

## 品目概要 ①

名称：アスパルテーム（別名 L- $\alpha$ -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル）

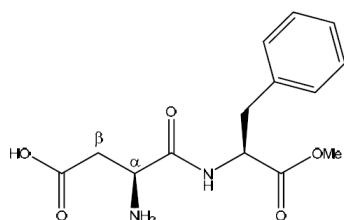
Aspartame

化学名：Methyl L- $\alpha$ -aspartyl-L-phenylalaninate [22839-47-0]

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

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<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 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；

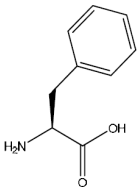
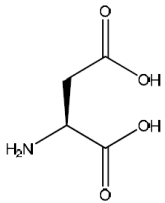
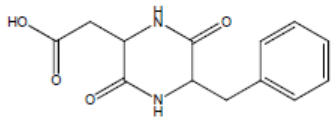
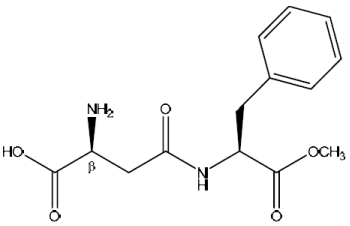
- pH3～4, 65°C, 10 分で残存率 100%
- pH4.0～4.6, 85°C, 30 分で残存率 99%
- pH4.6～5.5, 120°C, 4 分で残存率 85～98%

(\*)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  $\alpha$  位にアミノ基を持つ ( $\alpha$ -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。 $\beta$ -アスパルテームは、 $\alpha$ -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 <sub>3</sub> 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、アスパル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、LD<sub>50</sub>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、LD<sub>50</sub>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 WP2*uvrA* 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*<sup>-</sup>)及び H17(*rec*<sup>\*\*</sup>)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  $\mu$ g/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髄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。<sup>1</sup>
  - ◇ 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

<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>。(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

<sup>2</sup> 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/m<sup>3</sup>及び 6,500 mg/m<sup>3</sup>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、 $40\text{ mg/kg}$  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( $40\text{ mg/kg}$  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  $40\text{mg/kg}$  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  $40\text{mg/日/kg}$  体重)>

- ・ 2011 年度 混合群一日推定摂取量  $0.019\text{mg/人/日}$ 、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  $0.055\text{mg/人/日}$ 、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	急性毒性	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	急性毒性	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	急性毒性	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=1or 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 <sup>a)</sup> 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 <sup>a)</sup> 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 <sup>a)</sup> 。 ・TA1537 で陰性 <sup>d)</sup> ・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 <sup>a)</sup>  〔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 <sup>b)</sup>	＜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 <sup>b)</sup>			
22	小核 (アスパルテーム)		ヒトリンパ球	＜結果＞陽性 <sup>b)</sup>			
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-Ha-ras) 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 Ttp53tm1Brd(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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性</li> <li>・試験化合物 : Lot 8415-14-02 RTI; 純度: &gt; 98 %; GLP-study;</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・測定したすべての臓器で陰性</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高用量で陽性</li> </ul> <p>[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。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陽性</li> </ul>	Kamath <i>et al.</i> (2010)
	小核 (末梢血) (アスパルテーム)				<ul style="list-style-type: none"> <li>・陽性</li> </ul>	
	骨髄赤血球の染色体異常 (アスパルテーム)				<ul style="list-style-type: none"> <li>・陽性</li> </ul> <p>[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。</p>	
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陽性</li> </ul>	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)				<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性</li> </ul> <p>[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。</p>	
--	--	----------------------------	--	--	--	--	--

◆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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性<sup>a)</sup></li> </ul> <p>この試験から MeOH の遺伝毒性は判定できない。</p>	
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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-マイクロ滴定プレート：陰性<sup>a)</sup></li> <li>-2 時間の preincubation without S9 : 陰性、with S9 : 1.5 倍~2 倍になる。「弱陽性」</li> <li>-スポットテスト：陰性</li> </ul> <p>-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</p>	DeFlora <i>et al.</i> (1984)
41		染色体異常 (MeOH)		<i>Neurospora Crassa</i>	用量記載なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性</li> </ul> <p>57 種類の化合物を対象の研究。MeOH の用量レベル記載なし。</p> <p>[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。</p>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性 (S9の有無 記載なし)</li> <li>・S9の存否、MeOH濃度の記載なし</li> <li>・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。)</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性 a)</li> <li>・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。)</li> </ul>	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性 a)</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性 a)</li> <li>・ラット肝臓 S9 の存在下及び非存在下の両方。</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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</p>	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%	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性 a)</li> <li>・マウス S10 存在下</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・染色体異常 (異数性細胞の出現) 陽性 b)</li> <li>・染色体の乗り換え (クロスオーバー) : 陰性 b)</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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 <sup>b)</sup> ・陽性 <sup>o)</sup>  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 <sup>b)</sup>  〔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 <sup>a)</sup>  ＜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)
<sup>a)</sup> 代謝活性化ありなし両方 <sup>b)</sup> 代謝活性化なし <sup>o)</sup> 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 (骨髄赤血球) (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 <sup>3</sup> ) MeOH、 6 時間/day、5 日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	Campbell <i>et al.</i> (1991)
64	DNA 損傷 (8-oxodG) (MeOH)	腹腔内	マウス 雄 CD-1	1 x 2,000 mg/kg bw	<ul style="list-style-type: none"> <li>・どの生物種でも骨髄、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。</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	McCallum <i>et al.</i> (2011a; 2011b)
			マウス 雄 CD-1	慢性 15 x 2,000 mg/kg (1 日 1 回投与)		
			マウス 雄 CD-1 マウス OGG1 (-/-)	1 x 2,000 mg/kg bw		
			ウサギ 雄 New Zealand white (NZW)	1 x 2,000 mg/kg bw		
			サル 雄 (Macaca fascicularis)	1 x 2,000 mg/kg bw		
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 (骨髄赤血球)	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陰性</li> </ul> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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	宿主経由試験 (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 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	宿主経由試験 (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)



					<p>オン (1% Tween-80 水溶液)</p> <p>高用量及び超高用量 : 15% DKP 懸濁液 (1% Tween-80 水溶液)</p> <p>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</p>	<p>8,000 mg/kg bw/日 : 下痢、脱水、死亡率 70%。</p> <p>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。</p> <p>〔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。</p>	
72		優性致死 (DKP)	経口 (胃内)	ラット	<p>1,000 mg/kg bw/day を 1 日に 2 回に分けて均等に投与</p>	<p>・陰性 (父獣の成長、母獣体の妊娠率、黄体、着床部位)。</p> <p>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</p> <p>・試験化合物 : SC-19192; Lot# A6906;</p> <p>&lt;総合的判断&gt;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。</p>	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) <sup>a)</sup> , 2,000 (2,700), 4,000 (5,700) (食餌)	4,000	N/A <sup>b)</sup>	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 <sub>1</sub> : F: 24,24,24 M: 12,12,12 P <sub>2</sub> : 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 の仔で不完全開眼、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 の仔で不完全開眼。	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 <sup>b)</sup>		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 <sup>c)</sup>	・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 μmol/L (空腹時正常値)か ら 120 ± 30μmol/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 μmol/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±49μmol/L ま で上昇 (アスパルテーム負荷 時のみ)、食後の値 (120 ± 30μmol/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 200~260μmol/L まで上昇。 ・スラリー中：1hr 後に約 510μmol/L のピーク (2 名)、2hr 後に 300μmol/L 以 上 (他の 2 名)、3hr 後に約 180μmol/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 58μmol/L; 平 均ピーク約 15±18μmol/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±113μmol/L	非常に小さな変化、10 ± 7 μmol/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 ± 15 μmol/。	90 分後に 7±3.8μmol/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 ± 15 μmol/L	90 分後に 7±3.8μmol/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 ~90μmol/dL 程度のピーク とする (食後の 120±30μmol/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 ともになし、 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±23µmol/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±19µmol/L、1.5hr 後では 32.5±14µmol/L (MSG 単独 と比較して p≤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±27.5µmol/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 ± 26 µmol/L hr (アスパ ルテーム) --38 ± 15 µmol/L hr (albumine)	アスパルテーム摂取後 0.25hr で有意に上昇。 6µmol/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 ± 12.0 µmol/L (ベースライ ン) から 75 ± 13.4 µmol/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±11.3µmol/L) から有 意な増加は見られず。	大きな変化なし		Burns <i>et</i> <i>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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>有意に上昇</li> <li>Cmax : 191±65.4µmol/L[35±15min.] &lt;solution&gt;</li> <li>vs 117±39.5µmol/L[123±74分] &lt;capsule&gt;</li> <li>AUC= 15,340±4,820µmol/L/min &lt;sol.&gt; vs 8,465±3,356µmol/L/min. &lt;cap&gt;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有意に上昇:</li> <li>Cmax : 26.2 ± 16.3 µmol/L [30 ± 14min] &lt;sol.&gt; vs 10.4 ± 5 µmol/L [106 ± 61.3 min.] &lt;cap.&gt;</li> </ul>		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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>有意に上昇:</li> <li>--カプセル; Tmax = 108.6 分 Cmax = 103.3µmol/L</li> <li>--溶液 ; Tmax = 36.6 分 Cmax 126.6 µmol/L。</li> <li>AUC に有意な差はない</li> </ul>	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>有意に上昇 :</li> <li>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</li> </ul>	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±24μmol/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±8.2μmol/Lから67±7.5μmol/Lまで。 PKU：ベースライン90±17.1μmol/Lから121±20.8μmol/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 34mg/kgbw	有意に上昇。1hr後110μmol/L(正常)、1時間後160μmol/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 303μmol/kgを含む食事	上昇。3hr後の平均ピーク約100±10μmol/L(PKU)、3hr後のピーク約80±10μmol/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)	85μmol/kgのアスパルテーム(75μmol/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±7μmol/L(対照群)--3hr後153±21μmol/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±12.9μmol/L(ベースライン)から58.0±9.5μmol/L(摂取1hr後)に有意に増加(+30%)； ・PKUヘテロ接合体では68.8±13.8μmol/L(ベースライン)から82.3±17.3μmol/L(摂取1hr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 $\mu$ 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 $\mu$ mol/L (摂取 1hr後)、88.7 $\pm$ 22.36 $\mu$ mol/L (摂取3hr後)。 --[アスパルテーム 45mg/kg day 投与 群]116.9 $\pm$ 29.48 $\mu$ mol/L (投 与1hr)、 112.5 $\pm$ 40.30 $\mu$ 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名は制限撰 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 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)