

追加関連論文
(サッカリンカルシウム)
その 4

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

70~90 日齢の SD ラット (各群雌雄各 52 匹) に RF 法で製造されたサッカリンナトリウム (純度不詳) (0、0.2、0.5% ; 0、83、210 mg/kg 体重/日) を生涯にわたって混餌投与する試験が実施されている。その結果、生存率、体重、血液学的検査、血圧及び組織学的検査 (膀胱及び心臓) において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。悪性腫瘍の発生率については、雌雄で差がなく、雌雄合わせて対照群で 13/98 匹、0.2% 投与群で 11/94 匹、0.5% 投与群で 16/93 匹と対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。また、悪性腫瘍の発生までに要した期間についても、対照群と投与群との間で差は認められなかったとされている。最も多くみられた悪性腫瘍は細網肉腫、悪性血管内皮腫及びリンパ肉腫であったが、いずれの発生率についても対照群と投与群との間に差は認められなかったとされている。なお、膀胱腫瘍の発生は対照群を含む全群で認められておらず、膀胱に寄生虫 (*Strongyloides* 属及び *Capillaria* 属) の感染の痕跡が認められた動物は全体の 16% であったとされている。

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

SD ラット (週齢不詳) (F₀) (各群雌 5~7 匹) にサッカリン (化学形不詳) (OTSA を 10 ppm 未満含有) (0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重) を妊娠 14 日、17 日及び 20 日に前夜絶飲食させた上で強制経口投与 (胃内挿管) し、得られた児動物 (F₁) を生涯観察した後に剖検 (全組織・器官) 及び病理組織学的検査 (膀胱及び剖検で異常がみられた組織・器官のみ) を行う試験が実施されている。その結果、F₀ 母動物に毒性影響は認められなかったとされている。F₁ 児動物の生後 4 日間死亡率は、対照群で 0/59 匹、200 mg/kg 体重/日投与群で 5/61 匹、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 4/62 匹であったのに対し、5,000 mg/kg 体重/日で 9/69 匹と増加が認められ、これについて Schmähl & Habs は被験物質の投与に関連した影響であるとしている。F₁ の投与群の生存期間は被験物質の用量に応じて延長する傾向がみられたが、対照群を含む各群間で生存期間に有意な差は認められなかったとされている。F₁ の投与群にみられた腫瘍については、対照群でもみられていたもの又は当該動物種で通常みられるものであり、被験物質の投与に関連した発生率の増加及び種類の差異

は認められなかったとされている。特に、膀胱癌の発生は認められなかったとされている。

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

5~6 週齢の F344 ラット、去勢 F344 ラット又は $\alpha_2\mu$ -グロブリンを生合成しない系統である NBR ラット（各群雄 10 匹）にサッカリンナトリウム（0、7.5% ; 0、3,750 mg/kg 体重/日相当）を 10 週間混餌投与（飼料：Prolab3200）する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査では、F344 ラットの投与群の 7/10 匹（うち 1 匹には乳頭状/結節状過形成も認められた。）、去勢 F344 ラットの投与群の 4/10 匹、NBR ラットの投与群の 1/10 匹に膀胱移行上皮の単純過形成が認められたが、F344 ラットの対照群及び NBR ラットの対照群には過形成病変は認められず、去勢 F344 ラットの対照群の 1/10 匹に単純過形成が認められたとされている。走査型電子顕微鏡を用いた超微形態学的検査で、F344 ラットの投与群の 7/10 匹及び去勢 F344 ラットの投与群の 5/10 匹に膀胱移行上皮の高度の増殖性変化が認められたのに対し、NBR ラットの投与群において高度の増殖性変化がみられたのは 2/10 匹にとどまったとされている。一方、いずれの系統の対照群においても膀胱移行上皮の高度の増殖性変化は認められなかったとされている。いずれの投与群においてもそれぞれの対照群と比較して盲腸重量の増加が認められたが、この変化の程度は、F344 ラット及び去勢 F344 ラットに比べて NBR ラットで軽度であったとされている。いずれの投与群においてもそれぞれの対照群と比較して尿 pH の低下傾向がみられたが、この変化の統計学的有意性は F344 ラット及び去勢 F344 ラットで認められ、NBR ラットでは認められなかったとされている。ただし、NBR ラットについては半数を超える動物で採尿が困難であったため尿試料が得られず、そのことが上記に影響した可能性があるとされている。F344 ラット及び去勢 F344 ラットの投与群ではほとんどの動物に尿沈渣が認められたが、それぞれの対照群ではまれに不明瞭な沈渣を認めるのみであったとされている。NBR ラットの投与群では、採尿困難による尿試料の少なさのために明確な評価が困難であったが、得られた尿試料のほぼ半数に沈渣を認めたとされている。NBR ラットの対照群の尿量は F344 ラット及び去勢 F344 ラットの対照群より多く、F344 ラット、去勢 F344 ラット及び NBR ラットの投与群の尿量はいずれもそれぞれの対照群の尿量と比較すると同程度の増加を示したとされている。NBR ラットの対照群の尿中ナトリウムイオン濃度は F344 ラット及び去勢 F344 ラットの対照群よりも多く、F344 ラット、去勢 F344 ラット及び NBR ラットの投与群の尿中ナトリウム濃度はそれぞれの対照群に比べて増加したが、この変化の統計学的

有意性は F344 ラットでのみ得られたとされている。F344 ラット及び NBR ラットの尿中では、たん白とサッカリンナトリウムとの結合が認められたが、F344 ラットでは主として $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンが含まれる 19~20 kDa 画分のたん白との結合が認められたのに対し、NBR ラットでは F344 ラットに比べてたん白との結合量が極めて少なく、しかも特段の標的たん白が存在しなかったとされている。Garland らは、サッカリンナトリウムによる雄ラットの膀胱発がんについて、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンとサッカリンナトリウムとの結合が関与していると考えしている。一方で Garland らは、サッカリンナトリウムがアルブミン等他のたん白と結合した場合においても膀胱に対して類似の反応を起こす可能性についても言及し、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンを生合成しない NBR ラットにおいてわずかながら膀胱移行上皮の単純過形成が発生したり、尿中に $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンがほとんど含まれない雌 F344 ラットにおいて同様の変化が報告されているのは、サッカリンナトリウムの $\alpha_{2\mu}$ -グロブリン以外のたん白との結合に基づいている可能性があるとしている。他方、Garland らは、NBR ラットや雌 F344 ラットのサッカリンナトリウムによる膀胱発がんに対する抵抗性は、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンの低値に基づくものであるとしている。Garland らは、本試験における F344 ラットに対するサッカリンナトリウムの作用に及ぼす去勢の影響について、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンの不完全な排除を反映したものであると考察している。以上より Garland らは、サッカリンナトリウムによる雄ラットの膀胱発がん機序において、 $\alpha_{2\mu}$ -グロブリンは唯一の要因ではないが、その果たす役割は大きいと結論している。

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

6 週齢の F344 ラット又は NBR ラット（各群雄 5~10 匹）にサッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）、アスコルビン酸ナトリウム（5% ; 2,485 mg/kg 体重/日相当）又はウラシル（3% ; 1,500 mg/kg 体重/日）を 8 週間混餌投与（飼料 : CRF-1）する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡を用いた病理組織学的検査において、アスコルビン酸ナトリウムの投与によってすべての F344 ラット（6/6 匹）には膀胱移行上皮に単純過形成の発生が認められ、NBR ラットにはそれが認められなかったとされている。一方、ウラシルの投与では両系統のすべてのラット（F344 ラット 6/6 匹、NBR ラット 5/5 匹）の膀胱に乳頭腫症と移行上皮のびまん性過形成が認められたとされている。走査型電子顕微鏡を用いた超微形態学的検査において、ウラシルの投与では両系統のほぼすべてのラット（F344 ラット 5~6/6 匹、NBR ラット 4~5/5 匹）の膀胱に移行上皮過形成の特徴とされる多形性微絨毛、均一性短小微絨毛又

は縄状若しくは葉状の microridge のすべての発生が認められたが、サッカリンナトリウムの投与では F344 ラットの 4/6 匹に縄状又は葉状の microridge が、アスコルビン酸ナトリウムの投与では F344 ラットの 2/6 匹に多形性微絨毛、6/6 匹に縄状又は葉状の microridge が、それぞれ認められたにとどまったとされている。BrdU 標識率は、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群の F344 ラットでそれぞれ対照群の 20 倍及び 36 倍であったのに対し、両投与群の NBR ラットでは変化がなく、ウラシル投与群の両系統ラットでともに対照群の 50 倍超と大きな差がみられたとされている。F344 ラットでは、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群のいずれにおいても尿 pH 及び尿中ナトリウム濃度が上昇し、アスコルビン酸ナトリウム投与群においては尿浸透圧の増加及び尿量の減少が認められたとされている。NBR ラットでは、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群のいずれにおいても尿 pH 及び尿中ナトリウム濃度が上昇し、アスコルビン酸ナトリウム投与群においては尿量の有意な増加が認められたとされている。Uwagawa らは、サッカリンナトリウム及びアスコルビン酸ナトリウムによる膀胱移行上皮の細胞増殖活性上昇と発がんプロモーター活性の発現には $\alpha_2\mu$ -グロブリンが関与しており、尿の pH 及びナトリウムイオン濃度の増加は必須でないが増強因子として働くと考えられている。

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

F344 ラット又は SD ラットの雌雄 (F₀) にサッカリン又はサッカリンナトリウム (0, 5% ; 0, 2,500 mg/kg 体重/日相当) を 2 週間混餌投与 (飼料 : Prolab3200) した後、に交配し、雌雄胎児及び雄児動物 (F₁) を得る試験が実施されている。本試験においては、F344 ラットにはサッカリン又はサッカリンナトリウムを、SD ラットにはサッカリンを F₁ の最終と殺時まで投与しているが、SD ラットへのサッカリンナトリウムの投与においては、最終と殺時までのほか、妊娠・授乳時のみ、授乳時のみ及び離乳後のみ投与する群を設定している。その結果、F344 ラットについて、サッカリンナトリウム投与群では、28 日齢及び 91 日齢の F₁ 雄児動物に膀胱移行上皮の [³H]チミジン標識率が増加する傾向が認められたが統計学的に有意でなく、7 日齢の F₁ 雄児動物にそのような変化はみられず、サッカリン投与群では、F₁ 胎児並びに 7 日齢及び 28 日齢の F₁ 雄児動物にも細胞増殖活性の増強がなかったとされている。組織学的には、サッカリンナトリウム投与群の 91 日齢の F₁ 雄児動物の膀胱に軽度の単純過形成を認めたが、それを除くサッカリンナトリウム投与群並びにサッカリン投与群の F₁ 胎児及び F₁ 雄児動物の膀胱移行上皮の細胞増殖に変化が認められなかったとされている。一方、SD ラットについて、膀胱移行

上皮の細胞増殖活性が被験物質の投与に依存して有意に増強したのは、サッカリンナトリウムを離乳後のみ投与した群の 91 日齢の F₁ 雄児動物と、サッカリン投与群の 14 日齢 F₁ 雄児動物のみであったとされている。組織学的には、サッカリンナトリウムを全期間又は離乳後のみ投与した群の 91 日齢の F₁ 雄児動物の膀胱に軽度の単純過形成が認められたが、それらを除くサッカリンナトリウム及びサッカリン投与群の F₁ 胎児及び F₁ 雄児動物には、膀胱移行上皮の細胞増殖に変化が認められなかったとされている。また、別途 SD ラットにサッカリンナトリウム (0、5% ; 0、2,500 mg/kg 体重/日相当) を 2 週間混餌投与 (飼料 : Prolab3200) した後、交配し、雌雄の胎児 (F₁) 及び授乳中児動物 (F₁) を得る別の試験が実施されている。この試験では、投与群の雌雄の 21 日齢 F₁ 児動物の膀胱に、移行上皮細胞増殖活性の増強、表層性壊死及び軽度の上皮過形成の小病巣が認められたが、7 日齢 F₁ 児動物並びに妊娠 17 日齢及び 21 日齢の F₁ 胎児の膀胱に組織学的変化は認められなかったとされている。

6. Cohen SM, Garland EM, Cano M, St.John MK, Khachab M, Wehner JM et al.: Effects of sodium ascorbate, sodium saccharin and ammonium chloride on the male rat urinary bladder. *Carcinogenesis* 1995b; 16(11): 2743-50

雄 F344 ラット (F₀) にアスコルビン酸ナトリウム (0.91、2.73、4.56、6.84% ; 452、1,357、2,267、3,400 mg/kg 体重/日相当)、サッカリンナトリウム (5、7.5% ; 2,500、3,750 mg/kg 体重/日相当)、サッカリンナトリウム (5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当) + 塩化アンモニウム (1.23% ; 620 mg/kg 体重/日相当) 又はサッカリンナトリウム (7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当) + 塩化アンモニウム (1.85% ; 920 mg/kg 体重/日相当) を 4 又は 5 週間混餌投与 (飼料 : Prolab3200) し、交配して得られた雄の児動物 (F₁) に F₀ と同様の投与を離乳後より行う試験が実施されている。その結果、F₁ 雄児動物のサッカリンナトリウム 7.5% 投与群については、塩化アンモニウムの併用の有無にかかわらず、出生直後から体重増加抑制が認められ、死亡又は瀕死となったため、30 日齢までにと殺されている。アスコルビン酸ナトリウム 2.73% 投与群を除く他の投与群についても体重増加抑制が認められたとされている。F₁ 雄児動物の尿 pH は、サッカリンナトリウム 5% 投与群で 37 日齢時に対照群より低下したが、一貫して 6.5 を上回り、100 日齢までに対照群とほぼ同様の値になったとされている。これに対して、サッカリンナトリウム 5% + 塩化アンモニウム 1.23% 投与群では、全期間を通じて、対照群又はサッカリンナトリウム 5% 投与群に比べて低値を保っていたとされている。アスコルビン酸ナトリウム投与群の尿 pH は、37 日齢及び 100 日齢時で変わらず対照群のそれを有意に上回り、用量相関性に増加したとされている。F₁ 雄児動物のサッカリンナトリウム 5% 投与群及びアスコルビン酸ナトリウム 6.84% 投与群の膀胱では光学顕微鏡及び走査型電子顕微鏡を用いた検査において

移行上皮の過形成の発生が認められ、BrdU 標識率が増加していたが、サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群の膀胱ではそれらの変化が認められなかったとされている。なお、膀胱移行上皮の過形成の発生は、走査型電子顕微鏡においてのみアスコルビン酸ナトリウム 2.73%及び 4.56%投与群でも認められたとされている。一方、F₁雄児動物のサッカリンナトリウム 5%投与群では塩化アンモニウム併用の有無にかかわらず盲腸の拡張が認められたが、アスコルビン酸ナトリウム投与群では盲腸の拡張は認められなかったとしている。

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

5 週齢の F344 ラット (各群雄 10 匹) にサッカリンナトリウム (7.5% ; 3,750 mg/kg 体重/日相当)、それと等モルの各種ナトリウム塩 (アスコルビン酸ナトリウム 6.84% ; 3,400 mg/kg 体重/日相当、グルタミン酸ナトリウム 5.83% ; 2,915 mg/kg 体重/日、アスパラギン酸ナトリウム 5.35% ; 2,675 mg/kg 体重/日、クエン酸ナトリウム 8.9% ; 4,450 mg/kg 体重/日、エリソルビン酸ナトリウム 6.87% ; 3,435 mg/kg 体重/日、重炭酸ナトリウム 2.9% ; 1,450 mg/kg 体重/日若しくは塩化ナトリウム 2.02% ; 1,010 mg/kg 体重/日) 又はサッカリンナトリウム (7.5%) + 塩化アンモニウム (1.85% ; 920 mg/kg 体重/日相当) を 10 週間混餌投与 (飼料:Prolab3200) する試験が実施されている。その結果、光学顕微鏡による組織学的検査では、重炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを除くナトリウム塩の投与群並びにサッカリンナトリウム投与群に、4/10 匹以上の頻度で尿路移行上皮の単純過形成の発生が認められたとされている。特に、サッカリンナトリウム投与群及びアスコルビン酸ナトリウム投与群では、単純過形成の発生頻度が比較的高く (それぞれ 9/10 匹及び 10/10 匹)、更にそれぞれ 1 匹及び 3 匹に乳頭状/結節状過形成の発生が認められたとされている。重炭酸ナトリウム投与群では 3/10 匹の頻度で単純過形成の発生が認められたが統計学的有意性がなく、塩化ナトリウム投与群では過形成性病変が発生しなかったとされている。また、サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群では膀胱が組織学的に正常であり、過形成性病変の発生は認められなかったとされている。走査型電子顕微鏡による超微形態学的検査では、グルタミン酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを除くナトリウム塩の投与群並びにサッカリンナトリウム投与群のすべての動物に、膀胱移行上皮癌の初期段階とされる高度の増殖性変化が認められたとされている。グルタミン酸ナトリウム投与群では 7/10 匹に、更に塩化ナトリウム投与群でも 5/10 匹に同様の変化が認められたとされている。サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群では、同様の変化がほとんど認められなかった (1/10 匹) とされている。BrdU 標識率を指標とした膀胱の移行上皮細胞増殖活性に関する検査では塩化ナト

リウムを除くナトリウム塩の投与群で増強する傾向が認められたが、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びクエン酸ナトリウム投与群のみで統計学的有意性が得られたものであり、また、サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群で細胞増殖活性の増強が認められなかったとされている。尿 pH は、サッカリンナトリウム投与群で低下し、対照群と同程度であった塩化ナトリウム投与群を除く他のすべてのナトリウム塩投与群で上昇したが、いずれにおいても 6.5 を下回ることがなかったとされている。それに対して、サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群の尿は pH が著しく低下し酸性化したとされている。一方、すべてのナトリウム塩の投与群及びサッカリンナトリウム投与群ではリン及びカルシウムを主成分とし、ほかにカリウム、塩素、硫黄及びケイ素を含有する尿中沈渣の生成が認められた（定量はされていない。）が、サッカリンナトリウム+塩化アンモニウム投与群ではそのような尿中沈渣の生成は認められなかったとされている。Cohen らは、これらのナトリウム塩の投与によってラット膀胱移行上皮にがんを発生させるには、高用量で暴露させること及び尿 pH を 6.5 以上とすることが必要であり、尿量及び尿中ナトリウム濃度の増加や尿中沈渣の存在もある程度関与していると考察している。

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

F344 ラット（各群雄 9~29 匹）について、対照群のほか、サッカリンナトリウム（5% ; 2,500 mg/kg 体重/日相当）を 11 週間若しくは 72 週間、アスコルビン酸ナトリウム（5% ; 2,485 mg/kg 体重/日相当）を 11 週間、ウラシル（3% ; 1,500 mg/kg 体重/日）を 20 週間混餌投与する群及び FANFT（0.2%）を 6 週間混餌投与した後に基礎飼料（飼料 : Prolab3200）を 72 週間与える群を設定し、それぞれ摂餌又は投与の終了後に下部尿路移行上皮細胞の分化に関するバイオマーカーであるウロプラキンに対する膀胱の免疫組織化学的染色を行う試験が実施されている。その結果、サッカリンナトリウムの投与により発生した単純過形成のウロプラキン免疫組織化学的染色パターンは、アスコルビン酸ナトリウムの投与により発生した単純過形成のそれと全く同一であったとされている。組織学的に同一の所見を示す過形成性病変に対するウロプラキン染色パターンや、発がん過程の各段階別のウロプラキンの発現プロファイルは、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びウラシル投与群と、遺伝毒性発がん物質とされる FANFT 投与群との間で異なっていたとされている。表層部膀胱移行上皮のウロプラキン陽性率については、FANFT 投与群の乳頭状/結節状過形成及び移行上皮癌のみで低下したとされている。中層部上皮のウロプラキン陽性率については、サッカリンナトリウム、アスコルビン酸ナトリウム及びウラシル投与群の正常上皮、

ウラシルを除くすべての被験物質の投与群の単純過形成、サッカリンナトリウム投与群の乳頭状/結節状過形成、FANFT 投与群の移行上皮癌で対照群より高値であったとされている。ウラシル投与群の乳頭腫症でも対照群より高値の傾向がみられたが、統計学的有意性を得るに至らなかったとされている。なお、サッカリンナトリウム投与群の単純過形成及び乳頭状/結節状過形成で正常上皮より高値の傾向がみられたが、統計学的有意性を得るに至らなかったとされている。

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

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

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

F344 ラット (各群雌雄各 35 匹) にアントラニル酸 (0、1.5、3.0%) を 78 週間混餌投与する試験が実施されている。その結果、腫瘍発生の増加は認められず、被験物質の投与に関連した非腫瘍性病変も認められなかったとしている。一方、被験物質の投与に関連したごく軽微な体重増加抑制がみられたが、生存率及び一般状態に異常は認められなかったとされている。DHEW は、本試験条件下においてアントラニル酸に発がん性

はないと結論している。

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

6～8週齢の A/He マウス（各群雌 20 匹）に MA（各回用量不詳；合計投与量 0、2,250、11,200 mg/kg 体重）を週 3 回、24 週間反復腹腔内投与し、肺の病理組織学的検査等を行う試験が実施されている。その結果、原発性の腫瘍の発生率の増加は認められず、Stoner らは、本試験条件下において MA の投与による肺腫瘍発生の増加は認められなかったとしている。

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

BIT についてのマウスを用いた局所リンパ節試験が実施されており、その結果、本試験における BIT の EC3 値は 10.4%であったとしている。Basketter らは、同時に他のイソチアゾリノン類（CMI 及び MTI）についても比較検討を実施しており、その結果、それらの EC3 値は 0.01%及び 2.0%であったとしている。

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

LLNA における EC3 値を用いた相対皮膚感作性分類。