

(案)

添加物評価書

# サッカリンカルシウム

2007年9月

食品安全委員会 添加物専門調査会

## 目次

審議の経緯.....	1
食品安全委員会委員名簿.....	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	1
サッカリンカルシウムを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について.....	2
・ 要約.....	2
1 . はじめに .....	3
2 . 背景等 .....	3
3 . 添加物指定の概要.....	3
4 . 名称等 .....	4
5 . 安全性 .....	4
( 1 ) 体内動態 ( 吸収、分布、代謝、排泄 ) .....	4
吸収及び排泄 .....	4
排泄 .....	5
分布 .....	6
胎盤の通過.....	6
生体内変換 .....	6
個別の代謝例 .....	7
( 2 ) 毒性 .....	8
急性毒性.....	8
反復投与毒性及び発がん性 .....	8
生殖発生毒性.....	14
遺伝毒性.....	15
一般薬理.....	20
ヒトにおける知見.....	20
6 . 国際機関等における評価 .....	21
( 1 ) わが国における評価 .....	21
( 2 ) JECFA における評価.....	22
( 3 ) 米国における評価 .....	24
( 4 ) 欧州食品科学委員会 ( SCF ) における評価.....	25
( 5 ) IARC における評価.....	26
7 . 一日摂取量の推計等 .....	26
<b>表</b> 安全性試験結果一覧.....	28
【引用文献】.....	36

1 審議の経緯

2  
3 平成18年5月22日 厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価  
4 について要請、関係書類の接受  
5 平成18年5月25日 第144回食品安全委員会(要請事項説明)  
6 平成19年8月27日 第47回添加物専門調査会  
7 平成19年9月28日 第48回添加物専門調査会

8  
9 食品安全委員会委員

10  
平成18年6月30日まで  
寺田 雅昭(委員長)  
寺尾 允男(委員長代理)  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪  
平成18年12月20日まで  
寺田 雅昭(委員長)  
見上 彪(委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

平成18年12月21日から  
見上 彪(委員長)  
小泉 直子(委員長代理)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

平成19年2月1日から  
平成19年4月1日から

11  
12  
13 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

14  
15 福島 昭治(座長)  
16 山添 康(座長代理)  
17 石塚 真由美  
18 井上 和秀  
19 今井田 克己  
20 江馬 眞  
21 大野 泰雄  
22 久保田 紀久枝  
23 中島 恵美  
24 西川 秋佳  
25 林 眞  
26 三森 国敏  
27 吉池 信男

28 参考人

29 梅村 隆志

1  
2  
3                    サッカリンカルシウムを添加物として  
4                    定めることに係る食品健康影響評価について  
5  
6

7                    【 要 約 】  
8

9                    甘味料に使用される添加物「サッカリンカルシウム」(CAS 番号：6485-34-3) に  
10                    ついて、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

11                    評価に供した試験成績は、サッカリンカルシウム及び他のサッカリン塩類等を被  
12                    験物質としたものも含め、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、遺伝毒性等  
13                    ある。  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38

## 1 はじめに

2 サッカリン及びその塩類（ナトリウム塩、カルシウム塩等）は食卓用甘味料、清  
3 涼飲料水等多くの食品、糖尿病患者向け食品等に、ノン-カロリー（non-caloric）  
4 甘味料として広く欧米諸国などで使用されている。サッカリンはショ糖の300倍<sup>9)</sup>  
5 ~500倍<sup>36), 63), 64)</sup>、サッカリンナトリウムはショ糖の200~700倍の甘味を有すると  
6 という報告がある<sup>36)</sup>。米国において、サッカリンカルシウムは、サッカリン、同ナト  
7 リウム塩、同アンモニウム塩とともに甘味料として、卓上用甘味料、清涼飲料水等  
8 の用途毎に定められた使用基準の範囲内で使用が認められている<sup>7)</sup>。

9 また、欧州連合（EU）では、サッカリンカルシウムは、サッカリン、同カリウム  
10 塩、同ナトリウム塩とともに甘味料として、非アルコール飲料、デザート類、菓子  
11 類等の使用対象食品毎に定められた使用基準の範囲内で使用が認められている（E  
12 954）<sup>92)</sup>。

13 わが国においては、昭和23年にサッカリンナトリウムが、昭和36年にはサッカ  
14 リンが食品添加物として指定され、甘味料として使用されている<sup>36)</sup>。

15

## 16 2 背景等

17 厚生労働省では、平成14年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事  
18 項に従い、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）で国際的に安全性評  
19 価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、米国及びEU諸国等  
20 で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物につ  
21 ては、企業等からの要請を待つことなく、指定に向けた検討を開始する方針を示し  
22 ている。

23 この方針に従い、サッカリンカルシウムについて評価資料がまとまったことから、  
24 食品添加物指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全  
25 委員会に食品健康影響評価が依頼されたものである。（平成18年5月22日、関係書類  
26 を接受）

27

## 28 3 添加物指定の概要

29 厚生労働省は、「こうじ漬、酢漬及びたくあん漬の漬物」、「粉末清涼飲料」、「か  
30 す漬、みそ漬及びしょう油漬の漬物並びに魚介加工品（魚肉ねり製品、つくだ煮、  
31 漬物及び缶詰又は瓶詰食品を除く。）」、「海藻加工品、しょう油、つくだ煮及び煮豆」、  
32 「魚肉ねり製品、シロップ、酢、清涼飲料水、ソース、乳飲料、乳酸菌飲料及び氷  
33 菓」、「アイスクリーム類、あん類、ジャム、漬物（かす漬、こうじ漬、しょう油漬、  
34 酢漬、たくあん漬又はみそ漬を除く。）」、「はっ酵乳（乳酸菌飲料の原料に供するは  
35 っ酵乳を除く。）」、「フラワーペースト類及びみそ」、「菓子」、「魚介加工品の缶詰又  
36 は瓶詰」等への使用に関する基準を定め、JECFA等を参考に規格を定めた上で新  
37 たに添加物として指定しようとするものである。

38

#### 4 名称等<sup>3), 8), 65)</sup>

名称： サッカリンカルシウム 構造式：

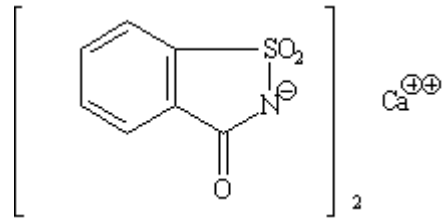
英名： Calcium Saccharin

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

分子量： 467.48

CAS 番号： 6485-34-3 (無水物)

性状等： 白色の粉末若しくは結晶性粉末である。無臭若しくは弱い芳香がある。  
水によく溶ける。エタノールに溶ける。



なお、サッカリン、サッカリンカルシウム及びサッカリンナトリウムの水への溶解度は、順に 2 g/L、370 g/L、1 kg/L (いずれも 20 )とされている<sup>43)</sup>。

本評価書に掲載しているサッカリン、サッカリンナトリウム、サッカリンカリウムについては、JECFA において ADI を 0-5 mg/kg 体重/日と評価している。そのうちサッカリン及びサッカリンナトリウムは、わが国でも食品添加物として使用が認められている化学物質である。

#### 5 安全性

##### (1) 体内動態 (吸収、分布、代謝、排泄)

サッカリンカルシウムの体内動態に関するデータは見当たらなかった。しかしながら、弱酸と強塩基との塩であるサッカリンカルシウムは、サッカリンナトリウムと同様、強酸である胃液と反応して容易にサッカリンを生成すると予測されることから、サッカリン及びサッカリンナトリウムと同様に扱うことが可能と考えられる。

##### 吸収及び排泄

サッカリンの pKa は 2.2 であるから、ヒト胃液 (pH 1.0~2.5<sup>進1)</sup>) 中では主として非イオン状態で存在し、容易に吸収される。なお、ヒト以外の動物種においては、胃液の pH が高い動物種 (ラット、pH 4.2) よりも低い pH の動物種 (モルモット、pH 1.4; ウサギ、pH 1.9) の胃からより完全に吸収されることになる<sup>18)</sup>。

pH の高い腸では、サッカリンの吸収は遅く不完全であるが、吸収されたサッカリンはすみやかに尿中に排泄される。ラット及びヒトにサッカリンを静脈内投与すると、急速に尿中に排泄された。一方、単回経口投与すると、血漿中濃度はすみやかにピークに達し、半減期は延長した。よって、経口投与後の半減期の延長は、小腸での遅くかつ不完全な吸収によるものと考えられた<sup>18)</sup>。

ラットに静脈内投与したサッカリンの糞便中への排泄量は極微量であることから、経口投与後の糞便中の排泄量は、未吸収サッカリンの指標として使用される。

1 経口投与した場合、その 3-39%が糞便中に排泄される。このことは、ラットにお  
2 いて胃腸からの吸収は不完全であり変動しやすいことも示している。なお、多く  
3 の場合、サッカリンの高い糞便中濃度は高い投与量と関係していた。ヒトにおい  
4 ては、一人あたり 2 g の用量で経口投与したところ、1-8%が糞便中に排泄され  
5 たとの報告がある<sup>18)</sup>。

6 吸収されたサッカリンは尿中に排泄され、また、後述のとおり生体内変化を受  
7 けないことから、尿中の排泄量は吸収されたサッカリンの指標として使用される  
8 <sup>18)</sup>。ラットにサッカリンもしくはサッカリン塩(5、7.5% ; 2,500、3,750 mg/kg 体  
9 重/日<sup>1)</sup>)を混餌投与したところ、尿と糞便に 1 : 1 で排泄された。一方で、ラッ  
10 トにサッカリンナトリウム(5、7.5% ; 2,500、3,750 g/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を混餌投与  
11 (半精製飼料 AIN-76A 使用)したところ、糞便中の 10-20 倍のサッカリンが尿中  
12 に排泄されたとの報告もある。このことは消化管でよく吸収されたことを示す<sup>18)</sup>。

13 ヒトにサッカリンを経口投与したところ、消化管吸収率は、尿中排泄量及び  
14 AUC(血中濃度曲線下面積)に基づいて計算すると 85%であった。また、ヒトに  
15 サッカリンナトリウムを 1 g/日の用量で 4 週間投与したところ、摂取量の約 80%  
16 が尿中から排泄された<sup>18)</sup>。

## 17 排泄

18 経口及び非経口投与のいずれにおいても、尿中排泄がサッカリンの基本的な排  
19 泄ルートである。ラット及びヒトにおいては腎尿細管分泌が主たる排泄機構であ  
20 る。サッカリンは高い割合で血漿蛋白と結合するため、糸球体基底膜ろ過は重要  
21 な機構と考えられていない<sup>18)</sup>。

22 腎尿細管分泌には飽和過程があり、ラットにおいては 200 µg/ml 以上のサッカ  
23 リンの血漿中濃度で飽和する。よって、ラットに 5% (2,500 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を  
24 超えるサッカリンを混餌投与すると、腎クリアランスの低下により血漿中及び組  
25 織中にサッカリンが蓄積する<sup>18)</sup>。

26 しかしながら、ヒトにサッカリン 2 g を経口投与したところ、血漿中濃度のピ  
27 ーク値は 40 µg/ml となり、腎クリアランスの低下は認められなかった<sup>18)</sup>。

28 その他、ヤギ及びラットではサッカリンは母乳中にも排泄される<sup>4)</sup>。

30  
31  

---

<sup>1</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>a)</sup>

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10.0	250	25

## 1 分布

2 サッカリンは生理的 pH 条件下でほぼ完全にイオン化し、血漿蛋白と可逆的に  
3 結合する。その割合はヒトにおいて 70-80% である<sup>18)</sup>。

4 成熟ラットに経口投与後、サッカリンはほとんどの臓器に分布し、血漿中や排  
5 泄器官（腎臓及び膀胱）に高濃度で認められる。しかしながら、成熟雄ラットに  
6 1-10%（500-5,000 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>）のサッカリンを混餌投与したところ、定常状  
7 態での濃度は単回投与時と同程度であったことから、どの組織においても生体濃  
8 縮を示す証拠はない<sup>18)</sup>。

## 9 胎盤の通過

10 ラット、サル及びヒトにおいてサッカリンの胎児への移行が認められたとの報  
11 告がある<sup>18)</sup>。

12 妊娠 14 日以降、5%（2,500 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>）の濃度でサッカリンを混餌投与し  
13 続けた妊娠 19 日の **SD** ラットに、<sup>35</sup>S-サッカリン 100 μCi（266 mCi/mmol；68.7mg  
14 相当）をサッカリン 100 mg と混ぜ、強制経口投与した。その結果、投与 5 時間  
15 後に母体の血液中には投与量の 0.03-0.04%、胎児の血液中には投与量の 0.008% が  
16 認められた<sup>43)</sup>。

17 妊娠 SD ラット（母動物）に<sup>3</sup>H-サッカリン 50 mg/kg 体重を単回経口投与し、  
18 48 時間までの間において、母動物と胎児の肝臓、腎臓及び膀胱壁におけるサッカ  
19 リン濃度の推移を調べたところ、24～48 時間までの間、母動物に比べ胎児で、特  
20 に膀胱壁中のサッカリン濃度の減少が遅延した。しかしながら、雌雄ラット（雌  
21 ラット：母動物）に<sup>3</sup>H-サッカリン 5%（2,500 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>）を 4 週間混餌投  
22 与した後に交配して胎児ラットを得たところ、胎児の膀胱中のサッカリン濃度は  
23 母動物と同程度かあるいはやや高かったものの、胎児の肝臓及び腎臓におけるサ  
24 ッカリン濃度は、母動物の値より低かった。結論として、子宮にいる間や授乳期  
25 間中に母動物を通してサッカリンに暴露された雄ラットの膀胱壁あるいは他の細  
26 胞組織に、発がん作用の性別特異性及び世代特異性を説明する過剰な蓄積の証  
27 拠はなかったとしている<sup>35), 追<sup>2)</sup></sup>。

28  
29  
30 また、ヒトにおけるサッカリンの胎盤移行性については、妊娠最終月にサッカ  
31 リン 25-100 mg を摂取した 6 人の妊娠女性（うち 4 名はインスリン依存性糖尿病  
32 患者）及びその新生児に関する報告がある。母親と新生児においてサッカリンの  
33 血清中濃度を測定したところ、新生児のうち 3 人ではごく低濃度（～50 ng/ml）  
34 のサッカリンしか認められなかったが、他の 3 人では 110～160 ng/ml のサッカ  
35 リンが認められ、うち 2 人では母親より高濃度で認められた<sup>追<sup>3)</sup></sup>。

## 36 生体内変換

37 ヒト及び多くの実験動物でサッカリンは代謝されないとされている。放射能標  
38



1 識したサッカリンは *in vivo* でラットの肝臓あるいは膀胱の DNA と結合しない。  
2 このことはサッカリンが代謝により、DNA と結合する電子親和性物質に変換され  
3 ないことを示している<sup>18)</sup>。

## 5 個別の代謝例

### 6 (1) ラット

7 SD ラット(雄 4 匹、雌 2 匹)にベンゼン環を均一に標識した <sup>14</sup>C-サッカリン( 40  
8 mg/kg 体重 ) を経口投与した。投与 96 時間以内に 90%以上の放射活性が尿中か  
9 ら回収され、尿の TLC を行った結果、サッカリンの単一のスポットのみが検出  
10 された<sup>4)</sup>。投与 48 時間以内に投与量の 3 - 4%が糞中に、最初の 4 - 8 時間に 0.3%  
11 以下が胆汁中に、いずれも未変化体のまま排泄された<sup>4)</sup>。

12 フェノバルビタールによるラット肝臓の薬物代謝酵素の誘導を試みたが、サッ  
13 カリンの代謝に影響はなかった<sup>4)</sup>。

14 尿中に、加水分解物であるオルトスルファモイル安息香酸、2 - カルボキシベン  
15 ゼンスルホン酸アンモニウムが僅かな量検出された。しかし、<sup>35</sup>S 標識サッカ  
16 リンを投与したところ、尿中に加水分解物は検出されなかったとの報告もある  
17 <sup>4)</sup>。

18  
19 Albino ラットに <sup>14</sup>C=O 標識サッカリンナトリウム ( 10 もしくは 20  $\mu$ Ci ) を投  
20 与したところ、大部分の放射能は投与 24 時間以内に排泄され、呼気中や組織中  
21 に放射能活性はほとんど認められなかった<sup>4)</sup>。

22 CD ラットにサッカリンナトリウム ( 0.01、0.1、1% ; 5、50、500 mg/kg 体重/  
23 日<sup>1)</sup> ) を 1 年間混餌投与した後、それぞれ標識サッカリンナトリウム ( 5、50、  
24 500 mg/kg 体重/日 ) を投与した。その結果、サッカリンナトリウムの 99%以上  
25 がサッカリンとして尿中に排泄され、残り 1%以下がオルトスルファモイル安息  
26 香酸とベンゼンスルホンアミドと推定される代謝物であった。国際がん研究機関  
27 ( IARC ) のワーキンググループは、この 2 化合物がサッカリンナトリウムの不  
28 純物である可能性を否定できないとしている<sup>4),43)</sup>。なお、IARC は、この 2 化合  
29 物の発がん性の評価は実施していない。

### 30 31 (2) ヒト

32 女性 6 人にサッカリン( 塩の種類は明記されていない ) を平均して 100-300 mg/  
33 日経口投与したところ、血漿中濃度は 0.5 ~ 1 時間後に最高となり、半減期は 7.5  
34 時間であった<sup>43)</sup>。

35 男性 4 人に 500 mg の <sup>14</sup>C-サッカリン ( ベンゼン環に均一標識 ) を投与し、排  
36 泄物を 96 時間にわたり、一定間隔で集めた。<sup>14</sup>C-サッカリンの 98%以上が 48 時  
37 間以内に未変化体として排泄された ( 尿中 92.3%、糞中 5.8% ) 。更に 0.3%が 48  
38 ~ 72 時間に未変化体として排泄された。結論として、ヒトは他の種と同様、サ

1 ッカリンを代謝しないと報告された<sup>4)</sup>。

## 3 (2) 毒性

### 4 急性毒性

5 サッカリンカルシウムの急性毒性に関する試験成績を確認することは出来な  
6 かった。サッカリンナトリウムに関し、概略以下の報告がある<sup>4)</sup>。

サンプル	投与経路	動物種・性別	LD <sub>50</sub> 値( mg/kg 体重 )
サッカリンナトリウム	経口	ラット ( 雑種 ) 不明	17,000
		ラット ( Wistar ) 不明	14,200
		マウス 不明	17,500
		ハムスター 雄	7,400
		ハムスター 雌	8,700
		ウサギ 不明	5,000 ~ 8,000

### 8 反復投与毒性及び発がん性

9 サッカリンカルシウムに関してはガイドラインに沿った反復投与毒性試験成績  
10 を確認することは出来なかった。

11 また、サッカリンの発がん性試験は主としてサッカリンナトリウムもしくはサ  
12 ッカリンについて実施されており、サッカリンカルシウムについての知見は  
13 Hasegawa & Cohen がサッカリンとその塩類の膀胱発がんを、Cohen らがサッカ  
14 リンとその塩類の膀胱発がんに対するプロモーション作用を検索した試験の以下2  
15 報告のみである<sup>14), 88)</sup>。

16  
17  
18 F344 ラット ( 各群雄 6 匹 ) に <sup>3</sup>H で標識したサッカリン、サッカリンナトリウ  
19 ム、サッカリンカルシウム、サッカリンカリウム ( 各 0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg  
20 体重/日<sup>1)</sup> ) を 10 週間混餌させ、膀胱移行上皮の増殖に及ぼす影響を調べている。  
21 肉眼的及び組織学的病理検査の結果、ナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム  
22 塩で単純性過形成が認められ、ナトリウム塩ではその発生率が有意に上昇した。  
23 一方、標識率の増加を調べた結果、ナトリウム塩及びカリウム塩で有意な増殖能  
24 の亢進を認め、ことにナトリウム塩では最も顕著な増殖能の亢進が認められた。  
25 それに対し、サッカリンとカルシウム塩では有意な増殖能の亢進は認められな  
26 かった。被験物質ごとの結果の違いは、それぞれの尿中排泄量の違いに起因するも  
27 のではなかった。また、尿分析から、ナトリウム塩では尿の pH とナトリウムイ  
28 オン濃度の上昇が認められたが、カルシウム塩及びサッカリンではカルシウムイ  
29 オン濃度の上昇の他、pH の低下が認められた<sup>88)</sup>。

1  
2 F344 ラット（各群雄 40 匹）に 0.2%N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide  
3 (FANFT)をイニシエーターとして 6 週間混餌投与した後、サッカリンナトリウム  
4 (3、5%)、サッカリンカルシウム(3.12、5.20%)、サッカリン(2.53、4.21%)をプロ  
5 モーターとして 72 週間混餌投与する膀胱二段階発がん二段階実験を行った。その  
6 結果、サッカリンにはプロモーター作用がみられなかった。サッカリンカルシウ  
7 ムには、用量依存性はないがわずかな膀胱腫瘍のプロモーター作用が認められた。  
8 この作用は持続したイニシエーター（FANFT）投与による尿の pH 上昇に起因す  
9 ると考察されている。また、サッカリンナトリウムに用量依存的に膀胱腫瘍のプ  
10 ロモーター作用が認められたことから、発がんプロモーター作用は尿の pH 6.5 以  
11 上ならびに尿のナトリウム濃度の増加によりもたらされると報告された<sup>14)</sup>。

12  
13 サッカリンカルシウムはサッカリンナトリウムと同様に水によく溶解し、胃液  
14 と反応して容易にサッカリンを生成するとされている。また、JECFA ではサッカ  
15 リンや同アンモニウム塩、同カルシウム塩及び同ナトリウム塩を含めグループと  
16 して ADI を設定している。これらのことから、サッカリンあるいはサッカリンナ  
17 トリウムによる試験成績をもってサッカリンカルシウムの発がん性を予測するこ  
18 ととした。

19  
20 サッカリン及びサッカリンナトリウムに関し、概略以下の報告がある。

21 (サッカリン)

#### 22 (1)マウス

23 Swiss マウス（各群雌 50 匹）に benzo[a]pyrene または polyethylene glycol を単回  
24 強制経口投与した 7 日後に、サッカリン（0、5%；0、7,500 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）を  
25 18 ヶ月間混餌投与した実験において、体重や生存率に影響は認められなかった。  
26 また、一部のマウスの前胃に、乳頭腫またはがんが認められたが、その発生率に、  
27 被験物質の投与による明らかな影響は認められなかった。さらに、肉眼的検査の  
28 結果、膀胱に腫瘍の発生はなかった。よって、サッカリンには、発がん性あるい  
29 は発がんプロモーター作用は認められないと報告されている<sup>4), 71)</sup>。

30 Swiss マウス（F1a:各群雌雄各 50 匹、F1a'～F5a:各群雄 10 匹、雌 20 匹<sup>2)</sup>）  
31 に不純物であるオルトトルエンスルホンアミドを 0.5%含むサッカリン（0、0.2、  
32 0.5%；0、300、750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）を 7 世代にわたり各世代につき 4 ヶ月間混  
33 餌投与した（短期毒性試験）。その結果、体重、肉眼的及び病理組織学的検査にお  
34 ける肝臓、腎臓、膀胱等の所見に、被験物質投与による影響は認められなかった。  
35 ただし、F2a では 0.2%投与群の雌 1 例で 3 ヶ月後に、膀胱に乳頭腫が認められた

---

<sup>2)</sup> F1 あるいは F1a:第一世代、F1a' :第一世代一産目、F2a:第二世代一産目、F2b :  
第二世代二産目

72)。また、F1a、F3b、F6a（各群雌雄各 50 匹）に前述の飼料を 21 ヶ月間混餌投与した（長期毒性試験）結果、体重、死亡率、摂餌量（F6b のみ実施）、血液学的検査において、被験物質投与による明らかな影響は認められなかった。病理学的検査において、0.2%群の F1a の雄 1 匹に非浸潤性の膀胱移行上皮がん、0.5%群の F3b の雄 1 匹に膀胱移行上皮がんが認められた<sup>72)</sup>。

## (2)サル

カニクイザル、アカゲザル、アフリカミドリザル（計 20 匹）にサッカリン（25 mg/kg 体重/日）を週 5 日混餌投与したところ、発がん性を示す所見は認められなかった<sup>48)</sup>。

### （サッカリンナトリウム）

#### (1)マウス

経口投与ではないが、Swiss マウス（各群雌 86～132 匹）の膀胱への 20%サッカリンナトリウム含有ペレット（20-24 mg）埋植試験において、対照群と比較して膀胱腫瘍の有意な発生増加を認めた（対照群：13、12%、-vs-投与群：47、52%）<sup>44)</sup>。

#### (2)ラット

ラット（雌雄各 14 匹）にサッカリンナトリウム（0、0.5%；0、250 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）を 38 日間混餌投与したところ、体重増加及び摂餌量は抑制されたが、飼料効率及び生存率については対照群との間に差は認められなかった。また、投与群、対照群のいずれにおいても一部で下痢が観察されたが、動物に行動の明らかな変化は認められなかった。一方、病理組織学的検査では、投与群の肝臓及び腎臓に炎症性病変や水腫性病変が観察されたが、これらの変化の度合い及び被験物質投与の影響であるか否かは不明である<sup>4), 67)</sup>。

SD ラット（雌雄各 10 匹）にサッカリンナトリウム（0、2.0%；0、1,000 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）を 13 週間混餌投与したところ、一般状態、体重増加及び摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量・比重量（肝臓、腎臓、脾臓、生殖器、心臓及び脳）、肉眼的及び病理組織学的検査において影響は認められなかった<sup>4), 69)</sup>。

SD ラット（各群雄 10 匹、雌 20 匹）にサッカリンナトリウム（0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%；0、5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>）を混餌投与し 3 ヶ月後に雄 1 匹と雌 2 匹を交配し、妊娠及び授乳期間中も母動物を介して被験物質に暴露された新生児（各群雌雄各 48 匹）に親と同濃度の飼料を投与し、最終的に約 28 ヶ月後に生存動物全例を剖検する慢性毒性試験を実施した。その結果、血

1 液学的検査、生存率、臓器重量においては投与に起因した明らかな変化は認めら  
2 れなかった。5.0 及び 7.5% 群で雌雄とも体重増加が抑制されたが、生存率に影響  
3 は認められなかった。7.5% 群の雌で膀胱の過形成が増加したが、前がん病変では  
4 なかった。7.5% 群の雄で膀胱腫瘍が認められ、その発生率は有意に増加した。な  
5 お、5% 以下の群では腫瘍がんは認められなかった<sup>68)</sup>。

6  
7 6 週齢の雌雄 CD ラットにサッカリンナトリウム (0、1.0、3.0、4.0、5.0、6.25、  
8 7.5% ; 0、500、1,500、2,000、2,500、3,125、3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を 62 日間混  
9 餌投与した後、雄 1 匹と雌 2 匹を交配させ、母動物には妊娠ならびに授乳期間も  
10 同濃度の飼料を投与し、新生児 (F1、各群雄 125 ~ 700 匹) は離乳後、各群それ  
11 ぞれに母動物と同濃度の飼料を 29 ヶ月間引き続き投与する二世世代試験を実施し  
12 た。その結果、F1 動物において、一般症状には変化は認められなかったが、一部  
13 の投与群で、体重増加抑制、飲水量の増加、血液学的検査による貧血、及び生存  
14 率の延長が認められた。また、3.0% 以上の投与群で膀胱重量、膀胱腫瘍が用量依  
15 存的に有意に増加した。また、膀胱上皮においては過形成が増加し、前がん病変  
16 も用量依存的に増加した (JECFA の根拠文献)<sup>2), 74)</sup>。

17  
18 CD ラット (各群雌雄各 60 匹) にサッカリンナトリウム (0、90、270、810、  
19 2,430 mg/kg 体重/日) を 26 ヶ月間混餌投与した。その結果、雌雄の 2,430 mg/kg  
20 群で、摂餌量の低値傾向に伴わない体重増加の抑制がみられ、一般状態では腸炎  
21 の病理所見を伴わない軽度な下痢が観察された。雄においては、用量依存的に死  
22 亡率が増加した。しかし、血液学的検査、尿検査、肉眼的及び病理組織学的検査  
23 では、被験物質投与による影響は認められなかった。なお、肉眼的及び組織学的  
24 病理検査では、膀胱に、移行上皮の乳頭腫及び結石が散見されたが、いずれも被  
25 験物質の投与に起因したものではなかったとされている<sup>4), 70)</sup>。

26  
27 32 日齢の SD ラット (各群雌雄各約 50 匹) (F0 世代) にサッカリンナトリウム  
28 0、5.0% (0、2,500 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を 142 週間混餌投与し、試験開始 90 日後に各  
29 群内において雌雄を 1 対 1 で交配し、各群から生まれた新生児 (F1 世代) から生  
30 後 28 日に雌雄各 50 匹を選び、F0 世代と同様の飼料を 127 週間投与した。その結  
31 果、被験物質投与群で水分に富んだ糞便が観察されたが、一般状態は良好であり、  
32 体重増加は F0 及び F1 世代の雌雄でともに有意に抑制された。摂餌量は、試験開  
33 始から 15 週後 (F0) 及び 40 週後 (F1) の雌で有意な上昇が認められた。また、死  
34 亡に至るまでの概算日数に、被験物質投与の影響は認められなかった。血液学的  
35 検査では、投与の影響と考えられる変化は認められていないが、尿検査ではナト  
36 リウムとリンの排泄の有意な増加が認められた。なお、F1 世代で実施した水分バ  
37 ランス試験では雌雄でともに飲水量が増加し、尿量は 1.5 ~ 2 倍となり、また尿は  
38 低張であった。肉眼的及び病理組織学的検査では、膀胱及び腎臓に結石が散見さ

1 れたが、被験物質投与の影響ではなかったと報告されている。

2 全動物について実施した組織学的検査では、被験物質投与により腎臓で F0、F1  
3 **世代**ともに雌雄で広範にわたる腎盂上皮の過形成、雄で広範にわたる上皮内の石  
4 灰化、F0 及び F1 **世代**の雌並びに F1 **世代**の雄で腎盂上皮下の毛細血管拡張が報告  
5 されている。また、F0、F1 両世代において、投与群の雄で膀胱の移行上皮由来の  
6 腫瘍が増加した。F1 **世代**においては、対照群では雌雄とも腫瘍発生が認められな  
7 かったのに対し、投与群では雄 8 匹、雌 2 匹に膀胱移行上皮がんが発生し ( $p < 0.002$ )、  
8 雄 4 匹で移行上皮乳頭腫が見られた<sup>4),45)</sup>。

9  
10 雌雄 SD ラットにサッカリンナトリウム (0、0.05、0.5、5% ; 0、25、250、2,500  
11 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を離乳時より混餌投与し、その後交配し、妊娠及び授乳期間中も  
12 母動物を介して被験物質に暴露された新生児 (F1、各群雌雄各 20 匹)に親と同  
13 様の濃度の飼料を 100 週間投与し、F1 における腫瘍発生を観察した。その結果、  
14 雄では、それぞれ 12、10、11 及び 15 匹が、また雌では 16、14、14 及び 19 匹が  
15 80 週以上生存した。膀胱の移行上皮がんが 7 匹に認められ、すべてが 5%群の雄  
16 であった。腫瘍発生動物の総数は、対照群では雄 2 匹、雌 8 匹、0.05%群では雄  
17 1 匹、と雌 5 匹、5%群では雄 7 匹、雌 13 匹であった<sup>43)</sup>。

18  
19 雄ラットにおける膀胱腫瘍の作用機序について検討した研究報告は**以下の**4 例  
20 ある。膀胱腫瘍の発生では、膀胱発がん物質を投与した場合に尿管を閉塞すると  
21 発がんが見られないことから、発がん刺激は尿を通じて膀胱上皮に働くとの考え  
22 が 1970 年にほぼ確立されている<sup>86)</sup>。

23  
24 (a) F344 ラット (各群雄 6 匹)に<sup>3</sup>Hで標識したサッカリン、サッカリンナトリウ  
25 ム、サッカリンカルシウム、サッカリンカリウム (各 0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg  
26 体重/日<sup>1)</sup>)を 10 週間混餌させ、膀胱移行上皮の増殖に及ぼす影響を調べたと  
27 ころ、肉眼的及び組織学的病理検査の結果、ナトリウム塩、カリウム塩及びカ  
28 ルシウム塩で単純性過形成が認められ、ナトリウム塩ではその発生率が有意に  
29 上昇した。一方、標識率の増加を調べた結果、ナトリウム塩及びカリウム塩で  
30 有意な増殖能の亢進を認め、ことにナトリウム塩では最も顕著な増殖能の亢進  
31 が認められた。それに対し、サッカリンとカルシウム塩では有意な増殖能の亢  
32 進は認められなかった。被験物質ごとの結果の違いは、それぞれの尿中排泄量  
33 の違いに起因するものではなかった。~~また、~~尿分析から、ナトリウム塩では尿  
34 の pH とナトリウムイオン濃度の増加が認められたが、カルシウム塩及びサッ  
35 カリンではカルシウムイオン濃度の上昇の他、pH の低下が認められた<sup>88)</sup> (再  
36 掲)。

37 (b) F344 ラット (雄 20 匹)に N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)をイニシ  
38 エーターとして飲水摂取させたラットに、クエン酸ナトリウム (0、5.0% ; 0、

1 2,500 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>)をプロモーターとした膀胱二段階膀胱発がん実験を行  
2 った。その結果、クエン酸ナトリウムによる膀胱発がんのプロモーター作用が  
3 認められ、また、それは pH の上昇とナトリウムイオン濃度の増加に関連する  
4 とされた<sup>89)</sup>。

5 (c) Wistar ラット (各群雄 10 匹) に過剰の酸 (塩化アンモニウム) あるいは塩基  
6 (グルタミン酸ナトリウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム) を混餌投  
7 与させた。その結果、いずれも膀胱上皮の過形成が認められた。過形成は尿の  
8 酸性化によっても、アルカリ化によっても、もたらされると考えられた<sup>90)</sup>。

9 (d) F344 ラット (各群雄 16 匹) にイニシエーターとして BBN を飲水摂取させ、  
10 プロモーターとしてコハク酸ナトリウム (0、5.0% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>)  
11 を混餌摂取させた二段階膀胱発がん実験を行い、尿の pH を同一にした場合のナ  
12 トリウムイオン濃度と発がん性の関連を検索した。その結果、腫瘍発生はナトリ  
13 ウムイオン濃度と関連すると考えられた<sup>91)</sup>。

### 15 (3) イヌ

16 ビーグル犬 (雌雄各 3 匹) にサッカリンナトリウム (0、2.0% ; 0、500 mg/kg 体  
17 重/日<sup>1</sup>) を 16 週間混餌投与したところ、一般状態、体重増加及び摂餌量、血液学  
18 的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量・比重量 (肝臓、腎臓、脾臓、生  
19 殖器、心臓、脳、副腎及び甲状腺) 肉眼的及び病理組織学的検査において、被験  
20 物質投与による明らかな影響は認められなかった<sup>4)、69)</sup>。

21 イヌ (4 匹) にサッカリンナトリウム (65 mg/kg 体重) を飲水に溶解し、1 週 6  
22 回、11 ヶ月間強制経口投与したところ、試験開始から 6 ヶ月間は行動、一般状態、  
23 食欲及び刺激への反応は正常であった。6 ヶ月以降、被験物質投与群の 1 匹が食  
24 欲不振となり、衰弱し死に至ったが、剖検時に異常な所見は観察されなかった。  
25 約 10 ヶ月の時点で全てのイヌに軟便が観察されたが、明らかな下痢は認められな  
26 かった。また、試験終了までの 2 ヶ月間に、摂餌量や飲水量あるいは一般状態へ  
27 の影響が認められた。試験開始 1、3、9 及び 11 ヶ月目に実施した体重、ヘモグロ  
28 ビン量、総白血球数、非蛋白性窒素量及び投与したフェノールスルホンフタレイ  
29 ンの排泄率は、総赤血球数、ビリルビン量、尿検査剖検時の肉眼的及び病理組織  
30 学的検査においても、異常は認められなかった<sup>4)、67)</sup>。

### 32 (4) サル

33 アカゲザル (各群 4 匹 ~ 6 匹) にサッカリンナトリウム (0、20、100、500mg/kg  
34 体重/日) を週 6 回、79 ヶ月間投与したところ、膀胱、腎、及び精巣に異常所見  
35 は認められなかった<sup>47)</sup>。

36 カニクイザル 6 匹、アカゲザル 7 匹、アフリカミドリザル 6 匹、カニクイザル  
37 とアカゲザルの交配種 1 匹 (計 20 匹) にサッカリンナトリウム (25mg/kg 体重/  
38 日) を週 5 日、生後 24 時間以内から 24 年間混餌投与したところ、膀胱腫瘍は認

1 められず、また光学顕微鏡ならびに走査型電子顕微鏡による観察でも膀胱粘膜は  
2 正常であった。また、血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の結果、正常  
3 であった<sup>13)</sup>。

4  
5 以上の成績から、サッカリンとその塩類による発がん性試験で実質的に陽性と  
6 判断し得るのは、ラット（ことに雄）に限られ、種特異性が存在すると判断され  
7 た。

## 9 生殖発生毒性

10 サッカリンカルシウムについての生殖毒性や催奇形性試験成績を確認することは  
11 出来なかった。JECFA ではサッカリンやサッカリンとそのアンモニウム塩及びナト  
12 リウム塩を含めグループとして ADI を評価していることから、ラット、マウスによ  
13 り試験が実施されているサッカリンやサッカリンナトリウムの試験成績から、サッ  
14 カリンカルシウムの繁殖性や催奇形性を推察することとした。

### 16 (1) 生殖毒性

#### 17 (サッカリン)

18 Swiss マウス (F1a、F1a' ~ F5a、各群雌 20 匹、雄 10 匹) にサッカリン (0、0.2、  
19 0.5% ; 0、300、750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を ~~F1a、F1a' ~ F5a~~ に混餌投与し、各世代の  
20 雌雄を交配し 7 世代にわたる繁殖毒性試験を実施した。その結果、各世代とも妊  
21 娠率や児の性比、出生時、5、20 日齢の生存児数、5、20 日齢の児体重に、被験物  
22 質投与による明らかな影響は認められなかった<sup>4)、72)</sup>。

#### 24 (サッカリンナトリウム)

25 32 日齢の SD ラット (各群雌雄各 50 匹) にサッカリンナトリウム (0、5.0% ;  
26 0、2,500 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を 90 日間混餌投与し、同群内の雌雄を 1 対 1 で交配  
27 し、F1 世代を分娩させ、生後 4 日に児を雌雄それぞれ 4 匹選定し、被験物質の混  
28 餌投与による影響を調べた。その結果、受精率、妊娠率、生存児数、児体重、児  
29 数及び児の性比に、被験物質による影響は認められなかった<sup>4)、45)</sup>。

30 雌雄の SD ラットにサッカリンナトリウム (0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5% ; 0、  
31 5、50、500、2,500、3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>) を混餌投与した 3 世代にわたる試験  
32 を行った。F1 では、5.0 及び 7.5% 群で、体重が対照群に比べ雄で 12~20%、雌  
33 で 17~29% 減少した。F2a では、受精能及び児の生存に被験物質投与による影響  
34 は認められなかったが、母動物 (F1a') が 5.0 及び 7.5% で摂取した群において、  
35 児数がわずかに減少し、児生存率、児体重は対照群に比べ低かった。F2b では、  
36 5.0 及び 7.5% 群で、離乳時の児体重のみが対照群に比べ低かった<sup>4)</sup>。

### 38 (2) 催奇形性



1 ( サッカリン )

2 Swiss マウス ( 各群雄 10 匹、雌 20 匹 ) にサッカリン(0、0.2、0.5% ; 0、300、  
3 750 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>) を 7 世代にわたり各世代につき 4 ヶ月間混餌投与した試験  
4 において、この内、F1a 及び F2b は離乳後に剖検し、F3c、F4b、F5b 及び F6b に  
5 関しては妊娠 20 日に帝王切開し、着床数、生存胎児数、吸収胚数及び胎児体重等  
6 を調べた。その結果、各世代に共通した被験物質投与による影響は認められな  
7 かった。また、F6b では対照群と 0.5% 群について胎児の内臓・骨格検査を実施した。  
8 その結果、被験物質投与による影響は認められず、催奇形性も認められなかった<sup>4)</sup>、  
9 <sup>72)</sup>。

10

11 ( サッカリンナトリウム )

12 妊娠 6 日の ICR マウス( 各群雌 10 匹 ) にサッカリンナトリウム( 0、62.3、125、  
13 250、500 及び 1,000 mg/kg の用量で蒸留水に溶解 ) を単回強制投与し、妊娠 18 日  
14 に帝王切開し、母動物の妊娠中の体重の変化、子宮重量、着床数、胎盤重量、胎  
15 児数、胎児体重、胎児長及胎児尾長、胎児奇形、吸収胚及び死亡胎児数等を調べ  
16 た。その結果、被験物質投与による影響は認められなかった<sup>73)</sup>。

17 Wistar ラット( 各群 20 匹 ) に妊娠 7 ~ 13 日の間サッカリンナトリウム( 0、0.48、  
18 0.95、1.9 及び 3.8 g/kg の用量で蒸留水に溶解 ) を強制経口投与し、妊娠 20 日に  
19 各群 15 匹の母動物については帝王切開、各群 5 匹の母動物については自然分娩さ  
20 せ、次世代への影響を調べた。母動物では 3.8 g/kg 群で被験物質投与期間に体重  
21 増加が抑制され、摂餌量が減少したが、投与終了後には対照群と同様な増加傾向  
22 を示した。帝王切開による検査では、胎児を含む子宮重量、黄体数、着床数、着  
23 床率、胎盤重量、児数、胎児体重、胎児長及び胎児尾長、奇形胎児数、吸収胚数、  
24 死亡胎児数、胎児の外表・内臓・骨格検査所見等に、被験物質投与による影響は  
25 認められず、催奇形性は認められなかったと報告されている。また、母動物の妊  
26 娠期間、臓器重量に投与の影響はみられず、自然分娩により得られた児動物では、  
27 新生児の 21 日齢までの体重増加、出生時及び離乳時児数、児の性比、胎児長及び  
28 胎児尾長、児の運動及び感覚機能検査所見、さらに、児の外表・内臓・骨格検査  
29 所見等に被験物質投与による影響は認められなかったと報告されている<sup>73)</sup>。

30

31 **遺伝毒性**

32 サッカリンカルシウムについては、ごく限られた遺伝毒性試験が実施されている  
33 にすぎない。そのため、サッカリンとその塩類についての遺伝毒性試験成績を合わ  
34 せて記載し、サッカリン塩類の遺伝毒性について総合的に評価を行った。

35

36 (1) 復帰突然変異試験

37 ( サッカリン )

38 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA92、TA94、TA98 及び TA100 を用

1 いた復帰突然変異試験 (200 ~ 10,000 µg/plate) では、S9 mix の有無にかかわらず  
2 突然変異の誘発は認められなかった<sup>51), 54)</sup>。

3 酵母を用いた試験では、0.4 mg/ml の用量で異数性の誘発が見られているが、体  
4 細胞組~~み~~換えはみられていない<sup>43)</sup>。

5  
6 ( サッカリンナトリウム )

7 *S. typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA92、TA94、TA98 及び TA100 を用  
8 いた復帰突然変異試験では、S9 mix の有無にかかわらず陰性の結果が得られてい  
9 るが<sup>27), 51)</sup>、酵母を用いた試験では 2.0 mg/ml の用量で遺伝子変換、体細胞組換え  
10 及び復帰突然変異の誘発がみられている<sup>43)</sup>。

11  
12 (2) 伴性劣性致死試験

13 ( サッカリンナトリウム )

14 (a) ショウジョウバエを用いて市販のサッカリンナトリウム 2 種類 (5、25 mM)、  
15 オルトトルエンスルホンアミド(以下、OTS と略す)、~~と~~パラトルエンスルホンア  
16 ミド(以下、PTS と略す)~~のそれぞれを不純物として含むサッカリンナトリウム~~ (5  
17 mM) について伴性劣性致死試験を行った。その結果、1 種類の市販のサッカリ  
18 ンに陽性の結果が得られたが、それ以外では陰性の結果が得られた。このことか  
19 ら、サッカリンによる突然変異の誘発は、被験物質に含まれる OTS や PTS 以外  
20 の不純物によるものと考察されている<sup>26)</sup>。

21 (b) ショウジョウバエを用いてサッカリンナトリウムの伴性劣性致死試験(400 mM  
22 5% ショ糖溶液)を行ったところ、陰性の結果が得られた。OTS と PTS (各 2.5 mM  
23 5% ショ糖溶液) では、対照群と比較して突然変異が有意に増加した<sup>27)</sup>。

24  
25 (3) 不定期 DNA 合成試験

26 ( サッカリンナトリウム )

27 F344 ラット及び SD ラット肝培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (10.25  
28 mg/ml) では陰性の結果が得られている<sup>43)</sup>。

29  
30 (4) 姉妹染色分体交換試験

31 ( サッカリン )

32 ヒト培養リンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験において陰性の結果が得られ  
33 ている<sup>43)</sup>。

34  
35 ( サッカリンナトリウム )

36 (a) チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(Don)を用いて姉妹染色分体交換試験(1、  
37 5、10、20、50 mM)を行ったところ、いずれの用量においても陰性対照群の約 2  
38 倍の姉妹染色分体交換の誘発が認められたが、用量相関性は認められなかった<sup>21)</sup>。

- 1 (b) チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHO)を用いて姉妹染色分体交換試験  
2 (0.1、0.5、1.0、5.0%)を行ったところ、5%群では細胞分裂が認められなかつた  
3 が、1%群で陰性対照群の約 1.5 倍の誘発が観察された。1%までの濃度において用  
4 量依存的に姉妹染色分体交換の誘発が認められた<sup>23)</sup>。
- 5 (c) チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(V79)を用いて姉妹染色分体交換試験(0、  
6 100、1,000 µg/ml)を行ったところ、100 µg/ml 群で陰性対照群の 1.32 倍で有意差  
7 が認められた。しかし、1,000 µg/ml 群では 1.10 倍で有意差は認められなかつた  
8 <sup>24)</sup>。
- 9 (d) ヒト培養リンパ球を用いて姉妹染色分体交換試験(0、0.1、0.5、1.0、1.5%)  
10 を行った結果、1.0、1.5%群では細胞分裂が認められなかつたが、0.5%群で姉妹染  
11 色分体交換の誘発が陰性対照群の 2 倍弱程度に増加した。また、0、0.3、0.5、0.6、  
12 0.7、0.8、0.9%の用量で試験を行ったところ、0.6-0.9%群では細胞分裂が認められ  
13 なかつたが、0.5%までの濃度において用量依存的に姉妹染色分体交換の誘発が認  
14 められた<sup>23)</sup>。
- 15 (e) ヒト培養リンパ球を用いて姉妹染色分体交換試験(1,000 µg/ml)を行った結果、  
16 陰性であった<sup>43)</sup>。
- 17 (f) チャイニーズ・ハムスターにサッカリンナトリウム(1、5、7.5、10 g/kg 体重)  
18 を強制経口投与し、骨髄細胞中の姉妹染色分体交換の誘発を検索したところ、7.5  
19 g/kg 体重群で陰性対照群の 1.5 倍となり、用量依存的に姉妹染色分体交換の誘発  
20 が認められた<sup>25)</sup>。
- 21 (g) 妊娠 10 日目の雌マウスにサッカリンナトリウム(2,000 mg/kg 体重)を腹腔内  
22 投与し、胎児における姉妹染色分体交換の誘発を検索したところ、認められなかつ  
23 った<sup>43)</sup>。

#### 24 25 (5) 染色体異常試験

26 サッカリンカルシウムについては、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)  
27 を用いた染色体異常試験が、S9 mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法  
28 (0、4.0、8.0、12.0、16.0 mg/ml)で行われており、8.0 mg/ml 以上の高用量で染色体異  
29 常の誘発がみられた<sup>52)、53)</sup>。高用量での誘発は、細胞内のイオンの不均衡に起因して  
30 いるのではないかと報告されている<sup>52)</sup>。

#### 31 32 ( サッカリン )

33 チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL/IU)を用いた染色体異常試験が、S9  
34 mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法(最高濃度 2.0<sup>51)</sup>、6.0 mg/ml<sup>52)</sup>、  
35 <sup>53)</sup>で行われており、陰性の結果が得られている。

#### 36 37 ( サッカリンナトリウム )

38 (a)チャイニーズ・ハムスターの雄胎児肺由来培養細胞(CI-1-15)を用いて染色体異常

1 試験(0、100、250、500、1,000 µg/ml 3日間連続処理)を行ったところ、ギャッ  
2 プまたは切断を含む細胞の出現頻度が用量依存的に増加した<sup>20)</sup>。

3 (b)チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(Don)を用いて染色体異常試験(1、5、10、  
4 20、50 mM)を行ったところ、50 mM 群で細胞分裂が陰性対照群の50%以上抑制さ  
5 れ、明らかな染色体異常の誘発が認められた<sup>21)</sup>。

6 (c)チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)を用いて染色体異常試験(0、2.0、4.0、  
7 8.0、12.0、16.0 mg/ml)を行ったところ、8.0 mg/ml 以上の用量で陽性の結果が得ら  
8 れた<sup>50)-53)</sup>。

9 (d)ヒト培養リンパ球を用いて染色体異常試験(0、0.002、0.02、0.2、2.0、20.0 mg/ml)  
10 を行ったところ、0.002、0.02、0.2 mg/ml 群では対照群と比較して有意な差は認  
11 められず、2.0 mg/ml 群で染色体異常(主に染色分体切断)の有意な増加が認めら  
12 れた。20.0 mg/ml 群では細胞の変形が観察され、分裂指数がゼロに近づいた<sup>22)</sup>。

13 (f)チャイニーズ・ハムスター骨髄細胞を用いた染色体異常試験(1,500 mg/kg 経口  
14 3日間投与)でも陰性の結果が得られているが、マウス骨髄を用いた染色体異常  
15 試験(1,000 mg/kg、24週間混餌投与)では陽性の結果が得られた<sup>43)</sup>。

16 (e)マウス骨髄を用いた染色体異常試験(0、1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重腹腔内  
17 単回投与)を行ったところ、陰性の結果が得られた<sup>34)</sup>。

18 (f)ICR マウス(各群雄10匹)に0、200 mg/kg 体重を12時間間隔で5回腹腔内投  
19 与し、投与12週後に精巢の染色体異常を調べたところ、陽性の結果が得られた  
20 <sup>31)</sup>。

21 (g)妊娠10日目の雌マウスに2,000 mg/kg 体重を腹腔内単回投与したところ、胎児  
22 に染色体異常の誘発がみられなかった<sup>43)</sup>。

23 (h)チャイニーズ・ハムスターに5,000 mg/kg 体重を2回経口投与し、精母細胞で染  
24 色体異常を調べたところ、誘発が認められなかった<sup>43)</sup>。

#### 25 ( サッカリンマグネシウム )

26 チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験(0、2.0、4.0、  
27 8.0、12.0 mg/ml)では、8 mg/ml 以上の高用量で陽性の結果が得られた<sup>52)、53)</sup>。

#### 28 ( サッカリンカリウム )

29 チャイニーズ・ハムスター培養細胞株(CHL)を用いた染色体異常試験(0、2.0、4.0、  
30 8.0 mg/ml)では、最高用量の8 mg/ml で陽性の結果が得られた<sup>52)、53)</sup>。

#### 31 (6) 突然変異試験

32 (a)ラット肝培養細胞を用いたアルカリ溶出法では、~~10.25 mg/ml の用量で~~DNA 単  
33 鎖切断が弱いながらみられている<sup>43)</sup>。

34 (b)ヒト胚由来細胞株(RSa)を用いた突然変異(ウアバイン抵抗性)試験では15,000  
35 µg/ml 以上の高用量で変異体の増加がみられ、同じ細胞株での K-ras の codon 12  
36

1 に点突然変異がみられている。精製及び非精製品を用いたマウスリンフォーマ tk  
2 試験では 12,500 及び 19,000 µg/ml の高用量まで試験が行われているが、S9 mix  
3 の有無にかかわらず突然変異の誘発はみられていない<sup>43)</sup>。

4 (c)ラットに 390 mg/kg 体重を単回強制経口投与したところ、肝臓と膀胱において、  
5 サッカリンナトリウムは DNA と共有結合しなかった<sup>43)</sup>。

6 (d)ラットに 800 mg/kg 体重を単回静脈腹腔内投与したところ、ラットの膀胱におい  
7 て DNA 損傷はみられていなかった<sup>43)</sup>。

8 (e)マウスに 50 mg/kg 体重を腹腔静脈内投与したところ、肝臓と腎臓の DNA にお  
9 いて単鎖切断がみられた<sup>43)</sup>。

#### 11 (7) 小核試験

12 (a)雌雄 NMRI マウスに、205、410、1,025 mg/kg 体重を 24 時間間隔でそれぞれ 2  
13 回腹腔内投与、並びに 1,025 mg/kg 体重を 24 時間間隔で 2 回強制経口投与し、骨  
14 髄赤血球における小核の発生をみたところ、いずれも陰性だった<sup>27)</sup>。

15 (b) C57BI マウス (雄 10 匹) に 2,000 mg/kg 体重を腹腔内単回投与し、骨髄赤血球  
16 における小核の発生をみたところ、陰性であった<sup>34)</sup>。

#### 18 (8) スポットテスト

19 (a)マウスに 75、750、1,500、3,000、5,000、7,500 mg/kg 体重を強制経口投与したと  
20 ころ、750 mg/kg 以上の用量で陽性であったが、用量依存性はみられなかった<sup>28)</sup>。

21 (b)妊娠 10 日目の妊娠雌マウスに 1,000 mg/kg 体重を腹腔内投与する試験を 3 回行  
22 ったところ、いずれにおいても有意な変異の誘発は認められなかった<sup>29)</sup>。

#### 24 (9) 優性致死試験

25 (a)雄の CBA マウスに 0、1.72% 溶液を 30 日間飲水摂取させ、その 24 時間後に雌マ  
26 ウスと 4 週間にわたって交配させ、子宮内の胎児を調べたところ、死亡率は対照  
27 群と比べて有意に上昇した<sup>30)</sup>。

28 (b)ICR マウス (各群雄 22 あるいは 25 匹) に 1,000 mg/kg 体重を単回、200 mg/kg  
29 体重を 24 時間間隔で 5 回、50、100、200 mg/kg 体重を 12 時間間隔で 5 回腹腔内  
30 投与し、投与後 8 週間にわたって雌マウスと交配させ優性致死を調べたところ、  
31 いずれの群でも陽性の結果が得られた<sup>31)</sup>。

32 (c)マウスに 240 mg/kg 単回皮下投与したところ、陽性であった<sup>43)</sup>。

33 (d)NMRI マウス (各群雄 20 匹) に 0、5,000 mg/kg 体重を 5 日間連続経口投与し、  
34 雌マウスと 1 週間毎に 8 週間にわたって交配させたところ、陰性であった<sup>32)</sup>。

35 (e)マウスに 2,000 mg/kg 体重を 10 週間混餌投与したところ、陰性であった<sup>43)</sup>。

36 (f)雌マウスに 10,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、直ちに雄マウスと交配させた  
37 ところ、陰性の結果が得られた<sup>33)</sup>。

38 (g)マウス (各群雄 20 匹) に 2,000 mg/kg 体重を腹腔内単回投与し、6 時間後に雌マ

1 ウスと1週間毎に3週間にわたって交配させたところ、胎児の死亡率は対照群と  
2 同等であった。さらに投与後3ヶ月後の雄マウスについて精母細胞における染色  
3 体異常を調べたところ、陰性の結果が得られた<sup>34)</sup>。

4 (h)マウス(各群雄20匹)に20,000 mg/lを100日間飲水摂取させ、雌マウスと1  
5 週間交配させ、優性致死を調べ、交配後に雄マウスの骨髄及び精母細胞について  
6 染色体異常を調べたが、いずれにおいても陰性であった<sup>34)</sup>。

#### 8 (10) 相互転座試験

9 雄マウスに500 mg/kgを10日間経口投与したところ、陰性であった<sup>43)</sup>。

11 サッカリン及びその塩類について、IARC Monographs Vol. 73では「サッカリンナ  
12 トリウムでのラットにおける膀胱発がんは非遺伝毒性メカニズムによる」と結論し  
13 ている<sup>43)</sup>ことから、陽性結果が散在するものの、通常の摂取状況においては生体  
14 にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 16 一般薬理

17 サッカリン及びその塩類が生体に及ぼす作用に関しては、急性毒性や膀胱腫瘍と  
18 の関連に関する研究結果の報告が多く見られるが、その他の作用については有害影  
19 響、酵素に対する作用、味覚に対する効果に関する報告が一部あるに過ぎない。サ  
20 ッカリンカルシウムについては見当たらないが、サッカリン及びサッカリンナト  
21 リウムに関し、概略以下に示す。

#### 22 (サッカリン)

23 ~~(1) 実験動物において低血糖を惹起することが示唆されている<sup>4)</sup>。~~

24 (1) SD雄ラットを3種類の人工餌で飼育し、サッカリンを低用量(0.05%; 約45  
25 mg/kg 体重)混餌投与したところ、脂質成分としてコーン油のみを与えた群にの  
26 み、血清中のトリグリセリド濃度上昇とリポ蛋白質組成の変化が認められた<sup>4)</sup>。

27 (2) サッカリンは *in vitro* でアミラーゼやスクラーゼ(インベルターゼ)、イソマル  
28 ターゼの活性を阻害した。サッカリンによるまた、炭水化物炭化水素の消化酵素  
29 の阻害作用により、糞便中への多糖類の排泄がみとめられた<sup>18)</sup>。

#### 31 (サッカリンナトリウム)

32 (1) 肥満・高血糖モデルマウスでは、サッカリンナトリウム25g/kg混餌投与により  
33 低血糖を惹起することが示唆されているが、同系列正常マウスではそのような影  
34 響は認められていない<sup>4)</sup>。

35 ~~(2) 経口投与後の消化管腔における高濃度のサッカリンナトリウムは *in vitro* で、~~  
36 ~~膵臓や腸管から出される多くの消化酵素ウレアーゼ及びプロテアーゼの活性を~~  
37 ~~阻害した<sup>18)</sup>。~~

38 (32) SDラットにサッカリンナトリウム(7.5%; 3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を二世代

1 にわたり混餌投与し、各世代の肝臓中のシトクロム P450 等の薬物代謝酵素の濃  
2 度を調べたところ、特記すべき影響は認められなかった<sup>18)</sup>。

3 ~~(43) 雌雄ラット(新生児を含む)に高濃度のサッカリンナトリウムを混餌投与し~~  
4 ~~たところ、肝臓中のジメチルニトロソアミン-N-デメチラーゼの活性の増加が~~  
5 ~~みられた~~<sup>48)</sup>。SD ラット(新生児期を含む)に高濃度のサッカリンナトリウム  
6 (7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を混餌投与し、肝薬物代謝活性関連酵素群に対  
7 する影響を検討したところ、肝臓中のシトクロム P-450 含量、シトクロム b5 含  
8 量、NADPH シトクロム P-450 還元酵素活性などには影響を及ぼさなかったが、  
9 ジメチルニトロソアミン-N-デメチラーゼの活性にのみ増加がみられた<sup>18)</sup>。

10 (5) SD 雄ラットにサッカリンナトリウム (~10% ; ~5,000 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を1  
11 ~2ヶ月間混餌投与したところ、腸内細菌によるトリプトファンから膀胱発がん  
12 物質であるインドールへの代謝を促進する作用が認められた<sup>43)</sup>。

13 (6) SD 雄ラットにサッカリンナトリウム (7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日<sup>1)</sup>)を5週間  
14 混餌投与したところ、尿中に高濃度のインジカン(トリプトファン代謝物)が蓄  
15 積した<sup>18)</sup>。

## 17 ヒトにおける知見

18 サッカリンについて、ヒトでの血糖値、腎機能、ビタミン利用、血液凝固や酵素  
19 への有害な影響はないとされている<sup>5)</sup>が、サッカリン及びそのナトリウム塩につ  
20 いて概略以下に示す。

21 (1) ヒトで光過敏性発疹が惹起されることが示唆されている<sup>4)</sup>。

22 (2) 70 歳の女性にサッカリンが主な成分である 3 医薬品を投与したところ、アラ  
23 ニンアミノトランスフェラーゼ、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、  
24 -グルタミルトランスフェラーゼ及びアルカリフォスファターゼの活性が増  
25 加した。本作用は、サッカリン単独投与によっても再現された<sup>43)</sup>。

26 (3) SD ラット実験動物にサッカリンナトリウムを混餌投与したところ、腸内細菌  
27 によるトリプトファンから膀胱発がん物質であるインドールへの代謝を助ける  
28 作用が認められた。そこで 15 人の患者にサッカリンナトリウム (1 g/日) を 1  
29 ヶ月間摂取させ、尿中のインドールの代謝物インジカン进行分析したところ、被  
30 験物質による影響は認められなかった<sup>43)</sup>。

31 (4) 糖尿病患者にサッカリン(4.8 g/日)を 5 ヶ月間、あるいはサッカリン(0.4 - 0.5g  
32 /日)を 15 - 24 年間摂取させたところ、有害影響が認められなかったとの報告が  
33 ある<sup>4)</sup>。

34 (5) 1985 年以前には、サッカリンの摂取と膀胱腫瘍の発生に相関があるとする研  
35 究がある。例えば、Howe らによると、サッカリン摂取は男性での膀胱腫瘍リ  
36 スクを高めるが、女性にはそのような影響はみられない<sup>1823)</sup>。1985 年以降の  
37 研究の多くは両者の関係を否定する結果を示している。

38 (6) Auerbach らの研究では、282 名の患者の膀胱から採取した組織標本について、

1 人工甘味料の摂取と上皮の病理組織変化(細胞層の数、異型細胞核の出現頻度)  
2 の関係が精査されているが、相関はみられていない<sup>1823)</sup>。

3 (7) Risch らによる病理組織学的に膀胱がんと診断された 826 名について実施され  
4 た症例対象研究においては、サッカリンを含めた人工甘味料の使用と膀胱腫瘍  
5 の発生との間には男女共に相関が認められない<sup>1823)</sup>。

6 (8) Elcock らは 15 の疫学研究を総合してメタアナリシスを実施し、サッカリンの  
7 摂取と膀胱腫瘍の発生との間に関係がないとの結論を得ている<sup>1823)</sup>。

## 8 9 10 **6 国際機関等における評価**

### 11 **(1) わが国における評価**

12 わが国では 1901 年に初めてサッカリンナトリウムが疾病治療向け食品の甘味  
13 料として使用を許可され、次いで 1941 年にたくあん漬に、1946 年に一般飲食物  
14 に使用を許可された<sup>36)</sup>。

15 1948 年、食品衛生法の施行に伴いサッカリンナトリウムが食品添加物として指  
16 定され、1961 年にはサッカリンがチューインガムの甘味料として食品添加物に指  
17 定されている<sup>36)</sup>。

18 その後、サッカリンナトリウムについては急速に用途が拡大されたが、米国で  
19 はサッカリン及びその塩類について 1971 年 6 月に GRAS(Generally Recognized as  
20 Safe ; 一般に安全と認められる物質)指定が削除されたことなどから、わが国で  
21 は 1973 年 4 月、サッカリンナトリウムの一般食品への使用を禁止し、当時の栄養  
22 改善法第 12 条の規定により特殊栄養食品の許可を受けたものに限り使用できる  
23 こととした<sup>57)</sup>。

24 1973 年 5 月、米国食品医薬品庁(FDA)がサッカリンの使用規制に関する暫定  
25 規制を科学アカデミーの最終評価が終わるまでの間延長することなどを発表した  
26 ことなどから、わが国では、同年 12 月食品衛生調査会毒性・添加物合同部会にお  
27 いてサッカリンの発がん性と有用性の検討を行い、発がん性を否定する資料が得  
28 られるまでの間、JECFA で定めている ADI : 5mg/kg bw の 1/5 を我が国の ADI と  
29 して、サッカリンナトリウムをしょう油、たくあん漬、アイスクリーム類など一  
30 部の食品に使用できるとする使用基準の改正を行った。同時にサッカリンをチュ  
31 ーインガムに使用する際の使用量に関する基準を設ける改正が行われた<sup>58)、98)</sup>。

32 1975 年 4 月の同合同部会において、JECFA による評価及びわが国において実施  
33 されたラットの長期毒性研究報告などからサッカリンの膀胱に対する発がん性は  
34 否定され ADI は 5 mg/kg bw と評価された。同年 7 月 25 日、サッカリンナトリウ  
35 ムの使用基準改正を行い現在の使用基準となっている<sup>56)</sup>。

### 36 37 **(2) JECFA における評価**

38 JECFA は 1967 年の第 11 回会議においてサッカリンの安全性について検討し、



1 サッカリンの 1%の混餌 (500mg/kg 体重/日に相当) による 36 週間及び 2 年間の  
2 投与でラットに有害影響がみられなかったことから、サッカリンと同ナトリウム  
3 塩及び同カルシウム塩について、無条件 ADI (Unconditional ADI) として 0 - 5mg/kg  
4 体重/日、ダイエット食品用の条件付 ADI (Conditional ADI) として 5 - 15mg/kg  
5 体重/日を設定している<sup>5), 37)</sup>。

6 1974 年の第 18 回会議では、サッカリンの 5% 及び 7.5% 混餌による長期投与試  
7 験においてラットに膀胱腫瘍がみられたというデータが検討された。委員会は、  
8 この膀胱の病変が、投与物質もしくは不純物の影響で尿の pH が変化したために  
9 結石が形成されたという二次的な影響によるものと判断し、ADI は前回のままと  
10 している<sup>40)</sup>。

11 1978 年の第 21 回会議では、ラットの膀胱腫瘍の発生にはサッカリンの主要な  
12 不純物である OTS は関与していないと判断された。その際、未だ同定されていな  
13 い発がん性の不純物が存在するのではないか、サッカリンがプロモーターとして  
14 作用しているのではないかと等について指摘された。また、糖尿病患者において、  
15 膀胱がん発症のリスクは上昇しないとの疫学調査報告があるが、それに関しては、  
16 サンプルサイズが小さいなどの不確定要素が指摘された<sup>38)</sup>。これらの情報に基づ  
17 いて、委員会はサッカリンのみについて、これまでの ADI (無条件 ADI) 0 -  
18 5mg/kg/day を暫定 ADI (Temporary ADI) 0 - 2.5mg/kg/day と変更し、ダイエット  
19 食品用の条件付 ADI 0 - 15mg/kg/day を撤廃した<sup>4), 38)</sup>。

20 1980 年の第 24 回会議において、サッカリンの消費量と膀胱腫瘍の発生に関係  
21 が認められないとする疫学調査データが委員会に提出された<sup>1)</sup>。

22 1982 年の第 26 回会議において、委員会はサッカリンのみに適用していた暫定  
23 ADI を拡大して適用し、サッカリンと同ナトリウム塩及び同カリウム塩について  
24 暫定 ADI を 0 - 2.5mg/kg/day とした<sup>41)</sup>。

25 1984 年の第 28 回会議において、委員会はラットの膀胱発がんの用量反応関係  
26 及び子宮内暴露の結果について検討し、3% 添加飼料の長期投与では膀胱腫瘍が発  
27 生し、1% が無影響量 (NOEL) に相当すると判断している。委員会は 1% 添加飼  
28 料の摂取が 500 mg/kg/day の用量に相当することから、この値に安全係数 200 を  
29 適用して、サッカリンと同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩につ  
30 いての暫定グループ ADI として 0 - 2.5mg/kg/day を設定した<sup>42)</sup>。

31  
32 1993 年の第 41 回会議において、JECFA は次の見解を示した<sup>2)</sup>。

33 サッカリンナトリウムの長期投与による用量依存的な膀胱発がんは雄ラット  
34 に特異的な反応であり、新生児期の暴露が、イニシエーターもしくは潰瘍のよ  
35 うな刺激の非存在下での腫瘍の続発に重要である。

36 遺伝毒性の可能性を検討した結果について以下に示す。

37 (a) サッカリンは生理的な pH の条件では陰イオンとして存在するので、電子親  
38 和性物質として DNA と反応することはない。

1 (b) サッカリンは代謝されないので、代謝活性産物にならない。

2 (c) サッカリンナトリウム投与時の染色体異常の誘発は、高濃度の投与による染  
3 色体レベルでのイオン不均衡に起因するものと考えられる。また、誘発はサ  
4 ッカリンナトリウムを用いた長期試験の結果や、二段階発がん試験の成績と  
5 も一致しない。

6 サッカリンナトリウムを高濃度(5%以上)に添加した飼料の長期間の摂取に  
7 より雄ラットの膀胱粘膜に起こる上皮細胞の増殖あるいは発がんプロモーショ  
8 ン作用は、尿中のナトリウムイオン濃度の増加及び pH の上昇に起因する。こ  
9 のような影響はサッカリンに特有のものではなく、他の有機陰イオンを同様に  
10 高濃度で混餌投与した場合にも起こりうるものである。なお、有機酸とそのナ  
11 トリウム塩での発がんプロモーション作用の違いは、有機化合物の尿中濃度に  
12 関わらないとされている。

13 サッカリンを混餌投与したラットにおいて、未消化のタンパク質や炭水化物の  
14 過剰を引き起こす腸内細菌の活動を促進する作用機序は、裏付けられる証拠の  
15 ないまま調査されてきている。

16 サッカリンの疫学研究は、ヒトでのサッカリン摂取が膀胱腫瘍の発生率を高  
17 むるという証拠を示していない。

18 これらのデータに基づいて委員会は、サッカリンナトリウムの摂取による雄ラ  
19 ットでの膀胱発がんをヒトでの毒性学的影響と結びつけるのは不適切であると  
20 した。

21 ADI の再評価において、委員会は近年報告されたラットの 2 世代混餌投与試験  
22 において、7.5% 添加群までは生存率に有害な影響は認められなかったものの、3%  
23 以上の添加群で著しい恒常性の異常がみられたデータを基に 1%(500mg/kg 相当)  
24 を毒性に関係のない量とした。なお、恒常性の異常に関し、摂餌量の増加にも関  
25 わらず持続的で用量依存的にみられた体重増加抑制は、生物学的活性の低下を示  
26 唆しており、またおそらくサッカリンの炭水化物とタンパク質に対する消化障害  
27 作用に関係しているのだろうとされている<sup>2)</sup>。

28 以上から、委員会はサッカリンナトリウムについての 2 世代混餌投与試験での  
29 NOEL (1% ; 500 mg/kg 相当) を根拠に、安全係数を 100 として、サッカリン及  
30 び同カルシウム塩、同カリウム塩、並びにナトリウム塩について、ADI をグルー  
31 プとして 0 - 5 mg/kg/day に設定した<sup>2)</sup>。

### 32 33 (3) 米国における評価

34 FDA は、サッカリンカルシウムは、サッカリン、同ナトリウム塩、同アンモニ  
35 ウム塩とともに甘味料として、卓上用甘味料、清涼飲料水等の用途毎に定められ  
36 た使用基準の範囲内で使用を認めている<sup>7)</sup>。

37  
38 サッカリンは 1971 年までは GRAS 物質であったが、同年ラットにおける膀胱

腫瘍誘発の報告がサッカリンナトリウムについて発表されたため、GRAS 物質リストから削除され、指定食品添加物とされた<sup>57)</sup>。その後、FDA は食品医薬品化粧品法のデラニー条項（安全性を評価するのに適切な、ヒト若しくは動物における試験で発がん性が認められた物質は食品添加物若しくは色素添加物として使用してはならない、というもの）に基づいて、1977 年、食品添加物としての使用を禁止する提案を行った。しかし、この膀胱腫瘍のヒトでの意義が明らかでなく、また当時サッカリンに代わる適当な高甘味度甘味料（糖尿病患者用など）はなかったことなどから、議会は禁止提案の発効を一時停止する法律を採択し（モラトリウム）以後モラトリウム有効期限の延長が数回にわたりなされた。また、サッカリンとその塩類を含む食品等には、動物で発がん性が知られている旨の警告表示が義務付けられた<sup>61)</sup>。一方、膀胱腫瘍については、再現性試験、関連の毒性試験、製品中の不純物による可能性の研究、膀胱腫瘍発現の機構研究、疫学的調査など多く試験・研究が米国・カナダを中心に実施された。その結果、高濃度のサッカリンナトリウムによる雄ラットでの膀胱腫瘍発現は、尿の高ナトリウム濃度、高 pH によること、主にラットに限られることなどから、ヒトには適用できないことが次第に明らかになり、FDA は 1991 年、使用禁止提案を撤回した<sup>61), 96)</sup>。

また、米国の国立環境保健科学研究所（NIEHS）は国立毒性研究計画の研究成果に基づいて、発がん物質報告書を定期的に刊行し、その中で ヒトにおいて発がん性の十分な証拠が認められている物質、及び ヒトにおける発がん性について限定的な証拠があるか、または実験動物における発がん性の十分な証拠がある物質のリストを公表している。サッカリンによるラットにおける膀胱発がんは、ヒトには関係しない機序で起こるとされたことから、第 9 版の報告書（2000 年）のリストからサッカリンを除いている<sup>15)</sup>。

これに基づき、2000 年、米国議会は前述の警告表示の削除法案を採択した<sup>96), 97)</sup>。

#### （４）EUにおける評価

欧州食品科学委員会（SCF）は 1977 年に、サッカリン、同ナトリウム塩、同カリウム塩及び同カルシウム塩について安全性を評価し、0 - 2.5mg/kg/day の暫定 ADI を設定し<sup>55)</sup>、1985 年の会議でその数値を継続している<sup>9)</sup>。

SCF は 1995 年 6 月付け報告書において、サッカリン及びその塩類についての毒性試験及び疫学調査の新しい情報を評価し、次の知見を確認している<sup>12)</sup>。

マウス、ハムスター、サルを用いたサッカリンナトリウム添加飼料による長期混餌投与試験では膀胱腫瘍の発生はみられない。

高濃度のサッカリンナトリウムを添加した飼料を長期間摂取した雄ラットの尿には、ナトリウムイオン濃度の増加、pH と浸透圧の上昇がみられる。サッカリン以外の有機酸のナトリウム塩で、大量長期投与により雄ラットに膀胱腫瘍の発生がみられる例では、尿中のナトリウムイオン濃度の増加と pH の上昇がみられる。

1            サッカリンナトリウムについてのラット 2 世代投与試験における雄ラットに  
2            対する無影響量 (NOEL) は 1.0% 飼料 (500 mg/kg/day 相当) とみなされる。

3            高濃度のサッカリンナトリウムにより軽度ではあるが染色体異常が誘発され  
4            るとの知見があるが、この変化はイオン不均衡による非特異的な影響によるも  
5            のと判断される。

6            最近の疫学調査によるとサッカリンを主体とした人工甘味料の摂取量とヒト  
7            における膀胱腫瘍の発生との間には関連性が検出できない。

8  
9            これらの知見に基づいて、SCF は、安全係数を 100 としてサッカリンナトリウ  
10            ムについて 0 - 5 mg/kg/day の ADI を設定した上で、ADI を遊離酸であるサッカリ  
11            ンの量として示す必要がある場合には、サッカリン (MW : 183) とサッカリンナ  
12            トリウム (MW : 241) の分子量の違いを計算に入れて、ADI を 0 - 3.8 mg/kg/day  
13            としている<sup>12)</sup>。

14  
15            不純物に関し、2006 年 1 月、欧州食品安全機関 (EFSA) の AFC パネルは、サ  
16            ッカリンの不純物としての 1,2-Benzisothiazolin-3-one (BIT) の健康影響評価を行  
17            っている。なお、SCF は、1992 年に BIT の暫定 TDI を 0.02 mg/kg 体重と設定し  
18            ている。AFC パネルは、これまで報告された中で最も高濃度の BIT (800 mg/kg)  
19            を含むサッカリンを ADI レベル(サッカリンナトリウムの ADI:0 ~ 5 mg/kg 体重)  
20            で摂取した場合の BIT の摂取量を 0.004 mg/kg 体重と推定した。この値は、その  
21            後実施されたラット 90 日間反復投与毒性試験結果に基づく BIT の NOAEL の約  
22            0.05% (2,000 分の 1) であり、また、市販のサッカリン中の BIT 濃度は、通常 800  
23            mg/kg よりもはるかに低い。パネルは、これまで最も高濃度に検出された場合で  
24            あっても安全上の懸念はないと結論した<sup>4)</sup>。

25  
26            **(5) IARC における評価**

27            IARC は 1999 年、サッカリンナトリウムは、尿中のリン酸カルシウムを含む沈  
28            殿物の生成、細胞毒性及び細胞増殖の促進に関与した、DNA に反応しない機序に  
29            より、ラットにおいて膀胱腫瘍を引き起こすと結論した。しかし、この作用機序  
30            は、尿組成の種間差があるためヒトには関係しない。従って、サッカリン、同ナ  
31            トリウム塩及び同カルシウム塩は「グループ 3 (ヒトに対して発がん性があると  
32            は分類できない)」と評価している<sup>43)</sup>。

33  
34            **7 一日摂取量の推計等**

35            サッカリンカルシウムは未指定添加物であるため、我が国における摂取量デー  
36            タはない。したがって、体内に摂取される場合を想定し、現時点におけるサッカリン  
37            及びサッカリンナトリウムの摂取量等について、以下に記載した。

38            「あなたが食べている食品添加物」(平成 13 年食品添加物研究会編)によると、

1 マーケットバスケット調査の結果から、食品から摂取されるサッカリン及びサッカ  
2 リンナトリウムの日摂取量は平成 9 年 2.88 mg であり<sup>93)</sup>、その後、平成 14 年度  
3 0.65 mg、平成 18 年度 0.18 mg であり、減少傾向にある<sup>95)</sup>。また、平成 18 年の一日  
4 摂取量は、JECFA で定める ADI ( 5 mg/kg 体重/日 ) の 0.07% ( 体重 50 kg として )  
5 であった。なお、生産流通調査方式による調査では、食品から摂取されるサッカリン  
6 及びサッカリンナトリウムの日摂取量は、順に 0.0015 mg、3.70 mg ( 平成 10 年 )  
7 0.0015 mg、2.68 mg ( 平成 13 年 ) と報告されている<sup>94), 99)</sup>。

8

9 英国における食品添加物の摂取量調査において( 英国政府農林水産食糧省、1984 –  
10 1986 年調査 )、サッカリン、同ナトリウム及び同カルシウム塩の摂取量は合計量と  
11 して 12.2mg/ヒト/日であると報告されている<sup>62)</sup>。

12 また、EU の各国が最近実施した食品添加物の摂取量調査において、サッカリン、  
13 同ナトリウム、同カルシウム及び同カリウム塩について、成人において理論最大摂  
14 取量は ADI ( 5 mg/kg bw ) を超えないので詳細な摂取量の算定は不要であること、  
15 一方幼児において、フランス、オランダ、英国における摂取量は、使用対象食品の  
16 実喫食量に最高使用濃度を組み合わせた算定により、上記 ADI の 2 – 51% と報告さ  
17 れている<sup>39)</sup>。

18

19 米国、フランスにおいて人工甘味料の消費量が健常人に比べて高いと考えられる  
20 糖尿病患者を対象にした疫学調査を行ったところ、消費量と膀胱腫瘍発生との関連  
21 性は認められなかったとされている<sup>16)</sup>。

22

表 サッカリンカルシウム 安全性試験結果一覧

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
急性毒性	ラット(雑種) ラット(Wistar) マウス ハムスター(雄) ハムスター(雌) ウサギ	単回投与	経口		サッカリンナトリウム	不明	LD <sub>50</sub> : 17,000 mg/kg 体重/日 LD <sub>50</sub> : 14,200 mg/kg 体重/日 LD <sub>50</sub> : 17,500 mg/kg 体重/日 LD <sub>50</sub> : 7,400 mg/kg 体重/日 LD <sub>50</sub> : 8,700 mg/kg 体重/日 LD <sub>50</sub> : 5,000 ~ 8,000 mg/kg 体重/日	4
反復投与毒性及び発がん性	ラット	10週間	混餌	雄 6	サッカリン、サッカリン Na、サッカリン Ca、サッカリン K	0、5.0%	ナトリウム塩、カリウム塩及びカルシウム塩で単純性過形成が認められ、ナトリウム塩ではその発生率が有意に上昇した。	88
	ラット	膀胱二段階発がん実験	混餌	雄 40	サッカリン、サッカリン Na、サッカリン Ca	サッカリン: 2.53、4.21% サッカリン Na: 3、5%、 サッカリン Ca: 3.12、5.20%	サッカリン: プロモーター作用なし。 サッカリン Ca: わずかなプロモーター作用が認めるも用量依存性なし。 サッカリン Na: 用量依存的にプロモーター作用が認められた。	14
	マウス	膀胱二段階発がん実験	混餌	雌 50	サッカリン	0、5%	体重、生存率に影響なし。一部のマウスの前胃に、乳頭腫またはがんが認められるも、発生率に被験物質の投与による明らかな影響は認められない。発がんプロモーター作用なし。	4 71
		7世代試験	混餌	F1a ~ F5a 雄 10、雌 20		0、0.2、0.5%	体重、組織学的検査で影響なし。 F2a,0.2%群雌: 3ヶ月以降膀胱に乳頭腫一例。	72
		7世代試験、各群21ヶ月	混餌	F0、F3b、 F6a 雌雄 50		0、0.2、0.5%	体重、接餌量、血液学的検査、死亡率、病理組織学検査で影響なし。 F0 0.2%群雄、F3b 0.5%雄: 一例ずつ膀胱に移行上皮がん。	72
	サル	週5日	混餌	20		25 mg/kg 体重	発がん性を示す所見は認められなかった。	48
	マウス	ペレット埋植試験	埋植	雌 86 ~ 132	サッカリンナトリウム	20%サッカリン Na 含有ペレット 20-24 mg	対照群と比較して膀胱腫瘍の有意な発生増加を認めた(13、12% vs 47、52%)	44
	ラット	38日	混餌	雌雄各14		0.5%	体重、摂餌量が低値。肝臓および腎臓に炎症性病変や水腫性病変が観察されるも被験物質投与の影響であるか否か不明。	4 67
		13週間	混餌	雌雄各10		2.0%	一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的、組織学的検査で影響なし。	4 69

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
反復投与毒性及び発がん性(続き)	ラット	2世代試験	混餌	F0雄10雌20 F1雌雄各48	サッカリンナトリウム	0、0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%	血液学的検査、生存率、臓器重量に影響なし。5.0、7.5%群で体重が減少するも生存率に影響なし。7.5%群の雌：膀胱の過形成が増加したが前がん病変なし。7.5%群の雄：膀胱移行上皮がんが有意に増加。	468
		2世代試験	混餌	F1雄各125~700		0、1、3、4、5、6.25、7.5%	F1雄3、4、5、6.25、7.5%群：膀胱重量、膀胱腫瘍が用量依存的に増加。	274
		26ヶ月間	混餌	雌雄各60		0、90、270、810、2430 mg/kg/day	2,430 mg/kg 群:体重、摂餌量が低値。軽度な下痢。雄で用量依存的に死亡率が増加。血液学的検査、尿検査、肉眼的および病理組織学的検査、膀胱結石の発生率で影響なし。	470
		2世代試験	混餌	F0雌雄各50 F1雌雄各50		0、5%	体重が低値、下痢が観察されるも一般状態、摂餌量、生存率、血液学的検査で影響なし。尿検査でナトリウムとリンの排泄が増加。F1で飲水量、尿量が増加。F0、F1の雄で膀胱の移行上皮由来の腫瘍が増加。	445
		2世代	混餌	F1雌雄各20		0.05、0.5、5%	膀胱移行上皮細胞がん:5%群雄7匹 腫瘍発生動物数(匹): 対照群:雄2,雌8 0.05%群:雄1,雌5 5%群:雄7,雌13	43
	ラット	膀胱二段階発がん実験	混餌	雄20	クエン酸ナトリウム	0、5%	プロモーター作用が認められた。pHの上昇とナトリウムイオン濃度の増加に関連することが見出された。	89
	ラット		混餌	雄10	塩化アンモニウム、グルタミン酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム		いずれも膀胱上皮の過形成が認められた。過形成は尿の酸性化によっても、アルカリ化によっても、もたらされることが見出された。	90
	ラット	膀胱二段階発がん実験	混餌	雄16	コハク酸ナトリウム	0、5%	腫瘍発生はナトリウムイオン濃度と関連することを見出した。	91
	イヌ	16週間	混餌	雌雄各3	サッカリンナトリウム	0、2%	一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的および組織学的検査において影響なし。	469
		1週6日で11ヶ月	飲水	4		65mg/kg	体重、行動、一般状態、食欲、刺激反応、ヘモグロビン量、白血球数、非蛋白性窒素およびPSP試験、赤血球数、ビリルビン量、尿検査、腹部臓器の肉眼的、組織学検査で影響なし。 投与群:6ヶ月以降1匹が食欲不振となり、衰弱死なるも剖検時に異常病変なし。10、11ヶ月に軟便が観察されるも摂餌量、飲水量、全身状態への影響なし。	467

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
反復投与毒性及び(続き)	サル	79ヶ月	混餌	4~6	サッカリンナトリウム	20、100、500 mg/kg 体重	膀胱、腎、あるいは精巣に異常所見を認められなかった。	47
		24年	混餌	20		25 mg/kg 体重	膀胱腫瘍は認められず、また光顕ならびに走査型電子顕微鏡による観察でも膀胱粘膜に過形成も認められなかった。	13
生殖毒性	マウス	7世代 (F1a、F1a' ~ F5a)	混餌	雌20、雄10	サッカリン	0.2、0.5%	各世代とも妊娠率や出生児、生存胎児数、新生児体重あるいは性比等に被験物質投与による明らかな影響は認められなかった。	4 72
	ラット	2世代	混餌	F0 雌雄各50、F1 雌雄各4	サッカリンナトリウム	0、5%	受精率、妊娠率、生存胎児数および胎児体重等に影響は認められなかった。	4 45
		3世代	混餌		サッカリンナトリウム	0.01、0.1、1.0、5.0、7.5%	F1：5.0、7.5%群で体重減少(雄12~20%、雌17~29%)。 F2a：受精および新生児の生存に影響なし。母動物の5.0、7.5%群で児数がわずかに減少し、児生存率、離乳率、児体重が低値。 F2b：5.0、7.5%群で離乳時の体重が低値。	4
催奇形性	マウス	7世代 F2b、F3c、F4b、F5b、F6b	混餌	雌20、雄10	サッカリン	0、0.2、0.5%	各世代に共通した影響なし。 F6bの0.5%群で実施した卵巣重量、着床数、生存胎児数および胎児生存率、胚・胎児死亡数および率、胎児の性比、胎児体長、胎児体重ならびに胎盤重量、胎児の内臓・骨格検査所見等に異常なし。催奇形性なし。	4 72
	マウス	単回(妊娠6日)	強制経口	雌10	サッカリンナトリウム	62.3、125、250、500、1,000 mg/kg 体重	母動物の妊娠中の体重の変化、子宮重量、着床数、胎盤重量、胎盤遺残、胎児数、胎児体重、胎児長および胎児尾長、胚・胎児死亡数、奇形胎児数の頻度等に影響なし。	73
	ラット	妊娠7-13日	混餌	20匹	サッカリンナトリウム	0.48、0.95、1.9、3.8 g/kg	母動物3.8g/kg群：投与期間中、体重、摂餌量が減少。投与終了後には対照群と同様な増加傾向。 帝王切開による観察：子宮重量、黄体数、着床数、着床率、胎盤重量、児数、胎児体重、胎児長および胎児尾長、吸収胚及び死亡胎児数、外表・内臓・骨格検査所見等に異常なし。催奇形性なし。 分娩後3週までの観察：母動物の妊娠期間、出生時および離乳時の児数、児の生後3週までの体重、児長および胎児尾長、児の運動および感覚機能検査所見、児の外表・内臓・骨格検査所見等に異常なし。	73



試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)		<u>S. typhimurium</u> TA1535, TA1537 TA92, TA94, TA98 TA100	サッカリン	<u>200-10,000 µg/plate</u>	陰性。	51 54
		復帰突然変異試験		<u>S. cerevisiae D64</u>	サッカリン	0.4 mg/ml (異数性) 0.5 mg/ml (体細胞組換え)	異数性の誘発が見られているが、体細胞組換えはみられない。	43
	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)		<u>S. typhimurium</u> TA1535, TA1537, TA92, TA94, TA98 TA100	サッカリンナトリウム		陰性。	27 51
		復帰突然変異試験 (+/-S9mix)		<u>S. cerevisiae CM-1293D4</u>	サッカリンナトリウム	2.0 mg/ml	遺伝子変換、体細胞組換え、復帰突然変異の誘発が認められる。	43
遺伝毒性	in vitro	伴性劣性致死試験		ショウジョウバエ	サッカリンナトリウム ( ) <u>OTS ( )</u> <u>PTS ( )</u>	5, 25 mM 5, 25 mM 5 mM 5 mM	市販品1: 突然変異頻度増加。 市販品2: 陰性。 <u>OTS-PTS 含有</u> : 陰性。 <u>OTS、PTS 含有</u> : 陰性。	26
		伴性劣性致死試験		ショウジョウバエ	サッカリンナトリウム	400 mM 5% ショ糖液、1用量3日間	陰性。	27
	in vitro	不定期DNA合成試験		ラット肝細胞	サッカリンナトリウム		陰性。	43
	in vitro	姉妹染色分体交換試験		ヒト培養リンパ球	サッカリン		陰性。	43
	in vitro	姉妹染色分体交換試験		チャイニーズハムスター細胞株 (Don)	サッカリンナトリウム	1, 5, 10, 20, 50 mM	各用量で対照群の約2倍の姉妹染色分体交換の誘発なるも用量相関性なし。	21
			チャイニーズハムスター細胞株 (CHO)	サッカリンナトリウム	0.1, 0.5, 1.0, 5.0%	1%までの濃度で用量依存的に姉妹染色分体交換の誘発。	23	
			チャイニーズハムスター細胞株 (V79)	サッカリンナトリウム	100, 1000 µg/ml	100 µg/ml 群: 陽性。有意差あり。 1000 µg/ml 群: 有意差なし。	24	
	in vitro	姉妹染色分体交換試験		ヒトリンパ球	サッカリンナトリウム	0, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5%	0.5%までの濃度で用量依存的に姉妹染色分体交換の誘発。	23

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
遺伝毒性 (続き)	<i>In vitro</i>	姉妹染色分体交換試験		ヒトリンパ球	サッカリンナトリウム	1,000 μg/ml	陰性。	43
	<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター、骨髄細胞	チャイニーズハムスター	サッカリンナトリウム	1、5、7.5、10 g/kg 体重(強制経口)	7.5 g/kg 体重群で 対照群の 1.5 倍の誘発。用量相関性あり。	25
			マウス(妊娠10日目)	マウス	サッカリンナトリウム	2 g/kg 体重(腹腔内)	胎児における誘発なし。	43
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター細胞株(CHL/IU)	チャイニーズハムスター細胞株(CHL/IU)	サッカリンカルシウム	0、4.0、8.0、12.0、16.0 mg/kg	8.0 mg/kg 以上: 染色体異常の誘発。高用量での誘発はイオン不均衡が起因。	52 53
				チャイニーズハムスター細胞株(CHL/IU)	サッカリン	2.0、6.0 mg/ml	陰性。	51 52 53
	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター雄胎児肺由来細胞(CI-1-15)	チャイニーズハムスター雄胎児肺由来細胞(CI-1-15)	サッカリンナトリウム	100、250、500、1,000 μg/ml	ギャップおよび切断を含む細胞の出現頻度が用量依存的に増加。	20
				チャイニーズハムスター細胞(Don)	サッカリンナトリウム	1、5、10、20、50 mM	50 mM で陽性。	21
				チャイニーズハムスター細胞(CHL)	サッカリンナトリウム	0、2、4、8、12、16 mg/ml	8 mg/ml 以上で陽性。	50 51 52 53
				ヒト培養リンパ球	サッカリンナトリウム	0.002、0.02、0.2、2.0、20.0 mg/ml	2 mg/ml 以上で陽性。	22
	<i>in vivo</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター、骨髄細胞	チャイニーズハムスター、骨髄細胞	サッカリンナトリウム	1,500 mg/kg 体重(経口3日間)	陰性。	43
				マウス、マウス骨髄細胞	サッカリンナトリウム	1,000 mg/kg 体重(24週間混餌投与)	陽性。	43
				マウス	サッカリンナトリウム	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重(腹腔内単回)	陰性。	34
				マウス(雄10)	サッカリンナトリウム	200 mg/kg 体重(12時間間隔で5回腹腔内)	陽性(精巢)。	31 43
				マウス(妊娠10日目)	サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重(腹腔内)	胎児の染色体異常は認められない。	43
				チャイニーズハムスター	サッカリンナトリウム	5,000 mg/kg 体重(2回経口投与)	精母細胞で染色体異常は認められない。	43

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
遺伝毒性(続き)	<i>in vitro</i>	染色体異常		チャイニーズハムスター細胞(CHL)	サッカリンマグネシウム	0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0 mg/ml	8 mg/ml 以上で陽性。	52 53
	<i>in vitro</i>	染色体異常		チャイニーズハムスター細胞(CHL)	サッカリンカリウム	0, 2.0, 4.0, 8.0, 12.0 mg/ml	8 mg/ml 以上で陽性。	52 53
	<i>in vitro</i>	突然変異試験(ウアバイン抵抗性)		ヒト胚由来細胞株(RSa)	サッカリンナトリウム	15,000 µg/ml	陽性。K-ras の codon 12 に点突然変異。	43
		マウスリンフォーム tk 試験 (+/-S9mix)			サッカリンナトリウム(精製品、非精製品)	12,500、19,000 µg/ml	陰性。	43
	<i>in vitro</i>	突然変異試験		ラット肝細胞	サッカリン		DNA の単鎖切断が弱く認められた。	43
	<i>in vivo</i>	突然変異試験		ラット(単回強制経口)	サッカリンナトリウム	390 mg/kg 体重	肝臓と膀胱では DNA との共有結合がみられない。	43
		突然変異試験		ラット(静注)	サッカリンナトリウム	800 mg/kg 体重	膀胱で DNA 鎖切断がみられない。	43
		突然変異試験		マウス(腹腔内投与)	サッカリンナトリウム	50 mg/kg 体重	肝臓と腎臓では DNA 単鎖切断が認められた。	43
	<i>in vivo</i>	小核試験		マウス、マウス骨髄細胞	サッカリンナトリウム	205、410、1,025 mg/kg 体重(腹腔内) 1,025 mg/kg 体重(経口)	陰性。	27
				マウス、マウス骨髄細胞	サッカリンナトリウム	2 g/kg 体重(腹腔内)	陰性。	34
	<i>in vivo</i>	スポットテスト		マウス	サッカリンナトリウム	75、750、1,500、3,000、5,000、7,500 mg/kg 体重(強制経口)	750 mg/kg 体重以上:陽性。用量依存性なし。	28
				マウス(妊娠10日目)	サッカリンナトリウム	1,000 mg/kg 体重(腹腔内)	陰性。	29
	<i>in vivo</i>	優性致死試験		マウス	サッカリンナトリウム	1.72%, 30 日間飲水投与し、24 時間後に雌マウスと4週間にわたって交配。	陽性。	30
				マウス	サッカリンナトリウム	1,000 mg/kg 体重の単回、200 mg/kg 体重を24時間間隔で5回、50、100、200 mg/kg 体重を12時間間隔で5回雄マウスに腹腔内投与し、投与後8週間にわたって雌マウスと交配。	200 mg/kg 体重を12時間間隔で5回腹腔内投与した雄マウスについて投与12週後に精巢の染色体異常を調べたところ、陽性であった。	31
				マウス	サッカリンナトリウム	240 mg/kg(単回皮下投与)	陽性。	43

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
遺伝毒性(続き)	in vivo	優性致死試験		雄マウス	サッカリンナトリウム	5,000 mg/kg を5日間連続経口投与し、雌マウスと1週間毎に8週間にわたって交配。	陽性。	32
				マウス	サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重を10週間混餌投与。	陰性。	43
				雌マウス	サッカリンナトリウム	10,000 mg/kg 体重を単回経口投与後直ちに雄マウスと交配。	陰性。	33
				マウス(雄20)	サッカリンナトリウム	2,000 mg/kg 体重を腹腔内単回投与し、6時間後に雌マウスと1週間毎に3週間にわたって交配。	陰性。	34
				マウス	サッカリンナトリウム	20,000 mg/L 体重を100日間飲水摂取させ、雌マウスと1週間交配。	陰性。	34
	in vivo	相互転座試験		雄マウス	サッカリンナトリウム	500 mg/kg 体重(10日間経口投与)	陰性。	43
一般薬理	ラット			混餌雄	サッカリン	0.05% ; 約45 mg/kg 体重	3種類の人工餌で飼育し、サッカリンを低用量で混餌投与したところ、脂質成分としてコーン油のみを与えた群にのみ、血清中のトリグリセリド濃度上昇とリポ蛋白質組成が変化。	4
	In vitro				サッカリン		アミラーゼ、スクラーゼ(インペルターゼ)やイソマルターゼを阻害。↓炭水化物の消化酵素の阻害作用により、糞便中への多糖類の排泄がみとめられた。	18
	マウス			混餌	サッカリンナトリウム	25g/kg 飼料	肥満・高血糖モデルマウスでは、サッカリンナトリウム混餌投与により低血糖を惹起することが示唆されているが、同系列正常マウスではそのような影響は認められていない。	4
	In vitro				サッカリンナトリウム		ウレアーゼ及びプロテアーゼ経口投与後の消化管腔における高濃度のサッカリンナトリウムは、膵臓や腸管から出される多くの消化酵素の活性を阻害。	18
	ラット	2世代		混餌	サッカリンナトリウム	7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup>	各世代で肝臓中のシトクロムP450等の薬物代謝酵素の誘導は認められなかった。	185

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果	文献No
一般薬理 続き	ラット		混餌	雌雄	サッカリンナトリウム	7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup>	ジメチルニトロソアミン-N-デメチルラーゼの活性の増加がみられた。高濃度のサッカリンナトリウムを混餌投与したところ、肝臓中のチトクロム P-450 含量、チトクロム b5 含量、NADPH シトクロム P-450 還元酵素活性などには影響を及ぼさなかったが、ジメチルニトロソアミン-N-デメチルラーゼの活性にのみ増加がみられた。	18
	ラット実験動物	1~2ヶ月間	混餌	雄	サッカリンナトリウム	~10% ; 5,000 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup>	腸内細菌によるトリプトファンから膀胱発がん物質であるインドールへの代謝を促進する助ける作用が認められた。	43
	ラット	5週間	混餌	雄	サッカリンナトリウム	7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日 <sup>1</sup>	盲腸において蛋白質、トリプトファン及びその代謝物(インジカン)が蓄積した。尿中に高濃度のインジカン(トリプトファン代謝物)が蓄積した。	18
ヒトにおける知見	ヒト						光過敏性発疹が惹起される。	4
	ヒト			70歳女性	サッカリンが主な成分である3医薬品、サッカリン		アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、-グルタミルトランスフェラーゼやアルカリフォスファターゼの活性が増加した。	43
	ヒト	1ヶ月	混餌	15人	サッカリンナトリウム	1g/日	尿中のインドールの代謝物インジカン进行分析したところ、被験物質による影響なし。	43
	ヒト	1.3ヶ月	経口	7人	サッカリン	0.15 - 0.3g/日	尿量の増加以外に影響なし。	4
	糖尿病患者	5ヶ月 15-24年	経口		サッカリン	4.8 g/日 0.4 - 0.5g/日	有害影響なし。	4
	患者			282人	サッカリン		上皮の病理組織変化(細胞層の数, 異型細胞核の出現頻度)の関係を精査したところ、相関なし。	18
	膀胱がん患者			826人	サッカリン		サッカリンを含めた人工甘味料の使用と膀胱がんの発生との間には男女共に相関なし。	18

<sup>1</sup> JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定<sup>a)</sup>

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
マウス	0.02	3	150
ラット	0.4	20	50
イヌ	10.0	250	25

<sup>2</sup> 投与物質に網掛け(■)がされているものは、今回の評価品目である。

## 1 【引用文献】

- 2 1) Twenty-fourth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives( 拔粹 ). WHO  
3 Technical Report Series 653 (1980): 22-23, 30-32.
- 4 2) Forty-first Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants  
5 ( 拔粹 ) . WHO Technical Report Series 837. (1993): 16-19, 40-48.
- 6 3) Calcium Saccharin. Prepared at the 24th JECFA (1980), published in FNP17 (1980) and  
7 in FNP 52 (1992). INS No.954.
- 8 4) JECFA. 545, Saccharin. WHO Food Additives Series 17, IPCS INCHEM. (1982).  
9 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je25.htm>.
- 10 5) JECFA. Toxicological Evaluation of Some Flavouring Substances and Non-Nutritive  
11 Sweetening Agents. FAO Nutrition Meetings Report Series No. 44A WHO/Food  
12 Add./68.33, IPCS INCHEM. (1967).  
13 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje38.htm>.
- 14 6) International Agency for Research on Cancer (IARC). Saccharin and Its Salts (Group 3).  
15 IARC Summary & Evaluations. (1999)73.
- 16 7) Food and Drug Administration, HHS. § 180.37 Saccharin, Ammonium Saccharin,  
17 Calcium Saccharin, and Sodium Saccharin. 21CFR Ch.I (4-1-04 Edition):450-451
- 18 8) Institute of Medicine of the National Academies. Calcium Saccharin. Food Chemical  
19 Codex Fifth Edition. (2004):79-80.
- 20 9) Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food ( 拔粹 ) . Report of  
21 the SCF Sixteenth Series. (1985):1-8, 14, 19, 20.
- 22 10) Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food ( 拔粹 ) . Report of  
23 the SCF Twenty-first Series. (1989): 19-25, 29, 37.
- 24 11) Office for Official Publications of the EC. Commission Directive 95/31/EC of 5 July  
25 1995 Laying Down Specific Criteria of Purity Concerning Sweeteners for Use in  
26 Foodstuffs. Consleg: 1995L0031-11/05/2004
- 27 12) EC Scientific Committee for Food. Opinion on Saccharin and Its Sodium, Potassium  
28 and Calcium Salts. Annex to Document /5157/97 CS/ADD/EDUL/14/-FINAL.  
29 (1997).
- 30 13) Takayama S, Sieber SM, Adamson RH, Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Arnold LL,  
31 Cano M, Eklund S, Cohen SM. Long-term Feeding of Sodium Saccharin to Nonhuman  
32 Primates : Implications for Urinary Tract Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* (1998) 90:19-25.
- 33 14) Cohen SM, Ellewein LB, Okamura T, Masui T, Johansson SL, Smith RA, Wehner JM,  
34 Khachab M, Chappel C, Schoenig GP, Emerson JL. Comparative Bladder Tumor  
35 Promoting Activity of Sodium Saccharin, Sodium Ascorbate, Related Acid, and  
36 Calcium Salts in Rats. *Cancer Res.* (1991) 51:1766-1777.
- 37 15) National Institutes of Health (NIH). Fact Sheet : The "Report on Carcinogens" - 9th  
38 Edition ( 拔粹 ) . NIH News Release. (2000).

- 1 16) 黒川雄二, 梅村隆志. サッカリンのリスクアセスメント. *食衛誌*. (1996)
- 2 37:341-342
- 3 17) National Research Council, Washington, DC, Prepared for FDA. 1987 Poundage and
- 4 Technical Effects Update of Substances Added to Food. NTIS PB91-127266. (1989).
- 5 18) 41th JECFA. 791, Saccharin and Its Salts. WHO Food Additives Series 32, IPCS
- 6 INCHEM. (1993).
- 7 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je09.htm>.
- 8 19) Kramers PGN. The Mutagenicity of Saccharin. *Mutat. Res.* (1975) 32:81-92.
- 9 20) Kristoffersson ULF. The Effect of Cyclamate and Saccharin on the Chromosomes of a
- 10 Chinese Hamster Cell Line. *Hereditas*. (1972) 70:(271-282).
- 11 21) Abe S, Sasaki M. Chromosome Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in
- 12 Chinese Hamster Cell Exposed to Various Chemicals. *J. Natl. Cancer Inst.* (1977)
- 13 58:1635-1641.
- 14 22) Chang P, Stacey, T. Sodium Saccharin : Cytogenetic Effect on Human Lymphocytes in
- 15 Vitro. *Proceedings of the Pennsylvania Academy of Sciences*. (1974) 148:50-51.
- 16 23) Wolf S, Rodin B. Saccharin-Induced Sister Chromatid Exchanges in Chinese Hamster
- 17 and Human Cells. *Br. J. Cancer*. (1982) 45:769-777.
- 18 24) Ray-Chaudhuri R, Currens M, Lype PT. Enhancement of Sister-chromatid Exchanges
- 19 by Tumour Promoters. *Br. J. Cancer*. (1982) 45:769-777.
- 20 25) Renner HW. Possible Mutagenic Activity of Saccharin. *Experientia*. (1979)
- 21 35:1364-1365.
- 22 26) Kramers PGN. Mutagenicity of Saccharin in Drosophila : The Possible Role of
- 23 Contaminants. *Mutat. Res.* (1977) 56:163-167.
- 24 27) Eckhardt K, King MT, Gocke E, Wild D. Mutagenicity Study of Reimsen-Fahlberg
- 25 Saccharin and Contaminants. *Mutat. Res.* (1982) 103:49-52.
- 26 28) Mahon GDT, Dawson GWP. Saccharin and the Induction of Presumed Somatic
- 27 Mutations in the Mouse. *Mutat. Res.* (1982)103:49-52.
- 28 29) Fahrig R. Effects in the Mammalian Spot Test : Cyclamate Versus Saccharin. *Mutat.*
- 29 *Res.* (1982)103:43-47.
- 30 30) Rao MS, Qureshi AB. Induction of Dominant Lethals in Mice by Sodium Saccharin.
- 31 *Indian J. Med. Res.* (1972) 60: 599-603.
- 32 31) Sram RJ, Zudova Z. Mutagenicity Studies of Saccharin in Mice. *Bull. Environ. Contam.*
- 33 *Toxicol.* (1974) 12:186-192.
- 34 32) Machemer L, Lorke D. Dominant Lethal Test in the Mouse for Mutagenic Effects of
- 35 Saccharin. *Humangenetik*. (1973) 19: 193-198.
- 36 33) Machemer L, Lorke D. Experiences with the Dominant Lethal Test in Female Mice :  
37 Effects of Alkylating Agents and Artificial Sweeteners on Pre-Ovulatory Oocyte Stages.  
38 *Mutat. Res.* (1975) 29:209-214.

- 1 34) Leonard A, Leonard ED. Mutagenicity Test with Saccharin in the Male Mouse. *J.*  
2 *Environ. Pathol.Toxicol.* (1979) 2:1047-1053.
- 3 35) JECFA. 584, Saccharin, Calcium, Potassium and Sodium Salts. WHO Food Additives  
4 Series 19, IPCS INCHEM (1984)  
5 <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v19je11.htm>.
- 6 36) サッカリン, サッカリンナトリウム.食品添加物公定書解説書(第 7 版). 廣川書  
7 店 (1999) :D534-544.
- 8 37) Eleventh Report of the JECFA. Specification for the Identity and Purity of Food  
9 Additives and Their Toxicological Evaluation : Some Flavouring Substances and  
10 Non-Nutritive Sweetening Agents ( 抜粋 ) . WHO Technical Report Series 383.  
11 (1967) :13-18.
- 12 38) Twenty-first Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives( 抜粋 ). WHO  
13 Technical Report Series 617. (1978) :23-26.
- 14 39) EU Commission. Report From The Commission on Dietary Food Additive Intake in the  
15 European Union. (2001):1-26  
16 [http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/additives/flav15_en.pdf).
- 17 40) Eighteenth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives ( 抜粋 ) . WHO  
18 Technical Report Series 557. (1974) :26-27, 33-35.
- 19 41) Twenty-sixth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and  
20 Contaminants ( 抜粋 ) . WHO Technical Report Series 683. (1982) :28, 40-44.
- 21 42) Twenty-eighth Report of the JECFA. Evaluation of Certain Food Additives and  
22 Contaminants ( 抜粋 ) . WHO Technical Report Series 710. (1984) :20, 21, 34, 37, 39.
- 23 43) International Agency for Research on Cancer (IARC). Saccharin and Its Salts. IARC  
24 Monographs. (1999) 73:517-624.
- 25 44) Bryan GT, Erturk E, Yoshida O. Production of Urinary Bladder Carcinomas in Mice by  
26 Sodium Saccharin. *Science.* (1970) 168:1238-1240.
- 27 45) Arnold DL, Moodie CA, Grice HC, Charbonneau SM, Stavric B, Collins BT, McGuire  
28 PF, Zawidzka ZZ, Munro IC. Long-Term Toxicity of ortho-Toluenesulfonamide and  
29 Sodium Saccharin in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1980) 52:113-152.
- 30 46) Frederick CB, Dooley KL, Kodell RL, Sheldon WG, Kadlubar FF. The Effect of  
31 Lifetime Sodium Saccharin Dosing on Mice Initiated with the Carcinogen  
32 2-Acetylaminofluorene. *Fundam. Appl. Toxicol.* (1989) 12:346-357.
- 33 47) McChesney EW , Coulston F, Benitz KF. Six-Year Study of Saccharin in Rhesus  
34 Monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1977) 42:164
- 35 48) Thorgeirsson UP, Dalgard DW, Reeves J, Adamson RH. Tumor Incidence in a  
36 Chemical Carcinogenesis Study of Nonhuman Primates. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*  
37 (1994) 19:130-151.
- 38 49) Cohen SM. Role of Urinary Physiology and Chemistry in Bladder Carcinogenesis.



- 1 *Food Chem. Toxicol.* (1995) 33:715-730.
- 2 50) Ishidate MJr, Odashima S. Chromosome Tests with 134 Compounds on Chinese  
3 Hamster Cells in Vitro-A Screening for Chemical Carcinogens. *Mutation Research*  
4 (1977) 48:337-354.
- 5 51) Ishidate MJr, Sofuni T, Yoshikawa K, Hayashi M, Nohmi T, Sawada M, Matsuoka A.  
6 Primary Mutagenicity Screening of Food Additives Currently Used in Japan. *Food*  
7 *Chem. Toxicol.* (1984) 22:623-636.
- 8 52) Ashby J, Ishidate MJr. Clastogenicity in Vitro of the Na, K, Ca and Mg Salts of  
9 Saccharin ; and of Magnesium Chloride ; Consideration of Significance. *Mutat. Res.*  
10 (1986) 163:63-73.
- 11 53) 祖父尼俊雄, 林真, 松岡厚子. 染色体異常試験データ. 染色体異常試験データ集  
12 改訂1998年版 :435-437.
- 13 54) 石館基, 能美健彦, 松井道子. 微生物を用いる変異原性試験データ集.  
14 *Life-science Information Center.* (1991) :454-455.
- 15 55) Commission of the EC. Report of the Scientific Committee for Food. Report of the SCF  
16 Fourth Series. (1977) :1-23.
- 17 56) 厚生省環境衛生局食品化学課. サッカリンナトリウム等の規格基準の改正等  
18 について. *食品衛生研究.* (1975) 25:678-686.
- 19 57) 厚生省環境衛生局食品化学課. 食品、添加物等の規格基準の一部改正について.  
20 *食品衛生研究.* (1973) 23:699-703.
- 21 58) 厚生省環境衛生局食品化学課. 食品 . 添加物の告示の解説 [サッカリンにつ  
22 て]. *食品衛生研究.* (1974) 24:203-207.
- 23 59) Fitzhugh OG, Nelson AA, Frawley JP. A Comparison of the Chronic Toxicities of  
24 Synthetic Sweetening Agents. *J. Am. Pharm. Assoc.* (1951) 40:583-586.
- 25 60) Allen MJ, Boyland E, Dukes CE, Horning ES, Watson JG. Cancer of the Urinary  
26 Bladder Induced in Mice with Metabolites of Aromatic Amines and Tryptophan. *Br. J.*  
27 *Cancer.* (1957) 11:212-228.
- 28 61) Calorie Control Council. Backgrounder on Saccharin (Benefits/Safety/Public Policy).  
29 <http://www.saccharin.org/index.html>.
- 30 62) Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. Dietary Intake of Food Additives in the  
31 UK:Initial Surveillance. Food Surveillance Paper No.37, HMSO. (1993):40-47.
- 32 63) Saccharin. *The Merck Index Thirteenth Edition.* (2001) :1492.
- 33 64) Wursch P, Daget N. Sweetness in Product Development. Sweetness, Springer-Verlag.  
34 (1987) :247-259.
- 35 65) カルシウムサッカリン Saccharin Calcium. 愛三化学工業株式会社 社内資料.  
36 (2005年12月入手)
- 37 66) Calcium Saccharin, Special Powder. Aisan Chemical Co., Ltd. 社内資料. (2005年12  
38 月入手)

- 1 67) Taylor JD, Richards RK, Wiegand RG, Weinberg MS. Toxicological Studies with  
2 Sodium Cyclamate and Saccharin. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1968) 6:313-327.
- 3 68) Taylor JM, Weinberger MA, Friedman L. Chronic Toxicity and Carcinogenicity to the  
4 Urinary Bladder of Sodium Saccharin in the in Utero-Exposed Rat. *Toxicol. Appl.*  
5 *Pharmacol.* (1980) 54:57-75.
- 6 69) Kennedy GLJr, Fancher OE, Caladra JC. Subacute Toxicity Studies with Sodium  
7 Saccharin and Two Hydrolytic Derivatives. *Toxicology.* (1976) 6:133-138.
- 8 70) Munro IC, Moodie CA, Krewski D, Grice HC. A Carcinogenicity Study of Commercial  
9 Saccharin in the Rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1975) 32:513-526.
- 10 71) Roe FJC, Levy LS, Carter RL. Feeding Studies on Sodium Cyclamate, Saccharin and  
11 Sucrose for Carcinogenic and Tumour-promoting Activity. *Fd Cosmet. Toxicol.* (1970)  
12 8:135-145.
- 13 72) Kroes R, Peters PWJ, Berkvens JM, Verschuuren HG, de Vries TH, VanEsch GJ. Long  
14 Term Toxicity and Reproduction Study (Including a Teratogenicity Study) with  
15 Cyclamate, Saccharin and Cyclohexylamine. *Toxicology.* (1977) 8:285-300.
- 16 73) Tanaka S, Kawashima K, Nakaura S, Nagao S, Kuwamura T, Omori Y. Effects of  
17 Saccharin Sodium on the Development of Rats and Mice. *J. Food Hyg. Soc.* (1973)  
18 14:371-379.
- 19 74) Schoenig GP, Goldenthal EI, Geil RG, Frith CH, Richter WR, Carlborg FW. Evaluation  
20 of the Dose Response and In Utero Exposere to Saccharin in the Rats. *Food Chem.*  
21 *Toxicol.* (1985) 23:475-490.
- 22 75) Homburger F. Negative Lifetime Carcinogen Studies in Rats and Mice Fed 50,000 PPM  
23 Saccharin. *Chemical Toxicology of Food.* (1978) :359-373.
- 24 76) Fukushima S, Arai M, Nakanowatari J, Hibino T, Okuda M, Ito N. Differences in  
25 Susceptibility to Sodium Saccharin Among Various Strains of Rats and Other Animal  
26 Species. *Gann.* (1988) 74:8-20.
- 27 77) Presad O, Rai G. Induction of Papillary Adeno carcinoma of Thyroid in Albino Mice by  
28 Saccharin Feeding. *Indian J. Exp. Biol.* (1986) 24:197-199.
- 29 78) Lessel B. Carcinogenic and Teratogenic Aspects of Saccharin. *SOS/70 Proc Third Int*  
30 *Congr Food Sci Technol.* (1971) :764-770.
- 31 79) Schmahl VD. Lack of Carcinogenic Effects of Cyclamate, Cyclohexylamine and  
32 Saccharin in Rats. *Arzneim Forsch.* (1973) 23:1466-1470.
- 33 80) Ulland B, Weisburger EK, Weisburger JH. Chronic Toxicity and Carcinogenicity of  
34 Industrial Chemicals and Pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1973) 25:446.
- 35 81) Furuya T, Kawamata K, Kaneko T, Uchida O, Horiuchi S, Ikeda Y. Long-term Toxicity  
36 Study of Sodium Cyclamate and Saccharin Sodium in Rats. *Jpn. J. Pharmacol.* (1975)  
37 25:55-56.
- 38 82) Chowanec J, Hicks RM. Response of the Rat to Saccharin with Particular Reference to

- 1 the Urinary Bladder. *Br. J. Cancer.* (1979) 39:355-375.
- 2 83) Hooson J, Hicks RM, Grasso P, Chowanec J. Ortho-toluene Sulphonamide and  
3 Saccharin in the Promotion of Bladder Cancer in the Rat. *Br. J. Cancer.* (1980)  
4 42:129-147.
- 5 84) Hibino T, Hirasawa Y, Arai M. Morphologic Changes in the Urinary Bladder and  
6 Stomach After Long-term Administration of Sodium Saccharin in F344 Rats. *Cancer*  
7 *Lett.* (1985) 29:255-263.
- 8 85) Homma Y, Kondo Y, Kakizoe T, Aso Y, Nagase S. Lack of Bladder Carcinogenicity of  
9 Dietary Sodium Saccharin in Analbuminaemic Rats, Which are Highly Susceptible to  
10 N-NITROSO-n-BUTYL-(4-HYDROXYBUTYL) AMINE. *Fd Chem. Toxic.* (1991)  
11 29:373-376.
- 12 86) Clayson DB, Cooper EH. Cancer of the Urinary Tract. *Adv. Cancer Res.* (1970)  
13 13:271-349.
- 14 87) 食品衛生検査指針・食品添加物編. サッカリン及びサッカリンナトリウム. 社団  
15 法人日本食品衛生協会.: 233-239 (2003)
- 16 88) Hasegawa R, Cohen SM. The Effect of Different Salts of Saccharin on the Rat Urinary  
17 Bladder. *Cancer Lett.* (1986) 30: 261-268.
- 18 89) Fukushima S, Thamavit W, Kurata Y, Ito N. Sodium Citrate: A Promoter of Bladder  
19 Carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.* (1986) 77: 1-4.
- 20 90) DeGroot AP, Feron VJ, Immel HR. Induction of Hyperplasia in the Bladder Epithelium  
21 of Rats by a Dietary Excess of Acid or Base : Implications for Toxicity /  
22 Carcinogenicity Testing. *Fd Chem. Toxic.* (1988) 25: 425-434
- 23 91) Otohi T, Iwata H, Yamamoto S, Murai T, Ymaguchi S, Matsui-Yuasa I, Otani S,  
24 Fukushima S. Severity of Promotion by Sodium Salts of Succinic Acid in Rat Urinary  
25 Bladder Carcinogenesis Correlates with Sodium Ion Concentration Under Conditions of  
26 Equal Urinary pH. *Carcinogenesis.* (1993) 14: 2277-2281
- 27 92) EC. European Parliament and Council Directive 94/35/EC of 30 June 1994 on  
28 Sweeteners for Use in Foodstuffs. (1994) OJ No.237.
- 29 93) 食品添加物研究会編. あなたが食べている食品添加物、食品添加物一日摂取量  
30 の実態と傾向 本編版、第3章 各論 (マーケットバスケット調査対象食品添  
31 加物の摂取量) 平成 13 年: 12-14
- 32 94) 日本食品添加物協会. 「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その  
33 1 指定添加物品目(第7回最終報告)」第1章 甘味料、平成 16 年度厚生労働科  
34 学研究費補助金(食品の安全性高度化推進事業) 平成 17 年 3 月 31 日: 1001, 1003,  
35 1005, 1006
- 36 95) 佐藤恭子、久保田浩樹、建部千絵、古庄 紀子、棚元 憲一 . 平成 18 年度食  
37 品・添加物等規格基準に関する試験検査 マーケットバスケット方式による甘  
38 味料の推定摂取量 . 平成 18 年度 食品等試験検査費

- 1 96) Calorie Control Council. Congress Gives Saccharin a Clean "Bill" of Health: Warning  
2 Label to be Removed. (2006)  
3 <http://www.caloriecontrol.org/pr12-22-00.html>
- 4 97) To Repeal Provisions of Federal Law Requiring Labeling on Saccharin Containing  
5 Foods. 106th Congress 2d Session H.R.5668, Dec.15, 2000
- 6 98) 厚生省告示第 341 号 ( サッカリンの使用基準改正 ) 官報第 14102 号、昭和 48 年  
7 12 月 27 日
- 8 99) 日本食品添加物協会. 「生産量統計を基にした食品添加物の摂取量の推定 その  
9 1 指定添加物品目 ( 第 6 回最終報告 )」第 1 章 甘味料 ( 抜粋 ). 平成 13 年度  
10 厚生科学研究費補助金 平成 14 年 3 月 31 日: 1001-6
- 11 a ) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food.  
12 Environmental Health Criteria 70. IPCS in cooperation with the JECFA. World Health  
13 Organization, Geneva. (1987).
- 14 追 1 ) 南山堂 医学大辞典 ( 第 18 版 ) 胃液: 77
- 15 追 2 ) Sweatman TW, Renwick AG. Tissue levels of saccharin in the rat during  
16 two-generation feeding studies. *Toxicol Appl Pharmacol.* (1982) 62: 465-73
- 17 追 3 ) Cohen-Addad N, Chatterjee M, Bekersky I, Blumenthal HP. In utero-exposure to  
18 saccharin: a threat? *Cancer Lett.* (1986) 32: 151-4
- 19 追 4 ) Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and  
20 Materials in Contact with Food on the presence of 1,2-Benzisothiazolin-3-one as an  
21 impurity in saccharin used as a food additive  
22 Question n° EFSA-Q-2004-133 (Adopted on 30 November 2006) EFSA Journal: 416  
23 (2006)  
24