

食品添加物の海外の評価結果等に関する情報収集及び調査

報告書

令和5年3月

公益財団法人日本食品化学研究振興財団

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）や欧州食品安全機関（EFSA）や米国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5年3月

大阪府豊中市三和町1-1-11

公益財団法人日本食品化学研究振興財団

目 次

1. 調査の目的.....	3
2. 調査の経過.....	3
(1) 有識者の選定.....	3
(2) 調査対象品目の選定.....	3
(3) 評価情報の収集及び翻訳	4
(4) 品目概要の作成.....	5
(5) 査読有識者のコメント収集.....	5
3. 調査結果.....	7
(1) データベース (PubMed) による収集.....	8
①検索条件.....	8
②収集論文のリスト	10
(2) 論文等の翻訳.....	27
(3) 品目概要及び査読有識者のコメント	32
①アスパルテーム品目概要	34
アスパルテーム関連文献への査読有識者コメント	72
②アセスルファムカリウム	89
③アドバンテーム	103
④安息香酸及び安息香酸ナトリウム品目概要	108
安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連文献への査読有識者コメント	118

食品添加物の海外の評価結果等に関する情報収集及び調査

1. 調査の目的

食品添加物は、保存料、甘味料、着色料、香料など、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（以下「JECFA」という。）、欧州食品安全機関（以下「EFSA」という。）をはじめ、米国など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が重要であることは言うまでもない。

今回の調査は、いくつかの指定添加物について、最近の主に海外における評価情報を収集し、整理・分析を行い、評価の効率化につなげることを目的とした。

2. 調査の経過

(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安全情報部長）
を委嘱した。

(2) 調査対象品目の選定

甘味料としてアスパルテーム、アセスルファムカリウム及びアドバンテームの3品目、保存料として安息香酸及び安息香酸ナトリウムの2品目、計5品目を調査対象とした。

対象の選定にあたっては、JECFAやEFSAでのリスク評価が最近に行われたものを一つの基準とした。この点に関しては、EFSAは2013年にアスパルテームに関する再評価結果を、2016年には安息香酸及び安息香酸ナトリウムに関する再評価結果をそれぞれ公表し、またJECFAは2022年に安息香酸及び安息香酸ナトリウムに関する新しい評価結果を公表している。このほかに国内年間需要量（食品化学新聞推計）なども斟酌し、食品安全委員会事務局とも協議のうえ、前記5品目を対象品目として選定した。

(3) 評価情報の収集及び翻訳

仕様書の指示にしたがい、平成19年（2007年）以降の文献情報等を収集した。

1) 海外リスク評価機関等の評価書

以下を収集した；

＜アスパルテーム＞

- ・ EFSAの再評価結果報告書；

Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951)
as a food additive (2013)

＜安息香酸、安息香酸ナトリウム＞

- ・ EFSAの再評価結果報告書；

Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210),
sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and
calcium benzoate (E 213) as food additives (2016)

- ・ JECFAの評価報告書；

Safety evaluation of certain food additives: prepared by the ninety-second
meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
(JECFA), WHO Food additives series; 83 (2022)

2) データベース（PubMed）による収集

- ・ PubMedにより、調査対象5品目について安全性に係る問題を指摘する学術論文を検索した。検索期間は仕様書に拠り2007年以降とした。
- ・ 検索によりヒットした論文についてはその内容を確認。総説や環境汚染などに関するものを除き、前記有識者の評価を受け、最終的に重要性の高いもの237報を選定し品目ごとにリストとしてまとめた。

3) 論文等の翻訳

以下の論文等の邦訳を作成した；

- ・ 前記EFSAの再評価結果報告書2報
- ・ "Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study"

(邦訳「人工甘味料とがんのリスク 集団ベースコホート研究の結果」
Debras C *et al.* PLoS Med 19(3): e1003950.)

(4) 品目概要の作成

上記(3)により収集した情報等に基づき、各品目について品目概要を作成した。品目概要は、各品目について、「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」、「リスク評価機関の検討結果」、「安全性に関する知見の概要」、「摂取量推計」等を簡潔にまとめたものである。

(5) 査読有識者コメントの収集

1) 対象論文の特定

前記(3)2)で選定した論文の中から、前記有識者の意見も踏まえ、海外リスク評価機関等の評価において個別に検討されているものなどで、特に以下の点(※)について当該分野の専門家の意見を求めることが望ましいと判断されるものの7報を以下①～⑦のとおり特定した。

(※) 当該物質の食品添加物としての安全性を考えるうえで

- ・ 本論文の試験デザイン等の適切さ、結論の妥当性
- ・ それらも含め、どの程度重視すべきか(評価すべきもの、参考情報として扱うべきもの、取り上げる必要がないもの等) 等

① (アスパルテーム関連)

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

② (アスパルテーム関連)

- ・ Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice.
- ・ Soffritti M *et al.* Am J Ind Med. 2010 Dec;53(12):1197-206.

③ (アスパルテーム関連)

- ・ Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats.
- ・ Al-Eisa RA *et al.* PLoS One. 2018 Nov 7;13(11):e0204913.

④ (アスパルテーム関連)

- ・ Effect of l-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of male rats.
- ・ Hamza RZ *et al.* J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019 Jan 15;30(2):219-232.

⑤ (アスパルテーム関連)

- ・ Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study.
- ・ Debras C *et al.* PLoS Med. 2022 Mar 24;19(3):e1003950.

⑥ (安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連)

- ・ Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial
- ・ McCann D *et al.* Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1560-7.

⑦ (安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連)

- ・ *In vivo* genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats.
- ・ Ali MY *et al.* Drug Chem Toxicol. 2020 Sep;43(5):504-513

2)査読有識者への依頼

この論文7報に関するコメントを求める有識者（査読有識者）を、前記有識者の助言を受け、食品安全委員会事務局とも協議し下表のとおり選んだ。

これら査読有識者から前記7論文及び関連論文に関するコメントを聴取した。

表 論文に関するコメントを求めた有識者（査読有識者）（敬称略 50音順）

氏名	専 門	所 属 等
赤池 昭紀	中枢神経薬理学	-和歌山県立医科大学薬学部 教授 -京都大学 名誉教授
佐々木 敏	栄養疫学	-東京大学大学院医学系研究科 社会予防疫学分野 教授
高須 伸二	毒性病理学	-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
能美 健彦	遺伝毒性	-国立医薬品食品衛生研究所 名誉所員 - 同 安全性生物試験研究センター 病理部客員研究員
福島 昭治	毒性病理学 (化学発がん)	-一般社団法人化学物質安全性評価研究 推進機構 代表理事 -大阪市立大学 名誉教授

3. 調査結果

3. 調査結果

(1) データベース (PubMed) による収集

① 検索条件

- ・ PubMedにより調査対象5品目について、安全性に係る問題を指摘する学術論文を検索した。検索期間は、仕様書にしたがい2007年1月1日から2022年10月末日までとした。
- ・ 検索式は表1のとおりである。なお、一部キーワードについては、前方一致検索(*)を用いて検索を行った。
- ・ また、アスパルテーム、安息香酸及び安息香酸ナトリウムについては、MeSH (Medical Subject Headings) が設定されていたので、表2の検索式により MeSHを用いた検索も行った。

表1 PubMed 検索での検索式

No.	物質名	検索式	ヒット数
1	アスパルテーム	(aspartame OR aspartam OR "aspartyl phenylalanine methyl ester" OR 22839-47-0[EC/RN Number]) AND (human OR rat OR mouse OR hamster OR dog OR rabbit OR "guinea pig" OR monkey) AND (toxicity[Title/Abstract] OR toxicology[Title/Abstract] OR toxic[Title/Abstract] OR toxicological[Title/Abstract] OR carcinogen* OR cancer OR tumor OR genotoxic* OR mutagen* OR teratogen* OR reproduct* OR developmental OR absorption[Title/Abstract] OR distribution[Title/Abstract] OR metabolism[Title/Abstract] OR excretion[Title/Abstract]) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	201
2	アセスルファム カリウム	("acesulfame potassium" OR "acesulfame K" OR "potassium acesulfame" OR 55589-62-3[EC/RN Number]) AND (toxicity OR toxicology OR toxic OR toxicological OR carcinogen* OR cancer OR tumor OR genotoxic* OR mutagen* OR teratogen* OR reproduct* OR developmental OR absorption[Title/Abstract] OR distribution[Title/Abstract] OR metabolism[Title/Abstract] OR excretion[Title/Abstract]) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	117
3	アドバンテーム	(advantame OR 714229-20-6[EC/RN Number]) AND (toxicity OR toxicology OR toxic OR toxicological OR carcinogen* OR cancer OR tumor OR genotoxic* OR mutagen* OR teratogen* OR reproduct* OR developmental OR absorption OR distribution OR metabolism OR excretion) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	17

4	安息香酸	("benzoic acid"[Title] OR "benzene carboxylic acid"[Title] OR "phenylcarboxylic acid"[Title] OR carboxybenzene[Title] OR "phenyl formic acid"[Title] OR "dracyclic acid"[Title] OR 65-85-0[EC/RN Number]) AND (human OR rat OR mouse OR hamster OR dog OR rabbit OR "guinea pig" OR monkey) AND (toxicity OR toxicology OR toxic OR toxicological OR carcinogen* OR cancer OR tumor OR genotoxic* OR mutagen* OR teratogen* OR reproduct* OR developmental OR absorption[Title/Abstract] OR distribution[Title/Abstract] OR metabolism[Title/Abstract] OR excretion[Title/Abstract]) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	216
5	安息香酸ナトリウム	("sodium benzoate"[Title/Abstract] OR "sodium salt of benzene carboxylic acid"[Title/Abstract] OR 532-32-1[EC/RN Number]) AND (human OR rat OR mouse OR hamster OR dog OR rabbit OR "guinea pig" OR monkey) AND toxicity OR toxicology OR toxic OR toxicological OR carcinogen* OR cancer OR tumor OR genotoxic* OR mutagen* OR teratogen* OR reproduct* OR developmental OR absorption[Title/Abstract] OR distribution[Title/Abstract] OR metabolism[Title/Abstract] OR excretion[Title/Abstract]) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	129

表2 PubMed 検索での検索式 (MeSH を利用)

No.	物質名	検索式	ヒット数
1	アスパルテーム	((("Aspartame"[Mesh] AND ("Dietary Exposure"[Mesh] OR "Eating"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading]))) OR ("Aspartame/pharmacokinetics"[Majr] OR "Aspartame/toxicity"[Majr])) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	120
2	安息香酸	((("Benzoic Acid"[Mesh] AND ("Dietary Exposure"[Mesh] OR "Eating"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading]))) OR ("Benzoic Acid/pharmacokinetics"[Majr] OR "Benzoic Acid/toxicity"[Majr])) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	61
3	安息香酸ナトリウム	((("Sodium Benzoate"[Mesh] AND ("Dietary Exposure"[Mesh] OR "Eating"[Mesh] OR "Epidemiology"[Mesh] OR "adverse effects" [Subheading]))) OR ("Sodium Benzoate/pharmacokinetics"[Majr] OR "Sodium Benzoate/toxicity"[Majr])) AND ("2007"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	50

② 収集論文のリスト

- ・ 前記①の検索によりヒットした論文については、その内容を主に論文のabstractにより確認した。前記有識者の評価を受け、基本的に総説や環境汚染に関するもの等を除き、哺乳類の経口試験や他の機関（EFSA等）での評価に用いられた文献を中心に最終的に重要性が高いと考えられる237報¹を選定した。

次頁以降に、これら論文を品目ごとにリスト化した。

¹ アスパルテーム、アセスルファムカリウム、アドバンテームの間には、次頁以降のリスト備考欄に記載のとおり重複がある。

アスパルテーム関連の論文

(備考欄:「EFSA」はEFSA再評価レポート2013で引用されている文献を意味する。)

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
1	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 Aug 11. doi: 10.1089/jmf.2022.0016. Online ahead of print.	ラット	
2	Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels.	Tsatsakis A, Docea AO, Constantin C, Calina D, Zlatian O, Nikolouzakakis TK, Stivaktakis PD, Kalogeraki A, Liesivuori J, Tzanakakis G, Neagu M.	Toxicol Lett. 2019 Nov;316:154-170. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.09.004. Epub 2019 Sep 12	ラット	
3	Effect of aspartame on the placenta of adult albino rat. A histological and immunohistochemical study.	Shalaby AM, Ibrahim MAAH, Aboregela AM.	Ann Anat. 2019 Jul;224:133-141. doi: 10.1016/j.aanat.2019.04.007. Epub 2019 May 18.	ラット	
4	Effect of L-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of male rats.	Hamza RZ, Al-Eisa RA, Mehana AE, El-Shenawy NS.	J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019 Jan 15;30(2):219-232. doi: 10.1515/jbcpp-2018-0064.	ラット	
5	Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats.	Al-Eisa RA, Al-Salmi FA, Hamza RZ, El-Shenawy NS.	PLoS One. 2018 Nov 7;13(11):e0204913. doi: 10.1371/journal.pone.0204913. eCollection 2018.	ラット	
6	Impact of Food Ingredients (Aspartame, Stevia, Prebiotic Oligofructose) on Fertility and Reproductive Outcomes in Obese Rats.	Cho NA, Klancic T, Nettleton JE, Paul HA, Reimer RA.	Obesity (Silver Spring). 2018 Nov;26(11):1692-1695. doi: 10.1002/oby.22325.	ラット	
7	Six months exposure to a real life mixture of 13 chemicals' below individual NOAELs induced non monotonic sex-dependent biochemical and redox status changes in rats.	Docea AO, Gofita E, Goumenou M, Calina D, Rogoveanu O, Varut M, Olaru C, Kerasioti E, Fountoucidou P, Taitzoglou I, Zlatian O, Rakitskii	VN, Hernandez AF, Kouretas D, Tsatsakis A. Food Chem Toxicol. 2018 May;115:470-481. doi: 10.1016/j.fct.2018.03.052. Epub 2018 Apr 3.	ラット	
8	The possible protective effect of N-acetyl-L-cysteine and folic acid in combination against aspartame-induced cerebral cortex neurotoxicity in adult male rats: a light and transmission electron microscopic study.	Abd-Ellah HF, Abou-Zeid NRA, Nasr NM.	Ultrastruct Pathol. 2018 May-Jun;42(3):228-245. doi: 10.1080/01913123.2018.1440270. Epub 2018 Feb 26.	ラット	
9	Oxidative stress evoked damages leading to attenuated memory and inhibition of NMDAR-CaMKII-ERK/CREB signalling on consumption of aspartame in rat model.	Iyaswamy A, Kammella AK, Thavasimuthu C, Wankupar W, Dapkupar W, Shanmugam S, Rajan R, Rathinasamy	J Food Drug Anal. 2018 Apr;26(2):903-916. doi: 10.1016/j.jfda.2017.11.001. Epub 2017 Dec 6.	ラット	
10	Cytotoxic effect of aspartame (diet sweet) on the histological and genetic structures of female albino rats and their offspring.	Abd Elfatah AA, Ghaly IS, Hanafy SM.	Pak J Biol Sci. 2012 Oct 1;15(19):904-18. doi: 10.3923/pjbs.2012.904.918.	ラット	
11	Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats.	Soffritti M, Belpoggi F, Tibaldi E, Esposti DD, Lauriola M.	Environ Health Perspect. 2007 Sep;115(9):1293-7. doi: 10.1289/ehp.10271.	ラット	
12	Long-term intake of aspartame-induced cardiovascular toxicity is reflected in altered histochemical parameters, evokes oxidative stress, and trigger P53-dependent apoptosis in a mouse model.	Anbara H, Kian M, Darya GH, Sheibani MT.	Int J Exp Pathol. 2022 Oct 17. doi: 10.1111/iep.12458. Online ahead of print.	マウス	
13	Insight into the mechanism of aspartame-induced toxicity in male reproductive system following long-term consumption in mice model.	Anbara H, Sheibani MT, Razi M, Kian M.	Environ Toxicol. 2021 Feb;36(2):223-237. doi: 10.1002/tox.23028. Epub 2020 Sep 20.	マウス	
14	Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice.	Soffritti M, Belpoggi F, Manservigi M, Tibaldi E, Lauriola M, Falcioni L, Bua L.	Am J Ind Med. 2010 Dec;53(12):1197-206. doi: 10.1002/ajim.20896.	マウス	
15	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	重複：アセスルファムカリウム#1
16	Hepatic susceptibility to oxidative damage after repeated concomitant exposure to aspartame and aflatoxin B1 in rats.	Souto NS, Dassi M, Braga ACM, Rosa ÉVF, Figuera MR, Royes LFF, Oliveira MS, Sari MHM, Furian AF.	Drug Chem Toxicol. 2022 Nov;45(6):2780-2785. doi: 10.1080/01480545.2021.1991196. Epub 2021 Oct 28.	ラット	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
17	The possible role of the seaweed <i>Sargassum vulgare</i> as a promising functional food ingredient minimizing aspartame-associated toxicity in rats.	Ibrahim RYM, Hammad HBI, Gaafar AA, Saber AA.	Int J Environ Health Res. 2022 Apr;32(4):752-771. doi: 10.1080/09603123.2020.1797642. Epub 2020 Jul 23.	ラット	
18	Could aspartame exacerbate caffeine effects on renal maturation in rat's offspring? A biochemical and histological study.	Fareed SA, Mostafa HE.	Birth Defects Res. 2021 Jan 1;113(1):90-107. doi: 10.1002/bdr2.1836. Epub 2020 Oct 30.	ラット	
19	Maternal low-dose aspartame and stevia consumption with an obesogenic diet alters metabolism, gut microbiota and mesolimbic reward system in rat dams and their offspring.	Nettleton JE, Cho NA, Klancic T, Nicolucci AC, Shearer J, Borgland SL, Johnston LA, Ramay HR, Noye Tuplin E, Chleilat F, Thomson C, Mayengbam S, McCoy KD, Reimer RA.	Gut. 2020 Oct;69(10):1807-1817. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317505. Epub 2020 Jan 29.	ラット	
20	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	
21	Oxidative stress evoked damages on rat sperm and attenuated antioxidant status on consumption of aspartame.	Ashok I, Poornima PS, Wankhar D, Ravindran R, Sheeladevi R.	Int J Impot Res. 2017 Jul;29(4):164-170. doi: 10.1038/ijir.2017.17. Epub 2017 Apr 27.	ラット	
22	Dose and time dependent ototoxicity of aspartame in rats.	Ozturan O, Dogan R, Tugrul S, Gedik O, Sjostrand AP, Yildirim YS.	Acta Otolaryngol. 2017 Apr;137(4):421-425. doi: 10.1080/00016489.2016.1256498. Epub 2016 Nov 30.	ラット	
23	Effects of aspartame on hsp70, bcl-2 and bax expression in immune organs of Wistar albino rats.	Choudhary AK, Devi RS.	J Biomed Res. 2016 Sep;30(5):427-435. doi: 10.7555/JBR.30.20140097. Epub 2016 Jul 20.	ラット	
24	Oxidant stress evoked damage in rat hepatocyte leading to triggered nitric oxide synthase (NOS) levels on long term consumption of aspartame.	Ashok I, Sheeladevi R.	J Food Drug Anal. 2015 Dec;23(4):679-691. doi: 10.1016/j.jfda.2014.07.011. Epub 2015 Jan 9.	ラット	
25	Acute effect of aspartame-induced oxidative stress in Wistar albino rat brain.	Ashok I, Sheeladevi R, Wankhar D.	J Biomed Res. 2015 Sep;29(5):390-6. doi: 10.7555/JBR.28.20120118. Epub 2014 Jan 12.	ラット	
26	Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: Biochemical, molecular, and histological approach.	Alkafafy Mel-S, Ibrahim ZS, Ahmed MM, El-Shazly SA.	Int J Immunopathol Pharmacol. 2015 Jun;28(2):247-55. doi: 10.1177/0394632015586134. Epub 2015 May 26.	ラット	
27	Longer period of oral administration of aspartame on cytokine response in Wistar albino rats.	Choudhary AK, Sheela Devi R.	Endocrinol Nutr. 2015 Mar;62(3):114-22. doi: 10.1016/j.endonu.2014.11.004. Epub 2015 Feb 11.	ラット	
28	Aspartame Administration and Insulin Treatment Altered Brain Levels of CYP2E1 and CYP3A2 in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats.	Nosti-Palacios R, Gómez-Garduño J, Molina-Ortiz D, Calzada-León R, Dorado-González VM, Vences-Mejía A.	Int J Toxicol. 2014 Jul;33(4):325-331. doi: 10.1177/1091581814540480. Epub 2014 Jul 17.	ラット	
29	Biochemical responses and mitochondrial mediated activation of apoptosis on long-term effect of aspartame in rat brain.	Ashok I, Sheeladevi R.	Redox Biol. 2014 Apr 29;2:820-31. doi: 10.1016/j.redox.2014.04.011. eCollection 2014.	ラット	
30	Effect of chronic exposure to aspartame on oxidative stress in the brain of albino rats.	Iyyaswamy A, Rathinasamy S.	J Biosci. 2012 Sep;37(4):679-88. doi: 10.1007/s12038-012-9236-0.	ラット	
31	L-Cysteine and glutathione restore the modulation of rat frontal cortex Na ⁺ , K ⁺ - ATPase activity induced by aspartame metabolites.	Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S.	Food Chem Toxicol. 2008 Jun;46(6):2074-9. doi: 10.1016/j.fct.2008.01.050. Epub 2008 Feb 8.	ラット	
32	Phenylalanine impairs insulin signaling and inhibits glucose uptake through modification of IRβ.	Zhou Q, Sun WW, Chen JC, Zhang HL, Liu J, Lin Y, Lin PC, Wu BX, An YP, Huang L, Sun WX, Zhou XW, Li YM, Yuan YY, Zhao JY, Xu W, Zhao SM.	Nat Commun. 2022 Jul 25;13(1):4291. doi: 10.1038/s41467-022-32000-0.	マウス	
33	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	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
34	Long-Term Effect of Aspartame on Male Reproductive System: Evidence for Testicular Histomorphometrics, Hsp70-2 Protein Expression and Biochemical Status.	Anbara H, Sheibani MT, Razi M.	Int J Fertil Steril. 2020 Jul;14(2):91-101. doi: 10.22074/ijfs.2020.6065. Epub 2020 Jul 15.	マウス	
35	Effect of developmental NMDAR antagonism with CGP 39551 on aspartame-induced hypothalamic and adrenal gene expression.	Collison KS, Inglis A, Shibin S, Saleh S, Andres B, Ubungen R, Thiam J, Mata P, Al-Mohanna FA.	PLoS One. 2018 Mar 21;13(3):e0194416. doi: 10.1371/journal.pone.0194416. eCollection 2018.	マウス	
36	Inhibition of the gut enzyme intestinal alkaline phosphatase may explain how aspartame promotes glucose intolerance and obesity in mice.	Gul SS, Hamilton AR, Munoz AR, Phupitakphol T, Liu W, Hyoju SK, Economopoulos KP, Morrison S, Hu D, Zhang W, Gharedaghi MH, Huo H, Hamarneh SR, Hodin RA.	Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Jan;42(1):77-83. doi: 10.1139/apnm-2016-0346. Epub 2016 Nov 18.	マウス	
37	Effect of aspartame on oxidative stress and monoamine neurotransmitter levels in lipopolysaccharide-treated mice.	Abdel-Salam OM, Salem NA, Hussein JS.	Neurotox Res. 2012 Apr;21(3):245-55. doi: 10.1007/s12640-011-9264-9. Epub 2011 Aug 6.	マウス	
38	In vivo cytogenetic studies on aspartame.	Alsuhailani ES.	Comp Funct Genomics. 2010;2010:605921. doi: 10.1155/2010/605921. Epub 2010 Jun 20.	マウス	EFSA
39	Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin.	Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A.	Drug Chem Toxicol. 2008;31(4):447-57. doi: 10.1080/01480540802390270.	マウス	EFSA 重複：アセス ルファミカリ ウム#15
40	The effect of aspartame administration on oncogene and suppressor gene expressions.	Gombos K, Varjas T, Orsós Z, Polyák E, Peredi J, Varga Z, Nowrasteh G, Tettinger A, Mucsi G, Ember I.	In Vivo. 2007 Jan-Feb;21(1):89-92.	マウス	
41	A comprehensive database of declared high-intensity sweeteners in Brazilian commercial products and updated exposure assessment.	Takehara CT, Nicoluci ÍG, Andrade TFS, Ariseto-Bragotto AP.	Food Res Int. 2022 Nov;161:111899. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111899. Epub 2022 Sep 5.	ヒト	重複：アセス ルファミカリ ウム#17 アドバンテー ム#7
42	Changes in nonnutritive sweetener intake in a cohort of preschoolers after the implementation of Chile's Law of Food Labelling and Advertising.	Rebolledo N, Reyes M, Popkin BM, Adair L, Avery CL, Corvalán C, Ng SW, Taillie LS.	Pediatr Obes. 2022 Jul;17(7):e12895. doi: 10.1111/ijpo.12895. Epub 2022 Jan 27.	ヒト	
43	Probabilistic modelling to assess exposure to three artificial sweeteners of young Irish patients aged 1-3 years with PKU and CMPA.	O'Sullivan AJ, Pigat S, O'Mahony C, Gibney MJ, McKevitt AI.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2016 Nov;33(11):1660-1671. doi: 10.1080/19440049.2016.1227479. Epub 2016 Sep 30.	ヒト	
44	Can Artificial Sweeteners Increase the Risk of Cancer Incidence and Mortality: Evidence from Prospective Studies.	Yan S, Yan F, Liu L, Li B, Liu S, Cui W.	Nutrients. 2022 Sep 10;14(18):3742. doi: 10.3390/nu14183742.	ヒト	
45	Processed Food as a Risk Factor for the Development and Perpetuation of Crohn's Disease-The ENIGMA Study.	Trakman GL, Lin WYY, Hamilton AL, Wilson-O'Brien AL, Stanley A, Ching JY, Yu J, Mak JWY, Sun Y, Niu J, Miao Y, Lin X, Feng R, Chen M, Shivappa N, Hebert JR, Morrison M, Ng SC, Kamm MA.	Nutrients. 2022 Sep 2;14(17):3627. doi: 10.3390/nu14173627.	ヒト	
46	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	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
47	Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study.	Debras C, Chazelas E, Srouf B, Druet-Pecolle N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaësse C, De Sa A, Luchini 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	
48	Dystonic crises in dopa-responsive dystonia induced by energy drinks.	Fung WKW, Bertram KL.	Pract Neurol. 2019 Jun;19(3):268-269. doi: 10.1136/practneurol-2018-001900. Epub 2019 Jan 30.	ヒト	
49	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	
50	Characterization of Non-Nutritive Sweetener Intake in Rural Southwest Virginian Adults Living in a Health-Disparate Region.	Hedrick VE, Passaro EM, Davy BM, You W, Zoellner JM.	Nutrients. 2017 Jul 14;9(7):757. doi: 10.3390/nu9070757.	ヒト	重複：アセス ルファミカリ ウム#26
51	Investigating nutrition and lifestyle factors as determinants of abdominal obesity: an environment-wide study.	Wulaningsih W, Van Hemelrijck M, Tsilidis KK, Tzoulaki I, Patel C, Rohrmann S.	Int J Obes (Lond). 2017 Feb;41(2):340-347. doi: 10.1038/ijo.2016.203. Epub 2016 Nov 14.	ヒト	
52	Occurrence of artificial sweeteners in human liver and paired blood and urine samples from adults in Tianjin, China and their implications for human exposure.	Zhang T, Gan Z, Gao C, Ma L, Li Y, Li X, Sun H.	Environ Sci Process Impacts. 2016 Sep 14;18(9):1169-76. doi: 10.1039/c6em00130k. Epub 2016 Jul 6.	ヒト	
53	Increase of methanol in exhaled breath quantified by SIFT-MS following aspartame ingestion.	Španěl P, Dryahina K, Vicherková P, Smith D.	J Breath Res. 2015 Nov 19;9(4):047104. doi: 10.1088/1752-7155/9/4/047104.	ヒト	
54	Consumption of caffeinated and artificially sweetened soft drinks is associated with risk of early menarche.	Mueller NT, Jacobs DR Jr, MacLehose RF, Demerath EW, Kelly SP, Dreyfus JG, Pereira MA.	Am J Clin Nutr. 2015 Sep;102(3):648-54. doi: 10.3945/ajcn.114.100958. Epub 2015 Jul 15.	ヒト	
55	Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women.	Schernhammer ES, Bertrand KA, Birmann BM, Sampson L, Willett WC, Feskanich D.	Am J Clin Nutr. 2012 Dec;96(6):1419-28. doi: 10.3945/ajcn.111.030833. Epub 2012 Oct 24.	ヒト	EFSA
56	New clinical findings on the longevity gene in disease, health, & longevity: Sirtuin 1 often decreases with advanced age & serious diseases in most parts of the human body, while relatively high & constant Sirtuin 1 regardless of age was first found in the hippocampus of supercentenarians.	Omura Y, Lu DP, Jones M, O'Young B, Duvvi H, Paluch K, Shimotsuura Y, Ohki M.	Acupunct Electrother Res. 2011;36(3-4):287-309. doi: 10.3727/036012911803634111.	ヒト	
57	[Methanol poisoning in a 61-year old male with recently diagnosed diabetes--a case report].	Szponar J, Górka A, Majewska M, Tchórz M, Drelich G.	Przegl Lek. 2011;68(8):521-2. PMID: 22010455 Polish.	ヒト	【入手不可】
58	Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina.	Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A.	Prev Med. 2008 Jul;47(1):136-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.03.015. Epub 2008 Apr 8.	ヒト	EFSA 重複：アセス ルファミカリ ウム#31
59	Safety and efficacy of aspartame-based liquid versus sucrose-based liquids used for dilution in oral sodium phosphate solutions for colonoscopy preparations.	Chamberlain SM, Balart JC, Sideridis K, Salek J, Sridhar S, Thompson WO.	Dig Dis Sci. 2007 Nov;52(11):3165-8. doi: 10.1007/s10620-007-9790-8. Epub 2007 Apr 4.	ヒト	
60	Metabolic and feeding behavior alterations provoked by prenatal exposure to aspartame.	von Poser Toigo E, Huffell AP, Mota CS, Bertolini D, Pettenuzzo LF, Dalmaz C.	Appetite. 2015 Apr;87:168-74. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.213. Epub 2014 Dec 24.	ラット	
61	The effect of aspartame metabolites on the suckling rat frontal cortex acetylcholinesterase. An in vitro study.	Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S.	Food Chem Toxicol. 2007 Dec;45(12):2397-401. doi: 10.1016/j.fct.2007.06.016. Epub 2007 Jun 16.	in vitro	EFSA
62	The effect of aspartame on acetylcholinesterase activity in hippocampal homogenates of suckling rats.	Simintzi I, Schulpis KH, Angelogianni P, Liapi C, Tsakiris S.	Pharmacol Res. 2007 Aug;56(2):155-9. doi: 10.1016/j.phrs.2007.05.003. Epub 2007 May 13.	in vitro	EFSA
63	Consequences of exposure to carcinogens beginning during developmental life.	Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Falcioni L, Bua L.	Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008 Feb;102(2):118-24. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00200.x.		【総説】

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
64	Aspartame: a safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies.	Magnuson BA, Burdock GA, Doull J, Kroes RM, Marsh GM, Pariza MW, Spencer PS, Waddell WJ, Walker R, Williams GM.	Crit Rev Toxicol. 2007;37(8):629-727. doi: 10.1080/10408440701516184.		【総説】 EFSA
65	Aspartame not linked to cancer.	Abegaz EG.	Environ Health Perspect. 2007 Jan;115(1):A16-7; author reply A17. doi: 10.1289/ehp.115-a16.		【総説】
66	Mycoplasma pulmonis and lymphoma in bioassays in rats.	Schoeb TR, McConnell EE, Juliana MM, Davis JK, Davidson MK, Lindsey JR.	Vet Pathol. 2009 Sep;46(5):952-9. doi: 10.1354/vp.08-VP-0240-S-COM. Epub 2009 May 9.		EFSA
67	Commentary: further comments on Mycoplasma pulmonis and lymphoma in bioassays of rats.	Schoeb TR, McConnell EE.	Vet Pathol. 2011 Mar;48(2):420-6. doi: 10.1177/0300985810377183. Epub 2010 Aug 17.		EFSA
68	Aspartame consumption and incidence of hematopoietic and brain cancers.	Samuels A.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Jul;16(7):1527-8; author reply 1528-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0294.		
69	Aspartame and incidence of brain malignancies.	Davis DL, Ganter L, Weinkle J.	Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 May;17(5):1295-6. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2869.		
70	Evaluation of evidence for infection as a mode of action for induction of rat lymphoma.	Caldwell JC, Jinot J, DeVoney D, Gift JS.	Environ Mol Mutagen. 2008 Mar;49(2):155-64. doi: 10.1002/em.20356.		
71	Identification of aspartame-induced haematopoietic and lymphoid tumours in rats after lifetime treatment.	Tibaldi E, Gnudi F, Panzacchi S, Mandrioli D, Vornoli A, Manservigi M, Sgargi D, Falcioni L, Bua L, Belpoggi F.	Acta Histochem. 2020 Jul;122(5):151548. doi: 10.1016/j.acthis.2020.151548. Epub 2020 May 20.		
72	Aspartame and cancer - new evidence for causation.	Landrigan PJ, Straif K.	Environ Health. 2021 Apr 12;20(1):42. doi: 10.1186/s12940-021-00725-y.		
73	First European conference on aspartame: putting safety and benefits into perspective. Synopsis of presentations and conclusions.	Renwick AG, Nordmann H.	Food Chem Toxicol. 2007 Jul;45(7):1308-13. doi: 10.1016/j.fct.2007.02.019. Epub 2007 Feb 22.		
74	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	
75	Consumption of a Beverage Containing Aspartame and Acesulfame K for Two Weeks Does Not Adversely Influence Glucose Metabolism in Adult Males and Females: A Randomized Crossover Study.	Kim Y, Keogh JB, Clifton PM.	Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 4;17(23):9049. doi: 10.3390/ijerph17239049.	ヒト	
76	Changes in Non-Nutritive Sweetener Consumption Patterns in Response to a Sugar-Sweetened Beverage Reduction Intervention.	Acero D, Zoellner JM, Davy BM, Hedrick VE.	Nutrients. 2020 Nov 8;12(11):3428. doi: 10.3390/nu12113428.	ヒト	
77	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	
78	Effects of Dietary Glucose and Fructose on Copper, Iron, and Zinc Metabolism Parameters in Humans.	Harder NHO, Hieronimus B, Stanhope KL, Shibata NM, Lee V, Nunez MV, Keim NL, Bremer A, Havel PJ, Heffern MC, Medici V.	Nutrients. 2020 Aug 25;12(9):2581. doi: 10.3390/nu12092581.	ヒト	
79	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	
80	Lack of potential carcinogenicity for aspartame - Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of the evidence.	Wikoff DS, Chappell GA, Fitch S, Doepker CL, Borghoff SJ.	Food Chem Toxicol. 2020 Jan;135:110866. doi: 10.1016/j.fct.2019.110866. Epub 2019 Oct 12.		

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
81	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. doi: 10.3164/jcbrn.19-15. Epub 2019 Sep 11.	ラット	
82	Mutagenicity and genotoxicity studies of aspartame.	Otabe A, Ohta F, Takumi A, Lynch B.	Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Apr;103:345-351. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.01.023. Epub 2018 Feb 19.	in vitro in vivo	
83	Histological analyses of the Ishii (1981) rat carcinogenicity study of aspartame and comparison with the Ramazzini Institute studies.	Shibui Y, Fujitani S, Iwata H, Lynch B, Roberts A.	Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Mar;102:23-29. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.12.010. Epub 2018 Dec 18.	ラット	
84	Plasma fatty acid ethanolamides are associated with postprandial triglycerides, ApoCIII, and ApoE in humans consuming a high-fructose corn syrup-sweetened beverage.	Price CA, Argueta DA, Medici V, Bremer AA, Lee V, Nunez MV, Chen GX, Keim NL, Havel PJ, Stanhope KL, DiPatrizio NV.	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;315(2):E141-E149. doi: 10.1152/ajpendo.00406.2017. Epub 2018 Apr 10.	ヒト	
85	An In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study of the Effects of Caloric and Non-Caloric Sweeteners on Liver Lipid Metabolism in Rats.	Janssens S, Ciapaite J, Wolters JC, van Riel NA, Nicolay K, Prompers JJ.	Nutrients. 2017 May 10;9(5):476. doi: 10.3390/nu9050476.	ラット	
86	No Effect of Dietary Aspartame or Stevia on Pancreatic Acinar Carcinoma Development, Growth, or Induced Mortality in a Murine Model.	Dooley J, Lagou V, Dresselaers T, van Dongen KA, Himmelreich U, Liston A.	Front Oncol. 2017 Feb 9;7:18. doi: 10.3389/fonc.2017.00018. eCollection 2017.	マウス	
87	[Safety of intensive sweeteners]. <ハンガリー語の論文>	Lugasi A.	Orv Hetil. 2016 Apr;157 Suppl 1:14-28. doi: 10.1556/OH.2016.30468.		
88	Dietary exposure to benzoates (E210-E213), parabens (E214-E219), nitrites (E249-E250), nitrates (E251-E252), BHA (E320), BHT (E321) and aspartame (E951) in children less than 3 years old in France.	Mancini FR, Paul D, Gauvreau J, Volatier JL, Vin K, Hulin M.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2015;32(3):293-306. doi: 10.1080/19440049.2015.1007535. Epub 2015 Feb 16.	ヒト	
89	Artificially and sugar-sweetened carbonated beverage consumption is not associated with risk of lymphoid neoplasms in older men and women.	McCullough ML, Teras LR, Shah R, Diver WR, Gaudet MM, Gapstur SM.	J Nutr. 2014 Dec;144(12):2041-9. doi: 10.3945/jn.114.197475. Epub 2014 Oct 23.	ヒト	
90	Estimation of the dietary intake of 13 priority additives in France, Italy, the UK and Ireland as part of the FACET project.	Vin K, Connolly A, McCaffrey T, McKevitt A, O'Mahony C, Prieto M, Tennant D, Hearty A, Volatier JL.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2013;30(12):2050-80. doi: 10.1080/19440049.2013.851417. Epub 2013 Dec 4.	ヒト	
91	Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study.	Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, Ringgaard S, Chabanova E, Thomsen H, Pedersen SB, Astrup A, Richelsen B.	Am J Clin Nutr. 2012 Feb;95(2):283-9. doi: 10.3945/ajcn.111.022533. Epub 2011 Dec 28.	ヒト	
92	Effects of artificial sweeteners on the AhR- and GR-dependent CYP1A1 expression in primary human hepatocytes and human cancer cells.	Kamenickova A, Pecova M, Bachleda P, Dvorak Z.	Toxicol In Vitro. 2013 Dec;27(8):2283-8. doi: 10.1016/j.tiv.2013.10.001. Epub 2013 Oct 9.	in vitro	
93	Links between private habits, psychological stress and brain cancer: a case-control pilot study in France.	Cabaniols C, Giorgi R, Chinot O, Ferahta N, Spinelli V, Alla P, Barrie M, Lehucher-Michel MP.	J Neurooncol. 2011 Jun;103(2):307-16. doi: 10.1007/s11060-010-0388-1. Epub 2010 Sep 11.	ヒト	EFSA
94	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 Epidemiol Biomarkers Prev. 2009 Aug;18(8):2235-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0365.	ヒト	EFSA
95	Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies.	Gallus S, Scotti L, Negri E, Talamini R, Franceschi S, Montella M, Giacosa A, Dal Maso L, La Vecchia C.	Ann Oncol. 2007 Jan;18(1):40-44. doi: 10.1093/annonc/mdl346. Epub 2006 Oct 16.		EFSA
96	No difference in ad libitum energy intake in healthy men and women consuming beverages sweetened with fructose, glucose, or high-fructose corn syrup: a randomized trial.	Kuzma JN, Cromer G, Hagman DK, Breymeyer KL, Roth CL, Foster-Schubert KE, Holte SE, Callahan HS, Weigle DS, Kratz M.	Am J Clin Nutr. 2015 Dec;102(6):1373-80. doi: 10.3945/ajcn.115.116368. Epub 2015 Nov 4.	ヒト	
97	Suppression of sweet sensing with glucose, but not aspartame, delays gastric emptying and glycemic response.	Kashima H, Taniyama K, Sugimura K, Endo MY, Kobayashi T, Fukuba Y.	Nutr Res. 2019 Aug;68:62-69. doi: 10.1016/j.nutres.2019.06.005. Epub 2019 Jul 2.	ヒト	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
98	Long-term dietary compensation for added sugar: effects of supplementary sucrose drinks over a 4-week period.	Reid M, Hammersley R, Hill AJ, Skidmore P.	Br J Nutr. 2007 Jan;97(1):193-203. doi: 10.1017/S0007114507252705.		
99	Systematized contact dermatitis and montelukast in an atopic boy.	Castaneda-Tardan MP, González ME, Connelly EA, Giordano K, Jacob SE.	Pediatr Dermatol. 2009 Nov-Dec;26(6):739-43. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00855.x.	ヒト	
100	Sweetness and bitterness taste of meals per se does not mediate gastric emptying in humans.	Little TJ, Gupta N, Case RM, Thompson DG, McLaughlin JT.	Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009 Sep;297(3):R632-9. doi: 10.1152/ajpregu.00090.2009. Epub 2009 Jun 17.	ヒト	
101	Caffeine, artificial sweetener, and fluid intake in anorexia nervosa.	Marino JM, Ertelt TE, Wonderlich SA, Crosby RD, Lancaster K, Mitchell JE, Fischer S, Doyle P, Le Grange D, Peterson CB, Crow S.	Int J Eat Disord. 2009 Sep;42(6):540-5. doi: 10.1002/eat.20633.	ヒト	
102	Modified sham feeding of sweet solutions in women with and without bulimia nervosa.	Klein DA, Schebendach JE, Brown AJ, Smith GP, Walsh BT.	Physiol Behav. 2009 Jan 8;96(1):44-50. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.08.008. Epub 2008 Aug 17.	ヒト	
103	Formaldehyde, aspartame, and migraines: a possible connection.	Jacob SE, Stechschulte S.	Dermatitis. 2008 May-Jun;19(3):E10-1.	ヒト	
104	Seizures and hyponatremia after excessive intake of diet coke.	Mortelmans LJ, Van Loo M, De Cauwer HG, Merlevede K.	Eur J Emerg Med. 2008 Feb;15(1):51. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282703645.	ヒト	
105	Is aspartame really safer in reducing the risk of hypoglycemia during exercise in patients with type 2 diabetes?	Ferland A, Brassard P, Poirier P.	Diabetes Care. 2007 Jul;30(7):e59. doi: 10.2337/dc06-1888.	ヒト	
106	Aspartame-induced thrombocytopenia.	Roberts HJ.	South Med J. 2007 May;100(5):543. doi: 10.1097/SMJ.0b013e32802fa4d7.	ヒト	
107	Dietary exposure to low-calorie sweeteners in a sample of Brazilian pregnant women.	Duarte LM, Ferreira SMR, Almeida CCB, Duran ACDFL, Grilo MF, Macedo MS, Franceschini SDCC, Crispim SP.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2022 Oct;39(10):1650-1662. doi: 10.1080/19440049.2022.2112763. Epub 2022 Aug 22.	ヒト	
108	Dietary exposure to artificial sweeteners and associated factors in the Portuguese population.	Carvalho C, Correia D, Severo M, Magalhães V, Casal S, Ramos E, Lopes C, Torres D.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2022 Jul;39(7):1206-1221. doi: 10.1080/19440049.2022.2075039. Epub 2022 May 23.	ヒト	
109	Effects of Consuming Sugar-Sweetened Beverages for 2 Weeks on 24-h Circulating Leptin Profiles, Ad Libitum Food Intake and Body Weight in Young Adults.	Sigala DM, Widaman AM, Hieronimus B, Nunez MV, Lee V, Benyam Y, Bremer AA, Medici V, Havel PJ, Stanhope KL, Keim NL.	Nutrients. 2020 Dec 19;12(12):3893. doi: 10.3390/nu12123893.	ヒト	
110	Consumption of Aspartame Associated with Tardive Dyskinesia: New Observation.	Schultz J, Furnish K, El-Mallakh RS.	J Clin Psychopharmacol. 2019 Nov/Dec;39(6):690-691. doi: 10.1097/JCP.0000000000001112.	ヒト	
111	Beverages containing low energy sweeteners do not differ from water in their effects on appetite, energy intake and food choices in healthy, non-obese French adults.	Fantino M, Fantino A, Matray M, Mistretta F.	Appetite. 2018 Jun 1;125:557-565. doi: 10.1016/j.appet.2018.03.007. Epub 2018 Mar 9.	ヒト	
112	Personal Variation in Preference for Sweetness: Effects of Age and Obesity.	Bobowski N, Mennella JA.	Child Obes. 2017 Oct;13(5):369-376. doi: 10.1089/chi.2017.0023. Epub 2017 May 12.	ヒト	
113	Aspartame intake is associated with greater glucose intolerance in individuals with obesity.	Kuk JL, Brown RE.	Appl Physiol Nutr Metab. 2016 Jul;41(7):795-8. doi: 10.1139/apnm-2015-0675. Epub 2016 May 24.	ヒト	
114	Aspartame sensitivity? A double blind randomised crossover study.	Sathyapalan T, Thatcher NJ, Hammersley R, Rigby AS, Courts FL, Pechlivanis A, Gooderham NJ, Holmes E, le Roux CW, Atkin SL.	PLoS One. 2015 Mar 18;10(3):e0116212. doi: 10.1371/journal.pone.0116212. eCollection 2015.	ヒト	
115	Combined glucose ingestion and mouth rinsing improves sprint cycling performance.	Chong E, Guelfi KJ, Fournier PA.	Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2014 Dec;24(6):605-12. doi: 10.1123/ijsnem.2013-0097. Epub 2014 Mar 25.	ヒト	
116	Neurobehavioral effects of aspartame consumption.	Lindseth GN, Coolahan SE, Petros TV, Lindseth PD.	Res Nurs Health. 2014 Jun;37(3):185-93. doi: 10.1002/nur.21595. Epub 2014 Apr 3.	ヒト	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
117	Systemic allergic dermatitis presumably caused by formaldehyde derived from aspartame.	Veien NK, Lomholt HB.	Contact Dermatitis. 2012 Nov;67(5):315-6. doi: 10.1111/j.1600-0536.2012.02147.x.	ヒト	
118	Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain.	Ciappuccini R, Ansemant T, Maillefert JF, Tavernier C, Ornetti P.	Clin Exp Rheumatol. 2010 Nov-Dec;28(6 Suppl 63):S131-3. Epub 2010 Dec 22.	ヒト	
119	Effects of sucrose drinks on macronutrient intake, body weight, and mood state in overweight women over 4 weeks.	Reid M, Hammersley R, Duffy M.	Appetite. 2010 Aug;55(1):130-6. doi: 10.1016/j.appet.2010.05.001. Epub 2010 May 12.	ヒト	
120	Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels.	Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, Williamson DA.	Appetite. 2010 Aug;55(1):37-43. doi: 10.1016/j.appet.2010.03.009. Epub 2010 Mar 18.	ヒト	
121	Ultrastructural changes to rabbit fibrin and platelets due to aspartame.	Pretorius E, Humphries P.	Ultrastruct Pathol. 2007 Mar-Apr;31(2):77-83. doi: 10.1080/01913120701376105.	ウサギ	
122	Stevia and saccharin preferences in rats and mice.	Sclafani A, Bahrani M, Zukerman S, Ackroff K.	Chem Senses. 2010 Jun;35(5):433-43. doi: 10.1093/chemse/bjq033. Epub 2010 Apr 22.	ラット マウス	
123	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 ME, 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.	ラット	
124	Neurometabolic effects of sweetened solution intake during adolescence related to depressive-like phenotype in rats.	Arcego DM, Olivo LB, Moraes RO, Garcia EDS, Silveira AC, Krolow R, Couto-Pereira NS, Lampert C, Toniazzi AP, Nicola FDC, Sanches EF, Aristimunha D, Hoppe JB, Klein CP, Fontella FU, Almeida RF, Gamaro GD, Fróes FCTDS, Leite MC, Netto CA, Zancan DM, Dalmaz C.	Nutrition. 2020 Jul-Aug;75-76:110770. doi: 10.1016/j.nut.2020.110770. Epub 2020 Feb 22.	ラット	
125	Astrogliosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and acesulfame potassium in male Wistar rats.	Solis-Medina A, Martínez-Magaña JJ, Quintanar-Jurado V, Gallegos-Silva I, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Díaz-Zagoya JC, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, López-Narváez ML, Genis-Mendoza AD, Nicolini H.	Metab Brain Dis. 2018 Dec;33(6):2031-2038. doi: 10.1007/s11011-018-0310-7. Epub 2018 Sep 28.	ラット	
126	Evaluation of long-term effects of artificial sweeteners on rat brain: a biochemical, behavioral, and histological study.	Erbas 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	
127	Aspartame and Soft Drink-Mediated Neurotoxicity in Rats: Implication of Oxidative Stress, Apoptotic Signaling Pathways, Electrolytes and Hormonal Levels.	Lebda MA, Sadek KM, El-Sayed YS.	Metab Brain Dis. 2017 Oct;32(5):1639-1647. doi: 10.1007/s11011-017-0052-y. Epub 2017 Jun 28.	ラット	
128	Neuroprotective and Ameliorating Impacts of Omega-3 Against Aspartame-induced Neuronal and Astrocytic Degeneration.	Ali EMT, Sonpol HMA.	Anat Rec (Hoboken). 2017 Jul;300(7):1290-1298. doi: 10.1002/ar.23536. Epub 2017 Jan 28.	ラット	
129	Long-term soft drink and aspartame intake induces hepatic damage via dysregulation of adipocytokines and alteration of the lipid profile and antioxidant status.	Lebda MA, Tohamy HG, El-Sayed YS.	Nutr Res. 2017 May;41:47-55. doi: 10.1016/j.nutres.2017.04.002. Epub 2017 Apr 19.	ラット	
130	Effects of long-term administration of aspartame on biochemical indices, lipid profile and redox status of cellular system of male rats.	Adaramoye OA, Akanni OO.	J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2016 Jan;27(1):29-37. doi: 10.1515/jbcpp-2014-0130.	ラット	
131	Chronic Effect of Aspartame on Ionic Homeostasis and Monoamine Neurotransmitters in the Rat Brain.	Abhilash M, Alex M, Mathews VV, Nair RH.	Int J Toxicol. 2014 Jul;33(4):332-341. doi: 10.1177/1091581814537087. Epub 2014 May 28.	ラット	
132	Ameliorative effect of Pimpinella anisum oil on immunohistochemical and ultrastructural changes of cerebellum of albino rats induced by aspartame.	Abdul-Hamid M, Gallaly SR.	Ultrastruct Pathol. 2014 May;38(3):224-36. doi: 10.3109/01913123.2014.889259. Epub 2014 Mar 31.	ラット	
133	Long-term consumption of aspartame and brain antioxidant defense status.	Abhilash M, Sauganth Paul MV, Varghese MV, Nair RH.	Drug Chem Toxicol. 2013 Apr;36(2):135-40. doi: 10.3109/01480545.2012.658403. Epub 2012 Mar 2.	ラット	

通し 番号	論文タイトル	著 者	掲載誌	動物種 など	備考
134	Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver.	Abhilash M, Paul MV, Varghese MV, Nair RH.	Food Chem Toxicol. 2011 Jun;49(6):1203-7. doi: 10.1016/j.fct.2011.02.019. Epub 2011 Mar 3.	ラット	
135	Differential effects of early-life NMDA receptor antagonism on aspartame-impaired insulin tolerance and behavior.	Collison KS, Inglis A, Shibin S, Andres B, Ubungen R, Thiam J, Mata P, Al-Mohanna FA.	Physiol Behav. 2016 Dec 1;167:209-221. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.09.011. Epub 2016 Sep 15.	マウス	
136	Effects of chronic aspartame consumption on MPTP-induced Parkinsonism in male and female mice.	Amin SN, Hassan SS, Rashed LA.	Arch Physiol Biochem. 2018 Oct;124(4):292-299. doi: 10.1080/13813455.2017.1396348. Epub 2017 Nov 2.	マウス	
137	Methyl aspartylphenylalanine, the pons and cerebellum in mice: An evaluation of motor, morphological, biochemical, immunohistochemical and apoptotic effects.	Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Nwoha PU.	J Chem Neuroanat. 2017 Dec;86:67-77. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.09.001. Epub 2017 Sep 7.	マウス	
138	Chronic aspartame intake causes changes in the trans-sulphuration pathway, glutathione depletion and liver damage in mice.	Finamor I, Pérez S, Bressan CA, Brenner CE, Rius-Pérez S, Brittes PC, Cheiran G, Rocha MI, da Veiga M, Sastre J, Pavanato MA.	Redox Biol. 2017 Apr;11:701-707. doi: 10.1016/j.redox.2017.01.019. Epub 2017 Feb 1.	マウス	
139	Alterations in behaviour, cerebral cortical morphology and cerebral oxidative stress markers following aspartame ingestion.	Onaolapo AY, Onaolapo OJ, Nwoha PU.	J Chem Neuroanat. 2016 Dec;78:42-56. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.08.006. Epub 2016 Aug 24.	マウス	
140	Cognitive and biochemical effects of monosodium glutamate and aspartame, administered individually and in combination in male albino mice.	Abu-Taweel GM, A ZM, Ajarem JS, Ahmad M.	Neurotoxicol Teratol. 2014 Mar-Apr;42:60-7. doi: 10.1016/j.ntt.2014.02.001. Epub 2014 Feb 18.	マウス	
141	Studies on the effects of aspartame on memory and oxidative stress in brain of mice.	Abdel-Salam OM, Salem NA, El-Shamarka ME, Hussein JS, Ahmed NA, El-Nagar ME.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Dec;16(15):2092-101.	マウス	
142	Gender dimorphism in aspartame-induced impairment of spatial cognition and insulin sensitivity.	Collison KS, Makhoul NJ, Zaidi MZ, Saleh SM, Andres B, Inglis A, Al-Rabiah R, Al-Mohanna FA.	PLoS One. 2012;7(4):e31570. doi: 10.1371/journal.pone.0031570. Epub 2012 Apr 3.	マウス	
143	Effects of artificial sweeteners on body weight, food and drink intake.	Polyák E, Gombos K, Hajnal B, Bonyár-Müller K, Szabó S, Gubicskó-Kisbenedek A, Marton K, Ember I.	Acta Physiol Hung. 2010 Dec;97(4):401-7. doi: 10.1556/APhysiol.97.2010.4.9.	マウス	

アセスルファムカリウム関連の論文

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
1	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	重複：アスバルテム#15
2	Early-life low-calorie sweetener consumption disrupts glucose regulation, sugar-motivated behavior, and memory function in rats.	Tsan L, Chometton S, Hayes AM, Klug ME, Zuo Y, Sun S, Bridi L, Lan R, Fodor AA, Noble EE, Yang X, Kanoski SE, Schier LA.	JCI Insight. 2022 Oct 24;7(20):e157714. doi: 10.1172/jci.insight.157714.	ラット	
3	Investigating the gut microbiome and metabolome following treatment with artificial sweeteners acesulfame potassium and saccharin in young adult Wistar rats.	Murali A, Giri V, Cameron HJ, Sperber S, Zickgraf FM, Haake V, Driemert P, Walk T, Kamp H, Rietjens IM, van Ravenzwaay B.	Food Chem Toxicol. 2022 Jul;165:113123. doi: 10.1016/j.fct.2022.113123. Epub 2022 May 16.	ラット	
4	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.	ラット	
5	Astroglialosis and decreased neural viability as consequences of early consumption of aspartame and Acesulfame potassium in male Wistar rats.	Solis-Medina A, Martínez-Magaña JJ, Quintanar-Jurado V, Gallegos-Silva I, Juárez-Rojop IE, Tovilla-Zárate CA, Díaz-Zagoya JC, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, López-Narváez ML, Genis-Mendoza AD, Nicolini H.	Metab Brain Dis. 2018 Dec;33(6):2031-2038. doi: 10.1007/s11011-018-0310-7. Epub 2018 Sep 28.	ラット	
6	Maternal intake of fructose or artificial sweetener during pregnancy and lactation has persistent effects on metabolic and reproductive health of dams post-weaning.	Bridge-Comer PE, Vickers MH, Morton-Jones J, Spada A, Rong J, Reynolds CM.	J Dev Orig Health Dis. 2022 Oct;13(5):642-649. doi: 10.1017/S2040174422000022. Epub 2022 Mar 24.	マウス	
7	Impact of Maternal Intake of Artificial Sweetener, Acesulfame-K, on Metabolic and Reproductive Health Outcomes in Male and Female Mouse Offspring.	Bridge-Comer PE, Vickers MH, Morton-Jones J, Spada A, Rong J, Reynolds CM.	Front Nutr. 2021 Dec 6;8:745203. doi: 10.3389/fnut.2021.745203. eCollection 2021.	マウス	
8	Consumption of Non-Nutritive Sweetener, Acesulfame Potassium Exacerbates Atherosclerosis through Dysregulation of Lipid Metabolism in ApoE Mice.	Lin CH, Li HY, Wang SH, Chen YH, Chen YC, Wu HT.	Nutrients. 2021 Nov 9;13(11):3984. doi: 10.3390/nu13113984.	マウス	
9	Acesulfame potassium induces dysbiosis and intestinal injury with enhanced lymphocyte migration to intestinal mucosa.	Hanawa Y, Higashiyama M, Kurihara C, Tanemoto R, Ito S, Mizoguchi A, Nishii S, Wada A, Inaba K, Sugihara N, Horiuchi K, Okada Y, Narimatsu K, Komoto S, Tomita K, Hokari R.	J Gastroenterol Hepatol. 2021 Nov;36(11):3140-3148. doi: 10.1111/jgh.15654. Epub 2021 Aug 21.	マウス	
10	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.	J Sci Food Agric. 2019 Aug 30;99(11):4952-4962. doi: 10.1002/jsfa.9727. Epub 2019 May 13.	マウス	
11	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	
12	The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice.	Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K.	PLoS One. 2017 Jun 8;12(6):e0178426. doi: 10.1371/journal.pone.0178426. eCollection 2017.	マウス	
13	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	
14	Long-term artificial sweetener acesulfame potassium treatment alters neurometabolic functions in C57BL/6J mice.	Cong WN, Wang R, Cai H, Daimon CM, Scheibye-Knudsen M, Bohr VA, Turkin R, Wood WH 3rd, Becker KG, Moaddel R, Maudsley S, Martin B.	PLoS One. 2013 Aug 7;8(8):e70257. doi: 10.1371/journal.pone.0070257. eCollection 2013.	マウス	
15	Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin.	Bandyopadhyay A, Ghoshal S, Mukherjee A.	Drug Chem Toxicol. 2008;31(4):447-57. doi: 10.1080/01480540802390270.	マウス	重複：アスバルテム#39

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
16	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.	その他	
17	A comprehensive database of declared high-intensity sweeteners in Brazilian commercial products and updated exposure assessment.	Takehara CT, Nicoluci ÍG, Andrade TFS, Ariseto-Bragotto AP.	Food Res Int. 2022 Nov;161:111899. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111899. Epub 2022 Sep 5.	ヒト	重複：アスパルテーム#41 アドバンテーム#7
18	Changes in nonnutritive sweetener intake in a cohort of preschoolers after the implementation of Chile's Law of Food Labelling and Advertising.	Rebolledo N, Reyes M, Popkin BM, Adair L, Avery CL, Corvalán C, Ng SW, Taillie LS.	Pediatr Obes. 2022 Jul;17(7):e12895. doi: 10.1111/ijpo.12895. Epub 2022 Jan 27.	ヒト	
19	Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study.	Debras C, Chazelas E, Srouf B, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, 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	
20	Exposure to food additive mixtures in 106,000 French adults from the NutriNet-Santé cohort.	Chazelas E, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, de Edelenyi FS, Agaësse C, De Sa A, Lutchia R, Rebouillat P, Srouf B, Debras C, Wendeu-Foyet G, Huybrechts I, PierreF, 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	
21	Non-Nutritive Sweeteners in Human Amniotic Fluid and Cord Blood: Evidence of Transplacental Fetal Exposure.	Halasa BC, Sylvestsky AC, Conway EM, Shoupe EL, Walter MF, Walter PJ, Cai H, Hui L, Rother KI.	Am J Perinatol. 2021 Sep 9. doi: 10.1055/s-0041-1735555. Online ahead of print.	ヒト	
22	Consumption of a Beverage Containing Aspartame and Acesulfame K for Two Weeks Does Not Adversely Influence Glucose Metabolism in Adult Males and Females: A Randomized Crossover Study.	Kim Y, Keogh JB, Clifton PM.	Int J Environ Res Public Health. 2020 Dec 4;17(23):9049. doi: 10.3390/ijerph17239049.	ヒト	
23	A Novel Urinary Biomarker Approach Reveals Widespread Exposure to Multiple Low-Calorie Sweeteners in Adults.	Logue C, Dowey LRC, Verhagen H, Strain JJ, O'Mahony M, Kapsokafalou M, Athanasatou A, Gallagher AM.	J Nutr. 2020 Sep 1;150(9):2435-2441. doi: 10.1093/jn/nxaa184.	ヒト	
24	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	
25	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, McKevitt 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.	ヒト	
26	Characterization of Non-Nutritive Sweetener Intake in Rural Southwest Virginian Adults Living in a Health-Disparate Region.	Hedrick VE, Passaro EM, Davy BM, You W, Zoellner JM.	Nutrients. 2017 Jul 14;9(7):757. doi: 10.3390/nu9070757.	ヒト	重複：アスパルテーム#50
27	Plasma concentrations of sucralose in children and adults.	Sylvestsky AC, Bauman V, Blau JE, Garraffo HM, Walter PJ, Rother KI.	Toxicol Environ Chem. 2017;99(3):535-542. doi: 10.1080/02772248.2016.1234754. Epub 2016 Oct 17.	ヒト	
28	Probabilistic modelling to assess exposure to three artificial sweeteners of young Irish patients aged 1-3 years with PKU and CMPA.	O'Sullivan AJ, Pigat S, O'Mahony C, Gibney MJ, McKevitt AI.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2016 Nov;33(11):1660-1671. doi: 10.1080/19440049.2016.1227479. Epub 2016 Sep 30.	ヒト	
29	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	

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
30	Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners - a risk benefit assessment.	Husey T, Mangschou B, Fotland TØ, Kolset SO, Nøtvik Jakobsen H, Tømmerberg I, Bergsten C, Alexander J, Frost Andersen L.	Food Chem Toxicol. 2008 Sep;46(9):3099-105. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.013. Epub 2008 Jul 1.	ヒト	
31	Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina.	Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A.	Prev Med. 2008 Jul;47(1):136-9. doi: 10.1016/j.ypmed.2008.03.015. Epub 2008 Apr 8.	ヒト	重複：アスパルテーム#58
32	Consumption of Artificial Sweetener Acesulfame Potassium Increases Preterm Risk and Uterine Contraction with Calcium Influx Increased via Myosin Light Chain Kinase-Myosin Light Chain 20 Related Signaling Pathway.	Chiang YF, Chen HY, Lai YH, Ali M, Chen YC, Hsia SM.	Mol Nutr Food Res. 2022 Oct;66(20):e2200298. doi: 10.1002/mnfr.202200298. Epub 2022 Sep 2.	in vitro in vivo ヒト	
33	Food additives' distribution and co-occurrence in 126,000 food products of the French market.	Chazelas E, Deschasaux M, Srouf B, Kesse-Guyot E, Julia C, Alles B, Druetne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, Esseddik Y, Szabo F, Slamich P, Gigandet S, Touvier M.	Sci Rep. 2020 Mar 4;10(1):3980. doi: 10.1038/s41598-020-60948-w.		
34	Lack of potential carcinogenicity for acesulfame potassium - Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of the evidence.	Chappell GA, Wikoff DS, Doepker CL, Borghoff SJ.	Food Chem Toxicol. 2020 Jul;141:111375. doi: 10.1016/j.fct.2020.111375. Epub 2020 Apr 28.		
35	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.		【総説】
36	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-Margaín A, Valdovinos-Díaz MA, Zárate-Mondragón FE.	Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2019 Oct-Dec;84(4):492-510. doi: 10.1016/j.rgmx.2019.08.001. Epub 2019 Sep 26.		【総説】
37	The safety and regulatory process for low calorie sweeteners in the United States.	Roberts A.	Physiol Behav. 2016 Oct 1;164(Pt B):439-444. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.02.039. Epub 2016 Feb 27.		【総説】
38	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.		【総説】
39	Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners.	Fitch C, Keim KS; Academy of Nutrition and Dietetics.	J Acad Nutr Diet. 2012 May;112(5):739-58. doi: 10.1016/j.jand.2012.03.009. Epub 2012 Apr 25.		【総説】

アドバンテーム関連の論文

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
1	Chronic toxicity and carcinogenicity of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat.	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S35-48. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.040.	ラット	
2	A two-generation reproductive toxicity study of the high-intensity sweetener advantame in CD rats.	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S70-6. doi: 10.1016/j.fct.2011.07.002. Epub 2011 Jul 6.	ラット	
3	Evaluation of the teratogenic potential of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat and rabbit.	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S60-9. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.041.	ラット ウサギ	
4	Chronic oral toxicity of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the dog.	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S49-59. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.044.	イヌ	
5	Pharmacokinetics and metabolism of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat, dog, and man.	Ubukata K, Nakayama A, Mihara R.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S8-29. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.042.	ラット イヌ ヒト	
6	Acute and multiple-dose studies to determine the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of advantame in healthy volunteers.	Warrington S, Lee C, Otabe A, Narita T, Polnjak O, Pirags V, Krievins D.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S77-83. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.043.	ヒト	
7	A comprehensive database of declared high-intensity sweeteners in Brazilian commercial products and updated exposure assessment.	Takehara CT, Nicoluci ÍG, Andrade TFS, Ariseto-Bragotto AP.	Food Res Int. 2022 Nov;161:111899. doi: 10.1016/j.foodres.2022.111899. Epub 2022 Sep 5.	ヒト	重複：アスバ ルテーム#41 アセスルファ ムカリウム #17
8	In vitro and in vivo assessment of the mutagenic activity of N-[N-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame).	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S30-4. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.045.	in vitro in vivo	
9	Advantame--an overview of the toxicity data.	Otabe A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K, Lee C.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S2-7. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.046.		
10	Postscript on advantame--a novel high-potency low-calorie sweetener.	Renwick AG.	Food Chem Toxicol. 2011 Nov;49 Suppl 1:S1. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.039.		
11	Evaluation of certain food additives and contaminants. Eightieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.	World Health Organization	World Health Organ Tech Rep Ser. 2016;(995):1-114, back cover.		
12	Evaluation of certain food additives and contaminants.	World Health Organization	World Health Organ Tech Rep Ser. 2013;(983):1-75, back cover.		

安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連の論文

(備考欄:「EFSA」はEFSA再評価レポート2016で引用されている文献を意味する。)

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
1	Toxicological impact of sodium benzoate on inflammatory cytokines, oxidative stress and biochemical markers in male Wistar rats.	Khan IS, Dar KB, Ganie SA, Ali MN.	Drug Chem Toxicol. 2022 May;45(3):1345-1354. doi: 10.1080/01480545.2020.1825472. Epub 2020 Oct 1.	ラット	
2	Extended One-Generation Reproductive Toxicity (EOGRT) study of benzoic acid in Sprague Dawley rats.	Turnbull D, Jack MM, Coder PS, Picut CA, Rodricks JV.	Regul Toxicol Pharmacol. 2021 Jun;122:104897. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.104897. Epub 2021 Feb 24.	ラット	
3	Dose-dependent reproductive toxicity of sodium benzoate in male rats: Inflammation, oxidative stress and apoptosis.	El-Shennawy L, Kamel MAE, Khalaf AHY, Yousef MI.	Reprod Toxicol. 2020 Dec;98:92-98. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.08.014. Epub 2020 Sep 7.	ラット	
4	Sodium benzoate, a food preservative, induces anxiety and motor impairment in rats.	Noorafshan A, Erfanizadeh M, Karbalay-Doust S.	Neurosciences (Riyadh). 2014 Jan;19(1):24-8.	ラット	EFSA
5	Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice.	Khoshnoud MJ, Siavashpour A, Bakhshizadeh M, Rashedinia M.	J Biochem Mol Toxicol. 2018 Feb;32(2). doi: 10.1002/jbt.22022. Epub 2017 Dec 15.	マウス	
6	Pharmacokinetics and Safety of Sodium Benzoate, a d-Amino Acid Oxidase (DAAO) Inhibitor, in Healthy Subjects: A Phase I, Open-label Study.	Lin YS, Mao WC, Yao NT, Tsai GE.	Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1326-1335. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.08.008. Epub 2022 Sep 11.	ヒト	
7	The case of a child with contact urticaria due to sodium benzoate treatment.	Şengul Emeksiz Z, Özmen S.	Contact Dermatitis. 2022 Jan;86(1):40-41. doi: 10.1111/cod.13916. Epub 2021 Jun 23.	ヒト	
8	Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis.	Seetharam JC, Maiti R, Mishra A, Mishra BR.	Asian J Psychiatr. 2022 Feb;68:102947. doi: 10.1016/j.ajp.2021.102947. Epub 2021 Nov 30.	ヒト	
9	Exposure assessment of benzoic acid from processed foods in South Korea.	Jung Y, Choi S, Oh KS, Sun N.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2022 Jan;39(1):14-23. doi: 10.1080/19440049.2021.1999506. Epub 2021 Nov 15.	ヒト	
10	An updated estimate of benzoate intakes from non-alcoholic beverages in Canada and the United States.	Darch M, Martyn D, Ngo K, Jack MM.	Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2021 May;38(5):701-717. doi: 10.1080/19440049.2020.1859624. Epub 2021 Feb 10.	ヒト	
11	Adverse reactions to food additives in children: A retrospective study and a prospective survey.	Lemoine A, Pauliat-Desbordes S, Challier P, Tounian P.	Arch Pediatr. 2020 Oct;27(7):368-371. doi: 10.1016/j.arcped.2020.07.005. Epub 2020 Aug 15.	ヒト	
12	Effect of Sodium Benzoate vs Placebo Among Individuals With Early Psychosis: A Randomized Clinical Trial.	Scott JG, Baker A, Lim CCW, Foley S, Dark F, Gordon A, Ward D, Richardson D, Bruxner G, Beckmann KM, Hatherill S, Stathis S, Dixon K, Ryan AE, McWhinney BC, Ungerer JPJ, Berk M, Dean OM, Saha S, McGrath J.	JAMA Netw Open. 2020 Nov 2;3(11):e2024335. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.24335.	ヒト	
13	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.	ヒト	
14	Allergic contact dermatitis caused by benzoic acid and lauryl glucoside in a sunscreen.	Martínez-González MI, González-Pérez R, García-Río I, Heras-González S.	Contact Dermatitis. 2017 Sep;77(3):186-187. doi: 10.1111/cod.12810.	ヒト	
15	Systemic exposure to benzoic acid and hippuric acid following topical application of clindamycin 1%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel in Japanese patients with acne vulgaris.	Ino H, Takahashi N, Saenz AA, Wakamatsu A, Hashimoto H, Nakahara N, Hasegawa S.	Clin Pharmacol Drug Dev. 2015 Jan;4(1):18-24. doi: 10.1002/cpdd.125. Epub 2014 Jun 9.	ヒト	
16	Sodium benzoate-rich beverage consumption is associated with increased reporting of ADHD symptoms in college students: a pilot investigation.	Beezhold BL, Johnston CS, Nochta KA.	J Atten Disord. 2014 Apr;18(3):236-41. doi: 10.1177/1087054712443156. Epub 2012 Apr 25.	ヒト	

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
17	What happens if people start drinking mouthwash as surrogate alcohol? A quantitative risk assessment.	Lachenmeier DW, Monakhova YB, Markova M, Kuballa T, Rehm J.	Food Chem Toxicol. 2013 Jan;51:173-8. doi: 10.1016/j.fct.2012.09.031. Epub 2012 Oct 4.	ヒト	
18	Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor.	Lane HY, Lin CH, Green MF, Hellemann G, Huang CC, Chen PW, Tun R, Chang YC, Tsai GE.	JAMA Psychiatry. 2013 Dec;70(12):1267-75. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2159.	ヒト	
19	Clinical and cerebral volumetric effects of sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in a drug-naïve patient with major depression.	Lai CH, Lane HY, Tsai GE.	Biol Psychiatry. 2012 Feb 15;71(4):e9-e10. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.10.034. Epub 2011 Dec 15.	ヒト	
20	Cutaneous adverse reactions to amoxicillin-clavulanic acid suspension in children: the role of sodium benzoate.	Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi ME, de Martino M, Novembre E.	Curr Drug Saf. 2012 Apr;7(2):87-91. doi: 10.2174/157488612802715636.	ヒト	
21	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	
22	Reducing added sugar intake in Norway by replacing sugar sweetened beverages with beverages containing intense sweeteners - a risk benefit assessment.	Husøy T, Mangschou B, Fotland TØ, Kolset SO, Nøtvik Jakobsen H, Tømmerberg I, Bergsten C, Alexander J, Frost Andersen L.	Food Chem Toxicol. 2008 Sep;46(9):3099-105. doi: 10.1016/j.fct.2008.06.013. Epub 2008 Jul 1.	ヒト	
23	Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial.	McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J.	Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1560-7. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61306-3.	ヒト	EFSA
24	Lack of Effect of Sodium Benzoate at Reported Clinical Therapeutic Concentration on d-Alanine Metabolism in Dogs.	Popielek M, Tierney B, Steyn SJ, DeVivo M.	ACS Chem Neurosci. 2018 Nov 21;9(11):2832-2837. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00229. Epub 2018 Jun 19.	イヌ	
25	Absorption and metabolism of benzoic acid in growing pigs.	Kristensen NB, Nørgaard JV, Wamberg S, Engbaek M, Fernández JA, Zacho HD, Poulsen HD.	J Anim Sci. 2009 Sep;87(9):2815-22. doi: 10.2527/jas.2009-2003. Epub 2009 Jun 5.	other	
26	Effects of weaning age and formic acid-based feed additives on pigs from weaning to slaughter.	Partanen K, Siljander-Rasi H, Pentikäinen J, Pelkonen S, Fossi M.	Arch Anim Nutr. 2007 Oct;61(5):336-56. doi: 10.1080/17450390701556866.	other	
27	In vivo genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats.	Ali MY, Hassan GM, Hassan AMS, Mohamed ZA, Ramadan MF.	Drug Chem Toxicol. 2020 Sep;43(5):504-513. doi: 10.1080/01480545.2018.1510416. Epub 2018 Sep 13.	in vitro	
28	Cytogenetic study in cultured human lymphocytes treated with three commonly used preservatives.	Mpountoukas P, Vantarakis A, Sivridis E, Lialiaris T.	Food Chem Toxicol. 2008 Jul;46(7):2390-3. doi: 10.1016/j.fct.2008.03.021. Epub 2008 Mar 30.	in vitro	EFSA
29	Cytotoxicity screening of supercritical fluid extracted seaweeds and phenylpropanoids.	Sevimli-Gur C, Yesil-Celiktas O.	Mol Biol Rep. 2019 Aug;46(4):3691-3699. doi: 10.1007/s11033-019-04812-9. Epub 2019 Apr 19.	in vitro	
30	The evaluation of the genotoxicity of two food preservatives: sodium benzoate and potassium benzoate.	Zengin N, Yüzbaşıoğlu D, Unal F, Yilmaz S, Aksoy H.	Food Chem Toxicol. 2011 Apr;49(4):763-9. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.040. Epub 2010 Dec 3.	in vitro	EFSA
31	Assessment of genotoxic effects of benzyl derivatives by the comet assay.	Demir E, Kocaoğlu S, Kaya B.	Food Chem Toxicol. 2010 May;48(5):1239-42. doi: 10.1016/j.fct.2010.02.016. Epub 2010 Feb 17.	in vitro	EFSA
32	Chlorogenic Acid and Its Microbial Metabolites Exert Anti-Proliferative Effects, S-Phase Cell-Cycle Arrest and Apoptosis in Human Colon Cancer Caco-2 Cells.	Sadeghi Ekbatan S, Li XQ, Ghorbani M, Azadi B, Kubow S.	Int J Mol Sci. 2018 Mar 3;19(3):723. doi: 10.3390/ijms19030723.	in vitro	
33	DNA damage in human lymphocytes exposed to four food additives in vitro.	Yilmaz S, Unal F, Yüzbaşıoğlu D, Celik M.	Toxicol Ind Health. 2014 Nov;30(10):926-37. doi: 10.1177/0748233712466132. Epub 2012 Nov 27.	in vitro	
34	Evaluation of the Cytotoxicity and Apoptotic Induction in Human Liver Cell Lines Exposed to Three Food Additives.	El-Hefny IM, Al Senosy NK, Hozayen WG, Ahmed AE, Diab A, Basal WT.	Recent Pat Food Nutr Agric. 2020;11(3):193-201. doi: 10.2174/2212798411666200217124630.	in vitro	

通し 番号	論文タイトル	著者	掲載誌	動物種 など	備考
35	In vitro effects of quercetin on oxidative stress mediated in human erythrocytes by benzoic acid and citric acid.	Baş H, Kalender S, Pandir D.	Folia Biol (Krakow). 2014;62(1):59-66. doi: 10.3409/fb62_1.59.	in vitro	
36	The in vitro genotoxicity of benzoic acid in human peripheral blood lymphocytes.	Yılmaz S, Ünal F, Yüzbaşıoğlu D.	Cytotechnology. 2009 Jul;60(1-3):55. doi: 10.1007/s10616-009-9214-z. Epub 2009 Jul 30.	in vitro	
37	Hyper kids? Check their diet. Research confirms a long-suspected link between hyperactivity and food additives.	Wallis C.	Time. 2007 Sep 24;170(13):68. PMID:17957862		
38	RIFM fragrance ingredient safety assessment, sodium benzoate, CAS Registry Number 532-32-1.	Api AM, Belsito D, Botelho D, Bruze M, Burton GA Jr, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Jones L, Joshi K, Kumar M, Lapczynski A, Lavelle M, Lee I, Liebler DC, Moustakas H, Na M, Penning TM, Ritacco G, Romine J, Sadekar N, Schultz TW, Selechnik D, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y.	Food Chem Toxicol. 2022 Jan 15;159 Suppl 1:112675. doi: 10.1016/j.fct.2021.112675. Epub 2021 Nov 17.		
39	Applicability of a gene expression based prediction method to SD and Wistar rats: an example of CARCINOscreen®.	Matsumoto H, Saito F, Takeyoshi M.	J Toxicol Sci. 2015 Dec;40(6):805-7. doi: 10.2131/jts.40.805.		
40	Ayurvedic formulations containing benzoic and ascorbic acids as additives: benzene formation during storage and impact of additives on quality parameters.	Sharma P, Maithani M, Gupta V, Bansal P.	J Complement Integr Med. 2020 Aug 3;18(1):59-65. doi: 10.1515/jcim-2020-0012.		
41	Risk assessment of benzene in food samples of Iran's market.	Heshmati A, Ghadimi S, Mousavi Khaneghah A, Barba FJ, Lorenzo JM, Nazemi F, Fakhri Y.	Food Chem Toxicol. 2018 Apr;114:278-284. doi: 10.1016/j.fct.2018.02.043. Epub 2018 Feb 19.		
42	Pharmacokinetic data reduce uncertainty in the acceptable daily intake for benzoic acid and its salts.	Zu K, Pizzurro DM, Lewandowski TA, Goodman JE.	Regul Toxicol Pharmacol. 2017 Oct;89:83-94. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.07.012. Epub 2017 Jul 16.		
43	Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate.	Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, Marks JG, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Andersen FA.	Int J Toxicol. 2017 Nov/Dec;36(3_suppl):5S-30S. doi: 10.1177/1091581817728996.		

3. 調査結果

(2)論文等の翻訳

今回調査により入手した海外リスク評価機関の評価書及び論文のうち、以下のものを邦訳した。

【1】 EFSAの再評価結果報告書；

Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951)
as a food additive (2013)

【2】 EFSAの再評価結果報告書；

Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213)
as food additives (2016)

【3】 ”Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study”

Debras C *et al.* PLoS Med 19(3): e1003950.

(邦訳「人工甘味料とがんのリスク 集団ベースコホート研究の結果」)

次頁以降に、それぞれの abstract の邦訳を示した。

【1】

食品添加物としてのアスパルテーム(E951)の 再評価に関する科学的見解

EFSA食品添加物及び食品に添加される栄養源に関するパネル(ANS)

欧州食品安全機関(EFSA)、パルマ、イタリア

要旨

EFSA 食品添加物及び食品に添加される栄養源に関するパネル (ANS) は、アスパルテーム (E 951) の安全性に関する科学的見解を提供する。アスパルテームは、EU で食品添加物として認可されている甘味料である。

JECFA 及び SCF によるこれまでの評価において、ADI は動物の慢性毒性に基づき 40 mg/kg 体重/日と確立された。オリジナル研究報告、これまでの評価、追加文献、及び公募後に利用可能になったデータが評価された。アスパルテームは、消化管でフェニルアラニン、アスパラギン酸、及びメタノールに急速かつ完全に加水分解される。

慢性及び発生毒性は、動物データベースの関連性がある評価項目であった。動物を用いた慢性毒性研究から、NOAEL は 4000 mg/kg 体重/日と特定された。動物で 4000 mg/kg 未満の用量で発生毒性を引き起こす可能性は排除できなかった。MoA 及び証拠の重み分析に基づき、当パネルは、動物における発生毒性はフェニルアラニンに起因すると結論付けた。血漿中の高濃度のフェニルアラニンはヒトで発生毒性を引き起こすことが知られている。当パネルは、発生毒性に関するヒトのデータのほうが、よりリスク評価に適切であると結論付けた。濃度 - 反応モデリングを使用して、正常、ヘテロ接合性 PKU、又はホモ接合性 PKU の被験者にフェニルアラニンを投与した後のヒトのデータから、アスパルテーム投与が血漿フェニルアラニンに及ぼす影響を決定した。正常及びヘテロ接合性 PKU の場合、食事性フェニルアラニンに加えてアスパルテームを ADI である 40 mg/kg 体重/日まで摂取しても、胎児に対する悪影響を防止するための現行の臨床ガイドラインを上回る最高血漿フェニルアラニン濃度にはならないと考えられた。

当パネルは、現在の推定アスパルテームばく露量または ADI 40 mg/kg 体重/日でアスパルテームに安全上の懸念はないと結論付けた。したがって、アスパルテームの ADI を改定する理由はなかった。アスパルテーム及びその分解産物である DKP への現在の曝露量は、それぞれの ADI を下回った。ADI は PKU 患者には適用されない。

【2】

食品添加物としての安息香酸(E 210)、安息香酸ナトリウム(E 211)、安息香酸カリウム(E 212)、及び安息香酸カルシウム(E 213)の再評価に関する科学的見解

EFSA 食品添加物及び食品に添加される栄養源に関するパネル(ANS)

欧州食品安全機関(EFSA)、パルマ、イタリア

要旨

EFSA ANS は、食品添加物として使用された場合の安息香酸 (E 210)、安息香酸ナトリウム (E 211)、安息香酸カリウム (E 212)、及び安息香酸カルシウム (E 213) を再評価した科学的見解を提出するよう依頼された。

安息香酸、ならびにそのナトリウム塩及びカリウム塩は、経口投与後急速に吸収される。当パネルは、安息香酸カルシウムの吸収、分布、代謝、及び排泄は、ナトリウム塩又はカリウム塩と類似していると考えられるため、塩同士の間でリードアクロスが可能であると考えた。

安息香酸及びその塩に関する短期及び亜慢性試験の結果は、それらの毒性が低いことを示している。当パネルは、安息香酸ならびにそのナトリウム塩及びカリウム塩の食品添加物としての使用は、遺伝毒性に関して懸念を生じず、またリードアクロスに基づき、この結論は安息香酸カルシウムにも適用可能と考えた。さらに、当パネルは、入手可能なデータは発がん性の可能性を示さないことを指摘した。ラットを用いた安息香酸の4世代生殖毒性試験は、当パネルによってピボタル試験と見なされ、無毒性量は試験された最高用量である 500mg 安息香酸/kg 体重/日とされた。

前述の試験から当パネルは、不確実係数を 100 として、許容一日摂取量(ADI)5 mg/kg 体重/日 (安息香酸として)を導出した。

安息香酸 - 安息香酸塩の直接添加が認められている食品カテゴリーを考慮すると、特に風味付けされた飲料を日常的に摂取する幼児及び小児の場合、特定銘柄志向の消費者シナリオでグループ ADI を超えていた。キャリーオーバーにより追加される曝露量を考慮すると、全ての高レベル消費者の摂取量は、食品への直接添加のみの前シナリオと比較して最大2倍～3倍増加する可能性がある。その結果、非特定銘柄志向シナリオの場合の幼児及び小児のグループ ADI を超過する。この超過に寄与する主な食品カテゴリーは、未加工の果物・野菜及び風味付けされた飲料であった。

【3】

人工甘味料とがんのリスク 集団ベースコホート研究の結果

Charlotte Debras *et al.*

要旨

背景

食品業界では、いくつかの慢性疾患への悪影響が確立されている添加糖類の代替品として、様々な食品や飲料に人工甘味料が使用されている。これらの食品添加物の安全性については議論があり、様々な疾患の病因における役割に関して相反する知見が得られている。特に、発がん性についてはいくつかの実験的研究により示唆されているが、確固たる疫学的証拠はない。そこで、本研究では、人工甘味料の摂取量（食事由来のものすべてと最も頻繁に消費されるもの：アスパルテーム [E951]、アセスルファム-K [E950]、及びスクラロース [E955]）とがんリスク（全体および部位別）の関連性を調査することを目的とした。

方法および結果

フランスの集団ベースコホート NutriNet-Santé(2009-2021)の成人 102,865 人を対象とした（追跡期間中央値=7.8 年）。甘味料の食事からの摂取量と消費量は、加工食品のブランド名を含む 24 時間の反復食事記録より入手した。甘味料とがん発生率との関連は、年齢、性別、教育、身体活動、喫煙歴、肥満度、身長、追跡調査期間中の体重増加、糖尿病、がんの家族歴、24 時間の食事記録数、ベースライン時のエネルギー、アルコール、ナトリウム、飽和脂肪酸、繊維、砂糖、果物、野菜、全粒粉食品、及び乳製品の摂取量で補正した Cox 比例ハザードモデルによって評価した。非消費者と比較して、人工甘味料全体の消費量が多い（すなわち、消費者のばく露量が中央値以上である）ほど、がん全体のリスクが高かった（ $n=3,358$ 例、ハザード比[HR]=1.13[95% CI 1.03-1.25]、 P -傾向=0.002）。特に、アスパルテーム（HR=1.15[95% CI 1.03-1.28]、 $P=0.002$ ）及びアセスルファム-K（HR = 1.13[95% CI 1.01-1.26]、 $P = 0.007$ ）は、がんリスクの上昇と関連していた。また、乳がん（ $n=979$ 例、アスパルテームに対して HR=1.22[95%CI 1.01-1.48]、 $P=0.036$ ）や肥満関連がん（ $n=2,023$ 例、全人工甘味料に対して HR = 1.13[95% CI 1.00-1.28]、 $P=0.036$ 、アスパルテームに対して HR=1.15[95% CI 1.01-1.32]、 $P=0.026$ ）においても高いリスクが観察された。本研究の限界は、選択バイアス、残差交絡、逆の因果関係の可能性であるが、これらの懸念に対処するために感度分析を行った。

結論

この大規模コホート研究において、世界中の多くの食品・飲料ブランドで使用されている人工甘味料（特にアスパルテームとアセスルファム-K）が、がんリスクの上昇と関連していることが明らかになった。これらの知見は、欧州食品安全機関やその他の保健機関が現在行っている食品添加物の甘味料の再評価に、重要かつ新たな示唆を与えるものである。

3. 調査結果

(3) 品目概要 及び データベースにより収集した論文に対する査読有識者コメント

今回の調査により収集した情報や既存情報に基づき、以下の各品目について、品目概要を作成した。

- ① アスパルテーム
- ② アセスルファムカリウム
- ③ アドバンテーム
- ④ 安息香酸及び安息香酸ナトリウム

また、データベース（PubMed）による評価情報の収集により作成した論文リストの中から、有識者の意見をもとに、各分野の専門家（査読有識者）から評価コメントを聴取すべき論文を7報選定した。これらは、アスパルテーム、安息香酸及び安息香酸ナトリウムに関連するものであった。

なお、今回の文献調査での論文の検索期間は2007年以降としたが、期間内の2報と密接に関連する2006年以前の3報（いずれもアスパルテーム関連）についてもコメント聴取の対象とし、合計以下の10報について査読有識者のコメントを収集した。

➤ アスパルテーム関連

(論文1)

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

(論文2)

- ・ Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice
- ・ Soffritti M *et al.* Am J Ind Med. 2010 Dec;53(12):1197-206.

(論文3)

- ・ Aspartame induces lymphomas and leukemias in rats
- ・ Soffritti, M *et al.* Eur J Oncol. 2005;10(2):107-116. <2006年以前>

(論文4)

- ・ Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed
- ・ Belpoggi F *et al.* Ann N Y Acad Sci. 2006 Sep;1076:559-77. <2006年以前>

(論文5)

- ・ First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats
- ・ Soffritti M *et al.* Environ Health Perspect. 2006 Mar;114(3):379-85. <2006年以前>

(論文6)

- ・ Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats

- ・ Al-Eisa RA *et al.* PLoS One. 2018 Nov 7;13(11):e0204913.

(論文7)

- ・ Effect of l-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of male rats
- ・ Hamza RZ *et al.* J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019 Jan 15;30(2):219-232.

(論文8)

- ・ Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study
- ・ Debras C *et al.* PLoS Med. 2022 Mar 24;19(3):e1003950.

➤ 安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連

(論文1)

- ・ Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial
- ・ McCann D *et al.* Lancet. 2007 Nov 3;370(9598):1560-7.

(論文2)

- ・ *In vivo* genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats
- ・ Ali MY *et al.* Drug Chem Toxicol. 2020 Sep;43(5):504-513

次頁以降に、各品目の品目概要を掲載した。また「品目概要① アスパルテーム」並びに「品目概要④ 安息香酸及び安息香酸ナトリウム」の後に、それぞれの品目の関連論文に対する査読有識者のコメントを示した。

品目概要 ①

名 称： アスパルテーム（別名 L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル）

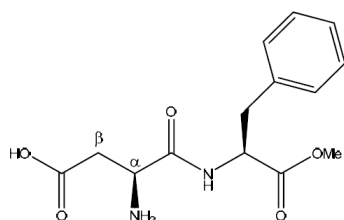
Aspartame

化学名： Methyl L- α -aspartyl-L-phenylalaninate [22839-47-0]

分子式： $C_{14}H_{18}N_2O_5$

分子量： 122.12

構造式：



含 量： 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を乾燥物換算したものは、アスパルテーム ($C_{14}H_{18}N_2O_5$) 98.0～102.0%を含む。

性 状： 本品は、白色の結晶性の粉末又は粒で、においがなく、強い甘味がある。

物理化学的特性：

溶解度： 約 1 g/100 mL(水)

pH： 4.5～6.0(1.0 g、水 125 mL)

安定性： 乾燥状態では長期間安定。

(55°C 2 か月で、主分解生成物の 5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸(DKP)(*)の生成は 1%以下)

水溶液中(一般的な飲料の殺菌条件)での残存率；

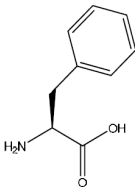
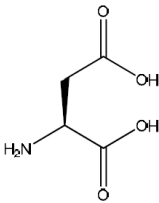
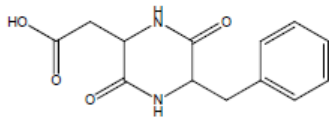
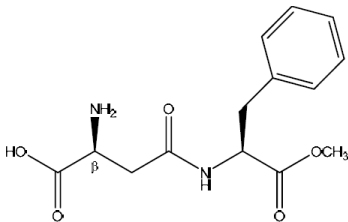
- ・pH3～4, 65°C, 10 分で残存率 100%
- ・pH4.0～4.6, 85°C, 30 分で残存率 99%
- ・pH4.6～5.5, 120°C, 4 分で残存率 85～98%

(*)以下本稿中、単に DKP、またはジケトピペラジンと略称することがある。

アスパルテームの主な分解生成物

アスパルテームは、L-フェニルアラニンメチルエステルと L-アスパラギン酸のジペプチドで、ペプチド結合の炭素から α 位にアミノ基を持つ (α -アスパルテーム)。アスパルテームの主な加水分解・分解生成物は、L-フェニルアラニン、L-アスパラギン酸、メタノール及び 5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸(DKP)である。DKP は、アスパルテームのメチルエステル基と第一級アミンとの分子内反応により生成される。 β -アスパルテームは、 α -アスパルテームの異性体であり、甘味はない。これらの構造式は下表のとおり。(EFSA 再評価レポート 2013)

表: アスパルテームの主な分解生成物の構造式等

名称	CAS 番号	構造式
L-フェニルアラニン	63-91-2	
L-アスパラギン酸	56-84-8	
5-ベンジル-3,6-ジオキソ-2-ピペラジン酢酸 (DKP、ジケトピペラジン)	55102-13-1 立体配置を特定しない場合 5262-10-2 (2 <i>S</i> , 5 <i>S</i> -)	
メタノール	67-56-1	CH ₃ OH
β-アスパルテーム	2577-90-4	

用 途: 甘味料

使用基準: (食品衛生法に基づく使用基準は設定されていない)

指定経緯: 1983 年 8 月 27 日
食品添加物に指定された

リスク評価機関での検討結果:

(1) JECFA

- ・ JECFA の第 25 回会合(1981)において、アスパルテームの ADI として第 24 回会合で設定された 0~40 mg/kg 体重/日が確認された。ラット 2 年間反復投与毒性試験でみられた諸変化について、毒性学的意義がない、または種特異的な変化であると判断され、ヒトへの外挿性を考慮した無毒性量を最高用量である 4g/kg 体重/日とした。また、ジケトピペラジンの ADI についても、第 24 回会合で設定された 0~7.5 mg/kg 体重/日が、第 25 回会合で確認された。ラットの 2 年間反復投与毒性試験でみられた子宮におけるポリープの発生頻度の増加を根拠として無毒性量を 750 mg/kg 体重/日とした。(公定書解説書、JECFA1986)

(2) EFSA

- ・ EFSA は、アスパルテームについての再評価結果を 2013 年に公表した。かつて EU 食品科学委員会(SCF)で設定された ADI 40 mg/kg 体重/日について、安全上の懸念はなく、ADI を改定する理由はないとした。(EFSA 再評価レポート 2013)

(3) 厚生省

- ・ 厚生省(当時)は、1983 年にアスパルテームを食品添加物に指定した。その際、JECFA が設定したアスパルテーム及びジケトピペラジンの ADI として、それぞれ 40 mg/kg 体重/日及び 7.5 mg/kg 体重/日を確認している。(なお、この指定の際の審議資料等は同年の「食品衛生研究」誌上で概説されている。)

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、アスパルテームを経口摂取した後、胃腸管内で完全に加水分解されることが示されている。この反応から生じる生成物は、メタノール、アスパラギン酸及びフェニルアラニンである。アスパルテームの加水分解により、10%メタノールが生成する。消化管で非常に効率的に加水分解されるため、ラット、イヌ、サル及びヒトなどで行われた研究から、血流に入るアスパルテームの量は検出されないと報告されている。また、サル及びブタを用いた研究により、潜在的な中間代謝物であるフェニルアラニンメチルエステルは、胃腸管内でフェニルアラニンとメタノールに速やかに分解されることが示されている。したがって、生成するフェニルアラニン、アスパラギン酸及びメタノールは吸収され、通常の内因性代謝経路に入るものと考えられる。(EFSA 再評価レポート 2013)
- ・ ヒトでは、ヘテロ接合性フェニルケトン尿症(PKU)の被験者のみ、アスパルテームのフェニルアラニン部分を代謝する能力がやや低かった。(EFSA 再評価レポート 2013)

(2) 毒性

各種試験について、主な試験結果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 再評価レポート 2013 の巻末資料をもとに作成。)

【アスパルテーム】

ア 急性毒性

- ・ アスパルテームの急性毒性は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌで試験され、非常に低いことが確認された。(EFSA 評価レポート 2013)
- ・ アスパルテームのマウス、ラット及びウサギを用いた急性経口投与試験では、LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重以上であった。(食品衛生研究)
- ・ ジケトピペラジンのマウス、ラット及びウサギを用いた急性経口投与試験では、LD₅₀は 5,000 mg/kg 体重以上であった。(食品衛生研究)

イ 反復投与毒性

亜急性及び亜慢性の反復投与毒性試験では、ラット、マウス及びイヌにおいて、有意な毒性影響は認められなかった。(EFSA 再評価レポート 2013)

ウ 遺伝毒性

- ・ アスパルテームについては、*in vitro* 及び *in vivo* で多数の遺伝毒性試験が実施されている。細菌を用いた復帰突然変異試験は、サルモネラ TA102、大腸菌 WP2uvrA のデータが欠けているが、陰性と結論するのに十分な証拠が得られている。*In vitro* 哺乳類動物に対する遺伝毒性は、有効な UDS 試験で陰性であったことを除けば、評価できる方法が得られていないので、遺伝子及び染色体レベルでの遺伝毒性について結論を導くことはできない。*In vivo* 試験では、遺伝毒性に関する研究の大半が陰性結果を示している。米国国家毒性プログラム(NTP)の研究では、雌の p53 ハプロタイプ欠損マウスで陽性であったが、雄では陰性だったとする曖昧(equivocal)な結果が報告されている。他の 2 つのトランスジェニックマウス(Tg.AC hemizygous マウス及び Cdkn2a 欠損マウス)を用いた試験では、遺伝毒性は陰性であった。

全体として、入手可能なデータからアスパルテームの遺伝毒性に関する懸念はないとした。

(EFSA 再評価レポート 2013)

- ・ 枯草菌の M45(*rec*⁻)及び H17(*rec*⁺)を用いてアスパルテーム及び DKP について試験を行ったが、10,000 及び 20,000 µg/ディスクのいずれの濃度でも陰性であった。(食品衛生研究)
- ・ ネズミチフス菌(TA97 及び TA102)を用いた復帰変異試験は±S9mixで陰性であった。(公定書解説書, Fujita *et al.* 1991)

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び小核試験は陽性であった。(公定書解説書, Rencüzoğulari 2004) しかし、EFSA はこの陽性結果は、細胞毒性に基づくものでアスパルテームの遺伝毒性に由来すると考えるには不十分としている。(EFSA 再評価レポート 2013)

- ・ ラットを用いた優性致死試験は陰性であった。(公定書解説書)
- ・ ラット・マウスを用いた宿主経路試験は陰性であった。(公定書解説書)
- ・ ラットを用いた細胞遺伝学的試験は陰性であった。(公定書解説書)
- ・ マウスを用いた染色体異常試験は陰性(最高用量 400mg/kg 体重 x 5)であった。(公定書解説)
- ・ アスパルテーム 0、400、800、1,200 及び 1,600 mg/kg 体重/日を 5 日間投与した雄ラットの骨髓細胞及び精原細胞を用いて染色体異常の出現頻度を調べたところ、染色体異常誘起能は認められ

なかった。(食品衛生研究)

マウス骨髄を用いたコメット試験(最高用量 35 mg/kg 体重、経口投与)は陽性であった。(公定書解説書, Bandyopadhyay et al. 2008) しかし、この試験は、観察された細胞数が少なく、細胞毒性の評価が十分でなく、骨髄の採取がガイドラインで推奨されている時間よりも長いなどの点で不備があり、評価できないとされている。(EFSA 再評価レポート 2013)

エ 慢性毒性及び発がん性

a) JECFA での評価(1981 まで)及び EU 食品科学委員会(SCF)での評価(2002 まで)に際して提出された慢性毒性及び発がん性に関する研究に関する EFSA の評価

- ・ マウス及びラットを用いた試験の結果、試験をしたすべての用量において、アスパルテームに関連する腫瘍の増加はみられなかった。
- ・ 一部の研究で観察された頭蓋内腫瘍の発生率は、使用されたラットの系統で観察される脳腫瘍の自然発生の背景データの範囲内であった。
- ・ ラットを用いた試験において、最高用量(アスパルテームとして、4,000 又は 8,000 mg/kg 体重/日)で腎臓に軽度の変化が生じたが、その毒性学的意義はわずかであるとされた。2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日において、摂餌量の減少と相関する用量依存的な体重増加抑制が報告されている。
- ・ 全体として、これらの試験結果から、NOAEL は 4,000 mg/kg 体重/日とされた。(EFSA 再評価レポート 2013)

b) EU 食品科学委員会(SCF)での評価(2002)以降の長期発がん性研究に関する EFSA の評価

- ・ NTP は、遺伝子組換え Tg.AC ヘミ結合、p53 ハプロ不全及び Cdkn2a 欠損マウスを用いて、アスパルテーム投与による 9 か月間発がん性試験を実施した。これらの試験のいずれにおいても、投与に関連した腫瘍性病変又は非腫瘍性病変の証拠はなかった。(EFSA 再評価レポート 2013)
- ・ ラットを用いた 2 つの発がん性試験(2006 及び 2007)及びマウスを用いた発がん性試験(2010)が、the European Ramazzini Foundation より公表されている。¹
 - ◇ ラットを用いた 2 つの試験は、すでに EFSA の委員会で評価されている。肺及びその他の重要な臓器・組織における慢性炎症性変化のバックグラウンドが高いことに加え、いくつ

¹ 米国 FDA は、the European Ramazzini Foundation(ERF)により 2005 年に発表された発がん性に関する研究の評価結果を 2007 年に公表している。FDA は、ERF から研究データの全体の提供がなかったので徹底した確実な評価ができなかったが、入手したデータから当該研究の計画、実験方法、報告、解釈に重大な欠陥を特定した。これらの欠陥及び試験動物の感染などの制御不能な変数により研究の信頼性と結果の解釈は損なわれたとしている。さらに ERF から提供されたデータは、ERF の 報告にある結果を支持しているとは考えられなかったとし、FDA の評価では病理学的変化は偶発的で実験動物に自然に発生したように見られ、いずれの病理組織学的変化もアスパルテーム投与とは関係がないと見えるとしている。陰性であった 5 件の発がん性試験、アスパルテームと腫瘍発生に関係が認められなかった大規模疫学調査、3 件のトランスジェニックマウス アッセイからの否定的結果を含む多くのアスパルテームの安全性に関する研究結果を考慮し、FDA は食品の一般的な甘味料としてのアスパルテームの安全性に対する結論を変更する理由はないと結論づけている。

かのタイプの腫瘍の診断について不確実性が認められ、試験結果の解釈の妥当性が疑われた²。(EFSA 再評価レポート 2013)

- ◇ マウスを用いた試験では、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生率は、自然発生腫瘍に関する同研究所自体のヒストリカルコントロールの範囲内であるとしている。(EFSA 再評価レポート 2013)

c) その他

- ・ 雌雄 Slc Wistar ラットにアスパルテームを 0、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日、又はアスパルテーム + DKP(3:1) 混合物を 4,000 mg/kg 体重/日で 25 週間(1 群各 10 匹)、52 週間(1 群各 16 匹)又は 104 週間(1 群各 60 匹) 混餌投与したところ、被験物質投与に由来する死亡例はみられなかった。2,000 mg/kg 体重/日以上群と混合物群で、雄に用量に相関した体重増加抑制がみられ、雌の 20 週以後に被験物質投与群の体重増加は対照よりも劣る傾向がみられ、これらの変化は摂取量低下と相関しており、体重当たりの摂餌量は全投与群とも対照群より低かった。52 週間後の検査で尿 pH の低下が 2,000 mg/kg 体重/日以上群にみられ、また同じ群に用量依存性の尿中 Ca 増加も認められた。血球の変化は見られなかったが、血液生化学的検査では 4,000 mg/kg 体重/日群において、血清コレステロール低下が 104 週後に認められた。4,000 mg/kg 体重/日群の 25 及び 52 週後、及び 2,000 mg/kg 体重/日群の 52 週後の雌雄に腎の相対重量の増加がみられ、104 週では雌のアスパルテーム投与群に腎盂・腎髄質の石灰沈着と転移性鈣質化がみられた。(公定書解説書, Ishii H *et al.* 1981、本報告について、アスパルテーム投与による毒性及び発がん性を疑わせる変化は認められなかったと報告されている旨、食品衛生研究にも記載)
- ・ ビーグル犬にアスパルテーム 0、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日を飼料に混入して 106 週間投与した試験では、体重、飼料摂取量、血液学的検査、肉眼的・顕微鏡的所見において投与による生物学的に有意な変化はみとめられなかった。(食品衛生研究)

オ 生殖毒性

- ・ マウスを用いた発生毒性試験において、最高用量の 5,700 mg/kg 体重/日を NOAEL としている。ラットを用いた生殖及び発生毒性試験の結果、NOAEL は、2,000～4,000 mg/kg 体重/日であるとしている。これらの試験において、4,000 mg/kg 体重/日で出生時の仔の体重に変化が観察されたことについて、この原因は栄養失調とアスパルテーム由来のフェニルアラニンへの過剰ばく露により栄養バランスが崩れたことの組み合わせによる可能性があるとしている。これは、アスパルテームと等モルの L-フェニルアラニンを投与すると、並行して実施したアスパルテーム投与群と同様に母獣と仔動物の体重減少が見られたことによる。(EFSA 再評価レポート 2013)
- ・ アスパルテームを混餌投与又は強制経口投与したウサギを用いた生殖及び発生毒性試験の結果をいくつか入手したが、これらの試験データは、摂餌量の減少(混餌投与又は強制経口投与)、または試験動物の健康状態の悪さ、そして多くの場合、強制経口投与中の誤投与に関連

² 米国 EPA は、これらの試験で認めらえた腫瘍及びリンパ性異形成の多くは、未知の慢性感染に関連した過形成であり、アスパルテームの摂取とは関連していないとしている。(EFSA 再評価レポート 2013)

する妊娠ウサギの死亡によって、混乱が生じていると考えられた。(EFSA 再評価レポート 2013)

- ・ 妊娠中のウサギにアスパルテーム最高用量の 2,000 mg/kg 体重と等モルの L-フェニルアラニンとL-アスパラギン酸を強制経口投与した試験では、高用量アスパルテーム投与群とL-フェニルアラニン投与群で摂餌量の減少がみられ、高用量アスパルテーム投与群では有意な体重減少が報告された。高用量アスパルテーム投与群において、対照群と比較して母動物への毒性と成長抑制がみとめられ、L-フェニルアラニン投与群でも程度は低いとみとめられた。胎仔の平均体重及び体長は、高アスパルテーム投与群と L-フェニルアラニン投与群の両方で有意に減少し、2,000 mg/kg 体重/日投与群は対照群と比較して、奇形率が有意に高かった。重度は低いもののフェニルアラニン投与群でも同様の影響がみとめられたことから、母動物の摂餌量減少と消化管障害に加え、アスパルテーム由来のフェニルアラニンの高用量ばく露が、高用量アスパルテーム投与群でみられた影響の一因であるとされた。上記を踏まえ、母動物への毒性(体重減少)及び発生毒性(体重減少及び奇形)の NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日とされた。(EFSA 再評価レポート 2013)

カ 催奇形性

- ・ アスパルテームについては、ラットを用いた妊娠前、妊娠中及び授乳期投与試験、器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験、ウサギを用いた器官形成期投与試験が、ジケトピペラジンについては、ラットを用いた器官形成期投与試験が報告されているが、アスパルテーム及びジケトピペラジンの催奇形性はみとめられなかったとされている。(食品衛生研究)

キ ヒト知見

- ・ デンマークの大規模前向きコホート研究において、妊娠中の人工甘味料入り飲料の摂取(アスパルテームを特定して使用していない)と子供の喘息またはアレルギー性鼻炎の診断との間に一貫性のある関連は見られなかった。

同じコホートに関する別の解析では、人工甘味料入り飲料の報告摂取量が多い女性は、医学的に誘発された早産のリスクが、小さいが有意に上昇していることが示された。しかし、ノルウェーの別の前向き研究では、早産と人工甘味料入りソフトドリンクとの関連ははるかに弱く、ほとんど認識でないレベルであり、医学的に誘発された分娩よりも自然分娩に適用され、砂糖入り清涼飲料水の摂取量との関連の方が上回っていることがわかった。(EFSA 再評価レポート 2013)

【メタノール】

ア 体内動態

- ・ メタノールは、アスパルテームの代謝産物であり、顕著な初回通過効果を受ける。メタノール代謝の主要経路は、ホルムアルデヒドを経てギ酸に、その後、二酸化炭素へと段階的に酸化により進む。(EFSA 再評価レポート 2013)

イ 遺伝毒性

- ・ メタノールの遺伝毒性に関するデータベースを検討し、データセットは限られていたが、入手され

た信頼できる *in vitro* 及び *in vivo* 試験はメタノールの遺伝毒性を示さないと結論された。(EFSA 再評価レポート 2013)

ウ 生殖発生毒性

- ・ メタノールの生殖・発生毒性データは限られている。高用量レベル(4,000 又は 5,000 mg/kg 体重/日)で実施された経口投与試験からは、NOAEL を特定することはできなかったことから、吸入によりメタノールにばく露された動物からの入手可能なデータを使用して、NOAEL を算出した。吸入経路でメタノールにばく露されたマウス及びラットにおける無毒性濃度(NOAEC)を、それぞれ 1,300 mg/m³及び 6,500 mg/m³と特定した。これらの NOAEC に基づき、マウス及びラットへの経口投与による NOAEL をそれぞれ約 560 及び 2,070 mg/kg 体重/日と算出した。

マウスで観察された発生への影響は、仔の成長につれて消失する傾向があったことを考慮し、560mg/kg 体重/日は NOAEL として最も保守的であるとされている。加えて、血中ホルムアルデヒドの基礎レベルの測定値、及びアスパルテーム由来のメタノールから生じたホルムアルデヒドは、現在の推定ばく露量又は ADI 40mg/kg 体重/日において安全上の懸念はないとされている。(EFSA 再評価レポート 2013)

【アスパラギン酸】

- ・ アスパラギン酸は、それ自体が神経伝達物質であり、より強力な興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸に変換される場合がある。アスパルテームにばく露と関連した神経毒性の *in vivo* の証拠はなく、アスパルテームから生成されたアスパラギン酸は、現在の推定ばく露量又は ADI 40mg/kg 体重/日において安全上の懸念はないとされている。(EFSA 再評価レポート 2013)

【フェニルアラニン】

- ・ フェニルアラニンは、ラット及びウサギを用いた発生毒性研究で報告されたアスパルテームの有害作用の一部又は全部の原因である可能性が高いと考えられる。
- ・ フェニルアラニンヒドロキシラーゼのヘテロ接合性変異を持つヒトは、正常な人と比較して、フェニルアラニンの代謝能がわずかに低下している。フェニルアラニンヒドロキシラーゼのホモ接合性変異を持つ人(フェニルケトン尿症(PKU)患者)は、フェニルアラニン代謝能が著しく低下している。生後、ホモ接合性 PKU の乳児は、食事性フェニルアラニン摂取が厳密に管理されなければ、発達及び認知に重度の障害を示す。妊娠中の食事性フェニルアラニン摂取量の管理が不十分な PKU の母親は、先天性心疾患、小頭症、及び神経機能障害の児を出産する可能性がある。
- ・ アスパルテーム投与後の血漿フェニルアラニンレベルと、PKU の母親から生まれた子供の発生への影響に関連する血漿フェニルアラニンレベルの比較に基づいて、リスクの判定が行われた。安全なアスパルテームにばく露レベルを計算するにあたり、1)妊娠 PKU 患者の胎児への影響を予防するための臨床ガイドラインにおいて血漿中フェニルアラニン濃度は 360µM 未満に維持すべきとしていること、及び 2)保守的に仮定した食事ばく露に基づくフェニルアラニンの最大血漿中濃度が 120 µM であることが考慮され、アスパルテーム由来の血漿フェニルアラニン濃度は 240 µM(360 µM－120 µM)と設定された。

- ・ 現実的なアスパルテームの食事摂取について、最高血漿フェニルアラニンレベルは $240\mu\text{M}$ を超えないと考えられ、健康成人にアスパルテームを反復投与後に血漿フェニルアラニン濃度が $240\mu\text{M}$ を上回るためには、 40 mg/kg 体重（現在の ADI に相当）の急性静注（ボラス投与）を 1 時間ごとに行う必要があると考えられるとされている。
- ・ 現実的なアスパルテーム摂取条件下では、血漿フェニルアラニンレベルは、健康成人でもヘテロ接合性 PKU 患者でも $240\mu\text{M}$ を超えないとされ、胎児への悪影響が報告されている濃度よりもかなり低く、現行の臨床ガイドライン（ $360\mu\text{M}$ ）も下回るとされている。妊婦について、健康成人でもヘテロ接合性 PKU 患者でも、現在の ADI（ 40 mg/kg 体重/日）のアスパルテームに由来するフェニルアラニンによる胎児へのリスクはないとされた。
- ・ EFSA の再評価において、JECFA 及び SCF によって評価された ADI である 40mg/kg 体重/日は、アスパルテームの長期影響の評価にも適切であり、現在の ADI 以下のばく露量は、ホモ接合性 PKU 患者を除いて、ヒトの生殖及び発生毒性に関し安全上の懸念はないとされ、現在の ADI に安全上の懸念はなく、アスパルテームの ADI を改訂する理由はないとされた。（EFSA 再評価レポート 2013）

摂取量推計：

- ・厚生労働省では、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、アスパルテームについては以下の結果が公表されている。

＜成人 1 人あたりの推定摂取量と対 ADI 比（ADI は 40mg/日/kg 体重）＞

- ・2011 年度 混合群一日推定摂取量 0.019mg/人/日 、対 ADI 比 0.001%
- ・2015 年度 混合群一日推定摂取量（定量下限未満）
- ・2019 年度 混合群一日推定摂取量 0.055mg/人/日 、対 ADI 比 0.00%

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）
- ・ 第 9 版 食品添加物公定書解説書（廣川書店 2019）
- ・ 「亜鉛塩類等 11 品目の指定、規格基準の設定等について」食品衛生研究（1983）33(9)
- ・ Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive, EFSA Journal 2013;11(12):3496
- ・ WHO Food Additives Series 16 (1986)
- ・ 「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）

アスパルテーム 安全性試験結果

以下は EFSA 再評価レポート 2013 の巻末資料をもとに作成した。

なお、試験結果欄の“総合的判断”は EFSA により記載されたものである。

◆急性毒性、短期・亜慢性毒性試験

No.	試験 種類	投与期間 (投与物質)	投与 方法	動物種・ 動物数/群	投与量又は濃度	試験結果	文献 No
1	急性毒性	単回 (アスパル テーム)	経口	ラット Sprague Dawley, Charles River 雄 (n=6/群)	<5,000 mg/kg	いずれの用量でも 7 日以内に死亡は認められ なかった。 運動・行動面は特に問題なし。	E46 (1973)
1			経口	マウス Sprague Dawley, Schmidt Ha/ICR 雄 (n=2 or 6/群)	<5,000 mg/kg		
1			経口	ウサギ New Zealand White Luenberg 雄 (n=1 or 3/ 群)	<5,000 mg/kg		
2		単回 (アスパル テーム)	腹腔内	ラット Sprague Dawley, Charles River 雄 (n=6/群)	<2,033 mg/kg	いずれの用量でも 7 日以内に死亡は認められ なかった。 運動・行動面は特に問題なし。	E46 (1973)
2			腹腔内	マウス Sprague Dawley, Schmidt 11a/ICR 雄 (2 or 6/群)	<1,000 mg/kg		
3		単回 (アスパル テーム)	静脈内	ラット Charles River, CD 雄 (n=6/群)	100 mg	注射後 72 時間までの死亡例はなし。 身体、眼底(ophtaloscopic)、顕微鏡的パラメー タ特に異常なし。注射部位静脈炎。	E84 (1974)
4		単回 (アスパル テーム)	静脈内	イヌ ビーグル 雄 (n=4/群)	100 mg	注射後 72 時間までの死亡例はなし。 物理的・生化学的パラメータ、心電図に異常は なし。	E85 (1974)

5		単回 (ジケトピペラジン; DKP)	経口	ラット Sprague Dawley、 Charles River 雄 (n=6/ 群)	<5,000 mg/kg	いずれの用量でも 7 日以内に死亡は認められなかった。運動・行動面は特に問題なし。	E45 (1973)
5			経口	マウス Sprague Dawley、 Schmidt Ha/ICR 雄 (n=2 or 6/群)	<5,000 mg/kg	いずれの用量でも 7 日以内に死亡は認められなかった。	
5			経口	ウサギ New Zealand White Luenberg 雄 (n=1 or 3/ 群)	<5,000 mg/kg		
6		単回 (ジケトピペラジン; DKP)	腹腔内	ラット Sprague Dawley, Charles River 雄 (n=6/群)	<1,562 mg/kg	いずれの用量でも 7 日以内に死亡は認められなかった。運動・行動面は特に問題なし。	E45 (1973)
7	短期・ 亜慢性 毒性試験	8 週間 (アスパル テーム)	経口 (ゼ ラチンカ プセル)	イヌ 幼若純血ビーグル 7.2-13.2 kg (1 群 雄 2/雌 2)	5/125 mg/kg bw/day	・100 %生存、体重の減少・維持・増加の変動パターン。 ・血液学、臨床化学、尿検査所見一貫性なし、眼科(ocular)所見一貫性なし、肉眼(gross)病理所見一貫性なし、臓器重量に一貫した影響なし、細胞病理学的変化なし。	E21 (1969)
8		4 週間 (アスパル テーム)	混餌	ラット Charles River CD, 7 週 齢 (5 匹 /性 /群)	2,000/4,000/10,000 mg/kg bw/day 実摂取は計画の 10%以 内	・100 %生存、高用量・雌・2~3 週目での摂取減少を除き、体重や食餌摂取量に明確な影響なし。 ・身体的・行動的な有害事象はなし。投与ラットの腸粘膜を覆う透明な粘性液体を除き投与関連の病理変化なし。 対照 5 匹と高用量投与動物のみを検査。残りの動物は廃棄した。	E3 (1972)
9		8 週間 (アスパル テーム)	混餌	ラット Charles River CD, 性的に成熟 (10 匹 /性 / 群) 層別無作為化によりグル ープ分け	5/125 mg/kg bw/day	・100 %生存、体重や食物消費量に明確な影響はない。 ・剖検時に、各投与量及び対照群から 5 匹の動物について生化学的及び病理学的検査を実施した。全身毒性及び薬理作用の徴候はなし。投与関連の血液学及び尿検査的变化はなし。	E20 (1969)

						125 mg/kg bw/day で末梢血糖値が上昇したが、他に臨床化学的に有意変化なし。臓器重量は、高用量雄の肝臓/体重比の増加以外に影響を受けず。全群での胆管過形成・胆管周囲炎以外の病理組織学的所見なし。	
10		9週間（アスパルテーム, Phenylalanine）	混餌	ラット Charles River CD, 離乳期（5匹 /性 /群）	食餌中 9 : 100 の割合 （アスパルテーム） 同 5:100 の割合 （ Phenylalanine ）	・死亡 2 匹；対照の雄 1 匹、アスパルテーム投与の雄 1 匹。相対的な食物消費量は群間で同等であった。最終体重に対する投与関連の影響はない。 ・身体的・行動的な異常なし；血液学、臨床化学、尿検査に投与関連の有意変化なし；臓器重量や病理学的観察に投与関連の変化なし。両化合物、両性ともに投与群で体重増加が減少した；雌は雄ほど目立たず。	E4
11		4週間（アスパルテーム）	混餌	マウス Ha/ICR, 8 週齢 （5匹 /性 /群）	予定：2,000, 4,000, 10,000 mg/kg bw/day 実績：3,000, 5,000, 13,000 mg/kg bw/day	・100%生存、体重に明確な影響なし。 ・被験物質の実際の摂取量は、予想外の食物消費量の増加により、すべての用量群で 25～30% 上回った。身体的・行動的な有害変化なし。投与マウスの腸粘膜を覆う透明な粘液を除き投与に関連の病理学的変化はなし。対照匹と高用量投与動物のみを検査。残りの動物は廃棄した。	E2 (1972)
12		2週間（ジケトピペラジン； DKP）	経口	ラット Charles River CD, 11 週齢 （10匹 /性 /群）	1,000 mg/kg bw/day 5%水性懸濁液として	・100 %生存、体重に明確な影響なし。 ・身体的・行動的な変化なし；血液学、臨床化学、尿検査において投与関連の変化なし；治療関連の病理学的変化はなし。	E7 (1971)
13		2週間（ジケトピペラジン； DKP）	経口	マウス Ha/ICR, 4 週齢 （1群 雄10匹）	1,000 mg/kg bw/day 5%水性懸濁液として	・100 %生存、体重に明確な影響なし。 ・身体的・行動的な変化なし；血液学、臨床化学、尿検査において投与関連の変化なし；治療関連の病理学的変化はなし。	E6 (1971)

14		5週間（ジケト ピペラジン； DKP）	混餌	ラット Charles River CD, 8 週齢 （5 匹 / 性 / 群）	1,000/2,000/4,000/6,000 mg/kg bw/day 実際の消費量が計画比 5%以内	・100%生存；高用量の雌で食餌摂取量減少に より体重が減少 ・身体的・行動的变化なし、血液学、臨床化学、 尿検査の用量関連の変化なし；用量関連の 臓器重量変化及び投与関連の病理的变化は なし：大腸寄生虫、軽度の慢性気管支炎、肝 臓と胆管の軽度の慢性炎症あり。	E8 (1972)
----	--	---------------------------	----	--	---	--	-----------

◆遺伝毒性試験(アスパルテーム)

No.		試験対象など	投与方法	Test system	投与量	試験結果	文献 No.
15	遺伝毒性 (in vitro)	遺伝子変異 (アスパルテーム)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 µg/plate	・陰性 ^{a)} 試験化合物:SC-18862; Lot no.89300 ＜総合的判断＞ 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いると考えられる。	E97 (1978)
16		遺伝子変異 (アスパルテーム)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 µg/plate	・陰性 ^{a)} 試験化合物:SC-18862; Lot no.0096-89300 ＜総合的判断＞ 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いると考えられる。	E101 (1978)
17		遺伝子変異 (アスパルテーム)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA97, TA98, TA100	100, 333, 1,000, 3,333, 10,000 µg/plate	・TA1535、TA98、TA100 で陰性 ^{a)} 。 ・TA1537 で陰性 ^{a)} ・TA97 で陰性（S9 なし及びハムスター肝臓 S9 ありの双方で） ・TA97 ラット肝臓 S9 を 30%添加で変異コ ロニー数が若干の増加。 ＜総合的判断＞ 実施された法は、報告された 結果を支持するのに十分な堅牢性を持っている と考えられる。	NTP (2005)
18		遺伝子変異 (アスパルテーム)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA98, TA100	50, 100, 250, 500, 1,000, 2,000 µg/plate	・陰性 ^{a)} 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Rencuzogullari <i>et al.</i> (2004)

19		不定期 DNA 合成 (UDS) (アスパルテーム)		ラット初代肝細胞	5, 10 mM	・陰性 ＜総合的判断＞ 実施された方法は、報告された結果を支持する堅牢性を持っていると考えられる。	Jeffrey and Williams (2000)
20		染色体異常 (アスパルテーム)		ヒトリンパ球	0.5, 1.0, 2 mg/mL 24 及び 48 時間 S9 不在でのみ実施 ＜結果＞陽性 ^{b)}	＜試験結果は左列に記載＞ --染色体異常:染色体異常のスコアリング方法が公表文献で参照できない、及び染色体異常が用量反応を示していない。 --小核試験: Historical control range の値が記載されず、研究の妥当性を判断できない。小核形成は細胞毒性と同時に起こっている (アスパルテームの間接的影響を示唆)。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	Rencuzogullari <i>et al.</i> (2004)
21		姉妹染色分体交換 (SCE) (アスパルテーム)		ヒトリンパ球	＜結果＞陰性 ^{b)}		
22		小核 (アスパルテーム)		ヒトリンパ球	＜結果＞陽性 ^{b)}		
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。							
23	遺伝毒性 (in vivo)	優性致死 (アスパルテーム)	SC-18862 を胃内投与 陽性対照はメタンスルホ酸メチルを腹腔内投与	ラット Charles River CD 系統 雄 15 匹/グループ	0, 2,000mg/kg bw 1 日に 2 回均等に分割投与 (2 時間間隔) 1	・陰性 (父獣の成長、母獣妊娠率、子宮と卵巣の検査データ、胎仔死亡率) ・試験化合物 ; SC-18862 は 0.2%DKP (SC-19192) 含有。 ＜総合的判断＞ 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	E40 (1973)
24		優性致死 (アスパルテーム)	SC-18862 を胃内投与 陽性対照	ラット Charles River CD 系統 雄 15 匹/グループ	0, 2,000mg/kg bw 1 日に 2 回均等に分割投与 (2 時間間隔)	・陰性 (父獣の成長、母獣妊娠率、子宮と卵巣の検査データ、胎仔死亡率) ・試験化合物 : C-18862 は 0.7%DKP (SC-19192) 含有。	E41 (1973)

			はメタン スルホ酸 メチルを 腹腔内投 与			＜総合的判断＞ 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	
25		骨髄赤血球の 染色体異常（ア スパルテーム）	SC- 18862 を 胃内投与 陽性対照 はトリエ チレンメ ラミンを 腹腔内投 与	ラット Purina CD 系統 雄 10 匹/グループ	0, 500, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg bw/day 3 時間ごとに均等に分 割し、5 日間連続投与	・陰性 ・試験化合物：SC-18862, Lot#76040C, 0.7 % DKP 含有 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E43 (1972)
26		骨髄赤血球及び 精原細胞の染色 体異常 （アスパルテー ム）	胃内	ラット Holtzman 系統 雄 10 匹/群	0, 400, 800, 1,200, 1,600 mg/kgbw/day を 5 日間連続で投与	1)骨髄赤血球で陰性 2)精原細胞で陰性 ・試験化合物：SC-18862; Lot# A3427; 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	E12 (1970)
27		宿主経由試験 （アスパルテー ム）	SC-8862 を経口 陽性対照 はジメチ ルニトロ ソアミン を腹腔内 投与	ラット Purina CD 系統 雄 10 匹/群	0, 500, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg bw/day、3 時間おきに均等に分割 して 3 回、5 日間連続 で投与	・陰性 ・試験化合物：SC-18862, Lot#76040C, 0.7 % DKP 含有 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E44 (1972)
28		宿主経由試験 （アスパルテー ム）	経口（胃 内）	マウス Sprague-Dawley Ha/ICR Swiss 系統 雄 10 匹/群	0, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 mg/kgbw/day を 1 日 3 回、2 時間間隔 で、5 日間連続で投与	・陰性 ・試験化合物：SC-18862 Lot#76060R; ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E81 (1974)

29		骨髄赤血球の染色体異常 (アスパルテーム)	経口	マウス C57/black 系統 5 匹/群	0, 40, 400 mg/kg bw, 5 日間	・陰性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	Durneve <i>et al.</i> (1995)
30		骨髄赤血球の染色体異常 (アスパルテーム)	経口 (胃内)	マウス Swiss albino 系統 雄 5 匹/群	アスパルテーム +acesulfame K -(3.5+1.5) mg/kg bw -(35+ 5) mg/kg bw -(350+15) mg/kg bw	・陰性 ・アスパルテームはアセスルファム K と混合されているため、アスパルテームの評価には関連せず。	Mukhopadhyay <i>et al.</i> (2002)
31		小核 (骨髄赤血球) (アスパルテーム)	強制経口投与	ラット Fisher 344/N 系統 雄 5 匹/群	0, 500, 1,000, 2,000 mg/kg bw 24 時間間隔で 3 回。	・陰性 ・試験化合物 : Lot 8415-14-02 RTI; 純度: > 98 %; GLP-study; <総合的判断>実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	NTP (2005)
32		小核 (末梢血) --発がん性試験とともに (アスパルテーム)	経口 (混餌)	トランスジェニックマウス FVB/N-TgN (v- <i>Ha-ras</i>) Led(Tg.AC) hemizygous 雄 15 匹, 雌 15 匹/群	0, 3,125, 6,250, 12,500, 25,500, 50,000 ppm 9 ヶ月間 雄 : 490, 980, 1,960, 3,960, 7,660 mg/kg bw 雌 : 550, 1,100, 2,260, 4,420, 8,180 mg/kg bw	・陰性 ・試験化合物 : Lot 8415-14-02 RTI; Purity: > 98 %; GLP-study; <総合的判断>実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる	NTP (2005)
33		小核 (末梢血) --発がん性試験とともに (アスパルテーム)	経口 (混餌)	トランスジェニックマウス <i>Ttp53</i> ^{tm1Brd(N5)} haploinsufficient 雄 15 匹, 雌 15 匹/群	0, 3,125, 6,250, 12,500, 25,500, 50,000 ppm 9 ヶ月間 雄 : 490, 970, 1,860, 3,800, 7,280 mg/kg bw 雌 : 630, 1,210, 2,490, 5,020, 9,620 mg/kg bw	・陰性(3,125~25,500ppm 群 : 雌雄とも陰性) ・陽性(50,000ppm 雌 : 小核発生頻度が有意増加 (×2.3) のため陽性と判定) <総合的判断>実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	NTP (2005)

34		小核（末梢血） （アスパルテーム）	経口（混餌）	トランスジェニックマウス Cdkn2a deficient 雄 15 匹, 雌 15 匹/群	0, 3,125, 6,250, 12,500, 25,500, 50,000 ppm 9 ヶ月間	・陰性 ・試験化合物：Lot 8415-14-02 RTI; 純度: > 98 %; GLP-study; ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	NTP (2005)
35		コメットアッセイ（胃、大腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳、骨髄） （アスパルテーム）	経口（胃内）	マウス ddY 系統 雄 4 匹/群	2,000 mg/kg bw	・測定したすべての臓器で陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	Sasaki <i>et al.</i> (2002)
36		コメットアッセイ（骨髄細胞） （アスパルテーム）	経口（胃内）	マウス Swiss albino 系統 雄 4 匹/群	0, 7, 14, 28, 35 mg/kg bw	・高用量で陽性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	Bandyopadhyay <i>et al.</i> (2008)
37		小核（骨髄赤血球） （アスパルテーム）	経口（胃内）	マウス Swiss albino 系統 （動物数は明確な報告がない）	0, 250, 455, 500, 1,000 mg/kg bw	・陽性	Kamath <i>et al.</i> (2010)
		小核（末梢血） （アスパルテーム）				・陽性	
		骨髄赤血球の染色体異常 （アスパルテーム）				・陽性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	
38		骨髄赤血球の染色体異常（アスパルテーム）	経口（胃内）	マウス Swiss albino 系統 雄 5 匹/群	0, 3.5, 35, 350 mg/kg bw	・陽性	Alsuhaibani <i>et al.</i> (2010)

		姉妹染色分体交換（骨髄赤血球）（アスパルテーム）				・陰性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	
--	--	--------------------------	--	--	--	--	--

◆遺伝毒性試験(メタノール(MeOH))

No.		試験対象など	投与方法	Test system	投与量	試験結果	文献 No.
39	遺伝毒性 (in vitro)	遺伝子突然変異		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 and TA100	用量記載なし。溶解度または毒性限界から幾何学的比率で各種希釈を行う<同上>	・陰性 ^{a)} この試験から MeOH の遺伝毒性は判定できない。	
40		DNA 修復 (MeOH)		<i>E. coli</i> Tester strains: WP2; WP2 (<i>uvrA</i> -, <i>polA</i> -); CM871(<i>uvrA</i> -, <i>recA</i> -, <i>lexA</i> -)	用量記載なし。溶解度または毒性限界から幾何学的比率で各種希釈を行う<同上>	-マイクロ滴定プレート： 陰性 ^{a)} -2 時間の preincubation without S9 : 陰性、 with S9 : 1.5 倍～2 倍になる。「弱陽性」 - スポットテスト： 陰性 -この試験から MeOH の遺伝毒性は判定できない。(MeOH を含む 135 化合物を調査しており当該化合物の濃度は不明。) --弱い陽性は MeOH の不純物によると判断されるので、著者ら (DeFlora <i>et al.</i>) は MeOH は uncertain/questionable mutagen としている	DeFlora <i>et al.</i> (1984)
41		染色体異常 (MeOH)		<i>Neurospora Crassa</i>	用量記載なし	・陰性 57 種類の化合物を対象の研究。MeOH の用量レベル記載なし。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	Griffiths (1981)

42		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 及び TA100	用量記載なし	・陰性 (S9 の有無 記載なし) ・S9 の存否、 MeOH 濃度の記載なし ・MeOH の遺伝毒性は判定できない (MeOH を含む 45 化合物を調査しており当該化合物の濃度は不明。)	Simmon <i>et al.</i> (1977)
43		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 及び TA100	5 回分まで 3.6 mg/plate	・陰性 a) ・MeOH の遺伝毒性は判定できない (MeOH を含む 31 化合物を調査。MeOH に関する詳細な結果は報告されていない。)	Gocke <i>et al.</i> (1981)
44		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 及び TA100	2.5 mM/plate (733 µg/plate)	・陰性 a)	DeFlora <i>et al.</i> (1981)
45		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 及び TA100	[µg/plate] 5, 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000	・陰性 a) ・ラット肝臓 S9 の存在下及び非存在下の両方。 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる	Shimizu <i>et al.</i> (1985)
46		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Schizosaccharomyces pombe ade6-60/rad10-198,h-</i> (P1 strain)	5%	・陰性 a) ・マウス S10 存在下 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	Abbondandolo <i>et al.</i> (1980)
47		染色体異常 (MeOH)		<i>Aspergillus nidulans</i> (diploid strain P1)	5.2, 5.6, 6, 7 % (v/v)	・染色体異常 (異数性細胞の出現) 陽性^{b)} ・染色体の乗り換え (クロスオーバー) : 陰性^{b)} ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	Crebelli <i>et al.</i> (1989)

48		遺伝子変異 (プレインキュベーション) (MeOH)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, TA1537, TA1538, TA 98 及び TA100 <i>E. coli</i> Tester strain: WP2 uvrA	[µg/plate] 10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000	・陰性 a) ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	NEDO (1987)
49		遺伝子変異 (azaguanine, 6-thioguanine, ouabain) (MeOH)		Chinese Hamster 肺線維芽細胞 (V79 cells)	15.8, 31.7, 47.4, 63.3 mg/mL ばく露 : 3 時間	・陰性 a) 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	NEDO (1987)
50		染色体異常 (MeOH)			7.1, 14.3, 28.5 mg/mL を 2 日間投与	・陰性 a) 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	
		姉妹染色分体交換(SCE) (MeOH)		Chinese Hamster 肺線維芽細胞 (V79 cells)	7.1, 14.3, 28.5 mg/mL	・7.1、14.3 mg/mL 陰性 a) ・28.5mg/mL 陽性 without S9、陰性 with S9 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	NEDO (1987)
51		遺伝子変異 (前進突然変異) (MeOH)		<i>E. coli</i> (SA500)	23-31 %	・陰性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を有していないと考えられる。	Hayes <i>et al.</i> (1990)

52		p53R2 遺伝子の 活性化 (MeOH)		MCF-7 and HepG2 cells		・陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	Ohno <i>et al.</i> (2005)
53		遺伝子変異 (MeOH)		Mouse lymphoma L5178Y(Tk+/Tk-)	5-50 µL/mL (approx.3.95-39.5 mg/mL)	・陰性 ^{b)} ・陽性 ^{a)} S9 の濃度を上げると、変異頻度の有意な増加 が観察された。しかし、試験した最低濃度 (5µL/mL) は、OECD TG 476 で推奨されて いる最大濃度 (5mg/mL、5µL/mL、または 0.01M、いずれか低い方) をモル濃度 (13.4M) で超えている。したがって、非生理的な培養条 件による間接的な影響を排除することはでき ない。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	McGregor <i>et al.</i> (1985, 1988)
54		遺伝子変異 (MeOH)		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ATCC26422)	2-8 %	・陰性 ^{b)} 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Hamada <i>et al.</i> (1988)
55		プロフェージ誘 発 (MeOH)		<i>E. coli</i> WP2 (λ)	0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5 %	・陰性 ^{a)} ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	Marini <i>et al.</i> (1991)
56		姉妹染色分体交 換 (SCE) , 小 核 (MeOH)		Chinese hamster (V79 cells)	50 µL/mL	・陰性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Lasne <i>et al.</i> (1984)
^{a)} 代謝活性化ありなし両方 ^{b)} 代謝活性化なし ^{a)} 代謝活性化あり							

57	遺伝毒性 (in vivo)	小核 (末梢血網状赤血球) (MeOH)	経口 (胃内)	マウス CD-1 妊娠中の雌	2,500 mg/kg を 1 日 2 回、GD6 から GD10 ま で投与	・ 胎仔または母獣の血液中では共に陰性 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Fu <i>et al.</i> (1996)
58		小核 (骨髓赤血球) (MeOH)	経口	マウス ICR 系統 雄 6 匹/群	1,050, 2,110, 4,210 及び 8,410 mg/kg bw, 単回投与	・ 陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	NEDO (1987)
59		ヒドロキシメチル DNA 付加物 (MeOH)	経口	ラット	1 日 500 mg/kg を 5 日 間 (安定同位体標識 MeOH)	・ 標識された DNA 付加体は、すべての組織 で内因性ヒドロキシメチル DNA 付加体の 数よりも少なかった。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Lu <i>et al.</i> (2012)
60		伴性劣性致死変異 (Sex-linked lethal mutation) (MeOH)		キイロショウジョウバエ <i>Drosophila melanogaster</i> wild type 及び Basc 系統	1,000 mM	・ 陰性	Gocke <i>et al.</i> (1981)
61		染色体異常 (MeOH)	経口	マウス	1,000 mg/kg	・ 陽性 ・ MeOH の遺伝毒性は判定できない (染色体 異常 (特に異数性、交換性、多色性赤血球の小 核) の発生率が増加したとするが、本試験の結 果は抄録のみ。本試験には陽性対照がない。)	Pereira <i>et al.</i> (1982)
62			強制経口	マウス B6C3F1 系統 雄 15 匹/群		・ 構造的な染色体異常の増加 [交換 (ロバート ソン転座)、異数性]。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	Ward <i>et al.</i> (1983)

63		姉妹染色分体交換 (SCE) , 小核 (MeOH)	吸入	マウス C57black/6J 雄 10 匹/群	0, 800, 4,000ppm (0, 1,048, 5,242 mg/m ³) MeOH、 6 時間/day、5 日間	・全エンドポイントで陰性 (1.血液細胞小核 2. 摘出肺細胞における染色分体交換、姉妹染色体異常、小核、3.摘出精巣胚葉におけるシナプトネーマ損傷) ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	Campbell <i>et al.</i> (1991)
64		DNA 損傷 (8-oxodG) (MeOH)	腹腔内	マウス 雄 CD-1 マウス 雄 CD-1 マウス 雄 CD-1 マウス OGG1 (-/-) ウサギ 雄 New Zealand white (NZW) サル 雄 (Macaca fascicularis)	1 x 2,000 mg/kg bw 慢性 15 x 2,000 mg/kg (1 日 1 回投与) 1 x 2,000 mg/kg bw 1 x 2,000 mg/kg bw 1 x 2,000 mg/kg bw	・どの生物種でも骨髓、脾臓、肺、腎臓で 6 時間及び 24 時間後に 8-oxodG が増加しなかった。 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を支持するのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	McCallum <i>et al.</i> (2011a; 2011b)
65		小核	腹腔内	マウス Swiss-Webster 雄 10 匹/群	300, 600, 1,200 または 2,500 mg/kg bw 4 日間連続投与	・陰性	US EPA (1991)
66		小核 (骨髓赤血球)	単回腹腔内注射	マウス NMRI 系統 雄 2 匹, 雌 2 匹/群	1,920, 3,200, 4,480 mg/kg bw	・陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告された結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持っていると考えられる。	Gocke <i>et al.</i> (1981)

◆遺伝毒性試験(ジケトピペラジン(DKP))

No.		試験対象など	投与方法	Test system	投与量	試験結果	文献 No.
67		遺伝子変異 (plate incorporation) (DKP)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535,TA1537,TA1538, TA98 及び TA100	10 to 5,000 µg/plate	・陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E98 (1978)
68		遺伝子変異 (plate incorporation、 代謝活性化の有 無両方で) (DKP)		<i>Salmonella typhimurium</i> Tester strains: TA1535, A1537,TA1538, TA98 及び TA100	50 to 10,000 µg/plate	・陰性 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E106 (1978)
69		骨髄赤血球の染 色体異常 (DKP)	経口（胃 内） (Tween- 80/水の 10%懸濁 液)	ラット 雄 10 匹/群	0, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg bw/day 連続 5 日間、1 日 3 回 に分けて投与	・陰性 試験化合物:SC-19192;Lot#3R-A-7273 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E30 (1972)
70		宿主経路試験 (DKP)	経口（胃 内）	ラット 雄 10 匹/群	0, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg bw/day 連 続 5 日間、1 日 3 回に 分けて投与。最終投与 30 分後に、 <i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> , G-46 を 腹腔内接種。 3 時間後に菌体回収 し、腹腔内洗浄で変異 体の有無を評価した。	・陰性 試験化合物:SC-19192;Lot#3R-A-7273 ＜総合的判断＞実施された方法は、報告され た結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E31 (1972)
71		宿主経路試験 (DKP)	経口	マウス Ha/ICR Swiss 系統 雄 10 匹/群	0, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 mg/kg bw/day を 2 時間間隔で均等に 3 回に分け 5 日間連日 投与 <u>低用量と中用量</u> 10 % DKP サスペンシ	・陰性 試験化合物: SC-19192; Lot#6-R 2,000 mg/kg bw/day:10 匹中 1 匹が死亡（肺 に化合物）。 4,000 mg/kg bw/日 : 10 匹中 2 匹が死亡 : 1 匹 は下痢、脱水、もう 1 匹は血栓（原因不明）。	E82 (1974)

					ヨン（1 % Tween- 80 水溶液） <u>高用量 及び 超高用量</u> : 15 % DKP 懸濁液（1 % Tween-80 水溶液） 最終投与後約 30 分後に <i>Salmonella typhimurium</i> G-46 を 腹腔内接種。3 時間後 に菌体回収し、腹腔内 洗浄で変異体の存在を 評価	8,000 mg/kg bw/日：下痢、脱水、死亡率 70%。 1,000 mg/kg bw/day：表 1 に示した生存者数 （n=10）と表 2, 3 に示した結果(n=7)の間に 相違がある。さらに、このグループは対照群 （tab.2,3）と大きく異なっている。この 2 点 については、著者は言及していない。 〔総合的判断〕 実施された方法は、報告され た結果を支持するのに十分な堅牢性を有して いないと考えられる。	
72		優性致死 (DKP)	経口（胃 内）	ラット	1,000 mg/kg bw/day を 1 日に 2 回に分けて均等 に投与	・陰性（父獣の成長、母獣体の妊娠率、黄体、 着床部位）。 着床部位は以下のようにサブクラス分けし た。1) 生存可能な胎児腫脹、2) 初期腫脹 胎 児死亡、3) 後期胎児死亡 ・試験化合物：SC-19192; Lot# A6906; <総合的判断>実施された方法は、報告され た結果を裏付けるのに十分な堅牢性を持って いると考えられる。	E42 (1973)

◆生殖発生毒性試験

No.	エンドポイント	投与 方法	動物種・動物数/群	投与量 (mg/kg bw/day)	NOAEL (mg/kg bw/ 日)	高用量で仔獣に観察された有害性	母獣で観察された有害作用(投与量)	文献 No.
73	胚毒性及び 催奇形性 (セグメン ト 2)	経口	マウス F:36,36,36,36	0, 1,000(1,400) ^{a)} , 2,000 (2,700), 4,000 (5,700) (食餌)	4,000	N/A ^{b)}	なし	E89 (1975)

74	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ラット F:30,30,30	0, 2,000 (2,000), 4,000 (4,100) (食餌)	4,000 (4,100)	N/A	飼料消費量の減少 (高用量)	E5 (1970)
75	周産期の発達 (セグメント3)	経口	ラット M/F:20,20,20	0, 2,000 (1,800), 4,000 (3,600) (食餌)	2,000 (1,800)	腎臓の尿細管に一過性の影響。離乳時または離乳直後に追加で検査した仔獣では観察されず	なし	E9 (1972)
76	生殖機能及び発達 (セグメント1)	経口	ラット F: 48,30,30 M: 14,14,14	0, 2,000 (2,400), 4,000 (4,900) (食餌)	4,000 (4,900)	N/A	妊娠中の体重は軽度だが統計的に有意に減少、飼料消費量は影響を受けなかった (高用量)	E10 (1972)
77	2世代に渡る生殖研究	経口	ラット P ₁ : F: 24,24,24 M: 12,12,12 P ₂ : F: 19,20,20 M: 10,10,10	0, 2,000 (1,800), 4,000 (3,700) (食餌)	2,000 (1,800)	体重の抑制と離乳期の仔の小型化 (統計的有意)	なし	E11 (1971)
78	出生前後の発達(セグメント3)	経口	ラット F: 30,30,30	0, 2,000 (2,000), 4,000 (4,000) (食餌)	2,000 (2,000)	出生時及び離乳時の同腹仔(litter)の生存数が減少 (統計的に有意)。体重には影響なし。	GD(妊娠日数) 21 及び PP (産後日数) 21 で体重が減少 (低用量及び高用量)	E39 (1973)
79	出生前後の発達(セグメント3)	経口	ラット F:24,24,24	0, 2,000 (2,500), 4,000 (4,400) (食餌)	2,000 (2,500)	出産時 (統計的に有意)、離乳時 (有意ではない) の仔の体重抑制。仔獣の数は増加したが、生存率は有意に減少した。5/164 の仔で不完全開瞼、2/164 で水晶体混濁	授乳期の体重減少	E47 (1973)
80	出生前後の発達(セグメント3)	経口	ラット F: 30,30,30	0, 2,000 (1,800), 4,000 (4,000) (食餌)	2,000 (1,800)	出産時 (統計的に有意)、離乳時 (有意ではない) に仔の体重抑制。仔の生存率が有意に低下した。2/179 の仔で不完全開瞼。	PP21 に飼料摂取量の減少 (高用量)、PP21 及び授乳期の体重の減少 (高用量)	E48 (1973)
81	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ウサギ F: 16,16,16	0, 2,000 (1,880), 4,000 (1,870) (食餌)	2,000 (1,880)	高用量群における重篤な先天異常。口蓋裂、小口径、開眼、指の奇形、胎児体重減少 (25 %)。	飼料消費量の激しい減少 (> 50 %)。	E54 (1974)
82	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ウサギ F: 14,14,14,14	0, 1,000 (840), 2,000 (1,450), 4,000 (1,260) (食餌)	2,000	N/A	高用量で飼料消費量の有意な減少 (35 %) が見られた。高用量投与群で流産 (17 %)。	E53 (1973)

83	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ウサギ F:15,15,15, 15	0, 2,000 (670), 3,000 (1,350), 4,000 (1,160) (食餌)	4,000 (1,160)	N/A	高用量投与群では、飼料消費量が 最大 29%減少した。	E55 (1973)
84	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ウサギ F:30,30,30	0, 1,000 (1,100), 2,000 (1,900) (食餌)	2,000	N/A	なし	E62 (1973)
85	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	経口	ウサギ F: 26, 26, 26	0, 1,400(1,380), 2,400 (2,360) (食餌)	2,400	N/A ^{b)}		E63 (1973)
86	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	胃内	ウサギ F:12,36	0, 2,000 (胃内)	2,000	N/A ^{c)}	・健康状態の悪さと胃管挿管技術 の問題による研究の混乱。母体死 亡率高。飼料消費量の 40%減退を 対照群の pair feeding で補正。	E51 (1973)
87	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	胃内	ウサギ F:24,72	0, 2,000 (胃内)	2,000	N/A	・健康状態の悪さと胃管挿管技術 の問題による研究の混乱。高用量 群では妊娠率が低下。飼料消費量 が最大 62%低下したが、対照群の pair feeding で補正。	E52 (1973)
88	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	胃内	ウサギ F: 32,37,95	0, 750, 2,000 (胃内)	750	高用量群 7 胎仔に大奇形	・高用量群では妊娠率が低下し、 飼料消費量が最大 37%減少した が、pair feeding で補正。胎児吸収 (resorption) が対照群 0.5 回に対 して 0.9 回と増加、生存胎仔数が減 少 (高用量)。	E79 (1974)
89	胚毒性及び 催奇形性 (セグメント2)	胃内	ウサギ F: 50,50,50 (52),50	0, 500, 1,000, 2,000 (胃内)	1,000	高用量のみで仔の体重と骨格異常の減 少。	高用量で飼料摂取量が 67%減少 し、最大 15%体重減少 (GD22) ; 高用量群で流産が多く、個々の動 物における飼料摂取量減少の程度 と相関があった。	E90 (1975)

a) 括弧内は、消費された線量レベル

b) N/A, 該当なし, (NOAEL は試験した最高用量での値)

c) 少数の動物に基づく研究。

d) 略語。PM : 交配前、F : 雌、M : 雄、GD : 妊娠日、G : 妊娠、L : 授乳期、P : 妊娠中、NP : 非妊娠中

◆ヒトでの研究(アスパルテーム投与後のフェニルアラニン(PHE)及びアスパルテーム濃度が報告されているもの)

No.	投与期間	投与方法	研究対象	投与量	血漿中 PHE (フェニルアラニン)	血漿中アスパルテーム	試験結果	文献 No.
90	単回		12 歳の健康な男性 1 名、15 歳の健康 な女性 1 名	アスパルテーム 34 mg/kg bw 2 週間後：当量の PHE(19 mg PHE/kg)	有意差は報告されていない。	Not reported		E66 (1973)
91	単回		健康な男性 6 名、 健康な女性 6 名 / クロスオーバー	アスパルテーム 34mg/kg bw、当量 のアスパラギン酸 (13mg/kg)	5-6 $\mu\text{mol/L}$ (空腹時正常値)か ら $120 \pm 30 \mu\text{mol/L}$ (アスパル テーム負荷後)まで、食後正 常値の範囲内で上昇し、急速 に正常値に戻った。	変化なし(2-8 $\mu\text{mol/L}$).		
92	単回		授乳期の健康な女 性 6 名/クロスオー バー	アスパルテームまた は乳糖のいずれかを 50 mg/kg bw	ピーク値 $162 \pm 49 \mu\text{mol/L}$ ま で上昇 (アスパルテーム負荷 時のみ)、食後の値 ($120 \pm$ $30 \mu\text{mol/L}$) よりわずかに高 かった。	変化なし	母乳のアスパラギン酸と PHE が食後の範囲でわずか に増加。	E93 (1977)
93	単回		健康な男性 3 名、 女性 3 名/クロス オーバー	アスパルテーム 100 mg/kg bw を冷たい オレンジジュースに 溶かし、またはスラ リーとして負荷投与	・溶液 (ジュース) 投与で約 200~260 $\mu\text{mol/L}$ まで上昇。 ・スラリー中：1hr.後に約 510 $\mu\text{mol/L}$ のピーク (2 名)、2hr.後に 300 $\mu\text{mol/L}$ 以 上 (他の 2 名)、3hr.後に約 180 $\mu\text{mol/L}$ (他の 2 名)。	・溶液中ではほとんど影響 なし。 ・6 名中 2 名でスラリー状の アスパルテームで増加：ピ ーク 36 及び 58 $\mu\text{mol/L}$; 平 均ピーク約 $15 \pm 18 \mu\text{mol/L}$ (4 名変化なし)。		
94	単回		健康な男性 3 名、 女性 3 名	アスパルテーム 150mg/kg bw	上昇、ピークは約 351 $\pm 113 \mu\text{mol/L}$	非常に小さな変化、 10 ± 7 $\mu\text{mol/L}$ でピーク		
95	単回		健康な男性 3 名、 女性 3 名	アスパルテーム 200mg/kg bw	上昇、約 2hr 後にピーク約 487 $\pm 15 \mu\text{mol/L}$ 。	90 分後に $7 \pm 3.8 \mu\text{mol/L}$ と非 常に小さな変化。		
96	単回		健康な男性 3 名、 女性 3 名	アスパルテーム 200mg/kg bw	上昇、約 2hr 後にピーク約 487 $\pm 15 \mu\text{mol/L}$	90 分後に $7 \pm 3.8 \mu\text{mol/L}$ と非 常に小さな変化。		
97	単回		健康な男性 3 名、 女性 3 名/クロスオ ーバー	アスパルテーム + MSG を 34mg/kg bw 含む高タンパク 質食	やや上昇し、3~4hr 後に 80 ~90 $\mu\text{mol/dL}$ 程度のピーク とする (食後の $120 \pm 30 \mu\text{mol/L}$ よりやや高い	変化なし	アスパルテームを食事に添加 すると、PHE の含有量が 43 から 64mg/kg に増加した。	E95 (1977)

				*MSG; グルタミン酸 Na	程度)。			
98	単回		健康な乳児 12 名 (8~12 ヶ月)	アスパルテーム 34mg/kg bw	63±12μmol/L (観察開始 時) から 0.5 時間後に 97±27μmol/L とわずかに増 加	観察開始時 (51±33μmol/L) から変化 なしまたは減少。 開始時でも成人 (3μmol/L) と比較して高い。		E107 (1977)
99	単回			アスパルテーム 50mg/kg bw	アスパルテーム摂取後、 57±5μmol/L) から 1 時間後 に 116±44μmol/L に増加。	観察開始時 (30.3±15μmol/L) から変化 はない。開始時でも成人 (4.2±3.3μmol/L) と比較し て高い。		
100	単回		健康な乳児 12 名 (8~12 ヶ月)	アスパルテーム 100mg/kg bw	アスパルテーム摂取後、 48±8μmol/L (観察開始時) から 45 分後に 214±56μmol/L に増加。	観察開始時 (16.3±7.4μmol/L) から変 化はない。開始時でも成人 (1.6±0.5μmol/L) と比較し て高い。		
101	単回		中華料理店症候群 に敏感な 6 名の被 験者/クロスオーバ ー	アスパルテーム 34mg/kg bw+sucrose (1,000 mg/kg bw)	アスパルテーム負荷後、ベー スライン (56.6±8.2μmol/L) から 30 分後に 130±25μmol/L のピー クまで上昇した。sucrose 負荷後は有意な変化なし。	有意差なし		E110 (1979)
102	単回		健康被験者 9 名 (男性 6 名、女性 3 名) *MSG; グルタミン酸 Na	スープ飲料 ①アスパルテーム、 MSG とになし、 ②含 MSG(50 mg/kg bw)、 ③含 MSG(50 mg/kg bw)+アスパ ルテーム(34 mg/kg bw)	アスパルテーム摂取後に有意 に上昇。摂取 30 分後に平均 ピーク値 133±50μmol/L、 4hr 後にベースラインに戻 る。	アスパルテーム摂取後の平 均ピーク値は 30 分後に 49±29μmol/L、摂取後 150 分で急速にベースラインま で戻ったが、小さいながら も有意に上昇した。		E111 (1979)

103	単回		健康被験者 6 名 (男性 3 名、女性 3 名) *MSG; グルタミン酸 Na	①ハンバーガー・ミルクシェイクのみ ②: ①+MSG(150 mg/kgbw)、 ③: ①+MSG(150mg /kg bw)+ アスパルテーム (23mg/kg bw)	アスパルテーム摂取後は MSG 単独摂取に比べて上昇; 食事摂取 3hr 後に $107 \pm 23 \mu\text{mol/L}$ の有意なピーク値を示した。	アスパルテーム摂取後に小さな上昇 (MSG 単独と比較して有意ではない); ピーク値は 1hr 後で $36 \pm 19 \mu\text{mol/L}$ 、1.5hr 後では $32.5 \pm 14 \mu\text{mol/L}$ (MSG 単独と比較して $p \leq 0.05$)。		E112 (1979)
104	単回		健康な男性 6 名	-PHE560mg +アスパルテーム 1,000 mg or -PHE560mg +albumin12,200 mg or -水	・アスパルテーム摂取後 0.25hr で 488 ± 96 から $75.8 \pm 27.5 \mu\text{mol/L}$ に上昇 ・AUC は アスパルテーム摂取後、40%増 (有意ではない) -- $53 \pm 26 \mu\text{mol/L hr}$ (アスパルテーム) -- $38 \pm 15 \mu\text{mol/L hr}$ (albumine)	アスパルテーム摂取後 0.25hr で有意に上昇。 $6 \mu\text{mol/L}$ でピークに。		Moller (1990)
105	単回		健康被験者 8 名/ランダム化クロスオーバー	アスパルテーム 500mg 単独 または sucrose100g と併用	アスパルテーム摂取後、 $62.1 \pm 12.0 \mu\text{mol/L}$ (ベースライン) から $75 \pm 13.4 \mu\text{mol/L}$ (投与 15 分後) に有意に増加。 sucrose 入りアスパルテーム摂取後は、ベースライン ($60.4 \pm 11.3 \mu\text{mol/L}$) から有意な増加は見られず。	大きな変化なし		Burns <i>et al.</i> (1991)

106	単回		健康被験者 10 名/ ランダム化クロス オーバー	アスパルテーム 3,000mg (溶液またはカプセル入り)	- 有意に上昇 - Cmax : 191±65.4µmol/L[35±15min.] <solution> vs 117±39.5µmol/L[123±74 分] <capsule> - AUC= 15,340±4,820µmol/L/min <sol.> vs 8,465±3,356µmol /L/min. <cap>	- 有意に上昇: - Cmax : 26.2 ± 16.3 µmol/L [30 ± 14min] <sol.> vs 10.4 ± 5 µmol/L[106 ± 61.3 min.] <cap.>		Stegink <i>et al.</i> (1987a)
107	単回		健康被験者 12 名	アスパルテーム 4 mg/kg bw	有意な上昇なし	有意な上昇なし		Stegink <i>et al.</i> (1987b)
108	単回		健康被験者 20 名/ ランダム化クロス オーバー	アスパルテーム 20 mg/kg (カプセルまたは溶液)	- 有意に上昇: --カプセル;Tmax = 108.6 分 Cmax = 103.3µmol/L --溶液 ; Tmax = 36.6 分 Cmax 126.6 µmol/L。 - AUC に有意な差はない	影響なし		Burns <i>et al.</i> (1990)
109	単回		健康被験者	アスパルテーム 34, 50, 100, 150, 200 mg/kg bw	- 有意に上昇 : 30 分～2hr 後に 110±25µmol/L、 162±49µmol/L、 203±20.5µmol/L、 351±113µmol/L、 487±151µmol/L でピークを迎える	34, 50, 150, 200 mg/kg bw では有意差なし。統計的に有意な上昇で、100 mg/kg bw で 4.3±2.3 µmol/L をピークとした (アスパルテーム摂取後 0.5hr)。タンパク質を含む食事を摂取した乳幼児や成人において、食後に観察される値よりも高いが、低い値である。		Stegink (1984)
110	単回		健康被験者 6 名	アスパルテーム 184mg (ダイエットコーラ缶に含まれる)、PHE 104mg を供給	摂取後 3 hr は影響を受けない。			Mackey and Berlin (1992)

111	単回		健康な女性 6 名/ ロスオーバー	アスパルテームまたは lactose を 50 mg/kg bw で投与	有意に上昇。アスパルテーム 負荷後 45 分で、空腹時の 4 倍に増加。4hr 後にはベース ラインに戻った。	大きな変化なし		Stegink <i>et al.</i> (1979a)
112	単回		1 歳児 24 名	飲料中のアスパルテ ーム 34, 50, 100 mg/kg bw	有意に上昇得。平均ピーク。 34, 50, 100 mg/kg bw で 93±14, 116±44, 223±115 μmol/L (成人での観測値と 同様)。	34 及び 50 mg/kg bw で有意 な変化はない。 100 mg/kg bw で有意に上昇 した。		Filer <i>et al.</i> (1983)
113	反復 6 週間		健康被験者男性 31 名女性 38 名 (21- 45 歳) / 二重盲検	プラセボ、アスパル テーム (200mg or 300mg) をカプセル で投与。週 1 回の用 量漸増プロトコル。 0.6, 1.2, 2.4, 4.5, 6.3, 8.1 g アスパル テーム/day	プラセボと有意差なし、変動 あり (平均 120μmol/L 以 下) 9 週間後にピーク = 120μmol/L	Not reported	健常成人におけるアスパルテ ームの短期耐性	E23 (1972)
114	反復 6 週間		肥満の男女 95 名 (21-70 歳) / 二重 盲検	プラセボ、アスパル テーム (200mg or 300mg) をカプセル で投与。週 1 回の用 量漸増プロトコル。 0.6, 1.2, 2.4, 4.5, 6.3, 8.1 g アスパル テーム/day	プラセボと有意差なし、変動 あり (平均 120μmol/L 以 下) 9 週間後にピーク = 120μmol/L	Not reported	肥満成人におけるアスパルテ ームの短期耐性	E24 (1972)
115	反復 27 週間 (グ ループ 1) ; 21 週間 (グ ループ 2)		グループ 1 : E23 試験に参加する男 性 18 名、女性 32 名。グループ 2 : 男性 12 名、女性 5 名。	アスパルテーム 1,800mg/day (300mg×2 カプセ ル、1 日 3 回)	プラセボとの有意差なし、変 動あり (平均 120μmol/L 以 下) 1 週間後、ピーク = 110μmol/L (男性)、 103μmol/L (女性)	Not reported	健常成人におけるアスパルテ ームの長期耐性	E60 (1973)

116	反復 13 週間		男性 62,女性 64 名 -A 群 :2-3 歳 -B 群:4-6 歳 -C 群:7-9 歳 -D 群:10-12 歳 -E 群:13-20 歳 /二重盲検	Sucrose or アスパルテーム: -A 群: 43.7±1.66 -B 群: 39.5±0.99 -C 群: 58.1±2.83 -D 群: 55±3.57 -E 群: 42.9±1.84 mg アスパルテーム /kg/day.	-sucrose 変動あるも有意差なし -アスパルテーム (ピーク値): 110µmol/L 投与 1w 後 (A 群、B 群)、114µmol/L 投与 1w 後 (C 群)、103µmol/L 投与 3w 後 (D 群)、96µmol/L 1 投与 1w 後 (E 群)	Not reported		E61 (1972)
117	反復 27 週間 (グループ 1); 21 週間 (グループ 2)		肥満の成人 105 名 (21-70 歳) グループ 1: E24 試験に参加する 69 名の被験者。二重 盲検 グループ 2: 36 名	アスパルテーム 1,800mg/ day (300mg×2 カプセル、1 日 3 回)	変動 (平均 120µmol/L 以下) あるもプラセボと有意差なし。 8-11w 後にピーク =96µmol/L	Not reported		E64 (1972)
118	反復 21 週間		52 名男女 (21-45 歳) E25 試験のフォローアップ	アスパルテーム 1,800mg/ day (300mg×2 カプセル、1 日 3 回)	変動 (平均 120µmol/L 以下) あるもプラセボと有意差なし、1w 後にピーク = 132µmol/L。投与群間の唯一の有意差は、16 週目の PHE 値で発生した。	Not reported		E67 (1973)
119	反復 8 時間/施術 間隔 1 週間		健康な成人被験者 6 名/クロスオーバー	-テスト飲料のみ または -テスト飲料+アスパルテーム (600mg/hr or 18mg/kg bw) または -テスト飲料+DKP (150mg/hr or 4.5 mg/kg bw)	・アスパルテーム摂取後有意上昇、 --平均血漿中 Cmax = 113µmol/L [アスパルテーム]、58µmol/L [placebo]、 --Tmax = 5.83hr [アスパルテーム]、2.83hr [placebo]、 --総 AUC (0-9) = 788µmol/L [アスパルテーム]、444µmol/L [placebo]。 5 回でプラトー濃度に。 ・DKP 摂取後わずかに上昇 (臨床的有意でない)	わずかに増加; 平均 Cmax = 15µmol/L [アスパルテーム]、10.8µmol/L [placebo]。Tmax、AUC は有意差なし。		UN05 (1987) Stegink <i>et al.</i> (1989)

120	反復 24 週間		アスパルテーム 群：健康な成人 53 名（男性 23 名、 女性 30 名）、プラ セボ群：55 名の健 常者（男性 28 名、女性 27 名）/ ランダム化二重盲 検プラセボ対照	アスパルテーム 75 mg/kg/ day (300mg カプセル を 1 日 3 回に分割)	・統計的有意な差なし。 ・平均値 24w 後 49±18μmol/L [アスパルテ ーム]、45±6μmol/L [placebo] ・Cmax = 60 μmol/L, Tmax = 9.79w [アスパルテ ーム] ・Cmax = 54 μmol/L, Tmax = 8.22 w [placebo] .	・統計的有意な差なし。 ・平均値 24w 後 7.7±5.1μmol/L [アスパルテ ーム]、7.1±2μmol/L [placebo] ・Cmax = 11.1μmol/L, Tmax = 8.85w [アスパルテ ーム]； ・Cmax = 10.1μmol/L, Tmax = 9/98 w [placebo]		UN 08 (1988)
121	反復 2hr 間隔で 3 回分 (6hr)		健康な成人 8 名 (男性 4 名、女性 4 名) /ランダムク ロスオーバー	アスパルテーム 10 mg / bw / 回	有意に上昇した。各投与後 30～45 分後にベースライン 値 (51±8.2μmol/L) より 16.4～20.5μmol/L 上昇 (各 時間帯とも食後正常値内)。	影響なし		Stegink <i>et al.</i> (1988)
122	反復 1hr 間隔で 8 回分 (8hr)		健康な成人 6 名 (男性 3 名、女性 3 名) /クロスオー バー	アスパルテーム 600 mg / 回	有意に上昇した。摂取 30 分 後にベースライン値より 14.1～23.5μmol/L 上昇 (各 時間帯とも食後正常値内)。 4～5 回食後は定常状態。	有意な上昇なし		Stegink <i>et al.</i> (1989)
123	単回		健康被験者 12 名 PKU ヘテロ接合 性変異体女性 4 名	アスパルテーム 34mg/kgbw	1hr 後に 110 から 160 μmol/L へとわずかに上昇す るが、食後に認められる値よ り小さい。 (120±30 μmol/L)	変化なし		E93 (1977)
124	単回		健康な女性 (20～ 28 歳) 4 名と PKU ヘテロ接合 性変異女性 4 名。	アスパルテーム 34mg/kgbw	健康被験者、PKU 女性とも に正常範囲内 (60- 182μmol/L) にとどまる。 1hr 後に約 140-150μmol/L のピークを示す (PKU)、1hr 後に 50-120μmol/L (健康被 験者)	Not reported		E108 (1978)
125	単回		健康な男性 6 名と 女性、 PKU ヘテロ接合 性変異女性 5 名	アスパルテーム 100mg/kgbw	健康被験者、PKU ともにア スパルテーム摂取後に上昇、 30～90 分後の平均最高値は 200±60μmol/L (正常者)、30 分後の 355±76μmol/L から	健康者、PKU 被験者ともに 有意な変化はない。		E109 (1978)

					90 分後の $417 \pm 24 \mu\text{mol/L}$ (PKU)までであった。			
126	単回		健康被験者 8 名、PKU ヘテロ接合性変異 6 名／ランダムクロスオーバー	アスパルテーム 10 mg/kg bw	上昇。健康被験者：ベースライン $51 \pm 8.2 \mu\text{mol/L}$ から $67 \pm 7.5 \mu\text{mol/L}$ まで。 PKU：ベースライン $90 \pm 17.1 \mu\text{mol/L}$ から $121 \pm 20.8 \mu\text{mol/L}$ まで	有意な上昇なし		Stegink <i>et al.</i> (1987b)
127	単回		健康被験者 12 名 (男性 6 名、女性 6 名)、PKU ヘテロ接合性変異女性 8 名	アスパルテーム 34 mg/kgbw	有意に上昇。1hr 後 $110 \mu\text{mol/L}$ (正常)、1 時間後 $160 \mu\text{mol/L}$ (PKU) にピークを示す。	影響なし		Filer and Stegink (1989)
128	単回		PKU ヘテロ接合性変異 13 名 (女性 7 名、男性 6 名)、健康被験者 13 名 (女性 5 名、男性 8 名)	PHE $303 \mu\text{mol/kg}$ を含む食事	上昇。3hr 後の平均ピーク約 $100 \pm 10 \mu\text{mol/L}$ (PKU)、3hr 後のピーク約 $80 \pm 10 \mu\text{mol/L}$ (対照群)。	Not reported		Curtius <i>et al.</i> (1994)
129	単回		PKU ヘテロ接合性変異 10 名 (女性 5 名、男性 5 名)、健康被験者 10 名 (女性 5 名、男性 5 名)	$85 \mu\text{mol/kg}$ のアスパルテーム ($75 \mu\text{mol/kg}$ の PHE を供給) を添加した食事	上昇。平均血漿中濃度：--1hr 後 $95 \pm 7 \mu\text{mol/L}$ (対照群) --3hr 後 $153 \pm 21 \mu\text{mol/L}$ (PKU)。対照、PKU ともに通常の食後範囲よりわずかに大きい程度			
130	単回		対照となる健康被験者 10 名、古典的 PKU 被験者、非定型高フェニルアラニン血症被験者、PKU ヘテロ接合性変異被験者	アスパルテーム 10 mg/kg bw	・対照では $44.5 \pm 12.9 \mu\text{mol/L}$ (ベースライン) から $58.0 \pm 9.5 \mu\text{mol/L}$ (摂取 1hr 後) に有意に増加 (+30%) ; ・PKU ヘテロ接合体では $68.8 \pm 13.8 \mu\text{mol/L}$ (ベースライン) から $82.3 \pm 17.3 \mu\text{mol/L}$ (摂取 1 hr 後) (+20%) に有意に増加)	Not reported		Caballero <i>et al.</i> (1986)

131	単回		PKU ヘテロ接合性変異女性 6 名、健康被験者 12 名 (男性 6 名、女性 6 名)	アスパルテーム 34 mg/kg 入りのオレンジジュース	上昇。健康被験者：56.6±12.1μmol/L (ベースライン) から 111±25μmol/L (正常食後範囲内)、8hr 後にベースラインに戻る。 PKU 被験者：平均ピーク 160±22.5μmol/L (ヒトの乳児 / 成人における食後値をわずかに上回る)。	影響なし		Stegink <i>et al.</i> (1979b)
132	反復 6 週間		男女 65 名 PKU ヘテロ接合性変異 (21~45 歳) / 二重盲検	プラセボ、アスパルテーム (200mg or 300mg) をカプセルで投与。週 1 回の用量漸増プロトコル 0.6, 1.2, 2.4, 4.5, 6.3, 8.1 g アスパルテーム/ day; 0.34, 0.67, 1.35, 2.53, 3.54, 4.55 g PHE/ day	変動ある (平均 120μmol/L 以下) が、プラセボと有意差なし。 6hr 後にピーク = 168μmol/L。	Not reported		E25 (1972)
133	反復 8hr 時間/施術間隔 1 週間		ヘテロ接合性変異 PKU 成人被験者 6 名/クロスオーバー	--飲料単独 または --飲料+アスパルテーム (600mg/時間 or 18mg/kg bw) または --飲料+DKP (150mg/時間 or 4.5mg/kg bw)	・アスパルテーム摂取後に有意に上昇 --平均血漿中 Cmax = 167μmol/L [アスパルテーム], 75.2μmol/L [placebo] --Tmax = 6.83hr [アスパルテーム], 3.08hr [placebo] --総 AUC (0-9) = 1162.6μmol/L [アスパルテーム], 599μmol/L [placebo]。 6 食でプラトー濃度に ・DKP 摂取後わずかに増加 (臨床的有意でない)		PKU ヘテロ接合体のアミノ酸及び DPK 濃度に及ぼすアスパルテームまたは DKP 含有飲料の反復摂取の影響	UN06 (19887)

134	反復 1hr 間隔で 8 回分 (8 時間 分)		成人 6 名 PKU ヘ テロ接合性変異/ ランダムクロスオ ーバー	600 mg アスパルテ ーム / 回	摂取 30 分後にベースライン より 23.5~40.3 μ mol/L と有 意上昇。5 回食後は定常状態 (ヘテロ接合性変異 PKU の 通常の食後値よりわずかに高 いが有意に高い)。	影響なし		Stegink <i>et al.</i> (1990)
135	反復 12 週間		成人 48 名 (男性 21 名、女性 27 名) PKU ヘテロ 接合性変異/無作 為化、二重盲検、 プラセボ対照、ク ロスオーバー	プラセボまたは 15 または 45mg/kg day	--[アスパルテーム] 45mg/kg day 摂取後 1hr 及び 3hr で 有意に増加した。 --[プラセ ボ]90.4 $\pm$ 21.23 μ mol/L (摂取 1hr 後)、88.7 $\pm$ 22.36 μ mol/L (摂取 3hr 後)。 --[アスパルテーム 45mg/kg day 投与 群]116.9 $\pm$ 29.48 μ mol/L (投 与 1hr)、 112.5 $\pm$ 40.30 μ mol/L (投与 3hr 後)	Not reported		Trefz <i>et al.</i> (1993)
136	単回		14 歳の PKU ホモ 接合性変異男子 2 名 : 1 名は PHE 食 自由摂取 (70mg/kg/ day)、 もう 1 名は制限摂 取 (17mg/kg/day)	--アスパルテーム 34 mg/kg bw 負荷投与 --2w 後に当量の PHE 負荷投与 (19 mg/kg) --自由摂取群: 総量 3,228mgPHE (食 事摂取 2,539mg+ 負荷 689mg)、 --制限食群: 総量 2,037mgPHE (食 事摂取 965mg+負 荷 1,072mg)	有意差は報告されていない	Not reported		E26 (1972)

137	単回		PKU ホモ接合性 変異 7 名、健康被 験者 7 名	アスパルテーム 200mg 含有飲料 ＋炭水化物 または、 炭水化物 なし	ベースライン値より上昇せず (健康被験者 $55 \pm 8.5 \mu\text{mol/L}$. PKU $1500 \pm 230 \mu\text{mol/L}$)	Not reported		Wolf- Novak <i>et</i> <i>al.</i> (1990)
138	単回		PKU ホモ接合性 変異 5 名	アスパルテーム 184mg (ダイエット コーラ缶に含まれ る) + PHE104mg	上昇は $15.6 \mu\text{mol/L}$ (ベース ライン上 = $302 \mu\text{mol/L}$) から $106 \mu\text{mol/L}$ (ベースライン上 = $798 \mu\text{mol/L}$) まで様々		臨床的に重要でないと判断し た	Mackey and Berlin (1992)

◆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】 Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats

【著者】 Soffritti M; Belpoggi F; Tibaldi E; Esposti DD; Lauriola M

【掲載誌】 Environ Health Perspect 115: 1293-1297, 2007

【Abstract(論文より)】

BACKGROUND: In a previous study conducted at the Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation (CMCRC/ERF), we demonstrated for the first time that aspartame (APM) is a multipotent carcinogenic agent when various doses are administered with feed to Sprague-Dawley rats from 8 weeks of age throughout the life span.

OBJECTIVE: The aim of this second study is to better quantify the carcinogenic risk of APM, beginning treatment during fetal life.

METHODS: We studied groups of 70–95 male and female Sprague-Dawley rats administered APM (2,000, 400, or 0 ppm) with feed from the 12th day of fetal life until natural death.

RESULTS: Our results show *a*) a significant dose-related increase of malignant tumor-bearing animals in males ($p < 0.01$), particularly in the group treated with 2,000 ppm APM ($p < 0.01$); *b*) a significant increase in incidence of lymphomas/leukemias in males treated with 2,000 ppm ($p < 0.05$) and a significant dose-related increase in incidence of lymphomas/leukemias in females ($p < 0.01$), particularly in the 2,000-ppm group ($p < 0.01$); and *c*) a significant dose-related increase in incidence of mammary cancer in females ($p < 0.05$), particularly in the 2,000-ppm group ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The results of this carcinogenicity bioassay confirm and reinforce the first experimental demonstration of APM's multipotential carcinogenicity at a dose level close to the acceptable daily intake for humans. Furthermore, the study demonstrates that when life-span exposure to APM begins during fetal life, its carcinogenic effects are increased.

【査読有識者のコメント】

＜論文の要旨＞

背景：CMCRC/ERF で実施された以前の研究において、SD ラット 8 週令から生涯にわたって APM を様々の用量で混餌投与することにより、APM が多能性発がん物質であることを明らかにした。

目的：この 2 回目の研究では APM を胎児期から生後、終生まで投与することによって、APM の発がん性をより明確化することである。

方法：70-95 匹/群の SD ラットに APM(2000,400,及び 0 ppm)混餌飼料を胎生 12 日目から終生にわたって投与した。

結果：a) 雄において、悪性腫瘍保有ラットの用量相関性を持った増加がみられ、特に 2,000ppm 投与群では有意に増加した。b) 雄、2,000 ppm 投与群におけるリンパ腫/白血病の有意な増加と雌におけるそれらの用量相関性を持った増加と 2,000 投与 ppm 群における有意な増加がみられた。c) 雌における乳腺がんの用量相関を持った増加と 2,000 ppm 投与群における有意な増加がみられた。

結論：今回の発がん性試験の結果はヒトの ADI に近いレベル量の APM が多能性発がん性を発揮したとの最初(第 1 回目)の研究を確認し、さらに強固なものにした。さらに、APM への胎児期からのばく露がその発がん性を増強した。

<査読結果>

Materials and Methods

1. APM を胎児期から生後、終生まで投与することによる発がん性試験のデザインは現在、適用されている OECD ガイドラインに基づくものでなく、1970 年代のサッカリン発がん性試験で実施された手法と同等と解釈される。
OECD の発がん性ガイドラインと異なるが、手法そのものを否定しない。しかし、生涯飼育する必要があるのか。動物に種々の要因が加わる故、OECD ガイドラインでは通常 24 カ月を推奨している。また、低用量群又は対照群の生存動物数が 25%を下回った場合は、試験の終了を考慮すべきとの立場を OECD はとっている。今回の試験において、生涯飼育中、動物が受ける種々の要因による発がん修飾を受ける可能性があり、発がん性の判定の困難さをもたらしていると解釈される。
2. APM は、ヒト、げっ歯類等では消化管で aspartic acid、phenylalanine、methanol に代謝され、腸管から吸収される。吸収された物質は alanine 及び oxaloacetate、tyrosine、phenylethylamine、formaldehyde (IARC classification, Group 1)、formic acid に代謝される。分子量からして、これらの代謝産物は親動物の胎盤に移行した場合、胎盤血液関門を通過し、仔動物の血中に移行すると思われる。従って、動物は胎仔から生後の終生まで被験物質にばく露すると考えられる。その意味でこの試験における投与方法は容認できる。
3. しかし、APM 投与群数が 2、即ち無処置対照群を含め 3 群からなる。即ち、OECD ガイドラインで推奨されている少なくとも 3 検体投与群 (low、middle、high) 及び無処置対照群の 4 群ではない。
4. この試験の最大の問題はこの試験が GLP 制度の基に実施されていないことである。(論文にその記載がない) この種の試験は信頼性保証体制のもとに結果が保証、確保されるべきである。従って、この論文のみでは APM の発がん性に関し判定することはできない。同様な結果のものが少なくとも 2 つの試験が必要である。
5. また、病理診断に関し、a senior pathologist が reviewed したと記載されているが、外部の pathologist による peer review を受けたとの記載がない。従って、それがなされていないと推察される。今回の試験では lymphoma/leukemia の診断が正しいかどうか問われる。
6. 投与した親動物数が不明である。また、同腹仔を何匹使用したかも不明である。(雌雄 75-95 匹、使用したとの記載はある。)
7. 骨を除いて、70% ethyl alcohol を固定液として使用している。通常は 10%ホルマリン固定液を使用するが、病理組織学的診断に使う HE 染色以外に何か目的があったのか。この方法では通常の顕微鏡診断に影響を及ぼさないのか懸念がある。(臓器/組織が収縮し、診断しづらいのではないか。)
8. 腫瘍の頻度と用量相関性を Cox regression model で解析したと記載されている。検出力はどの程度か不明。通常の試験で、生存率に差が無い場合、病理組織学的結果の検定には two-tailed Fisher's exact test を一般に使うと理解している。US NTP は Fisher を使用している。

Results

1. 最大の投与期間は 144 週(胎児期を含めると 147 週)と、極めて長い。
2. 何故 malignant tumors のみの記載に留めたのか。発がん性の判断にあたっては benign tumors の有無の記載は必須である。
3. 雄の悪性腫瘍 (malignant tumors) とリンパ腫/白血病 (lymphoma/leukemia) の発生に関して(Table 1);
 - 1) 悪性腫瘍が用量相関性をもって発生し、特に雄, 2000 投与 ppm 群で、有意に発生とのことである。historical controls における頻度と比較すると、どうなるのか。
 - 2) リンパ腫/白血病(lymphoma/leukemia)を持っている動物数が用量相関は無いものの 2000 ppm 投与群では有意とのことである。historical control の範囲内であり、かつその平均値より低い。また、好発しているリンパ腫は主にリンパ芽球性リンパ腫で、発生が主に肺及び縦隔/末梢のリンパ節と記載されているが、肺原発のリンパ腫は極めて珍しいと思う。ラットにおける肺由来のリンパ腫の自然発生は極めて稀と理解しており、発生に肺の慢性炎症が関与している可能性を否定できない。この点に関しては、Discussion session で EFSA が 2006 年に指摘しているとのこと。しかし、著者らは反論している。
 - 3) 発生したリンパ腫/白血病の記載方法として、まず個々の臓器/組織(骨髄と免疫系である脾臓、リンパ節、胸腺等)での発生腫瘍の種類と発生状況を詳細に記載すべきである。少なくとも造血系と免疫系に発生した腫瘍はそれらの臓器・組織に分けて分類、評価すべきである。その発生を Table で表示すべきである。そして、各臓器/組織での腫瘍発生を合計し、まとめて記載するならば、それは理解できる。論文はこの合計したもののみである。
 - 4) 腫瘍発生頻度を Fisher 検定したら、結果はどうなるか。このような長期飼育での生存数が異なる(slight decrease, seemingly dose related, in survival in the treated groups compared with the control group in both males and females)場合には、Fisher 検定は使えないのか。
4. 雌の malignant tumors の発生に関して (Table 2) ;
 - 1) リンパ腫/白血病 (lymphoma/leukemia) を持っている動物数の発生が用量相関をもって発生し、さらに 2000 ppm 投与群では有意に増加である。診断名はリンパ球性リンパ腫とリンパ芽球性リンパ腫で、肺が含まれているが、雄と同様、極めて稀と思料する。肺の慢性炎症の有無の記載がない。
 - 2) 乳腺癌 (mammary carcinoma) の発生が用量相関をもって発生し、さらに 2000 ppm 投与群では有意に増加である。SD ラットの乳腺腫瘍は自然発生腫瘍の代表例の一つである。良性乳腺腫瘍の発生の記載がない。その発生も考慮する必要がある。発生時期も不明である。従って、発がん性を評価する情報が不足している。
 - 3) 2000 ppm 投与群での発生頻度は historical control の上限をわずかに超える程度である。
 - 4) 雄と同様、腫瘍発生頻度を Fisher 検定したら 2 結果はどうなるか。

Discussion

死因に関する議論がなされていない。(了)

◆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】 Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice

【著者】 Soffritti M; Belpoggi F; Manservigi M; Tibaldi E; Lauriola M; Falcioni L; Bua L

【掲載誌】 American Journal of Industrial Medicine 53: 1197-1206 (2010)

【Abstract(論文より)】

Background Aspartame (APM) is a well-known intense artificial sweetener used in more than 6,000 products. Among the major users of aspartame are children and women of childbearing age. In previous lifespan experiments conducted on Sprague-Dawley rats we have shown that APM is a carcinogenic agent in multiple sites and that its effects are increased when exposure starts from prenatal life.

Objective The aim of this study is to evaluate the potential of APM to induce carcinogenic effects in mice.

Methods Six groups of 62-122 male and female Swiss mice were treated with APM in feed at doses of 32,000, 16,000, 8,000, 2,000, or 0 ppm from prenatal life (12 days of gestation) until death. At death each animal underwent complete necropsy and all tissues and organs of all animals in the experiment were microscopically examined.

Results APM in our experimental conditions induces in males a significant dose-related increased incidence of hepatocellular carcinomas ($P < 0.01$), and a significant increase at the dose levels of 32,000 ppm ($P < 0.01$) and 16,000 ppm ($P < 0.05$). Moreover, the results show a significant dose-related increased incidence of alveolar/bronchiolar carcinomas in males ($P < 0.05$), and a significant increase at 32,000 ppm ($P < 0.05$).

Conclusions The results of the present study confirm that APM is a carcinogenic agent in multiple sites in rodents, and that this effect is induced in two species, rats (males and females) and mice (males). No carcinogenic effects were observed in female mice.

【査読有識者のコメント】

＜論文の要旨＞

背景：SD ラットを用いた発がん性試験で APM は多臓器に発がん性を示し、その作用は APM を胎児期からばく露することによって増強した。

目的：APM のマウスにおける発がん性を評価することである。

方法：62-122/群からなる雌雄の Swiss マウス 5 群に APM 含有混餌飼料(32,000、16,000、8,000、2,000、及び 0 ppm) を出世前(妊娠 12 日) から生後死亡するまで投与した。死亡時、各動物は完全な解剖を受け、全動物の組織と臓器を病理組織学的に検索した。

結果：雄において、肝細胞癌の発生が用量相関性を持って増加し、32,000 と 16,000 ppm 投与群では有意に増加した。さらに、雄における肺胞/気管支癌の発生が用量相関性をもって発生増加し、特に

32,000ppm 投与群では有意に増加した。

結論：今回の研究の結果から、APM はげっ歯類の多数の部位に発がん性を示し、APM の発がん効果はラット(雄と雌)とマウス(雄)にみられることが確認された。雌のマウスでは発がん性は認められなかった。

<査読結果>

Introduction

1. NTP の p53 ノックアウトマウスを用いての APM 皮膚塗布試験では 50,000 ppm まで発がん性無し。ただし、確証なし。
2. 1198 頁, 右側、第 3 段落；このラボでのラット、マウスにおける APM 発がん性研究では自然死するまで観察する、と述べているが、OECD 発がん性ガイドラインから逸脱している。是ではあるが、動物の後半に種々の要因が加わり、真の結果に影響を及ぼす可能性がある。

Materials and Methods

1. 詳細に記載されているが、GLP 試験として行ったとは記載されていない。Non-GLP 試験であると推察する。
2. 交配を含め、動物の対処方法が詳細に記載されている。
3. この試験では試験開始時に一群、62 から 117 匹である。ただし、何故各群でこのようなばらつきがあるのかが理解できない。(母動物の妊娠率は 90-95%、仔動物は 12-13 匹となっているが。) 130 週まで飼育されている。その時点での生存率は 10%以内である。OECD 発がん性試験のガイドラインとは明らかに異なる。
4. 固定液として、70%アルコールを用いている。通常はホルマリン固定である。アルコール固定により、HE 染色標本が影響を受けることはないのか。論文の Fig.2 は小さく、アルコール固定の良し悪しを判断できない。
5. 2 人の senior pathologists が、review したと記載されている。また、USA, NTP の病理専門家の review を受けたとの記載がある。従って、病理組織学的診断には問題が無いと思われる。
6. 腫瘍の頻度と用量相関性を Cox regression model で解析したと記載されている。検出力はどうか。Fisher ではどうなるかは不明。

Results

1. 1200 頁、右側、第 2 段落；average daily dose of approximately 247、987、1,919、3,900 mg/kg bw to male and female と APM の 1 日平均摂取量が記載されている。通常では摂取量は雄と雌では異なるはずであるが。
2. 良性及び悪性腫瘍の発生の合計に関して、雌雄とも投与群と対照群との間に差が無い。
3. 雄における肝細胞癌の発生が用量相関をもって増加し、16,000 と 32,000 ppm 投与群に有意に増加している。ただし、historical control の範囲内である。肝細胞腺腫の発生増加は無い。雌においては肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生は有意ではない。癌と腺腫を合わせると雄の 16,000 ppm 投与群で有意に増加している。従って、APM は雄の肝臓に発がん性を示したと解釈されるが、一方、対照群

における肝細胞癌の発生頻度が低かった故とも解釈される。腺腫と癌を合わせた頻度をみると、そのことが強く示唆される。

なお、前腫瘍性病変である変異肝細胞癌の発生の記載がなく、その発生状況は不明である。

4. Table III の脚注：1 行目の * マークは 6 行目に移すべきである。
5. 雄における肺癌の発生が用量相関をもって増加し、32,000 ppm 投与群では有意 ($P < 0.05$ 、但し、Table IV では $P < 0.01$ となっている。どちらが正しいのか。) に増加している。ただし、その発生は historical control の範囲内である。腺腫に関しては発生増加がない。腺腫と癌を合わせると、発生は用量相関をもって増加し、32,000 ppm 投与群では有意に増加していると記載しているが、表の数値を読む限りそうとは取れない。なお、Table IV の脚注において、マークに不備があり、記載が正しいかどうか。文章では $p < 0.05$ となっているが、理解に苦しむ。
6. 雌においては APM による肺腫瘍の発生増加はない。
7. 肺胞上皮の過形成病変の記載が雌雄ともない。
8. 肺と肝臓以外の臓器/組織における腫瘍発生の詳細は明らかでない。
9. 動物は 130 週で打ち切っており、各群の間に生存率の差はなかった。従って、USA , NTP の様に腫瘍発生に関して、two-sided Fisher's exact 検定を行う必要があるのではないか。(肺腫瘍の頻度に関しては、Table IV の数値をみていて、有意差があるとは思えない。)(了)

◆アスパルテーム関連論文3(2006 年以前) に対する査読有識者コメント

【論文名】 Aspartame induces lymphomas and leukemias in rats

【著者】 Soffritti, M; Belpoggi, F; Esposti, DD; Lambertini L

【掲載誌】 Eur J Oncol. 2005;10(2):107-116.

【Summary(論文より)】

Aspartame, a widely used artificial sweetener, was administered with feed to male and female Sprague-Dawley rats (100-150/sex/group), 8 weeks-old at the start of the experiment, at concentrations of 100,000; 50,000; 10,000; 2,000; 400; 80 and 0 ppm. Treatment lasted until spontaneous death of the animals. In this report we present the first results showing that aspartame, in our experimental conditions, causes a statistically significant, dose-related increase in lymphomas and leukaemias in females. No statistically significant increase in malignant brain tumours was observed among animals from the treated groups as compared to controls.

【査読有識者のコメント】

<論文の要旨>

要旨：8 週齢の雌雄の Sprague Dawley ラット（100 ～ 150 匹/性/グループ）に APM を飼料に添加（100,000、50,000、10,000、2,000、400、80 および 0 ppm）し、動物が自然死するまで投与した。その結果、APM は雌において、統計学的に用量相関を持った有意なリンパ腫と白血病(lymphomas and leukaemias)が発生させた。また、有意ではないが、悪性脳腫瘍が APM 投与群から発生した。

<査読結果>

1. APM 投与量はヒトの一日摂取量を考慮し、最高用量を 100,000 ppm(ヒトの ADI の 100 倍)としている。(ガイドラインでは最高用量は 50,000 ppm である。) 最高用量の根拠をなぜヒト ADI の 100 倍としたのか。
2. The experiment was conducted according to the Italian law regulating use of animals for scientific purposes.と記載されているが、動物愛護での記載と思われ、GLP 試験ではないと思われる。
3. 動物は死亡するまで飼育し、最終死亡は 159 週令、即ち最大投与期間は 151 週間である。
4. 摂水量、摂餌量、体重、生存に関して、APM 投与群と無処置対照群の間に差はないと記載されているが、104 週以後の変化ははっきりとしない。少なくともリンパ腫と白血病が死因となる動物の死亡早期化はみられない。
5. APM は雌において、リンパ腫と白血病の発生が 400 ppm 以上に有意な増加を示したと記載されている。しかし、それは造血系と免疫系に発生した腫瘍の合計であり、最も好発したのはリンパ免疫芽球性リンパ腫としている。その発生部位も明らかでない。なお、肺由来のそれを写真で提示している。(70%エタノール固定のためか、腫瘍細胞間の離開がある。)リンパ腫と白血病を区別するのは人為的であるので、リンパ腫と白血病をまとめたとのことである。しかし、まず、個々の臓器（造血系の骨髓と免疫系の脾臓、リンパ節、胸腺等）での発生腫瘍の

種類と発生状況を個々に詳細に記載すべきであろう。少なくとも造血系と免疫系に発生した腫瘍は分けて分類、評価すべきである。その後、系で発生したものを集合させる手法が論文記載に求められる。なお、統計解析には poly-k test を用いている。(USA NTP でも用いている。)

6. リンパ腫と白血病の発生増加は雄において、認められていない。(なお、100,000ppm 投与群では有意でないものの増加していると述べている。) 雌におけるリンパ腫と白血病の発生増加の原因を APM の代謝産物である formaldehyde(IARC, Group 1)代謝産物である methanol に求めている。しかし、何故 雌のみに発生増加がみられたのかの説明がない。脳腫瘍の発生には有意差なし。(了)

◆アスパルテーム関連論文4(2006 年以前) に対する査読有識者コメント

【論文名】 Results of long-term carcinogenicity bioassay on Sprague-Dawley rats exposed to aspartame administered in feed

【著者】 Belpoggi F; Soffritti M; Padovani M; Esposti DD; Lauriola M; Minardi F

【掲載誌】 Ann N Y Acad Sci. 2006 Sep;1076:559-77.

【Abstract(論文より)】

Aspartame (APM) is one of the most widely used artificial sweeteners in the world. Its ever-growing use in more than 6000 products, such as soft drinks, chewing gum, candy, desserts, etc., has been accompanied by rising consumer concerns regarding its safety, in particular its potential long-term carcinogenic effects. In light of the inadequacy of the carcinogenicity bioassays performed in the 1970s and 1980s, a long-term mega-experiment on APM was undertaken at the Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation on groups of male and female Sprague-Dawley rats (100-150/sex/group), 8 weeks old at the start of the experiment. APM was administered in feed at concentrations of 100,000, 50,000, 10,000, 2,000, 400, 80, or 0 ppm. Treatment lasted until spontaneous death of the animals. The results of the study demonstrate that APM causes: (a) an increased incidence of malignant tumor-bearing animals, with a positive significant trend in both sexes, and in particular in females treated at 50,000 ppm ($P \leq 0.01$) when compared to controls; (b) an increase in lymphomas-leukemias, with a positive significant trend in both sexes, and in particular in females treated at doses of 100,000 ($P \leq 0.01$), 50,000 ($P \leq 0.01$), 10,000 ($P \leq 0.01$), 2000 ($P \leq 0.01$), and 400 ppm ($P \leq 0.01$); (c) a statistically significant increased incidence, with a positive significant trend, of transitional cell carcinomas of the renal pelvis and ureter in females and particularly in those treated at 100,000 ppm ($P \leq 0.01$); and (d) an increased incidence of malignant schwannomas of the peripheral nerves, with a positive trend in males ($P \leq 0.01$). The results of this mega-experiment indicate that APM, in the tested experimental conditions, is a multipotential carcinogenic agent.

【査読有識者のコメント】

＜論文の要旨＞

前述の Morando Soffritti *et al.*論文（論文3）の詳細版と思われる。

要旨：8 週齢の雌雄の Sprague Dawley ラット(100 ～ 150 匹/性別/グループ)に APM を飼料に添加 (100,000、50,000、10,000、2,000、400、80 及び 0 ppm) し、動物が自然死するまで投与した。結果として、APM は(A)雌雄とも悪性腫瘍を持っている動物の数を用量相関をもって増加させた。特に雌の 50,000 ppm 投与群では、有意に増加させた。(B)APM は雌において、統計学的に用量相関を持ったリンパ腫と白血病を発生させた。特に、400ppm~100,000ppm 投与群では有意に増加した。(C)雌の腎盂と尿管において、用量相関を持った有意な移行上皮がんの発生がみられた。(D) 雄において、末梢神

経の神経鞘腫の発生が用量相関をもって認められた。このように APM は多能性発がん性物質であることを示した。

＜査読結果＞

1. 腎盂に認められた腫瘍発生はラット特有の現象であり、ヒトへの外挿性が無い。APM 投与群と対照群の間に有意が無い。
2. 末梢神経の神経鞘腫の発生が用量相関をもって認められたと述べているが、統計学的に有意ではない。
3. リンパ腫と白血病の記載は Paper 1, Morando Soffritti et al.と同様である。
4. Table 1 として、各臓器に発生した腫瘍の頻度をまとめた集計表がある。肺の所見を確認すると、Additional paper 1 (Eur. J. Oncol. Vol.10, n.2, pp. 107-116, 2005 Morando Soffritti et al.)の写真 9,10 で例示しているリンパ腫の発生がみられない。データの信頼性に欠ける例である。(了)

◆ アスパルテーム関連論文5(2006 年以前) に対する査読有識者コメント

【論文名】 First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats

【著者】 Soffritti M; Belpoggi F; Esposti DD; Lambertini L; Tibaldi E; Rigano A

【掲載誌】 Environ Health Perspect. 2006 Mar;114(3):379-85.

【Abstract(論文より)】

The Cesare Maltoni Cancer Research Center of the European Ramazzini Foundation has conducted a long-term bioassay on aspartame (APM), a widely used artificial sweetener. APM was administered with feed to 8-week-old Sprague-Dawley rats (100–150/sex/group), at concentrations of 100,000, 50,000, 10,000, 2,000, 400, 80, or 0 ppm. The treatment lasted until natural death, at which time all deceased animals underwent complete necropsy. Histopathologic evaluation of all pathologic lesions and of all organs and tissues collected was routinely performed on each animal of all experimental groups. The results of the study show for the first time that APM, in our experimental conditions, causes *a*) an increased incidence of malignant-tumor-bearing animals with a positive significant trend in males ($p \leq 0.05$) and in females ($p \leq 0.01$), in particular those females treated at 50,000 ppm ($p \leq 0.01$); *b*) an increase in lymphomas and leukemias with a positive significant trend in both males ($p \leq 0.05$) and females ($p \leq 0.01$), in particular in females treated at doses of 100,000 ($p \leq 0.01$), 50,000 ($p \leq 0.01$), 10,000 ($p \leq 0.05$), 2,000 ($p \leq 0.05$), or 400 ppm ($p \leq 0.01$); *c*) a statistically significant increased incidence, with a positive significant trend ($p \leq 0.01$), of transitional cell carcinomas of the renal pelvis and ureter and their precursors (dysplasias) in females treated at 100,000 ($p \leq 0.01$), 50,000 ($p \leq 0.01$), 10,000 ($p \leq 0.01$), 2,000 ($p \leq 0.05$), or 400 ppm ($p \leq 0.05$); and *d*) an increased incidence of malignant schwannomas of peripheral nerves with a positive trend ($p \leq 0.05$) in males. The results of this mega-experiment indicate that APM is a multipotential carcinogenic agent, even at a daily dose of 20 mg/kg body weight, much less than the current acceptable daily intake. On the basis of these results, a reevaluation of the present guidelines on the use and consumption of APM is urgent and cannot be delayed.

【査読有識者のコメント】

前記の論文 3 と論文 4 の内容の繰り返しの論文である。

【論文1から論文5までにに関する査読有識者の総括コメント】

1. このような発がん性試験は2度とできない故、それなりの評価は大いにする。しかし、GLP試験ではないところが大きな欠点である。従って、この試験での結果を評価するにはあいまいさが残る。ただし、ラットではほぼ同様な試験が2回行われ、かつマウスでの試験が行われており、APMの動物発がん性に関する評価をすべきである。
悪性腫瘍の記述に焦点が当てられており、しかもラットでは leukemia/lymphoma(leukemia and lymphoma)の集計の仕方に問題がある。ラットのみならずマウスにおける非腫瘍性病変の発生に関する記述がない。また、ラットのみならずマウスにおいても、良性腫瘍に関する記述が乏しい。
2. ラットでは APM による有意な腫瘍発生を一括して leukemia/lymphoma (leukemia and lymphoma) として、まとめている。
 - 1) 個々の臓器（造血系である骨髓と免疫系である脾臓、リンパ節、胸腺等）での発生腫瘍の種類と発生状況をまず詳細に記載すべきであろう。
 - 2) さらに、骨髓由来の leukemia と免疫系である脾臓、リンパ節、胸腺等の lymphoma をまとめるなら理解できる。著者らの論文ではこのまとめた腫瘍発生の記事のみで、しかも骨髓と免疫系である臓器に発生した腫瘍を leukemia/ lymphoma(leukemia and lymphoma)として報告している。少なくとも造血系と免疫系に発生した腫瘍は分けて分類、評価すべきである。
 - 3) 雌の乳腺癌の発生に関して、乳腺腫瘍はラットで比較的好発する腫瘍であり、良性腫瘍の発生についての情報が無い。
 - 4) 上記の観点から APM のラット発がん性に関しては判定できない (equivocal evidence) と判断する。
3. マウスでは APM による有意な腫瘍発生として、雄における肝細胞がんの発生と肺胞/気管支がんの発生をあげている。
 - 1) APM は非遺伝毒性物質である。非遺伝毒性物質が発がん性を示すには一般に高濃度、長期間の投与が必要である。即ち、長期間にわたる持続的な細胞増殖が必要である。
現在、種々の化学物質によるマウス肝腫瘍の発生が知られており、しかもその肝細胞増殖に関する機序が明らかになっており、マウス肝発がん性がヒトへの発がんリスクに外挿しないことが明らかになっている。また、APM の高用量による発がんである。
 - 2) 従って、APM のマウス肝発がん機序、特に肝細胞の増殖とその機序を明らかにする研究が必要である。その結果、ヒトへの外挿性が明らかになり、リスク評価ができる。さらに、高用量発がんであり、日本人の APM の摂取量とマウスの発がん量から Margin of safety(MOS)を求めるのも一考である。
 - 3) 化学物質によるマウス肺発がん機序に関する研究は余り進んでいないが、APM の肺発がん機序を明らかにする必要がある。
 - 4) 肺は感染が発生する臓器であり、慢性炎症が肺発がんに関与している可能性は否定できない。（今回の研究では肺炎情報情報が全く無い。）従って、それらを精査する必要がある。
 - 5) APM による肺発がんに関しても、MOS を求める必要がある。

- 6) 肝及び肺腫瘍の発生に関して、有意に増加していること、しかし、その増加が historical control の範囲内の観点から、APM のマウスに対する発がん性は不確実な証拠(uncertain evidence)と結論する。
4. 統計解析について：これらの試験結果を正しく解釈するためには、実験動物を用いた発がん性試験を理解している統計の専門家による統計解析法の再検証が必要である。

結論として、APM の発がん性に関しては現在の情報では種々の疑問点があり、限定的である。動物が終生飼育のため、種々の要因が動物に負荷としてかかっている可能性がある。論文から得られる情報は限定的であり、APM の動物発がん性の最終結論を出すには病理組織学的所見の精査が必要であり、ヒトへの外挿にあたっては、機序解明(マウス肝発がん)を含む詳細な研究が必要である。(了)

◆アスパルテーム関連論文6 に対する査読有識者コメント

【論文名】 Role of L-carnitine in protection against the cardiac oxidative stress induced by aspartame in Wistar albino rats

【著者】 Al-Eisa RA; Al-Salmi FA; Hamza RZ; El-Shenawy NS

【掲載誌】 PLoS One. 2018 Nov 7;13(11):e0204913.

【Abstract(論文より)】

Aspartame (ASP) has been used as an alternative to sucrose for diabetics and obese people worldwide. Co-administration of L-carnitine (LC) with ASP has a protective effect against the liver and kidney toxicity induced of ASP. The goal of the investigation was to assess the enhancement of LC effect on the cardiac toxicity caused of ASP. The rats were divided into 6 groups: control with saline, LC (10 mg/kg), ASP (75 mg/kg), ASP (150 mg/kg), LC with 75 mg/kg of ASP, and LC with 150 mg/kg ASP. The antioxidants were determined by measuring the activities of myeloperoxidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, and by assessing the levels of lipid peroxidation, total thiols, and glutathione. There was a significant elevation in LPO, in conjunction with a significant decline in the enzymatic antioxidants superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase and the non-enzymatic antioxidants glutathione and thiols. The cardiac myofibrils were found in a disarrayed pattern in ASP treated-animals as compared to the control rats. The animals treated with ASP-HD showed more than one apoptotic cell with a large tail and a small head, and the relaxed loops of the damaged DNA were extended to form a comet-shaped structure. These effects may be due to the excessive generation of reactive oxygen species by ASP, which reduces cardiac function. Co-administration of LC with ASP improved all of the above-mentioned parameters that were disrupted of ASP alone. This study evidences a sufficient originality in showing how LC plays a positive role against cardiac toxicity of ASP.

【査読有識者のコメント】

- ・ 心筋に対する影響については病理組織学的な検査が行われているのみであるが、著者らが提示した病理組織像は不明瞭で心筋傷害を示唆する変化であるのか確認できない。
- ・ 病変の発生頻度や重篤度に関するデータがない。
- ・ 酸化ストレスに関する解析は抗酸化酵素群の解析のみで、酸化傷害に関する解析は実施されていない。
- ・ 酸化ストレスによる細胞傷害とそれに伴う DNA 鎖切断の可能性を述べているが、心筋傷害の解析が上記の理由により疑問点があることから、さらなる解析が必要と考える。
- ・ 心臓におけるコメットアッセイがあまり一般的でなく、その生物学的な意義については不明で議論が必要であると考え。(了)

◆アスパルテーム関連論文7 に対する査読有識者コメント

【論文名】 Effect of l-carnitine on aspartame-induced oxidative stress, histopathological changes, and genotoxicity in liver of malrats

【著者】 Hamza RZ; Al-Eisa RA; Mehana AE; El-Shenawy NS

【掲載誌】 J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019 Jan 15;30(2):219-232.

【Abstract(論文より)】

Background: Aspartame (ASP) is used for treatment of obesity and diabetes mellitus. This study was designed to illustrate the biochemical responses and histopathological alterations besides the genotoxicity of ASP alone or with l-carnitine (LC) in the liver of rats.

Methods: Animals were separated into six groups: control, lower dose of ASP (ASP-LD; 75 mg/kg), higher dose of ASP(ASP-HD; 150 mg/kg), l-carnitine (LC; 10 mg/kg), ASP-LD plus LC, and ASP-HD plus LC. Treatment was carried out orally for 30 consecutive days.

Results: ASP raised the activity of some enzymes of liver markers and disturbed the lipid profile levels. The hepatic reduced glutathione (GSH) levels, the marker enzymes of antioxidant activities, were obviously diminished, and, possibly, the lipid peroxidation, C-reactive protein, and interleukins levels were increased. ASP significantly increased the DNA deterioration in comparison with the control in a dose-dependent manner. LC prevented ASP induced liver damage as demonstrated by the enhancement of all the above parameters. Results of histopathological and electron microscopic examination proved the biochemical feedback and the improved LC effect on liver toxicity.

Conclusions: The co-treatment of LC showed different improvement mechanisms against ASP-induced liver impairment. So, the intake of ASP should be regulated and taken with LC when it is consumed in different foods or drinks to decrease its oxidative stress, histopathology, and genotoxicity of liver.

【査読有識者のコメント】

- ・ 現在の動物実験では使用が不適切とされ、麻酔薬としての使用を禁止する機関も多数あるエーテルを麻酔薬として使用している。
- ・ 著者らが提示した病理組織像が不明瞭で所見が確認できない。
- ・ 病理変化は記載のみで病変の発生頻度や重篤度に関するデータがない。
- ・ アスパルテームの毒性発現にクッパー細胞が関与すると考察されているがデータが提示されていない。
- ・ コメントアッセイの結果は肝傷害が見られる用量での変化であることから、結果の解釈は慎重になる必要がある。(了)

【論文名】 Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study

【著者】 Debras C; Eloi C; Srouf; Druetne-Pecollo N; Esseddik Y; de Edelenyi FS; Agaësse C; De Sa A; Lutchia R; Gigandet S; Inge Huybrechts I; Julia C; Kesse-Guyot E; Allès B; Andreeva VA; Galan P; Hercberg S; Deschasaux-Tanguy M; Touvier M

【掲載誌】 PLoS Med. 2022 Mar 24;19(3):e1003950.

【Abstract(論文より)】

Background The food industry uses artificial sweeteners in a wide range of foods and beverages as alternatives to added sugars, for which deleterious effects on several chronic diseases are now well established. The safety of these food additives is debated, with conflicting findings regarding their role in the aetiology of various diseases. In particular, their carcinogenicity has been suggested by several experimental studies, but robust epidemiological evidence is lacking. Thus, our objective was to investigate the associations between artificial sweetener intakes (total from all dietary sources, and most frequently consumed ones: aspartame [E951], acesulfame-K [E950], and sucralose [E955]) and cancer risk (overall and by site).

Methods and findings Overall, 102,865 adults from the French population-based cohort NutriNet-Santé (2009–2021) were included (median follow-up time=7.8 years). Dietary intakes and consumption of sweeteners were obtained by repeated 24-hour dietary records including brand names of industrial products. Associations between sweeteners and cancer incidence were assessed by Cox proportional hazards models, adjusted for age, sex, education, physical activity, smoking, body mass index, height, weight gain during follow-up, diabetes, family history of cancer, number of 24-hour dietary records, and baseline intakes of energy, alcohol, sodium, saturated fatty acids, fibre, sugar, fruit and vegetables, whole-grain foods, and dairy products. Compared to non-consumers, higher consumers of total artificial sweeteners (*i.e.*, above the median exposure in consumers) had higher risk of overall cancer ($n = 3,358$ cases, hazard ratio [HR] = 1.13 [95% CI 1.03 to 1.25], P -trend = 0.002). In particular, aspartame (HR = 1.15 [95% CI 1.03 to 1.28], $P = 0.002$) and acesulfame-K (HR = 1.13 [95%CI 1.01 to 1.26], $P = 0.007$) were associated with increased cancer risk. Higher risks were also observed for breast cancer ($n = 979$ cases, HR = 1.22 [95% CI 1.01 to 1.48], $P = 0.036$, for aspartame) and obesity-related cancers ($n = 2,023$ cases, HR = 1.13 [95% CI 1.00 to 1.28], $P = 0.036$, for total artificial sweeteners, and HR = 1.15 [95% CI 1.01 to 1.32], $P = 0.026$, for aspartame). Limitations of this study include potential selection bias, residual confounding, and reverse causality, though sensitivity analyses were performed to address these concerns.

Conclusions In this large cohort study, artificial sweeteners (especially aspartame and acesulfame-K), which are used in many food and beverage brands worldwide, were associated with increased cancer risk. These findings provide important and novel insights for the ongoing re-evaluation of food additive sweeteners by the European Food Safety Authority and other health agencies globally.

【査読有識者のコメント】

＜論文の要旨＞

10 万人以上のフランス人成人男女を対象として、2 年間の間に最大 15 日間にわたって、食べたものとその量を記録してもらい、人工甘味料の摂取量を 1 人ずつ調査された。その 2 年間も含め、その後 7 年以上にわたってがんにかかるかどうか調べられた。

最初の 2 年間に行われた食事調査での人工甘味料の摂取状況で 3 つの群（未摂取群、低（平均 1 日あたり 8 mg）、高（平均 1 日あたり 79 mg）に分け、「未摂取群」を基準として、がんの発症率を比べた。

人工甘味料を摂取していなかった群よりも、人工甘味料を摂取していた群の方が有意に発症率の増加が認められた。ただし、摂取量が多いほどリスクが高くなるわけではなかった。

＜査読結果＞

- （1）本研究は観察疫学研究のうちのコホート研究であり、試験デザインは適切である。曝露物質の習慣的摂取量の推定方法の疫学的科学レベルは高く、わが国でもこの種の研究が望まれる。
- （2）しかしながら、論文の結論は、得られた結果を必ずしも正確に表現したものではないと考えられる。その根拠は「量反応関係が得られていない（低曝露群で観察されたリスク上昇とほぼ同じ程度のリスク上昇が高曝露群でも観察された）」ところにある。これは、aspartame を一定量以上摂取するとがん発症リスクとなることを示す結果というよりも、aspartame を摂取すること（摂取量は不問）を特徴とする集団のがん発症リスクが aspartame を摂取しないことを特徴とする集団のがん発症リスクよりも有意に高いことを示す結果として理解するほうが自然かもしれないことを示す結果である。

実際に、この集団では、野菜・果物摂取量や、全粒穀類摂取量が、aspartame の摂取量ではなく aspartame 摂取の有無と相関する傾向が認められた（注：ただし、これらの影響は調整されたうえで発症リスクは示されている）。これは、aspartame の摂取量ではなく aspartame 摂取の有無が、糖尿病のリスクとなっている複数の生活習慣（未測定的生活習慣も含む）の違いと相関している可能性をうかがわせるものである。

観察疫学研究においては、この問題は交絡の存在とその強さによって説明される。そのため、この研究にもおいても交絡となる可能性がすでに示唆されている変数は注意深く測定され、統計学的に注意深く調整された。しかしながら、今回の結果は、それでもなお「残余交絡の存在」をうかがわせる結果と読めるであろう。

- （3）報告されたコホート研究は、試験デザインは適切であり、評価に足るものであるが、論文の結論については「参考情報として扱うべきもの」と考える。（了）

品目概要 ②

名 称: アセスルファムカリウム(別名アセスルファムK)

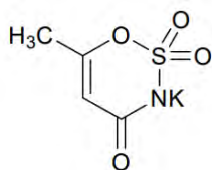
Acesulfame Potassium

化学名: Potassium 6-methyl-4-oxo-4H-1,2,3-oxathiazin-3-ide 2,2-dioxide [55589-62-3]

分子式: $C_4H_4KNO_4S$

分子量: 201.24

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、アセスルファムカリウム($C_4H_4KNO_4S$) 99.0%以上を含む。

性 状: 本品は、白色の結晶性の粉末であり、においがなく、強い甘味がある。

物理化学的特性:

pH: 5.5~7.5(1.0g、水 100 mL)

用 途: 甘味料

使用基準: アセスルファムカリウムの使用量は、食品表示基準(平成 27 年内閣府令第 10 号)第2条第1項第 11 号に規定する栄養機能食品(以下単に「栄養機能食品」という。)(錠剤に限る。))にあってはその1kg につき 6.0g以下、あん類、菓子及び生菓子にあってはその1kg につき 2.5g以下(チューインガムにあってはその1kg につき 5.0g以下)、アイスクリーム類、ジャム類、たれ、漬け物、氷菓及びフラワーペーストにあってはその1kg につき 1.0g以下、果実酒、雑酒、清涼飲料水、乳飲料、乳酸菌飲料及びはっ酵乳(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 0.50g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 15g以下、その他の食品にあってはその1kg につき 0.35g以下でなければならない。ただし、健康増進法(平成 14 年法律第 103 号)第 26 条第1項の規定による特別用途表示の許可又は同法第 29 条第1項の規定による特別用途表示の承認(以下単に「特別用途表示の許可又は承認」という。)を受けた場合は、この限りでない。

(2000 年 4 月 25 日設定、2004 年1月 20 日改正(栄養機能食品に係る記述を追加。))

指定経緯:

・1999 年 10 月 25 日

厚生省 食品衛生調査会・添加物合同部会において、アセスルファムカリウムの ADI を 15 mg/kg 体重/日と評価した。

・2000 年 4 月 25 日

指定添加物として指定された。

リスク評価機関での検討結果：

- ・ JECFA の第 37 回会合(1990)において、アセスルファムカリウムの ADI は 0～15 mg/kg 体重/日に変更された。第 27 回会合(1983)では、当初、無毒性量をイヌ 2 年間反復投与毒性試験の 900 mg/kg 体重/日として、アセスルファムカリウムの ADI は 0～9mg/kg 体重/日とされた。しかし、その後再評価が行われ、ヒトへの外挿と寿命(試験期間の 2 年がイヌ、ラットの寿命に占める割合)を考慮すれば、イヌの試験結果よりラットのそれを重視すべきであると判断し、無毒性量をラット 2 年間反復 投与毒性試験の最高用量 1.5 g/kg 体重/日とした。(JECFA 1990 年第 37 回会合、公定書解説書)

安全性に係る知見の概要¹：

(1)体内動態

- ・ (吸収、代謝及び排泄)
 - ☆ イヌ、ブタ及びラットにアセスルファムカリウム放射性標識化合物を単回経口投与して検討した結果、尿あるいはふん中には未変化体のみが確認され、代謝物は認められなかった。回収率は 95%以上であった。ヒトにおける試験においても、未変化体のみが確認され、代謝物は認められなかった。
 - ☆ アセスルファムカリウムを経口投与した場合、投与 24 時間以内に、ラットでは 89.7%が尿中に、7.1% がふん中に排泄された。イヌでは 93.9%が尿中に、3.4%がふん中に排泄された。ラット及びイヌのどちらにおいても、7 日以内にほぼ全量が排泄されている。尿中排泄量から吸収率を推定すると、ラットにおいて 81.9～100.1%、イヌにおいて 84.5～100.3%であった。経口投与した場合、ラットにおいては、投与 30 分後に最高血中濃度に達し、半減期は 4.8 時間であった。反復投与による蓄積性の血中濃度上昇は認められなかった。イヌにおいては、1.5 時間後に最高血中濃度に達し、その後 1.3 時間の半減期で低下した。
 - ☆ ヒトでは、アセスルファムカリウムを服用後 24 時間以内に、97.5～100.0%が尿中に未変化体のまま排泄され、ふん中排泄は 0.7～0.8%であり、服用後7日間にほぼ全量が排泄されている。尿中排泄量から推定したヒトでの吸収率はほぼ 100% である。また、服用後 1～1.5 時間以内に最高血中濃度に達し、半減期は約 2.5 時間であった。
- ・ (分布)
 - ☆ ラットにおいて、放射性標識化合物を用いた経口投与による検討では、消化管、腎臓、膀胱に高い分布が認められたが、速い減少を示し、投与 1 日後には投与量の 0.1～4%程度となった。10 日間の反復投与においても、最終投与の 1～3 日後には消化管、腎臓、膀胱のいずれの組織においても検出限界(0.2 nmol/g)以下となり、体内への蓄積は認められなかった。イヌあるいはブタにおいても、小腸、腎臓、膀胱に高い放射活性が認められたが、蓄積性は観察

¹ 「安全性に関する知見の概要」は、食品添加物公定書解説書、及び厚生省資料(「食品添加物の指定に関する食品衛生調査会 毒性・添加物合同部会報告について」(1999 年 11 月 26 日 食調第 76 号))をもとに作成した。

されなかった。

- ◇ 全身オートラジオグラフによる検討では、妊娠ラットにおいても、アセスルファムカリウムの分布は非妊娠ラットと同様であった。胎児への移行も認められたが、投与 24 時間後には消失し、蓄積性は認められなかった。本品 10.6 mg/kg 体重を授乳中のラットに投与したところ、投与 5 時間後に乳汁中で最高値(12.9 μ g/mL)に達したが、投与 24 時間後には約 1.6%となった。
- ◇ 血清タンパク質との結合性を平衡透析法(*in vitro*)により検討したところ、0.1– 50.0 μ g/mL の濃度において、ラットでは約 52%が、イヌでは約 48%が結合していた。ヒトにおける結合率は約 72%であった。
- ・ (その他)
 - ◇ ヒトにおいてアセスルファムカリウムは、インスリン分泌及び血糖値に影響を与えない。

(2) 毒性²

ア 急性毒性

- ・ ラットを用いた急性経口投与試験において、雌ラットに、4,000、6,300、8,000 及び 10,000mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、14 日間観察した試験においては、6,300mg/kg 体重以上の用量において死亡例が観察され、10,000mg/kg 体重では、全例が死亡した。本試験における LD₅₀は 7,431mg/kg 体重であった。
- ・ 雌ラットに、500、800、1,250、2,000、2,500 及び 3,200mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、14 日間観察した試験においては、2,000mg/kg 体重以上の用量において死亡例が認められた。死亡例において、自発運動の低下、口を尖らす行動、腹臥位及び痙攣が認められたと記載されており、病理学的検査においては小腸壁にびまん性の赤色化が散見された。生存例には特筆すべき所見は観察されなかった。本試験における LD₅₀は、2,243mg/kg 体重であった。
- ・ 雌雄ラットにアセスルファムカリウムを 4,167、5,000、6,000、7,200、8,640 及び 10,368mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、14 日間観察した試験においては、5,000mg/kg 体重以上の用量において、投与24時間以内に死亡例が認められた。また、雄の全投与群、雌の 8,640mg/kg 体重以下の用量群において自発運動の低下、5,000mg/kg 体重以上の群に腹臥位、雄の 5,000mg/kg 体重以上及び雌の 6,000mg/kg 体重以上の群において痙攣が認められた。雌雄で、低用量群において一過性の体重増加抑制が認められたが、7日後には対照群と差はなく、投与量に相関した変化ではなかった。死亡例では剖検的に、胃粘膜の出血及び十二指腸から盲腸にかけて充血が認められた他、肺のうっ血や胸腺の点状出血が観察された。生存例には特筆すべき所見は認められなかった。本試験における LD₅₀は、雄で 5,438mg/kg 体重、雌で 5,565mg/kg 体重であった。
- ・ マウスに 3,472、4,167、5,000、6,000、7,200、8,640mg/kg 体重の用量を単回強制経口投与し、14 日間観察した試験においては、全投与群に自発運動の低下及び鎮静が、6,000mg/kg 体重以上の投与群において痙攣が認められた。死亡例では、雌雄いずれにおいても剖検的に胃粘膜の出血、小腸の充血が見られ、その他に肺のうっ血も散見された。生存例について試験終了

² 厚生省資料（「食品添加物の指定に関する食品衛生調査会 毒性・添加物合同部会報告について」（1999 年 11 月 26 日 食調第 76 号））に掲載の毒性試験一覧は別表に転載した。

後に行った剖検では、雄の 6,000、7,200mg/kg 体重の投与群及び雌の 7,200、8,600mg/kg 体重の投与群において、軽度の前胃肥厚が見られた。本試験における LD₅₀は、雄で 6,971mg/kg 体重、雌で 6,713mg/kg 体重であった。

イ 遺伝毒性

- ・ 微生物を用いた復帰突然変異試験において、アセスルファムカリウムは、0、1.25、2.5、5、10、12.5 及び 20mg/プレート の用量及び、0、4、20、100、500、2,500 及び 5,000 μ g/プレート の用量において、変異原性を示さなかった。
- ・ ラット肝初代培養細胞を、アセスルファムカリウム 0、25、50、100、250、500、1,000、2,500 及び 5,000 μ g/mL の用量で処理した試験において、不定期 DNA 合成能に影響は認められなかった。
- ・ アセスルファムカリウムを、0、10、50、100、300、500、600、1,000、1,200、2,500、5,000 及び 10,000 μ g/mL の用量で、チャイニーズ・ハムスターの V79 細胞を処理した試験において、アザグアニン抵抗性コロニー数の増加は観察されなかった。
- ・ マウスの M2 線維芽細胞を同用量で処理した試験においても、悪性形態細胞増殖巣の形成は観察されず、突然変異誘発作用及び形質転換作用は認められなかった。
- ・ ラットに、アセスルファムカリウムを 3%の用量で7日間混餌投与し、翌日に 250mg のアセスルファムカリウム (9.6x10⁸dpm ¹⁴C-アセスルファムカリウムを含む)を強制経口投与し、8時間後に肝臓及び脾臓のホモジネートから抽出したDNAに、放射活性は認められず、アセスルファムカリウムは DNA 結合性を有していないものと判断された。
- ・ チャイニーズ・ハムスターにアセスルファムカリウムを、450、1,500 及び 4,500mg/kg 体重の用量で、5日間経口投与し、最終投与6時間後に骨髓細胞の分裂中期像を観察した試験において、染色体の異常は観察されなかった。
- ・ マウスを用いた染色体異常試験で、陽性であったとの結果が近年報告³されているが、GLPに基づく試験により、再現性が確認されなかった⁴。また、マウスに、アセスルファムカリウム 450、1,500 及び 4,500mg/kg 体重の用量を、24時間間隔で2回経口投与した骨髓小核試験においても、小核の誘発は認められなかったことから、生体内での染色体異常誘発性に関しては問題ないものと考えられる。
- ・ ラットに、アセスルファムカリウム 0、1 及び 3%の用量で5日間混餌投与した後、無処理ラットと交配させた優性致死試験において、妊娠率、着床数、死亡率に対照群と有意な差は認められず、また、輸精管、精巣上体及び精巣中の精子、後期精細胞における優性致死作用は認められなかった。

以上の結果から、変異原性については問題ないと判断された。

ウ 反復投与毒性

³ Mukherjee, A. & Chakrabarti, J. Fd Chem. Toxicol. (1997) *in vivo* cytogenetic studies on mice exposed to acesulfame-K, a non-nutritive sweetener. 35: 1177-1179

⁴ RCC cyto test cell research GmbH (1998) chromosome aberration assay in bone marrow cells of the mouse with acesulfame-K.

- ・ ラットに 1、3 及び 10%の用量で 90 日間混餌投与した試験では、死亡例は見られず一般状態に異常は認められなかった。1%の用量においては、雄で脾臓の相対重量の減少が、雌で胸腺の相対重量の減少が、3%の用量においては、雌で脾臓の相対重量の減少が認められたが、用量との間に一定の関係がなく、投与に起因したものではないと判断された。また、3%の用量において、雌で好中球のわずかな減少が認められたが、用量との間に一定の関係がなく、毒性学的意義は乏しいものと判断された。10%の用量で投与開始から6週間目まで体重増加抑制が認められたが、それ以降は対照群と有意な差は認められなかった。また、3%の用量群では、雌に盲腸の相対重量の増加が、10%の用量群では雌雄に盲腸肥大と盲腸重量の増加がみられ、同群の雄では、軽度な下痢が認められた。これらの変化は高浸透圧性の物質による生理的な反応であると判断された。また 10%の用量群の雄では、ヘモグロビンの軽度な増加、脳及び精巣の相対重量増加、脾臓の相対重量の減少が、雌では、血清蛋白質の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。なお、重量変化が見られた臓器には、病理組織学的には、投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。本試験における無毒性量は、3% (1,500mg/kg 体重/日) であると考えられた。
- ・ 親ラットにアセスルファムカリウムを 0.3、1 及び 3% で交配時から混餌投与して得られた仔動物に 2 年間(雄 120 週間、雌 123 週間) 同条件で混餌投与したところ、用量相関性を伴う毒性学的意義があると考えられる所見は認められず、病理組織学的検査においても特筆すべき所見は認められなかった。一時的に体重増加抑制が、1 あるいは 3%の用量で観察されたが、毒性学的意義は乏しいものと判断された。血液学的検査においては、0.3%の用量で、雌にヘマトクリットの減少、好中球の増加が、1%の用量で好中球の増加、アルカリフォスファターゼの減少が、3%の用量において、雄にヘモグロビン及びヘマトクリットの減少及びアルカリフォスファターゼの増加が認められたが、用量との間に一定の関係がなく、変化の程度も著しく軽度なことから、毒性学的意義は乏しいものと判断された。また、臓器重量についても、0.3 及び 3%の用量において、雄に脾臓の相対重量の減少等が観察されたが、減少の程度と用量との間に一定の関係がなく、病理組織学的検査においても特筆すべき所見は認められなかった。また、発がん性は認められなかった。したがって、本試験における無毒性量は、最高用量の 3% (1500mg/kg 体重/日) とされた。
- ・ イヌにアセスルファムカリウムを 0、0.3 及び 1、3% で 2 年間混餌投与したところ、いかなる毒性学的変化もみられなかった。一般状態、死亡率、体重に有意な影響は認められなかった。0.3%の用量において、リンパ球の減少、好中球の増加が、1%の用量において、血清 GPT の減少が、3%の用量において、血清 GPT の増加、リンパ球の減少が認められたが、生物学的変動範囲内であり、毒性学的意義は乏しいものと判断された。臓器重量に有意な影響は認められなかった。病理組織学的検査においても、特筆すべき所見は観察されなかった。本試験における無毒性量は、最高用量の 3% (900mg/kg 体重/日) とされた。

エ 繁殖試験及び催奇形性試験

- ・ ラットを用いて、アセスルファムカリウムを、0、0.3 及び 1、3%の用量で、混餌投与した3世代繁殖試験において、一般状態・死亡率に影響は見られなかった。妊娠率・出産率・出産児数・性比等の生殖関連の成績ならびに F₃ 世代で実施された催奇形性試験の成績に、対照群と有意な差は

認められなかった。繁殖毒性及び催奇形性は認められない。本試験における無毒性量は、3.0% (1,500mg/kg 体重/日) であると考えられる。また、ラットにアセスルファムカリウムを 0、0.3、1 及び 3%の用量で12週間のみ混餌投与したのち交配させた試験において、一般状態・死亡率に影響はみられなかった。妊娠率・出産率・出産児数・性比等の生殖関連の成績で、対照群と有意な差は認められなかった。繁殖毒性は、認められない。

- ・ ラットの妊娠6日目から15日目まで、アセスルファムカリウムを、0、0.3、1 及び 3%の用量で混餌投与し、妊娠21日目に開腹して影響を調べた試験において、母動物の一般状態、体重、摂餌量、臓器重量に影響は見られなかった。また、生殖と胎仔に対する影響では、黄体数・着床率・吸収胚数・死亡率・生存率・体重に、対照群と有意な差は認められなかった。繁殖毒性は認められない。3%の用量において、尾の湾曲、脳室拡張症、水腎症、精巣異常及び骨の位置異常が認められたが、これらの所見は、対照群においてもほぼ同頻度で認められ、投与に起因したものではなく、催奇形性はないと判断された。本試験における無毒性量は、3.0% (1,500mg/kg 体重/日) と考えられた。
- ・ アセスルファムカリウムを、一日あたり 100、300 及び 900mg/kg 体重の用量で、妊娠ウサギの7日目より19日目まで経口投与した試験において、母動物の一般状態・摂餌量・体重に影響は認められなかった。300mg/kg 体重の用量において一例で流産が認められたが、ウサギにおける非特異的な影響であり、毒性学的意義は乏しいものと判断された。生殖と胎児に対する影響では、着床数・吸収胚数・死亡率・生存率・胎盤重量・体重に、対照群と有意な差は認められなかった。繁殖毒性は認められない。外表についても異常は認められなかった。各投与群で、頭蓋骨・胸骨・尾骨等の骨格異常が、100mg/kg 体重の用量において、腎臓及び卵巣の形成不全、腎臓の位置異常が認められたが、これらの所見は、対照群においてもほぼ同頻度で認められ、投与に起因したものではなく、催奇形性はないと判断された。本試験における無毒性量は、900mg/kg 体重/日と考えられた。

オ 抗原性試験

- ・ ウサギに、アセスルファムカリウム 500mg を皮膚に4時間塗布した試験において、塗布後 72 時間後までの間で、炎症反応は観察されなかった。また、ウサギの眼結膜嚢内に、アセスルファムカリウム 100mg を点眼し、24時間後に洗眼した試験において、洗眼1時間後より、虹彩及び結膜に軽度の刺激性変化が認められ、72時間後においても、結膜の浮腫及び発赤が残存していたが、これらの変化は、14日後には完全に消失した。
- ・ モルモットに、アセスルファムカリウムをアジュバンドとともに、25 及び 70mg の用量で、1週間に1回ずつ計4回を皮下に注射し、13日後にアセスルファムカリウム 50mg を静脈内に注射して行った試験において、アナフィラキシー反応は認められなかった。

カ その他

- ・ 一般薬理試験：マウスに、アセスルファムカリウムを 100、300、1,000 及び 3,000mg/kg 体重の用量で腹腔内投与した試験において、3,000mg/kg 体重の高用量において、マウスに運動失調及び流涎が全例に認められた。生存例については、1週間以内に回復したが、腹臥及び呼吸困難による死亡例も認められた。本試験における結果は、急性毒性試験における結果から予測で

きるものと判断された。イヌ・マウス・モルモット・ラットを用いて検討した結果、眼瞼下垂やカタレプシーは観察されず、運動量・メトゾール誘発性痙攣作用・強制歯咬行動への影響も認められなかった。循環器系・血液凝固系・腎機能・血糖値への影響については、特筆すべき作用は観察されなかった。気管支系への影響については、ヒスタミン誘発性気管支収縮に影響がないことを確認している。また、鎮痛作用・抗炎症作用・解熱作用は認められなかった。

- ・ 分解物等に関する試験: アセスルファムカリウムの主分解物であるアセト酢酸アミドについても、毒性試験が行われている。試験結果によると、その摂取量等から考え、問題となる所見は認められなかった。

摂取量推計:

- ・ 厚生労働省では、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、アセスルファムカリウム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 15mg/日/kg 体重)＞

- ・ 2015 年度 混合群一日推定摂取量 1.357 mg/人/日、対 ADI 比 0.15%
- ・ 2019 年度 混合群一日推定摂取量 1.779 mg/人/日、対 ADI 比 0.20%

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

- ・ 2014 年度 混合群一日推定摂取量 0.346 mg/人/日、対 ADI 比 0.14%
- ・ 2018 年度 混合群一日推定摂取量 0.284 mg/人/日、対 ADI 比 0.11%

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)
- ・ 第 9 版 食品添加物公定書解説書(廣川書店 2019)
- ・ 「食品添加物の指定に関する食品衛生調査会 毒性・添加物合同部会報告について」(厚生省食品衛生調査会 1999 年 11 月 26 日 食調第 76 号)
- ・ WHO Food Additives Series 28 (1991)
- ・ 「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)

＜別表＞アセスルファムカリウムに関する毒性試験結果一覧：

以下は、「食品添加物の指定に関する食品衛生調査会 毒性・添加物合同部会報告について」（1999 年 11 月 26 日 食調第 76 号）から転載した。（なお、一部表記を改めた箇所がある。）

資 料 No.	試験の種類 期 間	供試動物 等	投与量	試験結果	試験期間 (報告年)
1	急性経口毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♀ 4,000～10,000 mg/kg 体重	LD50 ♀ > 7,431 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1973 年)
2	急性経口毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♂ ♀ 4,167～ 10,368 mg/kg 体重	LD50 ♂ > 5,438 ♀ > 5,565 mg/kg 体重	臨床医科学研究所 日本 (1987 年)
3	急性経口毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♂ ♀ 3,472～8,640 mg/kg 体重	LD50 ♂ > 6,971 ♀ > 6,713 mg/kg 体重	臨床医科学研究所 日本 (1987 年)
4	急性腹腔内毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♀ 500～3,200 mg /kg 体重	LD50 ♀ > 2,243 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
5	経口反復投与試験 (90 日間)	ラット	♂ ♀ 0、500～ 5,000 mg/kg 体 重(0、1～10%混 餌)	無毒性量 ♂ ♀ 1,500 mg/kg 体重/日	CIVO-TND オランダ (1974 年)
6	慢性毒性・癌原性併合 試験(第1試験) (2年間)	ラット	♂ ♀ 0、150～ 1,500 mg/kg 体 重(0、0.3～3% 混餌)	無毒性量 ♂ ♀ 1,500 mg/kg 体重/日	CIVO-TND オランダ (1977 年)
7	慢性毒性・癌原性併合 試験(第2試験) (2年間)	ラット	♂ ♀ 0、150～ 1,500 mg/kg 体 重(0、0.3～3% 混餌)	無毒性量 ♂ ♀ 1,500 mg/kg 体重/日	CIVO-TND オランダ (1979 年)
8	長期毒性試験に用いる 動物の系統変更に関する 資料	ラット	-	-	CIVO-TND オランダ (1982 年)
9	盲腸肥大作用に関する 報告	ラット (若齢)	♀ 0、3及び 10% (混餌)	飲水量が増加し盲腸内容物 が増加したことにより、盲腸 重量が増加し、盲腸肥大が認 められた	ヘキスト AG ドイツ (1978 年)
10	盲腸肥大に及ぼす影響	ラット (成熟)	♀ 0、3及び 10% (混餌)		ヘキスト AG ドイツ (1978 年)
11	塩化カリウムが高濃度 含まれる食品のラットに 及ぼす亜慢性的作用の 検討(90 日間)	ラット	♂ ♀ アセスルファ ムカリウム換算で 0、3及び 10% (混餌)	飲水量増加、体重増加の 抑制、盲腸重量の増加、 盲腸肥大が認められた	ヘキスト AG ドイツ (1978 年)
12	癌原性試験 (80 週間)	マウス	♂ ♀ 0、420～ 4,200 mg/kg体 重(0、0.3～3% 混餌)	癌原性なし	CIVO-TND オランダ (1976 年)
13	慢性毒性試験 (2年間)	イヌ	♂ ♀ 0、90～900 mg/kg 体重 (0、0.3～3% 混餌)	無毒性量 ♂ ♀ 900 mg/kg 体重/日	CIVO-TND オランダ (1977 年)

14	多世代生殖試験(3世代)及び催奇形性試験	ラット	♂♀0、150～1,500 mg/kg (0、0.3～3%混餌)	生殖能への影響なし 催奇形性なし	CIVO-TND オランダ (1976 年)
15	催奇形性試験	ラット	♂♀0、255～2,490 mg/kg 体重 (0、0.3～3%混餌)	催奇形性なし	CIVO-TNO オランダ (1975 年)
16	生殖能試験(1世代、交配前投与)	ラット	♂♀0、150～1,500 mg/kg 体重 (0、0.3～3%混餌)	生殖能への影響なし	CIVO-TNO オランダ (1976 年)
17	催奇形性試験	ウサギ	♂♀0、100～900 mg/kg 体重	催奇形性なし	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
18	優性致死試験	ラット	♂0、1、3% ♀無処置	陰性	CIVO-TNO オランダ (1974 年)
19	復帰突然変異試験	ネズミ チフス菌	1.25～20.0 mg/プレート	陰性	デュッセル ドルフ大学 ドイツ (1976 年)
20	突然変異誘発性及び形質転換試験	V79 細胞 及び M2 線 維芽細胞	10～10,000 μ g/mL	陰性	スローンケタリング記念 がんセンター USA (1978 年)
21	小核試験	マウス	♂♀450～4,500 mg/kg 体重を 24 時間間隔で 2回経口投与	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
22	染色体異常試験	チャイニー ズハムスター	♂♀450～4,500 mg/kgを 5日間 反復投与	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1978 年)
23	ニトロソ化反応試験 (化学試験)	—	i) 氷酢酸中での三酸化二窒素 による反応試験 ii) 水溶液中での反応試験 iii) ニトロソ化物の定量	pH1において亜硝酸と反応させた場合のみ、わずかなニトロソ化物が生成された	German Cancer Research Center ドイツ (1979 年)
24	吸収、分布、 排泄試験	ラット イヌ	10 mg/kg 体重 (単回経口、単回 静脈内、反復経口) 10 mg/kg 体重 (単回経口)	血清中半減期 4.8 時間 (ラット 単回経口)	ヘキスト AG ドイツ (1975 年)
25	薬物動態試験	ヒト	30 mg/ヒト(単回経口)	血中半減期 約 2.5 時間	ヘキスト AG ドイツ (1976 年)
26	代謝物の検出及び血清 蛋白質との結合性の 検討試験	ラット イヌ ブタ ヒト血清	10 mg/kg 体重 (ラット及びイヌ、 単回経口) 5mg/kg 体重(ブタ、 単回経口)	尿、糞及び胆汁中に代謝物は 検出されなかった	ヘキスト AG ドイツ (1975 年)

27	代謝試験	ヒト	♂30 mg/ヒト(単回経口)	血清、尿及び糞中に代謝物は検出されなかった	ヘキスト AG ドイツ (1976 年)
28	薬物動態試験	ブタ	約4mg/kg 体重 (単回経口)	投与1-2時間後に血中濃度が最高となった	ヘキスト AG ドイツ (1975 年)
29	細菌への影響	グラム陽性菌 グラム陰性菌	—	いずれの供試菌株に対しても MIC> 10 mg/mL	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
30	薬理試験	マウス モルモット イヌ ラット ウサギ	—	特異的な薬理作用は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1974 年)
31	急性経口毒性試験 (アセト酢酸アミド)	ラット	♀15,000 mg/kg 体重	LD50 ♀>15,000 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
32	復帰突然変異試験 (アセト酢酸アミド)	ネズミ チフス菌	0.2~20,000 µg/ プレート	—	ヘキスト AG ドイツ (1977 年)
33	酵素の基質となる可能性についての化学試験 (アセト酢酸アミド)	—	—	チオラーゼ等の酵素の基質と ならない	ヘキスト AG ドイツ (1986 年)
34	復帰突然変異 (アセト酢酸アミドの主代謝)	ネズミ チフス菌	20~20,000 µg/ プレート	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
35	急性魚毒性試験	ゼブラ フィッシュ	0、1~1,000 mg/ L	48、96 時間 LC50>1,000 mg/L	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
36	急性魚毒性試験	ウグイ	0、1~1,000 mg/ L	48、96 時間 LC50>1,000 mg/L	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
37	突然変異誘発性及び形質転換試験 (アセト酢酸アミドの主代謝)	チャイニーズハムスター V79 細胞等	2,500~10,000 µg/mL	陰性	スローンケタリング記念 がんセンター USA (1980 年)
38	ストレプトゾトシンによる実験的糖尿病モデルラットに対する影響(アセスルファムカリウム)	ラット	0、433~4,426 mg/kg 体重 ♂♀(0、0.3~3%混餌)	モデルラットに対して影響を及ぼさなかった	ヘキスト AG ドイツ (1980 年)
39	経口反復投与試験 (29 日間)(アセト酢酸アミド)	ラット	♂0、5,588 mg/kg ♀0、5,423 mg/kg 体重 ♂♀(0、50,000ppm 混餌)	無作用量 ♂ 5,588 mg/kg 体重/日 ♀ 5,423 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1978 年)
40	経口反復投与試験 (90 日間)(アセト酢酸アミド)	ラット	♂0、28~3,390 mg/kg ♀0、29~3,479 mg/kg 体重 ♂♀(0、400~50,000 ppm 混餌)	無毒性量 ♂ 139 mg/kg 体重/日 ♀ 148 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)

41	薬理試験 (アセト酢酸アミド)	マウス イス モルモット ラット	-	特異的な薬理作用は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
42	薬物動態試験 (アセト酢酸アミド)	ラット	♂ ♀ 0.94~0.99 mg/kg 体重 単回 経口、単回静脈 内、反復経口	単回経口投与による血中濃 度半減期は 2.7 時間及び 99 時間の2相性を示した	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
43	薬物動態試験 (アセト酢酸アミド)	ヒト	¹³ C 及び ¹⁴ C 標 識検体の混合物 を約 50 mg/ヒト 経口投与	血中濃度の半減期 8.9 時間	ヘキスト AG ドイツ (1980 年)
44	代謝試験 (アセト酢酸アミド)	ラット イス ハムスター ウサギ ヒト	単回経口投与及 び反復経口投与	主な尿中代謝物は3-ヒドロ キシブチルアミドであった	ヘキスト AG ドイツ (1981 年)
45	経口反復投与試験 (90 日間)(アセト酢酸 アミド)	ウサギ	♂ ♀ 0.96~2.192 mg/kg 体重 ♀ 0.93~2.763 mg/kg ♂ ♀ (0.1,200~ 30,000ppm 飲水)	無毒性量 ♂ 499 mg/kg 体重/日 ♀ 560 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1981 年)
46	薬物動態試験 (60 日間)(アセスル ファミリウム)	ラット	♂ ♀ 15 mg/kg 体重 標識検体を 単回経口投与	投与1日後に約 94 %が尿中に排泄された	ヘキスト AG ドイツ (1981 年)
47	DNA との結合性の検 討試験 (アセスル ファミリウム)	ラット	♂ 3%混餌7日間 投与後 標識検体 10 mg/kg 体重を 投与	DNA との結合性は認められ なかった	チューリッヒ大学 スイス (1982 年)
48	分布試験(全身オートラ ジオグラフ) (アセスルファミリウ ム)	ラット (妊娠動物 及び非妊 娠動物)	♀ 10 mg/kg 体 重(単回経口)	肝、腎、胃及び胎盤に高濃度 の放射能が認められた	ヘキスト AG ドイツ (1983 年)
49	高用量反復投与薬物 動態試験(アセスル ファミリウム)	ラット	♂ ♀ 10,000ppm 含有飼料を7日間 反復投与後、標 識検体 500 mg/ kg 体重を単回 経口投与	最終投与後の7日間に 97.3 ~98.8%が排泄された	ヘキスト AG ドイツ (1983 年)
50	乳汁移行試験	ラット	♀ 10.6 mg/kg 体 重(単回経口)	投与5時間後に、乳汁中の 濃度が最高(12.9 µg/mL)と なり、以後半減期 5.6 時間で 減少した	ヘキスト AG ドイツ (1983 年)
51	急性経口毒性試験 (アセト酢酸アミド-N-スル ホン酸ナトリウム)	ラット	♂ 5,000 mg/kg 体重 ♀ 1,000、5,000 mg /kg 体重	LD ₅₀ >5,000 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1984 年)
52	急性静脈内毒性試験 (アセト酢酸アミド-N-スル ホン酸ナトリウム)	ラット	♂ ♀ 3,150 mg/kg 体重	LD ₅₀ >3,150 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1984 年)

53	薬理試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	マウス イヌ モルモット ラット	-	特異的な薬理作用は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1984 年)
54	小核試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	マウス	♂ ♀ 5,000 mg/kg 体重	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1985 年)
55	経口反復投与試験 (28 日間)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ラット 肝細胞	♂ ♀ 1,000 mg/kg 体重	無作用量 ♂ ♀ 1,000 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1985 年)
56	不定期 DNA 合成試験 (アセスルファムカリウム)	ラット	100~ 5,000 µg/mL	陰性	リットンバイオテック 社 USA (1982 年)
57	急性毒性試験 (アセト酢酸アミド)	イヌ	♂ ♀ 1,000、5,000 mg/kg 体重	LD50 ♂ ♀ >5,000 mg/kg 体重	ヘキスト AG ドイツ (1979 年)
58	経口反復投与試験 (14 日間)(アセト酢酸アミド)	イヌ	♂ ♀ 0、100~ 2,500 mg/kg 体重	無毒性量は 100 mg/kg 体重/日 以下と推定された	ヘキスト AG ドイツ (1980 年)
59	経口反復投与試験 (2週間)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	イヌ	♂ ♀ 0、250~ 1,045 mg/kg 体重 (0、3,750~ 1,500 ppm 混餌)	1,500 ppm 群では 下痢が認められた	ヘキスト AG ドイツ (1986 年)
60	復帰突然変異試験 (アセスルファムカリウム)	ネズミ チフス菌 大腸菌	4~5,000 µg/プレート	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1986 年)
61	経口反復投与試験 (3ヵ月)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ラット	♂ 0、667 ~4,467 mg/kg 体重 ♀ 0、777 ~5,162 mg/kg 体重 (0、8,000~ 50,000ppm 混餌)	無毒性量 ♂ 1,696 mg/kg 体重/日 ♀ 2,029 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1986 年)
62	急性吸入毒性試験 (アセスルファムカリウムの熱分解物、250°C)	ラット	♂ ♀ 1.01、1.17g	死亡例なし	ヘキスト AG ドイツ (1986 年)
63	抗原性試験 (アセスルファムカリウム)	モルモット	♂ 25 mg × 4 (感作) / 匹 50 mg (惹起) / 匹	抗原性は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1987 年)
64	安全性及び忍容性試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ヒト	♂ 50 mg/ヒト(単回経口)	異常は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
65	不定期 DNA 合成試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ヒト培養細胞	1 ~ 1,000 µg/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
66	遺伝子突然変異試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	チャイニーズハムスター V79 細胞	500~ 2,000 µg/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)

67	皮膚一次刺激性試験 (アセスルファムカリウム)	ウサギ	500 mg (パッチテスト)	刺激性なし	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
68	復帰突然変異試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ネズミチフス菌 大腸菌	4~5,000 μ g/プレート	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
69	眼粘膜一次刺激性試験 (アセスルファムカリウム)	ウサギ	100mg	軽度の刺激性を有する	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
70	急性魚毒性試験(アセスルファムカリウム)	ゼブラフィッシュ	0、1,000~10,000 mg/L	48、96 時間 LC50 2,500 mg/L	ヘキスト AG ドイツ (1988 年)
71	染色体異常試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	チャイニーズハムスター V79 細胞	200~2,000 μ g/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
72	経口反復投与試験 (30 日間)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	サル	♂ ♀ 1,000 mg/kg 体重	下痢が観察されたこと以外には、毒性作用は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
73	薬物動態試験(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ラット	♂ ♀ 10 mg/kg 体重(単回経口及び単回静脈内)	経口投与による血中濃度半減期は1及び5時間	ヘキスト AG ドイツ (1987 年)
74	染色体異常試験 (アセト酢酸アミド)	チャイニーズハムスター V79 細胞	101~1,011 μ g/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
75	不定期 DNA 合成試験 (アセト酢酸アミド)	ヒト培養細胞	1~1,000 μ g/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
76	遺伝子突然変異試験 (アセト酢酸アミド)	チャイニーズハムスター V79 細胞	100~1,011 μ g/mL	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
77	経口反復投与試験 (13 週間)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	サル	♂ ♀ 0、100~1,000 mg/kg 体重	無毒性量 ♂ ♀ 100 mg/kg 体重/日	CIT フランス (1989 年)
78	催奇形性試験 (アセト酢酸アミド)	ウサギ	♀ 0、100~1,000 mg/kg 体重	いずれの投与群にも催奇形性は認められなかった	RCC スイス (1989 年)
79	小核試験 (アセト酢酸アミド)	マウス	♂ ♀ 500~5,000 mg/kg 体重	陰性	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
80	薬物動態・代謝試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ヒト	♂ 50 mg (単回経口)	代謝物は認められなかった	ヘキスト AG ドイツ (1989 年)
81	生殖毒性試験(予備試験)(アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ラット	♂ ♀ 0、10,000、30,000 PPM 混餌	いずれの投与群も生殖毒性なし。無毒性量は 10,000 PPM	HAZLETON Laboratories ドイツ (1990 年)
82	2世代生殖試験 (アセト酢酸アミド-N-スルホン酸ナトリウム)	ラット	♂ ♀ 0、2,000~20,000PPM 混餌	いずれの投与群も生殖毒性は認められなかった	HAZLETON Laboratories ドイツ (1990 年)

83	経口反復投与試験 (14 日間)(アセト酢酸 アミド)	イヌ	♂ ♀ 0、4～100 mg/kg 体重	無毒性量 ♂ ♀ 20 mg/kg 体重/日	ヘキスト AG ドイツ (1990 年)
84	甲状腺酸化還元酵素 の阻害	試験管内	0.0 μ M、0.5 μ M、1.6 μ M、5.0 μ M、16.0 μ M、 50.0 μ M、	甲状腺酸化還元酵素の阻害 が認められた	ヘキスト AG ドイツ (1992 年)
85	ラットを用いた 14 日間 嗜好性試験成績	ラット	0 ppm、90 ppm (陽性対照物 質)、100 ppm、 300 ppm、1,000 ppm、3,000 ppm、 10,000 ppm	3,000pp、10,000ppm 群に軽度 の甲状腺肥大	バートル アメリカ合衆国 (1992 年)
86	混合資料中における 安定性	試験管内	400 ppm、2,000 ppm、10,000 ppm、50,000 ppm	分解は温度、期間及び混合 飼料中の濃度と関連	ヘキスト AG ドイツ (1996 年)
87	インシュリンの分泌と 血糖値に与える高甘味 度甘味料の影響	ヒト	165 mg ACK/ 330mL 水	インシュリンと 血糖値は水と 等しかった	エアネールング スズムショウ (1993 年) Vol.4

品目概要 ③

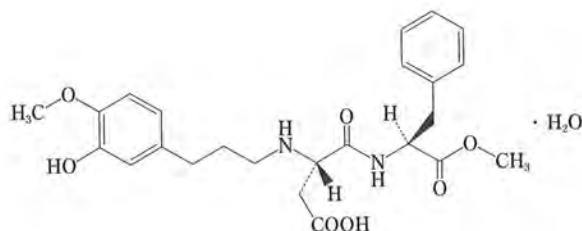
名 称: アドバンテーム Advantame

化学名: Methyl *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate monohydrate [714229-20-6]

分子式: $C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$

分子量: 476.52

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、アドバンテーム ($C_{24}H_{30}N_2O_7 = 458.50$) 97.0～102.0%を含む。

性 状: 本品は、白～帯黄白色の粉末である。

用 途: 甘味料

使用基準: (食品衛生法に基づく使用基準は設定されていない)

指定経緯: 2014 年 6 月 18 日
食品添加物に指定された

リスク評価機関での検討結果:

(1) 豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standard Australia New Zealand: FSANZ)

- ・ FANZAS は 2011 年、アドバンテームについて、ウサギ生殖発生毒性の試験成績に基づき NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と評価し、安全係数 100 で除して ADI を 5 mg/kg 体重/日と特定し、オーストラリア国内における推定摂取量の 90 パーセンタイル値がこの ADI の 3%以下と低いことから、本品目の使用は問題ないと結論した。

(2) JECFA

- ・ JECFA 第 77 回会合 (2013) において安全性評価が行われ、前出のウサギ試験の成績をもとに、アドバンテームの ADI が 0～5 mg/kg 体重/日と設定された。また JECFA は、アドバンテームの通常の使用に由来するフェニルアラニンの生成はフェニルケトン尿症との関連で有意ではないので、この ADI はフェニルケトン尿症患者にも適用されることとした。

安全性に係る知見の概要:

添加物評価書「アドバンテーム」(2013 年 7 月食品安全委員会)より、安全性に係る主な知見は以下のとおり。

(1)体内動態

- ・ アドバンテームは、主に ANS9801-acid¹の状態 で体内に吸収されるが、一部は未変化体の状態で吸収され、血漿中で ANS9801-acid に変換されると考えられた。
- ・ 健康成人(男性 6 例)に ¹⁴C-アドバンテームを単回経口摂取(0.25 mg/kg 体重)させる試験及び健康成人(各群男性 8 例)に非標識アドバンテームを単回経口摂取(0.10、0.25 及び 0.50 mg/kg 体重)させる試験が実施されている。¹⁴C-アドバンテームを用いた試験の結果、総血漿中放射能濃度は投与 1.25 時間後に最大となり、C_{max} は 30.1±3.2 ng equivalents/g であったとされている。ANS9801-acid の 血漿中濃度は、投与 1.75 時間後に最大となり C_{max} は、22.7±5.1 ng/mL であったとされている。総血漿中放射能及び ANS9801-acid の T_{1/2}は、それぞれ 3.9 時間及び 5.7 時間であったとされている。血漿中放射能の大部分は、ANS9801-acid で占められていた。総血漿中放射能の大部分は ANS9801-acid で占められていたとされている。総血漿中放射能の AUC に対する ANS9801-acid の AUC の割合は 82.1~89.2%であった。非標識アドバンテームを用いた試験の結果、アドバンテームは、0.25、0.50 mg/kg 体重を投与した場合に一時的に検出されたのみであり、0.1 mg/kg 体重の用量ではすべての時点において定量下限未満であった。ANS9801-acid の C_{max} 及び AUC については、投与量にほぼ比例した増加が認められた。
- ・ Wistar ラット(各時点群雌雄各 1 匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物)に ¹⁴C で標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回投与し、全身オートラジオグラフィーを用いて分布の検討を行う試験が実施された。試験の結果、組織分布及び消失パターンについて、性差及び妊娠又は非妊娠による差は認められず、放射能の胎盤又は胎児への移行は認められなかった。放射能レベルについて、投与後短時間で最大となり以降急速な減少が認められた。投与 0.25~2 時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱の放射能レベルが高く、その他の組織では低レベルであり、投与 6 及び 12 時間後では放射能は排泄器官に限定して認められたとされている。特定の組織への放射能の蓄積は認められなかった。
- ・ アドバンテームは主として脱エステル化により、メタノールと ANS9801-acid に代謝され、また ANS9801-acid はその一部がペプチドの加水分解又は C-N 結合の切断により HF-1²又は HU-1³に代謝されると推定されたとしている。またイヌでは血漿中において代謝物として ANS9801-acid の硫酸抱合体が存在することも確認されたとしている。
- ・ 健康成人(男性)における投与後 168 時間までの尿中排泄率は総放射能として、6.22±3.11%、ふん

¹ ANS9801-acid ; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalanine
アドバンテームの主要分解物

² HF-1; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-aspartate

³ HU-1; 3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-propylamine

中排泄率は $89.48 \pm 2.03\%$ であったとされている。投与後 120 時間までにすべての被験者において投与したほぼ全量が排泄された。

- ・ アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、アドバンテームを摂取した場合、ANS9801-acid が主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、体内においてフェニルアラニンが脱離する率は非常に低く、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。

(2) 毒性

ア 急性毒性

- ・ ラットにアドバンテーム (5,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験において、試験期間中に死亡は認められず、重篤な一般状態の変化も観察されなかった。アドバンテームの LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重を超えている。

イ 反復投与毒性

- ・ Wistar ラット (6 週齢、雌雄各群 20 又は 25 匹) にアドバンテーム (0, 1,500, 5,000, 15,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 118, 415, 1,231 及び 4,227 mg/kg 体重/日、雌 0, 146, 481, 1,487 及び 5,109 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、その後、回復群 (0, 15,000 及び 50,000ppm 投与群の各群 5 匹) において 4 週間の回復性試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。血液学的検査、眼科学的検査、神経毒性評価、血液生化学的検査、尿検査、免疫毒性評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。
- ・ ビーグル犬 (23~26 週齢、各群雌雄各 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0, 5,000, 15,000 及び 50,000 ppm: 平均投与量 雄 0, 205, 667 及び 2,230 mg/kg 体重/日、雌 0, 229, 703 及び 2416 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、回復群 (0 及び 50,000ppm 投与群の各群 2 匹) について、4 週間の回復性試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連し死亡は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、剖検、摂餌量、眼科学的検査、心電図測定及び血液生化学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。
- ・ ビーグル犬 (22~26 週齢、雌雄各群 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 83, 421 及び 2,058 mg/kg 体重/日、雌 0, 82, 406 及び 2139 mg/kg 体重/日) を 2 週間混餌投与し、回復群 (0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹) について、6 週間の回復性試験が実施されている。その結果、死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量、心拍数、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

ウ 発がん性

- ・ ICR マウス (6 週齢、雌雄各群 64 匹) にアドバンテーム (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 223, 1,057 及び 5,693 mg/kg 体重/日、雌 0, 272, 481, 1,343 及び 7,351 mg/kg 体重/日) を 104 週間混餌投与する発がん性試験を実施している。その結果、アドバンテームの発がん性は認められなかった。
- ・ 母動物の交配 4 週間前からアドバンテームにばく露 (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm) させた 4 週

齢の Wistar ラット(雌雄各群 20 又は 30 匹)にアドバンテーム(0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0、117、592 及び 3,199 mg/kg 体重/日、雌 0、146、740 及び 4,009 mg/kg 体重/日)を 52 週間混餌投与し、0、10,000、50,000 ppm 投与群の各群 10 匹について、6 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、アドバンテームの発がん性は認められなかったとしている。

エ 生殖発生毒性

- ・ SD ラット(6 週齢、F0:雌雄各群 30 匹)にアドバンテーム(0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm、雄 0、164、833 及び 4,410 mg/kg 体重/日、雌 0、204、1,036 及び 5,439 mg/kg 体重/日)を交配前 10 週間混餌投与し、得られた児動物(F1:雌雄各群 25 匹)にも F0 と同様の投与(雄で 0、184、907 及び 4,776 mg/kg 体重/日、雌で 0、229、1,140 及び 5,920 mg/kg 体重/日)を交配前 10 週間行い、動物(F2)を得る二世世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物(F0 及び F1)の死亡、一般状態、体重、摂餌量、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検所見、器官重量、精子検査及び病理組織学的検査の結果、被験物質の投与による影響は認められなかった。児動物(F1 及び F2)において、出生児数、生存率、性比、身体的・機能的発育、剖検所見、器官重量に被験物質の投与に関連する変化は認められなかった。
- ・ SD ラット(10~11 週齢、雌各群 22 匹)にアドバンテーム(0、5,000、15,000 及び 50,000 ppm: 0、465、1,418 及び 4,828 mg/kg 体重/日)を妊娠 0~20 日まで混餌投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行う試験が実施されている。死亡、一般状態の変化は認められなかったが、体重について、50,000 ppm 投与群で増加抑制が認められ、摂餌量について、50,000 ppm 投与群で投与初期の減少、妊娠 3 日以降の増加が認められたとされている。妊娠子宮重量、器官重量、剖検、着床数、吸収胚数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について、被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。
- ・ ニュージーランド白色ウサギ(19~25 週齢、雌各群 24 匹)にアドバンテーム(0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日)を妊娠 6~28 日まで強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開を行う試験が実施されている。その結果、2,000 mg/kg 体重/日投与群で、後期吸収胚数の軽微な増加が認められた。着床数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

オ 遺伝毒性

- ・ アドバンテームについて、細菌(TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに WP2 $uvrA$ /pKM 101)を用いた復帰突然変異試験は陰性、マウスを用いた小核試験は陰性、培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK 試験は陰性であった。
- ・ アドバンテーム分解物について、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid 及び微量代謝物である HU-1 の遺伝毒性について、血漿中に検出されること並びにアドバンテームの未変化体が排泄物中にほとんど認められないことから、アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる。その他の分解物について、細菌(A98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに WP2 $uvrA$)を用いた復帰突然変異試験、培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK

試験が実施されており、 β -ANS9801⁴、 β -ANS9801-acid⁵、HF-1 及び HU-1 については陰性であった。ANS9801-imide⁶について培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性であったが、げっ歯類を用いた小核試験の結果は陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断された。

カ ヒト知見

- ・ 健康成人(各群男性 8 例)にアドバンテーム(0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日)を単回摂取させる試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
- ・ 健康成人(各群男女各 6 例)にプラセボ又はアドバンテーム 10 mg 含有カプセルを 1 日 3 回(30 mg/日、0.375~0.5 mg/kg 体重/日)4 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、投与群の 2 例で軽度な掻痒が認められ、このうち 1 例について被験物質の投与との関連が否定できないと判断された。その他被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
- ・ インスリン非依存性糖尿病患者(各群男女各 18 例)にプラセボ又はアドバンテーム 10 mg 含有カプセルを 1 日 3 回(30 mg/日、0.375~0.5 mg/kg 体重/日)12 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、14 例の患者で合計 19 の有害事象が観察され、このうち 1 例に認められた消化不良、鼓脹症、吐き気について被験物質の投与との関連が否定できないと判断されたが、投与終了時点までに回復した。その他投与に関連した変化は認められなかった。

摂取量推計:

- ・ 厚生労働省では、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。アドバンテーム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 5 mg/日/kg 体重)＞

- ・ 2019 年度 混合群一日推定摂取量 0 mg/人/日、対 ADI 比 0%

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)
- ・ 添加物評価書「アドバンテーム」(2013 年 7 月食品安全委員会)
- ・ Evaluation of certain food additives and contaminants
(WHO Technical Report Series 983, 2013)
- ・ 「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)

⁴ β -ANS9801; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- β -aspartyl-L-phenylalanine methylester

⁵ β -ANS9801-acid; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- β -aspartyl-L-phenylalanine

⁶ ANS9801-imide; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-aspartimide-L-phenylalanine methylester

品目概要 ④

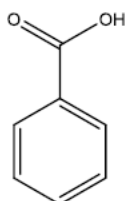
名 称：安息香酸 benzoic acid

化学名：Benzenecarboxylic acid [65-85-0]

分子式：C₇H₆O₂

分子量：122.12

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、安息香酸(C₇H₆O₂)99.5%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、白色の小葉状又は針状の結晶であり、無臭か又はわずかにベンズアルデヒド臭がある。昇華しやすく、水蒸気蒸留も可能である。脂肪油にも溶けやすく、石油のベンジンにわずかに溶ける。水には溶けにくいが加温すれば溶け、エタノールその他の有機溶剤には溶けやすい。

物理化学的特性：

溶解度： 0.36 g/100mL(水 25℃)、56.5 g/100mL(エタノール 25℃)、44.0 g/100mL(アセトン 25℃)

融点 121～123℃

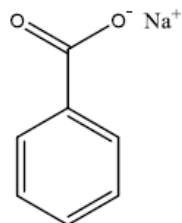
名 称：安息香酸ナトリウム sodium benzoate

化学名：Sodium Benzoate [532-32-1]

分子式：C₇H₅NaO₂

分子量：144.10

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、安息香酸ナトリウム(C₇H₅NaO₂)99.0%以上を含む。

性 状：本品は、白色の結晶性の粉末又は粒であり、においが無い。空气中で安定である。

物理化学的特性:

溶解度: 本品 1g は水 1.8 mL、エタノール 75 mL に溶ける。

pH: 本品の水溶液は、リトマス紙で弱アルカリ性を示す (pH 約 8)。

用 途: 保存料

使用基準:(安息香酸)

安息香酸は、キャビア、マーガリン、清涼飲料水、シロップ及びしょう油以外の食品に使用してはならない。

安息香酸の使用量は、安息香酸として、キャビアにあつてはその1kg につき 2.5g以下、マーガリンにあつてはその1kg につき 1.0g (ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム又はこれらのいずれかを含む製剤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、清涼飲料水、シロップ及びしょう油にあつてはその1kg につき 0.60g以下でなければならない。

(安息香酸ナトリウム)

安息香酸ナトリウムは、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。)、キャビア、しょう油、シロップ、清涼飲料水並びにマーガリン以外の食品に使用してはならない。

安息香酸ナトリウムの使用量は、安息香酸として、キャビアにあつてはその1kg につき 2.5g 以下、菓子の製造に用いる果実ペースト及び果汁並びにマーガリンにあつてはその1kg につき 1.0g (マーガリンにあつては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム又はソルビン酸カルシ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、しょう油、シロップ及び清涼飲料水にあつてはその1kg につき 0.60g以下でなければならない。

指定経緯: 1948 年 7 月 15 日

安息香酸、安息香酸ソーダが食品添加物に指定された(食品衛生法施行規則)

1959 年 12 月 28 日

安息香酸ソーダの名称が安息香酸ナトリウムに変更された(食品衛生法施行規則)

リスク評価機関での検討結果:

(1)EFSA

- EFSA は、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香酸カリウム、及び安息香酸カルシウムについての再評価結果を 2013 年に公表し、これらのグループ ADI を(安息香酸として)5 mg/kg 体重/日とした。また、安息香酸及び同塩により風味付けされた飲料を日常的に摂取する幼児及び小児の特定銘柄志向シナリオにおいてグループ ADI を超過すると結論づけた。(EFSA 再評価レポート 2016)

(2)JECFA

- JECFA では、安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール及び安息香酸ベンジルのグループ ADI(安息香酸として)0~5mg/kg 体重/日と 1996 年に評価した。(JECFA 1996)
- JECFA は 2021 年に、ADI 設定の際に使用する不確実性係数を精緻化するため Zu *et al.*の報告に基づき、薬物動態の種間変動について既定の係数 4 に代わり係数 2 を適用した。ラットの新たな一世代生殖毒性試験(後述)で確認された NOAEL1,000 mg/kg 体重/day に対して、総合不確実性係数 50(種間薬物動態変動 2 × 種間薬力学変動 2.5 × 個体間変動 10)を適用し、JECFA はグループ ADI を 0~20mg/kg 体重と設定するとともに、以前のグループ ADI である 0-5 mg/kg 体重を撤回した。改定されたグループ ADI も、安息香酸、安息香酸塩(カルシウム、カリウム、ナトリウム)、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル(安息香酸当量として表示)に適用されるとした。(JECFA 2022, Zu *et al.* 2017)
- また、JECFA は、香料として使用する場合、現在の摂取量において安全性の懸念はないとしている。(JECFA 2002)

安全性に係る知見の概要:

(1)体内動態

- 安息香酸の消化管からの吸収は速やかで、その代謝物は尿中に排泄され、体内に蓄積する傾向は見られない。(公定書解説書, Lang H *et al.* 1969)
- ヒト、ラット、ウサギでは主として肝でグリシン抱合を受け、馬尿酸として尿中に排泄され、またイヌでは主としてベンゾイルグルクロニドの形で尿中に排泄される。ヒトに安息香酸を少量投与したときは主として馬尿酸として排泄されるが、多量の安息香酸を摂取するとベンゾイルグルクロニドの排泄が増加する。安息香酸から馬尿酸への代謝過程は、投与量が多くなると飽和され、これが排泄の律速段階となっている。(公定書解説書, Levy G *et al.* 1979)
- 微量代謝物として、2-,3-,及び 4-ヒドロキシ安息香酸がラット及びモルモットの加水分解した尿に見出されている。(公定書解説書 Acheson *et al.* 1962)
- 正常人の尿中馬尿酸排泄量は 1 日当たり 1~2.5 g で、これは安息香酸の 0.7~1.7 g に相当し、また、安息香酸摂取後の馬尿酸最大排泄は、1 分間 17 mg(1 日で 24 g)に達することが報告されている。(公定書解説書, Scachter D 1957)
- 入手可能な動物及びヒトの ADME データから、安息香酸、ならびにそのナトリウム塩及びカリウム塩が、経口投与後、主として消化管の近位部分で急速に吸収され、安息香酸はグリシン抱合を

受けて馬尿酸を形成し、馬尿酸は尿中に排泄されるとしている。(EFSA 再評価レポート 2016)

- ・ Zu *et al.*は、IPCS Guidance document for use of data in dose/concentration-response assessment に基づき、ラットとヒトの薬物動態に関するデータから化学物質固有の調整係数(CSAF)として 2 を導出し、種間変動に適用される薬物動態サブファクターを 4 倍から 2 倍に削減することを提案した。これにより、全体の不確実性係数は既定の 100(すなわち $4 \times 2.5 \times 10$)ではなく、50(すなわち $2 \times 2.5 \times 10$) とされた。(JECFA2022, Zu *et al.* 2017)

(2) 毒性

ア 急性毒性

- ・ 安息香酸投与によるマウス急性経口投与試験では、LD₅₀は、1,940 mg/kg 体重又は 2,263 mg/kg 体重であった。ラット急性経口投与試験では、LD₅₀は、3040 mg/kg 体重であった。(公定書解説書, Abe S *et al.* 1984, McCormick GC *et al.* 1974, Wibbertman *et al.* 2000)
- ・ 安息香酸ナトリウム投与によるラット急性経口投与試験では、LD₅₀は、2,100~3,450 mg/kg 体重又は 4070 mg/kg 体重であった。(公定書解説書, Deuel Jr. HL *et al.* 1964, Smyth Jr. HF *et al.* 1948)
- ・ 安息香酸投与によるマウス急性経口投与試験では、LD₅₀は、1200 mg/kg 体重又は 2000 mg/kg 体重であった。(JECFA 2002)
- ・ 安息香酸又は安息香酸ナトリウムのラット、ウサギ、イヌでの LD₅₀は、2,000~2,700 mg/kg 体重の範囲であると JECFA は示した。(EFSA 再評価レポート 2016)
- ・ 安息香酸投与による雌雄マウスへの強制経口投与試験の結果、LD₅₀は、2,250(1,875~2,700) mg/kg 体重であった。また、安息香酸投与によるアルビノラットを用いた急性経口投与試験では、LD₅₀は、雄で 2,742 mg/kg 体重、雌で 2,565 mg/kg 体重であった。(EFSA 再評価レポート 2016, Bio-Research Lab. 1979)

イ 反復投与毒性

- ・ ラットに安息香酸(2250 mg/kg 体重)を 1~5 日間、825 mg/kg 体重を 7~35 日間、混餌投与したところ体重増加減少がみられた。また、ラットに安息香酸(65, 324, 647 mg/kg 体重)を 28 日間混餌投与したところ、324 mg/kg 体重以上で腎相対重量の低下がみられた。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)
- ・ ラットに安息香酸(750 mg/kg 体重)を 18 か月間混餌投与した結果、体重増加量及び摂餌量の減少、死亡率増加がみられた。また、ラットに安息香酸(250, 500 mg/kg 体重)を 2 世代生涯混餌投与した結果、体重・器官重量に影響はなかった。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)
- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 1, 2, 4, 8%(640, 1,320, 2,620, 6,290 mg/kg 体重)の用量で 90 日間混餌投与した結果、4%, 8%で約 60%が死亡、生存例においても肝臓・腎臓の相対重量の変化及び病変がみられた。(公定書解説書, Deuel Jr. HL *et al.* 1954)
- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 1.81, 2.09, 2.40%(1,358, 1,568, 1,800 mg/kg 体重)の用量で 10 日間混餌投与した結果、2.09%(1,568 mg/kg 体重)以上で血清アルブミン増加、2.40%(1,800 mg/kg 体重)で痙攣・過敏反応・死亡、体重増加抑制、肝臓・腎臓の相対重量の増加、肝細胞の肥大・硝子状化が見られた。(公定書解説書, Fujitani T 1993)

- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 0.5, 1, 2, 4, 8% (375, 750, 1,500, 3,000, 6,000 mg/kg 体重) の用量で 42 日間混餌投与した結果、0.5% (375 mg/kg 体重) で過敏反応、4% (3,000 mg/kg 体重) 以上で、死亡、胸腺・脾臓萎縮がみられた。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ マウスに安息香酸ナトリウム 2.08, 2.5, 3.0% (3,000, 3,750, 4,000 mg/kg 体重) の用量で 10 日間混餌投与した結果、3.0% (4,000 mg/kg 体重) で痙攣・過敏反応・死亡、血清コレステロール・リン脂質増加、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、肝細胞の肥大・空胞化・壊死がみられた。著者らは安息香酸ナトリウムの肝毒性を示唆するとしているが、EFSA パネルは、これらの結果は、一般にヒトに関連する有害作用とは考えられていない、例えばペルオキシソーム増殖の増加を示している可能性もあると考えた、としている (EFSA 再評価レポート 2016, Fujitani T 1993)。
- ・ 雄性 Wistar アルビノラットに安息香酸ナトリウム (0, 30, 60 及び 120 mg/kg 体重) を 48 時間ごとに 14 日間経口投与した試験では、全ての安息香酸ナトリウム用量レベル (30, 60 及び 120 mg/kg 体重) でヘモグロビンの有意 ($p < 0.05$) かつ用量依存的な低下が見られた。著者らは、最低用量の 30 mg/kg 体重投与群では有意な影響は観察されなかったものの、60 及び 120 mg/kg 体重投与群で白血球数が減少したことを報告している (データ提供なし)。血漿中のナトリウム、カリウム、塩化物、重炭酸イオン及び総タンパク質レベルも測定された。血漿タンパク質濃度に対する影響は認められなかったが、ナトリウム及びカリウムの血漿レベルは、2 日ごとに 60 及び 120 mg/kg 体重を投与された投与群で試験期間にわたって増加が認められたと報告されている。血漿中の塩化物又は重炭酸イオンのレベルに変化は見られなかった。(EFSA 再評価レポート, Ibekwe SE *et al.* 2007)
- ・ 若齢ラット (28 匹、研究開始時 62~70 g、性別及び系統は特定されていない) に 5%安息香酸ナトリウムを含む飼料 (6,000 mg/kg 体重/日に相当) を 3 週間投与した試験では、19 匹が 2 週間以内に死亡し、残りは 3 週目に死亡した。摂餌量は有意に減少し、ほとんどの動物が重度の下痢を発症した。剖検で見られた変化は、腸管の出血及び鼻の血痂であった。同様の餌を与えられた成体ラット 5 匹は 5 週間以内に死亡し、重度の体重減少が見られた。(EFSA 再評価レポート 2016, Kieckebusch W *et al.* 1960)
- ・ Sherman ラット (雄 5 匹、雌 5 匹) に安息香酸ナトリウム (16~1,090 mg/kg 体重/日) を 30 日間投与した試験では、体重、食欲、又は死亡率に影響はなく、臓器の組織学的変化もなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Smyth HF *et al.* 1948)
- ・ Sherman ラット (雄 3 匹、雌 3 匹) に安息香酸ナトリウム (0, 2, 5%、研究開始時の体重 40~50 g のラットで 0, 2,000 及び 6,000 mg/kg 体重/日相当) を 28 日間混餌投与した試験において、6,000 mg/kg 体重/日投与群の全ての動物は、過度の興奮性、尿失禁、及び痙攣を示した後、最初の 2 週間以内に死亡した。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄性ラットは有意な体重減少を示し、この投与量の雄性及び雌性動物の摂餌量は対照と比較して減少していた。(EFSA 再評価レポート, Fanelli GM *et al.* 1963)
- ・ 雄性ラット (4~5 週齢、体重 45~60 g、4~19 匹/群) に安息香酸ナトリウム (0, 1.5, 2.0, 2.5, 3, 3.25、又は 3.75% 含む餌 (0, 1,800, 2,400, 3,000, 3,600, 3,900、及び 4,500 mg/kg 体重/日に相当)) を 40 日間混餌投与した試験において、飼料中の安息香酸ナトリウムレベルが 3,600 mg/kg 体重/日を超えると生存率が 50% 未満となり、生存した動物は正常に成長できなかった。グリシンを添加すると、毒性効果は抑制された。動物は、協調運動失調、振戦又は痙攣、及び重度の眼炎症状を示した後、

死亡した。若齢雄性ラット(10~15 匹/群)に、安息香酸ナトリウム(0、1.5、2.0、2.5、又は 3%含む制限餌(0、1,800、2,400、3,000、及び 3,600 mg/kg 体重/日に相当、また各動物の一日あたり摂餌量を一定とし 10 日毎に漸増)を投与した試験では、3,600 mg/kg 体重/日群の動物は対照と比較して体重増加の減少を示し、死亡率は安息香酸ナトリウム濃度が同じ非制限餌群よりも高かった。グリシンを添加すると、体重増加の減少は緩和された。(EFSA 再評価レポート 2016, Griffith WH, 1929)

ウ 遺伝毒性

- ・ 安息香酸を用いた遺伝毒性に関する試験結果は以下のとおり。
 - ネズミチフス菌(TA97a, TA102)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性であった。(公定書解説書, Fujita *et al.* 1986)
 - ネズミチフス菌(TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535, TA1537)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性(最高用量 10.0 mg/plate)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1981)
 - ネズミチフス菌(TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び TA1538)を用いた復帰変異試験(最高用量 1000 µg/plate、±S9mix)において、いずれの実験条件下でも、復帰コロニー数の増加は観察されなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, EG&G Mason Research Institute 1979)
 - 培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験は、-S9mix の 48 時間処理で陰性(最高濃度 1.5 mg/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1981)
 - ネズミチフス菌(TA1535/pSK1002)を用いた umu 試験は、±S9mix で陰性(最高用量 1670 µg/mL)であった。(公定書解説書, Nakamura S *et al.* 1987)
 - 姉妹染色分体交換試験は、ヒトリンパ球では-S9mix で陰性(最高用量 2 mM)、CHO で陰性(最高用量 10 mM)であった。(公定書解説書, Jansson T *et al.* 1988, Oikawa A *et al.* 1980)
- ・ 安息香酸ナトリウムを用いた遺伝毒性に関する試験結果は以下のとおり。
 - ネズミチフス菌(TA97, TA102)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性であった。(公定書解説書, Fujita *et al.* 1994)
 - ネズミチフス菌(TA98, TA100, TA1537)を用いた復帰変異試験は、±S9mix で陰性(最高用量 3,000 µg/plate)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1980)
 - ネズミチフス菌と大腸菌を用いた復帰変異試験は陰性(最高用量 10,000 µg/plate)であった。(公定書解説書, Prival MJ *et al.* 1991)
 - 培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験は、-S9mix の 48 時間処理で陽性(最高用量 2,000 µg/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate *et al.* 1980)
 - 培養細胞(DON)を用いた染色体異常試験は、-S9mix で陽性(最高用量 290 µg/mL)であった。(公定書解説書, Ishidate Jr. M *et al.* 1988)
 - ヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験は、-S9mix で陽性(10mM)であった。(公定書解説書, Xing W *et al.* 1990)
 - ラットに単回及び反復経口投与した優性致死試験及び骨髄の染色体異常試験(50、500、5,000 mg/kg 体重)は陰性であった。マウスに単回及び反復経口投与した宿主経路試験は陰性であった。(公定書解説書, OECD SIDS 2001)

- 雄性 CD-1 マウスに安息香酸又は安息香酸ナトリウムを強制経口投与により単回投与(1,000 mg/kg 体重)した試験において、腺胃、結腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄から単離された核が、処理の 3 時間後及び 24 時間後に分析された。分析されたいずれの組織の核においても、DNA の断片化は観察されなかった。剖検及び組織病理学検査により、分析されたどの組織/臓器にも処理に関連した影響はないことが明らかとなった。(EFSA 再評価レポート 2016, Sasaki YF *et al.* 2002)

エ 発がん性

- ・ マウスに安息香酸ナトリウム 2%(5,960~6,200 mg/kg 体重)生涯飲水投与試験の結果、発がん性は認められなかった。(公定書解説書, Toth B 1984)
- ・ ラットに安息香酸ナトリウム 1, 2%(雄 700, 1,400 mg/kg 体重、雌 290, 580 mg/kg 体重)の用量で 18~24 か月混餌投与した結果、発がん性は見られなかった。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ JECFA は 2001 年会合で、それまでのモノグラフで評価された試験と、ベンズアルデヒドをコーン油に含ませ、ラットに 200 又は 400mg/kg 体重/日を 103 週間、マウスに 200 又は 400mg/kg 体重/日(雄)又は 300 又は 600mg/kg 体重/日(雌)を 103 週間強制経口投与した追加試験の内容を検討し、酢酸ベンジル及びベンジルアルコールのいずれも発がん性はないと結論づけた。この実験に関しては、酢酸ベンジルをコーン油に溶解して経口投与したマウス及びラットの試験と同様に、ベンズアルデヒドの投与により、ラットの膵腺房細胞腺腫及びマウスの前胃乳頭腫の発生頻度が増加することが指摘された。しかし、食品添加物としての安全性評価においては、コーン油に溶解して強制経口投与した試験よりも、混餌投与した試験結果の方がより適切であると判断し、ベンジル誘導体、ベンジルアルコール、ベンズアルデヒド、酢酸ベンジル、安息香酸及び安息香酸ナトリウムについて、マウス及びラットを用いた既往の長期試験で発がん性の可能性は示されなかったと結論づけた。(JECFA 2002)

オ 生殖毒性

- ・ ラットに安息香酸(250, 500 mg/kg 体重)を 4 世代混餌投与した結果、受胎能・授乳に影響はなかった。(公定書解説書, Sodemoto Y *et al.* 1980)
- ・ Sprague-Dawley ラットの OECD 拡大 1 世代生殖毒性試験において、F0,F1,F2 世代に安息香酸(500, 750, 1,000 mg/kg 体重)が混餌投与で与えられた。その結果、F0,F1,F2 世代について、生殖能力、発情周期、分娩、産仔の生存率、離乳前後の発達の指標、神経行動、甲状腺ホルモン、臨床病理肉眼による病理所見、臓器重量、組織病理学、精子パラメーターに、治療に関連する悪影響は観察されなかった。免疫表現型と T 細胞依存性抗体反応、臓器重量、病理組織学的検査、神経病理学及び脳形態計測は、検体投与による影響を受けなかった。JECFA は、生殖発生毒性について試験した最高用量である 1,000 mg/kg 体重/day を NOAEL とした。(JECFA 2022, Coder PS *et al.* 2020, Turnbull D *et al.* 2021)
- ・ 妊娠 Wistar ラット(27~30 匹/群)に安息香酸ナトリウムを妊娠 1~20 日目に与えた発生毒性試験(0、1、2、4、又は 8%含む餌(期間中の総摂餌量に基づき 0、700、1,310、1,875、又は 965 mg/kg

体重/日に相当))が実施された。著者らは、8%投与群における実際の安息香酸ナトリウム摂取量は、有害作用が見られなかった 2%投与群のそれよりも少なかったことから、4%投与群及び 8%投与群の母動物及び胎児への影響は、これらの群では母動物の摂餌量が減ったため、栄養失調となったことに起因するものと考えた。著者らは、NOAEL は 1,310 mg/kg 体重/日であると結論づけた。(EFSA 再評価レポート 2016, Onodera H *et al.* 1978)

- ・ 妊娠雌性 Wistar ラット(10 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0%、0.1%、0.5%、又は 1%含む餌(0、50、250、又は 500 mg/kg 体重/日に相当))を妊娠期間全体及び授乳期間全体にわたって投与し、さらに仔に離乳後から 45 日齢まで投与した試験において、体重変化、摂餌量、自発運動量、脳内セロトニン、ドーパミン及びノルエピネフリンレベル、脳重量などのパラメーターのいずれにも悪影響は報告されておらず、著者らは、NOAEL は試験された最高用量である 500 mg/kg 体重/日と結論づけた。ただし、この研究は、OECD ガイドライン 414(OECD, 2001)に準拠していない。(EFSA 再評価レポート 2016, Crane SC *et al.* 1985)
- ・ 妊娠ラット(25 匹/群)に安息香酸(メチルセルロースの 0.5%水性懸濁液中 0、30、160、又は 450 mg/kg 体重)を妊娠日齢(GD)7~16 まで強制経口投与した。450 mg/kg 投与群で、ラットの死亡、体重増加、摂餌量の有意な減少、粗毛発生率の増加及び相対肝臓重量の増加が認められた。生殖パラメーターに対する化合物関連の影響は示されなかった。この研究における母体及び発生毒性の NOAEL は、160 mg/kg 体重/日であると考えられた。(EFSA 再評価レポート 2016, EPA 1992)
- ・ 妊娠ゴールデンハムスター(21~22 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0、3、14、65、又は 300 mg/kg 体重/日)を GD(妊娠日数)6~10 の間、1 日 1 回強制経口投与した。低用量群の雌 1 匹が GD(妊娠日数)14 以前に死亡した。GD(妊娠日数)14 に剖検したところ、300 mg/kg 体重/日までの用量では、母体毒性は認められなかった。着床又は母体及び胎児の生存のいずれについても、対照群と比較して発生毒性は認められなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Food and Drug Research Labs, 1972)
- ・ Dutch-belted ウサギ(10~12 匹/群)に安息香酸ナトリウム(0、2.5、12、54、又は 250 mg/kg 体重/日)を GD(妊娠日数)6~18 の間、1 日 1 回強制経口投与した。GD(妊娠日数)29 の剖検時、250 mg/kg 体重/日までの用量で母体毒性に用量関連の影響は観察されなかった。着床又は母体及び胎児の生存のいずれについても、対照群と比較して発生毒性は認められなかった。(EFSA 再評価レポート 2016, Food and Drug Research Labs, 1972)

カ 催奇形性

- ・ ラットに安息香酸(510 mg/kg 体重)を妊娠 9 日目に経口投与した結果、胎児死亡・形態に影響はなかった。(公定書解説書, Kimmel CA *et al.* 1971)
- ・ 妊娠 6~15 日目のマウスに安息香酸ナトリウムを 1.75~175 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。妊娠 6~15 日目のラットに安息香酸ナトリウムを 1.75~175 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。妊娠 6~18 日目のウサギに 2.5~250 mg/kg 体重経口投与したところ、催奇形性は認められなかった。(公定書解説書, Wibbertman *et al.* 2000)

キ ヒト知見

- ・ 二重盲検プラセボ対照試験において、12～60 歳（平均年齢 40.2 ± 16.3 歳）の慢性血管運動性鼻炎患者 226 人（男性 76 人、女性 150 人）が添加剤不使用の食事レジメンを 1 か月続けた後、食品添加物を豊富に含む食事を 2 週間摂取した。安息香酸ナトリウムを摂取した被験者 226 人中 20 人（8.8%）は、鼻炎の客観症状（くしゃみ及び鼻漏）及び自覚症状（鼻閉及び鼻のかゆみ）が誘発された。著者らは、少量の耐性のない物質を反復摂取することによって非アトピー性持続性鼻炎が引き起こされることがあるという観察結果は、慢性血管運動性鼻炎患者の一部が特定の食品添加物に不耐性である可能性を示唆すると結論づけた。著者は、安息香酸ナトリウムは、病因ではなく、むしろ引き金又は悪化因子と見なすことができるとしている。（EFSA 再評価レポート 2016, Pacor ML *et al.* 2004）
- ・ 安息香酸ナトリウムに対する経口不耐性の発生率に関しては、安息香酸ナトリウムを含む食事又は食品の摂取後に急性蕁麻疹/血管性浮腫のエピソードを繰り返し経験した被験者を対象として研究された。研究に登録された被験者 47 人のうち 5 人が、食物アレルギーに対する免疫グロブリン E (IgE) 検査に少なくとも 1 つ陽性反応を示した。プラセボに対しては有害反応を示さず、安息香酸ナトリウム 75 mg 摂取後に反応があった被験者は 1 人だけだった。著者らは、この研究は、安息香酸ナトリウムによって誘発される急性蕁麻疹/血管性浮腫反応のエピソードの割合は非常に低いことを示したと結論づけた。（EFSA 再評価レポート 2016, Nettis E *et al.* 2004）
- ・ 香港で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照研究において、45 mg/人/日の安息香酸ナトリウムが 8～9 歳の学童 130 人の行動に及ぼす影響を試験したところ、安息香酸ナトリウムと中国人の子供の行動との間に有意な関連を認めなかった。（EFSA 再評価レポート 2016, Lok KYW *et al.* 2013）
- ・ ヒトのグルコース恒常性及び代謝プロファイルに対する安息香酸ナトリウムの急性効果に関して、過体重の被験者 14 人を対象とした無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。安息香酸ナトリウム（1%安息香酸塩）の存在下又は非存在下で、経口グルコース負荷（75g グルコース溶液）後に統計的に有意な効果を認めなかった。結果として、5.65 mg/kg（4.7～7.5 mg/kg）の安息香酸塩では、ヒトのグルコース恒常性及び代謝プロファイルに対して内分泌効果はないことが示された。（EFSA 再評価レポート 2016, Lennerz B *et al.* 2015）

摂取量推計：

- ・ 厚生労働省では保存料、甘味料などの食品添加物のカテゴリーごとに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。安息香酸、安息香酸ナトリウムを含む保存料についてはほぼ隔年で調査されており、最近 10 年については以下の結果が公表されている。以下の数値は、安息香酸及び安息香酸ナトリウムを対象としている。

<小児 1 人あたりの推定摂取量と対 ADI 比>

- ・ 2014 年度 混合群一日推定摂取量 1.11mg/人/日、対 ADI 比 1.35%
- ・ 2018 年度 混合群一日推定摂取量 0.87mg/人/日、対 ADI 比 1.06%

＜成人 1 人あたりの推定摂取量と対 ADI 比＞

- ・ 2016 年度 混合群一日推定摂取量 1.194mg/人/日、対 ADI 比 0.41%
 - ・ 2020 年度 混合群一日推定摂取量 1.326mg/人/日、対 ADI 比 0.45%
- ・ 2018 年度には、コーデックス食品添加物部会における清涼飲料水への安息香酸の最大使用濃度の引下げをうけて、上記調査とは別に安息香酸及び安息香酸ナトリウムの摂取量調査が実施された。同調査では、安息香酸及び安息香酸ナトリウムの推定一日摂取量の平均値は、全年齢層 1.4mg/人/日、小児（1～6歳）1.5 mg/人/日、学童（7～14 歳）2.8 mg/人/日、青年（15～19 歳）3.3 mg/人/日、成人（20 歳以上）1.0 mg/人/日であり、学童、青年において安息香酸の推定摂取量が高かった。また、対 ADI 比（%）は、平均値で、全年齢層 0.5%、小児 1.8%、学童 1.6%、青年 1.2%、成人 0.4%であり、小児において最も高くなった。

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）
- ・ 第 9 版 食品添加物公定書解説書（廣川書店 2019）
- ・ Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives, EFSA Journal 2016;14(3):4433
- ・ WHO Food Additives Series 48 (2002)
- ・ WHO Food Additives Series 83 (2022)
- ・ Evaluation of certain food additives and contaminants
(WHO Technical Report Series 1037, 2022)
- ・ 「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）

◆安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連論文1 に対する査読有識者コメント

【論文名】 Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial

【著者】 McCann D; Barrett A; Cooper A; Crumpler D; Dalen L; Grimshaw K; Kitchin E; Lok K; Porteous L; Prince E; Sonuga-Barke E; Warner JO; Stevenson J

【掲載誌】 Lancet 370: 1560–1567 (2007)

【Summary(論文より)】

Background We undertook a randomised, double-blinded, placebo-controlled, crossover trial to test whether intake of artificial food colour and additives (AFCA) affected childhood behaviour.

Methods 153 3-year-old and 144 8/9-year-old children were included in the study. The challenge drink contained sodium benzoate and one of two AFCA mixes (A or B) or a placebo mix. The main outcome measure was a global hyperactivity aggregate (GHA), based on aggregated z-scores of observed behaviours and ratings by teachers and parents, plus, for 8/9-year-old children, a computerised test of attention. This clinical trial is registered with Current Controlled Trials (registration number ISRCTN74481308). Analysis was per protocol.

Findings 16 3-year-old children and 14 8/9-year-old children did not complete the study, for reasons unrelated to childhood behaviour. Mix A had a significantly adverse effect compared with placebo in GHA for all 3-year-old children (effect size 0.20 [95% CI 0.01–0.39], $p=0.044$) but not mix B versus placebo. This result persisted when analysis was restricted to 3-year-old children who consumed more than 85% of juice and had no missing data (0.32 [0.05–0.60], $p=0.02$). 8/9-year-old children showed a significantly adverse effect when given mix A (0.12 [0.02–0.23], $p=0.023$) or mix B (0.17 [0.07–0.28], $p=0.001$) when analysis was restricted to those children consuming at least 85% of drinks with no missing data.

Interpretation Artificial colours or a sodium benzoate preservative (or both) in the diet result in increased hyperactivity in 3-year-old and 8/9-year-old children in the general population.

【査読有識者のコメント】

＜論文の要旨＞

上記論文は、食品添加物の混合物（合成着色料と保存料（安息香酸ナトリウム））を含む飲料の摂取が児童の多動性に与える影響について検討したものである。児童（3 歳および 8/9 歳）を対象として、安息香酸ナトリウムを含む 2 種類の食品添加物混合物の作用について、無作為化、二重盲検、プラセボを対照群としたクロスオーバー試験を行った。

＜査読結果＞

安息香酸ナトリウムの食品添加物としての安全性を考えるうえで、本論文の試験デザイン等の適切さについて

安息香酸ナトリウムの食品安全性を考えるうえで、本論文の試験デザインは適切ではないと判断する。理由は以下のとおりである。

本論文は、合成着色料と安息香酸ナトリウムの混合物の児童の多動性に対する影響を検討したものである。安息香酸ナトリウム単独の作用の検討を目的とはしていない。個々の添加物の影響を調べる試験デザインとする必要がある。

さらに、児童の多動性の検討で用いられた global hyperactivity aggregate (GHA) という指標は一般に広く用いられているものでない。本論文は、Lancet に掲載されており、本誌の peer review での評価は受けていることから、一定の信頼はおいて良いと思われるが、Pubmed で GHA を用いた論文を検索したところ、本論文以外にヒットした論文はなかった。したがって、臨床上、この指標がどの程度の信頼性、意義があるかの評価が困難である。

安息香酸ナトリウムの食品添加物としての安全性を考えるうえで、結論の妥当性について

本論文では、試験に用いた 2 種類の食品添加物混合物が 3 歳児と 8/9 歳児の過活動行動に有害作用を及ぼすと結論しているが、安息香酸ナトリウム単独の作用は検討されておらず、また、論文の考察でも安息香酸ナトリウム単独の安全性に関するものはない。さらに、試験に用いられた指標 (GHA) の評価が困難こと、試験結果について、2 種類の混合物や被験者である児童の年齢等における結果に一貫性がないこと、有意差はあるものの変化はそれほど大きくないこと、用量作用関係に関する情報がないことなどの理由から、科学的には結論に一定の妥当性はあると考えられるが、安全性評価の観点からは結論の妥当性があるとは言えない。

本論文をどの程度重視すべきか (評価すべきもの、参考情報として扱うべきもの、取り上げる必要がないもの 等)

本論文は、安息香酸ナトリウムの食品安全性を評価する資料としては取り上げる必要がないと判断する。ただし、ヒトを対象とした研究であり、科学的に適切に行われた試験であるので、安息香酸を含む合成着色料混合物が児童の行動や注意力に微少な影響を与える可能性があることを示唆する情報として、食品添加物の安全性に関する参考情報と取り扱うことは問題ないと判断する。(了)

◆安息香酸及び安息香酸ナトリウム関連論文2 に対する査読有識者コメント

【論文名】 *In vivo* genotoxicity assessment of sunset yellow and sodium benzoate in female rats

【著者】 Ali MY; Hassan GM; Hassan AMS; Mohamed ZA; Ramadan MF

【掲載誌】 Drug Chem Toxicol. 2020 Sep;43(5):504-513.

【Abstract(論文より)】

The use of additives in different food products is growing up. It has attracted the attention towards the relation between the mutagenic potential of human diseases and food additives. Sunset yellow(SY) and sodium benzoate (NaB) are used as colorant and food additives worldwide. In the present study, genotoxic effects of different combinations of SY and NaB were assessed *in vivo* in female rats. Different combinations of SY and NaB were dissolved in water and administered daily to six animals groups for 12 weeks. Group 1 (control) received water, Group 2 received 5 mg/kg body weight (bw) SY plus 10 mg/kg bw NaB, group 3 received 5mg/kg SY plus 100mg/kg NaB, group 4 received 50mg SY plus 100 mg/kg NaB, group 5 received 50 mg/kg SY plus 10 mg/kg NaB, group 6 received 200 mg/kg SY plus 750 mg/kg NaB, and group 7 received 20mg/kg SY plus 75 mg/kg NaB. Genotoxicity investigations (Chromosomal aberration of bone marrow cells, Comet assay and DNA profile of liver cells) were carried out at the end of the experiment. Administration of 200 mg/kg SY plus 750 mg/kg NaB (group 6) induced the highest abnormalities percentage (1.5%) and showed structural abnormalities including end-to-end association, fragmentation, chromatid break, ring chromosome, and centric fusion break of chromosomes. Different combinations of SY and NaB induced an increase in the frequency of tailed nuclei (DNA damage) in liver cells. A concentration-dependent distinct DNA smear pattern was observed in the DNA isolated from liver cells of animals administered SY and NaB. In addition, administration of SY plus NaB resulted in an abnormal distribution of serum proteins. The results showed that the SY plus NaB could have genotoxic potential. With the increase applications of food additives, this study reported important data about screening the potential impacts.

【査読有識者のコメント】

<要約>

著者らは、サンセットイエロー (SY) と安息香酸ナトリウム (NaB) 混合水溶液の遺伝毒性を調べるため、雌ラットに混合液を経口投与し、12 週目に骨髓の染色体異常と肝臓の DNA 損傷を調べた。DNA 損傷はコメット試験で調べた。ラットは各群 6 匹、第 1 群は水のみを投与、第 2 群は SY 5mg/kg + NaB 10 mg/kg、第 3 群は SY 5mg/kg + NaB 100 mg/kg、第 4 群は SY 50mg/kg + NaB 100 mg/kg、第 5 群は SY 50mg/kg + NaB 10 mg/kg、第 6 群は SY 200mg/kg + NaB 750 mg/kg、第 7 群は SY 20mg/kg + NaB 75 mg/kg であった。染色体異常の頻度は、第 6 群で最も高く 1.5% であった。コメット試験の結果、第 2 群と第 4 群で、tail length の有意な増加を認めた。このほか肝臓 DNA の断片化や、電気泳動の際の血清たんぱく質の異常な泳動が認められた。以上の結果から、著者らは SY と NaB の混合液には、遺伝毒性の可能性がある結論している。

<査読結果>

SY と NaB を混合した溶液の遺伝毒性（骨髄の染色体異常、肝臓のコメット試験）を試験しており、個別の試験は実施していないため、SY についても、NaB についても、評価の対象とはならない。また陽性対象を設定していないため、今回の結果を評価することができない。用量設定の根拠（予備実験の結果）も報告されていない。OECD テストガイドライン(TG475)では、骨髄での染色体異常試験の場合、一群5匹を観察するとしているが、今回の試験では、各投与群5匹のうち2匹のみが染色体異常試験に用いられており、この点でも評価の対象からはずれる。コメット試験でもガイドライン(TG489)では、一群5匹を観察するとしているが、今回の試験では何匹がコメット試験に使われたか不明(各群3匹?)である。スライドのコード化（観察の際のバイアスを防ぐ）が行われたかの記載、骨髄や肝臓に対する毒性の有無、程度にも記載がなく、遺伝毒性の報告としては不十分なものとする。

結論として、安息香酸ナトリウムの食品添加物としての安全性を考える上で、取り上げる必要がないものとする。(了)