

令和6年度
食品安全確保総合調査

食品添加物の海外の評価結果及び
科学的知見に関する情報収集

成果報告書

令和7年3月

一般財団法人 **化学物質評価研究機構**

調査の概要

食品衛生法により指定されている添加物は、FAO/WHO食品添加物専門家会議（JECFA）や、米国、欧州、オーストラリア、ニュージーランド等の各国のリスク評価機関においても各国の規制の枠組みのもとで評価が行われている。食品添加物がわが国において指定された後も、海外で行われている再評価も含めた評価情報を収集し、当該添加物の安全性に関する最新の科学的知見を蓄積することが重要であることは言うまでもない。

本調査では、わが国での今後の評価の効率化につなげることを念頭に、いくつかの指定添加物について、最近の海外での評価情報を収集し、整理・分析を行った。

令和7年3月

東京都文京区後楽1-4-25

一般財団法人化学物質評価研究機構
安全性評価技術研究所

目次

1. 調査目的.....	1
2. 調査内容.....	1
(1) 有識者の選定.....	1
(2) 調査対象物質の選定.....	1
(3) 評価情報等の収集.....	2
(4) 情報の抽出・整理.....	3
(5) 品目概要の作成.....	3
(6) その他の情報収集等.....	4
(7) 査読有識者意見のとりまとめ.....	4
3. 調査結果.....	5
(1) 評価情報等の収集.....	5
1) 海外リスク評価機関等の評価書の収集.....	5
2) 文献データベース検索による文献の収集.....	5
(2) 情報の抽出・整理.....	6
(3) 品目概要の作成.....	27
品目概要（スクラロース）.....	28
品目概要（サッカリン類）.....	36
品目概要（ソルビン酸類）.....	64
(4) その他の情報収集等.....	75
4. 査読有識者意見のとりまとめ.....	76
5. まとめ.....	77

添付資料-1 文献データベース検索の検索式

添付資料-2 重要な文献等の全文翻訳

添付資料-3 査読有識者コメント

1. 調査目的

食品添加物は、保存料、甘味料、着色料、香料等、食品の製造過程または食品の加工・保存の目的で使用されるものであり、食品衛生法に基づき厚生労働大臣が指定した添加物（以下「指定添加物」という。）については、使用できる食品や使用量の最大限度等が使用基準として定められている。

指定添加物は、FAO/WHO食品添加物専門家会議（JECFA）や、米国、欧州、オーストラリア、ニュージーランド等の各国のリスク評価機関においても、各国の規制の枠組みのもとで評価が行われており、わが国において添加物として指定された後も、海外で行われている再評価も含め情報を収集し、添加物の安全性に関する最新の科学的知見を蓄積することは重要である。このため、これらの指定添加物の情報を収集し、整理・分析を行い、評価の効率化につなげることとした。

2. 調査内容

（1） 有識者の選定

本調査全体の方向、関係する専門家の選定、評価情報の収集などに関して指導・助言をうける有識者として、食品安全委員会事務局とも協議のうえ、畝山智香子先生（国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員）を選定した。

（2） 調査対象物質の選定

保存料、着色料、発色剤及び甘味料を中心に、指定添加物を対象として、JECFAや欧州の「食料品に使用する着色料に関する欧州議会及び理事会指令94/36/EC」、「着色料及び甘味料以外の食品添加物に関する欧州議会及び理事会の指令95/2/EC」及び「食料品に使用する甘味料に関する欧州議会及び理事会指令94/35/EC」に基づく評価結果等を参考に、有識者、事務局担当官とも協議の上、調査対象物質を検討し、本調査の対象品目としてサッカリン類、スクラロース（スクラロース 6-アセテートを含む）、ソルビン酸類（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）の3品目を選定した。

【スクラロース、サッカリン類の対象品目選定理由】

食品安全委員会で評価した非砂糖甘味料については、いずれも評価を行ってから時間が経過している。また、当該非砂糖甘味料のうち、食品安全委員会の令和4年度食品安全確保総合調査で扱っておらず、かつ国内使用量が相当程度あるスクラロース及びサッカリン類（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）を選定することとした。サッカリン類については、対象品目選定時点で欧州食品安全機関（EFSA）による再評価結果の公表が近く予定されていたことから、対象品目として適切と判断した。

【ソルビン酸類の対象品目選定理由】

ソルビン酸類（ソルビン酸とその塩類）は国内である程度使用量がある保存剤である。

（３） 評価情報等の収集

（２）において選定した指定添加物について、「食品、添加物等の規格基準」（昭和34年厚生省告示第370号）のほか、以下の情報源を検索対象とし、主に平成21年以降の文献等情報を収集した。

- ① 海外のリスク評価機関等による対象物質に関する評価書等
- ② 日本の国内の機関等による対象物質に関する報告書、実態調査等の文献等
- ③ 商用データベース等で適切な検索用語を用いて検索した文献等

上記①及び②の調査対象評価機関、③の検索対象データベースは以下の通りとした。文献データベース検索の検索式を添付資料-1に示す。

また、食品安全委員会ホームページで公表している「食品安全関係情報」等の情報も参考とした。

【情報収集にあたって参考とした評価機関】

- ・世界保健機関：World Health Organization (WHO)
- ・コーデックス委員会：Codex Alimentarius Commission (CAC)
- ・FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
- ・国際がん研究機関：International Agency for Research Cancer (IARC)
- ・欧州委員会：European Commission (EC)
- ・欧州食品安全機関：European Food Safety Authority (EFSA)
- ・米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration (FDA)
- ・カナダ保健省：Health Canada
- ・オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関：Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)
- ・農林水産省
- ・厚生労働省

【検索対象とした文献データベース】

- ・PubMed
- ・Web of Science Core Collection
- ・J-STAGE

(4) 情報の抽出・整理

(3) で収集した文献等のリストを作成し、個別品目の概要に記載すべき情報について、有識者の意見を聴き、事務局担当官とも協議の上、評価に活用可能な形式で整理を行った。

整理した情報のうち、海外リスク評価機関等の評価において重視されている等であり専門家（以下「査読有識者」という。）の意見を求めることが望ましいと判断される文献を特定するとともに、査読有識者を選定した（表1）。

なお、事務局担当官とも協議の上、査読対象とした文献等について、特に重要な文献等として全文翻訳を行った。

表1 査読有識者

氏名	専門	所属等
小川 久美子	発がん性	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 主任研究官
澤田 典絵	疫学（発がん性）	国立研究開発法人国立がん研究センター がん対策研究所 コホート研究部 部長
広瀬 明彦	反復投与毒性 リスク評価	一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問
北條 仁	生殖発生毒性	一般財団法人残留農薬研究所 毒性部 一般毒性担当部長
森田 健	遺伝毒性	独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 上席技術専門官

(5) 品目概要の作成

(3) 及び (4) により収集した情報をもとに、品目概要を作成した。品目概要は、原則として、以下の項目について作成した。

「名称」、「分子式、分子量、構造式」、「物理化学的特性」、「用途及び使用基準」、「指定経緯等」、「海外リスク評価結果」、「摂取量推計」

(6) その他の情報収集等

(4) の他、食品安全委員会の令和4年度食品安全確保総合調査以下「令和4年度調査」という。以降の海外リスク評価機関等で取り上げられている文献等情報の収集として、事務局担当官とも協議の上、令和4年度調査で情報収集の対象であったアスパルテームについて、令和4年度調査以降にIARCモノグラフが公表されていることを鑑み、当該モノグラフにおいてヒトの発がん性に関する知見として発がん分類の根拠として取り上げた文献3報を情報収集の対象とした。これらの文献を入手の上、査読有識者による査読対象文献とした。

(7) 査読有識者意見のとりまとめ

(4) 及び(6) で特定した文献等について査読有識者の意見を収集した。有識者意見は、原則として、以下の内容を含めた形で取りまとめた。

当該物質の食品添加物としての安全性を考えるうえでの

- ・当該文献の試験デザイン等の適切さ、結論の妥当性について
- ・当該文献をどの程度重視すべきかについて

3. 調査結果

(1) 評価情報等の収集

1) 海外リスク評価機関等の評価書の収集

調査対象品目の海外リスク評価機関等の評価書として、平成21年（2009年）以降に公表されたものを中心に以下を収集した。

(スクラロース関連)

- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1989) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series, No 24. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1991) Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Group on Food Additives. WHO Technical Report Series 806. WHO, Geneva.
- SCF (Scientific Committee on Food) (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose.
- European Food Safety Authority (EFSA) (2017) Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose (E 955) performed by the Ramazzini Institute. EFSA Journal 2017;15(5):4784, 14 pp.

(サッカリン関連)

- 食品安全委員会 (2011) 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)
- European Food Safety Authority (EFSA) (2024) Re-evaluation of saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (E 954) as food additives. EFSA Journal 2024;22:e9044

(ソルビン酸関連)

- 食品安全委員会 (2008) 添加物評価書 ソルビン酸カルシウム
- European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. EFSA Journal 2015;13(6):4144
- European Food Safety Authority (EFSA) (2019) Opinion on the follow-up of the re-evaluation of sorbic acid (E200) and potassium sorbate (E202) as food additives. EFSA Journal 2019;17(3):5625, 21 pp.

2) 文献データベース検索による文献の収集

PubMed、Web of Science Core Collection、J-STAGEを用い、安全性に係る学術論文を検索した。検索期間は、2009年1月1日から2024年12月末日までとした。なお、サッカリンについては2024年11月にEFSAの再評価結果（EFSA, 2024）が公表されたことから、2024年以降を検索対象とした。

(2) 情報の抽出・整理

(1) で収集した文献等のリストを表2~4に示す。個別品目の概要に収載すべき情報について、評価に活用可能な形式で整理を行った。

表2 スクラロース関連の文献リスト

通し番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種等 ¹	備考 ²
1	Sucralose non-carcinogenicity: a review of the scientific and regulatory rationale.	Berry C, Brusik D, Cohen S, Hardisty JF, Grotz VL and Williams GM	Nutr Cancer. 2016 Nov-Dec;68(8):1247-1261. doi: 10.1080/01635581.2016.1224366. Epub 2016 Sep 21.	ヒト 動物 <i>in vitro</i>	
2	THE INFLUENCE OF SUCRALOSE ON THYROID GLAND FUNCTION	Oliynyk, O	Eur J Nutr. 2018 Mar;57(2):773-782. doi: 10.1007/s00394-016-1367-x. Epub 2016 Dec 31.	ヒト	
3	Non-sugar sweeteners and cancer: Toxicological and epidemiological evidence	Pavanello S, Moretto A, La Vecchia C, Alicandro G.	Regul Toxicol Pharmacol. 2023 Mar;139:105369. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105369. Epub 2023 Mar 3.	ヒト 動物	
4	Critical review of the current literature on the safety of sucralose	Magnuson BA, Roberts A, Nestmann ER.	Food Chem Toxicol. 2017 Aug;106(Pt A):324-355. doi: 10.1016/j.fct.2017.05.047. Epub 2017 May 27.	ヒト 動物 <i>in vitro</i>	
5	Haemodynamic Effects of Fructose and Sucralose in Healthy, White Caucasian Males	Memon, MQ; Bennett, T; Macdonald, IA	J Pak Med Assoc. 2014 Jul;64(7):743-7.	ヒト	
6	Effect of Sucralose Intake on Human and Mouse/Rat Gut Microbiota Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis	Chen, CY; Tien, CH; Chen, YH; Garrido, D; Farzi, A; Herzog, H; Fan, HY; Chen, YC	Food Reviews International, 40(5), 1265–1275.	ヒト マウス ラット	
7	Impacts of Acute Sucralose and Glucose on Brain Activity during Food Decisions in Humans	Zhang, XB; Luo, S; Jones, S; Hsu, E; Page, KA; Monterosso, JR	Nutrients. 2020 Oct 27;12(11):3283	ヒト	
8	Short-term impact of sucralose consumption on the metabolic response and gut microbiome of healthy adults	Thomson, P; Santibañez, R; Aguirre, C; Galgani, JE; Garrido, D	Br J Nutr. 2019 Oct 28;122(8):856-862	ヒト	
9	Maternal consumption of artificially sweetened beverages during pregnancy is associated with infant gut microbiota and metabolic modifications and increased infant body mass index	Laforest-Lapointe, I; Becker, AB; Mandhane, PJ; Turvey, SE; Moraes, TJ; Sears, MR; Subbarao, P; Sycuro, LK; Azad, MB; Arrieta, MC	Gut Microbes. 2021 Jan-Dec;13(1):1-15.	ヒト	
10	Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Sante cohort	Chazelas, E; Druesne-Pecollo, N; Esseddik, Y; de Edelenyi, FS; Agaesse, C; De Sa, A; Lutchia, R; Rebouillat, P; Srour, B; Debras, C; Wendeu-Foyet, G; Huybrechts, I; Pierre, F; Coumoul, X; Julia, C; Kesse-Guyot, E; Allès, B; Galan, P; Hercberg, S; Deschasaux-Tanguy, M; Touvier, M	Sci Rep. 2021 Oct 4;11(1):19680. doi: 10.1038/s41598-021-98496-6.	ヒト	
11	Effects of Sucralose Supplementation on Glycemic Response, Appetite, and Gut Microbiota in Subjects with Overweight or Obesity: A Randomized Crossover Study Protocol	Reyes-López, Z; Olivera-Hernández, V; Ramos-García, M; Méndez, JD; Guzmán-Priego, CG; Martínez-López, MC; García-Vázquez, C; Alvarez-Villagomez, CS; Juárez-Rojop, IE; Díaz-Zagoya, JC; Ble-Castillo, JL	Methods Protoc. 2024 Oct 7;7(5):80. doi: 10.3390/mps7050080. PMID: 39452794; PMCID: PMC11510020.	ヒト	
12	Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Sante population-based cohort study	Debras, C; Chazelas, E; Srour, B; Druesne-Pecollo, N; Esseddik, Y; De Edelenyi, FS; Agaësse, C; De Sa, A; Lutchia, R; Gigandet, S; Huybrechts, I; Julia, C; Kesse-Guyot, E; Allès, B; Andreeva, VA; Galan, P; Hercberg, S; Deschasaux-Tanguy, M; Touvier, M	PLoS Med. 2022 Mar 24;19(3):e1003950. doi: 10.1371/journal.pmed.1003950. eCollection 2022 Mar.	ヒト	
13	Effects of the Non-Nutritive Sweeteners on Glucose Metabolism and Appetite Regulating Hormones: Systematic Review of Observational Prospective Studies and Clinical Trials	Romo-Romo, A; Aguilar-Salinas, CA; Brito-Córdova, GX; Díaz, RAG; Valentín, DV; Almeda-Valdes, P	PLoS One. 2016 Aug 18;11(8):e0161264. doi: 10.1371/journal.pone.0161264. PMID: 27537496; PMCID: PMC4990242.	ヒト	

¹ 文献のabstractから動物種等を特定できなかった場合に「-」を入力

² 被験物質にスクラロース-6-アセテートが含まれる場合に被験物質名を入力

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
14	Can Artificial Sweeteners Increase the Risk of Cancer Incidence and Mortality: Evidence from Prospective Studies	Yan, SM; Yan, FF; Liu, LP; Li, B; Liu, SX; Cui, WW	Nutrients. 2022 Sep 10;14(18):3742. doi: 10.3390/nu14183742. PMID: 36145117; PMCID: PMC9506029.	ヒト	
15	A Single 48mg Sucralose Sip Unbalances Monocyte Subpopulations and Stimulates Insulin Secretion in Healthy Young Adults	Gómez-Arauz, AY; Bueno-Hernández, N; Palomera, LF; Alcántara-Suárez, R; De León, KL; Méndez-García, LA; Carrero-Aguirre, M; Manjarrez-Reyna, AN; Martínez-Reyes, CP; Esquivel-Velázquez, M; Ruiz-Barranco, A; Baltazar-López, N; Islas-Andrade, S; Escobedo, G; Meléndez, G	J Immunol Res. 2019 Apr 28;2019:6105059. doi: 10.1155/2019/6105059. eCollection 2019.	ヒト	
16	Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: results from the prospective NutriNet-Sante cohort	Debras, C; Chazelas, E; Sellem, L; Porcher, R; Druesne-Pecollo, N; Esseddik, Y; de Edelenyi, FS; Agaësse, C; De Sa, A; Lutchia, R; Fezeu, LK; Julia, C; Kesse-Guyot, E; Allès, B; Galan, P; Hercberg, S; Deschasaux-Tanguy, M; Huybrechts, I; Srour, B; Touvier, M	BMJ. 2022 Sep 7;378:e071204. doi: 10.1136/bmj-2022-071204.	ヒト	
17	Consumption of sucralose- and acesulfame-potassium-containing diet soda alters the relative abundance of microbial taxa at the species level: findings of two pilot studies	Sylvetsky, AC; Clement, RA; Stearrett, N; Issa, NT; Dore, FJ; Mazumder, R; King, CH; Hubal, MJ; Walter, PJ; Cai, HY; Sen, S; Rother, KI; Crandall, KA	Appl Physiol Nutr Metab. 2024 Jan 1;49(1):125-134. doi: 10.1139/apnm-2022-0471. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37902107.	ヒト	
18	Effects of prenatal artificial sweeteners consumption on birth outcomes: a systematic review and meta-analysis	Cai, CX; Sivak, A; Davenport, MH	Public Health Nutr. 2021 Oct;24(15):5024-5033. doi: 10.1017/S1368980021000173. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33441213; PMCID: PMC11082813.	ヒト	
19	Effect of low-and non-calorie sweeteners on the gut microbiota: A review of clinical trials and cross-sectional studies	Gauthier, E; Milagro, FI; Navas-Carretero, S	Nutrition. 2024 Jan;117:112237. doi: 10.1016/j.nut.2023.112237. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37897982.	ヒト	
20	The impact of non-nutritive sweeteners on fertility, maternal and child health outcomes: a review of human and animal studies	Kearns, ML; Reynolds, CM	Proc Nutr Soc. 2024 Dec;83(4):280-292. doi: 10.1017/S0029665124000168. Epub 2024 Mar 4. PMID: 38433591.	ヒト げっ歯類	
21	Low-Calorie Sweeteners and Reproductive Health: Evidence and Debates	Atalay, EC; Demirhan, BE; Celep, AGS	Current Nutrition & Food Science, Volume 21, Issue 3, 2025	ヒト	
22	Artificial Sweeteners: A systematic review of metabolic effects in youth	Brown, RJ; de Banate, MA; Rother, KI	Int J Pediatr Obes. 2010 Aug;5(4):305-12. doi: 10.3109/17477160903497027. PMID: 20078374; PMCID: PMC2951976.	ヒト	
23	Response to Letter to the Editor: regarding Sylvetsky et al. 2017 Plasma concentrations of sucralose in children and adults'	Allison, C; Rother, KI	Toxicol Environ Chem. 2017;99(4):732-733. doi: 10.1080/02772248.2017.1288317. Epub 2017 Mar 1.	ヒト	
24	Do non-nutritive sweeteners influence acute glucose homeostasis in humans? A systematic review	Tucker, RM; Tan, SY	Physiol Behav. 2017 Dec 1;182:17-26. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.09.016. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28939430.	ヒト	
25	The impact of nutritive and non-nutritive sweeteners on the central nervous system: preliminary study	López-Meza, MS; Otero-Ojeda, G; Estrada, JA; Esquivel-Hernández, FJ; Contreras, I	Nutr Neurosci. 2022 Aug;25(8):1623-1632. doi: 10.1080/1028415X.2021.1885239. Epub 2021 Feb 28. PMID: 33641634.	ヒト	
26	Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance	Suez J, Cohen Y, Valdés-Mas R, Mor U, Dori-Bachash M, Federici S, Zmora N, Leshem A, Heinemann M, Linevsky R, Zur M, Ben-Zeev Brik R, Bukimer A, Eliyahu-Miller S, Metz A, Fischbein R, Sharov O, Malitsky S, Itkin M, Stettner N, Harmelin A, Shapiro H, Stein-Thoeringer CK, Segal E, Elinav E.	Cell. 2022 Sep 1;185(18):3307-3328.e19. doi: 10.1016/j.cell.2022.07.016. Epub 2022 Aug 19.	ヒト	
27	The Effects of Non-Nutritive Artificial Sweeteners, Aspartame and Sucralose, on the Gut Microbiome in Healthy Adults: Secondary Outcomes of a Randomized Double-Blinded Crossover Clinical Trial	Ahmad SY, Friel J, Mackay D.	Nutrients. 2020 Nov 6;12(11):3408. doi: 10.3390/nu12113408.	ヒト	
28	Artificial Sweeteners and Risk of Type 2 Diabetes in the Prospective NutriNet-Santé Cohort	Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, Sellem L, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, Lutchia R, Julia C, Kesse-Guyot E, Allès B, Galan P, Hercberg S, Huybrechts I, Cosson E, Tatulashvili S, Srour B, Touvier M.	Diabetes Care. 2023 Sep 1;46(9):1681-1690. doi: 10.2337/dc23-0206.	ヒト	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
29	Potential Effects of Sucralose and Saccharin on Gut Microbiota: A Review	Del Pozo S, Gómez-Martínez S, Díaz LE, Nova E, Urrialde R, Marcos A.	Nutrients. 2022 Apr 18;14(8):1682. doi: 10.3390/nu14081682.	ヒト 動物 <i>in vitro</i>	
30	Effect of sucralose and aspartame on glucose metabolism and gut hormones	Ahmad SY, Friel JK, Mackay DS.	Nutr Rev. 2020 Sep 1;78(9):725-746. doi: 10.1093/nutrit/nuz099.	ヒト	
31	The Effect of Non-Nutritive Sweetened Beverages on Postprandial Glycemic and Endocrine Responses: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Zhang R, Noronha JC, Khan TA, McGlynn N, Back S, Grant SM, Kendall CWC, Sievenpiper JL.	Nutrients. 2023 Feb 20;15(4):1050. doi: 10.3390/nu15041050.	ヒト	
32	Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies	Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, Rabbani R, Lys J, Copstein L, Mann A, Jeyaraman MM, Reid AE, Fiander M, MacKay DS, McGavock J, Wicklow B, Zarychanski R.	CMAJ. 2017 Jul 17;189(28):E929-E939. doi: 10.1503/cmaj.161390.	ヒト	
33	Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults	Méndez-García LA, Bueno-Hernández N, Cid-Soto MA, De León KL, Mendoza-Martínez VM, Espinosa-Flores AJ, Carrero-Aguirre M, Esquivel-Velázquez M, León-Hernández M, Viurcos-Sanabria R, Ruiz-Barranco A, Cota-Arce JM, Álvarez-Lee A, De León-Nava MA, Meléndez G, Escobedo G.	Microorganisms. 2022 Feb 14;10(2):434. doi: 10.3390/microorganisms10020434.	ヒト	
34	Obesity and Sex-Related Associations With Differential Effects of Sucralose vs Sucrose on Appetite and Reward Processing: A Randomized Crossover Trial	Yunker AG, Alves JM, Luo S, Angelo B, DeFendis A, Pickering TA, Monterosso JR, Page KA.	JAMA Netw Open. 2021 Sep 1;4(9):e2126313. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.26313.	ヒト	
35	Short-Term Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Impairs Neural and Metabolic Sensitivity to Sugar in Humans	Dalenberg JR, Patel BP, Denis R, Veldhuizen MG, Nakamura Y, Vinke PC, Luquet S, Small DM.	Cell Metab. 2020 Mar 3;31(3):493-502.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.01.014.	ヒト	
36	The effect of the artificial sweeteners on glucose metabolism in healthy adults: a randomized, double-blinded, crossover clinical trial	Ahmad SY, Friel JK, MacKay DS.	Appl Physiol Nutr Metab. 2020 Jun;45(6):606-612. doi: 10.1139/apnm-2019-0359. Epub 2019 Nov 7.	ヒト	
37	A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity	Higgins KA, Mattes RD.	Am J Clin Nutr. 2019 May 1;109(5):1288-1301. doi: 10.1093/ajcn/nqy381.	ヒト	
38	Transplacental Transport of Artificial Sweeteners	Leth-Møller M, Duvald CS, Stampe S, Greibe E, Hoffmann-Lücke E, Pedersen M, Ovesen PG.	Nutrients. 2023 Apr 25;15(9):2063. doi: 10.3390/nu15092063.	ヒト	
39	Sucralose, a synthetic organochlorine sweetener: overview of biological issues	Schiffman SS, Rother KI.	J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2013;16(7):399-451. doi: 10.1080/10937404.2013.842523.	ヒト 動物	
40	Sucralose and Cardiometabolic Health: Current Understanding from Receptors to Clinical Investigations	Risdon S, Battault S, Romo-Romo A, Roustit M, Briand L, Meyer G, Almeda-Valdes P, Walther G.	Adv Nutr. 2021 Jul 30;12(4):1500-1513. doi: 10.1093/advances/nmaa185.	ヒト 動物	
41	The Associations between Maternal Serum Aspartame and Sucralose and Metabolic Health during Pregnancy	Liu Y, Li X, Wu Y, Su Q, Qin L, Ma J.	Nutrients. 2022 Nov 24;14(23):5001. doi: 10.3390/nu14235001.	ヒト	
42	Development and Validation of Test for "Leaky Gut" Small Intestinal and Colonic Permeability Using Sugars in Healthy Adults	Khoshbin K, Khanna L, Maselli D, Atieh J, Breen-Lyles M, Arndt K, Rhoten D, Dyer RB, Singh RJ, Nayar S, Bjerkness S, Harmsen WS, Busciglio I, Camilleri M.	Gastroenterology. 2021 Aug;161(2):463-475.e13. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.020. Epub 2021 Apr 16.	ヒト	
43	Nonnutritive Sweeteners in Breast Milk	Sylvetsky AC, Gardner AL, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, Rother KI.	J Toxicol Environ Health A. 2015;78(16):1029-32. doi: 10.1080/15287394.2015.1053646. Epub 2015 Aug 12.	ヒト	
44	Recent evidence for the effects of nonnutritive sweeteners on glycaemic control	Ahmad SY, Azad MB, Friel J, MacKay D.	Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2019 Jul;22(4):278-283. doi: 10.1097/MCO.0000000000000566.	ヒト	
45	Newborns from Mothers Who Intensely Consumed Sucralose during Pregnancy Are Heavier and Exhibit Markers of Metabolic Alteration and Low-Grade Systemic Inflammation: A Cross-Sectional, Prospective Study	Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Manjarrez-Reyna AN, Esquivel-Velázquez M, León-Cabrera S, Meléndez G, Zambrano E, Ramos-Martínez E, Fragoso JM, Briones-Garduño JC, Escobedo G.	Biomedicines. 2023 Feb 21;11(3):650. doi: 10.3390/biomedicines11030650.	ヒト	
46	Food additives impair gut microbiota from healthy individuals and IBD patients in a colonic in vitro fermentation model	Gonza I, Goya-Jorge E, Douny C, Boutaleb S, Taminiou B, Daube G, Scippo ML, Louis E, Deltcenserie V.	Food Res Int. 2024 Apr;182:114157. doi: 10.1016/j.foodres.2024.114157. Epub 2024 Feb 27.	ヒト	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
47	Nonnutritive sweetener consumption during pregnancy, adiposity, and adipocyte differentiation in offspring: evidence from humans, mice, and cells	Azad MB, Archibald A, Tomczyk MM, Head A, Cheung KG, de Souza RJ, Becker AB, Mandhane PJ, Turvey SE, Moraes TJ, Sears MR, Subbarao P, Dolinsky VW.	Int J Obes (Lond). 2020 Oct;44(10):2137-2148. doi: 10.1038/s41366-020-0575-x. Epub 2020 May 4.	ヒト マウス 細胞株	
48	Artificial Sweeteners in Breast Milk: A Clinical Investigation with a Kinetic Perspective	Stampe S, Leth-Møller M, Greibe E, Hoffmann-Lücke E, Pedersen M, Ovesen P.	Nutrients. 2022 Jun 25;14(13):2635. doi: 10.3390/nu14132635.	ヒト	
49	Non-Nutritive Sweeteners in Human Amniotic Fluid and Cord Blood: Evidence of Transplacental Fetal Exposure	Halasa BC, Sylvestsky AC, Conway EM, Shoupp EL, Walter MF, Walter PJ, Cai H, Hui L, Rother KI.	Am J Perinatol. 2023 Sep;40(12):1286-1291. doi: 10.1055/s-0041-1735555. Epub 2021 Sep 9.	ヒト	
50	Activation and inhibition of the sweet taste receptor TAS1R2-TAS1R3 differentially affect glucose tolerance in humans	Kochem MC, Hanselman EC, Breslin PAS.	PLoS One. 2024 May 1;19(5):e0298239. doi: 10.1371/journal.pone.0298239. eCollection 2024.	ヒト	
51	Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Lertrit A, Srimachai S, Saetung S, Chanprasertyothin S, Chailurkit LO, Areevut C, Katekao P, Ongphiphadhanakul B, Sriphrapradang C.	Nutrition. 2018 Nov;55-56:125-130. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.001. Epub 2018 Apr 21.	ヒト	
52	Pharmacokinetics of Sucralose and Acesulfame-Potassium in Breast Milk Following Ingestion of Diet Soda	Rother KI, Sylvestsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Fields DA.	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 Mar;66(3):466-470. doi: 10.1097/MPG.0000000000001817.	ヒト	
53	Widespread sucralose exposure in a randomized clinical trial in healthy young adults	Sylvestsky AC, Walter PJ, Garraffo HM, Robien K, Rother KI.	Am J Clin Nutr. 2017 Apr;105(4):820-823. doi: 10.3945/ajcn.116.144402. Epub 2017 Feb 22.	ヒト	
54	Effect of the artificial sweetener, sucralose, on small intestinal glucose absorption in healthy human subjects	Ma J, Chang J, Checklin HL, Young RL, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK.	Br J Nutr. 2010 Sep;104(6):803-6. doi: 10.1017/S0007114510001327. Epub 2010 Apr 27.	ヒト	
55	Sucralose enhances GLP-1 release and lowers blood glucose in the presence of carbohydrate in healthy subjects but not in patients with type 2 diabetes	Temizkan S, Deyneli O, Yasar M, Arpa M, Gunes M, Yazici D, Sirikci O, Haklar G, Imeryuz N, Yavuz DG.	Eur J Clin Nutr. 2015 Feb;69(2):162-6. doi: 10.1038/ejcn.2014.208. Epub 2014 Oct 1.	ヒト	
56	Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects	Ma J, Bellon M, Wishart JM, Young R, Blackshaw LA, Jones KL, Horowitz M, Rayner CK.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2009 Apr;296(4):G735-9. doi: 10.1152/ajpgi.90708.2008. Epub 2009 Feb 12.	ヒト	
57	Consumption of Diet Soda Sweetened with Sucralose and Acesulfame-Potassium Alters Inflammatory Transcriptome Pathways in Females with Overweight and Obesity	Sylvestsky AC, Sen S, Merkel P, Dore F, Stern DB, Henry CJ, Cai H, Walter PJ, Crandall KA, Rother KI, Hubal MJ.	Mol Nutr Food Res. 2020 Jun;64(11):e1901166. doi: 10.1002/mnfr.201901166. Epub 2020 May 5.	ヒト	
58	Intergenerational transmission of sucralose and acesulfame-potassium from mothers to their infants via human milk: a pharmacokinetic study	Sylvestsky AC, Kuttamperoor JT, Langevin B, Murphy J, Arcao KF, Smolyak S, Walter PJ, Cai H, Daines DH, van den Anker JN, Gopalakrishnan M.	Am J Clin Nutr. 2024 Oct;120(4):846-853. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.08.001. Epub 2024 Aug 5.	ヒト	
59	A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis	Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D Jr, Roberts A, Richard Trout J.	Regul Toxicol Pharmacol. 2017 Aug;88:22-33. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.011. Epub 2017 May 11.	ヒト	
60	Dietary sugars and non-caloric sweeteners elicit different homeostatic and hedonic responses in the brain	van Opstal AM, Kaal I, van den Berg-Huysmans AA, Hoeksma M, Blonk C, Pijl H, Rombouts SARB, van der Grond J.	Nutrition. 2019 Apr;60:80-86. doi: 10.1016/j.nut.2018.09.004. Epub 2018 Sep 13.	ヒト	
61	Energy Expenditure, Carbohydrate Oxidation and Appetitive Responses to Sucrose or Sucralose in Humans: A Pilot Study	Chern C, Tan SY.	Nutrients. 2019 Aug 1;11(8):1782. doi: 10.3390/nu11081782.	ヒト	
62	Hormonal responses to non-nutritive sweeteners in water and diet soda	Sylvestsky AC, Brown RJ, Blau JE, Walter M, Rother KI.	Nutr Metab (Lond). 2016 Oct 21;13:71. doi: 10.1186/s12986-016-0129-3. eCollection 2016.	ヒト	
63	Alternative Sweeteners Modify the Urinary Excretion of Flavanones Metabolites Ingested through a New Maqui-Berry Beverage	Agulló V, Domínguez-Perles R, Moreno DA, Zafrilla P, García-Viguera C.	Foods. 2020 Jan 3;9(1):41. doi: 10.3390/foods9010041.	ヒト	
64	Effects of oral ingestion of sucralose on gut hormone response and appetite in healthy normal-weight subjects	Ford HE, Peters V, Martin NM, Sleeth ML, Ghatti MA, Frost GS, Bloom SR.	Eur J Clin Nutr. 2011 Apr;65(4):508-13. doi: 10.1038/ejcn.2010.291. Epub 2011 Jan 19.	ヒト	
65	Sucralose affects glycemic and hormonal responses to an oral glucose load	Pepino MY, Tiemann CD, Patterson BW, Wice BM, Klein S.	Diabetes Care. 2013 Sep;36(9):2530-5. doi: 10.2337/dc12-2221. Epub 2013 Apr 30.	ヒト	
66	Chronic sucralose consumption induces elevation of serum insulin in young healthy adults: a randomized, double blind, controlled trial	Bueno-Hernández N, Esquivel-Velázquez M, Alcántara-Suárez R, Gómez-Arauz AY, Espinosa-Flores AJ, de León-Barrera KL, Mendoza-Martínez VM, Sánchez Medina GA, León-Hernández M, Ruiz-Barranco A, Escobedo G, Meléndez G.	Nutr J. 2020 Apr 13;19(1):32. doi: 10.1186/s12937-020-00549-5.	ヒト	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
67	Changes in nutrient and calorie intake, adipose mass, triglycerides and TNF- α concentrations after non-caloric sweetener intake: A pilot study	Sánchez-Delgado M, Estrada JA, Paredes-Cervantes V, Kaufer-Horwitz M, Contreras I.	Int J Vitam Nutr Res. 2021 Jan;91(1-2):87-98. doi: 10.1024/0300-9831/a000611. Epub 2019 Oct 28.	ヒト	
68	Sucralose decreases insulin sensitivity in healthy subjects: a randomized controlled trial	Romo-Romo A, Aguilar-Salinas CA, Brito-Córdova GX, Gómez-Díaz RA, Almeda-Valdes P.	Am J Clin Nutr. 2018 Sep 1;108(3):485-491. doi: 10.1093/ajcn/nqy152.	ヒト	
69	Association between consumption of non-nutritive sweeteners and gestational diabetes mellitus in Chilean pregnant women: A secondary data analysis of the CHiMINCs-II cohort	Campos P, Rebolledo N, Durán S, Flores M, Reyes M, Garmendia ML.	Nutrition. 2024 Dec;128:112560. doi: 10.1016/j.nut.2024.112560. Epub 2024 Sep 7.	ヒト	
70	Effects of pre-exercise sucralose ingestion on carbohydrate oxidation during exercise	Stellingwerff T, Godin JP, Beaumont M, Tavenard A, Grathwohl D, van Bladeren PJ, Kapp AF, le Coutre J, Damak S.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2013 Dec;23(6):584-92. doi: 10.1123/ijsnem.23.6.584. Epub 2013 May 20.	ヒト	
71	Brain activity and connectivity changes in response to nutritive natural sugars, non-nutritive natural sugar replacements and artificial sweeteners	Van Opstal AM, Hafkemeijer A, van den Berg-Huysmans AA, Hoeksma M, Mulder TPJ, Pijl H, Rombouts SARB, van der Grond J.	Nutr Neurosci. 2021 May;24(5):395-405. doi: 10.1080/1028415X.2019.1639306. Epub 2019 Jul 10.	ヒト	
72	Effects of intraduodenal administration of the artificial sweetener sucralose on blood pressure and superior mesenteric artery blood flow in healthy older subjects	Pham HT, Stevens JE, Rigda RS, Phillips LK, Wu T, Hausken T, Soenen S, Visvanathan R, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL.	Am J Clin Nutr. 2018 Jul 1;108(1):156-162. doi: 10.1093/ajcn/nqy060.	ヒト	
73	Autoimmune Thyroiditis with Hypothyroidism Induced by Sugar Substitutes	Sachmechi I, Khalid A, Awan SI, Malik ZR, Sharifzadeh M.	Cureus. 2018 Sep 7;10(9):e3268. doi: 10.7759/cureus.3268.	ヒト	
74	Short-term consumption of sucralose, a nonnutritive sweetener, is similar to water with regard to select markers of hunger signaling and short-term glucose homeostasis in women	Brown AW, Bohan Brown MM, Onken KL, Beitz DC.	Nutr Res. 2011 Dec;31(12):882-8. doi: 10.1016/j.nutres.2011.10.004.	ヒト	
75	Non-nutritive sweeteners in breast milk: perspective on potential implications of recent findings	Rother KI, Sylvestsky AC, Schiffman SS.	Arch Toxicol. 2015 Nov;89(11):2169-71. doi: 10.1007/s00204-015-1611-9. Epub 2015 Oct 14.	ヒト	
76	Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain)	Palomar-Cros A, Straif K, Romaguera D, Aragonés N, Castaño-Vinyals G, Martin V, Moreno V, Gómez-Acebo I, Guevara M, Aizpurua A, Molina-Barceló A, Jiménez-Moleón JJ, Tardón A, Contreras-Llanes M, Marcos-Gragera R, Huerta JM, Pérez-Gómez B, Espinosa A, Hernández-Segura N, Obón-Santacana M, Alonso-Molero J, Burgui R, Amiano P, Pinto-Carbó M, Olmedo-Requena R, Fernández-Tardón G, Santos-Sánchez V, Fernández de Larrea-Baz N, Fernández-Villa T, Casabonne D, Dierssen-Sotos T, Ardanaz E, Dorronsoro A, Pollán M, Kogevinas M, Lassale C.	Int J Cancer. 2023 Sep 1;153(5):979-993. doi: 10.1002/ijc.34577. Epub 2023 Jun 16.	ヒト	
77	Effects of Nonnutritive Sweeteners on Body Composition Changes during Pubertal Growth	Chien YH, Lin CY, Hsu SY, Chen YH, Wu HT, Huang SW, Chen YC.	Nutrients. 2023 May 15;15(10):2319. doi: 10.3390/nu15102319.	ヒト	
78	Impact of acute consumption of beverages containing plant-based or alternative sweetener blends on postprandial appetite, food intake, metabolism, and gastrointestinal symptoms: Results of the SWEET beverages trial	Almiron-Roig E, Navas-Carretero S, Castelnuovo G, Kjølbæk L, Romo-Hualde A, Normand M, Maloney N, Hardman CA, Hodgkins CE, Moshoyiannis H, Finlayson G, Scott C, Raats MM, Harrold JA, Raben A, Halford JCG, Martínez JA.	Appetite. 2023 May 1;184:106515. doi: 10.1016/j.appet.2023.106515. Epub 2023 Feb 26.	ヒト	
79	Effect of Non-Nutritive Sweeteners on the Gut Microbiota	Conz A, Salmona M, Diomedea L.	Nutrients. 2023 Apr 13;15(8):1869. doi: 10.3390/nu15081869.	ヒト 動物	
80	Low-no-calorie sweeteners exert marked compound-specific impact on the human gut microbiota ex vivo	Van den Abbeele P, Poppe J, Deyaert S, Laurie I, Otto Gravert TK, Abrahamsson A, Baudot A, Karnik K, Risso D.	Int J Food Sci Nutr. 2023 Sep;74(5):630-644. doi: 10.1080/09637486.2023.2240037. Epub 2023 Aug 3.	ヒト	
81	Consumption of non-nutritive sweeteners and nutritional status in 10-16 year old students	Duran Agüero S, Oñate G, Haro Rivera P.	Arch Argent Pediatr. 2014 Jun;112(3):207-14. doi: 10.5546/aap.2014.eng.207.	ヒト	
82	[Glycemic index, glycemic load and insulin response of two formulas of isoglucose with different sweeteners and dietary fiber in healthy adults and type-2 diabetes]	Angarita Dávila L, López Miranda J, Aparicio Camargo D, Parra Zuleta K, Uzcátegui González M, Céspedes Nava V,	Nutr Hosp. 2017 Jun 5;34(3):532-539. doi: 10.20960/nh.654.	ヒト	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
		Durán Agüero S, Reyna Villasmil N.			
83	Associations Between Nonnutritive Sweetener Intake and Metabolic Syndrome in Adults	Hess EL, Myers EA, Swithers SE, Hedrick VE.	J Am Coll Nutr. 2018 Aug;37(6):487-493. doi: 10.1080/07315724.2018.1440658. Epub 2018 Mar 30.	ヒト	
84	Effects of diet soda on gut hormones in youths with diabetes	Brown RJ, Walter M, Rother KI.	Diabetes Care. 2012 May;35(5):959-64. doi: 10.2337/dc11-2424. Epub 2012 Mar 12.	ヒト	
85	The effect of regular consumption of four low- or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial	Orku SE, Suyen G, Bas M.	Nutrition. 2023 Feb;106:111885. doi: 10.1016/j.nut.2022.111885. Epub 2022 Nov 1.	ヒト	
86	Rationale, Design and Participants Baseline Characteristics of a Crossover Randomized Controlled Trial of the Effect of Replacing SSBs with NSBs versus Water on Glucose Tolerance, Gut Microbiome and Cardiometabolic Risk in Overweight or Obese Adult SSB Consumer: Strategies to Oppose SUGARS with Non-Nutritive Sweeteners or Water (STOP Sugars NOW) Trial and Ectopic Fat Sub-Study	Ayoub-Charette S, McGlynn ND, Lee D, Khan TA, Blanco Mejia S, Chiavaroli L, Kavanagh ME, Seider M, Taibi A, Chen CT, Ahmed A, Asbury R, Erlich M, Chen YT, Malik VS, Bazinet RP, Ramdath DD, Logue C, Hanley AJ, Kendall CWC, Leiter LA, Comelli EM, Sievenpiper JL.	Nutrients. 2023 Feb 28;15(5):1238. doi: 10.3390/nu15051238.	ヒト	
87	Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice.	Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservigi F, Lauriola M, Bua L, Manservigi M and Belpoggi F	Int J Occup Environ Health. 2016 Jan;22(1):7-17. doi: 10.1080/10773525.2015.1106075. Epub 2016 Jan 29.	マウス	
88	Experts Panel report on a study of Splenda in male rats.	Brusick D, Borzelleca JF, Gallo M, Williams G, Kille J, Hayes AW, Pi-Sunyer FX, Williams C and Burks W	Regul Toxicol Pharmacol. 2009 Oct;55(1):6-12. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.06.013. Epub 2009 Jun 28.	ラット	
89	Effects of Sucralose Ingestion on Fetal and Placental Weights and Umbilical-Cord Length: Experimental Study	Rodero, AB; Batigalia, F; Azoubel, R; Moura, AA; Rodero, LD; Silveira, L	RODERO, Ademir B et al. Effects of Sucralose Ingestion on Fetal and Placental Weights and Umbilical-Cord Length: Experimental Study. Int. J. Morphol. [online]. 2010, vol.28, n.3, pp.823-827. ISSN 0717-9502. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022010000300025.	ラット	
90	Hazard Effects of Chronic consumption of Sucralose and Saccharin-Sodium Cyclamate Mixture in Murine Model	El-Hadad, G; Farid, A; El Amir, A; Madbouly, N	EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY. Volume 28, Issue 3, Pages 823-827.	マウス	
91	Low Dose of Sucralose Alter Gut Microbiome in Mice	Zheng, ZB; Xiao, YP; Ma, LY; Lyu, WT; Peng, H; Wang, XR; Ren, Y; Li, JJ	Front Nutr. 2022 Feb 25;9:848392. doi: 10.3389/fnut.2022.848392. PMID: 35284433; PMCID: PMC8916702.	マウス	
92	The effect of aspartame and sucralose intake on body weight measures and blood metabolites: role of their form (solid and/or liquid) of ingestion	Ragi, MEE; El-Haber, R; El-Masri, F; Obeid, OA	Br J Nutr. 2022 Jul 28;128(2):352-360. doi: 10.1017/S0007114521003238. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34420538; PMCID: PMC9301525.	ラット	
93	Determination of Sitagliptin Levels in Rats Serum by HPLC and its Pharmacokinetic Investigation in Existence of Sucralose	Abu Dayyih, W; Hamad, M	INDONESIAN JOURNAL OF PHARMACY.	ラット	
94	Moderate intake of aspartame and sucralose with meals, but not fructose, does not exacerbate energy and glucose metabolism in estrogen deficient rats	Ryuk, JA; Kang, S; Daily, JW; Ko, BS; Park, S	J Clin Biochem Nutr. 2019 Nov;65(3):223-231.	ラット	
95	Neurotropic effects of aspartame, stevia and sucralose on memory retention and on the histology of the hippocampus of the ICR mice (<i>Mus musculus</i>)	Villareal, LMA; Cruz, RAM; Ples, MB; Vitor, RJS	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, Volume 6, Issue 2, 2016, Pages 114-118	マウス	
96	EFFECTS OF NON-CALORIC ARTIFICIAL SWEETENERS (NAS) ON GLYCAEMIC STATUS IN MALE SWISS ALBINO MICE	Lavanya, K; Arunkumar, R; Ruckmani, A; Prabhur, L; Meti, V; Neevedha, K; Abinaya, E; Nisha, AN	International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research, 15, 5370-5379	マウス	
97	Biological Assessment of Stevioside and Sucralose as Sucrose Substitutes for Diabetics on STZ-Induced Diabetes in Rats	Barakat, H; Al-Roug, K; Algonaiman, R; Althwab, SA; Alfheaid, HA; Alhomaïd, RM; Almujaïd, MS; Bushnaq, T; Ebeid, TA	Molecules. 2023 Jan 17;28(3):940. doi: 10.3390/molecules28030940. PMID: 36770608; PMCID: PMC9920551.	ラット	
98	Sucralose Increased Susceptibility to Colitis in Rats Reply	Opstelten, JL; Oldenburg, B	Inflamm Bowel Dis. 2019 Jan 10;25(2):e3-e4. doi: 10.1093/ibd/izy196.	ラット	
99	Effect of Chronic Consumption of Sweeteners on Microbiota and Immunity in the Small Intestine of Young Mice	Martínez-Carrillo, BE; Rosales-Gómez, CA; Ramírez-Duran, N; Reséndiz-Albor, AA; Escoto-Herrera, JA; Mondragón-Velasquez, T; Valdés-Ramos, R; Castillo-Cardiel, A	Int J Food Sci. 2019 Aug 20;2019:9619020. doi: 10.1155/2019/9619020. PMID: 31531343; PMCID: PMC6719272.	マウス	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
100	Lack of functionally active sweet taste receptors in the jejunum in vivo in the rat	Chaudhry, RM; Garg, A; Abdelfatah, MM; Duenes, JA; Sarr, MG	J Surg Res. 2013 Aug;183(2):606-11. doi: 10.1016/j.jss.2013.02.031. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23531453; PMCID: PMC3713171.	ラット	
101	Sweeteners Maintain Epithelial Barrier Function Through the miR-15b/RECK/MMP-9 Axis, Remodel Microbial Homeostasis, and Attenuate Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in Mice	Zhang, XJ; Gu, JX; Zhao, CY; Hu, YZ; Zhang, BW; Wang, J; Lv, H; Ji, XM; Wang, S	J Agric Food Chem. 2022 Jan 12;70(1):171-183. doi: 10.1021/acs.jafc.1c06788. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34962394.	マウス	
102	Artificial sweeteners impair endothelial vascular reactivity: Preliminary results in rodents	Risdon, S; Meyer, G; Marziou, A; Riva, C; Roustit, M; Walther, G	Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020 May 7;30(5):843-846. doi: 10.1016/j.numecd.2020.01.014. Epub 2020 Feb 12. PMID: 32278610.	ラット	
103	Long-term consumption of natural sweeteners differentially modulates stress, anxiety, and depression behaviors in C57BL/6 female mice	Balcón-Pacheco, CD; Ozuna, C; Jaramillo-Morales, OA; Ramírez-Emiliano, J; Franco-Robles, E	Food Bioscience, Volume 57, 2024, 103503,	マウス	
104	Effects on weaned male Wistar rats after 104, 197, and 288 days of chronic consumption of nutritive and non-nutritive additives in water	Mendoza-Pérez S, Guzmán-Gómez MB, García-Gómez RS, Ordaz-Nava G, Gracia-Mora MI, Macías-Rosales L, Morales-Rico H, Salas-Garrido G, Durán-Domínguez-de-Bazúa MDC.	J Food Sci Technol. 2021 Jun;58(6):2349-2359. doi: 10.1007/s13197-020-04746-2. Epub 2020 Sep 10.	ラット	
105	The dietary sweetener sucralose is a negative modulator of T cell-mediated responses	Zani F, Blagih J, Gruber T, Buck MD, Jones N, Hennequart M, Newell CL, Pilley SE, Sorro-Barrio P, Kelly G, Legrave NM, Cheung EC, Gilmore IS, Gould AP, Garcia-Caceres C, Vousden KH.	Nature. 2023 Mar;615(7953):705-711. doi: 10.1038/s41586-023-05801-6. Epub 2023 Mar 15.	マウス	
106	Long-term metabolic effects of non-nutritive sweeteners	Rathaus M, Azem L, Livne R, Ron S, Ron I, Hadar R, Efroni G, Amir A, Braun T, Haberman Y, Tirosh A.	Mol Metab. 2024 Oct;88:101985. doi: 10.1016/j.molmet.2024.101985. Epub 2024 Jul 6.	マウス	
107	Maternal sucralose exposure induces Paneth cell defects and exacerbates gut dysbiosis of progeny mice	Dai X, Wang C, Guo Z, Li Y, Liu T, Jin G, Wang S, Wang B, Jiang K, Cao H.	Food Funct. 2021 Dec 13;12(24):12634-12646. doi: 10.1039/d1fo02921e.	マウス	
108	Maternal sucralose intake alters gut microbiota of offspring and exacerbates hepatic steatosis in adulthood	Dai X, Guo Z, Chen D, Li L, Song X, Liu T, Jin G, Li Y, Liu Y, Ajiguli A, Yang C, Wang B, Cao H.	Gut Microbes. 2020 Jul 3;11(4):1043-1063. doi: 10.1080/19490976.2020.1738187. Epub 2020 Mar 31.	マウス	
109	Long-Term Consumption of Sucralose Induces Hepatic Insulin Resistance through an Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2-Dependent Pathway	Tsai MJ, Li CH, Wu HT, Kuo HY, Wang CT, Pai HL, Chang CJ, Ou HY.	Nutrients. 2023 Jun 20;15(12):2814. doi: 10.3390/nu15122814.	マウス	
110	Intestinal Metabolism and Bioaccumulation of Sucralose In Adipose Tissue In The Rat	Bornemann V, Werness SC, Buslinger L, Schiffman SS.	J Toxicol Environ Health A. 2018;81(18):913-923. doi: 10.1080/15287394.2018.1502560. Epub 2018 Aug 21.	ラット	
111	Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome	Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA.	Front Microbiol. 2019 Jun 20;10:1360. doi: 10.3389/fmicb.2019.01360. eCollection 2019.	マウス	
112	Impact of dietary sucralose and sucrose-sweetened water intake on lipid and glucose metabolism in male mice	Wu X, Cui L, Wang H, Xu J, Zhong Z, Jia X, Wang J, Zhang H, Shi Y, Tang Y, Yang Q, Liang Q, Zhang Y, Li J, Jiang X.	Eur J Nutr. 2023 Feb;62(1):199-211. doi: 10.1007/s00394-022-02980-2. Epub 2022 Aug 7.	マウス	
113	The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis	Rodríguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, Lam M, Croniger CM, McLean MH, Durum SK, Pizarro TT, Ghannoum MA, Ilic S, McDonald C, Cominelli F.	Inflamm Bowel Dis. 2018 Apr 23;24(5):1005-1020. doi: 10.1093/ibd/izy060.	マウス	
114	Sucralose consumption ameliorates high-fat diet-induced glucose intolerance and liver weight gain in mice	Pino-Seguel P, Moya O, Borquez JC, Pino-de la Fuente F, Diaz-Castro F, Donoso-Barraza C, Llanos M, Troncoso R, Bravo-Sagua R.	Front Nutr. 2022 Sep 26;9:979624. doi: 10.3389/fnut.2022.979624. eCollection 2022.	マウス	
115	Chronic consumption of sweeteners in mice and its effect on the immune system and the small intestine microbiota	Escoto JA, Martínez-Carrillo BE, Ramírez-Durán N, Ramírez-Saad H, Aguirre-Garrido JF, Valdés-Ramos R.	Biomedica. 2021 Sep 22;41(3):504-530. doi: 10.7705/biomedica.5806.	マウス	
116	Chronic sucralose consumption inhibits farnesoid X receptor signaling and perturbs lipid and cholesterol homeostasis in the mouse livers, potentially by altering gut microbiota functions	Chi L, Yifei Yang, Bian X, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K.	Sci Total Environ. 2024 Apr 1;919:169603. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.169603. Epub 2024 Jan 23.	マウス	
117	Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice	Glendinning JJ, Hart S, Lee H, Maleh J, Ortiz G, Ryu YS, Sanchez A, Shelling S, Williams N.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2020 Jan 1;318(1):R70-R80. doi: 10.1152/ajpregu.00245.2019. Epub 2019 Nov 6.	マウス	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
118	Sucralose triggers insulin resistance leading to follicular dysplasia in mice	Yang L, Wang S, Jin J, Wang J, Chen W, Xue Y, Sheng L, Zhai Y, Yao W.	Reprod Toxicol. 2024 Sep;128:108644. doi: 10.1016/j.reprotox.2024.108644. Epub 2024 Jun 14.	マウス	
119	Aspartame and Sucralose-induced Fatty Changes in Rat Liver	Haq N, Tafweez R, Saqib S, Bokhari ZH, Ali I, Syami AF.	J Coll Physicians Surg Pak. 2019 Sep;29(9):848-851. doi: 10.29271/jcpcsp.2019.09.848.	ラット	
120	Sucralose Promotes Colitis-Associated Colorectal Cancer Risk in a Murine Model Along With Changes in Microbiota	Li X, Liu Y, Wang Y, Li X, Liu X, Guo M, Tan Y, Qin X, Wang X, Jiang M.	Front Oncol. 2020 Jun 3;10:710. doi: 10.3389/fonc.2020.00710. eCollection 2020.	マウス	
121	Effects of early-life stress followed by access to stevia or sucralose during adolescence on weight gain, glycemia, and anxiety-related behaviors in male and female rats	Rico JL, Aya-Ramos L, Dueñas Z.	Physiol Behav. 2024 Jun 1;280:114529. doi: 10.1016/j.physbeh.2024.114529. Epub 2024 Mar 29.	ラット	
122	Gut Microbiota and Its Metabolite Deoxycholic Acid Contribute to Sucralose Consumption-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease	Shi Z, Chen G, Cao Z, Wu F, Lei H, Chen C, Song Y, Liu C, Li J, Zhou J, Lu Y, Zhang L.	J Agric Food Chem. 2021 Apr 7;69(13):3982-3991. doi: 10.1021/acs.jafc.0c07467. Epub 2021 Mar 23.	マウス	
123	Expression of Concern: Splenda Alters Gut Microflora and Increases Intestinal P-Glycoprotein and Cytochrome P-450 in Male Rats	-	J Toxicol Environ Health A. 2024 May 2;87(9):419. doi: 10.1080/15287394.2024.2321747. Epub 2024 Mar 11.	ラット	
124	Neonatal exposure to sucralose does not alter biochemical markers of neuronal development or adult behavior	Viberg H, Fredriksson A.	Nutrition. 2011 Jan;27(1):81-85. doi: 10.1016/j.nut.2009.10.007. Epub 2010 Jan 29.	マウス	
125	Impact of Some Natural and Artificial Sweeteners Consumption on Different Hormonal Levels and Inflammatory Cytokines in Male Rats: In Vivo and In Silico Studies	Mohammed DM, Abdelgawad MA, Ghoneim MM, Alhossan A, Al-Serwi RH, Farouk A.	ACS Omega. 2024 Jul 1;9(28):30364-30380. doi: 10.1021/acsomega.4c01250. eCollection 2024 Jul 16.	ラット	
126	Low Doses of Sucralose Alter Fecal Microbiota in High-Fat Diet-Induced Obese Rats	Zhang M, Chen J, Yang M, Qian C, Liu Y, Qi Y, Feng R, Yang M, Liu W, Ma J.	Front Nutr. 2021 Dec 28;8:787055. doi: 10.3389/fnut.2021.787055. eCollection 2021.	ラット	
127	Effects of different sweeteners on behavior and neurotransmitters release in mice	Yin KJ, Xie DY, Zhao L, Fan G, Ren JN, Zhang LL, Pan SY.	J Food Sci Technol. 2020 Jan;57(1):113-121. doi: 10.1007/s13197-019-04036-6. Epub 2019 Aug 21.	マウス	
128	The hidden hazardous effects of stevia and sucralose consumption in male and female albino mice in comparison to sucrose	Farid A, Hesham M, El-Dewak M, Amin A.	Saudi Pharm J. 2020 Oct;28(10):1290-1300. doi: 10.1016/j.jsps.2020.08.019. Epub 2020 Sep 2.	マウス	
129	Sucralose regulates postprandial blood glucose in mice through intestinal sweet taste receptors Tas1r2/Tas1r3	Shi Q, Xu L, Cai L, Deng S, Qi X.	J Sci Food Agric. 2024 Mar 15;104(4):2233-2244. doi: 10.1002/jsfa.13110. Epub 2023 Nov 21.	マウス	
130	Chronic Consumption of Sweeteners and Its Effect on Glycaemia, Cytokines, Hormones, and Lymphocytes of GALT in CD1 Mice	Rosales-Gómez CA, Martínez-Carrillo BE, Reséndiz-Albor AA, Ramírez-Durán N, Valdés-Ramos R, Mondragón-Velásquez T, Escoto-Herrera JA.	Biomed Res Int. 2018 Apr 24;2018:1345282. doi: 10.1155/2018/1345282. eCollection 2018.	マウス	
131	Effects of chronic exposure to a high fat diet, nutritive or non-nutritive sweeteners on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and -gonadal (HPG) axes of male Sprague-Dawley rats	Zhang Y, Luo C, Huang P, Chen L, Ma Y, Ding H.	Eur J Nutr. 2024 Sep;63(6):2209-2220. doi: 10.1007/s00394-024-03427-6. Epub 2024 May 14.	ラット	
132	Effects of long-term consumption of sucralose associated with high-fat diet in male mice	Santos PS, Ruy CC, Rabelo Paiva Caria C, Gambero A.	Food Funct. 2021 Oct 19;12(20):9904-9911. doi: 10.1039/d1fo02135d.	マウス	
133	Chronic intake of nutritive sweeteners and saccharin increases levels of glycolytic and lipogenic enzymes in rat liver	Mendoza-Pérez S, García-Gómez RS, Durán-Domínguez-de-Bazúa MD.	Int J Food Sci Nutr. 2022 Nov;73(7):927-939. doi: 10.1080/09637486.2022.2088705. Epub 2022 Jun 16.	ラット	
134	Effects of Low-Dose Non-Caloric Sweetener Consumption on Gut Microbiota in Mice	Uebanso T, Ohnishi A, Kitayama R, Yoshimoto A, Nakahashi M, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A.	Nutrients. 2017 Jun 1;9(6):560. doi: 10.3390/nu9060560.	マウス	
135	Quantitative proteomics reveals systematic dysregulations of liver protein metabolism in sucralose-treated mice	Liu CW, Chi L, Tu P, Xue J, Ru H, Lu K.	J Proteomics. 2019 Mar 30;196:1-10. doi: 10.1016/j.jprot.2019.01.011. Epub 2019 Jan 17.	マウス	
136	No detriment in taste response or expression in offspring of mice fed representative levels of sucrose or non-caloric sucralose while pregnant	Choo E, Dando R.	Physiol Behav. 2018 Feb 1;184:39-45. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.11.001. Epub 2017 Nov 3.	マウス	
137	Characterization of the taste receptor-related G-protein, α -gustducin, in pancreatic β -cells	Udagawa H, Hiramoto M, Kawaguchi M, Uebanso T, Ohara-Imaizumi M, Nammo T, Nishimura W, Yasuda K.	J Diabetes Investig. 2020 Jul;11(4):814-822. doi: 10.1111/jdi.13214. Epub 2020 Feb 27.	ラット マウス	
138	Sucralose enhances the susceptibility to dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis in mice with changes in gut microbiota	Guo M, Liu X, Tan Y, Kang F, Zhu X, Fan X, Wang C, Wang R, Liu Y, Qin X, Jiang M, Wang X.	Food Funct. 2021 Oct 4;12(19):9380-9390. doi: 10.1039/d1fo01351c.	マウス	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
139	Low-calorie sweeteners augment tissue-specific insulin sensitivity in a large animal model of obesity	Malbert CH, Horowitz M, Young RL.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Oct;46(11):2380-2391. doi: 10.1007/s00259-019-04430-4. Epub 2019 Jul 24.	ミニブタ	
140	Hypothermia induced by central injection of sucralose potentially occurs via monoaminergic pathways in the hypothalamus of chicks	Eltahan HM, Nguyen LTN, Han G, Yang H, Ali MN, Amber KA, Furuse M, Chowdhury VS.	Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2020 Oct;248:110752. doi: 10.1016/j.cbpa.2020.110752. Epub 2020 Jul 4.	トリ	
141	Non-nutritive sweeteners possess a bacteriostatic effect and alter gut microbiota in mice	Wang QP, Browman D, Herzog H, Neely GG.	PLoS One. 2018 Jul 5;13(7):e0199080. doi: 10.1371/journal.pone.0199080. eCollection 2018.	マウス	
142	Gut Microbiome Response to Sucralose and Its Potential Role in Inducing Liver Inflammation in Mice	Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K.	Front Physiol. 2017 Jul 24;8:487. doi: 10.3389/fphys.2017.00487. eCollection 2017.	マウス	
143	Impact of excessive sucrose intake on mouse behavior across different developmental stages	Kim YJ, Jung JW, Lee KA, Lee YA.	Neuroreport. 2024 Oct 2;35(14):936-946. doi: 10.1097/WNR.0000000000002085. Epub 2024 Aug 1.	マウス	
144	Host or the Hosted? Effects of Non-Nutritive Sweeteners on Intestinal and Microbial Mechanisms of Glycemic Control	Rose BD, Pezos N, Choo JM, Wu T, Rogers GB, Ivey KL, Rayner CK, Young RL.	Nutrients. 2024 Oct 25;16(21):3628. doi: 10.3390/nu16213628.	マウス	
145	A histological assessment of effects of sucralose on liver of albino rats	Dhurandhar D, Bharihoke V, Kalra S.	Morphologie. 2018 Sep;102(338):197-204. doi: 10.1016/j.morpho.2018.07.003. Epub 2018 Aug 2.	ラット	
146	Sucralose Influences the Productive Performance, Carcass Traits, Blood Components, and Gut Microflora Using 16S rRNA Sequencing of Growing APRI-Line Rabbits	El-Tahan HM, Elmasry ME, Madian HA, Alhimaidi AR, Kim IH, Park JH, El-Tahan HM.	Animals (Basel). 2024 Jun 29;14(13):1925. doi: 10.3390/ani14131925.	ウサギ	
147	Metabolic effects of intermittent access to caloric or non-caloric sweetened solutions in mice fed a high-caloric diet	Soto M, Chaumontet C, Even PC, Azzout-Marniche D, Tomé D, Fromentin G.	Physiol Behav. 2017 Jun 1;175:47-55. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.024. Epub 2017 Mar 24.	マウス	
148	Increased Digestive Proteases and Decreased β -Glucuronidase in Feces of Rats Treated with Sucralose and Saccharin-Another Critical Evidence That These Dietary Chemicals May Be Important Causative Factors for Inflammatory Bowel Disease	Li R, Zheng J, Jiang M, Liu Y, Qin X, Wang X.	Inflamm Bowel Dis. 2016 Aug;22(8):E29-30. doi: 10.1097/MIB.0000000000000859.	ラット	
149	Commercially available non-nutritive sweeteners modulate the antioxidant status of type 2 diabetic rats	Mehunu N, Chukwuma CI, Ibrahim MA, Oyebo OA, Dlamini SN, Islam MS.	J Food Biochem. 2019 Mar;43(3):e12775. doi: 10.1111/jfbc.12775. Epub 2019 Jan 21.	ラット	
150	Low intake of digestible carbohydrates ameliorates the duodenal absorption of carbohydrates in mice with glucose metabolic disorders induced by sucralose	Shi Q, Zhu X, Zhou J, Chen L.	Food Funct. 2018 Dec 13;9(12):6236-6244. doi: 10.1039/c8fo02029a.	マウス	
151	The effect of moderate consumption of non-nutritive sweeteners on glucose tolerance and body composition in rats	Tovar AP, Navalta JW, Kruskall LJ, Young JC.	Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Nov;42(11):1225-1227. doi: 10.1139/apnm-2017-0120. Epub 2017 Jul 10.	ラット	
152	Evaluation of long-term effects of artificial sweeteners on rat brain: a biochemical, behavioral, and histological study	Erbaş O, Erdoğan MA, Khalilnezhad A, Solmaz V, Gürkan FT, Yiğittürk G, Eroglu HA, Taskiran D.	J Biochem Mol Toxicol. 2018 Jun;32(6):e22053. doi: 10.1002/jbt.22053. Epub 2018 Apr 16.	ラット	
153	Sucralose sweetener <i>in vivo</i> effects on blood constituents radiolabeling, red blood cell morphology and radiopharmaceutical biodistribution in rats	Rocha GS, Pereira MO, Benarroz MO, Frydman JN, Rocha VC, Pereira MJ, Fonseca AS, Medeiros AC, Bernardo-Filho M.	Appl Radiat Isot. 2011 Jan;69(1):46-51. doi: 10.1016/j.apradiso.2010.08.009. Epub 2010 Aug 17.	ラット	
154	Effects of Non-Nutritive Sweeteners on Energy Intake, Body Weight and Postprandial Glycemia in Healthy and with Altered Glycemic Response Rats	Ramos-García M, Ble-Castillo JL, García-Vázquez C, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop IE, Olvera-Hernández V, Genis-Mendoza AD, Córdova-Uscanga R, Álvarez-González CA, Díaz-Zagoya JC.	Foods. 2021 Apr 28;10(5):958. doi: 10.3390/foods10050958.	ラット	
155	Effect of short-term intake of four sweeteners on feed intake, solution consumption and neurotransmitters release on mice	Ren JN, Yin KJ, Fan G, Li X, Zhao L, Li Z, Zhang LL, Xie DY, Yuan F, Pan SY.	J Food Sci Technol. 2021 Jun;58(6):2227-2236. doi: 10.1007/s13197-020-04733-7. Epub 2020 Aug 19.	マウス	
156	Chronic Intake of Commercial Sweeteners Induces Changes in Feeding Behavior and Signaling Pathways Related to the Control of Appetite in BALB/c Mice	Barrios-Correa AA, Estrada JA, Martel C, Olivier M, López-Santiago R, Contreras I.	Biomed Res Int. 2018 Jan 28;2018:3628121. doi: 10.1155/2018/3628121. eCollection 2018.	マウス	
157	The reward value of sucrose in leptin-deficient obese mice	Domingos AI, Vaynshteyn J, Sordillo A, Friedman JM.	Mol Metab. 2013 Dec 5;3(1):73-80. doi: 10.1016/j.molmet.2013.10.007. eCollection 2014 Feb.	マウス	
158	Behavioral responses to sweet compounds via T1R2-independent pathways in chickens	Higashida M, Yoshida Y, Kawabata Y, Matsui Y, Nishimura S, Tabata S, Kawabata	Poult Sci. 2022 Jul;101(7):101928. doi: 10.1016/j.psj.2022.101928. Epub 2022 Apr 25.	ニワトリ	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
		F.			
159	Effects of non-nutritive sweeteners on growth and intestinal health by regulating hypothalamic RNA profile and ileum microbiota in guinea pigs	Zhu S, Li J, Li Z, Wang Z, Wei Q, Shi F.	J Sci Food Agric. 2024 May;104(7):4342-4353. doi: 10.1002/jsfa.13320. Epub 2024 Feb 8.	モルモット	
160	Changes in Appetite Regulation-Related Signaling Pathways in the Brain of Mice Supplemented with Non-nutritive Sweeteners	Contreras-Chavez GG, Estrada JA, Contreras I.	J Mol Neurosci. 2021 Jun;71(6):1144-1155. doi: 10.1007/s12031-020-01737-y. Epub 2020 Oct 31.	マウス	
161	Consumption of sweeteners at different stages of life: effects on body mass, food and drink intake in male and female Wistar rats	Mendoza-Pérez S, García-Gómez RS, Ordaz-Nava G, Gracia-Mora MI, Macias-Rosales L, Morales-Rico H, Salas-Garrido G, Pérez-Armendáriz EM, Bustamante-García R, Durán-Domínguez-de-Bazúa MD.	Int J Food Sci Nutr. 2021 Nov;72(7):935-946. doi: 10.1080/09637486.2021.1888077. Epub 2021 Feb 27.	ラット	
162	Effect of Long-Term Intake of Nutritive and Non-Nutritive Sweeteners on Metabolic Health and Cognition in Adult Male Rats	Morales-Ríos EI, García-Machorro J, Briones-Aranda A, Gómez-Pliego R, Espinosa-Raya J.	J Med Food. 2022 Nov;25(11):1059-1065. doi: 10.1089/jmf.2022.0016. Epub 2022 Aug 11.	ラット	
163	Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: <i>in vitro</i> screening assays	Susan S. Schiffman, Elizabeth H. Scholl, Terrence S. Furey & H. Troy Nagle	J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2023 Aug 18;26(6):307-341. doi: 10.1080/10937404.2023.2213903. Epub 2023 May 29.	<i>in vitro</i>	被験物質：スクラロース、スクラロース-6-アセテート
164	The effect of five artificial sweeteners on Caco-2, HT-29 and HEK-293 cells.	Van Eyk AD	Drug Chem Toxicol. 2015;38(3):318-27. doi: 10.3109/01480545.2014.966381. Epub 2014 Oct 15.	<i>in vitro</i>	
165	Sucralose causes non-selective CD4 and CD8 lymphotoxicity via probable regulation of the MAPK8/APTX/EID1 genes: An <i>in vitro/in silico</i> study	Pasqualli T, E Chaves PE, da Veiga Pereira L, Adílio Serpa É, de Oliveira LFS, Machado MM.	Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020 Oct;47(10):1751-1757. doi: 10.1111/1440-1681.13362. Epub 2020 Jul 16.	<i>in vitro</i>	
166	Sucralose promotes pro-inflammatory M1 macrophage polarization	Stephens-Camacho, NA; Rodríguez, JAR; Islas-Zamorano, AP; Magaña-Gómez, JA; Flores-Mendoza, LK	Rev. chil. nutr. vol.49 no.5 Santiago Oct. 2022	<i>in vitro</i>	
167	Sucralose Stimulates Mitochondrial Bioenergetics in Caco-2 Cells	Bórquez JC, Hidalgo M, Rodríguez JM, Montaña A, Porras O, Troncoso R, Bravo-Sagua R.	Front Nutr. 2021 Jan 18;7:585484. doi: 10.3389/fnut.2020.585484. eCollection 2020.	<i>in vitro</i>	
168	Aspartame, acesulfame K and sucralose-influence on the metabolism of Escherichia coli	Shahriar S, Ahsan T, Khan A, Akhteruzzaman S, Shehreen S, Sajib AA.	Metabol Open. 2020 Dec 4;8:100072. doi: 10.1016/j.metop.2020.100072. eCollection 2020 Dec.	<i>in vitro</i>	
169	Anandamide and sucralose change ΔFosB expression in the reward system	Salaya-Velazquez NF, López-Muciño LA, Mejía-Chávez S, Sánchez-Aparicio P, Domínguez-Guadarrama AA, Venebra-Muñoz A.	Neuroreport. 2020 Feb 5;31(3):240-244. doi: 10.1097/WNR.0000000000001400.	<i>in vitro</i>	
170	The impact of three commercial sweeteners on cytokine expression by mononuclears impelled by colon carcinoma cells	Bessler H, Djaldetti M.	Int J Food Sci Nutr. 2019 Dec;70(8):970-976. doi: 10.1080/09637486.2019.1605337. Epub 2019 May 8.	<i>in vitro</i>	
171	Long-term exposure of sucralose induces neuroinflammation and ferroptosis in human microglia cells via SIRT1/NLRP3/IL-1β/GPx4 signaling pathways	Hacioglu C.	Food Sci Nutr. 2024 Sep 23;12(11):9094-9107. doi: 10.1002/fsn3.4488. eCollection 2024 Nov.	<i>in vitro</i>	
172	Sucralose activates an ERK1/2-ribosomal protein S6 signaling axis	Guerra ML, Kalwat MA, McGlynn K, Cobb MH.	FEBS Open Bio. 2017 Jan 18;7(2):174-186. doi: 10.1002/2211-5463.12172. eCollection 2017 Feb.	<i>in vitro</i>	
173	The Effects of Nonnutritive Sweeteners on the Cariogenic Potential of Oral Microbiome	Zhu J, Liu J, Li Z, Xi R, Li Y, Peng X, Xu X, Zheng X, Zhou X.	Biomed Res Int. 2021 Jun 24;2021:9967035. doi: 10.1155/2021/9967035. eCollection 2021.	<i>in vitro</i>	
174	Sucralose Increases Antimicrobial Resistance and Stimulates Recovery of Escherichia coli Mutants	Qu Y, Li R, Jiang M, Wang X.	Curr Microbiol. 2017 Jul;74(7):885-888. doi: 10.1007/s00284-017-1255-5. Epub 2017 Apr 20.	-	
175	Artificial Sweeteners Disrupt Tight Junctions and Barrier Function in the Intestinal Epithelium through Activation of the Sweet Taste Receptor, T1R3	Shil A, Olusanya O, Ghufloor Z, Forson B, Marks J, Chichger H.	Nutrients. 2020 Jun 22;12(6):1862. doi: 10.3390/nu12061862.	<i>in vitro</i>	
176	Sucralose promotes accumulation of reactive oxygen species (ROS) and adipogenesis in mesenchymal stromal cells	Kundu N, Domingues CC, Patel J, Aljishi M, Ahmadi N, Fakhri M, Sylvestsky AC, Sen S.	Stem Cell Res Ther. 2020 Jun 26;11(1):250. doi: 10.1186/s13287-020-01753-0.	<i>in vitro</i>	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
177	Recombinant expression and tryptophan-assisted analysis of human sweet taste receptor T1R3's extracellular domain in sweetener interaction studies	Jin SB, Kim HA, Shin JA, Jung NH, Park SY, Hong S, Kong KH.	Prep Biochem Biotechnol. 2024 Oct;54(9):1196-1203. doi: 10.1080/10826068.2024.2336985. Epub 2024 Apr 5.	<i>in vitro</i>	
178	Non-nutritive Sweeteners Induce Hypothalamic ER Stress Causing Abnormal Axon Outgrowth	Park S, Sethi S, Bouret SG.	Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Dec 17;10:876. doi: 10.3389/fendo.2019.00876. eCollection 2019.	<i>in vitro</i>	
179	Artificial sweeteners stimulate horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes through natural transformation	Yu Z, Wang Y, Henderson IR, Guo J.	ISME J. 2022 Feb;16(2):543-554. doi: 10.1038/s41396-021-01095-6. Epub 2021 Sep 1.	<i>in vitro</i>	
180	Quantification and cytotoxicity of degradation products (chloropropanols) in sucralose containing e-liquids with propylene glycol and glycerol as base	Moser D, Leitner P, Filipek PA, Hussain S, Rainer M, Jakschitz T, Rode BM, Bonn GK.	Toxicol Appl Pharmacol. 2021 Nov 1;430:115727. doi: 10.1016/j.taap.2021.115727. Epub 2021 Sep 20.	<i>in vitro</i>	
181	The development of metabolic endotoxemia is dependent on the type of sweetener and the presence of saturated fat in the diet	Sánchez-Tapia M, Miller AW, Granados-Portillo O, Tovar AR, Torres N.	Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1801301. doi: 10.1080/19490976.2020.1801301.	<i>in vitro</i>	
182	Inhibitory Effects of Artificial Sweeteners on Bacterial Quorum Sensing	Markus V, Share O, Shagan M, Halpern B, Bar T, Kramarsky-Winter E, Terali K, Özer N, Marks RS, Kushmaro A, Golberg K.	Int J Mol Sci. 2021 Sep 13;22(18):9863. doi: 10.3390/ijms22189863.	<i>in vitro</i>	
183	Metabolic effects of sucralose on environmental bacteria	Omran A, Ahearn G, Bowers D, Swenson J, Coughlin C.	J Toxicol. 2013;2013:372986. doi: 10.1155/2013/372986. Epub 2013 Dec 3.	<i>in vitro</i>	
184	Sucrose substitutes affect the cariogenic potential of Streptococcus mutans biofilms	Durso SC, Vieira LM, Cruz JN, Azevedo CS, Rodrigues PH, Simionato MR.	Caries Res. 2014;48(3):214-22. doi: 10.1159/000354410. Epub 2014 Jan 29.	<i>in vitro</i>	
185	Sucralose, an activator of the glucose-sensing receptor, increases ATP by calcium-dependent and -independent mechanisms	Li L, Ohtsu Y, Nakagawa Y, Masuda K, Kojima I.	Endocr J. 2016 Aug 31;63(8):715-25. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0217. Epub 2016 May 31.	<i>in vitro</i>	
186	Noncaloric Sweeteners Induce Peripheral Serotonin Secretion via the T1R3-Dependent Pathway in Human Gastric Parietal Tumor Cells (HGT-1)	Zopun M, Lieder B, Holik AK, Ley JP, Hans J, Somoza V.	J Agric Food Chem. 2018 Jul 11;66(27):7044-7053. doi: 10.1021/acs.jafc.8b02071. Epub 2018 Jun 25.	<i>in vitro</i>	
187	Activation of the sweet taste receptor T1R3 by sucralose attenuates VEGF-induced vasculogenesis in a cell model of the retinal microvascular endothelium	Lizunkova P, Enuwosa E, Chichger H.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Jan;257(1):71-81. doi: 10.1007/s00417-018-4157-8. Epub 2018 Oct 23.	<i>in vitro</i>	
188	The in vitro effects of artificial and natural sweeteners on the immune system using whole blood culture assays	Rahiman F, Pool EJ.	J Immunoassay Immunochem. 2014;35(1):26-36. doi: 10.1080/15321819.2013.784197.	<i>in vitro</i>	
189	The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity	Gerasimidis K, Bryden K, Chen X, Papachristou E, Verney A, Roig M, Hansen R, Nichols B, Papadopoulou R, Parrett A.	Eur J Nutr. 2020 Oct;59(7):3213-3230. doi: 10.1007/s00394-019-02161-8. Epub 2019 Dec 18.	ヒト糞便 サンプル	
190	The impact of antimicrobial food additives and sweeteners on the growth and metabolite production of gut bacteria	de Souza Lopes A, Elisabete Costa Antunes A, Idelça Aires Machado K, Sartoratto A, Cristina Teixeira Duarte M.	Folia Microbiol (Praha). 2023 Oct;68(5):813-821. doi: 10.1007/s12223-023-01076-6. Epub 2023 Jul 22.	<i>in vitro</i>	
191	Overall lack of genotoxic activity among five common low- and no-calorie sweeteners: A contemporary review of the collective evidence	Lea IA, Chappell GA, Wikoff DS.	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2021 Aug-Sep;868-869:503389. doi: 10.1016/j.mrgentox.2021.503389. Epub 2021 Aug 3.	Review	
192	The absence of genotoxicity of sucralose	Brusick D, Grotz VL, Slesinski R, Kruger CL, Hayes AW.	Food Chem Toxicol. 2010 Nov;48(11):3067-72. doi: 10.1016/j.fct.2010.07.047. Epub 2010 Aug 4.	Review	
193	Toxicity of Sucralose in Humans: A Review	Rodero, AB; Rodero, LD; Azoubel, R	Int. J. Morphol.,27(1):239-244, 2009.	Review	
194	Sucralose revisited: Rebuttal of two papers about Splenda safety	Schiffman, SS; Abou-Donia, MB	Regul Toxicol Pharmacol. 2012 Aug;63(3):505-8; author reply 509-13. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.05.002. Epub 2012 May 9. PMID: 22579627.	-	
195	Thermal degradation of sucralose and its potential in generating chloropropanols in the presence of glycerol	Rahn, A; Yaylayan, VA	Food Chemistry, Volume 118, Issue 1, 2010, Pages 56-61	-	
196	Non-caloric sweeteners in pregnancy and lactation	Cavagnari, BM	Rev Esp Salud Publica. 2019 Aug 2;93:e201908052.	-	
197	Effects of Artificial Sweetener Consumption on Glucose Homeostasis and Its Association with Type 2 Diabetes and Obesity	Alsumni, AA	Int J Gen Med. 2020 Oct 6;13:775-785. doi: 10.2147/IJGM.S274760. PMID: 33116769; PMCID: PMC7547772.	Review	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
198	Low- and No- Calorie Sweeteners (LNCS): critical evaluation of their safety and health risks	Maluly, HDB; Johnston, C; Giglio, ND; Schreiner, LL; Roberts, A; Abegaz, EG	Nutrients. 2018 Jun 25;10(7):818. doi: 10.3390/nu10070818. PMID: 29941818; PMCID: PMC6073242.	Review	
199	The Impact of Artificial Sweeteners on Human Health and Cancer Association: A Comprehensive Clinical Review	Ghusn, W; Naik, R; Yibirin, M	Cureus. 2023 Dec 29;15(12):e51299. doi: 10.7759/cureus.51299. PMID: 38288206; PMCID: PMC10822749.	Review	
200	Artificial sweetener sucralose: a possible modulator of autoimmune diseases	Kränkell, N; Rauch-Kroehnert, U	Signal Transduct Target Ther. 2023 Oct 2;8(1):377. doi: 10.1038/s41392-023-01607-0. PMID: 37779177; PMCID: PMC10543406.	-	
201	Unraveling connections with artificial sweeteners and their impact on human health: A comprehensive review	Gopalakrishnan, NK; Balasubramanian, B; Kundapur, R; Chaudhary, A; Meyyazhagnan, A; Pappuswamy, M	eFOOD, Volume5, Issue5, October 2024, e184	Review	
202	What Caused the Recent Worldwide Increase of Inflammatory Bowel Disease: Should Sucralose Be Added as a Suspect?	Qin, XF	Inflamm Bowel Dis. 2011 Oct;17(10):E139. doi: 10.1002/ibd.21823. Epub 2011 Jul 7. PMID: 21739539.	-	
203	Nutritional therapy in gestational diabetes	Padilha, PD; Sena, AB; Nogueira, JL; Araújo, RPD; Alves, PD; Accioli, E; Saunders, C	Rev. Nutr. 23 (1) • Fev 2010 https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000100011	Review	
204	Low calorie sweeteners: Evidence remains lacking for effects on human gut function	Bryant, C; McLaughlin, J	Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt B):482-485. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.026. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27133729.	-	
205	RESPONSE TO COMMENT ON PEPINO ET AL. Sucralose Affects Glycemic and Hormonal Responses to an Oral Glucose Load. Diabetes Care 2013;36:2530-2535	Pepino, MY; Klein, S	Diabetes care 2013;36:2530-2535. Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):e149. doi: 10.2337/dc14-0268. PMID: 24855177; PMCID: PMC4876772.	-	
206	Response to the Letter to the Editor by S. Schiffman and H. Nagle: Revisiting the data and information that has collectively established the safety of low/no-calorie sweeteners, including sucralose	Roberts, A; Lobach, AR	Food Chem Toxicol. 2019 Oct;132:110691. doi: 10.1016/j.fct.2019.110691. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31330167.	-	
207	Sweetener food additives: a synoptical overview on their chemical properties, applications in food products and side effects	Silva, MM; Reboredo, FH; Lidon, FC	Foods. 2022 Jan 28;11(3):379. doi: 10.3390/foods11030379. PMID: 35159529; PMCID: PMC8834239.	Review	
208	Failure of sucrose replacement with the non-nutritive sweetener erythritol to alter GLP-1 or PYY release or test meal size in lean or obese people	Overduin, J; Collet, TH; Medic, N; Henning, E; Keogh, JM; Forsyth, F; Stephenson, C; Kanning, MW; Ruijschop, RMAJ; Farooqi, IS; van der Klaauw, AA	Appetite. 2016 Dec 1;107:596-603. doi: 10.1016/j.appet.2016.09.009. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27620647; PMCID: PMC5119236.	ヒト	
209	Deciphering the multifaceted effects of artificial sweeteners on body health and metabolic functions: a comprehensive review and future perspectives	Liu, Q; Wang, M; Hou, YT; Chen, R; Liu, HX; Han, TL; Liu, DY	Crit Rev Food Sci Nutr. 2024 Oct 5:1-23. doi: 10.1080/10408398.2024.2411410. Epub ahead of print. PMID: 39368060.	Review	
210	Non-nutritive sweeteners: Review and update	Shankar, P; Ahuja, S; Sriram, K	Nutrition. 2013 Nov-Dec;29(11-12):1293-9. doi: 10.1016/j.nut.2013.03.024. Epub 2013 Jul 8. PMID: 23845273.	Review	
211	Sucralose	AlDeeb OA, Mahgoub H, Foda NH.	Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2013;38:423-62. doi: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00010-1.	Review	
212	Biological fate of low-calorie sweeteners	Magnuson BA, Carakostas MC, Moore NH, Poulos SP, Renwick AG.	Nutr Rev. 2016 Nov;74(11):670-689. doi: 10.1093/nutrit/nuw032.	Review	
213	Metabolic Effects of Selected Conventional and Alternative Sweeteners: A Narrative Review	Teyssie F, Bordier V, Beglinger C, Wölnerhanssen BK, Meyer-Gerspach AC.	Nutrients. 2024 Feb 23;16(5):622. doi: 10.3390/nu16050622.	Review	
214	Sucralose: From Sweet Success to Metabolic Controversies-Unraveling the Global Health Implications of a Pervasive Non-Caloric Artificial Sweetener	Aguayo-Guerrero JA, Méndez-García LA, Solleiro-Villavicencio H, Viurcos-Sanabria R, Escobedo G.	Life (Basel). 2024 Feb 29;14(3):323. doi: 10.3390/life14030323.	Review	
215	Plausible Biological Interactions of Low- and Non-Calorie Sweeteners with the Intestinal Microbiota: An Update of Recent Studies	Plaza-Diaz J, Pastor-Villaescusa B, Rueda-Robles A, Abadia-Molina F, Ruiz-Ojeda FJ.	Nutrients. 2020 Apr 21;12(4):1153. doi: 10.3390/nu12041153.	-	
216	Metabolic effects of non-nutritive sweeteners	Pepino MY.	Physiol Behav. 2015 Dec 1;152(Pt B):450-5. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.06.024. Epub 2015 Jun 19.	Review	
217	Sucralose and Erythritol - Not Too Sweet	Tilg H, Adolph TE.	N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):859-861. doi: 10.1056/NEJMcibr2303516.	-	
218	An overview of the safety of sucralose	Grotz VL, Munro IC.	Regul Toxicol Pharmacol. 2009 Oct;55(1):1-5. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.05.011. Epub 2009 May 21.	Review	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
219	Unveiling the profound influence of sucralose on metabolism and its role in shaping obesity trends	Singh S A, Singh S, Begum RF, Vijayan S, Vellapandian C.	Front Nutr. 2024 Jul 2;11:1387646. doi: 10.3389/fnut.2024.1387646. eCollection 2024.	Review (<i>in vivo</i>)	
220	The impact of low and no-calorie sweeteners on glucose absorption, incretin secretion, and glucose tolerance	Chan CB, Hashemi Z, Subhan FB.	Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Aug;42(8):793-801. doi: 10.1139/apnm-2016-0705. Epub 2017 Apr 13.	Review	
221	Non/Low-Caloric Artificial Sweeteners and Gut Microbiome: From Perturbed Species to Mechanisms	Feng J, Peng J, Hsiao YC, Liu CW, Yang Y, Zhao H, Teitelbaum T, Wang X, Lu K.	Metabolites. 2024 Oct 11;14(10):544. doi: 10.3390/metabo14100544.	Review	
222	Assessing the <i>in vivo</i> data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota	Lobach AR, Roberts A, Rowland IR.	Food Chem Toxicol. 2019 Feb;124:385-399. doi: 10.1016/j.fct.2018.12.005. Epub 2018 Dec 14.	Review	
223	A review on rebaudioside M: The next generation steviol glycoside and noncaloric sweetener	Okonkwo CE, Adeyanju AA, Onyeaka H, Nwonuma CO, Olaniran AF, Alejolowo OO, Inyinbor AA, Oluyori AP, Zhou C.	J Food Sci. 2024 Nov;89(11):6946-6965. doi: 10.1111/1750-3841.17401. Epub 2024 Sep 25.	Review	
224	Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance?	Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J.	Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt B):488-493. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.029. Epub 2016 Apr 15.	Review	
225	Formation of Chlorinated Carbohydrate Degradation Products and Amino Acids during Heating of Sucralose in Model Systems and Food	Hellwig M.	J Agric Food Chem. 2024 Nov 27;72(47):26441-26450. doi: 10.1021/acs.jafc.4c08059. Epub 2024 Nov 18.	-	
226	Chronic Sucralose or L-Glucose Ingestion Does Not Suppress Food Intake	Wang QP, Simpson SJ, Herzog H, Neely GG.	Cell Metab. 2017 Aug 1;26(2):279-280. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.002.	-	
227	Longitudinal modelling of the exposure of young UK patients with PKU to acesulfame K and sucralose	O'Sullivan AJ, Pigat S, O'Mahony C, Gibney MJ, McKeivitt AI.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2017 Nov;34(11):1863-1874. doi: 10.1080/19440049.2017.1363417. Epub 2017 Aug 23.	-	
228	The non-nutritive sweetener sucralose increases β -arrestin signaling at the constitutively active orphan G protein-coupled receptor GPR52	Power ME, Fernandez NR, Oni OP, Kalia A, Rourke JL.	Can J Physiol Pharmacol. 2024 Feb 1;102(2):116-127. doi: 10.1139/cjpp-2023-0199. Epub 2023 Sep 25.	-	
229	Lack of potential carcinogenicity for sucralose - Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of the evidence	Chappell GA, Borghoff SJ, Pham LL, Doepker CL, Wikoff DS.	Food Chem Toxicol. 2020 Jan;135:110898. doi: 10.1016/j.fct.2019.110898. Epub 2019 Oct 22.	Review	
230	Pathologists' perspective on the study design, analysis, and interpretation of proliferative lesions in a lifetime rodent carcinogenicity bioassay of sucralose	Elmore SA, Rehg JE, Schoeb TR, Everitt JI, Bolon B.	Food Chem Toxicol. 2024 Jun;188:114524. doi: 10.1016/j.fct.2024.114524. Epub 2024 Feb 28.	Review	
231	Insight into the evolution of microbial communities and resistance genes induced by sucralose in partial nitrification system with triclosan pre-exposure	Zeng L, Gao J, Cui Y, Wang Z, Zhao Y, Yuan Y, Xu H, Fu X.	J Hazard Mater. 2024 Jan 5;461:132581. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.132581. Epub 2023 Sep 18.	微生物	
232	Nonnutritive sweeteners can promote the dissemination of antibiotic resistance through conjugative gene transfer	Yu Z, Wang Y, Lu J, Bond PL, Guo J.	ISME J. 2021 Jul;15(7):2117-2130. doi: 10.1038/s41396-021-00909-x. Epub 2021 Feb 15.	バクテリア ア	
233	Impaired Inactivation of Digestive Proteases in Lower Gut Due to Inhibition of Gut Bacteria by Food Additives Such as Saccharin and Sucralose as Main Cause of Inflammatory Bowel Disease: A Two-Decades-Long Hypothesis Warrants Testing	Qin X.	Inflamm Bowel Dis. 2019 Oct 18;25(11):e141. doi: 10.1093/ibd/izz187.	-	
234	Artificial Diets and the Assessment of Negative Effects on the Digestive Health of Humans	Rodriguez-Palacios A, Cominelli F.	Inflamm Bowel Dis. 2019 Jan 10;25(2):e8. doi: 10.1093/ibd/izy180.	-	
235	Low-Calorie Sweeteners with Carbohydrate Do Not Impair Insulin Sensitivity in Humans: Re-analysis Highlighting the Importance of the Comparator	Khan TA, Sievenpiper JL.	Cell Metab. 2021 Feb 2;33(2):225-226. doi: 10.1016/j.cmet.2020.10.024.	-	
236	Artificial sweeteners as a sugar substitute: Are they really safe?	Sharma A, Amarnath S, Thulasimani M, Ramaswamy S.	Indian J Pharmacol. 2016 May-Jun;48(3):237-40. doi: 10.4103/0253-7613.182888.	Review	
237	Evaluating the Effects of Non-Nutritive Sweeteners on Pigs: A Systematic Review	Jansen MR, Kim K.	Animals (Basel). 2024 Oct 19;14(20):3032. doi: 10.3390/ani14203032.	Review	
238	[Sweeteners: recent recommendations for health]	Deschasaux-Tanguy M, Srour B, Touvier M.	Rev Prat. 2024 Jun;74(6):673-676.	Review	
239	A Systematic Review of Metabolomic Biomarkers for the Intake of Sugar-Sweetened and Low-Calorie Sweetened	Muli S, Goerdten J, Oluwagbemigun K, Floegel A, Schmid M, Nöthlings U.	Metabolites. 2021 Aug 19;11(8):546. doi: 10.3390/metabo11080546.	Review	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
	Beverages				
240	[Prevalence of artificial sweeteners in multivitamin supplements registered in Italy.]	Antonelli M, Donelli D.	Recenti Prog Med. 2024 Feb;115(2):82-84. doi: 10.1701/4197.41841.	-	
241	Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans	Fowler SPG.	Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt B):517-523. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.047. Epub 2016 Apr 26.	Review	
242	The Effect of Artificial Sweeteners Use on Sweet Taste Perception and Weight Loss Efficacy: A Review	Wilk K, Korytek W, Pelczyńska M, Moszak M, Bogdański P.	Nutrients. 2022 Mar 16;14(6):1261. doi: 10.3390/nu14061261.	Review	
243	Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements	Swithers SE.	Trends Endocrinol Metab. 2013 Sep;24(9):431-41. doi: 10.1016/j.tem.2013.05.005. Epub 2013 Jul 10.	Review	
244	Low- and No-Calorie Sweetener (LNCS) Consumption Patterns Amongst the Spanish Adult Population	Redruello-Requejo M, González-Rodríguez M, Samaniego-Vaesken M ^{DL} , Montero-Bravo A, Partearroyo T, Varela-Moreiras G.	Nutrients. 2021 May 28;13(6):1845. doi: 10.3390/nu13061845.	-	
245	Obesogenic potentials of environmental artificial sweeteners with disturbances on both lipid metabolism and neural responses	Jiang L, Yu Z, Zhao Y, Yin D.	Sci Total Environ. 2024 Apr 1;919:170755. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.170755. Epub 2024 Feb 9.	-	
246	Review of the scientific evidence and technical opinion on noncaloric sweetener consumption in gastrointestinal diseases	Bueno-Hernández N, Vázquez-Frías R, Abreu Y Abreu AT, Almeda-Valdés P, Barajas-Nava LA, Carmona-Sánchez RI, Chávez-Sáenz J, Consuelo-Sánchez A, Espinosa-Flores AJ, Hernández-Rosiles V, Hernández-Vez G, Icaza-Chávez ME, Noble-Lugo A, Romo-Romo A, Ruiz-Margain A, Valdovinos-Díaz MA, Zárate-Mondragón FE.	Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2019 Oct-Dec;84(4):492-510. doi: 10.1016/j.rgm.2019.08.001. Epub 2019 Sep 26.	Review	
247	Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofurans formed from sucralose at high temperatures.	Dong S, Liu G, Hu J and Zheng M	Sci Rep. 2013 Oct 15;3:2946. doi: 10.1038/srep02946. PMID: 24126490; PMCID: PMC3796739.	-	
248	Formation of polychlorinated naphthalenes during the heating of cooking oil in the presence of high amounts of sucralose.	Dong S, Liu G, Zhang B, Gao L and Zheng M	Food Control, Volume 32, Issue 1, 2013, Pages 1-5,	-	
249	Thermal degradation of sucralose: a combination of analytical methods to determine stability and chlorinated byproducts.	De Oliveira DN, de Menezes M and Catharino RR	Sci Rep. 2015 Apr 15;5:9598. doi: 10.1038/srep09598. PMID: 25873245; PMCID: PMC4397539.	-	
250	A review of mammalian carcinogenicity study design and potential effects of alternate test procedures on the safety evaluation of food ingredients.	Hayes AW, Dayan AD, Hall WC, Kodell RL and Williams GM	Regul Toxicol Pharmacol. 2011 Jun;60(1 Suppl):S1-34. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.10.002. Epub 2010 Nov 19. PMID: 21094668.	-	
251	Cross-over studies underestimate energy compensation: The example of sucrose-versus sucralose-containing drinks	Gadah, NS; Brunstrom, JM; Rogers, PJ	Appetite. 2016 Dec 1;107:398-405. doi: 10.1016/j.appet.2016.08.113. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27567550.	ヒト	
252	Nonnutritive sweeteners are not supernormal stimuli	Antenucci RG, Hayes JE.	Int J Obes (Lond). 2015 Feb;39(2):254-9. doi: 10.1038/ijo.2014.109. Epub 2014 Jun 19.	ヒト	
253	Differential Effects of Carbohydrates on Behavioral and Neuroelectric Indices of Selective Attention in Preadolescent Children	Walk AM, Raine LB, Kramer AF, Cohen NJ, Khan NA, Hillman CH.	Front Hum Neurosci. 2017 Dec 20;11:614. doi: 10.3389/fnhum.2017.00614. eCollection 2017.	ヒト	
254	Fructose acute effects on glucose, insulin, and triglyceride after a solid meal compared with sucralose and sucrose in a randomized crossover study	Gallagher C, Keogh JB, Pedersen E, Clifton PM.	Am J Clin Nutr. 2016 Jun;103(6):1453-7. doi: 10.3945/ajcn.115.129866. Epub 2016 Apr 20.	ヒト	
255	Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children	Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, Van de Kerckhove K, Van der Vaerent K, Vanmeerbeeck K, Matthys C.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2016;33(1):19-26. doi: 10.1080/19440049.2015.1112039. Epub 2015 Nov 16.	ヒト	
256	Non-caloric sweeteners in women of reproductive age -A consensus document	Uriza, RB; Méndez, JAA; Cavagnari, BM; González, CC; Tellez, RC; Brambila, JC; Espinosa-Marrón, A; Plascencia, JL; Alarcón, MGL; García, RL; Alvarado, JDM; Molina-Segui, F; Cossio, JM; Trujeque, JM; Morán, VN; Ruz, ESN; Sánchez, AEP; Escamilla, MTS; Alavez,	Nutr Hosp. 2020 Feb 17;37(1):211-222. Spanish. doi: 10.20960/nh.02870. PMID: 31960692.	Review	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
		GT; Serván, PR; Laviada-Molina, H			
257	Update on sweeteners: is there anything new about the benefits and risks?	Tombek, A	https://www.ernaehrungs-umschau.de/print-artikel/12-04-2010-update-on-sweeteners-is-there-anything-new-about-the-benefits-and-risks/	Review	
258	Activation of the sweet taste receptor, T1R3, by the artificial sweetener sucralose regulates the pulmonary endothelium	Harrington EO, Vang A, Braza J, Shil A, Chichger H.	Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Jan 1;314(1):L165-L176. doi: 10.1152/ajplung.00490.2016. Epub 2017 Sep 28.	<i>in vitro</i>	
259	Interaction of sucralose with whey protein: Experimental and molecular modeling studies	Zhang H, Sun S, Wang Y, Cao J.	Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2017 Dec 5;187:92-97. doi: 10.1016/j.saa.2017.06.030. Epub 2017 Jun 27.	-	
260	Prevalence and Types of Non-Nutritive Sweeteners in the New Zealand Food Supply, 2013 and 2019	Nunn R, Young L, Ni Mhurchu C.	Nutrients. 2021 Sep 16;13(9):3228. doi: 10.3390/nu13093228.	ヒト	
261	Drug excipients, food additives, and cosmetic ingredients probably not carcinogenic to humans reveal a functional specificity for the 2-year rodent bioassay	Suarez-Torres, JD; Jimenez-Orozco, FA; Ciangherotti, CE	J Appl Toxicol. 2020 Aug;40(8):1113-1130. doi: 10.1002/jat.3971. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266738.	-	
262	A REVIEW ON THE SUGAR ALTERNATES	Wal, P; Pal, RS; Wal, A	International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research, 2018, 7, 1595-160	-	
263	Artificial sweeteners - a review	Chattopadhyay, S; Raychaudhuri, U; Chakraborty, R	J Food Sci Technol. 2014 Apr;51(4):611-21. doi: 10.1007/s13197-011-0571-1. Epub 2011 Oct 21. PMID: 24741154; PMCID: PMC3982014.	-	
264	Consumption of a Carbonated Beverage with High-Intensity Sweeteners Has No Effect on Insulin Sensitivity and Secretion in Nondiabetic Adults	Bonnet, F; Tavenard, A; Esvan, M; Laviolle, B; Viltard, M; Lepicard, EM; Lainé, F	J Nutr. 2018 Aug 1;148(8):1293-1299. doi: 10.1093/jn/nxy100. PMID: 29982723.	-	
265	Non-nutritive artificial sweeteners as an emerging contaminant in environment: A global review and risks perspectives	Praveena, SM; Cheema, MS; Guo, HR	Ecotoxicol Environ Saf. 2019 Apr 15;170:699-707. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.048. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30580164.	-	
266	人工甘味料と糖代謝 -2000年以降の臨床研究	斎藤 雅文, 堀 由美子, 中島 啓	日本栄養・食糧学会誌, 2014年, 66巻・2号,p.69-75(2013-04)	-	
267	健康成人女性における異なるエネルギーの清涼飲料水の摂取が、その後一日の食事摂取量に及ぼす影響	田尻 絵里, 重黒木 彩乃, 畑本 陽一, 吉 英一	日本家政学会誌, 2020年 71巻 5号 p. 269-279	-	
268	Artificially Sweetened Beverages and Health Outcomes: An Umbrella Review	Diaz C, Rezende LFM, Sabag A, Lee DH, Ferrari G, Giovannucci EL, Rey-Lopez JP.	Adv Nutr. 2023 Jul;14(4):710-717. doi: 10.1016/j.advnut.2023.05.010. Epub 2023 May 13.	-	
269	Maternal consumption and perinatal exposure to non-nutritive sweeteners: should we be concerned?	Concha F, Sambra V, Cáceres P, López-Arana S, Carvajal B, Gotteland M.	Front Pediatr. 2023 Jun 12;11:1200990. doi: 10.3389/fped.2023.1200990. eCollection 2023.	-	
270	Consumption of non-nutritive sweeteners during pregnancy	Palatnik A, Moosreiner A, Olivier-Van Stichelen S.	Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):211-218. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.034. Epub 2020 Apr 8.	-	
271	Long-term consumption of artificial sweeteners does not affect cardiovascular health and survival in rats	Guru SK, Li Y, Savinova OV, Zhang Y.	PeerJ. 2022 Mar 9;10:e13071. doi: 10.7717/peerj.13071. eCollection 2022.	-	
272	Biochemical and histological changes produced by sweeteners and cytarabine in the brain of young rats	Hernández García E, Osnaya Brizuela N, Valenzuela Peraza A, Calderón Guzmán D, Ortiz Herrera M, Juárez Olguín H, Barragán Mejía G, Santamaría Del Angel D, Rojas Ochoa A.	Nutr Hosp. 2018 Feb 13;35(1):194-200. doi: 10.20960/nh.1245.	-	
273	The artificial sweetener Splenda intake promotes changes in expression of c-Fos and NeuN in hypothalamus and hippocampus of rats	de-la-Cruz M, Millán-Aldaco D, Soriano-Nava DM, Drucker-Colín R, Murillo-Rodríguez E.	Brain Res. 2018 Dec 1;1700:181-189. doi: 10.1016/j.brainres.2018.09.006. Epub 2018 Sep 7.	-	
274	Consideration of the variability in control tumor incidence data at the Ramazzini Institute in evaluating treatment-related effects following chemical exposure	Gentry R, Greene T, Bartow H, Van Landingham C, Rodricks J, Clewell H.	Crit Rev Toxicol. 2024 Mar;54(3):153-173. doi: 10.1080/10408444.2024.2314056. Epub 2024 Mar 12.	-	
275	A Pharmacological perspective on the temporal properties of sweeteners	Servant G, Kenakin T.	Pharmacol Res. 2024 Jun;204:107211. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107211. Epub 2024 May 12.	-	
276	Further Evidence that Habitual Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Alters Glucose Metabolism	Dalenberg JR, Denis R, Luquet S, Small DM.	Cell Metab. 2021 Feb 2;33(2):227-228. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.006.	-	
277	Non-nutritive Sweeteners and Their	Walbolt J, Koh Y.	J Obes Metab Syndr. 2020 Jun	-	

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ¹	備考 ²
	Associations with Obesity and Type 2 Diabetes		30;29(2):114-123. doi: 10.7570/jomes19079.		
278	The "sweet" effect: Comparative assessments of dietary sugars on cognitive performance	Ginieis R, Franz EA, Oey I, Peng M.	Physiol Behav. 2018 Feb 1;184:242-247. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.12.010. Epub 2017 Dec 7.	-	
279	Review of the nutritional benefits and risks related to intense sweeteners	Olivier B, Serge AH, Catherine A, Jacques B, Murielle B, Marie-Chantal CL, Sybil C, Jean-Philippe G, Sabine H, Esther K, Perrine N, Fabienne R, Gérard S, Irène M.	Arch Public Health. 2015 Oct 1;73:41. doi: 10.1186/s13690-015-0092-x. eCollection 2015.	-	
280	Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota	Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E.	Nature. 2014 Oct 9;514(7521):181-6. doi: 10.1038/nature13793. Epub 2014 Sep 17.	-	

表3 サッカリン関連の文献リスト

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ³
1	A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity.	Higgins, K. A., & Mattes, R. D.	The American Journal of Clinical Nutrition, 109(5), 1288–1301. https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy381	ヒト
2	Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy.	Bosetti, C., Gallus, S., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C.	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 18(8), 2235–2238. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0365	ヒト
3	Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain).	Palomar-Cros, A., Straif, K., Romaguera, D., Aragonés, N., Castaño-Vinyals, G., Martin, V., Moreno, V., Gómez-Acebo, I., Guevara, M., Aizpurua, A., Molina-Barceló, A., Jiménez-Moleón, J. J., Tardón, A., Contreras-Llanes, M., Marcos-Gragera, R., Huerta, J. M., Pérez-Gómez, B., Espinosa, A., Hernández-Segura, N., Lassale, C.	International Journal of Cancer, 153(5), 979–993. https://doi.org/10.1002/ijc.34577	ヒト
4	High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice.	Serrano, J., Smith, K. R., Crouch, A. L., Sharma, V., Yi, F., Vargova, V., LaMoia, T. E., Dupont, L. M., Serna, V., Tang, F., Gomes-Dias, L., Blakeslee, J. J., Hatzakis, E., Peterson, S. N., Anderson, M., Pratley, R. E., & Kyriazis, G. A.	Microbiome, 9(1), 11. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w	ヒト
5	Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance.	Suez, J., Cohen, Y., Valdés-Mas, R., Mor, U., Dori-Bachash, M., Federici, S., Zmora, N., Leshem, A., Heinemann, M., Linevsky, R., Zur, M., Ben-Zeev Brik, R., Bukimer, A., Eliyahu-Miller, S., Metz, A., Fischbein, R., Sharov, O., Malitsky, S., Itkin, M., Elinav, E.	Cell, 185(18), 3307–3328.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016	ヒト
6	Effect of saccharin, a non-nutritive sweeteners, on insulin and blood glucose levels in healthy young men: A crossover trial.	Bayındır Gümüş, A., Keser, A., Tunçer, E., Altuntaş Yıldız, T., & Kepenekci, B. İ.	Clinical Research and Reviews, 16(6), 102500. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102500	ヒト
7	The effect of regular consumption of four low-or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial.	Orku, S. E., Suyen, G., & Bas, M.	Nutrition, 106, 111885. https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111885	ヒト
8	Associations of diet soda and non-caloric artificial sweetener use with markers of glucose and insulin homeostasis and incident diabetes: The strong heart family study.	Jensen, P. N., Howard, B. V., Best, L. G., O'Leary, M., Devereux, R. B., Cole, S. A., MacCluer, J. W., Ali, T., Lee, E. T., Yeh, F. L., Yeh, J., Umans, J. G., & Fretts, A. M.	European Journal of Clinical Nutrition, 74(2), 322–327. https://doi.org/10.1038/s41430-019-0461-6	ヒト
9	No association between Low-calorie sweetener (LCS) use and overall cancer risk in the nationally representative database in the US: Analyses of NHANES 1988-2018 ata and 2019 public-use linked mortality files.	Fulgoni, V. L., 3rd, & Drewnowski, A.	Nutrients, 14(23), 4957. https://doi.org/10.3390/nu14234957	ヒト
10	Long-term aspartame and saccharin intakes are related to greater volumes of visceral, intermuscular, and subcutaneous adipose tissue: The CARDIA study.	Steffen, B. T., Jacobs, D. R., Yi, S. Y., Lees, S. J., Shikany, J. M., Terry, J. G., Lewis, C. E., Carr, J. J., Zhou, X., & Steffen, L. M.	International Journal of Obesity, 47(10), 939–947. https://doi.org/10.1038/s41366-023-01336-y	ヒト
11	Dietary factors are associated with coronary heart disease risk factors in college students.	Fernandes, J., Arts, J., Dimond, E., Hirshberg, S., & Lofgren, I. E.	Nutrition Research, 33(8), 647–652. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.013	ヒト
12	Consumption of non-nutritive sweeteners and nutritional status in 10–16 year old students.	Duran Agüero, S., Oñate, G., & Haro, R. P.	Archivos Argentinos de Pediatría, 112(3), 207–214. https://doi.org/10.5546/aap.2014.eng.207	ヒト
13	Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity.	Kuk, J. L., & Brown, R. E.	Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 41(7), 795–798. https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0675	ヒト
14	Associations between nonnutritive sweetener intake and metabolic syndrome in adults.	Hess, E. L., Myers, E. A., Swithers, S. E., & Hedrick, V. E.	Journal of the American College of Nutrition, 37(6), 487–493. https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1440658	ヒト
15	Sugar, non-nutritive sweetener intake and obesity risk in college students.	Tapanec, P., Reeder, N., Christensen, R., & Tolar-Peterson, T.	Journal of American College Health, 71(7), 2093–2098. https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1960844	ヒト
16	Association between consumption of sweeteners and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies	Li H, Zhang Y, He Y, Huang J, Yao J, Zhuang X.	Br J Nutr. 2024 Jan 14;131(1):63-72. doi: 10.1017/S0007114523001484. Epub 2023 Jul 10.	ヒト
17	Is there a promoting role for artificial sweeteners in the evolution of bladder	Balint IB, Erdodi BT.	Minerva Surg. 2024 Feb;79(1):92-99. doi: 10.23736/S2724-5691.23.10000-1. Epub 2023	ヒト

³ 文献のabstractから動物種等を特定できなかった場合に「-」を入力

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ³
	cancer? A meta-analysis of current literature		Nov 21.	
18	Influences of non-nutritive sweeteners on ovarian and uterine expression of T1R2 and T1R3 in peripubertal female guinea pigs	Li J, Shen T, Shi F, Fu Y.	Anim Sci J. 2020 Jan-Dec;91(1):e13348. doi: 10.1111/asj.13348. PMID: 32219957.	モルモット
19	Histopathological Effects of Sodium Saccharin Toxicity on Liver and Kidney of Rats in Duhok City-Iraq	Rizgar K. Nabi, Omar H. Azez, Sema A. Baker	DOI:10.21608/ejvs.2024.254772.1719	ラット
20	Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice.	Glendinning, J. I., Hart, S., Lee, H., Maleh, J., Ortiz, G., Ryu, Y. S., Sanchez, A., Shelling, S., & Williams, N.	American Journal of Physiology. Regulatory, (2019) Integrative and Comparative Physiology, 318(1), R70–R80. https://doi.org/10.1152/ajpre.gu.00245.2019	マウス
21	Long-term intake of saccharin decreases post-absorptive energy expenditure at rest and is associated to greater weight gain relative to sucrose in wistar rats.	Pinto, D. E., Foletto, K. C., Nunes, R. B., Lago, P. D., & Bertoluci, M. C.	1152/ajpre.gu.00245.2019"	ラット
22	Low intake of digestible carbohydrates ameliorates duodenal absorption of carbohydrates in mice with glucose metabolism disorders induced by artificial sweeteners.	Shi, Q., Cai, L., Jia, H., Zhu, X., Chen, L., & Deng, S.	Nutrition & Metabolism (London), (2017) 14, 18. https://doi.org/10.1186/12986-017-0165-7	マウス
23	Effects of daily exposure to saccharin sodium and rebaudioside A on the ovarian cycle and steroidogenesis in rats	Jiang, J., Qi, L., Wei, Q., & Shi, F.	s12986-017-0165-7"	ラット
24	Impaired intestinal Akkermansia muciniphila and aryl hydrocarbon receptor ligands contribute to nonalcoholic fatty liver disease in mice.	Shi, Z., Lei, H., Chen, G., Yuan, P., Cao, Z., Ser, H. L., Zhu, X., Wu, F., Liu, C., Dong, M., Song, Y., Guo, Y., Chen, C., Hu, K., Zhu, Y., Zeng, X. A., Zhou, J., Lu, Y., Patterson, A. D., & Zhang, L.	Journal of the Science of Food and Agriculture, (2019) 99(11), 4952–4962.	マウス
25	Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels.	Feijó, F. M., Ballard, C. R., Foletto, K. C., Batista, B. A. M., Neves, A. M., Ribeiro, M. F. M., & Bertoluci, M. C.	doi.org/10.1002/jsfa.9727	ラット
26	Sweetening yoghurt with glucose, but not with saccharin, promotes weight gain and increased fat pad mass in rats.	Boakes, R. A., Kendig, M. D., Martire, S. I., & Rooney, K. B.	Reproductive Toxicology, (2018). 76, 35–45. https://doi.org/10.1016/j.repro.tox.2017.12.006	ラット
27	Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats.	Foletto, K. C., Melo Batista, B. A., Neves, A. M., de Matos, F. F., Ballard, C. R., Marques Ribeiro, M. F., & Bertoluci, M. C.	mSystems, 6(1),(2021) e00985. https://doi.org/10.1128/mSystems.00985-20	ラット
28	Long-Term saccharin consumption and increased risk of obesity, diabetes, hepatic dysfunction, and renal impairment in rats.	Azeez, O. H., Alkass, S. Y., & Persike, D. S.	Appetite, 60(1), (2013) 203–207. https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.10.009	ラット
29	Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions.	Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K.	Appetite, (2016) 105, 114–128. https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.05.011	マウス
30	Potential exacerbation of polycystic ovary syndrome by saccharin sodium Via taste receptors in a letrozole rat model	Magdy N, Abdelkader NF, Zaki HF, Kamel AS.	Appetite, (2016) 96, 604–610. https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.11.003	ラット
31	Associations of saccharin intake with all-cause, cardiovascular and cancer mortality risk in USA adults	Gao Y, Yin L, Zhang Y, Li X, Liu L.	Medicina (Kaunas, Lithuania), (2019) 55(10), 681. https://doi.org/10.3390/medicina55100681	ヒト
32	Exploring the Impact of Saccharin on Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Comprehensive Study in Patients and Mice	Künzel SE, Pompös IM, Flesch LTM, Frentzel DP, Knecht VA, Winkler S, Skosyrski S, Rübsam A, Dreher F, Kociok N, Schütte M, Dubrac A, Lange B, Yaspo ML, Lehrach H, Strauß O, Joussem AM, Zeitz O.	Food and Chemical Toxicology, (2017) 107(Pt B), 530–539. https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045	ヒト
33	Metabolomics signatures of sweetened beverages and added sugar are related to anthropometric measures of adiposity in young individuals: results from a cohort study	Muli S, Schnermann ME, Merdas M, Rattner J, Achaintre D, Perrar I, Goerdten J, Alexy U, Scalbert A, Schmid M, Floegel A, Keski-Rahkonen P, Oluwagbemigun K, Nöthlings U.	Food Chem Toxicol. 2024 Sep;191:114874.doi:10.1016/j.fct.2024.114874. Epub 2024 Jul 19.	ヒト
34	Non-nutritive Sweeteners: Weight Loss or Weight Gain?	Khalil, S; Haikal, Y; Aoun, A	Br J Nutr. 2024 Nov 4;1-9. doi: 10.1017/S0007114524002034.	ヒト
35	Impact of artificial sweeteners and rare sugars on the gut microbiome	Lee, CY; So, YS; Yoo, SH; Lee, BH; Seo, DH	Invest Ophthalmol Vis Sci. 2024 Apr 1;65(4):5. doi: 10.1167/iovs.65.4.5.	ヒト
36	From the Human Blood Metabolome to an Interventional Murine CNV Model: Unveiling Saccharin's Protective Effect on Neovascular AMD	Steffen Emil Künzel; Inga-Marie Pompös; Leonie T.M. Flesch; Dominik P. Frentzel; Vitus A. Knecht; Sergej Skosyrski; Anne Rübsam; Felix Dreher; Norbert Kociok; Alexandre Dubrac; Bodo Lange; Marie-Laure Yaspo; Hans Lehrach; Olaf Strauss; Antonia M. Joussem; Oliver Zeitz	Am J Clin Nutr. 2024 Oct;120(4):879-890. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.07.021. Epub 2024 Jul 24.	ヒト マウス
37	Exploring the Long-Term Effect of Artificial Sweeteners on Metabolic Health	M M, Vellapandian C.	"Endocr Metab Immune Disord Drug Targets	-

表4 ソルビン酸関連の文献リスト

通し番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種等 ⁴	備考 ⁵
1	Effects of potassium sorbate on systemic inflammation and gut microbiota in normal mice: A comparison of continuous intake and washout period	Xiao N, Ruan S, Mo Q, Zhao M, Liu T, Feng F.	Food Chem Toxicol. 2024 Feb;184:114443. doi: 10.1016/j.fct.2024.114443. Epub 2024 Jan 9.	マウス	
2	Assessment of hepato-renal damage and genotoxicity induced by long-term exposure to five permitted food additives in rats	Abo-El-Sooud K, Hashem MM, Badr YA, Eleiwa MME, Gab-Allaha AQ, Abd-Elhakim YM, Bahy-El-Dien A.	Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Sep;25(26):26341-26350. doi: 10.1007/s11356-018-2665-z.	ラット	被験物質：ソルビン酸カリウム
3	Involvement of tumor necrosis factor- α , interferon gamma- γ , and interleukins 1 β , 6, and 10 in immunosuppression due to long-term exposure to five common food preservatives in rats	Abd-Elhakim YM, Hashem MMM, Abo-El-Sooud K, Ali HA, Anwar A, El-Metwally AE, Mahmoud EA, Moustafa GG.	Gene. 2020 Jun 5;742:144590. doi: 10.1016/j.gene.2020.144590. Epub 2020 Mar 13.	ラット	被験物質：ソルビン酸カリウム
4	Toll-like receptors and nuclear factor kappa B signaling pathway involvement in hepatorenal oxidative damage induced by some food preservatives in rats	Abd-Elhakim YM, Behairy A, Hashem MMM, Abo-El-Sooud K, El-Metwally AE, Hassan BA, Ali HA.	Sci Rep. 2023 Apr 12;13(1):5938. doi: 10.1038/s41598-023-32887-9.	ラット	被験物質：ソルビン酸カリウム
5	Does potassium sorbate induce genotoxic or mutagenic effects in lymphocytes?	Mamur S, Yuzbasioglu D, Unal F and Yilmaz S,	Toxicology In Vitro, 24, 790–794. (2010) doi: 10.1016/j.tiv.2009.12.021. Epub 2009 Dec 29.	in vitro	被験物質：ソルビン酸カリウム
6	Molecular docking study of frequently used food additives for selected targets depending on the chromosomal abnormalities they cause	Okus F, Yuzbasioglu D, Unal F.	Toxicology. 2024 Feb;502:153716. doi: 10.1016/j.tox.2023.153716. Epub 2023 Dec 29.	in vitro	被験物質：ソルビン酸カリウム
7	Genotoxicity of food preservative sodium sorbate in human lymphocytes in vitro	Mamur S, Yüzbaşıoğlu D, Unal F, Aksoy H.	Cytotechnology. 2012 Oct;64(5):553-62. doi: 10.1007/s10616-012-9434-5. Epub 2012 Feb 29.	in vitro	被験物質：ソルビン酸ナトリウム
8	Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate	Piper JD, Piper PW.	Compr Rev Food Sci Food Saf. 2017 Sep;16(5):868-880. doi: 10.1111/1541-4337.12284. Epub 2017 Jul 14.	-	被験物質：ソルビン酸
9	Integrated approaches to testing and assessment as a tool for the hazard assessment and risk characterization of cosmetic preservatives	Canavez ADPM, de Oliveira Prado Corrêa G, Isaac VLB, Schuck DC, Lorencini M.	J Appl Toxicol. 2021 Oct;41(10):1687-1699. doi: 10.1002/jat.4156. Epub 2021 Feb 24.	-	被験物質：ソルビン酸カリウム
10	The concentrations and health risks of potassium sorbate and sodium benzoate in some Iranian food products: A Monte Carlo simulation	Afsharian, Z; Mohammadpour, A; Esfandiari, F; Jelyani, AZ; Kardani, F; Raee, MJ; Hemmati, F; Rashedinia, M; Khaneghah, AM	Journal of Food Composition and Analysis Volume 135, November 2024, 106640 10.1016/j.jfca.2024.106640	ヒト	被験物質：ソルビン酸カリウム
11	Exposure assessment of food preservatives (sulphites, benzoic and sorbic acid) in Austria	Mischek D, Krapfenbauer-Cermak C.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2012;29(3):371-82. doi: 10.1080/19440049.2011.643415. Epub 2012 Jan 23.	ヒト	
12	Levels of preservatives (sulfite, sorbate and benzoate) in New Zealand foods and estimated dietary exposure	Cressey P, Jones S.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2009 May;26(5):604-13. doi: 10.1080/02652030802669188.	ヒト	
13	Estimated intake of benzoic and sorbic acids in Denmark	Leth T, Christensen T, Larsen IK.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2010 Jun;27(6):783-92. doi: 10.1080/19440041003598606.	ヒト	
14	Food preservative sorbic acid deregulates hepatic fatty acid metabolism	Chen CH, Ho SN, Hu PA, Kou YR, Lee TS.	J Food Drug Anal. 2020 Jun 15;28(2):206-216. doi: 10.38212/2224-6614.1055.	マウス	被験物質：ソルビン酸
15	Comparative biocompatibility and antimicrobial studies of sorbic acid derivatives	Nemes D, Kovács R, Nagy F, Tóth Z, Herczegh P, Borbás A, Kelemen V, Pfliegler WP, Rebenku I, Hajdu PB, Fehér P, Ujhelyi Z, Fenyvesi F, Váradi J, Vecsernyés M, Bácskay I.	Eur J Pharm Sci. 2020 Feb 15;143:105162. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105162. Epub 2019 Nov 20.	in vitro/vivo	被験物質：ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、イソプロピルソルビン酸、エチルソルビン酸
16	Toxicity Evaluation of Potassium Sorbate In Vivo with Drosophila Melanogaster	Zhang X, Zhang Q, Song X, Yang W, Cheng A, Zhang J, Dong W.	Insects. 2024 Sep 14;15(9):703. doi: 10.3390/insects15090703.	ショウジョウバエ	
17	In vivo GENOTOXICITY ASSESSMENT OF SOME FOOD PRESERVATIVES IN Drosophila melanogaster WITH THE COMET ASSAY	Sahin, N; Pirinç, B; Türkoglu, S	February 2015 Fresenius environmental bulletin 24(6A)	ショウジョウバエ	被験物質：ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム
18	Distinct Gut Microbiota Signatures in Mice Treated with Commonly Used Food Preservatives	Nagpal, R; Indugu, N; Singh, P	Microorganisms. 2021 Nov 7;9(11):2311. doi: 10.3390/microorganisms9112311	マウス	

⁴ 文献のabstractから動物種等を特定できなかった場合に「-」を入力

⁵ 文献のabstractから被験物質を特定できた場合に被験物質名を入力

通し 番号	タイトル	著者	書誌情報	動物種 等 ⁴	備考 ⁵
19	Sorbic acid improves growth performance and regulates insulin-like growth factor system gene expression in swine	Luo ZF, Fang XL, Shu G, Wang SB, Zhu XT, Gao P, Chen LL, Chen CY, Xi QY, Zhang YL, Jiang QY.	J Anim Sci. 2011 Aug;89(8):2356-64. doi: 10.2527/jas.2010-3677. Epub 2011 Mar 18.	ブタ	
20	Effect of diet composition and mixture of selected food additives on the erythrocytic system and iron metabolism in peripheral blood of male rats	Sadowska J, Kuchlewska M.	Acta Sci Pol Technol Aliment. 2011 Oct-Dec;10(4):497-506.	ラット	
21	食品成分で引き起こされる翻訳後修飾	則次 恒夫, 鈴木 健裕, 熊谷 嘉人, 堂前 直, 伊藤 昭博	第51回日本毒性学会学術年会 セッションID: S28-4 https://doi.org/10.14869/toxpt.51.1.0_S28-4	<i>in vitro</i>	
22	環境化学物質によるヒストン修飾を介した遺伝子発現調節	伊藤 昭博	第50回日本毒性学会学術年会 セッションID: S8-2 https://doi.org/10.14869/toxpt.50.1.0_S8-2	<i>in vitro</i>	
23	Low-concentration Sorbic Acid Promotes the Induction of Escherichia coli into a Viable but Nonculturable State	HARUNA OGANE, TAKA-AKI SATO, CHIKA SHINOKAWA, JUN SAWAI	Biocontrol Science 2019年 24 巻 1 号 67-71 https://doi.org/10.4265/bio.24.67	<i>in vitro</i>	
24	Inhibition effect of food preservatives on endoproteinases	Esimbekova EN, Asanova AA, Deeva AA, Kratasyuk VA.	Food Chem. 2017 Nov 15;235:294-297. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.05.059	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸、ソルビン酸カリウム
25	Common food antimicrobials: effects on cellular inflammation and oxidative damage and their estimated occurrence in Singapore	Loong C, Tsen SY, Ho XL, Raman MFB, Loke WM.	Asia Pac J Clin Nutr. 2018;27(1):113-120. doi: 10.6133/apjcn.032017.24.	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸
26	Antiamyloidogenic Effects of Ellagic Acid on Human Serum Albumin Fibril Formation Induced by Potassium Sorbate and Glucose	Taghavi F, Habibi-Rezaei M, Bohlooli M, Farhadi M, Goodarzi M, Movaghati S, Maghami P, Taghibiglou C, Amanlou M, Haertlé T, Moosavi-Movahedi AA.	J Mol Recognit. 2016 Dec;29(12):611-618. doi: 10.1002/jmr.2560. Epub 2016 Aug 12.	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸カリウム
27	Binding interaction of sodium benzoate, potassium sorbate and sodium dihydrogen citrate with BSA as food preservatives: in Vitro analysis and computational studies	Emami L, Khodarahimi E, Mardaneh P, Khoshnoud MJ, Rashedinia M.	Sci Rep. 2024 Nov 25;14(1):29237. doi: 10.1038/s41598-024-80642-5.	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸カリウム
28	Food additives: Sodium benzoate, potassium sorbate, azorubine, and tartrazine modify the expression of NFκB, GADD45α, and MAPK8 genes	Raposa B, Pónusz R, Gerencsér G, Budán F, Gyöngyi Z, Tibold A, Hegyi D, Kiss I, Koller A, Varjas T.	Physiol Int. 2016 Sep;103(3):334-343. doi: 10.1556/2060.103.2016.3.6.	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸カリウム
29	Comparative toxic effects of butylparaben sodium, sodium diacetate and potassium sorbate to Dunaliella tertiolecta and HL7702 cells	Chen HH, Xu XL, Shang Y, Jiang JG.	Food Funct. 2017 Dec 13;8(12):4478-4486. doi: 10.1039/c7fo01102d.	<i>in vitro</i>	
30	Assessment of sodium benzoate and potassium sorbate preservatives in some products in Kashan, Iran with estimation of human health risk	Chaleshtori FS, Arian A, Chaleshtori RS.	Food Chem Toxicol. 2018 Oct;120:634-638. doi: 10.1016/j.fct.2018.08.010. Epub 2018 Aug 9.	<i>in vitro</i>	
31	The impact of antimicrobial food additives and sweeteners on the growth and metabolite production of gut bacteria	de Souza Lopes A, Elisabete Costa Antunes A, Idelça Aires Machado K, Sartoratto A, Cristina Teixeira Duarte M.	Folia Microbiol (Praha). 2023 Oct;68(5):813-821. doi: 10.1007/s12223-023-01076-6. Epub 2023 Jul 22.	<i>in vitro</i>	
32	Human gut microbes are susceptible to antimicrobial food additives in vitro	Hrncirova L, Hudcovic T, Sukova E, Machova V, Trckova E, Krejsek J, Hrnecir T.	Folia Microbiol (Praha). 2019 Jul;64(4):497-508. doi: 10.1007/s12223-018-00674-z. Epub 2019 Jan 17.	<i>in vitro</i>	
33	Comparative assessment of sorbic and benzoic acid via express biotest	Artem V. Samoylov, Natal'ya M. Suraeva, Mariya V. Zaytseva, Vera P. Rakhkova	Foods and raw materials 8(1):125-133, 2020 DOI:10.21603/2308-4057-2020-1-125-133	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸
34	Nitrate, Sorbate and Benzoate A Justification for the Conflicting Results of Epidemiological Studies of Cancer in Nutrition	Shariat, M; Matin, S; Ghanei, M; Kalani, N	Journal of Fundamental and Applied Science Vol. 8, pp 2473-2485 (2016) 10.4314/jfas.v8i3s.357	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸カリウム
35	Biophysical investigation of interactions between sorbic acid and human serum albumin through spectroscopic and computational approaches	Raza, M; Jiang, Y; Ahmad, B; Rahman, AU; Raza, S; Khan, A; Tahir, K; Hassan, S; Khan, S; Yuan, QP	May 2021 New Journal of Chemistry 45(17) 10.1039/d0nj06276f	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸
36	Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents	Dehghan, P; Mohammadi, A; Mohammadzadeh-Aghdash, H; Dolatabadi, JEN	Trends in Food Science & Technology Volume 80, October 2018, Pages 123-130 10.1016/j.tifs.2018.07.012	<i>in vitro</i>	被験物質：ソルビン酸カリウム
37	Evaluation of some artificial food preservatives and natural plant extracts as antimicrobial agents for safety	Shi, JR; Xu, JH; Liu, X; Goda, AA; Salem, SH; Deabes, MM; Ibrahim, MIM; Naguib, K; Mohamed, SR	Discover Food Published: 06 September 2024 Volume 4, article number 89, (2024) 10.1007/s44187-024-00162-z	Review	被験物質：ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸ナトリウム
38	Immunoregulatory impact of food antioxidants	Gostner J, Ciardi C, Becker K, Fuchs D, Sucher R.	Curr Pharm Des. 2014;20(6):840-9. doi:10.2174/13816128113199990047.	Review	
39	Simultaneous Determination of Sodium Benzoate, Potassium Sorbate and Natamycin Content in Iranian Yoghurt Drink (Doogh) and the Associated Risk of Their Intake through Doogh Consumption	Esfandiari Z, Badiey M, Mahmoodian P, Sarhangpour R, Yazdani E, Mirlohi M.	Iran J Public Health. 2013 Aug;42(8):915-20.	-	

整理した情報のうち、海外リスク評価機関等の評価において重視されている等であり査読有識者の意見を求めることが望ましいものとして、査読対象文献6件を選定した。これらについて全文翻訳を行った（添付資料-2）。

【査読対象文献】

（スクラロース関連）

- Soffritti et al. (2016) Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int J Occup Environ Health*. 22(1):7-17.
- Schiffman et al. (2023) Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 18;26(6):307-341.

（サッカリン関連）

- Uwagawa et al. (1994) Lack of induction of epithelial cell proliferation by sodium saccharin and sodium L-ascorbate in the urinary bladder of NCI-black-Reiter (NBR) male rat *Toxicology and Applied Pharmacology*,(1994) 127(2), 182–186

（ソルビン酸関連）

- Cordts (2004a) Two-generation reproduction toxicity study of sorbic acid following oral administration to the rats of the F0- and F1-generation. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. Unpublished study report submitted by Nutrinova on 29 June 2010. (非公表データ*)
 - * 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査読対象とした。
ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Toxicity to reproduction. 002 Key Experimental result
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2/?documentUUID=b2b3aece-2d18-438a-8683-d2b53a9b0199>
- Cordts (2004b) Prenatal developmental toxicity study in rabbits with sorbic acid by oral administration. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. submitted by Nutrinova on 29 June 2010. (非公表データ*)
 - * 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査読対象とした。
ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Developmental toxicity / teratogenicity
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/3>
- Celanese Europe B.V. (2018) Sorbic acid: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study in the CD Rat by Dietary Administration. Unpublished study report submitted to EFSA by EC on 23 October 2018. (非公表データ*)
 - * 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査

読対象とした。

ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Toxicity to reproduction. 001 Key Experimental result (Opt-out)
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2>

(3) 品目概要の作成

(1) 及び (2) により収集した情報をもとに、品目概要を作成した。
次頁以降に、各品目の品目概要を掲載した。

品目概要 (スクラロース)

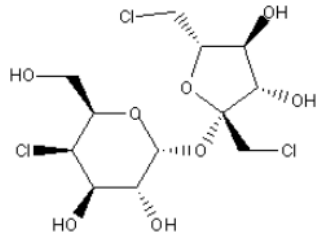
名称：スクラロース Sucralose

化学名：1,6-Dichloro-1,6-dideoxy-β-D-fructofuranosyl-4-chloro-4-deoxy-α-D-galactopyranoside [56038-13-2]

分子式：C₁₂H₁₉Cl₃O₈

分子量：397.63

構造式：



含量：食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を無水物換算したものは、スクラロース (C₁₂H₁₉Cl₃O₈) 98.0~102.0% を含む。

性状：本品は、白～淡灰色の結晶性の粉末であり、においはなく、味は甘い。

物理化学的特性：

溶解度：水、メタノール、エタノールに可溶。酢酸エチルにわずかに溶ける。

融点：130℃

安定性：スクラロースは他の二糖類と比べて極めて安定であり、ほとんど分解しない。

用途：甘味料

使用基準：

スクラロースの使用量は、生菓子及び菓子にあってはその1kgにつき1.8g以下（チューインガムにあってはその1kgにつき2.6g以下）、ジャムにあってはその1kgにつき1.0g以下、清酒、合成清酒、果実酒、雑酒、清涼飲料水、乳飲料及び乳酸菌飲料（希釈して飲用に供する飲料水にあっては希釈後の飲料水）にあってはその1kgにつき0.40g以下、砂糖代替食品（コーヒー、紅茶等に直接加え、砂糖に代替する食品として用いられるものをいう。）にあってはその1kgにつき12g以下、その他の食品にあってはその1kgにつき0.58g以下でなければならない。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

指定経緯：1999年7月30日

食品添加物に指定された（厚生省令第75号）

海外リスク評価結果：

(1) JECFA

- ・ スクラロースは、1989年の第33回JECFA会議で初めて評価され、1年間のイヌの試験から得られた無影響量750 mg/kg体重/日と安全係数200に基づき、暫定ADI 0 - 3.5 mg/kg体重/日が設定された。JECFAは、長期経口投与後のヒトにおける吸収と代謝に関する追加データ、インスリン依存性及び成人発症型糖尿病の患者にスクラロースが悪影響を及ぼさないことを示す研究、生体蓄積性がないことを示すための妊娠動物及び胎児からのスクラロースの排泄に関する研究、及び 6-クロロフルクトース (1,6-DCF: 代謝における潜在的な中間体) に関する短期試験を要求した (JECFA, 1989)。
- ・ その後、スクラロースに関するさらなる研究が提出され、1991年の第37回会議で評価された。その結果、ラットの長期試験（子宮内ばく露を含む）の無影響量1500 mg/kg体重/日と安全係数100に基づき、ADI 0-15 mg/kg体重/を設定した。当該について、スクラロースを投与されたすべての群（150、500、1500 mg/kg体重/日）で体重増加抑制がみられたが、すべての投与群で摂餌量も減少したことを指摘し、体重増加抑制は摂餌量の減少によるものであり、これは餌中の高濃度のスクラロースの忌避作用によるものであると結論付けた。JECFAは、糖尿病患者に関する研究が進行中であること、さらに、脾臓と胸腺の重量変化とリンパ球数の変化の重要性を評価するための追加の免疫毒性試験が望ましく、評価時点ではこれらの所見とスクラロースへの高レベルのばく露との因果関係を排除することはできないとした (JECFA, 1991)。

(2) EFSA

- ・ 食品科学委員会 (SCF) では、1989年に公表した評価において、スクラロース投与に関連した体重、臓器重量、血液学的パラメータに対する影響の一部が未解決であり、スクラロースは毒性学的に許容できないと判断した。実験動物で観察された影響が、混餌投与した場合にスクラロースの忌避作用によって引き起こされる二次的なものなのか、スクラロース自体の直接的な毒性作用によるものなのかは不明であるとし、免疫系（胸腺、脾臓、白血球数の変化）に関連する潜在的に有害な所見の関連性について特に懸念があったとした。また、スクラロースの加水分解生成物の1つである1,6-DCFの弱い変異原性についても言及した。一方、スクラロースは重大な標的臓器毒性を示さず、当該物質自体に発がん性や遺伝毒性の可能性はないとし、未解決の疑問を解決するために必要と考えられる更なる作業の概要を示した (SCF, 1989)。
- ・ SCFが2001年に公表した評価では、1994年から2000年の間にSCFに提出されたさらなる試験について検討し、免疫機能に関する未解決の問題と、スクラロースの混餌による味の変化がラットの体重増加抑制に与える影響、摂餌量と摂餌効率の変化、ヒト及び実験動物におけるトキシコキネティクス、加水分解生成物の1つである1,6-DCFの変異原性、及び健康なヒトボランティアと糖尿病のボランティアにお

るグルコース恒常性に関する他の研究についても検討した。さらに、以前の催奇形性試験を再検討し、新たなウサギ催奇形性試験を実施、スクラロースの安定性、代謝、及び反復投与が腸内細菌叢の活動を変化させるかどうかの検討を行った。正常な被験者とインスリン依存性及び非インスリン依存性糖尿病の被験者の両方におけるグルコース恒常性に関する研究では、糖尿病患者のグルコース恒常性にわずかな影響が出る可能性を完全に排除することはできないものの、そのような影響が起こったとしても、臨床的な重要性は低いと結論付けた。スクラロースとその加水分解生成物の両方について、変異原性、発がん性、発達毒性または生殖毒性に関する懸念がないことを示す十分な証拠があるとした。一方、体重増加抑制は、餌の味が変化したために摂餌量が減ったことによる二次的なものではなく、直接的なスクラロースの毒性に起因するものであるとし、ADI設定根拠として体重増加抑制に対する無影響量 1500 mg/kg体重/日に安全係数100を適用し、ADI 0~15 mg/kg体重/日を設定した (SCF, 2001)。

- ・ 2016年、EFSAの食品添加物及び食品に添加される栄養源に関する委員会 (ANS) において、1~3歳の幼児向けの特別医療目的の食事への添加についての適用拡大の安全性に関する科学的意見が公表された。SCFによるADI設定における毒性評価は有効であり、再検討する必要はないと判断されている (EFSA, 2016)。
- ・ 2017年、ラマツィーニ研究所 (Ramazzini Institute) が実施したマウスの発がん性試験結果 (Soffritti et al., 2016) に関する意見書が公表され、入手可能なデータは、スクラロースが雄マウスに造血器腫瘍を誘発するという著者の結論を支持しないと結論付けている (EFSA, 2017)。

安全性に係る知見の概要：

(1) 体内動態

- ・スクラロースは、酸性溶液でゆっくりと加水分解され、構成単糖類である4-クロロガラクトース (4-CG) と1,6-ジクロロフルクトース (1,6-DCF) を生じる (JECFA, 1989)。スクラロースの代謝は限られており、一般的には経口投与全体で5%未満である。尿と糞便の両方で2つの代謝物が確認され、このうち1つは、グルクロン酸抱合体であることが確認されている (JECFA, 1989)。

(2) 毒性

各種試験について、以下に、食品添加物公定書解説書 (第9版) (2019) に記載された情報を中心に概要を示す。

ア. 急性毒性

- ・スクラロースのマウス、ラットを用いた急性経口投与試験の結果、経口LD₅₀はマウス (雌雄不明) で >16000 mg/kg体重、ラット (雌) で >10000 mg/kg体重であった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

イ. 反復投与毒性

- ・ラット及びマウスで30000 ppm投与群に成長率の抑制がみられた。ラットについては、スクラロースを含む餌に対する忌避によることが明らかにされているが、マウスではその機序は不明である (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・SCF (2000) に記載されたラット28日間経口免疫毒性試験 (米国国家毒性プログラム (NTP) ガイドライン準拠) (TNO Nutrition and Food Research (1994)) の結果、試験の最高用量 (3000 mg/kg体重/日) において免疫毒性学的影響はみられなかった (SCF, 2000)。
- ・SCF (2000) に記載されたラットを用いた26週間混餌投与試験 (Pharmacology Ltd, 1993)において、スクラロース1%または3%を混餌投与した結果、1%餌投与群での体重減少は摂餌量の減少のみに起因するものであるが、3%餌投与群での体重減少の一部は、消化されない高濃度のスクラロースに対する生理学的反応による影響であるとされている (SCF, 2000)。

ウ. 生殖発生毒性

- ・スクラロースは、ラット (妊娠6日から15日まで、500、1000、2000 mg/kg体重/日の強制経口投与) においても、ウサギ (妊娠6日から19日まで、175、350、700 mg/kg体重/日の強制経口投与) においても、胎児毒性や催奇形性を示さなかった。ウサギの母体については、重篤な胃腸障害を伴う死亡例が最高投与群で認められたが、ウサギは、浸透圧を変化させる物質の大量投与に対して大腸が過敏に反応するので、このために生じた非特異的な現象である。スクラロースを0、3000、10000、30000 ppm混餌投与したラットの2世代試験でも、処置による何らの毒性所見を認めなかった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・SCFに新たに提出されたウサギの発生毒性試験 (妊娠6日から19日まで、最高用量1000 mg/kg体重/日の強制経口投与) においても、最高用量で数匹の動物に母体の胃腸障害が認められたが、胎児毒性や催奇形性を示さなかった。SCF (2000) では、当該試験結果も踏まえ、ウサギの消化管で観察された影響は、高用量の消化されにくい物質に対してウサギの感受性が高く、腸に局所浸透圧効果を及ぼすことによる可能性が高いと結論付けている (SCF,

2000)。

エ. 遺伝毒性

- ・細菌を用いた復帰変異試験 (最高用量10000 µg/plate⁶) : 陰性 (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験 (最高用量200 µg/mL¹) : 陰性(食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・マウスを用いた骨髄小核試験 (最高用量5000 mg/kg) : 陰性(食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・細菌を用いたDNA修復試験 (最高用量10000 µg/plate¹) : 陰性(食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・マウスリンフォーマTK試験 (最高用量10000 µg/plate) : 弱い陽性 (この陽性反応は極めて高い細胞毒性下で出現する非特異的な反応とされている) (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ラットを用いた骨髄染色体異常試験 (最高用量2000 mg/kg x 5) : 陰性(食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・マウスを用いたコメット試験 (最高用量2000 mg/kg) : 胃、大腸、肺で陽性 (最高用量2000 mg/kgのみ) (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

オ. 発がん性

- ・30000 ppmまでのスクラロースをマウス及びラットに2年間、イヌに1年間混餌投与したが、腫瘍発生頻度の増加はみられなかった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ラット及びマウスを用いた104週間の発がん性試験 (GLP、テストガイドライン準拠) の結果、非常に高用量のスクラロース (30000 mg/kg餌) においても発がん性を誘発するという証拠は得られなかった (SCF, 2000)。
- ・ラマツィーニ研究所で実施された雄スイスマウスを用いた発がん性試験で、造血腫瘍を誘発したと報告された (Soffritti et al., 2016)。当該試験結果について、EFSA (2017) では、(i) 動物の妊娠から自然死までのばく露を考慮した試験設計は、背景病理の増加により、適切な同時対照群と最近の背景データの両方がない場合に特に誤分類の可能性があり、データ解釈が困難であること、(ii) スクラロースへのばく露とリンパ腫及び白血病の発生率(複合) との間に用量反応関係がないこと、(iii) 作用機序が欠如しており、スクラロースの摂取と腫瘍の発生との因果関係の解析でBradford-Hillの考慮事項をすべて満たしていないこと、及び雄マウスのみの影響であること、(iv) スクラロースに関する包括的なデータベースが利用可能であり、ラット及びマウスでの適切な研究で発がん性の影響は報告されていないことを指摘している。さらに、*in vivo*での遺伝毒性に関する信頼できる証拠はないことから、入手可能なデータは、著者らの結論を裏付けるものではないとしている (EFSA, 2017)。
- ・ラマツィーニ研究所の発がん性試験結果 (Soffritti et al., 2016) について、試験はプロトコル、結果ともに通常では行われぬ方法がとられており、不明な点もみられることから、評価に用いる適切性に問題があると考えられる (詳細は査読有識者コメント (添付資料-3) を参照)。

⁶ 食品添加物公定書解説書 (第9版) (2019) 上はmg/plateと記載されているが、JECFA (1989) の記載に基づき単位を修正して記載した。

カ. ヒトの知見

- ・ 77人のヒトに3週間、スクラロースを投与したが、何らの病理学的所見を認めなかった（3週目までは125 mg/日、4～7週目は250 mg/日、8週日以降500 mg/日を2回に分けて、それぞれ50 mLの水溶液として投与。男性47人、最大濃度4.8～8.0 mg/kg体重/日、女性30人、最大濃度6.4～10.1 mg/kg体重/日）。また、インスリンの分泌、ショ糖の吸収、ショ糖に対するインスリン応答性にもスクラロース投与による影響は見られなかった（食品添加物公定書解説書（第9版），2019）。
- ・ SCF（2000）には、健康なヒトと糖尿病患者のボランティアでのグルコース恒常性に関する臨床試験結果が掲載されている。2型糖尿病のボランティアを対象とした研究では、プラセボを投与された被験者と比較して、6か月間毎日667 mgのスクラロースを投与された被験者では、長期の血糖恒常性の指標であるグリコシル化ヘモグロビンの血中濃度がベースラインを超えて一貫して上昇した。より短い期間の13週間でより多くの糖尿病被験者を対象にした後続の研究では、グリコシル化ヘモグロビンに対する影響はみられなかった。これらの試験で毎日投与されたスクラロースの量は、糖尿病患者等の大量摂取者が消費する量よりも多かったことを踏まえ、SCFでは、グルコース恒常性への影響について、临床上重要ではないと結論している（SCF, 2000）。

【加水分解生成物の知見】

(1) 体内動態

- ・ 加水分解生成物である4-クロロ-4-デオキシガラクトース（4-CG）と1,6-ジクロロ-1,6-ジデオキシフルクトース（1,6-DCF）をラットに経口投与すると、いずれも容易に吸収される。4-CGは尿中にほとんど変化せずに排泄され、DCFは対応するアルコールと6-クロロフルクトース-1-グルタチオンに変換され、無機塩化物が遊離する。1,6-DCFの潜在的な代謝中間体は6-クロロフルクトースである。

(2) 毒性

ア. 急性毒性

- ・ スクラロースの加水分解生成物（1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物：TGS-HP）について、マウス、ラットを用いた急性経口投与試験の結果、経口LD50はマウス（雌雄）で3499 mg/kg体重、ラット（雌雄）で1629 mg/kg体重であった（JECFA, 1989）。

イ. 反復投与毒性

- ・ TGS-HP（1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物）について、ラットを用いた13週間反復投与毒性試験（交配前10週間及び子宮内、授乳を介したばく露を含む）の結果、200 ppm以上で肝臓重量の増加、600 ppm以上の雌雄で腎臓重量の増加、雌でASTの変動、2000 ppmの雌雄で摂餌量減少、体重増加抑制、ALTの変動、雄でASTの変動、ALP及グルコースレベルの変動、雌で摂餌効率の減少、ASTの変動がみられた（JECFA, 1989）。
- ・ TGS-HP（1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物）について、イヌでの26週間混餌試験（0、10、50、250 mg/kg体重/日）において、250 mg/kg体重/日投与群の雄で胸腺重量のわずかな減少がみられた以外に変化はみられず、JECFA（1989）では有害影響は認められなかったとしている（JECFA, 1989）。

ウ. 生殖発生毒性

- ・ TGS-HP (1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物) について、ラット2世代生殖毒性試験において0、3,000、10,000、30,000 ppmを混餌投与した結果、成熟期の雌雄ラットで用量依存的な体重増加抑制、離乳前の出生児の体重増加抑制がみられたが、発情周期、交配能力、繁殖力、妊娠期間、妊娠指数は投与による影響はみられなかった (JECFA, 1989)。
- ・ 妊娠ラット (妊娠6日から15日) にTGS-HP (1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物) を0、30、90、270 mg/kg体重/dayの用量で強制経口投与した発生毒性試験において、母体毒性 (床敷の汚れ、摂餌量減少、体重増加抑制、胎盤及び胎児重量の低下) が生じる用量で出生児への影響 (第14肋骨の発生率がわずかな増加) がみられた。母体毒性及び発生毒性の無影響レベルは、90 mg/kg体重/dayであった (JECFA, 1989)。

エ. 遺伝毒性

1,6-DCF :

- ・ Ames試験で陰性及び陽性 (TA1535のみ)、マウスリンフォーマ試験で陰性及び陽性、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陰性、マウス骨髄小核試験 (*in vivo*) で陰性、マウス優性致死試験で陰性 (JECFA, 1989)

4-CG :

- ・ Ames試験及びマウスリンフォーマ試験で陰性、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で陰性、ラット骨髄小核試験で陰性 (JECFA, 1989)

TGS-HP (1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物) :

- ・ Ames試験で陰性及び陽性 (TA1535のみ) (JECFA, 1989)

オ. 発がん性

- ・ ラットでの発がん性試験において、TGS-HP (1,6-DCF及び4-CGの等モル混合物) を混餌投与 (0、200、600、2,000 ppm) した結果、最高用量群では、雌雄ともに体重が減少し、雌の食物摂取量も減少した。最高用量群の動物では、肝臓の明細胞巣、局所性肺炎、腸間膜リンパ節の合胞体マクロファージの色素沈着の発生率がみられたが、腫瘍発生率の増加は認められなかった (JECFA, 1989)。

【スクラロース 6-アセテートの知見】

- ・ スクラロース 6-アセテートについて、毒性評価に関連する文献はSchiffman et al. (2023) のみであった。
- ・ Schiffman et al. (2023) において、スクラロース中に残留する可能性と遺伝毒性があることが指摘された (Schiffman et al. (2023))。
- ・ 当該論文では8つの*in vitro* (*in silico*を含む) 試験が実施されている。遺伝毒性関連の4試験において、著者等は、*in vitro*のMultiFlow試験及び小核試験、ならびにLeadscopeによる*in silico*評価において陽性と判断した一方、Ames試験は陰性と判断している。
- ・ 遺伝毒性以外では、*in vitro*において経上皮電気抵抗・透過性試験、遺伝子発現試験、肝ミクロソーム安定性試験及びCYP450阻害試験の4試験が実施され、生体内におけるスクラロース-6-アセテートの影響が示唆されている。
- ・ これらの試験項目における反応も高濃度における*in vitro*での知見であり、生体内におけるスクラロース-6-アセテートの影響を直接的に示唆するものではないと考えられる (査読有識者コメント (添付資料-3) 参照)。

摂取量推計：

- ・消費者庁では、毎年度、食品添加物を選びマーケットバスケット方式による摂取量推計調査を実施している。最近約10年では、スクラロースについては以下の結果が公表されている。

<成人（20歳以上） 1人あたりの推定摂取量と対ADI比（ADIは15 mg/kg体重/日）>

- ・2015年度 混合群推定一日摂取量 0.825 mg/人/日、 対ADI比 0.09%
- ・2019年度 混合群推定一日摂取量 0.752 mg/人/日、 対ADI比 0.09%
- ・2023年度 混合群推定一日摂取量 0.99 mg/人/日、 対ADI比 0.11%

<小児（1～6歳） 1人あたりの推定摂取量と対ADI比（ADIは15 mg/kg体重/日）>

- ・2015年度 混合群推定一日摂取量 0.381 mg/人/日、 対ADI比 0.15%
- ・2018年度 混合群推定一日摂取量 0.500 mg/人/日、 対ADI比 0.20%
- ・2019年度 混合群推定一日摂取量 0.482 mg/人/日、 対ADI比 0.19%
- ・2022年度 混合群推定一日摂取量 0.870 mg/人/日、 対ADI比 0.35%

参考資料

- ・食品衛生法施行規則（昭和23年7月13日厚生省令第23号）
- ・「食品、添加物等の規格基準」（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
- ・食品添加物公定書解説書（第9版）（廣川書店 2019）
- ・「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」（厚生労働省ウェブサイト）
- ・European Food Safety Authority (EFSA) (2017) Statement on the validity of the conclusions of a mouse carcinogenicity study on sucralose (E 955) performed by the Ramazzini Institute. EFSA Journal 2017;15(5):4784, 14 pp.
- ・JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1989) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additive Series, No 24. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- ・JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) (1991) Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Group on Food Additives. WHO Technical Report Series 806. WHO, Geneva.
- ・SCF (Scientific Committee on Food) (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose.

品目概要（サッカリン類）

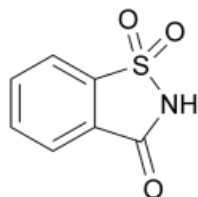
名称： サッカリン Saccharin

化学名： 1,2-Benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide [81-07-2]

分子式： $C_7H_5NO_3S$

分子量： 183.18

構造式：



含量： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、サッカリン ($C_7H_5NO_3S$) 99.0%以上を含む。

性状： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末であり、においがないか、又はわずかに芳香があり、味は極めて甘い。

物理化学的特性：

溶解度： アセトン、エタノールに可溶。ベンゼン、エチルエーテル、クロロホルムにわずかに溶ける。

融点： 226～230℃

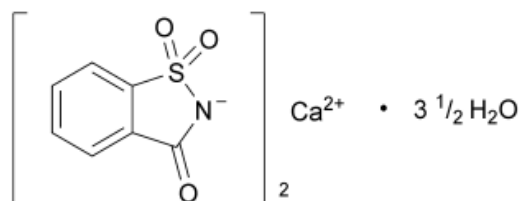
名称： サッカリンカルシウム Calcium Saccharin

化学名： Calcium bis(3-oxo-3H-1,2-benzothiazol-2-ide) 1,1-dioxide hemiheptahydrate [6381-91-5]

分子式： $C_{14}H_8CaN_2O_6S_2 \cdot 3\frac{1}{2}H_2O$

分子量： 467.48

構造式：



含量：食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、サッカリンカルシウム ($C_{14}H_8CaN_2O_6S_2$) 98.0%以上を含む。

性状：本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末であり、味は極めて甘い。

物理化学的特性：

溶解度：水に可溶。エタノールにわずかに溶ける。

名称：サッカリンナトリウム Sodium Saccharin

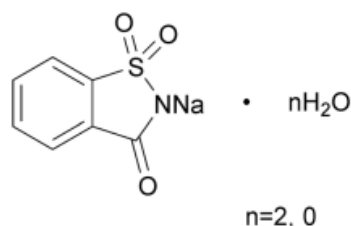
化学名：2-Sodio-1,2-benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide dihydrate [6155-57-3]

2-Sodio-1,2-benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide [128-44-9]

分子式： $C_7H_4NNaO_3S \cdot nH_2O$ (n = 2 又は 0)

分子量：2水和物 241.20/無水物 205.17

構造式：



含量：食品添加物公定書では、以下のとおり。

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%以上を含む。

性状：本品は、無～白色の結晶又は白色の粉末であり、味は極めて甘い。

物理化学的特性：

溶解度：水に可溶。エタノールにわずかに溶ける。

融点：226-230°

用途：甘味料

使用基準：(サッカリン)

サッカリンは、チューインガム以外の食品に使用してはならない。

サッカリンの使用量は、サッカリンとして、チューインガム 1 kgにつき 0.050 g 以下でなければならない。

(サッカリンカルシウム)

サッカリンカルシウムは、アイスクリーム類(原料たる液状ミックス及びミックスパウダーを含む。)、あん類、海藻加工品、菓子(原料たる液状ミックス及びミックスパウダーを含む。)、魚介加工品、ジャム、しょう油、シロップ、酢、清涼飲料水、ソース、つくだ煮、漬物、煮豆、乳飲料、乳酸菌飲料、はっ酵乳、氷菓(原料たる液状ミックス及びミックスパウダー)

ーを含む。)、フラワーペースト類(小麦粉、でん粉、ナッツ類若しくはその加工品、ココア、チョコレート、コーヒー、果肉又は果汁を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充填又は塗布して食用に供するものをいう。)、粉末清涼飲料、みそ及びこれらの食品以外の缶詰又は瓶詰食品並びに特別用途表示の許可又は承認を受けた食品以外の食品に使用してはならない。サッカリンカルシウムは、サッカリンナトリウムとして、こうじ漬、酢漬及びたくあん漬の漬物にあってはその1kgにつき2.0g以上、粉末清涼飲料にあってはその1kgにつき1.5g以上、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。)にあってはその1kgにつき1.2g以上、海藻加工品、しょう油、つくだ煮及び煮豆にあってはその1kgにつき0.50g以上、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にあってはその1kgにつき0.30g(5倍以上に希釈して飲用に供する清涼飲料水及び乳酸菌飲料の原料に供する乳酸菌飲料又ははっ酵乳にあっては1.5g、3倍以上に希釈して使用する酢にあっては0.90g)以上、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、たくあん漬及びみそ漬を除く。)、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にあってはその1kgにつき0.20g以上、菓子にあってはその1kgにつき0.10g以上、これらの食品以外の食品及び魚介加工品の缶詰又は瓶詰にあってはその1kgにつき0.20g以上残存しないように使用しなければならない。また、サッカリンナトリウムと併用する場合には、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。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

(サッカリンナトリウム)

サッカリンナトリウムは、アイスクリーム類(原料たる液状ミックス及びミックスパウダーを含む。)、あん類、海藻加工品、菓子(原料たる液状ミックス及びミックスパウダーを含む。)、魚介加工品、ジャム、しょう油、シロップ、酢、清涼飲料水、ソース、つくだ煮、漬物、煮豆、乳飲料、乳酸菌飲料、はっ酵乳、氷菓(原料たる液状ミックス及びミックスパウダーを含む。)、フラワーペースト類(小麦粉、でん粉、ナッツ類若しくはその加工品、ココア、チョコレート、コーヒー、果肉又は果汁を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充填又は塗布して食用に供するものをいう。)、粉末清涼飲料及びみそ、これらの食品以外の缶詰又は瓶詰食品並びに特別用途表示の許可又は承認を受けた食品以外の食品に使用してはならない。サッカリンナトリウムは、サッカリンナトリウムとして、こうじ漬、酢漬及びたくあん漬の漬物にあってはその1kgにつき2.0g以上、粉末清涼飲料にあってはその1kgにつき1.5g以上、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。)にあってはその1kgにつき1.2g以上、海藻加工品、しょう油、つくだ煮及び煮豆にあってはその1kgにつき0.50g以上、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にあって

てはその1 kgにつき0.30 g（5倍以上に希釈して飲用に供する清涼飲料水及び乳酸菌飲料の原料に供する乳酸菌飲料又ははっ酵乳にあっては1.5 g、3倍以上に希釈して使用する酢にあっては0.90 g）以上、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にあってはその1 kgにつき0.20 g以上、菓子にあってはその1 kgにつき0.10 g以上、これらの食品以外の食品及び魚介加工品の缶詰又は瓶詰にあってはその1 kgにつき0.20 g以上残存しないように使用しなければならない。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。ただし、特別用途表示の許可又は承認を受けた場合は、この限りでない。

指定経緯：

1948年

サッカリンナトリウムが食品添加物に指定された

1961年6月1日

サッカリンが食品添加物に指定された（食品衛生法施行規則）

2012年12月28日

サッカリンカルシウムが食品添加物に指定された（厚生労働省令第163号）

海外リスク評価結果：

(1) JECFA

- ・ JECFAでは、1967年の第11回会合以降、複数回の会合でサッカリン類の安全性が検討された（第18回会合（1974年）、第21回会合（1977年）、第24回会合（1980年）、第26回会合（1982年）、第28回会合（1984年）、第41回会合（1993年））。
- ・ これらの会合において、ラットで誘発される膀胱腫瘍が、ヒトに外挿可能な影響か否かが議論となってきた。評価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）によるものか検討され、サッカリンの不純物OTSA（O-Toluenesulfonamide）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、不純物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や、サッカリン類が発がんプロモーターとして作用する可能性及び高用量のサッカリン類が物理的影響を及ぼす可能性が指摘された。また、主に糖尿病患者を対象とした疫学研究による、膀胱発がんリスクは増加しないとの報告については、標本サイズの制約、標本人口集団の不連続性等の問題点が指摘された（第18回会合（1974年）、第21回会合（1977年））。
- ・ さらに、JECFAは、体内動態、遺伝毒性、発がん性及び疫学に関するデータ、並びに子宮内ばく露と膀胱腫瘍発生における用量反応関係に関する新たな情報の提出を受け、サッカリン類に遺伝毒性はなく、子宮内ばく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（第28回会合（1984年））。
- ・ JECFAは、サッカリン類について (i) ~ (vi) の見解を取りまとめ、雄ラットでの膀胱腫瘍の発生増加を評価に用いることは適切ではないとした。ラットを用いた二世代にわたる長期混餌投与試験でみられた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）に基づき、1%混餌（500 mg/kg体重/日）をNOELとした。また、第26回会合で審議されたサル長期試験（McChesney et al, 1977）でもNOEL500 mg/kg体重/日が得られていることも合わせ、安全係数を100とし、サッカリン並びにそのカルシウム塩、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（第41回会合（1993年））。
 - (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、新生児期ばく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、 α 2 μ -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。

(2) Scientific Committee on Food (SCF)

- 1995年6月、SCFは、サッカリン類について、毒性試験及び疫学研究に関する知見を評価し (i) ~ (v) 次の見解を取りまとめた。SCFは、メカニズム研究及び疫学研究により、サッカリンがヒトの膀胱がんに関連がないことを強く示唆しているが、これを明確に証明することは不可能であったため、ADIの設定において考慮し、NOEL = 500 mg/kg体重/日 (Schoenig et al., 1985) に基づきサッカリンNaとして5 mg/kg体重/日、サッカリンとして3.8 mg/kg体重/日を設定している。

(i) 雄ラット膀胱での発がんプロモーション作用の発現には、尿中ナトリウムイオン濃度の高値及び尿pHの上昇が必須である。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。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については明らかにされていない。なお、 α 2 μ -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。

(ii) ラット膀胱腫瘍発生増加のヒトへの関連性について、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があるとは考えにくいものの、明確に立証できていないことから、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。

(iii) ラットを用いた二世経口投与試験 (Schoenig et al., 1985) 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 体重/日相当) である。

(iv) 遺伝毒性試験結果についてweight of evidenceの考慮により、サッカリン類が直接遺伝毒性物質であるとは考えられない。

(v) 疫学研究から、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示されていない（Chappel, 1992 及びElock & Morgan, 1993）。

(3) EFSA

・EFSAは、サッカリンとそのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩 (E954) の再評価結果を2024年に公表した。E954は、Remsen-Fahlberg法とMaumee法の2種類の製法で製造される。Maumee製法で製造された製品については、潜在的な不純物に関する分析データが提供されていないため、パネルはRemsen-Fahlberg製法で製造されたサッカリン類 (E954) のみを評価した。新たに入手された研究からは、E954及びRemsen-Fahlberg製法によるサッカリン不純物の遺伝毒性に関する懸念はなかった。Maumee製法による潜在的な不純物については、遺伝毒性の懸念が確認された。動物実験とヒトにおける報告に基づき評価が行われ、サッカリン類 (E954) のADIとして、体重減少に関する証拠の重み付け (WoE) 評価を行った上で、遊離イミドとして表される9 mg/kg体重/日が導出された。このADIは、食品科学委員会 (SFC) が設定した5 mg/kg体重/日 (遊離イミドとして1日当たり3.8mg/kg体重相当) のADIに代わるものである。

EFSAの評価書における体重減少に関する評価

EFSA (2024) の再評価では、現在の知識によれば雄ラットで観察された膀胱腫瘍はヒトに関連するとは考えられないとし、動物試験における体重減少を基準点の導出に適切なエンドポイントと考えADIを設定した。その際のPODとしては、6つの体重を測定した研究を総合的に評価した結果、体重減少が900 mg/kg体重/日以上用量で観察され、2件の研究 (Schoenig et al., 1985; Uwagawa et al., 1994) では高用量 (4500 mg/kg体重/日以上) で10%以上の減少であった影響を採用している。Uwagawa et al. (1994) 以外でEFSA検討対象とした試験 (一世代試験の論文も評価しているが、他の論文との比較を容易にするために親世代 (F0) の体重への影響を比較している) では、Schoenig, et al. (1985) では3%混餌投与以上で有意な影響が認められるとしているが、Glendinning et al. (2020) のマウスの実験では、2500 mg/kg体重/日まで影響は認められていない。その他の試験では、5%以上の混餌投与で5%から15%の体重減少が認められている (因みに、サッカリンの低用量 (2.5–730 mg/kg体重/日) を投与した研究では、ほとんどの試験で最終の平均体重のわずかな増加が報告されている)。EFSAでは、10%以上の体重減少が一般的に有害影響として評価されていること、適切なNOAEL及びBMDモデリングに適したデータが得られていないことから、ラットの8週間試験で観察された体重減少 (-15%) に基づいて、サッカリンナトリウムのPODとしてLOAEL: 4500 mg/kg体重/日 (遊離イミドとしてのサッカリンのLOAEL 3420 mg/kg体重/日に相当) を設定した (詳細は査読コメント (添付資料-3) を参照)。

安全性に係る知見の概要:

(1) 体内動態

・動物及びヒトでの研究により、サル、ラット及び他のいくつかの種における研究で

は、代謝物は同定されなかった。ラットの研究では、1%と5%のサッカリンを12ヵ月間摂取させた動物では、摂取量の90%が24以内に排泄され、大部分は尿（最大80%）、残りの20%は糞便中に排泄された。代謝物は排泄物からは検出されなかった（EFSA, 2024）。

- ・サッカリンの体内動態はその酸解離定数（ $pK_a2.2$ ）に影響される。サッカリンは胃のpHが低い種（モルモット-pH1.4；ウサギ-pH1.9）のほうが、pHの高い種（ラット-pH4.2）よりも吸収されやすい。吸収後、尿中に速やかに排出される。ラットでは、投与量のうち糞便中に回収される割合は3%から39%、ヒトでは1%から8%であった。尿は経口及び非経口投与後のサッカリンの主な排泄経路として同定された（JECFA, 1993）。
- ・経口投与されたサッカリンのヒトにおける消化管吸収率は85%と報告されている。ヒトを含むさまざまな種における多くの実験で得られた情報によれば、サッカリンは代謝されない（JECFA, 1993）。
- ・Ball et al. (1977) は、妊娠ラットにおいて放射性標識サッカリン（ $3-^{14}C$ サッカリン）1 gのサッカリン摂取後24時間以内に尿中に未変化のまま排泄されることを報告した。尿中に代謝物は認められなかった。投与量のおよそ0.6%が胎児に到達した。サッカリンはラットの肝臓ミクロソーム調製物によって *in vitro* で代謝されなかった（EFSA, 2024）。
- ・ヒトの尿中排泄のデータに基づき、サッカリン2.2~69.3 mg/人を経口投与した場合、大部分のサッカリンは吸収されることを示された。血中濃度プロファイルに関するデータは得られていない。サッカリンは代謝されず、半減期は約4時間で、主に尿中に排泄される。サッカリンは母乳中にも移行し、羊水と臍帯血サンプルで検出されたように胎盤を通過し、胎児循環に入ることが可能である（EFSA, 2024）。

(2) 毒性

各毒性についての概要は以下のとおり。

なお、別紙に試験結果一覧を添付した（EFSA (2024) をもとに作成）。

ア 急性毒性

- ・Wistarラット又はMongrelラットを用いたサッカリンの急性経口投与試験において、 LD_{50} はそれぞれ14200 mg/kg体重、17000 mg/kg体重であった（食品添加物評価書, 2011）。
- ・マウスを用いたサッカリンの急性経口投与試験では、 LD_{50} は17500 mg/kg体重であった（食品添加物評価書, 2011）。
- ・ハムスターを用いたサッカリンの8日間経口投与試験では、 LD_{50} は7400 mg/kg体重（雄）、8700 mg/kg体重（雌）であった（食品添加物評価書, 2011）。
- ・ウサギを用いたサッカリンの急性経口投与試験では、 LD_{50} は5000~8000 mg/kg体重であった（食品添加物評価書, 2011）。

イ 長期投与毒性

- ・EFSAでは、サッカリン投与による、体重、体脂肪量、体脂肪組成、臨床症状への影響に関して、投与期間や試験デザイン（投与経路、対照群等）が異なる試験と、ラット、マウス、モルモット、霊長類を用いた試験で評価された（EFSA, 2024）。
- ・サッカリンナトリウムを投与したラット又はマウスの体脂肪量（後腹膜、内

臓、精巣上体脂肪パッド)と体脂肪量の変化を測定した、2つの研究(Boakes et al., 2016; Glendinning et al., 2019)において、サッカリンは体脂肪量と体脂肪率及び体重に影響はみられなかった(EFSA, 2024)。

- ・臨床症状としては、サッカリンナトリウム3600 mg/kg体重/日を超える用量では、便潜血や死亡を含む毒性の臨床徴候の用量依存的増加が観察された(Schoenig et al., 1985)(EFSA, 2024)。
- ・マウスを用いた2つの報告(Shi et al., 2021; Glendinning et al., 2019)がある。Shi et al. (2021)の研究では、コレステロール、LDL及びHDLの血清レベルが測定されたが、Glendinning et al. (2019)の研究では、血清トリグリセリドレベルのみが測定された。サッカリン投与群において血清コレステロール、トリグリセリド、LDL値に影響はみられなかったが、血清HDL値の有意な減少(-25%)がみられた(EFSA, 2024)。
- ・血液系への影響について、霊長類を用いた慢性試験(Takayama et al., 1998)、ラットを用いた一代試験(Schoenig et al., 1985)、ラット及びマウスを用いた亜慢性試験(Okamura et al., 1994)において、雄ラットに血液学的影響はみられなかった(ラットにおける顕著な腺胃の出血による二次性貧血を除く)(EFSA, 2024)。
- ・肝毒性について、ラット、マウス、霊長類を用いた報告(Azeez et al., 2019; Bian et al., 2017; Cohen, Cano et al., 1995; Cohen, Garland et al., 1995; Schoenig et al., 1985; Shi et al., 2021; Takayama et al., 1998)において、サッカリン類の投与により、血清ALT、血清AST、血清ALPレベル、血清胆汁酸、血清及び尿中ビリルビン濃度への影響はみられなかった。また、サッカリン類の投与による血清アルブミン濃度の低下が報告された(Azeez et al., 2019)(EFSA, 2024)。
- ・腎毒性について、マウス、ラット、霊長類及びマウスを用いた報告(Cohen, Garland et al., 1995; Schoenig et al., 1985; Takayama et al., 1998; Azeez et al., 2019; Shi et al., 2021)において、サッカリン類投与による血清及び尿中クレアチニン濃度の影響はみられなかったが(Cohen, Garland et al., 1995; Takayama et al., 1998; Azeez et al., 2019; Shi et al., 2021)、用量依存的な尿酸の増加がみられたとの報告がある(Azeez et al., 2019)。腎臓の絶対重量や相対重量に対する影響はなく、腎臓の病理組織学的変化も見られなかった(Cohen, Garland et al., 1995; Schoenig et al., 1985; Takayama et al., 1998)(EFSA, 2024)。
- ・雄ラットでみられた膀胱腫瘍のヒトへの外挿性について、ラット特異的な α 2u-グロブリン依存性であることから、WoEから除外された。霊長類を対象とした試験では、膀胱への影響は認められなかった(Takayama et al., 1998)。高用量のサッカリンナトリウム(2500 mg/kg体重/日以上)の投与により、幼若ラットで腺胃の出血がみられ(Okamura et al., 1994)、成体の雄ラットでは10週間投与により、軽度の膀胱尿路上皮の過形成がみられた(Cohen et al., 1996; Schoenig et al., 1985)(EFSA, 2024)。霊長類では、サッカリンナトリウム25 mg/kg体重/日において同様の影響はみられなかった(Takayama et al., 1998)。高用量経口投与後に観察されたラットの盲腸の肥大(Cohen, Garland et al., 1995)がみられたが、適応反応であり、毒物学的な関連性はないと考えられる(EFSA, 2024)。

ウ 遺伝毒性

- ・EFSAは、「すべての遺伝毒性証拠の重みを考慮すると、サッカリンが直接作用

する遺伝毒性物質ではないことを示している」とした。これは、遺伝毒性発がん物質は複数の部位及び/又は複数の性もしくは種において活性を示す傾向があるが、サッカリンは動物1種、片性においてのみ発がん物質であることが示されているということからも支持される (EFSA, 2024)。

- ・ 遺伝毒性に関して、サッカリンナトリウムはいくつかの*in vitro*試験で染色体異常の誘発に対して弱い陽性を示したが、これらは高濃度でのみ見られた結果であり、イオン不均衡等の非特異的な作用に起因する可能性が高いと考えられた。また、*in vivo*試験で相反するデータもあるが、不純物や製造時の汚染物質が含まれている可能性がある (EFSA, 2024)。
- ・ 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への親和性は無視できると考えられる。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マウス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問題となる染色体異常誘発性の証拠は得られていない (食品添加物評価書, 2011)。

エ 生殖毒性

- ・ 離乳期のラットを用いた48日間反復投与毒性試験 (Jiang et al., 2018) では、サッカリンナトリウム140又は730 mg/kg体重/日を飲水投与した結果、発情周期の異常と血清プロゲステロンの増加に用量相関性が認められた (EFSA, 2024)。
- ・ モルモットを用いた研究 (Li et al., 2020) では、95又は662 mg/kg体重/日のサッカリンナトリウムを28日間投与した結果、膣開口 (思春期開始)、発情周期に影響はみられなかった。発情周期に明確な影響がなかったことは、ラットの報告された影響 (血清プロゲステロンの増加、発情周期の異常) (Jiang et al., 2018) と対照的である。これは、ラットとモルモットの発情周期の長さが大きく異なる (ラットでは4~5日であるのに対し、モルモットでは15~17日である) ことを考えると、ラットとモルモットの種差によるものである可能性がある (EFSA, 2024)。
- ・ サルに25 mg/kg体重/日を24年間投与した反復投与毒性試験 (Takayama et al., 1998) において、卵巣、精巣・精囊、尿管・尿道、前立腺に投与に関連した病理組織学的変化は報告されていない (EFSA, 2024)。

オ 発生毒性

- ・ Sprague-Dawley (SD) ラットを用いた1世代研究において、サッカリンナトリウム ≥ 2700 mg/kg体重/日に相当する用量で産子数の減少がみられた (Schoenig et al., 1985) (EFSA, 2024)。
- ・ F344ラットを用いた1世代混餌投与試験では、サッカリンナトリウム4500及び6750 mg/kg体重/日に相当する用量で、仔動物の平均サイズが減少した (有意差なし)。著者らは、出生直後から高用量投与児は発育遅延を示し、臨床的悪化のため、生後30日までにすべて死亡又は瀕死状態になり死亡したと報告している (Cohen, Garland et al., 1995) (EFSA, 2024)。
- ・ F1の膀胱への影響に焦点を当てたSD及びF344ラットの1世代食餌試験において、サ

ツッカリン又はサッカリンナトリウム2500 mg/kg体重/日を投与した結果、産子数に影響はみられなかった。また、奇形はみられなかった (Cohen, Cano et al., 1995) (EFSA, 2024)。

カ ヒトに関する知見

- ・ Momas et al. (1994) は、膀胱がんの「高リスク」地域 (Hérault地域) の男性における膀胱がんの危険因子を調査するために、フランスで集団症例対照研究 (症例219例、対照794例) を実施し、サッカリンの使用と膀胱癌との関連はみられなかった (EFSA, 2024)。
- ・ Yu et al. (1997) は、膀胱がんの因子を探索するために中国で実施された病院ベースの症例対照研究 (症例127例、対照254例) において、サッカリン類の使用 (19回/年以上対なし、OR:3.9、95%CI:1.8-8.7、 $p_{\text{trend}}=0.0007$) でリスクの上昇を示した (EFSA, 2024)。
- ・ イタリアとスペインで行われた症例対照研究 (Bosetti et al., 2023) において、サッカリン類摂取と他の種類のがん (口腔・咽頭がん、食道がん、大腸がん、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、胃がん、リンパ性白血病、膵臓がん、子宮内膜がん) との関連を調査し、サッカリン類摂取に関連した膵臓がんと卵巣がんのリスク低下を除いては関連を認めなかった (EFSA, 2024)。
- ・ 米国のコホート研究 (n= 15.948) では、サッカリンの摂取はがん死亡率とは関連していなかった (T3対T0、HR:0.91、95%CI 0.50-1.65) (Fulgoni and Drewnowski, 2022) (EFSA, 2024)。
- ・ がんに関する研究は、Fulgoni and Drewnowski (2022) を除き、食物摂取頻度調査票によってサッカリン摂取の評価を実施している。Palomar-Cros et al. (2023) の研究を除く症例対照研究におけるサッカリンばく露の評価は、添加物としてサッカリンを含む他の食品からではなく、卓上甘味料から推定された。Fulgoni and Drewnowski (2022) の研究では、ダイエット飲料、卓上甘味料、無糖サッカリン摂取量を推定している。これらの研究の主な問題点として、ばく露評価 (情報バイアス)、交絡に関する問題、統計解析における適切な調整の欠如が挙げられた。詳細な喫煙歴や職業歴、特定のがんの家族歴、がんに対する遺伝的な感受性のデータがないことも、結果に不確実性をもたらしている (EFSA, 2024)。
- ・ 膀胱がんについて、サッカリンの摂取とがんとの関連を示す明確な証拠は確認されなかった。EFSAは、研究の質の低さ (喫煙の誤分類等) と相反する結果から、信頼性は非常に低いとしている。また、JECFA (1993)、SCF (1995)、IARC (1999) の評価と、動物における膀胱がんのメカニズムに関する知見を考慮し、サッカリン類 (E954) へのばく露とヒトの膀胱がんとの間に関連性があるとは考えにくい (EFSA, 2024)。
- ・ 膀胱がんを除くその他のがんについて、ヒトでの影響は確認されなかった。EFSAは、これらの研究について、エビデンスの信頼性は低く、サッカリンへのばく露ががんに関連性について評価するために、利用可能な証拠は不十分としている (EFSA, 2024)。
- ・ サッカリン類摂取と体重増加の関連に関するコホート研究において、Parker et al. (1997) は、4年間の追跡調査後、サッカリン類摂取量が最も多い群 (>28.2 g/日) では、最も少ない群 (0 g/日) よりも体重が増加していることが示された。しかし、多変量解析において、年齢、BMI、喫煙、身体活動及びエネルギー摂取量を

調整後に、サッカリンと体重変化との関連はみられなかった。Steffen et al. (2023) は、25年間のコホート研究において、サッカリンの高摂取量は、肥満のリスク上昇と関連していることを明らかにした。25年間の追跡調査後、BMIではなく、体重とウエスト周囲径の増加がサッカリンの高摂取によって観察された (EFSA, 2024)。

- ・ サッカリン摂取が体重に与える影響に関する無作為化対照試験において、Higgins et al. (2019) はサッカリン (0.73 g/日) を含む飲料を毎日摂取した際の影響を比較した。12週間の試験期間後、サッカリン群では体重の増加が認められた。Orku et al. (2023) は、4週間実施した単盲検対照試験において、サッカリン (140 mg/日) 又はスクラロース、アスパルテームとアセスルファム-Kの混合物の摂取と、体重、体組成、ウエスト周囲径に関連はみられなかった (EFSA, 2024)。

摂取量推計：

消費者庁では、毎年度、食品添加物を選びマーケットバスケット方式による摂取量推計調査を実施している。最近約10年では、サッカリンについては以下の結果が公表されている。以下の数値は、サッカリン、サッカリンカルシウム及びサッカリンナトリウム (サッカリンとして) を対象としている。

<成人 (20歳以上) 1人あたりの推定摂取量と対ADI比 (ADIは3.8 mg/日/kg体重) >

- ・ 2015年度 混合群推定一日摂取量 0.112 mg/人/日、 対ADI比 0.05%
- ・ 2019年度 混合群推定一日摂取量 0.144 mg/人/日、 対ADI比 0.06%

<小児 (1~6 歳) 1人あたりの推定摂取量と対ADI比 (ADIは3.8 mg/日/kg体重) >

- ・ 2015年度 混合群推定一日摂取量 0.037 mg/人/日、 対ADI比 0.06%
- ・ 2019年度 混合群推定一日摂取量 0.048 mg/人/日、 対ADI比 0.08%

参考資料

- ・ 食品衛生法施行規則 (昭和23年7月13日厚生省令第23号)
- ・ 「食品、添加物等の規格基準」 (昭和34年12月28日厚生省告示第370号)
- ・ 食品添加物公定書解説書 (第9版) (廣川書店 2019)
- ・ 「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」 (厚生労働省ウェブサイト)
- ・ 食品安全委員会 (2011) 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)
- ・ European Food Safety Authority (EFSA) (2024) Re-evaluation of saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (E 954) as food additives. EFSA Journal 2024;22:e9044

<別紙>

サッカリン類安全性試験結果

以下はEFSA (2024) をもとに作成した。

◆ 反復投与毒性試験

投与期間 (投与物質)	投与方法	動物種	投与量又は濃度	試験結果	文献
28日間 (サッカリンNa)	飲水	マウス C57BL/6 (B6) (13匹/性/群)	1900 mg/kg体重/日	サッカリンは血清トリグリセリドには影響を及ぼさなかった。サッカリンは体脂肪量と体脂肪率に一貫した効果を示さなかった。また、最終体重への影響は認められなかった。	Glendinning et al., 2019 試験 1
29日間 (サッカリンNa)	飲水	マウス C57BL/6 (B6) (4匹/性/群)	2500 mg/kg体重/日	サッカリンばく露後の空腹時血糖値への影響は、1日当たり1900 mgのサッカリンNa/kg体重/日の等価用量では報告されていない。 血中インスリンやインスリン感受性に対するサッカリンの影響は報告されていない。	Glendinning et al., 2019 試験 2
4週間、7週間、 8週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (F344) (雄30匹/群)	3600、6000、9000 mg/kg体重/日 (4週間) 2700、4500、6750 mg/kg体重/日 (7, 8週間)	高用量の食餌サッカリン (2500 mg/kg体重/日以上) は、雄ラットにおいて直接的な血液学的悪影響を及ぼさなかった。高用量のサッカリンナトリウム (1日あたり2500 mg/kg体重/日以上) は、幼若ラットで腺胃出血を引き起こした。サッカリンナトリウム3600 mg/kg体重 /日を超える用量で、便潜血や死亡を含む毒性の臨床徴候が用量依存的に増加した。	Okamura et al., 1994 試験1
4週間 (サッカリンNa)	混餌	マウス (BALB/c) (20匹/性/群)	15000 mg/kg体重/日		Okamura et al., 1994 試験2
4週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (F344) (20匹/性/群)	9000 mg/kg体重/日		Okamura et al., 1994 試験2
4週間 (サッカリン酸)	混餌	ラット (F344) (雄20匹/群)	7560 mg/kg体重/日		Okamura et al., 1994 試験2
4週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (F344) (雄20匹/群)	9000 mg/kg体重/日		Okamura et al., 1994 試験3、4
10週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (F344) (雄10匹/群)	6750 mg/kg体重/日	摂餌量への影響は認められなかった。 高用量のサッカリンナトリウムは、若いラットの腺胃出血及び10週間のばく露後、成体雄ラットの軽度の膀胱尿路上皮再生過形成を引き起こした。膀胱腫瘍は生涯にわたるばく露後にみられた。 10%の体重減少がみられた。	Cohen et al., 1996

投与期間 (投与物質)	投与方法	動物種	投与量又は濃度	試験結果	文献
17週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (Wistar) (雄12匹/群)	270 mg/kg体重/日	(サッカリンナトリウムまたはスクロースを添加した飼料を与えたラット間で、安静時の長期エネルギー消費量、体重増加およびカロリー摂取量への影響を比較。EFSA (2024) では、スクロースを添加していない対照群がない場合、このような研究結果の解釈は困難であるとされている)	Pinto et al., 2017
12週間 (サッカリン)	飲水	マウス (ICR) (雄10匹/群)	144 mg/kg体重/日	空腹時血糖の上昇がみられた。 緩やかな体重増加 (<10%) がみられた。 サッカリンは血清コレステロール、LDL値には影響を及ぼさなかったが、血清HDL値の有意な減少 (-25%) をもたらした。	Shi et al., 2019
8週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (NCI-Black-Reiter (NBR) 及び F344) N (雄6匹/群) (対照群10匹)	4500 mg/kg体重/日	最終体重15%減少がみられた。 毒性の臨床徴候の用量依存的増加が観察された。	Uwagawa et al., 1994
11週間 (サッカリン)	飲水	マウス (C57BL/6) (雌10匹/群)	15 mg/kg体重/日	サッカリンは血清コレステロール、トリグリセリド、LDL値には影響を与えなかったが、血清HDL値は有意に減少した (-25%)。 肝臓中の選択されたサイトカインレベルには一貫した影響はなく、病理組織学的変化もなかった。酸化ストレスのマーカーを含む、肝臓以外のエンドポイントに変化はみられなかった。 サッカリンは血清及び尿中クレアチニン濃度に影響を与えなかった。 空腹時血糖に影響はみられなかった。 緩やかな体重増加 (<10%) がみられた。	Shi et al., 2021
12週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (Wistar) (10匹/群)	270 mg/kg体重/日	(サッカリンナトリウムまたはスクロースを添加した飼料を与えたラット間で、安静時の長期エネルギー消費量、体重増加およびカロリー摂取量への影響を比較。EFSA (2024) では、スクロースを添加していない対照群がない場合、このような研究結果の解釈は困難であるとされている)	Feijó et al., 2013
15週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (Sprague-Dawley)	360 mg/kg体重/日	ばく露後の空腹時血糖値への影響はなかった。 サッカリンは体脂肪量と体脂肪率に一貫した効果を示さなかった。	Boakes et al., 2016 試験 1
7週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (Sprague-Dawley) (雄14-15匹/群)	360 mg/kg体重/日	最終体重への影響は認められなかった。 血中インスリンやインスリン感受性に対するサッカリンの影響はなかった。 緩やかな体重増加 (<10%) がみられた。	Boakes et al., 2016 試験 2
14週間 (サッカリンNa)	混餌	ラット (Wistar) (雄8匹/群)	270 mg/kg体重/日	空腹時血糖値への影響はなかった。 血中インスリンやインスリン感受性に対するサッカリンの影響	Foletto et al., 2016

投与期間 (投与物質)	投与方法	動物種	投与量又は濃度	試験結果	文献
				はなかった。	
120日間 (サッカリンNa)	強制経口	ラット (Wistar) (雄10匹/群)	2.5、5、10 mg/kg体重/日	体重増加率は10%から25%だった。 血清アルブミン濃度の低下。血清及び尿中クレアチニン濃度に影響を及ぼさなかった。尿酸濃度が用量反応的に統計的に有意に上昇。非絶食動物で用量相関性のない血糖値の上昇。	Azceez et al., 2019
6ヶ月間 (サッカリン)	飲水	マウス (C57BL/6J WT) (雄10匹/群)	45 mg/kg体重/日	平均最終体重の増加 (10%未満)。	Bian et al., 2017
24年間 (サッカリンNa)	混餌	サル (African green 他)	25 mg/kg体重/日 5日/週	肝臓については病理組織学的変化なし。血清及び尿中クレアチニン濃度に影響を及ぼさなかった。腎臓については病理組織学的変化なし。 25 mg/kg体重/日、24年間投与で膀胱に毒性なし。 血液毒性無し。 卵巣、精巣・精嚢、尿管・尿道、前立腺では、病理組織学的変化は報告されなかった。	Takayama et al., 1998

◆ *In vitro* 遺伝毒性試験

試験対象等	試験系	投与量	試験結果 信頼性*：試験系/結果	文献
遺伝子変異 (サッカリン)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97a, TA100	10、100、250、500、1000、10000 μg/plate S9±	陰性 ^{a)} 高い/限定的	Bandyopadhyay et al., 2008
遺伝子変異 (サッカリン)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100	2500、5000、10,000、20000、40000 μg/plate S9-	陰性 ^{b)} 高い/限定的	Najam et al., 2017
<i>In vitro</i> 不定期DNA 合成 (UDS) (サッカリン)	ラット初代肝細胞	2.5×10^{-2} 、 5×10^{-2} 、 1×10^{-1} 、 2×10^{-1} M	陰性 限定的/限定的	Jeffrey and Williams, 2000
<i>In vitro</i> コメットアッセイ (DNA鎖切断) (サッカリン)	HepG2, CHL/IU, TK6 細胞株	HepG2 : 2.3、4.6、9.2 mM CHL/IU : 0.7、1.3、2.6 mM TK6 : 1.2、2.4、4.8 mM	陰性 限定的/限定的	Hong et al., 2018
<i>In vitro</i> 小核試 (サッカリン)	CHL, TK6 細胞株	~10 mM S9±	陰性 高い/限定的	Fowler et al., 2012
<i>In vitro</i> 小核試 (フローサイ トメトリー) (サッカリン)	TK6 細胞株	~1 mM S9±	陰性 限定的/限定的	Thougaard et al., 2014
前進突然変異 (サッカリン)	ウラシル耐性 <i>Salmonella typhimurium</i> : TA100	10-5000 μg/mL S9±	陰性 限定的/限定的	Miller et al., 2019
GADD45a-GFP グリーンスク リーンHCアッセイ (サッカ リン)	TK6細胞株 遺伝毒性ストレスとダメージへの 細胞応答に伴うGADD45-αの転写 増加を測定	~10 mM (2052 μg/L) S9±	陰性 限定的/限定的	Birrell et al., 2010
新規ハイスループット試験	HCT116ヒト結腸がん細胞株 DNA損傷誘導性遺伝子 (p21、 GADD153及びp53) のプロモー ターの転写制御下にある3つのレポ ーター遺伝子発現を測定	~1mM S9±	陰性 限定的/限定的	Rajakrishna et al., 2014
ハイスループット・ルシフ ェラーゼ遺伝子レポーター 発現アッセイ (サッカリン)	U-2 OS細胞株 (ヒト骨肉腫由来) 遺伝毒性についてはp53経路 (p53 CALUX)、酸化ストレスについ てはNrf2経路 (Nrf2 CALUX) の活性 化を検出	3×10^{-7} - 10^{-3} M p53 : S9± Nrf2 : S9-	陰性 限定的/限定的	van der Linden et al., 2014

試験対象等	試験系	投与量	試験結果 信頼性*：試験系/結果	文献
ハイスループット・リン酸化ヒストン H2AX の解析 (サッカリン)	HepG2細胞 DNA 損傷の鋭敏なマーカーであるリン酸化ヒストンH2AX (γH2AX) の定量化 赤外線イメージング・スキャニング	~1 mM S9-	陰性 限定的/限定的	Khoury et al., 2013
ハイスループット・リン酸化ヒストン H2AX の解析 (サッカリン)	HepG2細胞 DNA 損傷の鋭敏なマーカーであるリン酸化ヒストンH2AX (γH2AX) の定量化 自動蛍光イメージング	40 mMまで10用量	陰性 限定的/限定的	Ando et al., 2014
<i>In vitro</i> 小核試験 (サッカリンNa)	TK6細胞	0.625-10 mM S9-	陰性 高い/限定的	Allemang et al., 2021
遺伝子解析 (サッカリンNa)	TK6細胞 TGx DDI (DNA 損傷誘導) 反応	0.625-10 mM S9-	陰性 限定的/限定的	Allemang et al., 2021

a) 代謝活性化あり・なし両方。 b) 代謝活性化なし。 c) 代謝活性化あり。

* 試験法の妥当性、試験ガイドラインへの準拠、試験条件、試験結等に基づき、Efsaによって判断された試験の信頼性

◆ *In vivo* 遺伝毒性試験

試験対象等	投与方法	動物種	投与量	試験結果 信頼性*：試験系/結果	文献
小核 (末梢血・網状赤血球) (サッカリンNa)	強制経口 1日1回2日間	ラット (SD)	2500、5000、7500 mg/kg体重/日 投与後5日間尾静脈から採血	陰性 高い/高い	Chen et al., 2020
遺伝子突然変異 (サッカリンNa)	混餌 10日間	ラット (lacI transgenic Big Blue™) 10匹/群	餌中濃度5% 肝臓、膀胱 最終投与から14日後に採取	陰性 高い/限定的	Turner et al., 2001
<i>in vivo</i> コメット アッセイ (サッカリン、サッカリンNa)	単回強制 経口投与	マウス (ddY) 雄4匹/群	2剤共に100、1000、2000 mg/kg体重 胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髄を採取	陰性 サッカリン：肝臓で陽性、他臓器は陰性 サッカリンNa：胃、大腸で陽性他臓器は陰性 高い/限定的	Sasaki et al., 2002

* 試験法の妥当性、試験ガイドラインへの準拠、試験条件、試験結等に基づき、Efsa によって判断された試験の信頼性

◆ 生殖発生毒性試験

試験種類	投与方法	動物種	投与量 (mg/kg体重/日)	試験結果	文献
一世代繁殖 毒性試験	混餌 サッカリンNa	ラット (CD) (52-700 匹 / 性 /群)	F0 Bioassay (4 ヶ 月) : 900、2700、 3600、4500、5625、 6750 mg/kg体重/日 F1 Bioassay (29 ヶ 月) : 500、1500、 2000、2500、3125、 3750 mg/kg体重/日 F1 phase (妊娠期間の み) : 6000 mg/kg体重/日 F1 phase (29 ヶ月) : 2500 mg/kg体重/日	体重減少は900 mg/kg体重/日を超える用量で観察され、高用量で10%以上の減少がみられた。要因として、浸透圧性下痢が考えられる。 3600 mg/kg bw/日を超える用量では、便潜血や死亡を含む毒性の臨床徴候が用量依存的に増加することが観察された。 HOC「一般毒性」のエビデンス群の信頼度を最終的に「高」と評価し、有害影響を特定したことを考慮すると、パネルは、サッカリン (E954) へのばく露が一般毒性作用、すなわち体重の減少や毒性の臨床徴候の増加と関連するというエビデンス群の信頼度は高いと考えた 腎臓の絶対重量及び相対重量に影響はなかった。 高用量のサッカリンNaは、成体雄ラットの軽度の膀胱尿路上皮再生過形成を引き起こした。 Sprague-Dawley (SD) ラットを用いた1世代研究 (Schoenig et al., 1985) では、2700 mg/日以上以上の用量で一腹あたりの産仔数の減少がみられた。また、この用量では用量依存的に膀胱重量と腫瘍が増加し、F1雄では500~900 mg/日投与群で腎臓のミネラル化が増加した。	Schoenig et al., 1985
一世代繁殖 毒性試験	混餌 サッカリンNa サッカリン酸	ラット (Sprague- Dawley/Fischer 344) SD : 雄20M、 雌40 /群、 F344 : 雄28、 雌55 /群、雄 8、雌16 /群	2500-4050 mg/kg体重/日	出生直後から高用量投与児は発育遅延を示し、臨床状態の悪化のため、生後30日までに全例が死亡又は瀕死の状態になり、殺処分された。2500 mg/kg体重/日に相当する用量では、出生時の平均産児サイズに影響はなかった。児の奇形は報告されていない。	Cohen, Cano, et al., 1995 試験1
	混餌 サッカリンNa	ラット (Sprague- Dawley) 雄20、雌120/ 群	2500 mg/kg体重/日		Cohen, Cano, et al., 1995 試験2

試験種類	投与方法	動物種	投与量 (mg/kg体重/日)	試験結果	文献
一世代繁殖 毒性試験	混餌 サッカリンNa	ラット (F344) F0：雄4、雌7/ 群 F1：4/性/群	4500、6750 mg/kg体重/日	便潜血や死亡を含む毒性の臨床徴候が用量依存的に増加することが観察された。 肝臓重量に対する一貫した影響はなく、病理組織学的変化もなかった。酸化ストレスのマーカーを含む、肝臓以外のエンドポイントに変化は見られなかった。 サッカリン類は血清及び尿中クレアチニン濃度に影響を及ぼさなかった。腎臓の絶対重量及び相対重量に対する影響は認められず、腎臓の病理組織学的変化も認められなかった。 高用量経口投与後に観察されたラットの盲腸の肥大は適応的なものであり、毒物学的な関連性はないと考えられる。他の臓器には悪影響は認められなかった。 4500 mg及び6750 mg/kg体重/日投与群で、出生時の平均仔サイズが減少した（しかし統計学的に有意ではなかった）。著者らは、出生直後から高用量投与児は発育遅延を示し、臨床的悪化のため30日齢までに全て死亡又は瀕死状態になり死亡した。	Cohen, Garland, et al., 1995
生殖毒性試験	飲水 サッカリンNa 48 日間	ラット (Sprague-Dawley) 雌6/群	140、730 mg/kg体重/日	生殖への影響 成熟開始時期に対する有意な投与関連性は認められなかったが、異常発情周期の割合及び血清プロゲステロンに投与関連性の増加が認められた。 対照と比較して平均最終体重が緩やかに増加（10%未満） 発情周期の異常、血清プロゲステロン、卵巣嚢腫及びCLの数が用量に関連して増加し、また、プロゲステロン合成に関連するStAR及び3b-HSD、ならびにステロイド生成関連因子（StAR、CYP11A1、3b-HSD、CYP17A1）の発現が増加した。	Jiang et al., 2018
生殖毒性試験	投与方法不明 サッカリンNa 28 日間	モルモット	95、662 mg/kg体重/日	平均最終体重のわずかな増加（10%～25%）	Li, Geng, et al., 2019 Li, Ren, et al., 2019

◆ヒトでの研究

投与期間	ヒト対照研究 研究タイプ	研究対象	投与物質* 投与量	結果	文献
12週間	パラレルアーム単盲検 試験	成人 (25.8±6.9歳) 154名、サッカリン 摂取者29名 (58.6% 女性)	サッカリン 0.73 g/日	ランダム化対照試験 (n=154) において、シヨ糖 (n=39) と4種類の甘味料 (アスパルテーム0.58 g/日、サッカリン0.73 g/日、レバウディオサイドA0.66 g/日、スクラロース0.16g/日) を含む飲料を毎日摂取した場合の影響を比較した。12週間の試用期間後、サッカリン群では体重の増加が認められたが、(+1.18±0.36kg、p=0.02)、他の甘味料群では認められなかった。 心血管危険因子については、体重増加への影響が、含まれるヒト研究で報告された。ランダム化対照試験 (n=154) の結果は、0.73g/日 (Higgins et al., 2019) のサッカリンの摂取が体重増加に関連することを示唆している。パネルは、エビデンス群の信頼性は低いと考えた。従って、パネルは、サッカリン (E954) へのばく露と体重増加との関連性に関するエビデンス群の信頼性は低いと考えた。他の心血管疾患リスク因子を評価した研究は少なく、結論も出ていない。従って、パネルは、影響なしというエビデンスレベルは不十分であると考えた。	Higgins and Mattes, 2019
NA	症例対照研究	成人 (平均58歳、57歳 (対照)) 8976例 (男性4115、女性 4861) 7028例 (対照) (男性3301、女性 3727)	NA 食物摂取頻度 アンケート	サッカリン摂取と乳がん及び前立腺がんとの関連は、症例対照研究で検討された。	Gallus et al., 2007
NA	症例対照研究	成人 (平均63歳 (22-80歳)、63歳 (22-80歳) (対照)) 1010例 (男性317、女性 693) 2017例 (対照) (男性634、女性 1473)	NA 食物摂取頻度 アンケート	サッカリン摂取と胃がんとの関連は、2つの異なる症例対照研究で検討された。	Bosetti et al., 2009
NA	症例対照研究	成人 (平均63歳) 4823例、3629例 (対照)	NA 食物摂取頻度 アンケート	サッカリン摂取と胃がん、乳がん及び前立腺がんとの関連は、2つの異なる症例対照研究で検討された	Palomar-Cros et al., 2023
2週間 2回/日	パラレルアーム、二重 盲検、プラセボ対照介 入試験	成人 (28.91±2.60 歳) 13名 (男性4、女性 9)	サッカリンナトリウム 0.4 g/day	サッカリン投与と空腹時血糖 (n=3)、OGTT血糖 (n=3)、持続グルコースモニタリングシステムによるグルコース (n=1) との間に統計学的に有意な関連は報告されなかった。	Serrano et al., 2021

投与期間	ヒト対照研究 研究タイプ	研究対象	投与物質* 投与量	結果	文献
2週間	非盲検、マルチアーム ランダム化比較試験	成人 (29.95歳) 120名 (65%女性)、20名	サッカリン 0.18 g/day	イスラエルで行ったランダム化対照試験 (n=120)。参加者にブドウ糖 (増量剤) とサッカリンの組み合わせ、又はブドウ糖 (増量剤) と他の甘味料をADIより低い用量 (FDA ADIの20%) で2週間投与し、小袋入りの対照グルコース又はサプリメントなしと比較した。2週間の介入投与後、参加者はさらに1週間追跡された。その結果、サッカリンの1日投与量は0.18 g/日であった。サッカリンは、グルコース対照及びサプリメントなし対照と比較して、ばく露中の血糖反応 (OGTT後のグルコース値の上昇) を有意に上昇させた。血糖反応推定値を平均ベースライン血糖反応値で正規化すると、正規化血糖反応値もサッカリン群ではブドウ糖対照群と比較して、ばく露1週目 (p=0.023) 及び2週目 (p=0.047) に有意に高かった。各群で血糖応答をベースライン応答と比較したところ、サッカリンは有意に血糖応答を上昇させ、それはばく露1週目から始まり (p=0.0073、iAUC平均差783.5、95%信頼区間[CI]204.3-1363)、ばく露2週目まで持続した (p=0.0094、平均811.2、CI190.6-1432)。追跡調査終了時には、統計的に有意な差は観察されなかった。さらに、グルコース (閉鎖型グルコースモニタリングシステム) の1日の変動係数 (CoV) は、グルコース対照群と比較してサッカリン群では高い変動性を示さず、インスリンについても差は観察されなかった。	Suez et al., 2022
単回	ランダム化クロスオーバー試験	成人 (23.6±3.17歳) 男性9名	サッカリン 240mg	サッカリン投与と空腹時血糖 (n=3)、OGTT血糖 (n=3)、持続グルコースモニタリングシステムによるグルコース (n=1) との間に統計学的に有意な関連は報告されなかった。 75gのショ糖と240 mgのサッカリンを含む水300 mLと水300 mLを比較して、血清グレリン値と Visual Analog Scaleで測定した食欲が変化するかどうかを評価するために、トルコでランダム化対照クロスオーバー試験を実施した (n=9、20~29歳の男性)。試験飲料を摂取した最初と30分後の血清グレリン値に統計学的有意差はなかった (p>0.05)。しかし、60分後と120分後の平均グレリン値は、サッカリン含有飲料でショ糖含有飲料より高かった (それぞれp=0.001、p=0.003)。飲料摂取後120分目の平均摂食量及び摂食欲求スコアは、サッカリン含有被験飲料の方がショ糖含有被験飲料よりも高かった (p<0.05)。	Bayındır Gümüő, Keser, Tunçer, Altuntaő Yıldız, and Kepenekci, 2022

投与期間	ヒト対照研究 研究タイプ	研究対象	投与物質* 投与量	結果	文献
4週間	単盲検比較試験	成人 (21.18±1.40歳) 48名、サッカリン摂取11名 (女性) 48, 11 exposed to saccharin (F)	サッカリン 140mg/day	サッカリンの体重への影響を評価。 サッカリン (140 mg/日) 又はスクラロース (66 mg/日)、及びアスパルテームとアセスルファム-Kの混合物 (1日あたりアスパルテーム8 mg及びアセスルファム-K88 mg) の体重、体組成、及びウエスト周囲径に対する影響を評価し、影響は認められなかった。	Orku et al., 2023
NA	症例対照研究	成人 (全体67.8歳、症例64.6歳、対照65.5歳) 1013例 (症例219例、対照794例)	NA サッカリン (推定1834-2845タブレット/生涯)	膀胱がんの「高リスク」地域 (Hérault地方) の男性における膀胱癌の危険因子を調査するために、フランスで集団症例対照研究 (219症例と794対照) を行い、サッカリンの使用 (毎日 vs 非毎日、OR : 1.5、95%CI : 0.8-3.0) と膀胱癌との間に関連はないことを明らかにした。	Momas et al., 1994
NA	症例対照研究	成人 (対照 : 男性55.3歳、女性53.3歳、症例 : 男性55.4歳、女性53.8歳) 381例 (膀胱がん患者127例、対照306例)	NA サッカリン (0、1-18、≥19回/年)	膀胱がんリスクを探索するために中国で実施された病院ベースの症例対照研究 (症例127例、対照254例) において、サッカリンの使用 (19回/年以上対無し) による膀胱がんリスクの上昇を示した。	Yu et al., 1997
NA	前向きコホート研究	成人 (46.6±13.5歳) 465名 (男性176、女性289)	NA 食物摂取頻度アンケート (0, 0.1-28.2, >28.2 g/day)	4年間の追跡の結果、サッカリン摂取量が最も多い群 (28.2 g/日以上) では、最も少ない群 (0 g/日) よりも体重が増加した (1.4kg、SE=0.4、p=0.02)。しかし、多変量解析では、年齢、BMI、喫煙、身体活動及びエネルギー摂取量を調整後、サッカリン摂取と体重変化との関連はみられなかった。	Parker et al., 1997
NA	コホート研究	成人 (42歳) 1142名	NA 食物摂取頻度アンケート	アメリカンインディアン (n=1142) を対象にコホート研究 (追跡期間8年) を行い、ダイエットソーダ及びサッカリンを含む非カロリー甘味料と糖尿病発症との関連を調査した。食事とダイエットソーダ及び非カロリー甘味料の摂取を評価するために、それぞれBlock食事頻度質問票と追加質問票が用いられた。年齢、性別、調査地、BMI、教育、1日当たりの歩数、喫煙、QOL、総カロリー、飽和脂肪、果物・野菜、加工肉、繊維、甘味糖飲料の摂取量で調整した後、サッカリン摂取 (あり/なし) と糖尿病発症との間に関連は認められなかった (HR : 1.38 ; 95%CI : 0.8-2.37)。ベースライ	Jensen et al., 2020

投与期間	ヒト対照研究 研究タイプ	研究対象	投与物質* 投与量	結果	文献
				ン時、サッカリン摂取は空腹時インスリンと関連していた (GMR : 1.11 ; 95%CI : 1.02-1.21)。ベースライン時の空腹時グルコースとの関連はみられなかった。本試験の限界は、糖尿病患者の死亡率が高いことであった。	
NA	コホート研究	成人 (44.52-47.01歳) 19,215 例 (NHANES III 1988-1994年)、 76,324例 (全体 1988-2018年)	NA 24時間記憶の食歴	糖類摂取はがん死亡率とは関連していなかった (T3 vs T0, HR : 0.91、95%CI 0.50-1.65)。本研究では、ダイエット飲料、卓上甘味料、無糖食品からのサッカリン摂取量を推定している。これらの研究の主な問題点は、ばく露の評価 (情報バイアス)、交絡に関する問題、統計解析における適切な調整の欠如であった。詳細な喫煙歴や職業歴、特定のがん部位の家族歴、遺伝的がん感受性のデータがないことも、結果に不確実性をもたらしている。	Fulgoni and Drewnowski, 2022
NA	コホート研究	若年成人 (18-30歳) 3088名	NA 食事歴 アンケート	ベースラインでのサッカリンの摂取は、BMIの増加 (p-傾向<0.001)、体重の増加 (p-傾向<0.001)、ウエスト周囲径の増加 (p-傾向<0.001) と関連していた。サッカリンの高摂取 (平均摂取量T3=65.6mg/日) は、肥満 (BMI≥30) のリスク上昇 (HR T3 (>17.1mg/日) 対T1 : 1.19、95%CI : 1.13-1.26)、内臓 (p-trend=0.001)、皮下 (p-trend=0.001) 及び筋肉間 (p-trend<0.001) の脂肪組織量の増加と関連していた。25年間の追跡調査後、BMIではなく、体重 (p-trend=0.03) とウエスト周囲径 (p-trend=0.008) の増加がサッカリンの高摂取によって観察された。	Steffen et al., 2023
NA	横断研究	成人 (19.3+1.4歳) 261名 (男性85名、 女性176名)	NA 食物摂取頻度 アンケート	高比重リポ蛋白コレステロールが低値 (男性40mg/dL未満、女性50mg/dL未満; オッズ比 (OR)、1.047 ; 95%CI、1.015-1.080) を示した。	Fernandes et al., 2013
NA	横断研究	青少年 (13.2+6.3歳) 571名 (男性281名、 女性290名)	食物摂取頻度 アンケート	サッカリン摂取量と「過脂肪・肥満」との関連は認められなかった。	Duran Agüero et al., 2014
NA	横断研究	成人 (51.3-56.2歳) 2856名 サッカリン摂取者 : 男性125名、女性203名	NA サッカリン 24時間記憶の食歴	サッカリン摂取量と「過脂肪・肥満」との関連は認められなかった。サッカリンの摂取量は、総栄養摂取量ファイル (CDC The Total Nutrient Intake File (CDC, NCHS 1996 ; サッカリンの摂取者又は非摂取者)) (Kuk and Brown, 2016 ; n=2856)、又はNutrition Data System for Research (NDS-R) と反復24時間リコール (24-h recalls) からの参加者データを用いたミリグラム単位のサッカリンの具体的な摂取量の計算 (Hessら、n=125) によって評価された。	Kuk and Brown, 2016

投与期間	ヒト対照研究 研究タイプ	研究対象	投与物質* 投与量	結果	文献
		サッカリン非摂取者：男性1238名、女性1290名		サッカリン摂取量と空腹時血糖値 (n=2)、耐糖能 (n=1)、HOMA-IR (n=1) との間に統計的に有意な関連はみられなかった。累積観察エビデンスは、主に研究数が少ないこと (n=2) と前向きデータの欠如によって制限された。	
NA	横断的研究	成人 (36.7歳) 125名 (男性54名、女性71名) 6名サッカリン摂取	NA 24時間記憶の食歴	Hessら (2018) の横断研究 (n=125) では、サッカリンの使用はメタボリックシンドロームの危険因子とは関連しなかったが、サッカリンの使用は高いウエスト周囲径と関連していた (p=0.003) サッカリンの摂取量は、総栄養摂取量ファイル (CDC The Total Nutrient Intake File (CDC, NCHS 1996; サッカリンの摂取者又は非摂取者)) (Kuk and Brown, 2016; n=2856)、又はNutrition Data System for Research (NDS-R) と反復24時間リコール (24-h recalls) からの参加者データを用いたミリグラム単位のサッカリンの具体的な摂取量の計算 (Hessら、n=125) によって評価された。調整後の解析では、これらの研究のいずれも、サッカリン摂取量と空腹時血糖値 (n=2)、耐糖能 (n=1)、HOMA-IR (n=1) との間に統計的に有意な関連はみられなかった。累積観察エビデンスは、主に研究数が少ないこと (n=2) と前向きデータの欠如によって制限された。	Hess et al., 2018
NA	横断的研究	成人 (20.1±1.9歳) 524名 (男性91名、女性433名)	NA 食物摂取頻度 アンケート 総サッカリン摂取量の中央値は0.0254g/日	サッカリン摂取量と「過肥満・肥満」との関連は認められなかった。	Tapance et al., 2021

< サッカリン類安全性試験結果の引用文献 >

- Allemang, A., De Abrew, K. N., Shan, Y. K., Krailler, J. M., & Pfuhler, S. (2021). A comparison of classical and 21st century genotoxicity tools: A proof of concept study of 18 chemicals comparing in vitro micronucleus, ToxTracker and genomics-based methods (TGx-DDI, whole genome clustering and connectivity mapping). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 62(2), 92–107. <https://doi.org/10.1002/em.22418>
- Ando, M., Yoshikawa, K., Iwase, Y., & Ishiura, S. (2014). Usefulness of monitoring γ -H2AX and cell cycle arrest in HepG2 cells for estimating genotoxicity using a high-content analysis system. *Journal of Biomolecular Screening*, 19(9), 1246–1254. <https://doi.org/10.1177/1087057114541147>
- Azeez, O. H., Alkass, S. Y., & Persike, D. S. (2019). Long-Term saccharin consumption and increased risk of obesity, diabetes, hepatic dysfunction, and renal impairment in rats. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 55(10), 681. <https://doi.org/10.3390/medicina55100681>
- Bandyopadhyay, A., Ghoshal, S., & Mukherjee, A. (2008). Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: Aspartame, acesulfame-K, and saccharin. *Drug and Chemical Toxicology*, 31(4), 447–457. <https://doi.org/10.1080/01480540802390270>
- Bayındır Gümüç, A., Keser, A., Tuncer, E., Altuntaş Yıldız, T., & Kepenekci, B. İ. (2022). Effect of saccharin, a non-nutritive sweeteners, on insulin and blood glucose levels in healthy young men: A crossover trial. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 16(6), 102500. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102500>
- Bian, X., Tu, P., Chi, L., Gao, B., Ru, H., & Lu, K. (2017). Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*, 107(Pt B), 530–539. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.04.045>
- Birrell, L., Cahill, P., Hughes, C., Tate, M., & Walmsley, R. M. (2010). GADD45a-GFP GreenScreen HC assay results for the ECVAM recommended lists of genotoxic and non-genotoxic chemicals for assessment of new genotoxicity tests. *Mutation Research*, 695(1–2), 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.12.008>
- Boakes, R. A., Kendig, M. D., Martire, S. I., & Rooney, K. B. (2016). Sweetening yoghurt with glucose, but not with saccharin, promotes weight gain and increased fat pad mass in rats. *Appetite*, 105, 114–128. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.05.011>
- Bosetti, C., Gallus, S., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., Negri, E., & La Vecchia, C. (2009). Artificial sweeteners and the risk of gastric, pancreatic, and endometrial cancers in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 18(8), 2235–2238. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0365>
- Chen, Y., Huo, J., Liu, Y., Zeng, Z., Zhu, X., Chen, X., Wu, R., Zhang, L., & Chen, J. (2020). Development of a novel flow cytometry-based approach for reticulocytes micronucleus test in rat peripheral blood. *Journal of Applied Toxicology*, 41(4), 595–606. <https://doi.org/10.1002/jat.4068>
- Cohen, S. M., Cano, M., Anderson, T., & Garland, E. M. (1996). Extensive handling of rats leads to mild urinary bladder hyperplasia. *Toxicologic Pathology*, 24(2), 251–257. <https://doi.org/10.1177/019262339602400214>
- Cohen, S. M., Cano, M., St John, M. K., Garland, E. M., Khachab, M., & Ellwein, L. B. (1995). Effect of sodium saccharin on the neonatal rat bladder. *Scanning Microscopy*, 9(1), 137–147; discussion 148.
- Cohen, S. M., Garland, E. M., Cano, M., St John, M. K., Khachab, M., Wehner, J. M., & Arnold, L. L. (1995). Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. *Carcinogenesis*, 16(11), 2743–2750. <https://doi.org/10.1093/carcin/16.11.2743>
- Duran Aguero, S., Onate, G., & Haro, R. P. (2014). Consumption of non-nutritive sweeteners and nutritional status in 10–16 year old students. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 112(3), 207–214. <https://doi.org/10.5546/aap.2014.eng.207>
- Feijo, F. M., Ballard, C. R., Foletto, K. C., Batista, B. A. M., Neves, A. M., Ribeiro, M. F. M., & Bertoluci, M. C. (2013). Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels. *Appetite*, 60(1), 203–207. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2012.10.009>
- Fernandes, J., Arts, J., Dimond, E., Hirshberg, S., & Lofgren, I. E. (2013). Dietary factors are associated with coronary heart disease risk factors in college students. *Nutrition Research*, 33(8), 647–652.

<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.013>

- Foletto, K. C., Melo Batista, B. A., Neves, A. M., de Matos, F. F., Ballard, C. R., Marques Ribeiro, M. F., & Bertoluci, M. C. (2016). Sweet taste of saccharin induces weight gain without increasing caloric intake, not related to insulin-resistance in Wistar rats. *Appetite*, 96, 604–610. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.11.003>
- Fowler, P., Smith, K., Young, J., Jeffrey, L., Kirkland, D., Pfuhrer, S., & Carmichael, P. (2012). Reduction of misleading ("false") positive results in mammalian cell genotoxicity assays. I. Choice of cell type. *Mutation Research*, 742(1–2), 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.10.014>
- Fulgoni, V. L., 3rd, & Drewnowski, A. (2022). No association between Low-calorie sweetener (LCS) use and overall cancer risk in the nationally representative database in the US: Analyses of NHANES 1988-2018 data and 2019 public-use linked mortality files. *Nutrients*, 14(23), 4957. <https://doi.org/10.3390/nu14234957>
- Gallus, S., Scotti, L., Negri, E., Talamini, R., Franceschi, S., Montella, M., Giacosa, A., Dal Maso, L., & La Vecchia, C. (2007). Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Annals of Oncology*, 18(1), 40–44. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl346>
- Glendinning, J. I., Hart, S., Lee, H., Maleh, J., Ortiz, G., Ryu, Y. S., Sanchez, A., Shelling, S., & Williams, N. (2019). Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 318(1), R70–R80. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00245.2019>
- Hess, E. L., Myers, E. A., Swithers, S. E., & Hedrick, V. E. (2018). Associations between nonnutritive sweetener intake and metabolic syndrome in adults. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(6), 487–493. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1440658>
- Higgins, K. A., & Mattes, R. D. (2019). A randomized controlled trial contrasting the effects of 4 low-calorie sweeteners and sucrose on body weight in adults with overweight or obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(5), 1288–1301. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy381>
- Hong, Y. H., Jeon, H. L., Ko, K. Y., Kim, J., Yi, J. S., Ahn, I., Kim, T. S., & Lee, J. K. (2018). Assessment of the predictive capacity of the optimized in vitro comet assay using HepG2 cells. *Mutation Research, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 827, 59–67. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.01.010>
- Jeffrey, A. M., & Williams, G. M. (2000). Lack of DNA-damaging activity of five non-nutritive sweeteners in the rat hepatocyte/DNA repair assay. *Food and Chemical Toxicology*, 38(4), 335–338. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(99\)00163-5](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00163-5)
- Jensen, P. N., Howard, B. V., Best, L. G., O'Leary, M., Devereux, R. B., Cole, S. A., MacCluer, J. W., Ali, T., Lee, E. T., Yeh, F. L., Yeh, J., Umans, J. G., & Fretts, A. M. (2020). Associations of diet soda and non-caloric artificial sweetener use with markers of glucose and insulin homeostasis and incident diabetes: The strong heart family study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(2), 322–327. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0461-6>
- Jiang, J., Qi, L., Wei, Q., & Shi, F. (2018). Effects of daily exposure to saccharin sodium and rebaudioside A on the ovarian cycle and steroidogenesis in rats. *Reproductive Toxicology*, 76, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.12.006>
- Khoury, L., Zalko, D., & Audebert, M. (2013). Validation of high-throughput genotoxicity assay screening using γ H2AX in-cell western assay on HepG2 cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 54(9), 737–746. <https://doi.org/10.1002/em.21817>
- Kuk, J. L., & Brown, R. E. (2016). Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 41(7), 795–798. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0675>
- Li, S., Geng, J., Wu, G., Gao, X., Fu, Y., & Ren, H. (2019). Removal of artificial sweeteners and their effects on microbial communities in sequencing batch reactors. *Scientific Reports*, 8(1), 3399. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21564-x>
- Li, S., Ren, Y., Fu, Y., Gao, X., Jiang, C., Wu, G., Ren, H., & Geng, J. (2019). Fate of artificial sweeteners through wastewater treatment plants and water treatment processes. *PLoS One*, 13(1), e0189867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189867>

- Miller, J. E., Vlasakova, K., Glaab, W. E., & Skopek, T. R. (2019). A low volume, high-throughput forward mutation assay in *Salmonella typhimurium* based on fluorouracil resistance. *Mutation Research*, 578(1–2), 210–224. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2005.05.023>
- Momas, I., Daures, J. P., Festy, B., Bontoux, J., & Gremy, F. (1994). Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: Some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes & Control*, 5(4), 326–332. <https://doi.org/10.1007/BF01804983>
- Najam, K., Altaf, I., Ashraf, M., Rasheed, M. A., Saleem, F., Munir, N., & Bashir, R. (2017). In vitro evaluation of mutagenicity and genotoxicity of sitagliptin alone and in combination with artificial sweeteners. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(8), 1841–1847.
- Okamura, T., Garland, E. M., & Cohen, S. M. (1994). Glandular stomach hemorrhage induced by high dose saccharin in young rodents. *Toxicology Letters*, 74(2), 129–140. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(94\)90091-4](https://doi.org/10.1016/0378-4274(94)90091-4)
- Orku, S. E., Suyen, G., & Bas, M. (2023). The effect of regular consumption of four low-or no-calorie sweeteners on glycemic response in healthy women: A randomized controlled trial. *Nutrition*, 106, 111885. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111885>
- Palomar-Cros, A., Straif, K., Romaguera, D., Aragonés, N., Castano-Vinyals, G., Martin, V., Moreno, V., Gomez-Acebo, I., Guevara, M., Aizpurua, A., Molina-Barcelo, A., Jimenez-Moleon, J. J., Tardon, A., Contreras-Llanes, M., Marcos-Gragera, R., Huerta, J. M., Perez-Gomez, B., Espinosa, A., Hernandez-Segura, N., ... Lassale, C. (2023). Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain). *International Journal of Cancer*, 153(5), 979–993. <https://doi.org/10.1002/ijc.34577>
- Parker, D. R., Gonzalez, S., Derby, C. A., Gans, K. M., Lasater, T. M., & Carleton, R. A. (1997). Dietary factors in relation to weight change among men and women from two southeastern New England communities. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 21(2), 103–109. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800373>
- Pinto, D. E., Foletto, K. C., Nunes, R. B., Lago, P. D., & Bertolucci, M. C. (2017). Long-term intake of saccharin decreases post-absorptive energy expenditure at rest and is associated to greater weight gain relative to sucrose in wistar rats. *Nutrition & Metabolism (London)*, 14, 18. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0165-7>
- Rajakrishna, L., Krishnan Unni, S., Subbiah, M., Sadagopan, S., Nair, A. R., Chandrappa, R., Sambasivam, G., & Sukumaran, S. K. (2014). Validation of a human cell based high-throughput genotoxicity assay 'Anthem's Genotoxicity screen' using ECVAM recommended lists of genotoxic and non-genotoxic chemicals. *Toxicology In Vitro*, 28(1), 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.06.027>
- Sasaki, Y. F., Kawaguchi, S., Kamaya, A., Ohshita, M., Kabasawa, K., Iwama, K., Taniguchi, K., & Tsuda, S. (2002). The comet assay with 8 mouse organs: Results with 39 currently used food additives. *Mutation Research*, 519(1–2), 103–119. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00128-6](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00128-6)
- Schoenig, G. P., Goldenthal, E. I., Geil, R. G., Frith, C. H., Richter, W. R., & Carlborg, F. W. (1985). Evaluation of the dose response and in utero exposure to saccharin in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 23(4–5), 475–490. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(85\)90142-5](https://doi.org/10.1016/0278-6915(85)90142-5)
- Serrano, J., Smith, K. R., Crouch, A. L., Sharma, V., Yi, F., Vargova, V., LaMoia, T. E., Dupont, L. M., Serna, V., Tang, F., Gomes-Dias, L., Blakeslee, J. J., Hatzakis, E., Peterson, S. N., Anderson, M., Pratley, R. E., & Kyriazis, G. A. (2021). High-dose saccharin supplementation does not induce gut microbiota changes or glucose intolerance in healthy humans and mice. *Microbiome*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00976-w>
- Shi, Q., Cai, L., Jia, H., Zhu, X., Chen, L., & Deng, S. (2019). Low intake of digestible carbohydrates ameliorates duodenal absorption of carbohydrates in mice with glucose metabolism disorders induced by artificial sweeteners. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 99(11), 4952–4962. <https://doi.org/10.1002/jsfa.9727>
- Shi, Z., Lei, H., Chen, G., Yuan, P., Cao, Z., Ser, H. L., Zhu, X., Wu, F., Liu, C., Dong, M., Song, Y., Guo, Y., Chen, C., Hu, K., Zhu, Y., Zeng, X. A., Zhou, J., Lu, Y., Patterson, A. D., & Zhang, L. (2021). Impaired intestinal *Akkermansia muciniphila* and aryl hydrocarbon receptor ligands contribute to nonalcoholic fatty liver disease in mice. *mSystems*, 6(1), e00985. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00985-20>
- Steffen, B. T., Jacobs, D. R., Yi, S. Y., Lees, S. J., Shikany, J. M., Terry, J. G., Lewis, C. E., Carr, J. J., Zhou, X., & Steffen, L. M. (2023). Long-term aspartame and saccharin intakes are related to greater volumes of visceral, intermuscular, and subcutaneous adipose tissue: The CARDIA study. *International Journal of Obesity*, 47(10),

- 939–947. <https://doi.org/10.1038/s41366-023-01336-y>
- Suez, J., Cohen, Y., Valdes-Mas, R., Mor, U., Dori-Bachash, M., Federici, S., Zmora, N., Leshem, A., Heinemann, M., Linevsky, R., Zur, M., Ben-ZeevBrik, R., Bukimer, A., Eliyahu-Miller, S., Metz, A., Fischbein, R., Sharov, O., Malitsky, S., Itkin, M., ... Elinav, E. (2022). Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance. *Cell*, 185(18), 3307–3328.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016>
- Takayama, S., Sieber, S. M., Adamson, R. H., Thorgeirsson, U. P., Dalgard, D. W., Arnold, L. L., Cano, M., Eklund, S., & Cohen, S. M. (1998). Long-term feeding of sodium saccharin to nonhuman primates: Implications for urinary tract cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(1), 19–25. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.1.19>
- Tapanee, P., Reeder, N., Christensen, R., & Tolar-Peterson, T. (2021). Sugar, non-nutritive sweetener intake and obesity risk in college students. *Journal of American College Health*, 71(7), 2093–2098. <https://doi.org/10.1080/07448481.2021.1960844>
- Thougaard, A. V., Christiansen, J., Mow, T., & Hornberg, J. J. (2014). Validation of a high throughput flow cytometric in vitro micronucleus assay including assessment of metabolic activation in TK6 cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 55(9), 704–718. <https://doi.org/10.1002/em.21891>
- Turner, S. D., Tinwell, H., Piegorsch, W., Schmezer, P., & Ashby, J. (2001). The male rat carcinogens limonene and sodium saccharin are not mutagenic to male big blue rats. *Mutagenesis*, 16(4), 329–332. <https://doi.org/10.1093/mutage/16.4.329>
- Uwagawa, S., Saito, K., Okuno, Y., Kawasaki, H., Yoshitake, A., Yamada, H., & Fukushima, S. (1994). 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. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 127(2), 182–186. <https://doi.org/10.1006/taap.1994.1152>
- van der Linden, S. C., von Bergh, A. R., van Vught-Lussenburg, B. M., Jonker, L. R., Teunis, M., Krul, C. A., & van der Burg, B. (2014). Development of a panel of high-throughput reporter-gene assays to detect genotoxicity and oxidative stress. *Mutation Research, Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 760, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.mrgen tox.2013.09.009>
- Yu, Y., Hu, J., Wang, P. P., Zou, Y., Qi, Y., Zhao, P., & Xe, R. (1997). Risk factors for bladder cancer: A case-control study in northeast China. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(4), 363–369. <https://doi.org/10.1097/00008469-199708000-00008>

品目概要（ソルビン酸類）

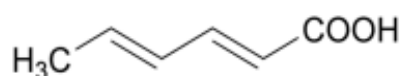
名 称： ソルビン酸 Sorbic Acid

化学名： (2E,4E)-Hexa-2,4-dienoic acid [110-44-1]

分子式： $C_6H_8O_2$

分子量： 112.13

構造式：



含 量： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を無水物換算したものは、ソルビン酸 ($C_6H_8O_2$) 99.0%以上を含む。

性 状： 本品は、無色の針状結晶又は白色の結晶性の粉末であり、においがいいか、又はわずかに特異なにおいがある。

物理化学的特性：

融点： 133～135℃

溶解度： エタノールに可溶。水にわずかに溶ける。

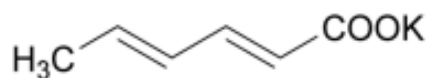
名 称： ソルビン酸カリウム Potassium Sorbate

化学名： Monopotassium (2E,4E)-hexa-2,4-dienoate [24634-61-5]

分子式： $C_6H_7KO_2$

分子量： 150.22

構造式：



含 量： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、ソルビン酸カリウム (C₆H₇KO₂) 98.0～102.0%を含む。

性状： 本品は、白～淡黄褐色のりん片状結晶、結晶性の粉末又は粒であり、においが
ないか、又はわずかににおいがある。

物理化学的特性：

溶解度： 水、エタノールに可溶。

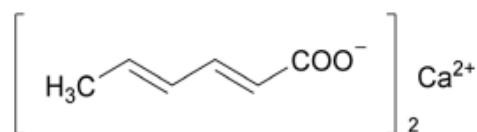
名称： ソルビン酸カルシウム Calcium Sorbate

化学名： Monocalcium bis[(2E,4E)-hexa-2,4-dienoate] [7492-55-9]

分子式： C₁₂H₁₄CaO₄

分子量： 262.32

構造式：



含量： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥したものは、ソルビン酸カルシウム (C₁₂H₁₄CaO₄) 98.0～102.0%
を含む。

性状： 本品は、白色の微細な結晶性の粉末である。

物理化学的特性：

溶解度： 水に可溶。エタノールにわずかに溶ける。

用途： 保存料

使用基準： (ソルビン酸)

ソルビン酸は、甘酒（3倍以上に希釈して飲用するものに限る。以下この目において同じ。）、あん類、うに、果実酒、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬、酢漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー（除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくは

これをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。)、魚介乾製品、魚肉ねり製品(魚肉すり身を除く。以下この目において同じ。)、鯨肉製品、ケチャップ、雑酒、ジャム、食肉製品、シロップ、スープ(ポタージュスープを除く。以下この目において同じ。)、たくあん漬(生大根又は干し大根を塩漬にした後、これを調味料、香辛料、色素等を加えたぬか又はふすまで漬けたものをいう。ただし、一丁漬たくあん及び早漬たくあんを除く。以下この目において同じ。)、たれ、チーズ、つくだ煮、つゆ、煮豆、乳酸菌飲料(殺菌したものを除く。)、ニョッキ、はっ酵乳(乳酸菌飲料の原料に供するものに限る。以下この目において同じ。)、フラワーペースト類(小麦粉、でん粉、ナッツ類若しくはその加工品、ココア、チョコレート、コーヒー、果肉、果汁、いも類、豆類又は野菜類を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充填又は塗布して食用に供するものをいう。以下この目において同じ。)、干しすもも、マーガリン並びにみそ以外の食品に使用してはならない。

ソルビン酸の使用量は、ソルビン酸として、チーズにあってはその1kgにつき3.0g(プロピオン酸、プロピオン酸カルシウム又はプロピオン酸ナトリウムを併用する場合には、ソルビン酸としての使用量及びプロピオン酸としての使用量の合計量が3.0g)以下、うに、魚肉ねり製品、鯨肉製品及び食肉製品にあってはその1kgにつき2.0g以下、いかくん製品及びたこくん製品にあってはその1kgにつき1.5g以下、あん類、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー、魚介乾製品(いかくん製品及びたこくん製品を除く。)、ジャム、シロップ、たくあん漬、つくだ煮、煮豆、ニョッキ、フラワーペースト類、マーガリン並びにみそにあってはその1kgにつき1.0g(マーガリンにあっては安息香酸又は安息香酸ナトリウムを併用する場合には、安息香酸としての使用量及びソルビン酸としての使用量の合計量が1.0g)以下、ケチャップ、酢漬の漬物、スープ、たれ、つゆ及び干しすももにあってはその1kgにつき0.50g以下、甘酒及びはっ酵乳にあってはその1kgにつき0.30g以下、果実酒及び雑酒にあってはその1kgにつき0.20g以下、乳酸菌飲料(殺菌したものを除く。以下この目において同じ。)にあってはその1kgにつき0.050g(乳酸菌飲料の原料に供するもの)にあっては0.30g)以下でなければならない。

(ソルビン酸カリウム)

ソルビン酸カリウムは、甘酒(3倍以上に希釈して飲用するもの)に限る。以下この目において同じ。)、あん類、うに、果実酒、菓子の製造に用いる果実ペースト(果実をすり潰し、又は裏ごししてペースト状とした

ものをいう。以下この目において同じ。)及び果汁(濃縮果汁を含む。以下この目において同じ。)、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬、酢漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー(除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。)、魚介乾製品、魚肉ねり製品(魚肉すり身を除く。以下この目において同じ。)、鯨肉製品、ケチャップ、雑酒、ジャム、食肉製品、シロップ、スープ(ポタージュスープを除く。以下この目において同じ。)、たくあん漬(生大根又は干し大根を塩漬にした後、これを調味料、香辛料、色素等を加えたぬか又はふすまで漬けたものをいう。ただし、一丁漬たくあん及び早漬たくあんを除く。以下この目において同じ。)、たれ、チーズ、つくだ煮、つゆ、煮豆、乳酸菌飲料(殺菌したものを除く。)、ニョッキ、はっ酵乳(乳酸菌飲料の原料に供するものに限る。以下この目において同じ。)、フラワーペースト類(小麦粉、でん粉、ナッツ類若しくはその加工品、ココア、チョコレート、コーヒー、果肉、果汁、いも類、豆類又は野菜類を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充填又は塗布して食用に供するものをいう。以下この目において同じ。)、干しすもも、マーガリン並びにみそ以外の食品に使用してはならない。ソルビン酸カリウムの使用量は、ソルビン酸として、チーズにあってはその1kgにつき3.0g(プロピオン酸、プロピオン酸カルシウム又はプロピオン酸ナトリウムを併用する場合には、ソルビン酸としての使用量及びプロピオン酸としての使用量の合計量が3.0g)以下、うに、魚肉ねり製品、鯨肉製品及び食肉製品にあってはその1kgにつき2.0g以下、いかくん製品及びたこくん製品にあってはその1kgにつき1.5g以下、あん類、菓子の製造に用いる果実ペースト及び果汁、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー、魚介乾製品(いかくん製品及びたこくん製品を除く。)、ジャム、シロップ、たくあん漬、つくだ煮、煮豆、ニョッキ、フラワーペースト類、マーガリン並びにみそにあってはその1kgにつき1.0g(マーガリンにあっては安息香酸又は安息香酸ナトリウムを併用する場合には、安息香酸としての使用量及びソルビン酸としての使用量の合計量が1.0g)以下、ケチャップ、酢漬の漬物、スープ、たれ、つゆ及び干しすももにあってはその1kgにつき0.50g以下、甘酒及びはっ酵乳にあってはその1kgにつき0.30g以下、果実酒及び雑酒にあってはその1kgにつき0.20g以下、乳酸菌飲料(殺菌したものを除く。以下この目において同じ。)にあってはその1kgにつき0.050g(乳酸菌飲料の原料に供するものにあっては0.30g)以下でなければならない。

(ソルビン酸カルシウム)

ソルビン酸カルシウムは、甘酒（3倍以上に希釈して飲用するものに限る。以下この目において同じ。）、あん類、うに、果実酒、菓子の製造に用いる果実ペースト（果実をすり潰し、又は裏ごししてペースト状としたものをいう。以下この目において同じ。）及び果汁（濃縮果汁を含む。以下この目において同じ。）、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬、酢漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー（除核したさくらんぼを砂糖漬にしたもの又はこれに砂糖の結晶を付けたもの若しくはこれをシロップ漬にしたものをいう。以下この目において同じ。）、魚介乾製品、魚肉ねり製品（魚肉すり身を除く。以下この目において同じ。）、鯨肉製品、ケチャップ、雑酒、ジャム、食肉製品、シロップ、スープ（ポタージュスープを除く。以下この目において同じ。）、たくあん漬（生大根又は干し大根を塩漬にした後、これを調味料、香辛料、色素等を加えたぬか又はふすまで漬けたものをいう。ただし、一丁漬たくあん及び早漬たくあんを除く。以下この目において同じ。）、たれ、チーズ、つくだ煮、つゆ、煮豆、乳酸菌飲料（殺菌したものを除く。）、ニョッキ、はっ酵乳（乳酸菌飲料の原料に供するものに限る。以下この目において同じ。）、フラワーペースト類（小麦粉、でん粉、ナッツ類若しくはその加工品、ココア、チョコレート、コーヒー、果肉、果汁、いも類、豆類又は野菜類を主要原料とし、これに砂糖、油脂、粉乳、卵、小麦粉等を加え、加熱殺菌してペースト状とし、パン又は菓子に充填又は塗布して食用に供するものをいう。以下この目において同じ。）、干しすもも、マーガリン並びにみそ以外の食品に使用してはならない。

ソルビン酸カルシウムの使用量は、ソルビン酸として、チーズにあってはその1kgにつき3.0g（プロピオン酸、プロピオン酸カルシウム又はプロピオン酸ナトリウムを併用する場合には、ソルビン酸としての使用量及びプロピオン酸としての使用量の合計量が3.0g）以下、うに、魚肉ねり製品、鯨肉製品及び食肉製品にあってはその1kgにつき2.0g以下、いかくん製品及びたこくん製品にあってはその1kgにつき1.5g以下、あん類、菓子の製造に用いる果実ペースト及び果汁、かす漬、こうじ漬、塩漬、しょう油漬及びみそ漬の漬物、キャンデッドチェリー、魚介乾製品（いかくん製品及びたこくん製品を除く。）、ジャム、シロップ、たくあん漬、つくだ煮、煮豆、ニョッキ、フラワーペースト類、マーガリン並びにみそにあってはその1kgにつき1.0g（マーガリンにあっては安息香酸又は安息香酸ナトリウムを併用する場合には、安息香酸としての使用量及びソルビン酸としての使用量の合計量が1.0g）以下、ケチャップ、酢漬の漬物、スープ、たれ、つゆ及び干しすももにあってはその1kgにつき

0.50 g 以下、甘酒及びはっ酵乳にあってはその 1 kg につき 0.30 g 以下、果実酒及び雑酒にあってはその 1 kg につき 0.20 g 以下、乳酸菌飲料（殺菌したものを除く。以下この目において同じ。）にあってはその 1 kg につき 0.050 g（乳酸菌飲料の原料に供するものにあつては 0.30 g）以下でなければならない。

指定経緯：

1955年8月

ソルビン酸が食品添加物に指定された

1960年9月

ソルビン酸カリウムが食品添加物に指定された

2010年5月

ソルビン酸カルシウムが食品添加物に指定された

ソルビン酸カルシウム、ソルビン酸及びソルビン酸カリウムのグループとしてのADIを、ソルビン酸として25 mg/kg 体重/日と設定した（食品安全委員会添加物評価書, 2008年11月通知）

海外リスク評価結果：

(1) JECFA

- ・ JECFAは1961年、1965年にソルビン酸、同カルシウム塩及び同カリウム塩について評価を実施し、1973年の第17回会議において、ラットの長期毒性試験でのNOEL 2,500 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用して0～25 mg/kg体重/日（ソルビン酸換算）のグループADIを設定している（JECFA (1973)）。
- ・ JECFAは1985年の第29回会議で、ソルビン酸ナトリウムの市販製品の情報は得られていないが、食品の製造過程でソルビン酸溶液を使用する際にアルカリとの中和によりナトリウム塩が生成することが知られていることから、ソルビン酸ナトリウムについて評価を行い、新たな毒性の懸念はないとしてグループADIをナトリウム塩に拡大した（JECFA (1986)）。

(2) FDA

- ・ FDAが評価に使用した資料によると、ソルビン酸、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩について、現在の使用条件下で健康被害の懸念はないと評価されている（NTIS (1975)）。
- ・ ソルビン酸及びその塩類がGRAS物質に登録されており、適正製造規範（GMP）の下での加工食品への使用が認められている（HHS Part 182）。

(3) EU

- ・ SCFは1994年、ソルビン酸、同カルシウム塩及び同カリウム塩について、1974年当時のJECFAによるモノグラフを基に、デンマークのNational Food Agencyにより提出されたデータも加味して評価を行った。その結果は、次のとおりである。
 - 1) ソルビン酸は他の短鎖脂肪酸と同様に生体内で容易に代謝される。ヒトとラットの間で本質的な相違はない。
 - 2) 10%までの長期混餌投与において、ソルビン酸はマウス及びラットに対し発がん性を示さないと判断される。
 - 3) ソルビン酸ナトリウムの*in vivo*及び*in vitro*の試験系において、一部で弱いながら遺伝毒性を認めた。その毒性メカニズムは不明瞭であるが、ソルビン酸ナトリウムの分解物によるものであると考えられた。しかしながら、ソルビン酸カルシウム及びソルビン酸カリウムではこの分解物は発生しない。
 - 4) ソルビン酸カリウムはラット及びマウスに対し催奇形性を示さない。
 - 5) ソルビン酸またはソルビン酸カリウムと亜硝酸塩の共存下における遺伝毒性物質の生成に関する試験結果の一部が相互矛盾のために信頼できず、また、通常条件下ではヒトの健康に対するハザードはない。
 - 6) ソルビン酸及びソルビン酸カリウムが特定のヒト集団に過敏性反応、特に接触性蕁麻疹を起こすとの報告がある。

また、ラットにおける750及び5,000 mg/kg 体重/日の長期投与試験からNOELを750 mg/kg 体重/日、マウスにおける700及び1,400 mg/kg 体重/日の長期投与試験からNOELは1,400 mg/kg 体重/日とされた。しかし、これらの試験は2,500 mg/kg体重/日投与群を含んでいないため、JECFAによる1974年当時のNOEL 5.0%（2,500 mg/kg体重/日）を変更する理由はないとされた（EC (1996)）。

以上の知見を踏まえてSCFは、ラット長期投与試験におけるNOEL 5.0%（2,500 mg/kg 体重相当）に、安全係数を100とし、ADI 0～25 mg/kg 体重/日と設定した（EC (1996)）。

- ・ その後、EFSA (2015) において、ソルビン酸 (E 200)、ソルビン酸カリウム (E 202)、

ソルビン酸カルシウム (E 203) の再評価が行われた。再評価の結果、ソルビン酸またはソルビン酸カリウムに遺伝毒性活性の証拠はない一方、ソルビン酸カルシウムに関する遺伝毒性データが不足していることと、ソルビン酸ナトリウムの遺伝毒性の可能性を示すデータを考慮し、ソルビン酸カルシウムをグループADIから除外すべきであると結論付けた。また、生殖発生毒性に関して、新たに実施されたラット二世世代生殖毒性試験 (Cordts, 2004) で得られた無毒性量 300 mgソルビン酸/kg体重/日に不確実係数100を適用し、ソルビン酸及びそのカリウム塩の暫定グループ ADIとして3 mgソルビン酸/kg体重/日の暫定グループ ADIを設定した (EFSA, 2015)。

- ・ さらに、2019年、新たに得られたラット拡張一世代生殖毒性試験 (EOGRTS) の評価及び2015年に設定したソルビン酸 (E 200) 及びソルビン酸カリウム (E 202) の暫定グループADIの再評価結果公表された。EOGRTSの結果に基づき、ベンチマーク用量の信頼限界の下限値 (BMDL) は1,110 mgソルビン酸/kg体重/日と特定され、デフォルトの不確実係数100を適用して、ソルビン酸 (E 200) 及びそのカリウム塩 (E 202) のグループADIを11 mgソルビン酸/kg体重 /日と設定した (EFSA, 2019)。

安全性に係る知見の概要：

(1) 体内動態

- ・ ソルビン酸はラットにおいて、必須脂肪酸の拮抗代謝物とならず、カロリー源として利用される。組織のホモジネートやミトコンドリアは他の脂肪酸と同じ速度でソルビン酸を酸化する。ソルビン酸は通常の脂肪酸 (カプロン酸) と同様に生体で代謝されると考えられ、ムコン酸 (ω -酸化) 及びクロトン酸 (β -酸化) を経てCO₂とH₂Oに酸化されると思われる (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ 高濃度ソルビン酸添加飼料 (15%添加) で長期間マウスを飼育したとき、過酸化物質や二次酸化物が生成されると予想されたが、尿へのケトン体の排泄は認められたものの、肝の過酸化脂質量はチオバルビツール酸法において、無添加飼料群のそれよりも低かった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ 1-¹⁴C-ソルビン酸をラットに経口投与 (920 mg/kg体重) 実験では、その放射能の85%は呼吸から検出され、糞中には0.4%、尿中に2%、腸内容物と骨格筋にそれぞれ3%、その他の体組織中から6.6%が回収された。組織の放射能の大部分は皮下脂肪その他組織内脂質中に検出されたが、グリコーゲンからは検出できなかった。投与量と酸化速度の間には直線性が認められ、投与量60~1200 mg/kg体重の範囲で半減期は40~110分であった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ マウスでは40~3000 mg/kg体重の投与量で同様に実験され、1-¹⁴C-ソルビン酸の81±10%はCO₂に、2.6~5.4%が尿に、0.6%~1.0%が糞にそれぞれ排泄される。また最初の24時間尿に0.2~0.6%がムコン酸として、0.7%がソルビン酸として排泄される (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

(2) 毒性

各毒性についての概要は以下のとおり。

なお、別紙に試験結果一覧を添付した (食品安全委員会 (2008) をもとに作成)。

ア. 急性毒性

- ・ ソルビン酸の単回経口投与によるラットの50%致死量 (LD₅₀) : 12.50 g/kg体重 (雄)、9.60 g/kg体重 (雌) (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

- ・ ソルビン酸ナトリウムの単回経口投与によるラットの50%致死量 (LD₅₀) : 4.3 g/kg体重 (雄)、3.6 g/kg体重 (雌) (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

イ. 反復投与毒性

- ・ ソルビン酸の反復投与毒性について、5.0%までの投与量の範囲内では、安全性に懸念を生じさせる特段の毒性影響は認められないと考えられた (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ 雄雌のラット (各群各5匹) にソルビン酸カリウム (0, 1.0, 2.0, 5.0, 10% ; 0, 500, 1000, 2500, 5000 mg/kg体重/日) を3か月間混餌投与した試験においては、被験物質投与による毒性影響を認めなかった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ イヌ (各群8匹, 対照群4匹, 性別不明) にソルビン酸カリウム (0, 1.0, 2.0% ; 0, 250, 500 mg/kg体重/日) を3か月間混餌投与した試験においては、被験物質投与による影響を認めなかった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ ソルビン酸カルシウムについて、毒性試験成績等はなかった (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。

ウ. 生殖発生毒性

- ・ ラット二世代生殖発生毒性試験 (第1世代・1000日間, 第2世代・252日間投与) について、第1世代では対照群とソルビン酸投与群間で成長・一般状態・生存期間・繁殖性に差がなく、また、第2世代でも被験物質投与に起因した組織学的変化は認められなかったことから、本物質のNOAELは5.0% (2500 mg/kg体重/日) と評価した (食品添加物公定書解説書 (第9版), 2019)。
- ・ ラット二世代生殖毒性試験 (GLP、OECD TG416準拠) の報告がある (Cordts, 2004a) (未公表データ)。当該試験は、強制経口投与 (0, 300, 1000, 3000 mg/kg体重/日) で実施され、3000 mg/kg群でみられたF1雄雌親動物の死亡、雄親動物での体重/体重増加量の低下に基づき、親動物に対する一般毒性影響のNOAEL=1000 mg/kg体重/日、親動物の生殖能力に対する影響は認められず、児動物に対する毒性影響については、1000及び3000 mg/kg群でみられた哺育児の体重低下、F2雄哺育児での肛門生殖器間距離の低値、3000 mg/kg群でみられたF1児動物の身体発達遅延 (性成熟の遅延を含む) に基づきNOAEL=300 mg/kg体重/日と判断されている (EFSA, 2015)。当該試験は、強制経口投与 ((0, 300, 1000, 3000 mg/kg体重/日) で実施され、高用量 (3000 mg/kg体重/日) についてはTGで規定された上限用量 (1000 mg/kg体重/日) を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考えられる (詳細は査読有識者コメント (添付資料-3) を参照)。
- ・ ウサギ発生毒性試験 (GLP、OECD TG414準拠) の報告がある (Cordts, 2004b) (未公表データ)。妊娠6日から妊娠29日のウサギに強制経口投与 (0, 300, 1000, 3000 mg/kg体重/日) した結果、300 mg/kg群の母動物で軽度の影響 (摂餌量低下、運動性低下) がみられ、1000 及び3000 mg/kg群では胎児体重の低下、胎盤重量の低下、胎児生存率の低下3000 mg/kg群では着床後胚死亡率の高値、死亡吸収胚数の高値、胎児数の低値がみられ、EFSAは1000 mg/kg体重/日を最小毒性量と判断している (EFSA, 2015)。投与容量が10mL/kg体重と一般的なウサギの投与容量の5mL/kg体重を上回り、高用量 (3000 mg/kg体重/日) についてはTGで規定された上限用量 (1000 mg/kg体重/日) を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試

験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考えられる（詳細は査読有識者コメント（添付資料-3）を参照）。

- ・ ラット拡張一代生殖毒性（EOGRTS）試験（GLP、OECD TG443 (cohort 1A and 1B) 準拠）（混餌投与（0, 1000, 2000, 4000 mg/kg体重/日）で実施）では、高用量（4000 mg/kg体重/日）と中間用量（2000 mg/kg体重/日）についてはTGで規定された上限用量（1000 mg/kg体重/日）を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考える。親動物に対する一般毒性として2000 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制等がみられ、生殖能については4000 mg/kg体重/日で卵巣重量の低下及び子宮重量の低下が、児動物への影響として2000 mg/kg体重/日以上で体重増加抑制がみられた。EFSAは児動物に対する毒性影響（2000及び4000 mg/kg群：F2哺育児での体重増加量の低下）をエンドポイントとしてBMD解析を実施し、BMDL（the lower confidence limit of the benchmark dose；NOAELに相当する投与量と考えられている）として1110 mg/kg体重/日を選定した（EFSA, 2019）。当該試験の結果に基づいてEFSAが選定したBMDL（NOAELに相当する投与量と考えられている）を毒性評価に用いることは妥当であり、ソルビン酸の混餌投与による生殖発生毒性評価において当該文献の重要度は高いと考えられる（詳細は査読有識者コメント（添付資料-3）を参照）。

エ. 遺伝毒性

【ソルビン酸】

- ・ ネズミチフス菌（TA92, TA1535, TA100, TA1537, TA94, TA98）を用いた復帰変異試験は陰性（最高用量10000 µg/plate）、ネズミチフス菌（TA97, TA102）を用いた復帰変異試験は陰性（最高用量1000 µg/plate）、培養細胞（CHL）を用いた染色体異常試験は陰性（食品添加物公定書解説書（第9版）, 2019）。
- ・ ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535）を用いた復帰変異試験は-S9 mixで陰性、マウスを用いた骨髓小核試験は陰性（最高用量5000 mg/kg体重）（食品添加物公定書解説書（第9版）, 2019）。
- ・ 枯草菌を用いたRec-assayは-S9mix陰性、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（V79）を用いた遺伝子突然変異試験（最高濃度1050 µg/mL）は陰性、ヒト培養細胞株（A549）を用いた不定期DNA合成試験（最高濃度2000 µg/mL）は陰性、ヒト肺がん由来培養細胞株（A549）を用いたDNA切断試験は陰性（最高濃度2000 µg/mL）、マウスを用いた姉妹染色分体交換試験は陰性（最高用量5000 mg/kg体重x1）、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（V79）を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験は陽性（最高用量1050 µg/mLのみ）（食品添加物公定書解説書（第9版）, 2019）。

【ソルビン酸カリウム】

- ・ ネズミチフス菌（TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100）を用いた復帰変異試験は土S9mixで陰性（最高濃度2.0 mg/plate）、酵母(D4)を用いた体細胞組換え試験は土S9mixで陰性（最高濃度2.5%）、培養細胞（V79, CHO）を用いた遺伝子突然変異試験は陰性（最高濃度20000 µg/mL）、培養細胞（Don）を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験はいずれも陽性（最高用量40 mmol/L）、培養細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験は陰性（最高用量1%）、培養細胞（V79）を用いた染色体異常試験及びSCE試験はいずれも陽性（最高濃度20000 µg/mL）、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株

(CHO) を用いた染色体異常試験及びSCE試験はいずれも陰性（最高濃度 20000 µg/mL）、ラット肝臓を用いたDNA切断試験は陰性（腹腔内投与2時間後、最高用量1200 mg/kg体重）（食品添加物公定書解説書（第9版）、2019）。

【ソルビン酸カルシウム】

- ・ ソルビン酸カルシウムについて遺伝毒性試験は報告されていない（食品添加物公定書解説書（第9版）、2019）。
- オ. 発がん性
- ・ ソルビン酸及びその塩類の安全性試験成績を評価した結果、発がん性は認められなかった。（食品添加物公定書解説書（第9版）、2019）。

摂取量推計：

- ・ 消費者庁では、毎年度、食品添加物を選びマーケットバスケット方式による摂取量推計調査を実施している。最近約10年では、ソルビン酸については以下の結果が公表されている。以下の数値は、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム及びソルビン酸カルシウム（ソルビン酸として）を対象としている。

<成人（20歳以上） 1人あたりの推定摂取量と対ADI比（ADIは25 mg/日/kg体重）>

- ・ 2016年度 混合群推定一日摂取量 4.407 mg/人/日、 対ADI比 0.30%
- ・ 2020年度 混合群推定一日摂取量 4.312 mg/人/日、 対ADI比 0.29%

<小児（1～6歳） 1人あたりの推定摂取量と対ADI比（ADIは25 mg/日/kg体重）>

- ・ 2016年度 混合群推定一日摂取量 2.433 mg/人/日、 対ADI比 0.59%
- ・ 2018年度 混合群推定一日摂取量 3.240 mg/人/日、 対ADI比 0.78%
- ・ 2020年度 混合群推定一日摂取量 2.186 mg/人/日、 対ADI比 0.53%
- ・ 2022年度 混合群推定一日摂取量 1.500 mg/人/日、 対ADI比 0.40%

参考資料

- ・ 食品衛生法施行規則（昭和 23年7月13日厚生省令第23号）
- ・ 食品、添加物等の規格基準」（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
- ・ 食品添加物公定書解説書（第9版）（廣川書店 2019）
- ・ 「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」（厚生労働省ウェブサイト）
- ・ 食品安全委員会 (2008) 添加物評価書 ソルビン酸カルシウム
- ・ European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. EFSA Journal 2015;13(6):4144
- ・ European Food Safety Authority (EFSA) (2019) Opinion on the follow-up of the re-evaluation of sorbic acid (E200) and potassium sorbate (E202) as food additives. EFSA Journal 2019;17(3):5625, 21 pp.

(4) その他の情報収集等

アスパルテームの査読対象文献3報を以下に示す。これらの全文翻訳を添付資料-2に、査読有識者コメントを添付資料-3に示す。

【査読対象文献】

(アスパルテーム関連)

- Stepien et al. (2024) Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr.* 55(1):7-20.
- Jones et al. (2022) Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: A pooled analysis. *Cancer Epidemiol.* 79:102201.
- McCullough et al. (2022) Sugar- and Artificially-Sweetened Beverages and Cancer Mortality in a Large U.S. Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31(10):1907-1918.

以下にこれらの概要と査読結果（まとめ）を示す。詳細は査読有識者コメント（添付資料-3）に示す。

● Stepien et al. (2024) の概要：

本研究は、欧州10か国の大規模前向きコホート研究の48万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、Soft drinksソフトドリンク（砂糖入り及び人工甘味料入り）摂取量とfruit and vegetable juices果物・野菜ジュースの摂取と肝細胞癌（HCC）、肝内胆管癌（IHBC）、胆道癌（GBTC）との関連を検討した。全体の91%の集団（サブグループ）で、ソフトドリンクを人工甘味料入りソフトドリンクArtificially sweetened soft drinkと甘味飲料Sugar sweetened soft drinksに分類して解析を行った。その結果、それら飲料とIHBC、GBTCとの関連はみられなかったが、ソフトドリンクが週6サービングより多く摂取する群では肝がんリスクが高かった。サブグループ解析では、人工甘味料入りソフトドリンクを1サービング摂取するごとに6%リスクが高くなり、甘味飲料での関連はなかった。

査読結果（まとめ）：本研究は、大規模前向きコホート研究で研究デザインとしては適切であり、量反応関連（カテゴリーにおいて傾向性P値が有意、1サービングごとのリスク上昇）が得られていること、甘味飲料Sugar sweetened beverages（SSB）については肝炎ウイルス、肝機能が調整されていることから、リスク評価のエビデンスとしての優先度・信頼性は高いと考える。しかし、人工甘味料の種類は特定できないこと、肝炎ウイルス・肝機能が調整された人工甘味飲料と肝がんの結果が示されていないこと、肝がん症例が少ないことから、他の研究での確認も必要である。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。

● Jones et al. (2022) の概要：

本研究は、米国の2つの大規模前向きコホート研究を統合し55万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、甘味飲料Sugar sweetened beverages (SSB)、人工甘味飲料Artificially sweetened beverages (ASB)、砂糖入りソーダ Sugar sweetened soda (SS)の摂取頻度と、肝がんと関連を検討した。糖尿病と診断されると糖분을控えるように指導されるため、ベースライン調査時の糖尿病の有無別に関連を検討した。その結果、初めの追跡期間中において、砂糖入りソーダ(SS)は肝がんリスクと関連しており、さらに、糖尿病を有する群では、甘味飲料(SSB)、人工甘味飲料(ASB)、人工甘味料入りソーダ (AS) は肝がんリスクであった。

査読結果（まとめ）：本研究は、大規模前向きコホート研究で研究デザインとしては適切であるが、ばく露評価が頻度のみで評価されていること、その妥当性の記載がないことから、リスク評価のエビデンスとしての優先度は下がると考えた。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。

● McCullough et al. (2022) の概要：

本研究は、米国の大規模前向きコホート研究93万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、甘味飲料Sugar sweetened beverages (SSB)、人工甘味飲料Artificially sweetened beverages (ASB)の杯数と、全死亡、肥満関連がん死亡、20部位のがん死亡との関連を検討した。SSBを2杯以上摂取する群で、肥満関連がん死亡のリスクが高かったが、BMIで調整するとその関連は消失した。部位別にみると、BMIで調整しても大腸がん・腎がんのリスクが高かった。ASBについても、肥満関連癌死亡のリスクが高く、BMIで調整するとその関連は消失したが、膵がんリスクはBMIで調整しても高かった。

査読結果（まとめ）：本研究は、100万人に近い大規模前向きコホート研究で研究デザイン・サンプルサイズとしては適切であり、量反応関連（1杯ごとのリスク上昇）が得られていること、BMIの調整の有無、非喫煙者限定で検討されていることから、リスク評価のエビデンスとしての優先度・信頼性は高いと考える。しかし、人工甘味料の種類は特定できないことから、他の研究での確認も必要である。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。

4. 査読有識者意見のとりまとめ

3. (2) 及び3. (4) で特定した文献等について査読有識者の意見を収集した。査読コメントを添付資料-3に示す。

5. まとめ

本調査において、海外評価機関等の評価動向等を踏まえ、指定添加物のうちスクラロース、サッカリン類、ソルビン酸類の3品目を調査対象品目として選定し、最新の安全性に関する情報の収集・整理を行った。整理した情報のうち、海外リスク評価機関等の評価において重視されている文献等については、査読有識者を選定した上で、査読有識者による査読と意見のとりまとめを行った。査読有識者の意見を参考に、調査対象3品目の品目概要を作成した。

その他の情報収集等として、食品安全委員会の令和4年度食品安全確保総合調査で情報収集の対象であったアスパルテームについて、その後公表されたIARCモノグラフにおいてヒトの発がん性に関する知見として発がん分類の根拠として取り上げた文献3報を情報収集の対象とし、査読有識者意見のとりまとめを行った。

本調査の結果がわが国での食品添加物の安全性評価の一助となれば幸いである。

添付資料-1 文献データベース検索の検索式

表A-1 PubMed検索での検索式

物質名	検索式	ヒット数
サッカリン	(("81-07-2"[All Fields] OR ("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields] OR "saccharine"[All Fields] OR "saccharins"[All Fields]) OR ("o-Benzoic"[All Fields] AND ("sulfimidation"[All Fields] OR "sulfimide"[All Fields] OR "sulfimides"[All Fields])) OR "o-Sulfobenzimide"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields])) AND (2024/1/1:2024/12/27[pdat])	100
サッカリン ナトリウム	(("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields] OR ("sodium"[All Fields] AND "saccharin"[All Fields]) OR "sodium saccharin"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields])) AND (2024/1/1:2024/12/27[pdat])	92
サッカリン カルシウム	(("calcium"[MeSH Terms] OR "calcium"[All Fields] OR "calciums"[All Fields] OR "calcium s"[All Fields]) AND ("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields] OR "saccharine"[All Fields] OR "saccharins"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields])) AND (2024/1/1:2024/12/27[pdat])	3

物質名	検索式	ヒット数
サッカリン カリウム	(("potassium, dietary"[MeSH Terms] OR ("potassium"[All Fields] AND "dietary"[All Fields]) OR "dietary potassium"[All Fields] OR "potassium"[All Fields] OR "potassium"[MeSH Terms]) AND ("saccharin"[MeSH Terms] OR "saccharin"[All Fields] OR "saccharine"[All Fields] OR "saccharins"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields])) AND (2024/1/1:2024/12/27[pdat])	4
スクラロース	(("56038-13-2"[All Fields] OR ("trichlorosucrose"[Supplementary Concept] OR "trichlorosucrose"[All Fields] OR "sucralose"[All Fields]) OR ("trichlorosucrose"[Supplementary Concept] OR "trichlorosucrose"[All Fields] OR "splenda"[All Fields]) OR ("trichlorosucrose"[Supplementary Concept] OR "trichlorosucrose"[All Fields]) OR "Aspasvit"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND 2009/01/01:2024/12/27[Date - Publication]) AND (2009/1/1:2024/12/27[pdat])	710
スクラロース-6-アセテート	(("Sucralose-6-acetate"[All Fields] OR ("trichlorosucrose"[Supplementary Concept] OR "trichlorosucrose"[All Fields] OR "sucralose"[All Fields]) AND "6-acetate"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND (2009/1/1:2024/12/27[pdat])	6
ソルビン酸	(("110-44-1"[All Fields] OR ("sorbic acid"[MeSH Terms] OR ("sorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "sorbic acid"[All Fields]) OR ("2e 4e"[All Fields] AND ("hexa 2 4 dienoic"[All Fields] AND ("acids"[MeSH Terms] OR "acids"[All Fields] OR "acid"[All Fields]))) OR ("sorbic acid"[MeSH Terms] OR ("sorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "sorbic acid"[All Fields] OR ("2 4"[All Fields] AND "hexadienoic"[All Fields] AND	472

物質名	検索式	ヒット数
	<p>"acid"[All Fields] OR "2 4 hexadienoic acid"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND (2009/1/1:2024/12/27[mdat])</p>	
ソルビン酸 ナトリウム	<p>("sorbic acid"[MeSH Terms] OR ("sorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields] OR "sorbic acid"[All Fields] OR ("sodium"[All Fields] AND "sorbate"[All Fields]) OR "sodium sorbate"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND (2009/1/1:2024/12/27[mdat])</p>	519
ソルビン酸 カルシウム	<p>("calcium"[MeSH Terms] OR "calcium"[All Fields] OR "calciums"[All Fields] OR "calcium s"[All Fields]) AND ("sorbate"[All Fields] OR "sorbates"[All Fields]) AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND 2009/01/01:2024/12/27[Date - Publication] AND (2009/1/1:2024/12/27[mdat])</p>	24

物質名	検索式	ヒット数
ソルビン酸 カリウム	("sorbic acid"[MeSH Terms] OR ("sorbic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "sorbic acid"[All Fields] OR ("potassium"[All Fields] AND "sorbate"[All Fields]) OR "potassium sorbate"[All Fields] AND ("mortality"[All Fields] OR "skin irritation"[All Fields] OR "eye irritation"[All Fields] OR "sensitization"[All Fields] OR "allergy"[All Fields] OR "hypersensitivity"[All Fields] OR "metabolism"[All Fields] OR "distribution"[All Fields] OR "absorption"[All Fields] OR "excretion"[All Fields] OR "kinetic"[All Fields] OR "PK"[All Fields] OR "TK"[All Fields] OR "cytochrome"[All Fields] OR "enzyme"[All Fields] OR "mutagen"[All Fields] OR "DNA"[All Fields] OR "genotoxicity"[All Fields] OR "carcinogen"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "immune"[All Fields] OR "neurotoxicity"[All Fields] OR "endocrine disruption"[All Fields] OR "endocrine disruptors"[All Fields] OR "hormone"[All Fields] OR "development"[All Fields] OR "developmental toxicity"[All Fields] OR "reproduction"[All Fields] OR "malformation"[All Fields] OR "maternal toxicity"[All Fields] OR "pregnancy"[All Fields] OR "embryo"[All Fields] OR "fetus"[All Fields] OR "offspring"[All Fields] OR "dermal"[All Fields] OR "epidermal"[All Fields] OR "exposure"[All Fields] OR "operator"[All Fields] OR "worker"[All Fields] OR "occupant"[All Fields] OR "biomonitoring"[All Fields] OR "medical"[All Fields] OR "poison"[All Fields] OR "apoptosis"[All Fields] OR "necrosis"[All Fields] OR "cytotoxic"[All Fields] OR "cohort"[All Fields] OR "epidemiology"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "case control"[All Fields]) AND 2009/01/01:2024/12/27[Date - Publication] AND 2009/01/01:2024/12/27[Date - Publication]) AND (2009/1/1:2024/12/27[pdat])	568

表A-2 Web of Science Core Collection 検索での検索式

物質名	検索式	ヒット数
サッカリン	(ALL=(81-07-2) OR ALL=(saccharin) OR ALL=(o-Benzoic sulfimide) OR ALL=(o-Sulfobenzimide)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2024-01-01 to 2024-12-27	174
サッカリン ナトリウム	(ALL=(128-44-9) OR ALL=(Sodium saccharin)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2024-01-01 to 2024-12-27	23
サッカリン カルシウム	(ALL=(6381-91-5) OR ALL=(Calcium saccharin)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2024-01-01 to 2024-12-27	2
サッカリン カリウム	(ALL=(10332-51-1) OR ALL=(Potassium saccharin)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2024-01-01 to 2024-12-27	5

物質名	検索式	ヒット数
スクラロース	(ALL=(56038-13-2) OR ALL=(Sucralose) OR ALL=(Splenda) OR ALL=(Trichlorosucrose) OR ALL=(Aspasvit)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	1108
スクラロース-6-アセテート	(ALL=(105066-21-5) OR ALL=(Sucralose-6-acetate) OR ALL=(Sucralose 6-acetate) OR ALL=(6-O-Acetylsucralose) OR ALL=(TGS-6-acetate)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	9
ソルビン酸	(ALL=(110-44-1) OR ALL=(Sorbic acid) OR ALL=((2E,4E)-hexa-2,4-dienoic acid) OR ALL=(2,4-Hexadienoic acid) OR ALL=(Sorbistat)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	528
ソルビン酸ナトリウム	(ALL=(7757-81-5) OR ALL=(Sodium sorbate)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	301

物質名	検索式	ヒット数
ソルビン酸 カルシウム	(ALL=(7492-55-9) OR ALL=(Calcium sorbate)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	63
ソルビン酸 カリウム	(ALL=(24634-61-5) OR ALL=(Potassium sorbate)) AND (ALL=(mortality) OR ALL=(skin irritation) OR ALL=(eye irritation) OR ALL=(sensitization) OR ALL=(allergy) OR ALL=(hypersensitivity) OR ALL=(metabolism) OR ALL=(distribution) OR ALL=(absorption) OR ALL=(excretion) OR ALL=(kinetic) OR ALL=(PK) OR ALL=(TK) OR ALL=(cytochrome) OR ALL=(enzyme) OR ALL=(mutagen) OR ALL=(DNA) OR ALL=(genotoxicity) OR ALL=(carcinogen) OR ALL=(cancer) OR ALL=(tumor) OR ALL=(oncology) OR ALL=(immune) OR ALL=(neurotoxicity) OR ALL=(endocrine disruption) OR ALL=(endocrine disruptors) OR ALL=(hormone) OR ALL=(development) OR ALL=(developmental toxicity) OR ALL=(reproduction) OR ALL=(malformation) OR ALL=(maternal toxicity) OR ALL=(pregnancy) OR ALL=(embryo) OR ALL=(fetus) OR ALL=(offspring) OR ALL=(dermal) OR ALL=(epidermal) OR ALL=(exposure) OR ALL=(operator) OR ALL=(worker) OR ALL=(occupant) OR ALL=(biomonitoring) OR ALL=(medical) OR ALL=(poison) OR ALL=(apoptosis) OR ALL=(necrosis) OR ALL=(cytotoxic) OR ALL=(cohort) OR ALL=(epidemiology) OR ALL=(adverse effect) OR ALL=(case control)) タイムスパン: 2009-01-01 to 2024-12-27	555

表A-3 J-STAGE 検索での検索式

物質名	検索式	ヒット数
サッカリン	("81-07-2" OR "saccharin" OR "o-Benzoic sulfimide" OR "o-Sulfobenzimide" OR "サッカリン") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2024年	16
サッカリンナトリウム	("128-44-9" OR "Sodium saccharin" OR "サッカリンナトリウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2024年	1
サッカリンカルシウム	("6381-91-5" OR "Calcium saccharin" OR "サッカリンカルシウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2024年	0
サッカリンカリウム	("10332-51-1" OR "Potassium saccharin" OR "サッカリンカリウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2024年	0
スクラロース	("56038-13-2" OR "Sucralose" OR "Splenda" OR "Trichlorosucrose" OR "Aspasvit" OR "スクラロース" OR "トリクロロスクラロース") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	135
スクラロース-6-アセテート	("105066-21-5" OR "Sucralose-6-acetate" OR "Sucralose 6-acetate" OR "6-O-Acetylsucralose" OR "TGS-6-acetate" OR "スクラロース-6-アセテート" OR "スクラロース-6-酢酸") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性")	0

物質名	検索式	ヒット数
	性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業者" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	
ソルビン酸	("110-44-1" OR "Sorbic acid" OR "(2E,4E)-hexa-2,4-dienoic acid" OR "2,4-Hexadienoic acid" OR "Sorbistat" OR "ソルビン酸") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業者" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	180
ソルビン酸ナトリウム	("7757-81-5" OR "Sodium sorbate" OR "ソルビン酸ナトリウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業者" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	11
ソルビン酸カルシウム	("7492-55-9" OR "Calcium sorbate" OR "ソルビン酸カルシウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業者" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	8
ソルビン酸カリウム	("24634-61-5" OR "Potassium sorbate" OR "ソルビン酸カリウム") AND ("死亡" OR "致死" OR "皮膚刺激" OR "眼刺激" OR "感作" OR "アレルギー" OR "過敏症" OR "代謝" OR "分布" OR "吸収" OR "排泄" OR "速度論" OR "PK" OR "薬物動態" OR "TK" OR "トキシコキネティクス" OR "シトクロム" OR "酵素" OR "変異原" OR "DNA" OR "遺伝毒性" OR "発がん性" OR "がん" OR "腫瘍" OR "腫瘍学" OR "免疫" OR "神経毒性" OR "内分泌かく乱" OR "内分泌かく乱物質" OR "ホルモン" OR "発生" OR "発生毒性" OR "生殖" OR "奇形" OR "母毒性" OR "妊娠" OR "胚" OR "胎児" OR "出生児" OR "経皮" OR "表皮" OR "ばく露" OR "曝露" OR "作業者" OR "労働者" OR "居住者" OR "バイオモニタリング" OR "医療" OR "毒物" OR "アポトーシス" OR "ネクローシス" OR "壊死" OR "細胞毒性" OR "コホート" OR "疫学" OR "有害影響" OR "ケースコントロール" OR "症例対照") 発行年: 2009年～2024年	54

添付資料-2 重要な文献等の全文翻訳

次の文献について全文翻訳を行った。

なお、全文翻訳を行った文献は全て査読有識者にコメントいただいている（添付資料-2を参照）。

スクラロース関連論文①

Soffritti et al. (2016) Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. Int J Occup Environ Health. 22(1):7-17.

スクラロース関連論文②

Schiffman et al. (2023) Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 18;26(6):307-341.

サッカリン関連論文①

Uwagawa et al. (1994) Lack of induction of epithelial cell proliferation by sodium saccharin and sodium L-ascorbate in the urinary bladder of NCI-black-Reiter (NBR) male rat Toxicology and Applied Pharmacology,(1994) 127(2), 182–186

ソルビン酸関連論文①

Cordts (2004a) Two-generation reproduction toxicity study of sorbic acid following oral administration to the rats of the F0- and F1-generation. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. Unpublished study report submitted by Nutrinova on 29 June 2010. (非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したREACH登録データのConclusions部分を記載

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2/?documentUUID=b2b3aece-2d18-438a-8683-d2b53a9b0199>

ソルビン酸関連論文②

Cordts (2004b) Prenatal developmental toxicity study in rabbits with sorbic acid by oral administration. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. submitted by Nutrinova on 29 June 2010. (非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したREACH登録データのConclusions部分を記載

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/3>

ソルビン酸関連論文③

Celanese Europe B.V. (2018) Sorbic acid: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study in the CD Rat by Dietary Administration. Unpublished study report submitted to EFSA by EC on 23 October 2018. (非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したREACH登録データのConclusions部分を記載

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2>

アスパルテーム関連論文①

Stepien et al. (2024) Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. Eur J Nutr. 55(1):7-20.

アスパルテーム関連論文②

Jones et al. (2022) Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: A pooled analysis. *Cancer Epidemiol.* 79:102201.

アスパルテーム関連論文③

McCullough et al. (2022) Sugar- and Artificially-Sweetened Beverages and Cancer Mortality in a Large U.S. Prospective Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31(10):1907-1918.

添付資料-3 査読有識者コメント

スクラロース関連論文①に対する査読有識者コメント

【論文名】 Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice

【著者】 Soffritti M, Padovani M, Tibaldi E, Falcioni L, Manservigi F, Lauriola M, Bua L, Manservigi M and Belpoggi F

【掲載誌】 Int J Occup Environ Health. 2016 Jan;22(1):7-17.

doi: 10.1080/10773525.2015.1106075. Epub 2016 Jan 29.

【Abstract】

Background: Sucralose is an organochlorine artificial sweetener approximately 600 times sweeter than sucrose and used in over 4,500 products. Long-term carcinogenicity bioassays on rats and mice conducted on behalf of the manufacturer have failed to show the evidence of carcinogenic effects.

Objective: The aim of this study was to evaluate the carcinogenic effect of sucralose in mice, using a sensitive experimental design.

Methods: Five groups of male (total n = 457) and five groups female (total n = 396) Swiss mice were treated from 12 days of gestation through the lifespan with sucralose in their feed at concentrations of 0, 500, 2,000, 8,000, and 16,000 ppm.

Results: We found a significant dose-related increased incidence of males bearing malignant tumors ($p < 0.05$) and a significant dose-related increased incidence ($p < 0.01$) of hematopoietic neoplasias in males, in particular at the dose levels of 2,000 ppm ($p < 0.01$) and 16,000 ppm ($p < 0.01$).

Conclusions: These findings do not support previous data that sucralose is biologically inert. More studies are necessary to show the safety of sucralose, including new and more adequate carcinogenic bioassay on rats. Considering that millions of people are likely exposed, follow-up studies are urgent.

【査読有識者のコメント】

<論文の要旨>

雄5群 (66~117匹/群、合計 457匹) 及び雌5群 (60~105匹/群、合計396匹) のスイスマウスを1対1で同居させ、妊娠12日目から生後生涯にわたり、スクラロースを0、500、2,000、8,000、16,000 ppmの濃度で飼料に添加して投与した。

その結果、雄マウスにおいては、悪性腫瘍の発生した動物が用量相関的に有意に増加 ($p < 0.05$) し、16,000 ppmでは対照群と比較して有意 ($p < 0.05$)であった。また、白血病及び組織球性肉腫の発生率は用量相関的に有意に増加 (それぞれ $p < 0.01$ 及び $p < 0.05$) し、血液系腫瘍 (悪性リンパ腫、白血病及び組織球性肉腫) の合計の発生率も用量相関的に有意に増加 ($p < 0.01$) した。白血病は2,000 ppm ($p < 0.01$)、8,000 ppm ($p < 0.05$)及び 16,000 ppm ($p < 0.01$)において対照群と比較して有意であり、合計は2,000 ppm ($p < 0.01$)と 16,000 ppm ($p < 0.01$)において対照群と比較して有意であった。雌マウスにおいては、いずれの臓器においても悪性腫瘍発生の有意な増加は認めなかった。

<査読結果>

Introduction

1) 本試験は1997年にRamazzini Institute (Italy) によって開始された、広く使用されている人工甘味料であるアスパルテームのがん原性試験の一環として実施されたとしており、Ramazzini

InstituteによってFundingがサポートされている。

=>As part of a projectとのみ記載されており、アスパルテーム試験と動物が共通であるかなど、詳細は不明であり。

Materials and Methods

2) 本試験は、OECDガイドラインには沿わない独自のプロトコールで実施されており、GLPの準拠状況は記載されていない。

outbredのSwiss miceが使用されており、体重によってランダムに分けられた雌雄それぞれ40匹からなる3群と60匹からなる2群について繁殖に用いた。13週令時に1匹ずつで5日間同居させ、ケージから雄を取り除いたのち胎齢12日目から母動物にスクラロースの混餌食を与えた。各グループの性別ごとの予定匹数を達成し、発がん過程における潜在的な家系の影響を評価できるように、各同腹の雄と雌の児動物すべてが実験に使用された。そのため、群間の動物数に相違がある。と記載されている。

=>下線部分については詳細な説明はなく、動物が選択されているのか、全ての動物が使用されているのか不明である。最終的な動物数は、対照群と500 ppm群では雄が117、114匹であり、雌が102、105匹であるのに対して、2,000、8,000、16,000 ppm群では雄が80、66、70匹であり、雌が60、65、64匹となっており、中～高用量群の動物数が対照群より少なく、群構成が不均衡である。

3) 毒性病理及び、臨床病理において最も一般的に用いられる組織固定液は、現在も架橋を機序とした緩衝ホルマリン溶液であり、本試験で用いられているアルコールによる脱水固定は組織の収縮が強いことから細胞診以外では、通常は用いられていない。特に、変性が懸念される死亡例においては、病理組織診断が困難となることから使用されることは極めて稀である。

Results

4) 産児数のデータは示されていないが、投与による繁殖への影響（percentage of pregnant femalesとあるが、妊娠12日から投与するプロトコールからは、出産動物/妊娠動物を検討すべきと考えられる）は認めず、平均産児数は12～13匹と記載されている。

=>このことから、母動物が40匹の群では、約480匹（雌雄各240匹）、母動物が60匹の群では、約720匹（雌雄各360匹）の産児があったと考えられる。群毎の匹数はこれよりも少なく、試験に供した動物の選択方法、あるいは、使用されていない60%以上の児動物の状況は記載されておらず不明である。スイスマウスは遺伝的に不均一なOutbredであることから、各群構成において各母動物から均等に同数割り付けられている場合は、ばらつきを考慮した適切なデータが得られると考えられる。一方で、ある特徴を示す母動物からの児動物が偏りをもって割り付けられた場合、litter effect が強くみられることになり、正確なデータが得られにくくなる懸念がある。

5) SD値の表記がないため、詳細は不明であるが、Figure 4によると、担がん動物が有意に多いとされている雄16000 ppm群の体重推移は、対照群と差はないとされている。

=>通常は、担がん動物は体重の低値が見られることが多い。

6) Total benign and malignant tumors について、

The descriptive occurrence of benign and malignant tumors of various organs and tissues in males and females is reported in Tables 1 and 2, respectively. The overall incidences of benign and malignant tumors are reported in Table 3. The data show: 1) in males, an increased incidence of cortical adenoma in the various treated groups; a significant increased incidence of malignant tumor-bearing animals exposed at 16,000 ppm ($p \leq 0.05$) with a significant dose-related trend ($p \leq 0.05$). とあるが、cortical adenomaが指すものが不明である。(一般には副腎皮質腺腫が考えられるが、Table 1に該当するものは見られない)

7) 病理組織像(Figure 8、9、10、11)は、低倍率であるため細胞異形の特徴が十分に観察できない。Figure 11(B)についてmitotic figures are numerous (arrows)とあり、矢印は分裂像とされているが、分裂像は明らかとは言えず、診断に疑義がある。

8) 本試験の陽性結果に最も寄与している所見は雄の白血病であり、その発生率は、Control, 500 ppm, 2000 ppm, 8000 ppm, 16000 ppm群でそれぞれ、1.7%、5.3%、17.5%、10.6%、15.7%とされている。頻度はTable 3の脚注からは、試験に供したスタート時の数から算出されているが、本来は、確実に評価できた動物数に基づいて算出するべきである。

(Microscopical evaluation was performed for all tissues and organs of all animals in each group. と記載されているが、通常、死亡例を含む場合、自己融解のため適切には評価できない、あるいは、評価するべきではない組織がみられるため、奇異と言わざるを得ない。)

9) 血液系腫瘍の合計として、悪性リンパ腫、白血病及び組織球性肉腫の発生数が足されている。白血化した悪性リンパ腫とリンパ球系の白血病は区別が困難であり、合計することは妥当と考える。一方で、骨髓球系の白血病及び組織球由来(時には、由来が不明な肉腫も含まれる)を合計することは、病的に別臓器の腫瘍を足している形になり、適切とは言えない。

以上、本論文の試験はプロトコール、結果ともに通常では行われぬ方法がとられており、不明な点もみられることから、評価に用いる適切性に問題があると考えざるを得ない。

スクラロース関連論文②に対する査読有識者コメント

【論文名】 Toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate and its parent sucralose: in vitro screening assays

【著者】 Susan S. Schiffman, Elizabeth H. Scholl, Terrence S. Furey & H. Troy Nagle

【掲載誌】 J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2023 Aug 18;26(6):307-341.

doi:10.1080/10937404.2023.2213903. Epub 2023 May 29.

【Abstract】

The purpose of this study was to determine the toxicological and pharmacokinetic properties of sucralose-6-acetate, a structural analog of the artificial sweetener sucralose. Sucralose-6-acetate is an intermediate and impurity in the manufacture of sucralose, and recent commercial sucralose samples were found to contain up to 0.67% sucralose-6-acetate. Studies in a rodent model found that sucralose-6-acetate is also present in fecal samples with levels up to 10% relative to sucralose which suggest that sucralose is also acetylated in the intestines. A MultiFlow® assay, a high-throughput genotoxicity screening tool, and a micronucleus (MN) test that detects cytogenetic damage both indicated that sucralose-6-acetate is genotoxic. The mechanism of action was classified as clastogenic (produces DNA strand breaks) using the MultiFlow® assay. The amount of sucralose-6-acetate in a single daily sucralose-sweetened drink might far exceed the threshold of toxicological concern for genotoxicity (TTCgenotox) of 0.15 µg/person/day. The RepliGut® System was employed to expose human intestinal epithelium to sucralose-6-acetate and sucralose, and an RNA-seq analysis was performed to determine gene expression induced by these exposures. Sucralose-6-acetate significantly increased the expression of genes associated with inflammation, oxidative stress, and cancer with greatest expression for the metallothionein 1 G gene (MT1G). Measurements of transepithelial electrical resistance (TEER) and permeability in human transverse colon epithelium indicated that sucralose-6-acetate and sucralose both impaired intestinal barrier integrity. Sucralose-6-acetate also inhibited two members of the cytochrome P450 family (CYP1A2 and CYP2C19). Overall, the toxicological and pharmacokinetic findings for sucralose-6-acetate raise significant health concerns regarding the safety and regulatory status of sucralose itself.

【査読有識者のコメント】

1. 要約

本論文で実施された8つのin vitro (in silicoを含む) 試験の内容を個別に評価した。遺伝毒性関連の4試験において、著者等は、in vitroのMultiFlow試験および小核試験、ならびにLeadscopeによるin silico評価において陽性と判断した一方、Ames試験は陰性と判断した。これら陽性判断試験は、試験デザインの不備ならびに生物学的妥当性の考慮不足等から、懸念が示されたとは言い難い。遺伝毒性以外では、in vitroにおいて経上皮電気抵抗・透過性試験、遺伝子発現試験、肝ミクロソーム安定性試験およびCYP450阻害試験の4試験が実施された。これらの試験項目における反応も高濃度におけるin vitroでの知見であり、生体内におけるスクラロース-6-アセテートの影響を直接的に示唆するものではない。著者等は「スクラロース-6-アセテートの知見は、スクラロース自体の安全性および規制状況について重大な健康上の懸念を提起する」と述べているが、現状では過剰評価であると判断する。

2. 各試験項目について

本論文で実施された8つのin vitro/in silico試験について、個別に見解を述べる。

2.1. TK6細胞を用いたin vitro MultiFlow DNA損傷試験

MultiFlow DNA損傷試験は、TK6細胞用いて、被験物質を染色体構造異常誘発性物質（Clastogen）、異数性誘発性物質（Aneugen）、非遺伝毒性物質に分類するin vitro試験キットである。各種DNA損傷応答性バイオマーカーを多重染色後、フローサイトメトリー解析を行うことにより、遺伝毒性作用機序を迅速かつ正確に予測することができるとされる。すなわち、in vitro 小核誘発機序解析試験である。本試験は米国のBioReliance社で実施された。検討指標は、構造異常として γ H2AX（DNA二本鎖切断）、核内p53（DNA損傷）、異数性としてリン酸化ヒストンH3（有糸分裂）、倍数体（DNA量増加）であった。試験の実施はマニュアルに従っているようで、問題はない。結果は、with S9 (+S9) において24時間処理後の γ H2AX及び核内p53が2つの連続濃度で規定のGlobal Evaluation Factor（GEF）を超え陽性と判定され、without S9 (-S9) においては、4時間及び24時間処理後の核内p53が2つの連続濃度で規定のGEFを超えたこと、かつそのうちの1濃度で24時間処理後の γ H2AXで規定のGEFを超えたことから陽性（Clastogen）と判定された。これらから、著者等は、本物質（スクラロース-6-アセテート）は代謝活性化を必要としない染色体異常誘発物質と考えた。これらの陽性判定は、キットの規定通りで問題ない。しかしながら、キットの規定と生物学的妥当性は別に評価する必要がある。規定GEFを超えてはいるが、-S9の24時間 γ H2AXを除きその程度は僅かであることに加え、このようなin vitro試験は100%の感受性や特異性を示すものではなく、必ず合致しないケースが存在することにも留意が必要である。その意味ではハザード同定として追加の試験が望まれる。事実、in vitro小核試験（2.2.項）が実施され、著者らは陽性と判断したが、「陽性判断は困難で、むしろ陰性」と評価されるべきであろう（後述）。なお、このMultiFlow試験は、インジケータ試験とされるin vitro遺伝毒性試験であり、行政採用されておらず、OECD TGもない。したがって、本試験結果のみから遺伝毒性を評価することは適切ではない。

2.2. TK6細胞を用いたin vitro 哺乳類細胞小核試験

本in vitro小核試験はTK6細胞を用い、OECD TG487に従い米国のBioReliance社で実施された。結果は-S9の最高濃度1,000 μ g/mLで溶媒対照と比べ有意な小核出現頻度示し（0.53% vs 1.05%）、最高濃度を含む上位3濃度を用いた傾向検定で有意であったこと、1.05%は背景対照値外であったことから、著者らは陽性と判断している。つまり、著者等はここでも本物質は代謝活性化を必要としない染色体異常（小核）誘発物質と考えた。しかしながら、この陽性判断には生物学的妥当性がない。すなわち、-S9の最高濃度での1.05%は+S9での溶媒対照の0.98%と差異がなく、この陽性（統計学的有意差）は、溶媒対照の0.53%という低い値に起因したものであろう。また、この小核頻度の観察は2000個の単核細胞+200個の多核細胞に対して行われており、一般的な2000個の単核細胞のみの観察とは異なっている（TGでは2000個の細胞とされており、多核細胞については言及されていない）。論文では、高濃度で2核細胞が増えたため、2核および多核細胞を評価したと記載されている（なお、200個の多核細胞の追加観察の妥当性については触れていない）。このことから、高濃度における細胞毒性が細胞周期に影響を与えた可能性が示唆される。細胞毒データがないことは、本試験を正しく陽

性と評価するのに致命的な制約といえる。さらに、本試験はOECD TG487に従ったとしているが、-S9での4時間処理が実施されておらず、このことも-S9での長時間処理による陽性判断の妥当性に懸念を与えている。査読者は、本試験結果について陽性と判断することは困難であり、むしろ、陰性と判断する。著者等はこの小核試験の陽性知見は先のMicroFlowの結果と一致していると述べているが、試験デザインの不備および生物学的意義を考慮すると、両試験共に陽性とは評価されない。

2.3. Leadscopeを用いた変異原性のin silico評価

Leadscopeは、統計ベースのQSAR（構造活性相関）によるin silico変異原性予測ソフトウェアである。本in silico評価は米国のAclairo Pharmaceutical Development Group社で実施された。結果は、スクラロース-6-アセテートはAmes変異警告（アラート）構造のsecondary alkyl halide（第二級ハロゲン化アルキル）を有すると判断され、Ames試験の実施が推奨されたとしている。このLeadscopeの結果には問題がない。しかしながら、医薬品不純物に対するAmes試験のin silico評価は、統計ベースと知識ベースの両モデルを用いて実施することが求められている。その観点からは、統計ベースによってのみ実施された本評価は、アラート構造の存在が認められたとはいえ、確定的なものではない。事実、次項2.4.で実施されたAmes試験が陰性であったことは、単一モデルによるin silico評価には制約があることを示している。

2.4. 細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)

本Ames試験は、OECD TG471に従い、一般的な5菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537、WP2 uvrA）を用い、S9の存在下および非存在下で5000 μ g/plateを最高濃度としてプレート法にて米国のBioReliance社で実施された。陰性という判断については、おそらくそのとおりでと思うが、データが提示されていないため判断のしようがない。沈殿および毒性（陰性対照の変異コロニー数の半数以上の減少）の提示は、Ames試験の結果の提示とはならない。また、一覧表にて陽性対照物質を提示しているが、陰性対照も含めその反応（コロニー数）が提示されていない状況では、試験系が適切に反応したか判断できない。従って、科学的にはAmes試験の結果について評価できない。

2.5. ヒト横行結腸上皮を用いた経上皮電気抵抗（TEER）および透過性の評価

本試験は、RepliGutシステムと呼ばれるヒト横行結腸単層モデル作製キットを用い、本物質を0.315 mM～10 mMの濃度で24時間処理し、TEERをSTX2電極を用いたEVOM2上皮電圧/オームメーターで測定し、透過性を40 kDa FTIC-デキストラン遷移で測定した。試験は米国のAltis Biosystems社で実施された。その結果、TEERの減少は5 mMで見られはじめ、10 mMでは完全に抑制され、相対透過性は10 mMで大きく上昇した（すなわち、腸上皮のバリア機能が崩壊した）。In vitroの哺乳類細胞を用いた遺伝毒性試験は、浸透圧などの二次的影響を排除するために、最高濃度を10 mMに規定している。本知見は、生体内では生じそうもない10 mMという高濃度でのin vitro知見であり、生体内での影響に直接的な外挿は困難と考えられる。対照として用いたスクラロースはさらに高濃度の80および160 mMでTERRは完全に、相対透過性は大きく上昇した。本試験からいえることは、本実験条件下ではスクラロース-6-ア

セテートはスクラロースよりも強い腸上皮バリア機能の阻害を示す、ということである。著者等の考察では「mM濃度で胃腸上皮のタイトジャンクション（密着結合）と粘膜バリア機能を破壊することがわかった」としているが、生体での影響は不明である。

2.6. RNA-seq（RNAシーケンス）による横行結腸における遺伝子発現

上記のTEER試験を実施した際のRepliGutシステムでの本物質の10 mM（まで）の24時間処理後の横行結腸細胞における遺伝子発現をRNA-seqにより検討した。試験は米国のNorth Carolina State University Genomic Sciences Laboratoryで実施された。その結果、次の3つの遺伝子が対照に比し、大幅に増加した：Metallothionein 1 G (MT1G)[253倍]、serine hydroxymethyltransferase (SHMT2) [81倍]、and activating transcription factor 3 (ATF3) [54倍]。また、7つの遺伝子で発現が0.01~0.54倍に低下した。一方、スクラロースでは対照の遺伝子発現に比し、COX10の増加[1.26倍]、FAM166Aの低下[0.61倍]がみられた。スクラロース-6-アセテートでみられた遺伝子発現低下に、この2つの遺伝子は含まれていなかった。本試験からいえることは、本実験条件下ではスクラロース-6-アセテートはスクラロースよりもいくつかの遺伝子を強く発現する、ということである。著者等の考察では「有害な化学物質や条件に対する生体反応に関連する遺伝子の発現を上昇させることを示した」としているが、高濃度のin vitroでの知見であり、生体での影響は不明である。

2.7. 半減期（T1/2）測定のための肝ミクロソーム安定性試験

CYP450を含む肝ミクロソームの存在下で、本物質のin vitro半減期を測定した。試験は中国のBioDuro-Sundia社で実施された。肝ミクロソームはヒト、サル、イヌ、ラット、マウスの5種を用い、100 μMの濃度で5時点（0、5、15、30、60分）の測定を行った。結果は、本物質の半減期は、ヒトで36.6分、サルで6.2分、イヌで36.3分、ラットで108.9分、マウスで32.0分であった。一方、スクラロースでは、いずれの種においても>186.4分であった。本試験からいえることは、本実験条件下では、肝ミクロソームに対しスクラロース-6-アセテートはスクラロースほど安定ではない、ということである。本試験についてのコメントは特にないが、生体における吸収、代謝、排泄との関連性は不明である。

2.8. ヒト肝ミクロソームにおけるシトクロムP450（CYP450）異物解毒酵素の阻害

本物質のCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、およびCYP3A4/5に対する阻害作用をヒト肝ミクロソームの存在下、100 μMまでの濃度で検討し、IC50値を算出した。試験は中国のBioDuro-Sundia社で実施された。なお、BioDuro-Sundia社の標準的プロトコールに従った旨の記載はあるが、本論文には処理時間についての記載はない。結果は、本物質はCYP1A2に対するIC50値は42.9 μMあるいは65.1 μM、CYP2C19に対するIC50値は89.3 μMあるいは46.3 μMを示し、CYP1A2およびCYP2C19の阻害剤であることを示したが、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4/5については顕著な阻害作用は認められなかった。一方、スクラロースは、いずれのCYPに対しても阻害作用を示さなかった。本試験からいえることは、本実験条件下ではスクラロース-6-アセテートはスクラロースよりもCYPを阻害する、ということである。著者等の考察では「CYP1A2およびCYP2C19の阻害は、内因性および外因性の化学物質の代謝を低下

させ、潜在的に有害な代謝作用を促進する可能性がある」としているが、in vitroにおける数10 µMのIC50値の生体での影響は不明である。

3. 遺伝毒性に関する考察について

以下に、遺伝毒性に関する考察についてのコメントを記す。なお、他の項目については、必要に応じ、上記の各項目内で述べた。

著者等は「スクラロース-6-アセテートは、MultiFlow試験および小核試験の両方で、遺伝毒性があることが確認された。MultiFlow試験において、-S9での最低観察濃度は1.607 mM、+S9でのそれは803 µMであったことから、代謝活性化によりスクラロース-6-アセテートがさらなるDNA反応性代謝物に変換される可能性を示唆している。」と考察している。しかしながら、そもそも2.1.項 (MultiFlow) および2.2.項 (in vitro小核試験) で述べたように、両試験での陽性判定に疑義があること、小核試験では+S9において陰性であったこと、2.4項のAmes試験ではS9の有無にかかわらず陰性であったことから、「代謝活性化によりさらなるDNA反応性代謝物に変換される可能性を示唆している」との考察は適切とは言い難い。

さらに著者等は「スクラロース含有飲料は、食事中化学物質の遺伝毒性に関する毒性学的懸念閾値 (TTCgenotox) の0.15 µg/人/日 (60 kgの人で0.0025 µg/kg bw/日) を4桁以上超えるレベルのスクラロース-6-アセテートを含む可能性を示している。」と考察している。遺伝毒性に関するTTCは、遺伝毒性試験陽性物質全般にかかるものではなく、「DNA反応性変異原性」の物質 (通常、Ames試験陽性物質) にかかるものである。本物質はAmes試験陰性であったことから「DNA反応性変異原物質」ではない。したがって、この著者等の考察も適切なものではない。EFSA (2019) のGuidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment (<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5708>) には、TTC適用の判断基準 (フロー図) において「証拠の重みに基づいて、化学物質が DNA 反応性変異原性物質 (DNA-reactive mutagenic substance) や発がん性物質である可能性を示す構造上の警告またはAmes試験結果などの化学物質固有の遺伝毒性データはありますか?」との項目がある。本論文の試験結果はその判断基準には該当せず、EFSAガイダンスでは「遺伝毒性の考慮は不要 (Non-genotoxic considerations)」と評価されることになる。さらに、本物質 (スクラロース-6-アセテート) のスクラロースとの化学構造の類似性からは、本物質はCramer Class III (TTC値は90 µg/人/日 [1.5 µg/kg/日]) に該当するとは思われない。仮にClass IIとした場合のTTC値は540 µg/人/日 [9.0 µg/kg/日]であり、著者等の推計による飲料1本あたりからの本物質の最大摂取量663 µg/人/日は、それを若干超える程度である。Class Iとした場合ではTTC値は1800 µg/人/日 [30 µg/kg/日]となる。いずれのCramer Classとしても本物質はDNA 反応性変異原性物質 (TTC値は0.15 µg/人/日 [0.0025 µg/kg/日]) とは考えられないことから、TTC値を4桁以上超えるレベルでの暴露とはなり得ない。なお、スクラロースのADIはJECFAやEU (EFSA) では、15 mg/kg/日とされている。

本論文で示された遺伝毒性試験の結果は以下である (カッコ内は上記で示した査読者の見解) :

- MultiFlow試験：陽性（生物学的妥当性不明。本結果から遺伝毒性評価不能）
- In vitro小核試験：陽性（生物学的妥当性なし。陽性と判断できず、陰性が妥当）
- Leadscopeによるin silico評価：陽性（制約あり。下記Ames試験の結果は陰性）
- Ames試験：陰性（評価できない。まあ、陰性）

In vivo試験はひとつも実施されておらず、実施されたin vitro/in silico試験においても明確な陽性は示されず、これらの知見から、本物質に遺伝毒性の懸念があるとはいえない。

なお、「遺伝毒性」や「変異原性」の用語については、次のようにざっくりと考えると理解しやすいと思える：「遺伝毒性（genotoxicity）」は「変異原性（mutagenicity）」を包括するより幅広い概念用語である。「変異原性」は通常、「変異原性試験」として認識されるAmes試験や染色体異常試験、小核試験の陽性（この他、哺乳類細胞やトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験も含まれる）で検出される。すなわち、「変異原性」は、遺伝子突然変異、染色体構造異常、染色体数的異常を生じさせる性質をいう。「遺伝毒性」は「変異原性」を包括する用語でありながら、その一方で、「遺伝毒性試験」は変異原性をサポートする試験（すなわち、インジケーター試験）としての意味合いを持ち、DNA損傷試験（コメント試験等）、DNA修復試験（UDS試験やRecアッセイ等）、付加体形成試験や姉妹染色体交換（SCE）試験などを指す。これらは、その後に修復されたり、あるいは生物学的意義が不明であったりするため、変異原性試験よりも重みが低いとみなされている。本論文で実施されたMicroflow試験も「遺伝毒性試験」に該当する。すなわち、「変異性試験」と「遺伝毒性試験」の対象試験は異なっている。閾値を設定できずTTCで管理すべきとされる物質は、「DNA反応性変異原性物質」で、通常、Ames試験陽性物質（遺伝子突然変異陽性）を指す。

4. 結論

本論文は、in vitro/in silico試験の結果のみで構成され、生物学的妥当性が考慮されていない。すべての項目で「本物質には懸念がある」との前提で考察がなされているように感じ、冗長な記載となっている。本物質（スクラロース-6-アセテート）の遺伝毒性については、提示されたデータは明確な陽性を示すものではないことから、懸念はないと考える。遺伝毒性以外の検討においても、認められた反応は、生体内におけるスクラロース-6-アセテートの影響を直接的に示唆するものではない。以上より、「全体として、スクラロース-6-アセテートの毒性的および薬物動態学的知見は、スクラロース自体の安全性および規制状況について重大な健康上の懸念を提起するものである」との著者等のAbstractにおける結論は、現状では過剰評価と判断する。

以上

サッカリン関連論文①に対する査読有識者コメント

【論文名】 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

【著者】 Uwagawa, S., Saito, K., Okuno, Y., Kawasaki, H., Yoshitake, A., Yamada, H., & Fukushima, S

【掲載誌】 Toxicology and Applied Pharmacology,(1994) 127(2), 182–186.
<https://doi.org/10.1006/taap.1994.1152>

【Abstract】

The susceptibility to induction of epithelial cell proliferation by three urinary bladder cancer promoters was investigated in NCI-Black-Reiter (NBR) rats, which lack alpha 2u-globulin-synthesizing ability. Six-week-old male NBR and F344 rats were given 5% sodium saccharin (Na-Sac), 5% sodium L-ascorbate (Na-AsA), or 3% uracil in the basal diet for 8 weeks. Administration of uracil evoked a marked cell proliferation response and papillomatosis associated with calculus formation in NBR as well as F344 rats. This result indicates that NBR rats are also susceptible to direct mechanical stimulation. In contrast, both strains of rats given Na-Sac or Na-AsA demonstrated an alkalization of urinary pH and an increase in urinary Na ion concentration, but increase in cell proliferation in the urinary bladder transitional epithelium was only observed in F344 rats. Since previous studies revealed that elevation of urinary pH and Na ion concentration are essential factors for exertion of promotion activity by Na-Sac and Na-AsA, the results of the present investigation suggest that alpha 2u-globulin might also be a necessary component of the mechanisms of their promotion of male rat urinary bladder carcinogenesis.

【査読有識者のコメント】

<査読結果>

Introduction

本試験は、サッカリンナトリウムによるラットの膀胱癌発症に関するメカニズムに関して種差の影響を検討するために、アンドロゲン依存性の α 2u-グロブリンを合成しないことが知られているNCI-Black-Reiter (NBR)の雄ラットを用い、膀胱発がんのプロモーター作用を持つサッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム、ウラシルを投与して尿中組成や膀胱上皮の病理学的影響を検討した研究である。

=>実験の主目的は、サッカリンナトリウムによる膀胱癌のプロモーション作用に対する α 2u-グロブリンの依存性を主目的としており、サッカリンナトリウムによる一般毒性に焦点が当てられているわけではない。

Materials and Methods

本試験は、一群5~7匹程度で各物質一用量(5%サッカリンナトリウム、5%アスコルビン酸ナトリウム、3%ウラシル)の8週間の混餌投与を行っている。一般症状観察、体重、摂取量、尿検査に加え、膀胱の病理検査やDNA合成能の検査を行っている。

サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムは和光純薬から、ウラシルはヤマサ醤油から調達し、粉末基礎飼料はCRF-1(オリエンタル酵母工業)を用いている。NBRラットはNIHのLaboratory of Animal Resourcesから、F344ラットは日本チャールス・リバーから入手している。

=>本試験は、OECDガイドライン等に沿った一般毒性を検査するための試験ではなく、体重と摂取量以外には、尿検査と膀胱の病理検査やDNA合成能しか検査を行っていない。投与

検体の純度は未記載であるが標準的な試薬供給会社から調達しており、飼料も標準的なものを使用している。NBRラットやF344ラットの入手に関する系統上の問題も無いものと考えられる。

Results

投与期間中に死亡例はなく、一般症状観察では、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウムを投与した両系統のラットで軟便が認められた。サッカリンナトリウム投与NBRラット及びF344ラットの8週間曝露後の最終体重は、対照群に比べて約85%および92%に減少した。ウラシルを投与したNBRラットおよびF344ラットでは、対照群の値と比較して約74%および61%に減少した。食餌摂取量はウラシルを投与した両系統のラットで中等度に減少したが、水摂取量は全投与群でわずかに増加した。

=>一般毒に関する記載は、上記の情報が全てであり、特にサッカリンナトリウムの5%投与による軟便を伴う体重減少が、F344ラットとNBRラットにおいて約8~15%の減少であったことが、(詳細な数値(SD等は不明)もなく)報告されているのみで、体重変化に影響するとみられる食摂取量や飲水量も影響として記載されていないところから影響がなかったことを推定するしかない情報量である。

その他、本試験の本来の目的に関する結果において、サッカリンナトリウムまたはL-アスコルビン酸ナトリウムを投与した両系統のラットの尿中pHは、対照群と比較して有意に高かった。電解質分析では、サッカリンナトリウム投与ラットの両系統でNaイオン濃度の上昇が認められた。しかし、膀胱移行上皮の細胞増殖(DNA合成能としてのBrdU標識指標の増加)はF344ラットでのみ観察されたが、NBRラットでは対照群と差は認められなかった。

Discussion

=>膀胱がんプロモーションに関与すると思われる膀胱上皮の細胞増殖が、 $\alpha 2u$ -グロブリンを発現しないNBRラットで認められないことから、サッカリンナトリウムやアスコルビン酸ナトリウムによる発がんプロモーションには、尿中pHやナトリウムイオン濃度だけでなく、 $\alpha 2u$ -グロブリンの発現が必要であることを明らかにし、これらの物質による膀胱癌には種特異性があることを間接的に証明した研究結果であることは考察されているが、一般毒性に関する考察は行われていない。

<結論>

本論文では2系統のラットを用いているものの投与量は一用量であり、体重に関する詳細なデータも得られておらず、本論文の結果だけでADIを決めるためのPODを設定するには情報が不十分であると思われる。しかし、EFSAの再評価では体重への影響を評価した複数の論文に対する総合的な解析も評価に加えており、以下のその概要をまとめた。

EFSAの評価書における体重減少に関する評価

EFSA (2024) の再評価では、現在の知識によれば雄ラットで観察された膀胱腫瘍はヒトに関連するとは考えられないとし、動物試験における体重減少を基準点の導出に適切なエンド

ポイントと考えADIを設定した。その際のPODとしては、6つの体重を測定した研究を総合的に評価した結果、体重減少が900 mg/kg体重/日以上用量で観察され、2件の研究 (Schoenig et al., 1985, Uwagawa et al., 1994) では高用量 (4500 mg/kg体重/日以上) で10%以上の減少であった影響を採用している。Uwagawa et al. (1994) 以外でEFSA検討対象とした試験の概要 (一世代試験の論文も評価しているが、他の論文との比較を容易にするために親世代 (F0) の体重への影響を比較している) を以下に示すが、Schoenig et al. (1985) では3%混餌投与以上で有意な影響が認められるとしているが、Glendinning et al. (2020) のマウスの実験では、2500 mg/kgまで影響は認められていない。その他の試験では、5%以上の混餌投与で5%から15%の体重減少が認められている (因みに、サッカリンの低用量 (2.5-730 mg/kg/day) を投与した研究では、ほとんどの試験で最終の平均体重のわずかな増加が報告されている)。EFSAでは、10%以上の体重減少が一般的に有害影響として評価されていること、適切なNOAELおよびBMDモデリングに適したデータが得られていないことから、ラットの8週間試験で観察された体重減少 (-15%) に基づいて、サッカリンナトリウムのPODとしてLOAEL: 4500 mg/kg/day (遊離イミドとしてのサッカリンのLOAEL 3420 mg/kg/dayに相当) を設定した。

<EFSAがPODを求めるために参照した論文の体重減少に関する概要>

● Glendinning et al. (2020)

C57Bl/6 (B6)マウス、雌雄各5-6匹/群程度

サッカリンナトリウム (Sigma-Aldrich 99%以上) (0.61 %飲水32日間) 実験1:1900 mg/kg/day、
実験2: 2500 mg/kg/day、どちらも有意な体重変化なし

● Cohen, Cano, et al. (1995) (実験1)

SD ラット (Charles River, Portage, MI) と F344ラット (Charles River, Kingston, NY)

F0の雄 (F344: 約8匹/群、SD: 約10匹/群) ; 雌 (F344: 約16匹/群、SD: 約24匹/群) に、
5%サッカリンナトリウム (Sherwin Williams (Cincinnati, OH))、14日間混餌投与

SDラット雄は約4.7%、F344ラット雄は約4.6%の体重減少

SDラット雌は約2.5%、F344ラット雌は約1.5%の体重減少

● Cohen, Garland, et al. (1995)

F344ラット (Charles River, Kingston, NY)

F0の雄 (4匹/群) と雌 (7匹/群) に5%と7.5%混餌サッカリンナトリウム (PMC Specialties Group, Inc.(Cincinnati, OH))、21日間投与

F0雄: 5%群は約8.7%、7.5%群は約7.7%の体重減少

F0雌: 5%群は約2.3%、7.5%群は約4.5%の体重減少

● Cohen, et al. (1996)

F344ラット雄 (Charles River, Kingston, NY)

7.5%混餌サッカリンナトリウム (PMC Specialties Group, Inc.(Cincinnati, OH))、10週間投与
(10匹/群)

最小限のハンドリング群は約11%、頻繁なハンドリング群は約7.8%の体重減少

● Schoenig, et al. (1985)

CDラット (Charles River, Portage, MI)

F0の雌雄に0, 1, 3, 4, 5, 6.25, 7.5%混餌サッカリンナトリウム(Sherwin Williams (Cincinnati, OH))、4ヶ月間投与 (F0雄50–250匹/群、F0雌：100–500匹/群)

摂取量が3.0%以上の群では、雌雄共に有意 ($p<0.05$) に体重増加率の低下が認められた。7.5%群の雄ラットで11%も減少した。サッカリン投与群は、対照群よりも一日あたりの摂餌量でより多くの総飼料を摂取しており、飼料に添加されて減少した栄養成分を補ったと考えられるので、体重増加の抑制は栄養摂取の減少によるものではなかった。(大規模な実験ではあるが、F0に対しての詳細な体重変化の数値等のデータは論文に記載が無い。EFSA (2024) では、解析結果がFig.4に示されている。)

<参考文献>

- EFSA (European Food Safety Authority). (2024). Re-evaluation of saccharin and its sodium, potassium and calcium salts (E 954) as food additives. *EFSA Journal*. 2024; 22:e9044.
- Glendinning, J. I., Hart, S., Lee, H., Maleh, J., Ortiz, G., Ryu, Y. S., Sanchez, A., Shelling, S., & Williams, N. (2019). Low-calorie sweeteners cause only limited metabolic effects in mice. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 318(1), R70–R80.
- Cohen, S. M., Cano, M., St John, M. K., Garland, E. M., Khachab, M., & Ellwein, L. B. (1995). Effect of sodium saccharin on the neonatal rat bladder. *Scanning Microscopy*, 9(1), 137–147; discussion 148.
- Cohen, S. M., Garland, E. M., Cano, M., St John, M. K., Khachab, M., Wehner, J. M., & Arnold, L. L. (1995). Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. *Carcinogenesis*, 16(11), 2743–2750.
- Cohen, S. M., Cano, M., Anderson, T., & Garland, E. M. (1996). Extensive handling of rats leads to mild urinary bladder hyperplasia. *Toxicologic Pathology*, 24(2), 251–257.
- Schoenig, G. P., Goldenthal, E. I., Geil, R. G., Frith, C. H., Richter, W. R., & Carlborg, F. W. (1985). Evaluation of the dose response and in utero exposure to saccharin in the rat. *Food and Chemical Toxicology*, 23(4–5), 475–490

ソルビン酸関連論文①に対する査読有識者コメント

【資料名】

Cordts (2004a) Two-generation reproduction toxicity study of sorbic acid following oral administration to the rats of the F0- and F1-generation. Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. Unpublished study report submitted by Nutrinova on 29 June 2010.

(非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査読対象とした。
ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Toxicity to reproduction. 002 Key Experimental result

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2/?documentUUID=b2b3aece-2d18-438a-8683-d2b53a9b0199>

【査読有識者のコメント】

当該試験はGLP/OECD_TG416[2001]に準拠し、強制経口投与(0, 300, 1000, 3000 mg/kg/day)で実施。高用量(3000 mg/kg/day)についてはTGで規定された上限用量(1000 mg/kg/day)を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考える。

* 親動物に対する一般毒性影響のNOAEL=1000 mg/kg/day

[3000 mg/kg群：F1雄雌親動物の死亡、雄親動物での体重/体重増加量の低下 | →EFSAは3000 mg/kg/dayを毒性影響量と判断]

* 親動物の生殖能力に対する毒性影響のNOAELに関して、EFSAの判断の記載はなかったものの、“生殖能力の指標に影響は認められなかった”の記載に基づくと、NOAEL=3000 mg/kg/dayとして差支えないと考える。

* 児動物に対する毒性影響のNOAEL=300 mg/kg/day

[1000及び3000 mg/kg群：哺育児の体重低下、F2雄哺育児での肛門生殖突起間距離の低値 | 3000 mg/kg群：F1児動物の身体発達遅延(性成熟の遅延を含む) | →EFSAは1000 mg/kg/dayを最小毒性量と判断]

以上を踏まえると、当該試験の結果に基づいてEFSAが判断したNOAELを毒性評価に用いることは妥当であり、ソルビン酸の生殖発生毒性評価において当該文献の重要度は高いと考える。

ソルビン酸関連論文②に対する査読有識者コメント

【資料名】

Cordts (2004b) Prenatal developmental toxicity study in rabbits with sorbic acid by oral administration. LPT Laboratory of Pharmacology and Toxicology KG. submitted by Nutrinova on 29 June 2010. (非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査読対象とした。

ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Developmental toxicity / teratogenicity

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/3>

【査読有識者のコメント】

当該試験はGLP/OECD_TG414[2001]に準拠し、妊娠6日から妊娠29日(交尾確認日=妊娠0日)まで強制経口投与(0, 300, 1000, 3000 mg/kg/day)で実施。投与容量が10mL/kgと一般的なウサギの投与容量の5mL/kgを上回り、高用量(3000 mg/kg/day)についてはTGで規定された上限用量(1000 mg/kg/day)を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考える。

* 母動物に対する毒性影響のNOAEL=300 mg/kg/day[300 mg/kg群で認められた軽度の影響(摂餌量低下、運動性低下)→EFSAは毒性と判断しなかった]

[1000及び3000 mg/kg群：**母動物の体重増加抑制**(1000 mg/kg群)／**体重低下**(3000 mg/kg群)、**脾臓の肉眼的異常所見**(剖検時) | 3000 mg/kg群：**母動物の途中死亡**(8例；妊娠8-28日)、**母動物の途中流産**(8例；妊娠17-28日) | →EFSAは1000 mg/kg/dayを最小毒性量と判断]

* 胎児に対する毒性影響のNOAEL=300 mg/kg/day

[1000及び3000 mg/kg群：**胎児体重の低下**、**胎盤重量の低下**、**胎児生存率の低下**(子宮から摘出後) | 3000 mg/kg群：**着床後胚死亡率の高値**、**死亡吸収胚数の高値**、**胎児数の低値** | →EFSAは1000 mg/kg/dayを最小毒性量と判断]

以上を踏まえると、当該試験の結果に基づいてEFSAが判断したNOAELを毒性評価に用いることは妥当であり、ソルビン酸の発生毒性評価において当該文献の重要度は高いと考える。

ソルビン酸関連論文③に対する査読有識者コメント

【資料名】

Celanese Europe B.V. (2018) Sorbic acid: Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study in the CD Rat by Dietary Administration. Unpublished study report submitted to EFSA by EC on 23 October 2018. (非公表データ*)

* 当該試験結果を引用したEFSA (2015) 及び以下のREACH登録データを査読対象とした。
ECHA (Accessed Feb. 2025) Registered substances information. Hexa-2,4-dienoic acid. Toxicity to reproduction. 001 Key Experimental result (Opt-out)
<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/11476/7/9/2>

【査読有識者のコメント】

当該試験はGLP/OECD_TG443(cohort 1A and 1B)[1998]に準拠し、混餌投与(0, 1000, 2000, 4000 mg/kg/day)で実施。高用量(4000 mg/kg/day)と中間用量(2000 mg/kg/day)についてはTGで規定された上限用量(1000 mg/kg/day)を超えた過剰投与量であるものの、その他の試験設計は適切であり、試験の結果とそれに基づいたEFSAの結論は妥当と考える。

* 親動物に対する一般毒性影響は次の通り；

- ・ 2000及び4000 mg/kg群：F0雌親動物(妊娠期間・哺育期間)での体重増加量の低下、
F1A雄親動物での体重増加量の低下
- ・ 2000及び4000 mg/kg群：F0及びF1親動物での摂餌量の低下
- ・ 2000及び4000 mg/kg群：F0雌親動物での血漿コレステロール量の増加
- ・ 4000 mg/kg群：F1B雌親動物(妊娠期間・哺育期間)での体重の低下
- ・ 4000 mg/kg群：F1A親動物での血漿コレステロール量の増加
- ・ 4000 mg/kg群：F0及びF1A雄親動物での肝臓重量の増加

* 親動物の生殖能力に対する毒性影響は次の通り；

- ・ 4000 mg/kg群：F1B雌親動物での卵巣重量の低下及び子宮重量の低下

* 児動物に対する毒性影響は次の通り；

- ・ 2000及び4000 mg/kg群：F2哺育児での体重増加量の低下
- ・ 4000 mg/kg群：F1哺育児での体重増加量の低下

↓

EFSAは児動物に対する毒性影響(2000及び4000 mg/kg群：F2哺育児での体重増加量の低下)をエンドポイントとしてBMD解析を実施し、BMDL(the lower confidence limit of the benchmark dose；NOAELに相当する投与量と考えられている)として1110 mg/kg/dayを選定した。

以上を踏まえると、当該試験の結果に基づいてEFSAが選定したBMDL(NOAELに相当する投与量と考えられている)を毒性評価に用いることは妥当であり、ソルビン酸の混餌投与による生殖発生毒性評価において当該文献の重要度は高いと考える。

アスパルテーム関連論文①に対する査読有識者コメント

【論文名】 Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort

【著者】 Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al.

【掲載誌】 Eur J Nutr. 55(1):7–20. doi:10.1007/s00394-014-0818-5

【Abstract】

Purpose: The aim of the study was to assess associations between intake of combined soft drinks (sugar sweetened and artificially sweetened) and fruit and vegetable juices and the risk of hepatocellular carcinoma (HCC), intrahepatic bile duct (IHBC) and biliary tract cancers (GBTC) using data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort of 477,206 participants from 10 European countries.

Methods: After 11.4 years of follow-up, 191 HCC, 66 IHBC and 236 GBTC cases were identified. Hazard ratios and 95% confidence intervals (HR; 95% CI) were estimated with Cox regression models with multivariable adjustment (baseline total energy intake, alcohol consumption and intake pattern, body mass index, physical activity, level of educational attainment and self-reported diabetes status).

Results: No risk associations were observed for IHBC or GBTC. Combined soft drinks consumption of >6 servings/week was positively associated with HCC risk: HR 1.83; 95% CI 1.11-3.02, p trend = 0.01 versus non-consumers. In sub-group analyses available for 91% of the cohort artificially sweetened soft drinks increased HCC risk by 6% per 1 serving increment (HR 1.06, 95% CI 1.03-1.09, n cases = 101); for sugar-sweetened soft drinks, this association was null (HR 1.00, 95% CI 0.95-1.06; n cases = 127, p heterogeneity = 0.07). Juice consumption was not associated with HCC risk, except at very low intakes (<1 serving/week: HR 0.60; 95% CI 0.38-0.95; p trend = 0.02 vs. non-consumers).

Conclusions: Daily intake of combined soft drinks is positively associated with HCC, but a differential association between sugar and artificially sweetened cannot be discounted. This study provides some insight into possible associations of HCC with sugary drinks intake. Further exploration in other settings is required.

【査読有識者のコメント】

【研究の概要】

本研究は、欧州10か国の大規模前向きコホート研究の48万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、Soft drinksソフトドリンク（砂糖入りおよび人工甘味料入り）摂取量とfruit and vegetable juices果物・野菜ジュースの摂取と肝細胞癌（HCC）、肝内胆管癌（IHBC）、胆道癌（GBTC）との関連を検討した。全体の91%の集団（サブグループ）で、ソフトドリンクを人工甘味料入りソフトドリンクArtificially sweetened soft drinkと甘味飲料Sugar sweetened soft drinksに分類して解析を行った。その結果、それら飲料とIHBC、GBTCとの関連はみられなかったが、ソフトドリンクが週6サービングより多く摂取する群では肝がんリスクが高かった。サブグループ解析では、人工甘味料入りソフトドリンクを1サービング摂取するごとに6%リスクが高くなり、甘味飲料での関連はなかった。

【査読結果】

○妥当である点

欧州10か国48万人を対象とした研究であり、大規模で前向きに行われており、曝露と疾患の因果関係に迫れる研究で、研究デザインとしては適切である。疾病については、がん登録の

リンテージ、健康保険、がん登録、病理登録で行っており、アウトカムの把握も妥当である。曝露は自己申告で行われているが、妥当性が確認された質問票を使用しており、摂取量（グラム）が計算できている。コホート内症例対照研究において（がん1：対照2）、肝炎ウイルス（HBV,HCV）、肝機能スコアを調整しても、ソフトドリンクを飲むほど肝がんリスクが高くなる結果も得られている。

○問題点・課題点

1. 人工甘味料入りソフトドリンクの結果

本研究では、全体の91%の集団で人工甘味料入りソフトドリンク（ASB）と肝がんとの関連がみられているが、肝炎ウイルス・肝機能スコアを調整可能なコホート内症例対照研究では、ASBとの結果の記載がないため、肝炎ウイルス・肝機能を調整してもASBと肝がんとの関連があるかは不明である。

2. 曝露評価の限界点

曝露評価がベースラインの一時点のみであること。ジュースのタイプ（天然果汁か砂糖添加の果肉飲料であるか）、砂糖や甘味料、人工甘味料の種類を把握できていない。

3. 症例数が少ない

症例が少ないため、偶然に得られた結果は否定できないため、他のコホートでの確認は必要である。

4. 人工甘味飲料を飲んでいる人の特性

肥満や糖尿病の要因は調整しているが、それらを持っている人ほど人工甘味飲料を飲んでいる傾向にあることが、正の関連につながった可能性もある。

○まとめ

本研究は、大規模前向きコホート研究で研究デザインとしては適切であり、量反応関連（カテゴリーにおいて傾向性P値が有意、1サービングごとのリスク上昇）が得られていること、SSBについては肝炎ウイルス、肝機能が調整されていることから、リスク評価のエビデンスとしての優先度・信頼性は高いと考える。しかし、人工甘味料の種類は特定できないこと、肝炎ウイルス・肝機能が調整された人工甘味飲料と肝がんの結果が示されていないこと、肝がん症例が少ないことから、他の研究での確認も必要である。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。

アスパルテーム関連論文②に対する査読有識者コメント

【論文名】 Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: a pooled analysis

【著者】 Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al.

【掲載誌】 Cancer Epidemiol. 79:102201. doi:10.1016/j.canep.2022.102201

【Abstract】

Background: Consumption of sweetened beverages has been linked to several risk factors for liver cancer including diabetes. Studies investigating the role of sweetened beverage consumption and liver cancer, however, are limited. As persons with diabetes are advised against consumption of sugar, the objective of this study was to examine the role of sweetened beverage consumption and liver cancer risk by diabetes status.

Methods: Data from two U.S. cohorts: the NIH-AARP Diet and Health Study, and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial were harmonized and pooled. Hazard ratios and 95%CI were estimated using Cox proportional hazard models stratified by median follow-up time.

Results: Among persons without diabetes, there were no statistical evidence of associations between liver cancer and consumption of sweetened beverages overall, sugar sweetened beverages (SSB), or artificially sweetened beverages (ASB). Sugar sweetened (SS) soda consumption, however, was associated with liver cancer in the first follow-up interval (HR:1.18, 95%CI: 1.03, 1.35). In contrast, among persons with diabetes, there were significant associations between liver cancer and consumption of sweetened beverages overall (HR: 1.12, 95%CI 1.01, 1.24), ASBs (HR: 1.13, 95% CI: 1.02, 1.25), soda overall (HR: 1.13, 95% CI: 1.00, 1.26) and artificially sweetened (AS) soda (HR: 1.13, 95% CI: 1.01, 1.27) in the first follow-up interval.

Conclusions: Increased soda consumption may be associated with risk of liver cancer. The results suggest that decreasing consumption of SS soda by persons without diabetes, and AS soda by persons with diabetes, could be associated with reduced liver cancer risk.

【査読有識者のコメント】

【研究の概要】

本研究は、米国の2つの大規模前向きコホート研究を統合し55万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、甘味飲料Sugar sweetened beverages (SSB), 人工甘味飲料Artificially sweetened beverages (ASB), 砂糖入りソーダSugar sweetened soda (SS)の摂取頻度と、肝がんとの関連を検討した。糖尿病と診断されると糖分を控えるように指導されるため、ベースライン調査時の糖尿病の有無別に関連を検討した。その結果、初めの追跡期間中において、砂糖入りソーダSSは肝がんリスクと関連しており、さらに、糖尿病を有する群では、甘味飲料SSB、人工甘味飲料ASB、人工甘味料入りソーダ (AS) は肝がんリスクであった。

【査読結果】

○妥当である点

2つのコホート研究を統合し55万人を対象とした研究であり、大規模で前向きに行われており、曝露と疾患の因果関係に迫れる研究で、研究デザインとしては適切である。疾病については、がん登録のリンケージ、自己申告に基づきカルテレ뷰またはがん登録のリンケージを行っており、アウトカムの把握も妥当である。

○問題点・課題点

1. 曝露評価

「飲まない」から「1日6回以上」の頻度のみで評価されており、摂取量の評価が行われていない点は、量が異なる複数の種類を飲用される場合は、正しく評価されていない可能性がある。本文中には、アンケートで把握した飲料と、実際に飲用した量を示す詳細な食事記録などに基づいたデータとの相関の記載はなかったため、曝露評価の妥当性に懸念がある。

2. 糖尿病の有無の把握

糖尿病患者は、糖분을控えるように指導されるため、摂取量や食行動に差が出るため、糖尿病の有無で層別して、関連の違いを検討した方法は評価できる。一方で、糖尿病の把握はベースライン調査の自己申告で行われており、糖尿病把握評価の妥当性は示されていない。

3. 肝炎ウイルス、慢性肝疾患の情報

肝がんのリスクである、肝炎ウイルス情報や慢性肝疾患の情報がなく調整されていない。肝炎から肝硬変になり糖尿病を発症することもあるため、ベースライン時には糖尿病はなかったが、追跡中に糖尿病となる人も含まれているため、情報がなかったことは限界点である。

4. 人工甘味飲料を飲んでいる人の特性

肥満の要因を調整、糖尿病の有無で層別しているが、肥満・糖尿病を持っている人ほど人工甘味飲料を飲んでいる傾向にあることが、正の関連につながった可能性もある。

○まとめ

本研究は、大規模前向きコホート研究で研究デザインとしては適切であるが、曝露評価が頻度のみで評価されていること、その妥当性の記載がないことから、リスク評価のエビデンスとしての優先度は下がると考えた。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。

アスパルテーム関連論文③に対する査読有識者コメント

【論文名】 Sugar- and artificially-sweetened beverages and cancer mortality in a large US prospective cohort

【著者】 McCullough ML, Hodge RA, Campbell PT, Guinter MA, Patel AV

【掲載誌】 Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 31(10):1907–18.

【Abstract】

Background: Sugar-sweetened beverage (SSB) consumption may be associated with cancer mortality independent of, or indirectly through, established influences on increased body adiposity.

Methods: We examined the associations of SSBs and artificially-sweetened beverages (ASB) with mortality from all-cancers combined, obesity-related cancers combined, and 20 cancer types, among men and women in the Cancer Prevention Study-II (CPS-II) prospective cohort. In 1982, 934,777 cancer-free participants provided information on usual SSB and ASB consumption. Deaths were identified through 2016. Multivariable Cox proportional hazards regression models examined associations of beverage types with cancer mortality, without and with BMI adjustment.

Results: During follow-up, 135,093 CPS-II participants died from cancer. Consumption of ≥ 2 SSB drinks/day vs. never was not associated with all-cancer mortality, but was associated with increased risk of obesity-related cancers [HR, 1.05; 95% confidence intervals (CI), 1.01-1.08; P_{trend} = 0.057], which became null after adjustment for BMI. SSBs were associated with increased mortality from colorectal (HR, 1.09; 95% CI, 1.02-1.17; P_{trend} = 0.011), and kidney (HR, 1.17; 95% CI, 1.03-1.34; P_{trend} = 0.056) cancers, which remained after BMI adjustment. A positive association of ASB consumption with obesity-related cancers (HR, 1.05; 95% CI, 1.01-1.08; P_{trend} = 0.001) was null after controlling for BMI; however, an increased risk of pancreatic cancer was robust to BMI adjustment (HR, 1.11; 95% CI, 1.02-1.20; P_{trend} < 0.008).

Conclusions: SSB consumption was associated with higher mortality from certain cancers, partially mediated through obesity. Associations of ASB consumption and increased pancreatic cancer risk merit further study.

【査読有識者のコメント】

【研究の概要】

本研究は、米国の大規模前向きコホート研究93万人を対象とした研究である。ベースライン調査時にアンケートで把握した、甘味飲料 Sugar sweetened beverages (SSB)、人工甘味飲料 Artificially sweetened beverages (ASB)の杯数と、全死亡、肥満関連がん死亡、20部位のがん死亡との関連を検討した。SSBを2杯以上摂取する群で、肥満関連がん死亡のリスクが高かったが、BMIで調整するとその関連は消失した。部位別にみると、BMIで調整しても大腸がん・腎がんのリスクが高かった。ASBについても、肥満関連癌死亡のリスクが高く、BMIで調整するとその関連は消失したが、膵がんリスクはBMIで調整しても高かった。

【査読結果】

○妥当である点

米国93万人を対象とした研究であり、大規模で前向きに行われており、曝露と疾病の因果関係に迫れる研究で、研究デザインとしては適切である。死亡・死因については、National Death Index (NDI) のリンケージで行っており、アウトカム の把握も妥当である。BMIを調整した結果や、非喫煙群に限定した結果の検討をしており、BMIを調整しても、SSBと大腸がん・腎がんとの正の関連、ASBと膵がんとの正の関連が残る結果も示されている。

○問題点・課題点

1. 曝露評価

曝露はベースライン調査票で、摂取量（1日に飲む杯数）の把握をしているが、本文中には、アンケートで把握した飲料と、実際に飲用した量を示す詳細な食事記録などに基づいたデータとの相関の記載はなかったため、曝露評価の妥当性に懸念がある。また、ベースライン調査の1点のみであること、Diet soda or diet iced teasをASBとしており、人工甘味料の種類は把握できていないことは曝露評価の限界点である。

2. ASBと膵がんリスクの結果

ASBと膵がんの正の関連がみられているが、膵がんのリスクでもあるDMと診断をされた人はASBの使用傾向があるため、結果の解釈には注意が必要である。この研究ではDM既往歴を除外しているが、追跡期間中のDMは把握できていないため、結果に影響を与えた可能性もある。

3. 関連を示したがん以外の結果について

SSB, ASBともに、BMIは摂取行動ともアウトカムとも関連しているが、がんの部位によっては組織型や亜部位で肥満のリスクが異なる可能性がある（例：胃がんだとカルディア、食道がんだと腺がん）。本研究は死因がアウトカムであるため、組織型や亜部位の検討ができていない点は研究の限界点である。

○まとめ

本研究は、100万人に近い大規模前向きコホート研究で研究デザイン・サンプルサイズとしては適切であり、量反応関連（1杯ごとのリスク上昇）が得られていること、BMIの調整の有無、非喫煙者限定で検討されていることから、リスク評価のエビデンスとしての優先度・信頼性は高いと考える。しかし、人工甘味料の種類は特定できないことから、他の研究での確認も必要である。観察研究であることから、人工甘味飲料を飲む人の特性がアウトカムと関連がある場合、その交絡を完全に除外することは難しい点は評価において注意が必要である。