M 法	Maumee 法
MA	アントラニル酸メチル
MNU	*N*-メチル-*N*-ニトロソウレア
MTI	メチルトリメチレンイソチアゾリノン
MTL	maximum tolerable level：最大耐量
NAS	National Academy of Sciences：全米科学アカデミー
NBR ラット	NCI-Black-Reiter ラット
NMS	*N*-メチルサッカリン
NRC	National Research Council：米国研究評議会
NTP	National Toxicology Program
OECD	経済協力開発機構
OSBA	*o*-スルファモイル安息香酸
OTSA	*o*-トルエンスルホンアミド
pKa	酸解離定数
PSBA	*p*-スルファモイル安息香酸
PTSA	*p*-トルエンスルホンアミド
RF 法	Remsen-Fahlberg 法
RSa	ヒト胚由来培養細胞株
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers : 欧州化粧品・消費者用非食品科学委員会
SCE	姉妹染色分体交換
SCF	Scientific Committee for Food：欧州食品科学委員会
SIAR	SIDS（Screening Information Data Set）initial assessment report：スクリーニング用情報データセット初期評価報告書
UDS	不定期 DNA 合成
V79	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
VB 培地	Vogel-Bonner E 培地

＜別紙２：各種毒性試験成績＞

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	UDS 試験	ヒト線維芽細胞		*In vitro*		サッカリンナトリウム	不詳	用量に関連した UDS の増加が見られたとしているが、抄録からの引用であり、その詳細は明らかにされていない。	IARC22 における引用（Ochi & Tonomura（1978）） 参照３２
遺伝毒性	UDS 試験	F344 ラット及び SD ラットの初代培養肝細胞		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 10.25 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Jeffrey & Williams（1999）） 参照５
遺伝毒性	コメット試験	8 週齢の ddy マウス	単回投与 3 時間後又は 24 時間後にと殺	経口投与	各群雄 4 匹	サッカリンナトリウム又はサッカリン	0、100、1,000、2,000 mg/kg 体重	無処置対照群と比較して、1,000 mg/kg 体重以上のサッカリン投与群の結腸並びにサッカリンナトリウム投与群の腺胃及び結腸で DNA 移動距離の有意な増加が認められたとされている。それ以外の組織・器官で DNA 移動距離の増加は認められていない。	Sasaki ら（2002） 参照３３
遺伝毒性	コメット試験	8～10 週齢の Swiss マウス	単回投与 18 時間後にと殺	強制経口投与（胃内挿管）	各群雄 4 匹	サッカリン	0、50、100、200 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重以上の投与群で tail DNA（%）及び tail extent（μM）の有意な増加が認められたとされている。	Bandyopadhyay ら（2008） 参照３４
遺伝毒性	SCE 試験	Don		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 50 mM	対照群の約 2 倍の SCE 誘発が認められたとされている。	Abe & Sasaki（1977） 参照３５
遺伝毒性	SCE 試験	CHO ヒト血液由来初代培養リンパ球		*In vitro*		M 法で製造されたサッカリンナトリウム	最高濃度 1.0%	いずれの被験物質群においても SCE 誘発の増加が認められたとされている。	Wolff & Rodin（1978） 参照３６
						M 法で製造されたサッカリンナトリウムを高度に精製したもの	観察対象とした最高濃度 0.5%	いずれの被験物質群においても SCE 誘発の増加が濃度依存的に認められたとされている。	
遺伝毒性	SCE 試験	ヒト初代培養リンパ球		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 0.5 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Brøgger ら（1979）） 参照５
遺伝毒性	SCE 試験	V79		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 1 mg/mL	0.1 mg/mL 群で SCE 誘発の増加が認められたが、最高濃度 1 mg/mL 群（細胞毒性は見られていない。）では SCE 誘発の増加は認められなかったとされている。	Ray-Chaudhuri ら（1982） 参照３７

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	SCE 試験	妊娠 10 日の ICR マウスに単回腹腔内投与し、子宮内暴露した胚細胞		*In vitro*		サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Dropkin ら（1985）） 参照 5
遺伝毒性	SCE 試験	ヒト初代培養リンパ球				サッカリン	最高濃度 0.1 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Saxholm ら（1979） Brøgger ら（1979）） 参照 5
							最高濃度 0.5 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。	
遺伝毒性	*In vivo* SCE 試験	10～11 週齢のチャイニーズ・ハムスター	単回	強制経口投与（胃内挿管）	各群 5 匹(性別匹数不詳)	精製サッカリンナトリウム	0、1,000、5,000、7,500、10,000 mg/kg 体重	7,500 mg/kg 体重以上の投与群で陰性対照群の 1.5 倍以上の SCE 誘発が認められたとされている。	Renner（1979） 参照３８
遺伝毒性	肝臓及び膀胱の DNA との結合性を見る試験	SD ラット	単回投与 50 時間後にと殺	強制経口投与（胃内挿管）	2 匹	[35S]サッカリンナトリウム	372、390 mg/kg 体重	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Lutz & Schlatter（1977）） 参照 5
遺伝毒性	DNA 一本鎖切断試験	ラット初代培養肝細胞		*In vitro*		サッカリン	最高濃度 0.549 mg/mL	代謝活性化系非存在下で弱い陽性であったとしている。	IARC73 における引用（Sina ら（1983）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1537		*In vitro*		M 法で製造されたサッカリンナトリウム	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Stoltz ら（1977） 参照３９
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* （株不詳） マウスの腹腔内を経由した *S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		サッカリンナトリウムを単回経口投与したマウスの尿	最高用量 2,500 mg/kg 体重	いずれも代謝活性化系非存在下で陽性であったとしている。 3 検体は代謝活性化系非存在下で陽性であったが、高度に精製された 1 検体は陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Batzinger ら（1977）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1538		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Ashby ら（1978） 参照４０
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1537		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 1 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Pool（1978）） 参照 5

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（株不詳）		*In vitro*		サッカリンナトリウムを単回静脈内投与したラットの胆汁	最高用量 100 mg/kg 体重	代謝活性化系非存在下で陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Connor ら（1979）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 及び TA1538		*In vitro*		RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	最高用量 40 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を ZLM 培地に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537 及び TA1538		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 10.25 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	IARC73 における引用（de Flora（1981）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA100		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Imamura ら（1983）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA92、 TA94、 TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1537		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 10.0 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Ishidate ら（1984） 参照４２
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA97a 及び TA100		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Bandyopadhyay ら（2008） 参照３４
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1538		*In vitro*		サッカリン	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Ashby ら（1978） 参照４０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		サッカリン	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Rao ら（1979）） 参照 5
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		RF 法で製造されたサッカリン	最高用量 12.5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Herbold（1981） 参照４３
						当該サッカリンを水溶液中で 2 時間還流した後に乾燥したもの	最高用量 2.5 mg/plate		
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		サッカリン	最高用量 10.0 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Ishidate ら（1984） 参照４２ 能美及び松井（1991） 参照４４
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		サッカリン	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Mortelmans ら（1986） 参照４５
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間	飲水投与		RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、400 mM	劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc 系雌及びその野生型雄*	単回	腹部注入		M 法で製造されたサッカリン「P&B」	0、5、25 mM	弱い陽性であったとされている。	Kramers（1977） 参照４６
			3 日間	混餌投与			0、5、25 mM	弱い陽性であったとされている。	
			単回	腹部注入		M 法で製造されたサッカリン「S1022」	0、5 mM	陰性であったとされている。	

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	マウスリンフォーマ TK 試験	L5178Y*tk*$^{+/-}$-3.7.2c		*In vitro*		非精製サッカリンナトリウム	最高濃度 19.0 mg/mL、	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Clive ら（1979）） 参照 5
						精製サッカリンナトリウム	最高濃度 12.5 mg/mL		
遺伝毒性	*In vivo* トランスジェニック動物突然変異試験	12 週齢の Big Blue™ ラット	10 日間 14 日目にと殺	混餌投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム	0、5%	被験物質の投与に関連した *lacI* 変異頻度の増加は肝臓及び膀胱のいずれにおいても認められなかったとされている。	Turner ら（2001） 参照４７
遺伝毒性	マウススポット試験	C57/BL6JHan×T 交雑種妊娠マウス	妊娠 10 日に単回	腹腔内投与	対照群 39 匹、投与群 84～99 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、1,000 mg/kg 体重	3 回繰り返し行われた試験で投与群全体でのスポットの出現頻度は 1/701 匹で、対照群でのスポットの出現頻度（0/182 匹）との間に有意差は認められなかったことから陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Fahrig（1982） 参照４８
遺伝毒性	Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験	RSa		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 22.5 mg/mL	突然変異頻度の増加が認められたとされている。	Suzuki & Suzuki（1988） 参照４９
遺伝毒性	マウススポット試験	HT マウス	雄 T マウスと交配し、妊娠 8、9 又は 10 日に単回	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌 9 ～ 24 匹	サッカリン	0、75、750、1,500、3,000、5,000、7,500 mg/kg 体重/日	有色スポットの出現率は対照群で 0.9%に対し投与群全体で 3.6%と有意な高値が見られたが、被験物質の用量との関連性は認められず、投与日の違いによる差も認められなかったとされている。	Mahon & Dawson（1982） 参照５０
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	24 時間及び 48 時間連続処理	*In vitro*		サッカリンカルシウム	観察対象とした最高濃度： 24 時間連続処理 16.0 mg/mL 48 時間連続処理 12.0 mg/mL	24 時間連続処理では 12.0 mg/mL 以上、48 時間連続処理では 8.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。	Ashby & Ishidate（1986） 参照５１ 林及び松岡（1998） 参照５２
遺伝毒性	染色体異常試験	Cl-1-15		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 1 mg/mL	構造異常誘発の有意な増加が認められ、濃度依存性が示唆されている。	Kristoffersson（1972） 参照５３
遺伝毒性	染色体異常試験	ヒト末梢血由来初代培養リンパ球		*In vitro*		サッカリンナトリウム	観察対象とされた最高濃度 2.0 mg/mL	観察対象とした最高濃度（2.0 mg/mL）群（細胞にゆがみが生じ、分裂指数はほぼ 0 にまで低下していた。）においてのみ染色体切断の有意な増加が認められたとされている。	Chang & Stacey（1974） 参照５４

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	染色体異常試験	Don		*In vitro*		サッカリンナトリウム	最高濃度 50 mM	試験結果にバラツキが見られたが、少なくとも最高濃度群では、分裂指数が 50%を下回っていたものの染色体異常の誘発が認められたとされている。	Abe & Sasaki（1977） 参照３５
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		サッカリンナトリウム	20 mg/mL	代謝活性化系非存在下で染色体異常（構造異常）の誘発が認められたとされている。	Masubuchi ら（1978） 参照５５
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	*In vitro*		サッカリンナトリウム	観察対象とした最高濃度 12.0 mg/mL	24 時間連続処理では 8.0 mg/mL 以上、48 時間連続処理では 4.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。	Ishidate ら（1984） 参照４２ Ashby & Ishidate（1986） 参照５１
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	24 時間及び 48 時間連続処理	*In vitro*		サッカリン	最高濃度 6.0 mg/mL （析出が認められなかったのは 2.0 mg/mL まで）	陰性であったとされている。	Ishidate ら（1984） 参照４２ Ashby & Ishidate（1986） 参照５１ 林及び松岡（1998） 参照５２
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	*In vitro*		サッカリンカリウム	観察対象とした最高濃度 8.0 mg/mL	最高濃度 8.0 mg/mL でのみ陽性(構造異常)であったとされている。	Ashby & Ishidate（1986） 参照５１ 林及び松岡（1998） 参照５２
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU	代謝活性化系非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理	*In vitro*		サッカリンマグネシウム	最高濃度 12.0 mg/mL	8.0 mg/mL 以上の濃度で陽性（構造異常）であったとされている。	Ashby & Ishidate（1986） 参照５１ 林及び松岡（1998） 参照５２
遺伝毒性	*In vivo* 精母細胞染色体異常試験	ICR マウス	12 時間おきに 5 回	腹腔内投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム	0、200 mg/kg 体重	ディアキネシス期の精母細胞における転座、XY 染色体の分離及び一価染色体が、対照群の 0.7%に見られたのに対し、投与群の 6.1%に見られたとされているが、有意な増加であったのか否かについては明らかにされていない。	Srám & Zudová（1974） 参照５６

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター	3 日間	経口投与		サッカリンナトリウム	1,500 mg/kg 体重/日	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（van Went-de Vries & Kragten（1975）） 参照 5
遺伝毒性	*In vivo* 精母細胞染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター	2 回	経口投与		サッカリンナトリウム	5,000 mg/kg 体重	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Machemer & Lorke（1975）） 参照 5
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄染色体異常試験	12 週齢の C57BL マウス	単回投与 48 時間後にと殺	腹腔内投与	各群雄 5 匹	サッカリンナトリウム	0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重	投与群の骨髄において染色体異常の誘発は認められず、陰性であったとされている。	Léonard & Léonard（1979） 参照 5 7
			単回投与し投与 1、2、4 又は 10 日後にと殺				2,000 mg/kg 体重		
	In vivo 精母細胞染色体異常試験	12 週齢の C57BL マウス	単回投与 3 か月後にと殺	腹腔内投与	各群雄 10～20 匹	サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重	第一分裂期の精母細胞において相互転座は認められず、陰性であったとされている。	
			約 3 か月間	飲水投与（自由摂取）	各群雄 10～20 匹	サッカリン	20 g/L		
遺伝毒性	*In vivo* 精母細胞染色体異常試験	C3H×101 マウスの精母細胞	10 回	経口投与		サッカリンナトリウム	500 mg/kg 体重	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Pecevski ら（1983）） 参照 5
遺伝毒性	*In vivo* 胚細胞染色体異常試験	妊娠 10 日の ICR マウス	単回	腹腔内投与		サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Dropkin ら（1985）） 参照 5
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄・精母細胞染色体異常試験	ICR マウス	24 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	1,000 mg/kg 体重/日	いずれにおいても陽性であったとしている。	IARC73 における引用（Prasad & Rai（1987）） 参照 5
遺伝毒性	*In vivo* 染色体異常試験	C57BL/6 マウス	5 日間	経口投与		サッカリン	5、50 mg/kg 体重/日	染色体異常の誘発は認められなかったとしている。	Durnev ら（1995） 参照 5 8

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	げっ歯類を用いる小核試験	12 週齢の C57BL マウス	単回投与 6 時間後又は 48 時間後にと殺	腹腔内投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重	いずれの対照群及び投与群においても小核多染性赤血球の割合は 4%未満であり、陰性であったとされている。	Léonard & Léonard（1979） 参照５７
			約 3 か月間	飲水投与（自由摂取）	各群雄 10 匹	サッカリン	20 g/L		
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	NMRI マウス	2 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 4 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、1,025 mg/kg 体重/日	いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
				腹腔内投与			0、205、410、1,025 mg/kg 体重/日		
遺伝毒性	優性致死試験	10～12 週齢の雄 CBA マウス	30 日間、その後 10～12 週齢の雌 101 マウスと毎週雌雄 3：1 で 4 週間かけて交配し、妊娠した雌 101 マウスを帝王切開	飲水投与		サッカリンナトリウム	1.72%	交配 1～4 週のいずれの群においても、投与群の優性致死率は対照群よりも有意に高かったとされている。	Rao & Qureshi（1972） 参照５９
遺伝毒性	優性致死試験	発情前期にあることを確認した雌マウス	単回投与 4 時間後に無処置雄マウスと雌雄 2：1 で交配し、翌朝膣栓が確認されてから 14 日目に帝王切開	強制経口投与		サッカリンナトリウム	0、10,000 mg/kg 体重	サッカリンナトリウムの投与に関連した優性致死の誘発は認められなかったとされている。	Machemer & Lorke（1975） 参照６０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	優性致死試験	マウス	10 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重/日	陰性であったとしている。	IARC73 における引用（Lorke & Machemer (1975)） 参照 5
遺伝毒性	優性致死試験	体重 25～30 g の NMRI マウス	5 日間投与最終日から雌 BOM マウス（合計 24 匹）と毎週雌雄 3 : 1 で 8 週間かけて交配し、妊娠した雌 BOM マウスを妊娠 14 日に帝王切開	飲水投与	各群雄 20 匹	サッカリン	0、5,000 mg/kg 体重/日	着床後胚死亡率については、被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。着床前損失率については、交配 1～8 週のいずれの群ともに正常の範囲内であり、交配 3 週の対照群と投与群との間のみに統計学的有意差が見られたものの生物学的意義のない変化であるとされている。	Machemer & Lorke (1973) 参照 6 1
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		OTSA	最高用量 1 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照 3 0 Stoltz ら（1977） 参照 3 9
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		OTSA	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照 3 0 Ashby ら（1978） 参照 4 0
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		OTSA	最高濃度 代謝活性化系存在下 1,000 mM、代謝活性化系非存在下 100 mM	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Poncelet ら（1979） 参照 6 2

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		OTSA	最高用量 18 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Eckhardt ら（1980） 参照４１
		S. typhimurium TA98						VB 培地をその他の最少培地に替えたところ、代謝活性化系非存在下では陰性であったが、代謝活性化系存在下では 3.6 mg/plate 以上の投与群で陰性対照群の 2～3 倍の復帰突然変異誘発が再現性をもって認められたとされている。	
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		OTSA	最高用量 18 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Herbold（1981） 参照４３
		S. typhimurium TA98						2 種類の VB 培地（うち一方は Eckhardt ら（1980）が用いたものと同一バッチ）及び ZLM 培地を用いて実施されており、代謝活性化系（Eckhardt ら（1980）と同一条件）存在下で陰性であったとされている。	
		S. typhimurium TA98				サッカリン抽出濃縮物（OTSA を 24～337 ppm 含有）	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		OTSA	最高用量 2 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983） 参照１７
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*		*In vitro*		OTSA	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	JETOC（1996） 参照６３

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*		*In vitro*		OTSA	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ 厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果 参照６４
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間又は単回	混餌投与又は腹部注入		OTSA	5 mM	陰性であったとされている。	Kramers（1977） 参照４６
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間	飲水投与		OTSA	0、2.5 mM	1 回目の交配で伴性劣性致死発生率の有意な増加が見られたとされている。しかしながら、2 回目及び 3 回目の交配では有意な増加は見られていない。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
遺伝毒性	酵母を用いた遺伝子突然変異試験	*S. cerevisiae* D4		*In vitro*		OTSA	最高用量 1 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとしている。	SIAR における引用（Litton Bionetics Inc.（1978)） 参照３０
遺伝毒性	マウススポット試験	妊娠 C57/BL6JHan×T 交雑マウス	妊娠 10 日に単回	経口投与	対照群 39 匹、投与群 80 ～ 83 匹	OTSA	0、1,000 mg/kg 体重	対照群でのスポットの出現頻度は 0/182 匹であったのに対し、投与群でのスポットの出現頻度は 3 回繰り返された試験でそれぞれ 1/183 匹、4/285 匹及び 1/171 匹と、1 回のみ有意な増加が見られたとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Fahrig（1982） 参照４８
遺伝毒性	Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験	RSa				OTSA	最高濃度 1.8 mg/mL	遺伝子突然変異の誘発は認められなかったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Suzuki & Suzuki（1988） 参照４９
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		OTSA	最高濃度 0.4 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Masubuchi ら（1978） 参照５５
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU		*In vitro*		OTSA	観察対象とした最高濃度 短時間処理 3 mg/mL、24 時間及び 48 時間連続処理 1.5 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ 厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果 参照６５

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	NMRI マウス	懸濁液として 2 日間強制経口投与（胃内挿管）		各群雌雄各 4 匹	OTSA	0、1,026 mg/kg 体重/日、	いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。	SIAR においても引用 参照３０ Eckhardt ら（1980） 参照４１
			腹腔内投与				0、171、342、685、1,026 mg/kg 体重/日		
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		PTSA	最高用量 18 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
		S. typhimurium TA98						VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えたところ、代謝活性化系非存在下では陰性であったが、代謝活性化系存在下では 9.6 mg/plate 以上の投与群で陰性対照群の 2～3 倍の復帰突然変異誘発が再現性をもって認められたとされている。	
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		PTSA	最高用量 0.04 mol/plate	被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。	Poncelet ら（1980） 参照６６
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		PTSA	最高用量 18 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Herbold（1981） 参照４３
		S. typhimurium TA98					最高用量 14.4～18 mg/plate	2 種類の VB 培地（うち一方は Eckhardt ら（1980）が用いたものと同一バッチのもの）及び ZLM 培地を用いて実施されており、代謝活性化系（Eckhardt ら（1980）と同一条件）存在下で陰性であったとされている。	

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*		*In vitro*		PTSA	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果 参照６７
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄				PTSA	5 mM	陰性であったとされている。	Kramers（1977） 参照４６
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間	飲水投与		PTSA	0、2.5 mM	1 回目の交配で伴性劣性致死発生率の有意な増加が見られたとされている。しかしながら、2 回目及び 3 回目の交配では有意な増加は見られていない。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
遺伝毒性	Na+/K+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験	RSa		*In vitro*		PTSA	最高濃度 1.8 mg/mL	突然変異の誘発は認められなかったとされている。	Suzuki & Suzuki （1988） 参照４９
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		PTSA	最高濃度 0.4 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	Masubuchi ら（1978） 参照５５
遺伝毒性	染色体異常試験	CHL/IU		*In vitro*		PTSA	観察対象とした最高濃度 短時間処理 1.7 mg/mL、連続処理 1.3 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果 参照６８
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	NMRI マウス	2 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 4 匹	PTSA	0、855 mg/kg 体重/日	いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980） 参照４１
				腹腔内投与			0、428、855 mg/kg 体重/日		
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		OSBA	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Ashby ら（1978） 参照４０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		OSBA	最高濃度 代謝活性化系（Arochlor 1254 投与ラット由来）存在下 1,000 mM、代謝活性化系（フェノバルビタール投与ラット由来）存在下及び代謝活性化系非存在下 100 mM	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Poncelet ら（1979）参照６２
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		OSBA	最高用量 7.2 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照４１
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		OSBA	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Herbold（1981）参照４３
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		OSBA	最高用量 2 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983）参照１７
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間	飲水投与		OSBA	0、250 mM	伴性劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照４１
遺伝毒性	Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験	RSa		*In vitro*		OSBA	最高濃度 0.9 mg/mL	突然変異の誘発は認められなかったとされている。	Suzuki & Suzuki（1988）参照４９
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		OSBA	最高濃度 0.4 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	Masubuchi ら（1978）参照５５

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	NMRI マウス	2 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 4 匹	OSBA	0、1,000 mg/kg 体重/日、	いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照 4 1
				腹腔内投与			0、400、1,000 mg/kg 体重/日		
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		PSBA	最高用量 3.6 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。また、VB 培地を他の最少培地（ZLM 培地）に替えても、代謝活性化系存在下のすべての菌株で陰性であったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照 4 1
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		PSBA	最高用量 0.04 mol/plate	被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。	Poncelet ら（1980）参照 6 6
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		PSBA	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Herbold（1981）参照 4 3
遺伝毒性	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	*D. melanogaster Basc* 系雌及びその野生型雄	3 日間	飲水投与		PSBA	0、500 mM	伴性劣性致死発生率の増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照 4 1
遺伝毒性	Na^+/K^+-ATPase 遺伝子座突然変異によるウアバイン耐性獲得を指標とする遺伝子突然変異試験	RSa		*In vitro*		PSBA	最高濃度 0.9 mg/mL	突然変異の誘発は認められなかったとされている。	Suzuki & Suzuki（1988）参照 4 9
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	NMRI マウス	2 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 4 匹	PSBA	経口 0、1,000 mg/kg 体重/日	いずれにおいても小核多染性赤血球の割合の有意な増加は認められなかったとされている。	Eckhardt ら（1980）参照 4 1
				腹腔内投与			0、400、1,000 mg/kg 体重/日		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535、TA1537 及び TA1538		*In vitro*		CBSA CBSA-NH_4	最高濃度 代謝活性化系（Arochlor 1254 又はフェノバルビタール投与ラット由来）存在下 1,000 mM、 代謝活性化系非存在下 100 mM	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Poncelet ら（1979） 参照６２
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1530、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		*p*-CBSA	最高用量 0.04 mol/plate	被験物質は TA98 及び TA1538 に対し細胞毒性を示したが、自然発生によるものを上回る復帰突然変異頻度の誘発は認められなかったとされている。	Poncelet ら（1980） 参照６６
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		*o*-CBSA	最高用量 2.5 mg/plate	いずれも代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Herbold（1981） 参照４３
						p-CBSA			
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		*o*-CBSA	最高用量 2 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983） 参照１７
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		*o*-CBSA	最高濃度 0.4 mg/mL	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	Masubuchi ら（1978） 参照５５
遺伝毒性	DNA 修復試験	*B. subtilis* H17（*rec*$^+$）及び M45（*rec*$^-$）		*In vitro*		BIT	最高用量 1.2 mg/disk	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	Zani ら（1991） 参照６９
遺伝毒性	DNA 修復試験	*B. subtilis* H17（*rec*$^+$）及び M45（*rec*$^-$）		*In vitro*		BIT	最高用量 0.0060 mg/disk	代謝活性化系非存在下で陽性であったとされている。	Ozaki ら（2004） 参照７０
遺伝毒性	*In vivo* UDS 試験	Wistar ラットから摘出した肝臓の細胞	単回投与 2 時間後又は 16 時間後	経口投与		BIT	0、375、750 mg/kg 体重	UDS の誘発は認められなかったとされている。	SCCNFP（2004） 参照７１
遺伝毒性	コメット試験	HL-60		*In vitro*		BIT	最高濃度 0.0050 mg/mL	陽性であったとされている。	Ozaki ら（2004） 参照７０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		BIT	観察対象とした最高用量 0.01 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983）参照１７
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537		*In vitro*		BIT	最高用量 0.5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Zani ら（1991）参照６９
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101		*In vitro*		BIT	最高用量 0.175～0.180 mg/plate	被験物質の毒性のために低用量のみでの観察となっており、SCCNFP は本試験結果を評価に用いることはできないとしている。	SCCNFP（2004）参照７１
遺伝毒性	HGPRT 遺伝子座に係る前進突然変異試験	CHO-K1		*In vitro*		BIT	最高濃度 0.0052 mg/mL	代謝活性化系の有無にかかわらず遺伝子突然変異の誘発は認められなかったとされている。	SCCNFP（2004）参照７１
遺伝毒性	染色体異常試験	CHO-K1		*In vitro*		BIT	最高濃度 代謝活性化系非存在下 0.0050 mg/mL、代謝活性化系存在下 0.0064 mg/mL	代謝活性化系非存在下の全濃度群及び代謝活性化系存在下の最高濃度群でのみ染色体異常の誘発が認められたとされている。	SCCNFP（2004）参照７１
遺伝毒性	*In vivo* 骨髄小核試験	MF1 マウス	2 日間	強制経口投与（胃内挿管）		BIT	0、63.15、126.3、210.5 mg/kg 体重/日	小核多染性赤血球の有意な増加は認められなかったとされている。	SCCNFP（2004）参照７１
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		NMS	最高用量 2 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983）参照１７
遺伝毒性	DNA 修復試験	*B. subtilis* H17（*rec*$^{+}$）及び M45（*rec*$^{-}$）		*In vitro*		MA	最高用量 0.023 mg/disk	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	FAS56 においても引用参照７２ 小田ら（1978）参照７３
遺伝毒性	DNA 修復試験	*B. subtilis* H17（*rec*$^{+}$）及び M45（*rec*$^{-}$）		*In vitro*		MA	最高用量 0.02 mL/disk	代謝活性化系非存在下で弱い陽性であったとされている。	FAS56 においても引用参照７２ 兪（1985）参照７４

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞		*In vitro*		MA	最高濃度 1 mM	陰性であったとされている。	FAS56 においても引用 参照７２ Yoshimi ら（1988） 参照７５
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		MA	最高用量 0.5 mg/palte	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS56 においても引用 参照７２ Kasamaki ら（1982） ７６
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA97、 TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 TA1538 及び TA2637 並びに *E. coli* WP2 *uvrA* 及び WP2 *uvrA*/pKM		*In vitro*		MA	最高用量 5 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。なお、代謝活性化系存在下の TA98 にノルハルマンを添加したところ復帰突然変異の誘発が認められたとされている。	Shimizu & Takemura（1983） 参照７７
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98		*In vitro*		MA	最高用量 2 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Riggin ら（1983） 参照１７
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*E. coli* WP2 *uvrA*		*In vitro*		MA	最高用量 2.0 mg/plate	代謝活性化系非存在下で陰性であったとされている。	兪（1985） 参照７４
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、 TA100、 TA1535 及び TA1537		*In vitro*		MA	観察対象とされた最高用量 1.8 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS56 においても引用 参照７２ Mortelmans ら（1986） 参照４５
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA97 及び TA102		*In vitro*		MA	最高用量 1 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	FAS56 においても引用 参照７２ 藤田及び佐々木（1987） ７８
遺伝毒性	染色体異常誘発性に係る試験	B241		*In vitro*		MA	最高濃度 0.05 mM	染色体異常の増加が認められたとされている。	FAS56 においても引用 参照７２ Kasamaki ら（1982） 参照７６
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		5-AS	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Radford ら（1985） 参照２０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1538		*In vitro*		6-AS	最高用量 2.5 mg/plate	代謝活性化系存在下で陰性であったとされている。	Ashby ら（1978） 参照４０
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		6-AS	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Radford ら（1985） 参照２０
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		M 法製造時不純物からサッカリン、OSBA、5-AS 及び 6-AS を除去し濃縮した物（7-AS が含まれていることを確認）	最高用量 10 mg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	Radford ら（1985） 参照２０
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* TA98 及び TA100		*In vitro*		M 法で製造されたサッカリンナトリウム（Arnold ら（1980）のラットを用いた二世代にわたる試験に用いられたものと同一ロット品）水溶液の有機溶剤抽出物	最高用量 0.3 mL/plate	代謝活性化系の存在下で陽性であったとされている。Stoltz らは、抽出に用いた有機溶剤のみの対照群及び一度有機溶剤抽出に供したサッカリンナトリウムの有機溶剤再抽出物群については陰性であり、様々な組成の有機溶剤群のいずれについても陽性であったとしている。また、Stoltz らは、その他のロットの M 法製サッカリンナトリウム及び様々なロットの RF 法製サッカリンナトリウムについて代謝活性化系存在下で TA98 を用いて試験を実施したところ、陰性のロットもあったとしている。	Stoltz ら（1977） 参照３９
急性毒性	急性毒性試験	Wistar ラット	単回	経口投与		サッカリンナトリウム		LD_{50} = 14,200 mg/kg 体重	FAS17 においても引用 参照１０ Taylor ら（1968） 参照７９

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
急性毒性	急性毒性試験	Mongrel ラット	単回	経口投与		サッカリンナトリウム		LD_{50} = 17,000 mg/kg 体重	FAS17 においても引用 参照１０ Taylor ら（1968） 参照７９
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口投与		サッカリンナトリウム		LD_{50} = 17,500 mg/kg 体重	FAS17 においても引用 参照１０ Taylor ら（1968） 参照７９
急性毒性	急性毒性試験	ハムスター	8 日間	経口投与	雌雄	サッカリンナトリウム		LD_{50} = 7,400 mg/kg 体重（雄） LD_{50} = 8,700 mg/kg 体重（雌）	FAS17 における引用 参照１０
急性毒性	急性毒性試験	ウサギ	単回	経口投与		サッカリンナトリウム		LD_{50} = 5,000～8,000 mg/kg 体重	FAS17 における引用 参照１０
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与	雌雄	OTSA		LD_{50} = 2,000 mg/kg 体重超（雄） LD_{50} = 1,000～2,000 mg/kg 体重（雌）	厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果 参照８０
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与	雌雄	PTSA		LD_{50} = 2,000 mg/kg 体重超	厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果 参照８１
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与		PTSA		LD_{50} = 2,330 mg/kg 体重	EMEA（1999） 参照８２
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与	雌雄	BIT		LD_{50} = 2,100 mg/kg 体重（雄） LD_{50} = 1,050 mg/kg 体重（雌）	SCCNFP（2004）における引用 参照７１
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 2,910 mg/kg 体重	Jenner ら（1964） 参照８３
急性毒性	急性毒性試験	マウス	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 3,900 mg/kg 体重	Jenner ら（1964） 参照８３
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 2,780 mg/kg 体重	Jenner ら（1964） 参照８３
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 3,000 mg/kg 体重	FAS14 における引用 参照３１
急性毒性	急性毒性試験	モルモット	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 4,000 mg/kg 体重	FAS14 における引用 参照３１
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	経口投与		MA		LD_{50} = 5,825 mg/kg 体重	FAS56 における引用 参照７２

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	2 年間試験	21 日齢の Osborne-Mendel ラット	最長 2 年間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	サッカリン	0、1、5%	IARC ワーキンググループは、動物数が少ないことを含め、不適切な試験であると指摘している。本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Fitzhugh ら（1951） 参照８６
反復投与毒性及び発がん性	38 日間試験	体重 75～100 g のラット（週齢不詳）	38 日間	混餌投与	各群雌雄各 14 匹	サッカリンナトリウム	0、0.5%； 0、約 400 mg/kg 体重/日	本委員会としては、病理組織学的検査の詳細な結果が確認できないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。	FAS17 においても引用 参照１０ Taylor ら（1968） 参照７９
反復投与毒性及び発がん性	2 年間試験	Boots-Wistar ラット（週齢不詳）	2 年間	混餌投与	各群雌雄各 20 匹	RF 法で製造されたサッカリン	0、0.005、0.05、0.5、5%	本委員会としては、本試験条件下においてサッカリンの投与に起因する発がん性は認められなかったと判断した。	IARC73 においても引用 参照５ Lessel（1971） 参照８７
反復投与毒性及び発がん性	生涯投与発がん性試験	70～90 日齢の SD ラット	生涯	混餌投与	各群雌雄各 52 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.2、0.5%； 0、83、210 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Schmähl の結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンナトリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。	IARC73 においても引用 参照５ Schmähl（1973） 参照８８
反復投与毒性及び発がん性	18 か月間試験	SD ラット	18 か月間投与終了後 6 か月間の観察	不詳	不詳	サッカリン	不詳	本委員会としては、本試験の結果に関してデータの確認ができないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用 参照５ Ulland ら（1973） 参照８９
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	離乳 SD ラット	二世代	混餌投与	F_1 各群雌雄各 20 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.05、0.5、5%； 0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、$F_1$5%投与群雄の検索動物数は少ないが、統計学的に有意な 7/15 匹に膀胱腫瘍が認められていることから、膀胱腫瘍は雄ラットのみに誘発されるとの Tisdel らの結論を適切と判断した。一方、雌の投与群に見られた子宮の扁平上皮癌については、その発生頻度が統計学的に有意ではないので、サッカリンナトリウムの投与との関連性はないものと判断した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Tisdel ら（1974） 参照９０
反復投与毒性及び発がん性	26 か月間試験	体重 50～60 g の離乳 SD ラット	26 か月間	混餌投与	各群雌雄各 60 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、90、270、810、2,430 mg/kg 体重/日（サッカリンとして）	本委員会としては、Munro らの結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンナトリウムの投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと判断した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Munro ら（1975） 参照９１

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	28 か月間試験	Wistar ラット（週齢不詳）	最長 28 か月間	混餌投与	各群雄 54～56 匹	サッカリンナトリウム	0、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、詳細なデータの確認ができないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Furuya ら（1975） 参照９２
反復投与毒性及び発がん性	13 週間試験	離乳 SD ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	サッカリンナトリウム等	0、2%等	本委員会としては、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 2%と評価した。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	2 年間試験	約 8 週齢の SD ラット	2 年間	混餌投与	各群雄 25 匹	モンサント社製サッカリンナトリウム及びメルク社製サッカリンナトリウムからそれぞれ実験室で製造したサッカリン	1、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、本文と表で記載内容が一致しておらず、毒性試験報告としては不適切であることから、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Homburger（1978） 参照９４
反復投与毒性及び発がん性	4 週間試験	離乳雄 SD ラット	4 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、1、3、5、7.5%	本委員会としては、病理組織学的データ等を確認することができないことから、本試験における NOAEL を評価することはできないと判断した。	IARC73 及び FAS17 における引用（Anderson（1979）） 参照５、１０
反復投与毒性及び発がん性	2 年間試験	8 週齢の Wistar ラット	2 年間	飲水投与又は混餌投与	対照群（雄 55 匹、雌 50 匹）、飲水投与群（雄 75 匹、雌 50 匹）、混餌投与群（雌雄各 75 匹）	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	飲水投与 2,000 mg/kg 体重/日 混餌投与 4,000 mg/kg 体重/日等	本委員会としては、腎臓内に微小結石が雄の対照群で 2/52 匹、2,000 mg/kg 体重/日飲水投与群で 30/71 匹、4,000 mg/kg 体重/日混餌投与群で 16/70 匹に見られているにもかかわらず、組織学的検査では膀胱上皮の増殖性病変発生頻度に用量相関性が認められていないという Chowaniec & Hicks の報告内容を是認することはできなかった。IARC ワーキンググループも指摘しているように、病理組織学的検査が不十分であるとみなさざるを得ないと判断した。したがって、本委員会としては、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用 参照５ Chowaniec & Hicks（1979） 参照９５

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	離乳 SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雄 10 匹、雌 20 匹 F_1 各群雌雄各 48 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%； 0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、雌の 7.5%投与群で増加している膀胱の単純過形成は前がん病変ではないとの Taylor らの見解を是認し、また、同群の 1 匹に発現している膀胱移行上皮癌の発現頻度は統計学的に有意ではないことから、雌における膀胱増殖性病変誘発とサッカリンナトリウムの投与との関連性は否定できると判断した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照 5、１０ Taylor ら（1980） 参照９６
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	32 日齢の SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雌雄各 50 匹 F_1 各群雌雄各 49～50 匹	M 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、5%； 0、2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、F_1 の 5%投与群の雌に認められた膀胱移行上皮癌は、その発生頻度に有意差がないこと及びその前がん病変の発生頻度についても有意な増加は見られなかったことから、偶発的なものであり、サッカリンナトリウムの投与に起因するものではないと判断した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照 5、１０ Arnold ら（1980） 参照９７
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	SD ラット	妊娠 14 日、17 日及び 20 日	強制経口投与（胃内挿管）	F_0 各群雌 5～7 匹	サッカリン	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重	本委員会としては、病理組織学的検査データ等についての報告が不十分であることから、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用 参照 5 Schmähl & Habs（1980） 参照９８
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	離乳 Wistar ラット	イニシエーション段階単回、プロモーション段階 2 年間	試験Ⅰ イニシエーション段階単回膀胱内滴下、プロモーション段階飲水投与	試験Ⅰ 対照群雌 63 匹、各投与群雌 50 匹	M 法製サッカリン、RF 法製サッカリン等	試験Ⅰ M 法製サッカリン 2,830 mg/kg 体重/日飲水投与、RF 法製サッカリン 3,250 mg/kg 体重/日飲水投与等	本委員会としては、本試験条件下においてサッカリンに膀胱発がんプロモーション作用は認められなかったと判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Hooson ら（1980） 参照９９
				試験Ⅱ イニシエーション段階同上、プロモーション段階混餌投与	試験Ⅱ 各群雌 50 匹		試験Ⅱ M 法製サッカリン 1,740 mg/kg 体重/日混餌投与等		

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	32/40 週間試験	10 週齢の F344 ラット	32 週間	混餌投与	各群雄 30 匹、雌 31～32 匹	サッカリンナトリウム	0、0.04、0.2、1、5%； 0、20、100、500、2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、サッカリンナトリウムの膀胱に対する感受性が F344 ラットと Wistar ラットで異なるという Nakanishi らの結論は適切であると判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Nakanishi ら（1980） 参照１００、１０１
		12 週齢の Wistar ラット			対照群雄 18 匹 投与群雄 32 匹		0、5%		
		8 週齢の Wistar ラット	40 週間		対照群雄 18 匹 投与群雄 24 匹				
反復投与毒性及び発がん性	最長 18 週間経時試験	6 週齢の雄 F344 ラット	投与開始 1、3、5、7、9、12、15 又は 18 週後に 3 匹ずつをと殺	混餌投与		サッカリンナトリウム	5%； 2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、報告された種々の変化はサッカリンナトリウムの投与に起因するものと判断した。	IARC73 における引用（Fukushima & Cohen（1980）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5 週齢の F344 ラット	10 週間	混餌投与	各群雄 3～4 匹	サッカリンナトリウム	0.1、0.5、1、2.5、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、動物数は少ないものの、過形成の発生が用量依存的であり、チミジン標識率増加の結果とも一致していることから、本試験における軽度の過形成の発生はサッカリンナトリウムの投与に起因するものと判断した。	IARC73 における引用（Murasaki & Cohen（1981）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	最長 50 週間試験	3 週齢の雄 SD ラット	最長 50 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	7.5%； 3,750 mg/kg 体重/日相当		IARC73 における引用（Lawson & Hertzog（1981））参照 5
反復投与毒性及び発がん性	104 週間試験	5 週齢の雄 F344 ラット	104 週間投与 0 週又は 4 週に FANFT 又は L-トリプトファンを並行して処置	混餌投与		サッカリンナトリウム	5%； 2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験において 5%投与群で認められた下痢はサッカリンナトリウムの投与に起因する変化と判断した。	IARC73 における引用（Demers ら（1981）） 参照 5

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	16 週間試験	4 週齢の雄 SD ラット	16 週間	混餌投与又は飲水投与		サッカリンナトリウム	0、5%混餌； 0、2,500 mg/kg 体重/日相当 4%飲水； 2,000 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験において 5%投与群で認められた尿路上皮過形成をサッカリンナトリウムの投与に起因する変化と判断した。	IARC73 における引用（West & Jackson（1981）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	最長 52 週間経時試験	6 週齢の ACI ラット、Wistar ラット、F344 ラット又は SD ラット	投与開始 12、24 又は 36 週後に各系統投与群 5 匹ずつを中間と殺し、ほかの生存動物については 52 週間の投与を終了した後にと殺	混餌投与	対照群雄 40～45 匹、投与群雄 40～48 匹	サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認するが、4 つの系統のラットを用いた 52 週間の投与では系統差が発現するという Fukushima らの結論は適切であると判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Fukushima ら（1983） 参照１０２
		6 週齢の F344 ラット	投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつを中間と殺し、ほかの生存動物については 52 週間の投与を終了した後にと殺		対照群雄 35 匹、投与群雄 50 匹				

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	膀胱移行上皮凍結潰瘍処置ラット 2 週間試験	雄 F344 ラット（膀胱移行上皮を凍結潰瘍処置）	2 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、本試験におけるサッカリンナトリウム 5%投与群における[^{3}H]チミジン標識率の増加は投与に起因する変化と判断したが、本試験成績については特殊な状況下で得られたものであることから評価に用いないこととした。	IARC73 における引用（Murasaki & Cohen（1983）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	1 か月間試験	雄 SD ラット成獣	1 か月間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、7.5%； 0、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 における引用（Renwick & Sims（1983）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	約 6 週齢の SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雄 52～250 匹、雌 104～500 匹 F_1 各群雄 125～700 匹	M 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、1.0、3.0、4.0、5.0、6.25、7.5%； 0、500、1,500、2,000、2,500、3,125、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、3.0%投与群での膀胱腫瘍発生率にも有意差は見られないことから、本試験における膀胱腫瘍発生に係る NOAEL を 3.0%と評価した。また、本委員会としては、3.0%以上の投与群の雌雄で認められた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を投与に起因する変化であると判断し、また、鉱質沈着は馬尿酸塩投与群でも認められたことからサッカリン特有の変化ではないとの Schoenig らの見解を是認し、本試験における腫瘍発生以外の毒性に係る NOAEL を 1.0%と評価した。	IARC73 においても引用 参照 5 Schoenig ら（1985） 参照１０３
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	7 週齢の SD ラット	二世代	混餌投与		サッカリンナトリウム等	0、1、3、5、7.5%； 0、500、1,500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当等	本委員会としては、サッカリンナトリウム 7.5%投与群に特段の異常所見が見られなかったことから、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 7.5%と評価した。	IARC73 における引用（Schoenig & Anderson（1985）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	112 週間試験	7 週齢の F344 ラット	112 週間	混餌投与	対照群雄 31 匹、投与群雄 68 匹	サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘のとおり、Hibino らの胃乳頭腫の判定は是認できないものと結論した。したがって、サッカリンナトリウムの投与により胃腫瘍を誘発したとする本試験成績について適切な評価を行うことはできないと判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Hibino ら（1985） 参照１０４

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	24 週間試験	雄 F344 ラット	24 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム、サッカリン、アスコルビン酸又はアスコルビン酸ナトリウム	各 0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、サッカリンナトリウム 5%投与群に見られた種々の変化は、アスコルビン酸ナトリウム投与群にも見られたことから、サッカリンイオンに起因したものではないと結論した。	IARC73 における引用（Fukushima ら（1986）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5 週齢の F344 ラット	10 週間	混餌投与	各群雄 6 匹	サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サッカリン又はサッカリンカリウム	各 0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Hasegawa & Cohen の結論を妥当と判断した。	FAS32 においても引用 参照２３ Hasegawa & Cohen（1986） 参照１０５
反復投与毒性及び発がん性	21 日間試験	7 週齢の雄 F344 ラット	21 日間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日相当		IARC73 における引用（Tatematsu ら(1986)） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	ラット				サッカリンナトリウム		本委員会としては、本試験はサッカリンナトリウムの反復投与毒性又は発がん性を検討したものではないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 における引用（Sakata ら（1986）及び Yu ら（1992）） 参照 5
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	離乳雄ラット	10 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム又は等モルのサッカリンカルシウム、サッカリン若しくはサッカリンカリウム	5%；2,500 mg/kg 体重/日相当		IARC73 及び FAS32 における引用（Anderson ら（1988）） 参照５、２３
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5 週齢の F344 ラット	10 週間	混餌投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム	0、5、7.5%；0、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、Garland らの見解を是認し、サッカリンナトリウムの投与による膀胱移行上皮の細胞増殖活性への作用は飼料の種類によって変化すると結論した。	IARC73 においても引用 参照 5 Garland ら（1989） 参照１０６

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5 週齢の雄 F344 ラット	10 週間	混餌投与		サッカリンカルシウム又はサッカリンナトリウム	各 5%；2,500 mg/kg 体重/日相当		IARC73 における引用（Fisher ら（1989））参照 5
反復投与毒性及び発がん性	最長 16 週間試験	離乳雄 F344 ラット	最長 16 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日		IARC73 における引用（Debiec-Rychter & Wang（1990））参照 5
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	4 週齢の雄 F344 ラット	10 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、3、5、7.5%；0、1,500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当		IARC73 における引用（Cohen ら（1990））参照 5
反復投与毒性及び発がん性	80 週間試験	6 週齢の SD ラット	80 週間	混餌投与	対照群雄 14 匹、投与群雄 36 匹	サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用参照 5 Homma ら（1991）参照１０７
		無アルブミン血症ラット（SD ラット変異種）			対照群雄 12 匹、投与群雄 35 匹				
反復投与毒性及び発がん性	4 週間試験	5 週齢の雄 F344 ラット	4 週間	混餌投与		サッカリンナトリウム	7.5%；3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、サッカリンナトリウムの投与により形成される結晶に関する Cohen らの見解を妥当と判断した。	IARC73 における引用（Cohen ら（1991））参照 5
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	約 6 週齢の SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雄 52～250 匹、雌 104～500 匹 F_1 各群雄 125～700 匹	M 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、1.0、3.0、4.0、5.0、6.25、7.5%；0、500、1,500、2,000、2,500、3,125、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験において 7.5%投与群に認められた種々の変化は鉄不足によるものであるとした Garland らの見解を是認し、これらの変化はサッカリンナトリウムの投与の直接的な影響ではないと判断した。	IARC73 における引用（Garland ら（1991、1993））参照 5

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	5 週齢の F344 ラット	イニシエーション段階 6 週間＋プロモーション段階 72 週間	混餌投与	各群雄 40 匹	イニシエーション段階 FANFT、プロモーション段階サッカリンカルシウム、サッカリンナトリウム、サッカリン等		本委員会としては、二段階発がん試験としての本試験の投与期間は妥当であり、Cohen らの結論は適切であると判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Cohen ら（1991） 参照１０８
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5～6 週齢の F344 ラット、去勢 F344 ラット又は $\alpha_{2\mu}$-グロブリンを生合成しない系統である NBR ラット	10 週間	混餌投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム	0、7.5%； 0、3,750 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、IARC ワーキンググループの判断を妥当と考えるが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Garland ら（1994） 参照１０９
反復投与毒性及び発がん性	8 週間試験	6 週齢の F344 ラット又は NBR ラット	8 週間	混餌投与	各群雄 5 ～ 10 匹	サッカリンナトリウム等	5%； 2,500 mg/kg 体重/日相当等	本委員会としては、IARC ワーキンググループの判断を妥当と考えるが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Uwagawa ら（1994） １１０
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験 I	F344 ラット又は SD ラット	二世代	混餌投与		サッカリンナトリウム又はサッカリン	0、5%； 0、2,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Cohen ら（1995a） 参照１１１
		SD ラット				サッカリンナトリウム	0、5%； 0、2,500 mg/kg 体重/日相当		
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験 II	雄 F344 ラット	二世代	混餌投与		サッカリンナトリウム等	5、7.5%； 2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当等	本委員会としては、本試験は実質 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Cohen ら（1995b） 参照１１２
反復投与毒性及び発がん性	10 週間試験	5 週齢の F344 ラット	10 週間	混餌投与	各群雄 10 匹	サッカリンナトリウム等	7.5%； 3,750 mg/kg 体重/日相当等	本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Cohen ら（1995c） 参照１１３

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	72 週間試験	F344 ラット	11 週間又は 72 週間等		各群雄 9 ～ 29 匹	サッカリンナトリウム等	5%； 2,500 mg/kg 体重/日相当等	本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	IARC73 においても引用 参照 5 Ogawa ら（1996） 参照１１４
反復投与毒性及び発がん性	52 週間試験（参考）	マウス	挿入後 52 週間の観察	コレステロールで賦形したペレットとして膀胱内腔に挿入	対照群 28 匹、投与群 20 匹	サッカリン	0、2 mg	経口投与による試験ではないので参考データである。 本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、認められた膀胱腫瘍がサッカリンの投与に直接起因するとは断定できないと判断した。	IARC73 においても引用 参照 5 Allen ら（1957） 参照１１５
反復投与毒性及び発がん性	二段階発がん試験	9～14 週齢の交雑 Swiss マウス	イニシエーション段階単回、プロモーション段階 18 か月間	イニシエーション段階強制経口投与、プロモーション段階混餌投与	対照群雌 100 匹、各投与群雌 50 匹	イニシエーション段階 BP、プロモーション段階サッカリン	プロモーション段階 0、5%； 0、7,500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Roe ら（1970） 参照１１６
反復投与毒性及び発がん性	膀胱埋込 400 日間試験（参考）	60～90 日齢の Swiss マウス	埋込み 400 日後に最終と殺	膀胱にサッカリンナトリウムを含むペレットを外科的に埋め込み	各回各群雌 100 匹	サッカリンナトリウム	0、20%； 0、4～4.8 mg	経口投与による試験ではないので参考データである。	Bryan ら（1970） 参照１１７
反復投与毒性及び発がん性	七世代にわたる試験	平均体重 14 g の Swiss マウス	七世代	混餌投与	F_0 各群雌雄各 50 匹	サッカリン	0、0.2、0.5%； 0、300、750 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Kroes らの結論を是認し、本試験条件下においてサッカリンの投与に起因する毒性（発がん性を含む。）は認められなかったと判断した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Kroes ら（1977） 参照１１８
反復投与毒性及び発がん性	最長 2 年間試験	約 8 週齢の CD マウス	最長 2 年間	混餌投与	各群雌雄各 25 匹	市販サッカリンナトリウムから製造したサッカリン	0、1、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用 参照 5 Homburger（1978） 参照９４

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	最長 20 週間経時試験	6 週齢の B6C3F$_1$ マウス	投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつをと殺	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用参照 5 Fukushima ら（1983）参照１０２
反復投与毒性及び発がん性	1 年間試験	6 週齢の ICR/Swiss マウス	1 年間	強制経口投与	各群雌雄各 10 匹	サッカリン	0、500、1,000、1,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用参照 5 Prasado & Rai（1986）１１９
反復投与毒性及び発がん性	二段階肝・膀胱発がん試験	21 ～ 26 日齢の離乳 BALB/cStCrlfC3H/Nctr マウス	イニシエーション段階 13 週間、プロモーション段階 117 週間	混餌投与	各群雌 96 ～ 192 匹	イニシエーション段階 2-AAF、プロモーション段階サッカリンナトリウム	イニシエーション段階 0、200ppm、プロモーション段階 0、0.1、0.5、1.0、5.0%	本委員会として、サッカリンナトリウムにマウス肝・膀胱発がんプロモーション作用はないとする Frederick らの結論を是認した。また、本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験成績からはサッカリンナトリウムの投与によりハーダー腺腫瘍が誘発されたとの結論には至らないと判断した。	IARC73 においても引用参照 5 Frederick ら（1989）参照１２０
反復投与毒性及び発がん性	180 日間試験	4 か月齢の C3H マウス	180 日間	混餌投与	各群雌雄各 5 匹	サッカリンナトリウム	0、0.1%	本委員会としては、病変の発現頻度、性差等、試験結果の報告が十分でないことから、本試験成績を評価に用いないこととした。	Torres de Mercau ら（1997）参照１２１
反復投与毒性及び発がん性	生涯試験	8 週齢の交雑シリアン・ゴールデン・ハムスター	生涯	飲水投与	各群雌雄各 30 匹	M 法で製造されたサッカリン	0、0.156、0.312、0.625、1.25%	本委員会としては、Althoff らの見解を是認し、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 1.25%（353 mg/動物/日）と評価した。	IARC73 及び FAS17 における引用（Althoff ら（1975））参照５、１０
反復投与毒性及び発がん性	最長 20 週間経時試験	6 週齢のシリアン・ゴールデン・ハムスター	投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 5 匹ずつをと殺	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用参照 5 Fukushima ら（1983）参照１０２

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	最長 20 週間経時試験	6 週齢の Hartley モルモット	投与開始 0、4、8、12、16 又は 20 週後に投与群 3 匹ずつをと殺	混餌投与		サッカリンナトリウム	0、5%	本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と判断し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 においても引用 参照 5 Fukushima ら（1983） 参照１０２
反復投与毒性及び発がん性	11 か月間試験	イヌ	11 か月間	強制経口投与（胃内挿管）	各群 4 匹	サッカリンナトリウム	0、65 mg/kg 体重/日	本委員会としては、投与終了前 2 か月間に投与群で認められた軟便は、一般状態及びいずれの毒性項目にも異常が認められなかったことから、投与に起因する毒性変化ではないと判断し、本試験における最高用量は無毒性量であると考えられたが、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	FAS17 においても引用 参照１０ Taylor ら（1968） 参照７９
反復投与毒性及び発がん性	16 週間試験	4～5 か月齢の純血統ビーグル犬	16 週間	混餌投与	各群雌雄各 3 匹	サッカリンナトリウム等	0、2%等	本委員会としては、Kennedy らの見解を妥当と考えた。なお、本委員会としては、本試験は 1 用量のみの試験であることから、本試験における NOAEL の評価を行わなかった。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	79 か月間試験	アカゲザル	79 か月間	経口投与	各群雌雄各 2～3 匹	サッカリンナトリウム	0、20、100、500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日と評価した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Coulston ら（1975） 参照１２２ McChesney ら（1977） 参照１２３
反復投与毒性及び発がん性	生涯試験	アカゲザル、カニクイザル及びアフリカミドリザル	生後間もなくから死亡するか切迫殺されるまでの生涯（103～283 か月間）	混餌投与	対照群雄 10 匹及び雌 6 匹、投与群雄 9 匹及び雌 11 匹	サッカリンナトリウム	0、25 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Takayama ら及び Thorgeirsson らの見解を是認した。一方、本委員会としては、IARC ワーキンググループの指摘を妥当と考え、本試験において NOAEL を求めるべきではないと判断した。	IARC73 においても引用 参照５ Takayama ら（1998） 参照１２４

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	生涯試験	3 か月齢の SD ラット	生涯	混餌投与	各群雌雄各 38 匹	OTSA	0、20、200 mg/kg 体重/日	本委員会としては、SIAR での判断を是認し、本試験成績を評価に用いないこととした。	IARC73 及び SIAR においても引用 参照５、３０ Schmähl（1978） 参照１２６
反復投与毒性及び発がん性	二世代にわたる試験	32 日齢の SD ラット	二世代	飲水投与（自由摂取）	F_0 各群雌雄各 50 匹 F_1 各群雌雄各 49～50 匹	OTSA 等	0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日等	本委員会としては、本試験成績を是認し、膀胱移行上皮乳頭腫の発生に用量相関性が認められず、投与に起因した変化ではないと考えられることから、本試験条件下において OTSA の投与に起因する膀胱発がん性は認められなかったと判断した。	IARC73、FAS17 及び SIAR においても引用 参照５、１０、３０ Arnold ら（1980） 参照９７
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	離乳 Wistar ラット	イニシエーション段階単回、プロモーション段階 2 年間	試験Ⅰ イニシエーション段階膀胱内滴下、プロモーション段階飲水投与	試験Ⅰ 対照群雌 63 匹、各投与群雌 50 匹	OTSA 等	試験Ⅰ 0.13、70 mg/kg 体重/日飲水投与等	本委員会としては、本試験成績を是認し、本試験条件下において OTSA の投与に起因する膀胱発がんプロモーション作用はなかったと判断した。	IARC73 においても引用 参照５ Hooson ら（1980） 参照９９
				試験Ⅱ イニシエーション段階同上、プロモーション段階混餌投与	試験Ⅱ 各群雌 50 匹		試験Ⅱ OTSA 70 mg/kg 体重/日混餌投与等		
反復投与毒性及び発がん性	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	8 週齢の SD ラット	併合試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	OTSA	0、20、100、500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、雄の全投与群に見られた腎尿細管上皮の好酸性小体の増加について、$\alpha 2_{\mu}$-グロブリンによるものである可能性が推察されるが、直接証明されていないものと考え、本試験における雄に係る NOAEL を求めることはできないと判断した。	SIAR においても引用 参照３０ 厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１２７

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	28 日間反復投与毒性試験	約 5 週齢の SD ラット	28 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 5～10 匹	OTSA	0、4、20、100 mg/kg 体重/日	本委員会としては、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日と評価した。	厚生省（当時）の平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１２８
反復投与毒性及び発がん性	簡易生殖毒性試験	9 週齢の SD ラット	簡易生殖毒性試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	OTSA	0、4、20、100 mg/kg 体重/日	本委員会としては、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎尿細管上皮に好酸性小体の形成が見られなかったことに疑問が残ったが、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 20 mg/kg 体重/日と評価した。	厚生省（当時）の平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１２９
反復投与毒性及び発がん性	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	8 週齢の SD ラット	併合試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	PTSA	0、120、300、750 mg/kg 体重/日	本委員会としては、試験担当者の考察を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 120 mg/kg 体重/日を下回る用量と評価した。	厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１３０
反復投与毒性及び発がん性	13 週間試験	離乳 SD ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	OSBA 等	0、2%等	本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての OSBA による毒性ハザードはないと判断した。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	16 週間試験	4～5 か月齢の純血統ビーグル犬	16 週間	混餌投与	各群雌雄各 3 匹	OSBA 等	0、2%等	本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての OSBA による毒性ハザードはないと判断した。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	13 週間試験	離乳 SD ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	o-CBSA-NH_4 等	0、2%等	本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての o-CBSA-NH_4 による毒性ハザードはないと判断した。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	16 週間試験	4～5 か月齢の純血統ビーグル犬	16 週間	混餌投与	各群雌雄各 3 匹	o-CBSA-NH_4 等	0、2%等	本委員会としては、Kennedy らの結論を是認し、サッカリン類の代謝物又は不純物としての o-CBSA-NH_4 による毒性ハザードはないと判断した。	FAS17 においても引用 参照１０ Kennedy ら（1976） 参照９３
反復投与毒性及び発がん性	90 日間試験	ラット成獣	90 日間	混餌投与	各群雌雄各 12 匹	BIT	0、200、900、4,000ppm	本委員会としては、EPA レビューの結論を是認し、体重の低値を基に、本試験における NOAEL を雄で 200ppm（15.3 mg/kg 体重/日相当）、雌で 900ppm（78 mg/kg 体重/日相当）と評価した。	EFSA 科学パネル意見書（2006）において引用（EPA レビュー(1993)） 参照１８

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	28 日間試験	Wistar ラット	28 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 6 匹	BIT	0、12.63、37.89、113.67 mg/kg 体重/日	本委員会としては、原著（未公表）を確認することができないが、SCCNFP の報告書での結論を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 12.63 mg/kg 体重/日と評価した。	EFSA 科学パネル意見書（2006）においても引用 参照１８ SCCNFP（2004）の報告書 参照７１
反復投与毒性及び発がん性	90 日間試験	Wistar ラット	90 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 10 匹	BIT	0、8.42、25.26、63.15 mg/kg 体重/日	本委員会としては、原著（未公表）を確認することができないが、SCCNFP の報告書での結論を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 8.42 mg/kg 体重/日と評価した。	EFSA 科学パネル意見書（2006）においても引用 参照１８ SCCNFP（2004）の報告書 参照７１
反復投与毒性及び発がん性	13 週間試験	離乳 Osborne-Mendel ラット	13 週間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	MA	0、0.1、1%； 0、50、500 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、JECFA の結論を是認し、本試験における NOAEL を、雌雄ともに本試験の最高用量である 1%（500 mg/kg 体重/日）と評価した。	FAS56 においても引用 参照７２ Hagan ら（1967） 参照１３１
反復投与毒性及び発がん性	115 日間試験	離乳ラット	115 日間	混餌投与	各群雌雄各 10 匹	MA	0、0.3、1%； 約 0、150～300、500～1,000 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、JECFA の結論を是認し、本試験における NOAEL を雌雄ともに 0.3%（150～300 mg/kg 体重/日）と評価した。	FAS14 における引用（Dow（1967）） 参照３１
反復投与毒性及び発がん性	78 週間試験（参考）	F344 ラット	78 週間	混餌投与	各群雌雄各 35 匹	アントラニル酸	0、1.5、3.0%	類縁物質に係る試験であるので参考データである。 本委員会としては、DHEW の結論を是認し、本試験条件下においてアントラニル酸の投与に起因した発がん性は認められなかったと判断した。	FAS14 においても引用 参照３１ DHEW（1978） 参照１３２
反復投与毒性及び発がん性	24 週間試験（参考）	6～8 週齢の A/He マウス	24 週間	腹腔内投与	各群雌 20 匹	MA	各回用量不詳；合計投与量 0、2,250、11,200 mg/kg 体重	経口投与による試験ではないので参考データである。 本委員会としては、Stoner らの結論を是認し、本試験条件下において MA の投与に起因した肺腫瘍発生の増加はなかったと判断した。	FAS14 においても引用 参照３１ Stoner ら（1973） 参照１３３
反復投与毒性及び発がん性	78 週間試験（参考）	B6C3F$_1$ マウス	78 週間	混餌投与	各群雌雄各 35 匹	アントラニル酸	0、2.5、5.0%	類縁物質に係る試験であるので参考データである。 本委員会としては、DHEW の結論を是認し、本試験条件下においてアントラニル酸の投与に起因した発がん性は認められなかったと判断した。	FAS14 においても引用 参照３１ DHEW（1978） 参照１３２

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	6 週齢の F344 ラット	イニシエーション段階 4 週間、プロモーション段階 32 週間	イニシエーション段階飲水投与、プロモーション段階混餌投与	各群雄 20～25 匹	イニシエーション段階 BBN、プロモーション段階クエン酸ナトリウム	イニシエーション段階 0、0.05%、プロモーション段階 0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Fukushima らの結論を是認し、本試験条件下においてクエン酸ナトリウムの投与に起因する膀胱発がんプロモーション作用があったと判断した。	Fukushima ら（1986）参照１３４
反復投与毒性及び発がん性	13 週間試験	離乳 Wistar ラット	13 週間	混餌投与	各群雄 10 匹	グルタミン酸一ナトリウム等	0、6%等	本委員会としては、de Groot らの結論を是認し、飼料の酸塩基バランスの操作によりラット膀胱移行上皮過形成を誘発することができると判断した。	de Groot ら（1988）参照１３５
反復投与毒性及び発がん性	二段階膀胱発がん試験	6 週齢の F344 ラット	イニシエーション段階 4 週間、プロモーション段階 32 週間	イニシエーション段階飲水投与、プロモーション段階混餌投与	BBN 処置各群雄 16 匹、BBN 無処置各群雄 8 匹	イニシエーション段階 BBN、プロモーション段階コハク酸、コハク酸ナトリウム又はコハク酸二ナトリウム	イニシエーション段階 0、0.05%、プロモーション段階 0、5%；0、2,500 mg/kg 体重/日	本委員会としては、Otoshi らの結論を是認し、膀胱腫瘍の増大は尿中ナトリウム濃度に関連すると判断した。	Otoshi ら（1993）参照１３６
生殖発生毒性	生殖発生毒性試験	妊娠 Boots-Wistar ラット	妊娠 1～20 日	反復投与（投与経路不詳）	各群 6 匹	サッカリンナトリウム	0、6,000 mg/kg 体重/日		Lessel（1971）参照８７
			妊娠期間中を通して		対照群 12 匹、投与群 9 匹				
		生殖能力の確認されたラット	60 日間	混餌投与	各群雄 10 匹、雌 20 匹	サッカリン	0、1%		
生殖発生毒性	発生毒性試験	10～12 週齢の妊娠 Wistar ラット	妊娠 7～13 日の 7 日間	強制経口投与（胃内挿管）	各群 20 匹	サッカリンナトリウム	0、480、950、1,900、3,800 mg/kg 体重/日		Tanaka ら（1973）参照１３７
生殖発生毒性	三世代にわたる生殖発生毒性試験	ラット	三世代	混餌投与		RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%；0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における NOAEL を 1.0%（500 mg/kg 体重/日）と評価した。	FAS17 における引用（Taylor & Friedman（1974））参照１０

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	離乳 SD ラット	二世代	混餌投与	F_1 各群雌雄各 20 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.05、0.5、5%；0、25、250、2,500 mg/kg 体重/日		IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Tisdel ら（1974） 参照９０
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠前から妊娠期間中を通じて	混餌投与	対照群 21 匹、投与群 13 匹	サッカリン	0、0.3%	本委員会としても、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。	IARC22 においても引用 参照３２ Lederer & Pottier-Arnould（1973） 参照１３８
			妊娠期間中を通じて		対照群 52 匹、投与群 13～35 匹	M 法により製造されたサッカリン又は RF 法により製造されたサッカリン	対照群のほか、M 法により製造されたサッカリン（0.15、0.3、3%；75、150、1,500 mg/kg 体重/日）又は RF 法により製造されたサッカリン（0.3、3%；150、1,500 mg/kg 体重/日）		Lederer（1977） 参照１３９
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	平均体重 175 g の SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雄雌各 50 匹	サッカリンナトリウム	0、5%		Arnold ら（1979） 参照１４０
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	離乳 SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雄 10 匹、雌 20 匹 F_1 各群雌雄各 48 匹	RF 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%； 0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当		IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Taylor ら（1980） 参照９６
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	32 日齢の SD ラット	二世代	混餌投与	F_0 各群雌雄各 50 匹 F_1 各群雌雄各 49～50 匹	M 法で製造されたサッカリンナトリウム	0、5%； 0、2,500 mg/kg 体重/日相当		IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Arnold ら（1980） 参照９７

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	RF 法製サッカリンナトリウム、精製 RF 法製サッカリンナトリウム、RF 法製サッカリンアンモニウム又は M 法製サッカリン	対照群のほか RF 法製サッカリンナトリウム（0.3、3%）、精製 RF 法製サッカリンナトリウム（0.3、3%）、RF 法製サッカリンアンモニウム（0.3、3%）又は M 法製サッカリン（0.15、0.3、3%）	本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。	Colson ら（1984） 参照１４１
生殖発生毒性	発生毒性試験	8～10 週齢の妊娠 ICR マウス	妊娠 6 日に単回	強制経口投与（胃内挿管）	各群 10 匹	サッカリンナトリウム	0、62.3、125、250、500、1,000 mg/kg 体重		Tanaka ら（1973） 参照１３７
生殖発生毒性	七世代にわたる試験	平均体重 14 g の Swiss マウス	七世代	混餌投与	F_0 各群雌雄各 50 匹	サッカリン	0、0.2、0.5%； 0、300、750 mg/kg 体重/日		IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Kroes ら（1977） 参照１１８
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 ICR マウス	妊娠 10 日に単回	腹腔内投与	対照群 10 匹、各投与群 5 匹	サッカリンナトリウム	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重	本委員会としては、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と判断した。	IARC73 における引用（Dropkin ら（1985）） 参照５
			妊娠 5～15 日	強制経口投与（胃内挿管）			0、5、10、25 mg/kg 体重/日		
			妊娠 0～17 日	飲水投与			0、5、10、20%		
生殖発生毒性	発生毒性試験	ICR マウス		強制経口投与		サッカリン（化学形不詳）	短期試験での MTL に相当する用量		IARC73 における引用（Seidenberg ら（1986）） 参照５
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	CD-1 マウス	二世代	飲水投与		サッカリンナトリウム	0、1.25、2.5、5%； 0、3,500、5,900、8,100 mg/kg 体重/日相当	本委員会としては、本試験における NOAEL を 2.5%（5,900 mg/kg 体重/日）と評価した。	IARC73 における引用（NTP（1997）） 参照５
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠ウサギ	妊娠 1～29 日	反復投与（投与経路不詳）	対照群 7 匹、投与群 8 匹	サッカリンナトリウム	0、600 mg/kg 体重/日		Lessel（1971） 参照８７

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
生殖発生毒性	胚試験	妊娠 10.5～12.5 日のラット胚		*In vitro*		サッカリン	1mM		IARC73 における引用（Kitchen & Ebron（1983）） 参照 5
生殖発生毒性	初代培養ヒト胚細胞株を用いた試験			*In vitro*		サッカリンナトリウム			IARC73 における引用（Pratt & Willis（1985）） 参照 5
生殖発生毒性	ラット胚肢芽培養細胞株を用いた試験			*In vitro*		サッカリン（化学形不詳）			IARC73 における引用（Renault ら（1989）） 参照 5
生殖発生毒性	マウス胚幹細胞試験			*In vitro*		サッカリン			IARC73 における引用（Newall & Beedles（1996）） 参照 5
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠期間中を通じて	混餌投与	対照群 52 匹、投与群 20 匹	OTSA	0、0.1%	本委員会としては、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。	IARC22 においても引用 参照３２ Lederer（1977） 参照１３９
生殖発生毒性	生殖発生毒性試験	平均体重 175 g の SD ラット	二世代	強制経口投与（胃内挿管）	F_0 各群雌 24～27 匹	OTSA	0、40、100、250 mg/kg 体重/日		Arnold ら（1979） 参照１４０
					各群雄 40～50 匹、雌 38～50 匹		0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日等	本委員会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。	
生殖発生毒性	二世代にわたる試験	32 日齢の SD ラット	二世代	飲水投与	F_0 各群雌雄各 50 匹 F_1 各群雌雄各 49～50 匹	OTSA 等	0、2.5、25、250 mg/kg 体重/日等	本委員会としては、本試験における NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と評価した。	IARC73 及び FAS17 においても引用 参照５、１０ Arnold ら（1980） 参照９７

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	OTSA	0、0.1%	本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。	Colson ら（1984） 参照１４１
生殖発生毒性	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	8 週齢の SD ラット	併合試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	OTSA	0、20、100、500 mg/kg 体重/日	本委員会としても、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本試験の最高用量である 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日と評価した。	厚生省（当時）の平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１２７
生殖発生毒性	簡易生殖毒性試験	9 週齢の SD ラット	簡易生殖毒性試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	OTSA	0、4、20、100 mg/kg 体重/日	本委員会としても、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物（雌雄）及び児動物のいずれについても本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日と評価した。	厚生省（当時）の平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１２９
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	PTSA	0、0.1%	本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。	Colson ら（1984） 参照１４１
生殖発生毒性	反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験	8 週齢の SD ラット	併合試験	強制経口投与（胃内挿管）	各群雌雄各 13 匹	PTSA	0、120、300、750 mg/kg 体重/日	本委員会としても、本試験における生殖発生毒性に係る NOAEL を、親動物及び児動物のいずれについても 300 mg/kg 体重/日と評価した。	厚生省（当時）の平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果 参照１３０
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠期間中を通じて	混餌投与	対照群 52 匹、投与群 24 匹	OSBA	0、0.1%	本委員会としても、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。	IARC22 においても引用 参照３２ Lederer（1977） 参照１３９
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	OSBA	0、0.1%	本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。	Colson ら（1984） 参照１４１

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験成績概要	参照
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	PSBA	0、0.1%	Colson ら（1984）のラット（再掲） 上述のの報告によれば、() について、対照群のほか（0.1%）をする群を設定し、を行い、胎児の眼球奇形等の程度（催奇形指数）及び発生率を見る試験が実施されている（参照１４１）。本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を設定することはできないと評価した。	Colson ら（1984）
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠期間中を通じて	混餌投与	対照群 52 匹、投与群 20 匹	*o*-CBSA 又は *o*-CBSA -NH_4	0、0.1%	本委員会としても、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。	IARC22 においても引用 参照３２ Lederer（1977） 参照１３９
生殖発生毒性	発生毒性試験	妊娠 Wistar ラット	妊娠 0 日から投与を開始し、妊娠 20 日に帝王切開	混餌投与	各群 20 匹	*o*-CBSA 又は *p*-CBSA	0、0.1%	本委員会としては、本報告については試験の詳細が不明であり、本報告の試験成績に基づいて NOAEL を評価することはできないと判断した。	Colson ら（1984） 参照１４１
アレルゲン性	局所リンパ節試験（LLNA）	8～12 週齢の CBA/Ca マウス	3 日間	両耳背部に局所投与	各群 4 匹	サッカリン	DMSO 溶液（0、25、50、75%）25 μL		Warbrick ら（2001） 参照１４２
アレルゲン性	マキシミゼーション試験（GPMT）	Dunkin Hartley モルモット		皮膚貼付	対照群 10 匹、投与群 20 匹	BIT	感作 1 回目 0.1% 皮内、感作 2 回目 20% 閉塞皮膚貼付、惹起 10%閉塞皮膚貼付		SCCNFP（2004）の報告書における引用（Quintiles England（1997）） 参照７１
アレルゲン性	局所リンパ節試験（LLNA）	マウス	3 日間	両耳背部に局所投与		BIT 等			SCCNFP（2004）の報告書においても引用 参照７１ Basketter ら（1999） 参照１４３

＜参照＞

1 厚生労働省,「サッカリンカルシウム」及び「L-グルタミン酸アンモニウム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について（平成18年5月22日付けで食品健康影響評価を依頼した事項），第144回食品安全委員会（平成18年5月25日）.
参考：http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20060525sfc

2 厚生労働省，サッカリンカルシウム　指定のための検討報告書，2006年4月.

3 Calcium saccharin, prepared at the 24th JECFA (1980). In FAO (ed.), Food and Nutrition Paper 17; 1980 and in Food and Nutrition Paper 52; 1992.

4 厚生労働省,「サッカリンナトリウム」の使用基準の改正に関する食品健康影響評価について，第409回食品安全委員会（平成23年12月1日）
参考：http://www.fsc.go.jp/fsciis/meetingMaterial/show/kai20111201sfc

5 Saccharin and its salts. In IARC (ed.), IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 73, Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances, 1999; pp.517-624.

6 Commission of the European Communities: Commission Directive 95/31/EC of 5 July 1995 laying down specific criteria of purity concerning sweeteners for use in foodstuffs. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Consolidated TEXT (CONSLEG: 1995L0031-11/05/2004); pp.13-6.

7 Commission of the European Communities: Commission Directive 2008/60/EC of 17 June 2008 laying down specific purity criteria concerning sweeteners for use in foodstuffs. Official Journal of the European Union, 18.6.2008: L158/17-40

8 The Scientific Committee for Food: Reports of the Scientific Committee for Food concerning sweeteners (opinion expressed 14 September 1984). In Commission of the European Communities (ed.), Food Science and Techniques, Reports of the Scientific Committee for Food (sixteenth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1985; pp.1-8, 14 and 19.

9 Würsch P and Daget N: Sweetness in product development. In Dobbing J (ed.), Sweetness, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987; pp.247-59.

10 Saccharin. In WHO (ed.), Food Additives Series 17, Toxicological

evaluation of certain veterinary drug residues in food, prepared by the 26th meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982.
参考：http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je01.htm

11 厚生労働省，サッカリンカルシウムについての補足資料提出依頼に関する調査報告書，2011 年 4 月 20 日.

12 WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.557, FAO Nutrition Meetings Report Series No.54, Evaluation of certain food additives, eighteenth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 4-13 June 1974, WHO, Geneva, 1974; pp.26-7 and 33-5.

13 サッカリン，サッカリンナトリウム．厚生労働省編，第 8 版食品添加物公定書，2007；368-71

14 Calcium saccharin. In Institute of Medicine of the National Academies (ed.), Food Chemicals Codex 5th edition, National Academies Press, 2004; pp.79-80.

15 Nelson JJ: Preservatives and artificial sweeteners, Quantitation of *o*- and *p*-sulfamoylbenzoic acids in commercial saccharin by high-performance liquid chromatography. J Assoc Off Anal Chem 1976; 59(2): 243-50

16 Riggin RM and Kinzer GW: Characterization of impurities in commercial lots of sodium saccharin produced by the Sherwin-Williams process, I.Chemistry. Food Chem Toxicol 1983; 21(1): 1-10

17 Riggin RM, Margard WL and Kinzer GW: Characterization of impurities in commercial lots of sodium saccharin produced by the Sherwin-Williams process, II. Mutagenicity. Food Chem Toxicol 1983; 21(1): 11-7

18 European Food Safety Authority (EFSA): Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food on the presence of 1,2-benzisothiazolin-3-one as an impurity in saccharin used as a food additive, Question nº EFSA-Q-2004-133, adopted on 30 November 2006. The EFSA Journal 2006; 416: 1-7

19 Saccharin, calcium, potassium and sodium salts. In WHO (ed.), Food Additives Series 19, Toxicological evaluation of certain food additives and food contaminants, prepared by the twenty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Rome, 19-28 March 1984, WHO, Geneva, 1984.
参考：http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je01.htm

20 Radford T, Cook JM, Dalsis DE, Wolf E and Voigt M: Characterization of aminosaccharins in commercial sodium saccharin produced by the

Maumee process. Food Chem Toxicol 1985; 23(4/5): 419-28

21 The Code of Federal Regulations, Title 21 (food and drugs), Chapter 1, Part 1, Subpart C, §180.37 Saccharin, ammonium saccharin, calcium saccharin, and sodium saccharin.

22 European Parliament and Council of the European Union: European Parliament and Council Directive 94/35/EC of 30 June 1994 on sweeteners for use in foodstuffs, amended by Directive 96/83/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996, Regulation (EC) No 1882/2003 of the European Parliament and of the Council of 29 September 2003, Directive 2003/115/EC of the European Parliament and of the Council of 22 December 2003 and Directive 2006/52/EC of the European Parliament and of the Council of 5 July 2006. In Office for Official Publications of the European Communities (ed.), Official Journal No L237, 10.9.1994; pp.3-12.

23 Saccharin and its salts. In WHO (ed.), Food Additives Series 32, Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants, prepared by the forty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 9-18 February 1993, WHO, Geneva, 1993.
参考：http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je01.htm.

24 胃液．南山堂医学大辞典第 18 版，株式会社南山堂，東京，1998；77

25 Lethco EJ and Wallace WC: The metabolism of saccharin in animals. Toxicology 1975; 3: 287-300

26 Sweatman TW and Renwick AG: Tissue levels of saccharin in the rat during two-generation feeding studies. Toxicol Appl Pharmacol 1982; 62: 465-73

27 Cohen-Addad N, Chatterjee M, Bekersky I and Blumenthal HP: In utero-exposure to saccharin: A threat? Cancer Lett 1986; 32: 151-4

28 Renwick AG: The disposition of saccharin in animals and man – a review. Food Chem Toxicol 1985; 23(4/5): 429-35

29 Minegishi K, Asahina M and Yamaha T: The metabolism of saccharin and the related compounds in rats and guinea pigs. Chem Pharm Bull 1972; 20(7): 1351-6

30 OECD and UNEP Chemicals (ed.), *o*-Toluenesulfonamide, CAS No: 88-19-7, SIDS initial assessment report for SIAM 14, Paris, 26-28 March 2002, UNEP Publications, 2002.

[31] Methyl anthranilate. In WHO (ed.), Food Additives Series 14, Toxicological evaluation of certain food additives, prepared by the twenty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 2-11 April 1979, WHO, Geneva, 1979. 参考：http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je01.htm

[32] Saccharin (saccharin, sodium saccharin, calcium saccharin and *ortho*-toluenesulphonamide), Studies in humans of cancer in relation to the consumption of artificial, non-nutritive sweetening agents. In IARC (ed.), IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, volume 22, some non-nutritive sweetening agents, IARC, Lyon, March 1980; pp.111-85.

[33] Sasaki YF, Kawaguchi S, Kamaya A, Ohshita M, Kabasawa K, Iwama K et al.: The comet assay with 8 mouse organs: results with 39 currently used food additives. Mutat Res 2002; 519: 103-19

[34] Bandyopadhyay A, Ghoshal S and Mukherjee A: Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin. Drug Chem Toxicol 2008; 31(4): 447-57

[35] Abe S and Sasaki M: Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells exposed to various chemicals. J Natl Cancer Inst 1977; 58(6): 1635-41

[36] Wolff S and Rodin B: Saccharin-induced sister chromatid exchanges in Chinese hamster and human cells. Science 1978; 200: 543-5

[37] Ray-Chaudhuri R, Currens M and Iype PT: Enhancement of sister-chromatid exchanges by tumour promoters. Br J Cancer 1982; 45:769-77

[38] Renner HW: Possible mutagenic activity of saccharin. Experientia 1979; 35:1364-5

[39] Stoltz DR, Stavric B, Klassen R, Bendall RD and Craig J: The mutagenicity of saccharin impurities, I. Detection of mutagenic activity. JEPT 1977; 1: 139-46

[40] Ashby J, Styles JA, Anderson D and Paton D: Saccharin: An epigenetic carcinogen/mutagen? Food Cosmet Toxicol 1978; 16: 95-103

[41] Eckhardt K, King M, Gocke E and Wild D: Mutagenicity study of Remsen-Fahlberg saccharin and contaminants. Toxicol Lett 1980; 7: 51-60

[42] Ishidate M Jr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M et

al.: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 1984; 22(8): 623-36

43 Herbold BA: Studies to evaluate artificial sweeteners, especially Remsen-Fahlberg saccharin, and their possible impurities, for potential mutagenicity by the Salmonella/mammalian liver microsome test. Mutat Res 1981; 90: 365-72

44 Saccharin insoluble. 能美健彦，松井道子編（石館基監修），微生物を用いる変異原性試験データ集，株式会社エル・アイ・シー，東京，1991：454-5

45 Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Tainer B and Zeiger E: *Salmonella* mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environmental Mutagenesis 1986; 8(sppl.7): 1-26, 34, 37, 39, 88 and 105

46 Kramers PGN: Mutagenicity of saccharin in Drosophila: The possible role of contaminants. Mutat Res 1977; 56: 163-7

47 Turner SD, Tinwell H, Piegorsch W, Schmezer P and Ashby J: The male rat carcinogens limonene and sodium saccharin are not mutagenic to male Big Blue™ rats. Mutagenesis 2001; 16(4): 329-32

48 Fahrig R: Effects in the mammalian spot test: Cyclamate versus saccharin. Mutat Res 1982; 103: 43-7

49 Suzuki H & Suzuki N: Mutagenicity of saccharin in a human cell strain. Mutat Res 1988; 209: 13-6

50 Mahon GAT and Dawson GWP: Saccharin and the induction of presumed somatic mutations in the mouse. Mutat Res 1982; 103: 49-52

51 Ashby J and Ishidate M Jr: Clastogenicity in vitro of the Na, K, Ca and Mg salts of saccharin; and of magnesium chloride; consideration of significance. Mutat Res 1986; 163: 63-73

52 Saccharin calcium, saccharin insoluble, saccharin magnesium, saccharin potassium, saccharin sodium. 林真，松岡厚子編（祖父尼俊雄監修），染色体異常試験データ集 改訂 1998 年版, 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 1999 ; 435-7

53 Kristoffersson U: The effect of cyclamate and saccharin on the chromosomes of a Chinese hamster cell line. Hereditas 1972; 70: 271-82

54 Chang P and Stacey T: Sodium saccharin: Cytogenetic effect on human lymphocytes in vitro. Proceedings of the Pennsylvania Academy of Sciences 1974; 48: 50-1

55 Masubuchi M, Nawai S, Hirokado M and Hiraga K: Lack of the cytogenetic effects of saccharin impurities on CHO-K1 cells. Mutat Res 1978; 54: 242-3

56 Srám RJ and Zudová Z: Mutagenicity studies of saccharin in mice. Bull Environ Contam Toxicol 1974; 12(2): 186-92

57 Léonard A and Léonard ED: Mutagenicity test with saccharin in the male mouse. J Environ Pathol Toxicol 1979; 2: 1047-53

58 Durnev AD, Oreshchenko AV, Kulakova AV, Beresten' NF and Seredenin SB: [Clastogenic activity of dietary sugar substitutes]. Vopr Med Khim 1995; 41(4): 31-3

59 Rao MS and Qureshi AB: Induction of dominant lethals in mice by sodium saccharin. Indian J Med Res 1972; 60: 599-603

60 Machemer L and Lorke D: Experiences with the dominant lethal test in femail mice: Effects of alkylating agents and artificial sweeteners on pre-ovulatory oocyte stages. Mutat Res 1975; 29: 209-14

61 Machemer L and Lorke D: Dominant lethal test in the mouse for mutagenic effects of saccharin. Humangenetik 1973; 19: 193-8

62 Poncelet F, Roberfroid M and Mercier M: Absence of mutagenic activity in *Salmonella typhimurium* of some impurities found in saccharin. Food Cosmet Toxicol 1979; 17: 229-31

63 JETOC（(社)日本化学物質安全・情報センター）編（労働省労働基準局安全衛生部化学物質調査課監修)，労働安全衛生法有害性調査制度に基づく既存化学物質変異原性試験データ集，JETOC，東京，1996；73，85

64 (財)畜産生物科学安全研究所：o-トルエンスルホンアミドの細菌を用いる復帰変異試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修)，平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.7.

65 (財)畜産生物科学安全研究所：o-トルエンスルホンアミドのチャイニーズ・ハムスターの培養細胞を用いる染色体異常試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修)，平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.7.

66 Poncelet F, Mercier M and Lederer J: Letter to the editor, Saccharin: Para forms of some impurities are not mutagenic in *Salmonella typhimurium*. Food Cosmet Toxicol 1980; 18: 453

67 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：4-メチルベンゼンスルホンアミドの細菌を用いる復帰変異試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.1.

68 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：4-メチルベンゼンスルホンアミドのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.1.

69 Zani F, Maggiali CA, Mingiardi MR and Mazza P: Biological studies on 1,2-benzisothiazole derivatives, IV. Relationships between chemical structure and genotoxicity. Il Farmaco 1991; 46(5): 639-46

70 Ozaki A, Yamaguchi Y, Fujita T, Kuroda K and Endo G: Chemical analysis and genotoxicological safety assessment of paper and paperboard used for food packaging. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1323-37

71 The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP) (ed.), Evaluation and opinion on benzisothiazolinone, COLIPA nº P96, SCCNFP/0811/04, 1 July 2004.

72 Methyl anthranilate. In WHO (ed.), Food Additives Series 56, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 7-16 June 2005, WHO, Geneva, 2006; pp.221-4.
参考：http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241660562_eng.pdf

73 小田美光，浜野米一，井上清，山本博之，新原富夫，国田信治：着香料の細菌による突然変異誘発性試験（第 1 報）．大阪府立公衛研所報食品衛生編 1978；9：177-81

74 俞榮植：食品に用いられている着香料の変異原性および抗変異原性に関する研究．阪市医誌 1985；34(3･4)：267-88

75 Yoshimi N, Sugie S, Iwata H, Niwa K, Mori H, Hashida C et al.: The genotoxicity of a variety of aniline derivatives in a DNA repair test with primary cultured rat hepatocytes. Mutat Res 1988; 206: 183-91

76 Kasamaki A, Takahashi H, Tsumura N, Niwa J, Fujita T and Urasawa S: Genotoxicity of flavoring agents. Mutat Res 1982; 105: 387-92

77 Shimizu H and Takemura N: Mutagenicity of some aniline derivatives. Proc Int Congr 11th: 497-506

78 藤田博，佐々木美枝子：*Salmonella typhimurium* TA97，TA102 を用いた

食品添加物の変異原性試験（第 2 報）．東京衛研年報 1987；38：423-30

79 Taylor JD, Richards RK, Wiegand RG and Weinberg MS: Toxicological studies with sodium cyclamate and saccharin. Food Cosmet Toxicol 1968; 6: 313-27

80 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：o-トルエンスルホンアミドのラットを用いる単回経口投与毒性試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.7.

81 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：4-メチルベンゼンスルホンアミドのラットにおける急性経口投与毒性試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.1.

82 Committee for Veterinary Medicinal Products, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Tosylchloramide sodium, Summary report, EMEA/MRL/570/99-FINAL, February 1999.

83 Jenner PM, Hagan EC, Taylor JM, Cook EL and Fitzhugh: Food flavourings and compounds of related structure, I. Acute oral toxicity. Food Cosmet Toxicol 1964; 2: 327-43

84 Clayson DB and Cooper EH: Cancer of the urinary tract. Advances in Cancer Research 1970; 13: 271-371

85 Chapman WH: Infection with *Trichosomoides crassicauda* as a factor in the induction of bladder tumors in rats fed 2-acetylaminofluorene. Investig Urol 1969; 7(2): 154-9

86 Fitzhugh OG, Nelson AA and Frawley JP: A comparison of the chronic toxicities of synthetic sweetening agents. J Am Pharm Assoc 1951; 40: 583-6

87 Lessel B: Carcinogenic and teratogenic aspects of saccharin. SOS/70 Proc Third Int Congr Food Sci Technol 1971: 764-70

88 Schmähl D: Fehlen einer kanzerogenen Wirkung von Cyclamat, Cyclohexylamin und Saccharin bei Ratten. Arzneimittelforschung 1973; 23(10): 1466-70

89 Ulland B, Weisburger EK and Weisburger JH: Abstract No.19, Chronic toxicity and carcinogenicity of industrial chemicals and pesticides. Toxicol Appl Pharmacol 1973; 25: 446

90 Tisdel MO, Nees PO, Harris DL and Derse PH: Long-term feeding of saccharin in rats. In Inglett GE (ed.), Symposium:sweeteners, AVI publishing company, inc., Westport, Ct. 1974; pp.145-58.

91 Munro IC, Moodie CA, Krewski D and Grice HC: A carcinogenicity study of commercial saccharin in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1975; 32: 513-26

92 Furuya T, Kawamata K, Kaneko T, Uchida O, Horiuchi S and Ikeda Y: Long-term toxicity study of sodium cyclamate and saccharin sodium in rats (abstract). Jpn J Pharmacol 1975; suppl.25: 55-6P

93 Kennedy GL Jr, Fancher OE and Calandra JC: Subacute toxicity studies with sodium saccharin and two hydrolytic derivatives. Toxicology 1976; 6:133-8

94 Homburger F: Negative lifetime carcinogen studies in rats and mice fed 50,000 ppm saccharin. In Galli CL, Paoletti R and Vettorazzi G (ed.), Chemical Toxicology of Food, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1978; pp.359-73.

95 Chowaniec J and Hicks RM: Response of the rat to saccharin with particular reference to the urinary bladder. Br J Cancer 1979; 39: 355-75

96 Taylor JM, Weinberger MA and Friedman L: Chronic toxicity and carcinogenicity to the urinary bladder of sodium saccharin in the *in utero* −exposed rat. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 54: 57-75

97 Arnold DL, Moodie CA, Grice HC, Charbonneau SM, Stavric B, Collins BT et al.: Long-term toxicity of *ortho*-toluenesulfonamide and sodium saccharin in the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 52(1): 113-52

98 Schmähl D and Habs M: Absence of carcinogenic response to cyclamate and saccharin in Sprague-Dawley rats after transplacental application. Arzneimittelforschung 1980; 30(II)(11): 1905-6

99 Hooson J, Hicks RM, Grasso P and Chowaniec J: Ortho-toluene sulphonamide and saccharin in the promotion of bladder cancer in the rat. Br J Cancer 1980; 42: 129-47

100 Nakanishi K, Hagiwara A, Shibata M, Imaida K, Tatematsu M and Ito N: Dose response of saccharin in induction of urinary bladder hyperplasia in Fischer 344 rats pretreated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosoamine. J Natl Cancer Inst 1980; 65(5): 1005-10

101 Nakanishi K, Hirose M, Ogiso T, Hasegawa R, Arai M and Ito N: Effects of sodium saccharin and caffeine on the urinary bladder of rats treated with

N-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosoamine. Gann 1980; 71: 490-500

102 Fukushima S, Arai M, Nakanowatari J, Hibino T, Okuda M and Ito N: Differences in susceptibility to sodium saccharin among various strains of rats and other species. Gann 1983; 74: 8-20

103 Schoenig GP, Goldenthal EI, Geil RG, Frith CH, Richter WR and Carlborg FW: Evaluation of the dose response and *in utero* exposure to saccharin in the rat. Food Chem Toxicol 1985; 23(4/5): 475-90

104 Hibino T, Hirasawa Y and Arai M: Morphologic changes in the urinary bladder and stomach after long-term administration of sodium saccharin in F344 rats. Cancer Lett 1985; 29: 255-63

105 Hasegawa R and Cohen SM: The effect of different salts of saccharin on the rat urinary bladder. Cancer Lett 1986; 30: 261-8

106 Garland EM, Sakata T, Fisher MJ, Masui T and Cohen SM: Influences of diet and strain on the proliferative effect on the rat urinary bladder induced by sodium saccharin. Cancer Res 1989; 49: 3789-94

107 Homma Y, Kondo Y, Kakizoe T, Aso Y and Nagase S: Lack of bladder carcinogenicity of dietary sodium saccharin in analbuminaemic rats, which are highly susceptible to *N*-nitroso-*n*-butyl-(4-hydroxybutyl)amine. Food Chem Toxicol 1991; 29(6): 373-6

108 Cohen SM, Ellwein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA et al.: Comparative bladder tumor promoting activity of sodium saccharin, sodium ascorbate, related acids, and calcium salts in rats. Cancer Res 1991; 51: 1766-77

109 Garland EM, St.John M, Asamoto M, Eklund SH, Mattson BJ, Johnson LS et al.: A comparison of the effects of sodium saccharin in NBR rats and in intact and castrated male F344 rats. Cancer Lett 1994; 78: 99-107

110 Uwagawa S, Saito K, Okuno Y, Kawasaki H, Yoshitake A, Yamada H et al.: Lack of induction of epithelial cell proliferation by sodium saccharin and sodium L-ascorbate in the urinary bladder of NCI-Black-Reiter (NBR) male rats. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 127: 182-6

111 Cohen SM, Cano M, St.John MK, Garland EM, Khachab M and Ellwein LB: Effects of sodium saccharin on the neonatal rat bladder. Scanning Microsc 1995a; 9(1): 137-48

112 Cohen SM, Garland EM, Cano M, St.John MK, Khachab M, Wehner JM et al.: Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. Carcinogenesis 1995b; 16(11):

2743-50

113 Cohen SM, Cano M, Garland EM, St.John M and Arnold LL: Urinary and urothelial effects of sodium salts in male rats. Carcinogenesis 1995c; 16(2): 343-8

114 Ogawa K, Sun T and Cohen SM: Analysis of differentiation-associated proteins in rat bladder carcinogenesis. Carcinogenesis 1996; 17(5): 961-5

115 Allen MJ, Boyland E, Dukes CE, Horning ES and Watson JG: Cancer of the urinary bladder induced in mice with metabolites of aromatic amines and tryptophan. Br J Cancer 1957; 11(2): 212-28

116 Roe FJC, Levy LS and Carter RL: Feeding studies on sodium cyclamate, saccharin and sucrose for carcinogenic and tumour-promoting activity. Food Cosmet Toxicol 1970; 8:135-45

117 Bryan GT, Ertürk E and Yoshida O: Production of urinary bladder carcinomas in mice by sodium saccharin. Science 1970; 168:1238-40

118 Kroes R, Peters PWJ, Berkvens JM, Verschuuren HG, de Vries TH and van Esch GJ: Long term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin and cyclohexylamine. Toxicology 1977; 8: 285-300

119 Prasado O and Rai G: Induction of papillary adenocarcinoma of thyroid in albino mice by saccharin feeding. Indian J Exp Biol 1986; 24: 197-9

120 Frederick CB, Dooley KL, Kodell RL, Sheldon WG and Kadlubar F: The effect of lifetime sodium saccharin dosing on mice initiated with the carcinogen 2-acetylaminofluorene. Fundamental and Applied Toxicology 1989; 12: 346-57

121 Torres de Mercau G, Riviera de Martínez Villa N, Vitalone H, Mercau G, Gamundi S, Martínez Riera N et al.: Efecto de la sacarina de sodio en el intestine grueso del raton [Sodium saccharin effect on the mice large intestine]. Acta Gastroenterol Latinoam 1997; 27(2): 63-5

122 Coulston F, McChesney EW and Golberg L: Long-term administration of artificial sweeteners to the rhesus monkey (*M.mulatta*). Food Cosmet Toxicol 1975; 13: 297-302

123 McChesney EW, Coulston F and Benitz KF: Six-year study of saccharin in rhesus monkeys [abstract]. Toxicol Appl Pharmacol 1977; 42: 164

124 Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL et al.: Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman

primates: Implications for urinary tract cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90(1):19-25

125 Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Reeves J and Adamson RH: Tumor incidence in a chemical carcinogenesis study of nonhuman primates. Regul Toxicol Pharmacol 1994; 19: 130-51

126 Schmähl D: Experiments on the carcinogenic effect of ortho-toluol-sulfonamide (OTS). Z Krebsforsch Klin Onkol 1978; 91: 19-22

127 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：o-トルエンスルホンアミドのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 9 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.7.

128 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：o-トルエンスルホンアミドのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験. 化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.9.

129 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：o-トルエンスルホンアミドのラットを用いる経口投与簡易生殖毒性試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 11 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.9.

130 (財)食品薬品安全センター秦野研究所：4-メチルベンゼンスルホンアミドのラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験．化学物質点検推進連絡協議会編（厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修），平成 3 年度既存化学物質安全性点検結果（概要）vol.1.

131 Hagan EC, Hansen WH, Fitzhugh OG, Jenner PM, Jones WI, Taylor JM et al.: Food flavourings and compounds of related structure, II. Subacute and chronic toxicity. Food Cosmet Toxicol 1967; 5: 141-57

132 Carcinogenesis Testing Program, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, National Institutes of Health (ed.), National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series No.36, Bioassay of anthranilic acid for possible carcinogenicity, CAS No.118-92-3, NCI-CG-TR-36, DHEW Publication No.(NIH)78-836, Bethesda, Ma.1978

133 Stoner GD, Shimkin MB, Kniazeff AJ, Weisburger JH, Weisburger EK and Gori GB: Test for carcinogenicity of food additives and chemotherapeutic agents by the pulmonary tumor response in strain A mice. Cancer Res 1973; 33: 3069-85

134 Fukushima S, Thamavit W, Kurata Y and Ito N: Sodium citrate: A

promoter of bladder carcinogenesis. Jpn J Cancer Res 1986; 77: 1-4

135 de Groot AP, Feron VJ and Immel HR: Induction of hyperplasia in the bladder epithelium of rats by a dietary excess of acid or base: Implications for toxicity/carcinogenicity testing. Food Chem Toxicol 1988; 25(5): 425-34

136 Otoshi T, Iwata H, Yamamoto S, Murai T, Yamaguchi S, Matsui-Yuasa I et al.: Severity of promotion by sodium salts of succinic acid in rat urinary bladder carcinogenesis correlates with sodium ion concentration under conditions of equal urinary pH. Carcinogenesis 1993; 14(11): 2277-81

137 Tanaka S, Kawashima K, Nakaura S, Nagao S, Kuwamura T and Omori Y: Studies on the teratogenicity of food additives (1), Effects of saccharin sodium on the development of rats and mice. J Food Hyg Soc 1973; 14(4): 371-9

138 Lederer J et Pottier-Arnould AM: Influence de la saccharine sur le développement de l'embryon chez la rate gestante. Diabète 1973; 21: 13-5

139 Lederer J: La saccharin, ses pollutants et leur effet tératogène. Louvain Méd 1977; 96: 495-501

140 Arnold DL, Moodie CA, McGuire PF, Collins BT, Charbonneau SM and Munro IC: The effect of *ortho* toluenesulfonamide and sodium saccharin of the urinary tract of neonatal rats. Toxicol Appl Pharmacol 1979; 51: 455-63

141 Colson A, Lederer J and Michiels J: Lésions oculaires provoquées par la saccharine et ses pollutants sur les foetus des rats. J Fr Ophtalmol 1984; 7(5): 399-410

142 Warbrick EV, Dearman RJ, Ashby J, Schmezer P and Kimber I: Preliminary assessment of the skin sensitizing activity of selected rodent carcinogens using the local lymph node assay. Toxicology 2001; 163: 63-9

143 Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I and Wahlberg JE: Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. Contact Dermatitis 1999; 40: 150-4

144 Gerberick GF, Ryan CA, Kern PS, Dearman RJ, Kimber I, Paltewicz GY et al.: A chemical dataset for evaluation of alternative approaches to skin-sensitization testing. Contact Dermatitis 2004; 50: 274-88

145 Simon D, Yen S and Cole P: Coffee drinking and cancer of the lower urinary tract. J Natl Cancer Inst 1975; 54: 587-91

146 Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Esteve J, Morrison B et al.:

Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. J Natl Cancer Inst 1980; 64(4): 701-13

147 Cartwright RA, Adib R, Glashan R and Gray BK: The epidemiology of bladder cancer in West Yorkshire, A preliminary report on non-occupational aetiologies. Carcinogenesis 1981; 2(4): 343-7

148 Najem GR, Louria DB, Seebode JJ, Thind IS, Prusakowski JM, Ambrose RB et al.: Life time occupation, smoking cahheine, saccharine, hair dyes and bladder carcinogenesis. Int J Epidemiol 1982; 11(3): 212-7

149 Møller-Jensen O, Knudsen JB, Sørensen BL and Clemmesen J: Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen. Int J Cancer 1983; 32: 577-82

150 Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R and Howe GR: Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. Am J Epidemiol 1988; 127(6): 1179-91

151 黒川雄二, 梅村隆志:サッカリンのリスクアセスメント. 食衛誌 1996;37(5):341-2

152 Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M et al.: Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. Ann Oncol 2007; 18(1): 40-4

153 Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR and Navarro A: Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. Prev Med 2008; 47(1): 136-9

154 Bosetti C, Gallus S, Talamini R, Montella M, Franceschi S, Negri E, et al.: Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18(8): 2235-8

155 Taub SJ: Untoward reactions to saccharin. The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly 1972; 51: 405-6

156 Chew AL and Maibach HI: 1,2-Benzisothiazoline-3-one (Proxel®): irritant or allergen? A clinical study and literature review. Contact Dermatitis 1997; 36: 131-6

157 National Research Council (ed.), 1987 Poundage and technical effects update of substances added to food, prepared for Food and Drug Administration, 1989, p.518.

158 Population profile of the United States: 1995. In U.S. Bureau of the Census (ed.), Current Population Reports, Special Studies Series P23-189,

U.S. Government Printing Office, Washington, DC, 1995; pp.A-56-7.
参考 : http://www.census.gov/population/www/pop-profile/files/p23-189.pdf

159 Ministry of Agriculture, Fisheries and Food (ed.), Dietary intake of food additives in the UK: Initial surveillance, Food Surveillance Paper No.35, HMSO, London, 1993: pp.40-7.

160 Commission of the European Communities (ed.), Report from the Commission on dietary food additive intake in the European Union, 2001; pp.1-26.

161 食品添加物研究会編，あなたが食べている食品添加物－食品添加物一日摂取量の実態と傾向－（本編版），日本食品添加物協会，東京，2001，12-4

162 厚生労働省，平成 18 年度マーケットバスケット方式による甘味料の摂取量調査の結果について.

163 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー　藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その 1　指定添加物品目（第 7 回最終報告）．四方田千佳子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安全性高度化推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格の向上に関する調査研究（主任研究者 四方田千佳子）」）平成 16 年度分担研究報告書「わが国における食品添加物生産量統計とその国際比較」, 2005 年 3 月 ; 1001，1003，1005-6

164 日本食品添加物協会「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定」研究グループ（グループリーダー　藤井正美（元神戸学院大学薬学部））：生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定，その 1　指定添加物品目（第 8 回最終報告）．佐藤恭子（分担研究者），厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業「国際的動向を踏まえた食品添加物の規格、基準の向上に関する調査研究（主任研究者 佐藤恭子）」）平成 19 年度分担研究報告書「食品添加物の規格基準の向上と摂取量に関する調査研究」, 2008 年 3 月 ; 165-70

165 Non-nutritive sweetening agents. In WHO and FAO (ed.), Technical Report Series No.383, FAO Nutrition Meetings Report Series No.44, Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: Some flavouring substances and non-nutritive sweetening agents, Eleventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 21-28 August 1967, WHO, Geneva, 1968; pp.13-8.

166 Saccharin, potassium and sodium salts. In WHO (ed.), Technical Report Series 617, Evaluation of certain food additives, Twenty-first report of the

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 18-27 April 1977, WHO, Geneva, 1978; pp.24-6.

167 Saccharin. In WHO (ed.), Technical Report Series 653, Evaluation of certain food additives, Twenty-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 24 March – 2 April 1980, WHO, Geneva, 1980; pp.22-3 and 30-2.

168 Saccharin, potassium and sodium salts. In WHO (ed.), Technical Report Series 683, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 April 1982, WHO, Geneva, 1982; pp.28 and 42-3.

169 Saccharin, and its calcium, potassium, and sodium salts. In WHO (ed.), Technical Report Series 710, Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Rome, 19-28 March 1984, WHO, Geneva, 1984; pp.20-1 and 39.

170 Saccharin. In WHO (ed.), Technical Report Series 837, Evaluation of certain food additives and contaminants, Forty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 9-18 February 1993, WHO, Geneva, 1993; pp.17-9, 46 and 48.

171 Methyl anthranilate. In WHO (ed.), Technical Report Series 648, Evaluation of certain food additives, Twenty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 2-11 April 1979, WHO, Geneva, 1980; p.29.

172 Saccharin. In WHO (ed.), Technical Report Series 934, Evaluation of certain food additives, Sixty-fifth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, 7-16 June 2005, WHO, Geneva, 2006; pp.54-63.

173 厚生省環境衛生局食品化学課:食品添加物等の規格基準の一部改正について. 食品衛生研究 1973；23(7)：699-703

174 Calorie Control Council, Backgrounder on saccharin (benefits/ safety/ public policy).
参考：http://www.saccharin.org/index.html.

175 National Institutes of Environmental Health Sciences (NIEHS): Fact sheet: The "Report on Carcinogens" - 9th edition. NIH News Release, May 15, 2000

176 Calorie Control Council (ed.), Congress gives saccharin a clean "bill" of health: warning label to be removed, 2006.

参考：http://www.caloriecontrol.org/pr12-22-00.html

177 Mr. Knollenberg, H.R.5668, To repeal provisions of Federal law requiring labeling on saccharin containing foods, in the House of Representatives, 106th Congress, 2nd Session, December 15, 2000.

178 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food on saccharin (opinion expressed 24 June 1977). In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (fourth series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1977; pp.7-23.

179 The Scientific Committee for Food: Report of the Scientific Committee for Food concerning sweeteners (opinion expressed on 11 December 1987 and 10 November 1988). In Commission of the European Communities (ed.), Reports of the Scientific Committee for Food (twenty-first series), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 1989; pp.19-37.

180 The Scientific Committee for Food: Opinion on saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (expressed on 2 June 1995), Annex III to document III/5157/97, CS/ADD/EDUL/148-FINAL, February 1997.

181 厚生省環境衛生局食品化学課：食品．添加物の告示の解説，サッカリンについて．食品衛生研究 1974；24(3)：203-7

182 厚生大臣，厚生省告示第 341 号（食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月厚生省告示第 370 号）の一部改正），官報第 14102 号，昭和 48 年 12 月 27 日．

183 厚生省環境衛生局食品化学課：サッカリンナトリウム等の規格基準の改正等について．食品衛生研究 1975；25(9): 678-86