

(1) 5-フルオロウラシル (5-FU)

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
5-フルオウラシル	P	医薬(抗悪性腫瘍代謝拮抗剤)		ヒト	錠剤およびドライシロップの経口摂取による副作用: 消化器、骨髄、神経系への影響(医療用医薬品集(2010)) GHS区分1(消化器系、骨髄、神経系)		ヒト所見は動物試験においても、再現(IARC 26(1981))	GHS分類(2010) 医療用医薬品集(2010)
				ヒト薬物動態	大腸癌61例に5-FU 300mg/m ² /dayを26週間まで持続静脈内投与した結果、5-FU 定常血中濃度の平均値は96ng/mLで、奏効度又は毒性と相関なし 癌患者5例に5-FU 500mg/bodyをone shot 静注後の平均血中濃度は、15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下		中毒量大腸癌117例に平均5-FU 1,803mg/m ² を8時間で毎週静脈内投与した結果、5-FUの血中濃度が3,000μg/L以上で急性毒性が有意に出現 IF102	医薬品インタビューフォーム(5-FU注 250 mg/5-FU注 1000 mg (協和キリン株式会社))
					・癌患者5例に5-FU 500mg/bodyを単回静注後の平均血中濃度: 15分で15.3、30分で3.9、60分で0.35μg/mLと推移し、投与後90分には検出限界以下。 ・脳に移行 ・胎盤通過性あり、乳汁移行性資料無し			
					5-FU 250 or 370 mg/m ² /dayを休息静脈内投与 Cmax(μg/mL): 18.15±1.35, 48.4±7.69 T1/2(hr):0.06±0.01, 0.02±0.01 AUC(hrxμg/mL): 3.77±0.21, 13.61±2.30			
					遺伝毒性(陽性):染色体異常試験、小核試験 遺伝毒性(陰性):Ames試験 発がん性:IARCグループ3			NTP DB IARC 26 (1981) HSDB (2007)
			単回、経口	マウス(dd系)	LD50 = 226 mg/kg (雄)、247 mg/kg (雌)			医薬品インタビューフォーム(5-FU注 250 mg/5-FU注 1000 mg (協和キリン株式会社)) 社内資料、 宮崎英治ほか 基礎と臨床. 1974; 8: 2603-2640
			単回、静脈注射	マウス (dd系)	LD50 = 262 mg/kg (雄)、274 mg/kg (雌)			
			単回、経口	ラット (Wistar系)	LD50 = 781 mg/kg (雄)、653 mg/kg (雌)			
			単回、静脈注射	ラット (Wistar系)	LD50 = 640 mg/kg (雄)、669 mg/kg (雌)			
			90日間、経口 7.5, 15, 30, 42, 60 mg/kg/day	雌雄ラット	42mg/kg以上で死亡。 摂餌量及び体重の減少、赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、骨髄での出血や造血細胞の減少、胸腺及び脾臓の萎縮、消化管障害(胃粘膜のびらんや粘膜の腺腔拡張、カタル性剥離) BUNの増加	30		
			6か月、経口 7.5, 15, 30, 42 mg/kg/day	雌雄ラット	42mg/kgの投与群で死亡 摂餌量の減少、体重増加抑制、消瘦 赤血球数及び白血球の減少傾向、骨髄での造血細胞の減少、胸腺細胞の減少、腸間膜リンパ節のリンパ球減少、消化管粘膜上皮のカタル性剥離、 肝臓での限局性の凝固壊死、腎臓での尿管上皮の変性	30		
			90日間、腹腔 7.5, 15, 30, 42, 60 mg/kg/day	雌雄ラット	30mg/kg以上の投与群で死亡 摂餌量及び体重の減少、赤血球数、白血球数及び血小板数の減少、骨髄での出血や造血細胞の減少、胸腺及び脾臓の萎縮、消化管障害(粘膜上皮の腺腔拡張、カタル性剥離など) BUNの増加	15		
			6か月、経口 5, 10, 20, 30 mg/kg/day	雌雄ラット	20mg/kg群で体重減少、造血機能の低下、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、肝・腎機能の低下、肝・腎に変性像、骨形成の変化 30mg/kg群では約3週間の投与で約半数の死亡	10		
			受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験a) 腹腔 25, 50 mg/kg/day	ラット	受胎率の低下、胎児の発育遅延、着床前受精卵の死亡及びこれらに染色体異常	LOAEL25		24th Ed. USPD1® (米国薬局方医薬品情報集)
			胚・胎児発生に関する試験 経口 妊娠7～13日 5, 10, 15, 25 mg/kg/day	ラット	15mg/kg以上: 胎児:催奇形性(口蓋裂、四肢症等)、化骨抑制、発育抑制 新生児:児の減少、発育抑制等	10		宮崎英治ほか (1974)
			胚・胎児発生に関する試験 経口 妊娠7～13日 5, 10, 25, 30 mg/kg/day	マウス	25mg/kg以上 胎児:催奇形性(口蓋裂、四肢症等)、化骨抑制、発育抑制 新生児:児の減少、発育抑制等	10		IF (5-FU注 250 mg/5-FU注 1000 mg (協和キリン株式会社))
			胚・胎児発生に関する試験 静脈内 妊娠8～14日 8,16, 32mg/kg/day	マウス	16mg/kg以上投与群では胎児の死亡吸収、多指症、口蓋裂の発生が有意	8		IF (5-FU注 250 mg/5-FU注 1000 mg (協和キリン株式会社)) 社内資料

(2)ボウ酸

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
Boric Acid	P	安定(化)剤、緩衝剤、等張化剤、pH調節剤、防腐剤、保存剤、溶媒補助剤、結晶囊の洗浄・消毒薬、殺虫剤			ヒ推定致死量(経口)は成人15～20g、幼児5～6g、乳児2～3g(乳幼児致死率は70.2%)。			丸石製薬株式会社、急性中毒情報 日本医薬品添加剤協会
					変異原性: 陰性(Ames、小核、染色体異常) ACGIH(2005)でA4(無機)有機化合物として)、IRIS(2004)でグループEに分類 局所刺激性あり(軽度から中等度)			GHS分類(2013)
			単回、経口	ラット	LD50 > 4,000 mg/kg			GHS分類(2013) NTP TR324(1987); ATSDR(2007)
			単回、経皮	ラット	LD50 > 2,000 mg/kg			GHS分類(2013) EU-RAR(2007)
			単回、経皮	ウサギ	LD50 > 2,000 mg/kg			GHS分類(2013) EPA Pesticides RED(2006)
		眼刺激性 30分間隔で1日15回、2日間 頻回点眼		ウサギ	ウサギの右眼に人工涙液マイティア点眼液を、対照として左眼に生理食塩液を1回1滴、30分間隔で1日15回、2日間頻回点眼した試験では、対照眼と比較して差は認められなかった。フルオレセインによる角膜染色症については、人工涙液マイティア点眼液投与群に軽微な散在性染色症が認められた。			千寿製薬社内資料
		2, 4週 経口、♂ 0, 125, 250, 500 mg/kg		ラット(Wistar系)	(2週間) 500 mg/kg/日:ステップ 19 精子細胞の精巣遺残 (4週間) 250 mg/kg/日以上:精子数減少、精子の運動性低下 500 mg/kg/日:ステップ 19 精子細胞の精巣遺残 2, 4週間のいずれの場合も、体重、前立腺、精のう腺、精巣及び精巣上体重量への影響なし 剖検は生体臓官のみ			NITE初期リスク評価書(2008) Kudo et al., 2000
		9週 経口、♂ 0, 3000, 4500, 6000, 9000 ppm(0, 26.3, 39.4, 52.5, 78.8 mg B/kg/日相当)		ラット(F344)	3,000 ppm 以上:精子形成障害 6,000 ppm 以上:精巣萎縮 9,000 ppm:経血量減少、体重増加抑制 剖検は精巣のみ			NITE初期リスク評価書(2008) Ku et al., 1993
		90日間 経口、♀ ボウ酸として0, 26.3, 39.4, 52.5, 78.8 mg B/kg/日相当)		ラット(SD系)	525 ppm 以上: 雄: 精巣萎縮 1,750 ppm: 雌雄: 浅速呼吸、眼の炎症、四肢の腫脹、四肢及び尾の表皮剥離、体重増加抑制 5,250 ppm: 3-6週間以内に全例死亡			NITE初期リスク評価書(2008) Weir & Fisher, 1972
		2年間 経口 ほう素として0, 117, 350, 1,170 ppm(0, 5.9, 17.5, 58.5 mg B/kg/日相当)		ラット(SD系)	1,170 ppm: 雌雄:1か月後あたりから一般状態変化(被毛粗剛、背弯姿勢、四肢腹側の腫脹及び表皮剥離、眼瞼の炎症、眼脂など)、体重増加抑制 雄: 精細管萎縮 雄: ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少	17.5		NITE初期リスク評価書(2008) Weir & Fisher, 1972
		2年間 経口 ほう素として0, 58, 117, 350 ppm(0, 1.5, 2.9, 8.8 mg B/kg/日相当)		イヌ(ビーグル)	投与に関連した変換なし	8.8		NITE初期リスク評価書(2008) Weir & Fisher, 1972
		連続交配試験 経口 交配前7日間、連続交配98日 間、交配交配終了まで 0, 1,000, 4,500, 9,000 ppm (0, 152, 636, 1,262 mg/kg/日; 0, 26.6, 111, 221 mgB/kg/日)		マウス(ICR)	4,500 ppm: 出生児数減少、出生児体重減少 4,500 ppm 以上: 受精(胎)能力低下 9,000 ppm: 妊娠せず (交配交配) 連続交配による最後の腹元の雌乳後、対照群の雌雄動物と4,500 ppm 群の雌雄動物の間で交配交配することにより、4,500 ppm 以上の群で みられた受精能力の低下が雄雄動物に原因があることが判明	636		NITE初期リスク評価書(2008) Fait et al., 1991; U.S. NTP, 1990
		三世代繁殖試験 経口 ほう素として0, 117, 350, 1,170 ppm(0, 5.9, 17.5, 58.5 mg B/kg/日相当)		ラット	1,170 ppm: 精巣萎縮、排卵数減少、妊娠せず 1,170 ppm 群の雌と対照群の雄との交配で、妊娠みられず	17.5		NITE初期リスク評価書(2008) Weir & Fisher, 1972
		催奇形性試験 経口 妊娠0～17日 0, 1,000, 2,000, 4,000 ppm (0, 248, 452, 1,003 mg/kg/日; 0, 43.4, 79.0, 175.3 mg B/kg/ 日)		マウス(ICR)	母動物: 1,000 ppm 以上: 用量依存性の尿管の拡張/再生 4,000 ppm: 体重増加抑制、腎臓相対重量増加 児動物: 2,000 ppm 以上: 胎児体重減少 4,000 ppm: 奇形増加(主として第13肋骨短縮)、吸収胚増加	母動物: 1,000 ppm(248 mg/kg/日: 43.3 mg B/kg/ 日) 未満 発生毒性: 1,000 ppm (248 mg/kg/日: 43.3 mg B/kg/日)		NITE初期リスク評価書(2008) Hemdel et al., 1992; U.S. NTP, 1989
		催奇形性試験 経口 妊娠0～20日 0, 250, 500, 750, 1,000, 2,000 ppm(0, 19, 36-37, 55- 56, 74-76, 143-145 mg/kg/ 日: 0, 3.3, 6.3-6.5, 9.6-9.7, 12.9-13.3, 25.0-25.3 mg B/kg/ 日)		ラット(SD系)	母動物 2,000 ppm: 妊娠 20 日 のみ腎臓相対重量増加 児動物: 1,000 ppm 以上: 胎児体重減少、第13肋骨短縮及び肋骨肋骨 2,000 ppm: 生後 21 日 の児動物に第13肋骨短縮	発生毒性 NOAEL: 妊娠 20 日: 750 ppm (55 mg/kg/日: 9.6 mg B/kg/日) 生後 21 日: 1,000 ppm (74 mg/kg/日: 12.9 mg B/kg/日)		NITE初期リスク評価書(2008) Price et al., 1996
		催奇形性試験 経口 妊娠0-20日(0-4,000 ppm) 妊娠6-15日(8,000 ppm)		ラット(SD系)	母動物: 2,000 ppm 以上: 肝臓及び腎臓の相対重量増加 4,000 ppm 以上: 体重増加抑制 8,000 ppm: 経血量減少、腎臓相対重量増加 児動物: 1,000 ppm 以上: 胎児体重減少 2,000 ppm 以上: 奇形増加(主として側脳室拡張、第13肋骨欠損) 8,000 ppm: 胎児死亡率増加	母動物毒性: 1,000 ppm (78 mg/kg/日: 13.6 mg B/kg/日) 発生毒性: 1,000 ppm(78 mg/kg/日: 13.6 mg B/kg/ 日) 未満	0, 1,000, 2,000, 4,000, 8,000 ppm(0, 78, 163, 330, 539 mg/kg/日: 0, 13.6, 28.5, 57.7, 94.2 mg B/kg/日)	NITE初期リスク評価書(2008) Hemdel et al., 1992; U.S. NTP, 1990
		催奇形性試験 経口 妊娠6-15日 0, 4,000, 5,000, 6,000, 8,000 ppm		ラット(SD系)	母動物: 4,000 ppm 以上: 経血量減少、体重増加抑制 5,000 ppm以上: 腎臓相対重量増加 8,000 ppm: 肝臓相対重量増加 児動物: 4,000 ppm 以上: 胎児死亡率増加、胎児体重減少、頭蓋顔面の奇形 (主として無眼球、小眼球)、中枢神経系の奇形増加(主として脳室拡張、水頭症)	(0, 283-299, 361-368, 432- 434, 549-562 mg/kg/日: 0, 49.5-52.3, 63.1-64.4, 75.6-76.0 , 96.1-98.4 mg B/kg/日)		NITE初期リスク評価書(2008) U.S. NTP, 1994
		催奇形性試験 経口 妊娠6-19日 0, 62.5, 125, 250 mg/kg/日 (0, 10.9, 21.9, 43.8 mgB/kg/ 日)		ウサギ	母動物: 250 mg/kg/日: 経血量減少、体重の低値、臍出血、黄体数減少、吸収胚増加、腎相対 重量増加 児動物: 250 mg/kg/日: 胎児死亡率増加、心血管系の奇形増加(主としてCVSD; 心臓中隔欠損)	母動物毒性: 125 mg/kg/ 日 (21.9mg B/kg/日) 発生毒性: 125 mg/kg/ 日 (21.9 mg B/kg/日)		NITE初期リスク評価書(2008) Price et al., 1996b; U.S.NTP, 1991

(3) シメチジン

3)シメチジン

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献									
シメチジン	N	医薬 (H2-受容体拮抗剤)			変異原性なし(小核)												
					1)単回投与 (健康成人男性) ・200 mg/kg経口投与後の結果は下表。 ・400mg 1回経口投与後の血中濃度及びAUCは、200mg 1回投与後の約2倍の値を示すが、血中濃度からの消失半減期は約2時間と差がみられない。 [健康成人男性 12 例、シメチジン 200mg 単回経口投与 ³⁸⁾] <table><tr><td>AUC (0～6 時間) (μg・hr/mL)</td><td>3.72±0.30</td></tr><tr><td>最高血中濃度 (μg/mL)</td><td>1.25±0.16</td></tr><tr><td>最高血中濃度到達時間 (hr)</td><td>1.9±0.2</td></tr><tr><td>尿中排泄率 (0～24 時間、%)</td><td>59.8±2.2</td></tr><tr><td>消失半減期 (hr)</td><td>2.17±0.14</td></tr></table>	AUC (0～6 時間) (μg・hr/mL)	3.72±0.30	最高血中濃度 (μg/mL)	1.25±0.16	最高血中濃度到達時間 (hr)	1.9±0.2	尿中排泄率 (0～24 時間、%)	59.8±2.2	消失半減期 (hr)	2.17±0.14		医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 38)野口英世ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2841-2849
AUC (0～6 時間) (μg・hr/mL)	3.72±0.30																
最高血中濃度 (μg/mL)	1.25±0.16																
最高血中濃度到達時間 (hr)	1.9±0.2																
尿中排泄率 (0～24 時間、%)	59.8±2.2																
消失半減期 (hr)	2.17±0.14																
			単回、経口	マウス	LD50 = 3,280 mg/kg (雄), 3,190 mg/kg (雌)			医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 福原幸輝ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2806-2818									
			単回、腹腔内	マウス	LD50 = 387 mg/kg (雄), 350 mg/kg (雌)			医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 福原幸輝ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2806-2818									
			単回、皮下	マウス	LD50 = 640 mg/kg (雄), 638 mg/kg (雌)			同上									
			単回、静脈	マウス	LD50 = 192 mg/kg (雄), 205 mg/kg (雌)			同上									
			単回、経口	ラット(Wistar系)	LD50 > 7,200 mg/kg (雄)、> 7,200 mg/kg (雌)			医薬品インタビューフォーム(カイトック細粒 40% (藤本製薬株式会社)) 北尾 勉 他:薬理と治療. 1983; 11(5), 1685-1691									
			単回、腹腔内	ラット(Wistar系)	LD50 = 460 mg/kg (雄), 328 mg/kg (雌)			同上									
			単回、皮下	ラット(Wistar系)	LD50 = 910 mg/kg (雄), 860 mg/kg (雌)			同上									
			単回、静脈	ラット(Wistar系)	LD50 = 168 mg/kg (雄), 235 mg/kg (雌)			同上									
			単回、経口	ウサギ (日本白色種)	LD50 > 8,600 mg/kg (雄)			同上									
			単回、腹腔内	ウサギ (日本白色種)	LD50 = 1,063 mg/kg (雄)			同上									
			単回、静脈	ウサギ (日本白色種)	LD50 = 164 mg/kg (雄), 203 mg/kg (雌)			同上									
			6か月、静脈 10～40 mg/kg	犬(ビーグル)	投与直後一過性の心拍数の増加 雄で性腺重量の減少 雌で乳汁分泌消失			医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 福原幸輝ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2806-2818									
			30日、経口 150、450、1,350 mg/kg	ラット (Wistar系)	1,350 mg/kg: 雄: 精巣、前立腺、精巣上体の軽度の萎縮 雌: 肝臓重量の増加	450		医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 福原幸輝ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2806-2818									
			6か月、経口 150、450、1,350 mg/kg	ラット (Wistar系)	450 mg/kg以上: 雄: 精巣・前立腺・精のう腺重量の減少 1,350 mg/kg: 雌雄: 肝臓重量増加 雄: 体重増加抑制、前立腺・精のう腺・精巣の萎縮 雌: 体重増加、副腎重量減少、卵巣重量増加	150		医薬品インタビューフォーム(カイトック細粒 40% (藤本製薬株式会社)) 北尾 勉 他:薬理と治療. 1983; 11(5), 1703-1718									
			24か月、経口 150～950 mg/kg	ラット	胃の悪性所見は認められなかった			医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社))									
			385週間、経口 144 mg/kg	イヌ(ビーグル)	胃の悪性所見は認められなかった			医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社))									
			妊娠前及び妊娠初期投与試験、経口 ～2,000 mg/kg	ラット (Wistar系)	高投与群 (2,000 mg/kg) においても異常は認められなかった	2000		医薬品インタビューフォーム(タガメット注射液 200 mg, タガメット錠200 mg (住友ファーマ株式会社)) 平川哲考ほか: 基礎と臨床. 1980; 14(10): 2819-2831									
			器官形成期投与試験、経口 ～2,000 mg/kg	ラット	高投与群 (2,000 mg/kg) においても異常は認められなかった	2000		同上									
			器官形成期投与試験、静脈 ～100 mg/kg	ウサギ	高投与群 (100 mg/kg) においても異常は認められなかった	100		同上									
			周産期及び授乳期投与試験、経口 ～2,000 mg/kg	ラット	高投与群 (2,000 mg/kg) においても異常は認められなかった	2000		同上									

(4) ジメチルフタレート

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
ジメチルフタレート	N	可塑剤			皮膚刺激性なし 眼刺激性:軽度の結膜刺激 変異原性なし(染色体異常試験、Ames, in vivo 優性致死)			GHS分類(2013) ACGIH (7th, 2006)
					・ヒト吸入暴露による一日暴露量の予測最大量(室内空気濃度終日曝露時):1.9 µg/kg/day(濃度6.3 µg/m3、一般環境大気値換算:0.0014 µg/kg/day(濃度0.0045 µg/m3) ・経口暴露による一日暴露量の予測最大量:5.2 µg/kg/day(食物経路が5.2 µg/kg/day) 全暴露経路からの一日暴露量の予測最大量(室内空気・濃度終日曝露時):7.1 µg/kg/day(一般環境大気値換算:と2 µg/kg/day)			化学物質の環境リスク初期評価(平成9-12年度)結果【39物質】
			単回、経口	ラット	LD50 = 6.8 g/kg			GHS分類(2013) 環境省リスク評価書第1巻(2022)p.392
			単回、経口	ラット	LD50 = 8,200 mg/kg			GHS分類(2013) NTP TR429 (1995)
			単回、経皮	ウサギ	LD50 ≥ 10,000 mg/kg			GHS分類(2013) NTP TR429 (1995)
			33日間、経皮 1750 mg/kg	ウサギ	区分2を超える用量(ガイダンス値換算値: 1,750 mg/kg/day)を適用しても毒性影響は見られていない。			GHS分類(2013) ACGIH (7th, 2006)
			33日間、経皮 4 mL/kg (閉塞適用)	ウサギ	死亡、臨床所見なし。臓器重量、病理所見はみられず。ヘマトクリット値のわずかな減少			ACGIH (7th, 2006)
			2年間、混餌 2～8%(餌中濃度)	雌ラット	2%以上: 成長の変化 8%: 慢性腎症			ACGIH (7th, 2006)
			5日間、腹腔内 3.8 mmol/kg (0.7 g/kg)	ラット	肝臓、肺のシクロムP450濃度のわずかな変化			ACGIH (7th, 2006)
			妊娠5-15日、混餌0、0.25、1.0、5.0 %	ラット(SD系)	母動物 5%: 体重低下 胎児: 有意な影響は認められず	発生毒性の NOAEL: 3.57 g/kg/day	(換算値:0、0.2、0.84、3.57 g/kg/day)	環境省リスク評価書第1巻(2022)p.392
			妊娠14日～出産後3日、混餌 750 mg/kg	雌ラット(SD系)	影響なし	750		環境省リスク評価書第1巻(2022)p.392

(5) レナリドミド

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献																								
レナリドミド		抗造血管悪性腫瘍剤			遺伝毒性:陰性(復帰突然変異、マウスリンフォームTK試験、染色体異常試験、小核)			医薬品インタビューフォーム(レブラミドカプセル2.5mg レブラミドカプセル5mg (プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社))																								
					健康成人にレナリドミド3用量(5mg注)、10mg、20mg注))を単回経口投与したときのレナリドミドの薬物動態パラメータ:レナリドミドの血漿中濃度は投与約0.5～1時間後に最高値に達し、t1/2は約2～3時間。 <table><tr><td>用量</td><td>5mg (7例)</td><td>10mg (7例)</td><td>20mg (7例)</td></tr><tr><td>Cmax (ng/mL)</td><td>113±35</td><td>227±46</td><td>521±195</td></tr><tr><td>AUC₀₋₂₄ (ng・h/mL)</td><td>345±59</td><td>727±115</td><td>1462±174</td></tr><tr><td>tmax (h)</td><td>1.0 (0.50, 2.5)</td><td>1.0 (0.50, 1.0)</td><td>0.50 (0.50, 1.5)</td></tr><tr><td>t_{1/2} (h)</td><td>2.28±0.48</td><td>2.36±0.41</td><td>2.24±0.42</td></tr><tr><td>平均値±標準偏差</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>	用量	5mg (7例)	10mg (7例)	20mg (7例)	Cmax (ng/mL)	113±35	227±46	521±195	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	345±59	727±115	1462±174	tmax (h)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)	t _{1/2} (h)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42	平均値±標準偏差						レナミドミドカプセル2.5 mg, 5 mg「サワイ」添付文書
用量	5mg (7例)	10mg (7例)	20mg (7例)																													
Cmax (ng/mL)	113±35	227±46	521±195																													
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	345±59	727±115	1462±174																													
tmax (h)	1.0 (0.50, 2.5)	1.0 (0.50, 1.0)	0.50 (0.50, 1.5)																													
t _{1/2} (h)	2.28±0.48	2.36±0.41	2.24±0.42																													
平均値±標準偏差																																
		安全性薬理、経口 500～2000 mg/kg 中枢神経系・一般症状及び行動観察		ラット	覚醒下 一般症状及び行動に及ぼす影響なし			医薬品インタビューフォーム(レブラミドカプセル2.5mg レブラミドカプセル5mg (プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社))																								
		安全性薬理、 22.1～786.7 μM 心血管系・HERGチャネル		HERGチャネル 発現HEK293細胞	HERGチャネル電流にほとんど影響を及ぼさなかった。			同上																								
		安全性薬理、静脈 2～20 mg/kg 心血管系・心血管系パラメータ		イス(麻酔下)	生理学的に意味のある変化は認められなかった。			同上																								
		安全性薬理、経口 1～6 mg/kg 心血管系・心電図所見		サル(覚醒下)	異常な心電図所見は認められなかった。			同上																								
		安全性薬理、静脈内 2～20 mg/kg 呼吸器系・呼吸器系パラメータ		イス(麻酔下)	生理学的に意味のある変化は認められなかった。			同上																								
		単回、経口、2000 mg/kg		マウス	概略の致死量 > 2,000 mg/kg			同上																								
		単回、静脈内、40 mg/kg		マウス	概略の致死量 > 40 mg/kg			同上																								
		単回、経口、2000 mg/kg		ラット	概略の致死量 > 2,000 mg/kg			同上																								
		単回、静脈内、40 mg/kg		ラット	概略の致死量 > 40 mg/kg			同上																								
		26週間、経口 75、150、300 mg/kg/日		ラット	75 mg/kg/日以上: 雄:腎盂の拡張沈着(投薬に起因した腎実質性の変化ではなく、レナリドミド及びその代謝物の腎排泄に関連した尿組成の変化に関連した所見と推察) 300 mg/kg/日: 雄:体重増加抑制及び摂餌量低下、肝臓重量の低下	150		同上																								
		52週間、経口 1、2、4、6 mg/kg/日		カンクイザル	1及び2 mg/kg/日: 白血球数の軽度低下(2 mg/kg/日群のみ、回復性有)、M/E比の軽度低下(骨髄検査)、胸腺萎縮 4及び6 mg/kg/日: 一般状態の悪化、死亡及び瀕死状態が観察されたため投与を20週に終了	2		同上																								
		受胎能及び初期胚発生に関する試験 雌:交配2週間前～妊娠6日 雄:交配2週間前～交配開始4週間後、経口 100、300、500 mg/kg/日		ラット	投与による影響なし	500		同上																								
		胚・胎児発生に関する試験 妊娠6～17日、経口 100、300、500 mg/kg/day		ラット	母動物:500 mg/kg/日:体重増加抑制及び摂餌量の低下 胚・胎児毒性:影響なし	母動物:300 胎児:500		同上																								
		胚・胎児発生に関する試験 妊娠7～19日、経口 3、10、30 mg/kg/day		ウサギ	母動物:10 mg/kg/日以上: 体重増加抑制及び摂餌量の低下、肺の中葉欠損の頻度増加 胚・胎児毒性:10 mg/kg/日以上: 着床後胚損失の増加(死亡胎児有)、胎児体重の低下、生存胎児:皮膚変色、肝臓の斑点、前頭鼻骨縫合異常の頻度増加、頭蓋骨の軽度な骨化変異及び前肢中手骨の軽度骨化遅延 30 mg/kg/日:四肢の形態異常	母動物(一般毒性・生殖能)、胎児:3 mg/kg/日		同上																								
		胚・胎児発生に関する試験 妊娠20～50日、経口 0.5、1、2、4 mg/kg/day		カンクイザル	母動物毒性:所見なし 胚・胎児毒性: 0.5 mg/kg/日以上: 四肢の奇形(0.5mg/kg/日群:硬直かつ軽度の下肢回転異常(1匹)、4mg/kg/日群:四肢弯曲、短縮、奇形、回転異常、一部欠損並びに欠指又は多指) 0.5及び4mg/kg/日: 直腸内容物の重量の充満を伴う鎮紅 2及び4mg/kg/日: 胎児各1匹に尾の180°の弯曲 4 mg/kg/日: 内臓検査に異常あり	母動物:4 胎児:決定できなかった		同上																								
		出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 妊娠6日-分娩21日、経口、 100、300、500 mg/kg/日		ラット	母動物: 500 mg/kg/日:軽度の体重増加抑制 出生児毒性:300 mg/kg/日以上: 雄:性成熟(包皮分離)に軽微な遅延	母動物:300 出生児:100 生殖能:500		同上																								

(6) 炭酸リチウム(塩化リチウム)

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
炭酸リチウム (塩化リチウム)	P	医薬原料, 溶 接用フラックス, 熱交換用媒 体, 乾燥剤, リ チウム電池原 料			治療上有効な血中濃度: 血清リチウム濃度0.3~1.2mEq/L(14) 臨床試験で確認された血中濃度 1) 単回投与 健康成人に炭酸リチウム200mgを食後単回経口投与 Cmax (mEq/L) 0.22、Tmax (hr) 2.6、T1/2 (hr) 18、AUC (mEq・hr/L) 2.26 一般的に血中濃度が1.5mEq/Lを超えると中毒域 乳汁移行あり			医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社))
					本剤の承認された用法及び用量の炭酸リチウムとして、成人では通常1日400~600mgより開始し、1 日2~3回に分割経口投与する。以後3日ないし1週間毎に、1日通常1200mgまでの治療量に漸増す る。 改善がみられたならば症状を観察しながら、維持量1日通常200~800mgの1~3回分割経口投与に 漸減する。			同上
					局所刺激性あり(皮膚、眼) 遺伝毒性(Ames陰性、染色体異常試験:陽性、小核試 験陽性)			GHS分類(2010)
			安全性薬理 呼吸・循環系に対する作用 2×10 ⁻³ ~3×10 ⁻³ g/mL	in vitroウサギ	2×10 ⁻³ ~3×10 ⁻³ g/mL: 影響なし 10 ⁻² ~2×10 ⁻² g/mL: 収縮傾向			医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社))
			安全性薬理 呼吸・循環系に対する作用、 血圧 50~200 mg/kg	ラット	一過性の下降ののち、持続性の昇圧 (中枢破壊ラットでは昇圧はみられない)			医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社))
			安全性薬理 呼吸・循環系に対する作用 静脈、100 mg/kg	ネコ	一過性の下降ののち、持続性の昇圧 (中枢破壊ネコでも同じ)			仲沢政雄ほか: 基礎と臨床。1973;7(6): 1273-1277
			安全性薬理 呼吸・循環系に対する作用、 血圧 呼吸、血圧、心電図、静脈 20~100 mg/kg	ウサギ	用量依存性の降圧と呼吸促拍、心電図には変化なし			・小澤 光ほか: 日薬理誌。1974;70(2):215- 230 ・金野惣平: 東京医科大学雑誌。1961;19 (5):2379-2389 ・承認時資料: 炭酸リチウムの一般薬理作用 補遺 ・承認時資料: イヌ循環系および平滑筋にお よぼす炭酸リチウム経口投与の影響
			安全性薬理 呼吸・循環系に対する作用、 血圧 呼吸、血圧、心電図、静脈 20~80 mg/kg	イヌ	心収縮力・心拍出量の増加			
			単回: 経口	マウス(dd系)	LD50 = 888 mg/kg (雄)、826 mg/kg (雌)			GHS分類 (2010)
			単回: 静脈	マウス(dd系)	LD50 = 563 mg/kg (雄)、497 mg/kg (雌)			GHS分類 (2010)
			単回: 経口	ラット	LD50 = 526-840 mg/kg			GHS分類 (2010)
			1か月、経口 30、45、78、100、150 mg/kg/ 日	ラット(Wistar系)	100 mg/kg/日: わずかに体重増加抑制 150 mg/kg/日: 消化管系のカタル、副腎、腎、心、甲状腺などの臓器重 量比の増加、甲状腺小胞の小型化、副腎皮質細胞の腫 大ならびに脳、心、腎などの水腫性変化	78		医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社)) 新保幸太郎ほか: 基礎と臨床。1973;7(6): 1278-1297
			6か月、12か月、経口、 40、80、100、120 mg/kg	ラット(Wistar系)	100 mg/kg/日以上: 消化管系のカタル、副腎、腎、心、甲状腺などの臓器重 量比の増加、甲状腺小胞の小型化、副腎皮質細胞の腫 大ならびに脳、心、腎などの水腫性変化	80		同上
			12か月、経口、 140 mg/kg	ラット(Wistar系)	消化管系のカタル、副腎、腎、心、甲状腺などの臓器重 量比の増加、甲状腺小胞の小型化、副腎皮質細胞の腫 大ならびに脳、心、腎などの水腫性変化			同上
			器官形成期、経口 妊娠6-15日 200、465 mg/kg	マウス (HaM/ICR)	200 mg/kg/日: 口蓋裂0.4% 465 mg/kg/日: 口蓋裂16.0 %	200		医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社)) Szabo K.T.: Nature. 1970;225(5227)
			器官形成期、経口 Li2CO3 妊娠7-12日 100、200、400 mg/kg	マウス (ICR/JCL)	200 mg/kg/日: 外形異常1.7% 400 mg/kg/日: 外形異常2.5%	100		医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社)) 仲沢政雄ほか: 基礎と臨床。1973;7(8): 1736-1748
			器官形成期、経口 妊娠9-14日 50、100、200 mg/kg	ラット(Wistar)	100 mg/kg/日以上: 腰肋骨の増加	50		医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社)) Gralla E.J., et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1972;21(3):428-433
			器官形成期、腹腔内or 皮下 妊娠4-19日を3パターン 初回:212 mg/kg、 2回目以降:85 mg/kg/日	ラット(Wistar)	下肢異常1例(0.65%)			医薬品インタビューフォーム(リーマス錠100/ リーマス錠200 (大正製薬株式会社)) Johansen K.T.: Lancet. 1971;1(7707):1026- 1027
			生殖発生毒性		・妊娠第1三半期中の妊婦のリチウム使用が心奇形(エプスタイン 奇形と対応した右心室の流出路の 閉鎖狭窄)のリスク増加と関連あり(疫学研究)。 ・妊婦のリチウム使用と心奇形のリスク増加の相関度は従来考えられていたよりも低いとの報告がある が、これはリチウム使用の妊婦では流産(自然流産及び治療的流産)の頻度が高いこと、リチウム が処方される妊婦の数が限られていることが関連していると考えられる(実験動物においても神経発 生影響、胎児体重及び同胞児数の減少が認められている。)			GHS分類 (2010) EU CLP CLH (2021)
			生殖発生毒性		・ヒトの母乳及び乳児の血清中にリチウムが検出された。 ・授乳中のみリチウムにばく露された母ラットの児動物では腎臓と甲状腺機能への影響に加えて、新 生児では排出系の発達が未熟なためリチウムの排泄に時間がかかることから、リチウム治療を実施し た母親の母乳で育てられた子供の健康には懸念がある。			GHS分類 (2010) EU CLP CLH (2021)

7) メトトレキサート

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
メトトレキサート	P	医薬（葉酸代謝拮抗剤・抗リウマチ剤）			30-90%が消化管から吸収、血中濃度は1-2時間後にピークとなり、24時間以内に88-95%が尿中から消失。 メトトレキサート9 mg内服:Cmax500-600µg/L リウマトレックス2 mg×3回投与:Cmax0.1-1µM (分子量454.44g) 経口投与後、腎臓から主に排泄。一部肝臓で代謝される(腎機能低下時に血中濃度上昇)			中島重矢子 Clin Rheumatol Rel Res, 2023
					シミュレーションによるメトレート錠2 mgの血中濃度推移:Cmax 72-120 ng/mL (投与1時間後)		シミュレーションによるメトレート錠2 mgの血中濃度推移による図あり	中田雄一郎ら、臨床リウマチ 2008
			安全性薬理、呼吸・循環器系、 静脈内、1、3、10 mg/kg	雄イヌ（ビーグル）	10 mg/kgで心拍数及び頸動脈血流量の軽微な減少			医薬品インタビューフォーム（リウマトレックスカプセル 2 mg（ファイザー株式会社））
			急性毒性	マウス	経口:LD50 = 146 mg/kg 腹腔内:LD50 = 85～103 mg/kg 静脈内:LD50 = 65～70 mg/kg			同上
			急性毒性	ラット	経口:LD50 = 135～225 mg/kg 腹腔内:LD50 = 6～25 mg/kg			同上
			1か月、静脈内 0.02～2.5 mg/kg	雌雄ラット	死亡出現量 = 0.5 mg/kg/日 死亡日 = 7～20日目 一般症状:粗毛、軟便、下腹部の汚れ、活動性の低下、可視粘膜・皮膚の蒼白化等 組織学的検査:死亡例に胃及び腸粘膜の萎縮及び変性、胸腺、脾、腸間膜リンパ節のリンパ組織の退縮、骨髄実質細胞の減少、肝細胞の萎縮、肝、脾、及び投与部位(尾)の菌塊の存在と尾静脈周囲の出血 生存例:0.1 mg/kg/日以上で、骨髄実質細胞の減少及びリンパ組織の退縮など			同上
			15日間(12時間毎)、腹腔内 0.063～0.631 mg/kg/日	雌ラット	LD50 = 0.217 mg/kg 死亡出現: 0.159 mg/kg/日(死亡日 = 7-25日) 投与間隔を短くすると、低用量で死亡の出現 一般症状:粗毛、軟便、下腹部の汚れ、活動性の低下、可視粘膜・皮膚の蒼白化等 組織学的検査: 死亡例:胃及び腸粘膜の萎縮及び変性、胸腺、脾、腸間膜リンパ節のリンパ組織の退縮、骨髄実質細胞の減少、肝細胞の萎縮、肝、脾、及び投与部位(尾)の菌塊の存在と尾静脈周囲の出血が 生存例:0.1 mg/kg/日以上、骨髄実質細胞の減少及びリンパ組織の退縮など			同上
			28日間、経口 0.06, 0.2, 0.6 mg/kg	雄ラット(片側腎摘出ラット)	死亡・顔死動物数は腎摘ラットで高く、一般状態の異常は腎摘ラットで先行して発現	腎摘ラット <0.06 mg/kg/日 偽手術ラット 0.06 mg/kg/日		同上
			3か月、経口 0.05、0.1、0.2、0.4、1 mg/kg	ラット	0.4 mg/kg/日以上: 肝の中心静脈出血、小葉中心部浮腫、肝細胞索萎縮、脾の細胞のヘモジデリン沈着、腎の糸球体萎縮	0.2		同上
			12時間 間隔3回/週×26週間 回復4週間、経口 0.04、0.12、0.36 mg/kg/回	イヌ	0.04 mg/kg以上: 水様便、粘液便及びタール状便等の消化管毒性症状、血清中トランスアミナーゼ活性の高値 0.12mg/kg以上:赤血球パラメータの低値 0.36mg/kg:消化管障害が原因とみられる死亡(1/6)、骨髄及びリンパ抑制(病理組織学検査)	<0.04mg/kg/回		同上
			胎児単回投与試験 妊娠10日、腹腔内、 0.3、0.5、0.7、2.5、5、10、25、50 mg/kg	雌マウス	10 mg/kg/日以上: 死亡胎児増加 25 mg/kg/日以上: 欠指症及び口蓋裂の増加	5		医薬品インタビューフォーム（リウマトレックスカプセル 2 mg（ファイザー株式会社）） Skalko, R. G. et al.: Teratology 9(2): 159-163, 1974
			優性致死試験 交配前5日間、腹腔内 0.1 mg/kg	雄マウス	特異的な優性致死誘導や、着床受精期減少なし 精子形成期に及ぼす影響なし			医薬品インタビューフォーム（リウマトレックスカプセル 2 mg（ファイザー株式会社））

(8) ペンシジルペニシリン

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
ペンシジルペニシリン	N	抗菌薬			高齢者にPenG2 gを30分点滴後、血中最高濃度 (Cmax) は約120 µg/mL、4 gを1時間点滴すると約212 µg/mL。体内分布は血漿や組織に広がるが、血液脳関門を通過能は低い。 主に腎臓から排泄され、腎クリアランスが低下すると血中半減期 (T1/2) が延長する。			柴孝也; 日本化学療法学会雑誌 (2003)
					血中動態: 健康成人 (n=24) にペニシリンGナトリウム40万単位/回を筋肉内単回投与した場合、血中濃度のピークは15分後にあり、その平均値は5.73単位/mLを示し、以後漸減し、3時間後には0.25単位/mLを認めた。			医薬品インタビューフォーム (注射用ペニシリンGカリウム20万単位/注射用ペニシリンGカリウム100万単位(Meiji Seika ファルマ株式会社)) Holland. SM et al., Antibiot. Chemother. 1960
			副次的薬理	ex vivo	摘出臓器 (心臓、腸管、血管) 及び血管透過性、血圧及び呼吸に対して、低・中等量では認むべき影響を与えないが、大量では摘出ガマ心臓運動の抑制、摘出家兎及びモルモット腸管運動の抑制、血管拡張、血管透過性の亢進ならびに呼吸の軽度促迫、血圧の下降を認めた。			同上
			安全性薬理 大腸内	ウサギ	無麻酔家兎、血圧は一過性に下降後、または、下降なくして上昇し、同時に呼吸の促迫、被刺激性の増大、引き続く間代性痙攣 最小有効量 = 0.5mg/kg			同上
			安全性薬理 脳内	マウス	不安状態や被刺激性の増大、間代性痙攣 (一部回復、多くは死に至る) CD50 = 1.429 mg/kg、 LD50 = 3.0 mg/kg			同上

(9) サッカリン

Compound	Category	Indication	Treatment days, route, dosage,	Species	Results	NOAEL LOAEL (mg/kg/day)	memo	参考文献
サッカリン	N	甘味料 食品添加物			体内動態データなし。体内で代謝されない。 pKa=2.2、はい胃酸(pH 1.0~2.5)中では容易に吸収。 胃酸動態種(ラット、pH 4.2、モルモット)は1.4、ウサギ、 pH 1.9)、pHの高い腸では、サッカリンの吸収は遅い、そ の後、尿中に主に排泄。 影響移行あり。 女性にサッカリン(塩の形態不明)を100-300 mg/3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時間であった。男性に500 mgの14C- サッカリンを投与した結果、98%以上が48時間以内に未 変化体として排泄された(尿中92.3%、糞中5.8%)。			サッカリン評価書(食品安全委員会)
					遺伝毒性試験(Ames、小核、UDS、コメットアッセイ、突 然変異他)			EFSA (2024)Annex B Najam et al., 2017, Fowler et al., 2012, Jeffrey and Williams, 2000 Hong et al., 2018 他
			単回、経口	ラット(Wistar系)	LD50 = 14,200 mg/kg			食品添加物評価書(2011) JECFA (1982)
			単回、経口	ラット (Mongrel系)	LD50 = 17,000 mg/kg			同上
			単回、経口	マウス	LD50 = 17,500 mg/kg			同上
			28日間、飲水(サッカリンNa) 1. 1900 mg/kg/day 2. 2500 mg/kg/day	マウス (C57BL/6J)	血清トリグリセリドに影響なし 体脂肪量、体脂肪率に一貫した効果なし 最終体重への影響なし 空腹時血糖値への影響なし	2500		EFSA (2024)Annex B Glendinning et al., 2020
			4.7,8週間、混餌 3,600, 6,000, 9,000 mg/kg/日 (4週間) 2,700, 4,500, 6,750 mg/kg/日 (7, 8週間)	♂ラット(F344)	2700 mg/kg体重/日以上: 血液学的悪影響なし 2700 mg/kg体重/日以上: 幼若ラットで尿蛋白尿 3600 mg/kg体重/日以上: 便潜血、死亡	2700		EFSA (2024)Annex B Okamura et al., 1994
			10週間、混餌、サッカリンNa 6750 mg/kg	♂ラット(F344)	摂餌量への影響なし 尿蛋白尿、軽度な膀胱尿路上皮再発形成 膀胱癌発生(一生経過後) 10%の体重減少			EFSA (2024)Annex B Cohen et al., 1996
			17週間、混餌、サッカリンNa 270 mg/kg	♂ラット(Wistar)	(サッカリンナトリウムまたはスクロースを添加した飼料を 与えたラット間で、安静時の長期エネルギー消費量、体 重増加およびカロリー摂取量への影響を比較。EFSA (2024) では、スクロースを添加していない対照群がない 場合、このような研究結果の解釈は困難であると報告)			EFSA (2024)Annex B Pinto et al., 2017
			12週間、飲水、サッカリン 144 mg/kg	♂マウス(ICR)	空腹時血糖の上昇、軽度な体重増加(<10%) 血清コレステロール、LDL 値: 影響なし 血清HDL 値の有意な減少(<25%)			EFSA (2024)Annex B Shi et al., 2019
			8週間、混餌、サッカリンNa 4500 mg/kg	ラット(NBR-F344)	最終体重15%減少 一般状態変化あり			EFSA (2024)Annex B Uwagawa et al., 1994
			11週間、飲水、サッカリン 15 mg/kg	♂マウス (C57BL/6)	血清コレステロール、トリグリセリド、LDL 値: 影響なし 血清HDL 値: 有意に減少(-25%) 肝臓中サイトカインの影響なし 肝臓病理組織学的変化なし 酸化ストレスのマーカーを含む、肝臓以外のエンドポイ ントに変化はみられなかった サッカリンは血清及び尿中クレアチニン濃度に影響を与 えなかった。 空腹時血糖に影響なし 軽度な体重増加(<10%)			EFSA (2024)Annex B Shi et al., 2021
			15週間、混餌、サッカリンNa 360 mg/kg	ラット(SD)	空腹時血糖値、最終体重への影響なし 体脂肪量、体脂肪率に一貫した効果なし 血中インスリンやインスリン感受性に対する影響なし 軽度な体重増加(<10%)。			EFSA (2024)Annex B Bookes et al., 2016
			7週間、混餌、サッカリンNa、 360 mg/kg	ラット(SD)	同上			EFSA (2024)Annex B Bookes et al., 2016
			14週間、混餌、サッカリンNa、 270 mg/kg	雄ラット(Wistar)	空腹時血糖値への影響なし 血中インスリン、インスリン感受性に対する影響なし			EFSA (2024)Annex B Foletto et al., 2016
			120日間、経口、サッカリン Na、2.5, 5, 10 mg/kg	雄ラット(Wistar)	体重増加(増加率10%から25%) 血清アルブミン濃度の低下 血清及び尿中クレアチニン濃度に影響なし 尿酸濃度: 用量反応的に有意に上昇			EFSA (2024)Annex B Azceez et al., 2019
			60ヶ月、飲水、サッカリン、 45 mg/kg	雄マウス (C57BL/6J)	平均最終体重の増加(10%未満)			EFSA (2024)Annex B Bian et al., 2017
			24年間、混餌、サッカリンNa、 25 mg/kg、5日/週	サル(African green)	肝臓、腎臓、卵巣、精巣・精囊、尿管・尿道、前立腺: 病 理組織学的変化なし 血清及び尿中クレアチニン濃度: 影響なし 血前学検査: 影響なし。			EFSA (2024)Annex B Takayama et al., 1998
			一世代繁殖毒性試験、混餌、 サッカリンNa、 F0 Bioassay (4ヶ月): 900, 2,700, 3,600, 4,500, 5,625, 6,750 mg/kg/日 F1 Bioassay (29ヶ月): 500, 1,500, 2,000, 2,500, 3,125, 3,750 mg/kg/日 F1 phase (妊娠期間のみ): 6,000 mg/kg/日 F1 phase (29ヶ月): 2,500 mg/kg/日	ラット(CD)	浸透圧性下痢に起因した体重減少(900 mg/kg以上、高 用量群10%以上減少)。 便潜血や死亡(3,600 mg/kg以上) 腎臓重量に影響なし 膀胱尿路上皮再発形成(高用量群雄、軽度) 親動物: 2,700 mg/kg以上群: 産児数減少 膀胱重量と腫瘍が増加 F1雄: 500~900 mg/kg群: 腎臓ミネラル化(硬質化)	—	HOC「一般毒性」のエビデンス群の 信頼度を最終的に「高」と評価し、 有害影響を特定したことを考慮する と、パネルは、サッカリン(E954)へ のばく露が、一般毒性作用、すなわ ち体重の減少や毒性の臨床徴候の 増加に関連するというエビデンス群 の信頼度は高いと考えた。	EFSA (2024)Annex B Schoenig et al., 1985
			一世代繁殖毒性試験、混餌、 サッカリンNa、 4500, 6750 mg/kg/日	ラット(F344)	便潜血、死亡(用量依存的に増加) 肝臓、腎臓重量および病理変化なし 酸化ストレスのマーカーを含む肝臓以外のエンドポイント に変化なし 血清及び尿中クレアチニン濃度に影響なし 適応性変化による盲腸肥大(6750 mg/kg) 親動物: 産児数減少傾向(6750 mg/kg) 児動物: 発育遅延、生後30日までに死亡又は瀕死状態 (6750 mg/kg)	—		EFSA (2024)Annex B Schoenig et al., 1985
			一世代繁殖毒性試験、混餌、 サッカリンNa、サッカリン酸 2500~4050 mg/kg/日	ラット(SD/F344)	4050 mg/kg群: 発育遅延、生後30日までに全例死亡 又は瀕死の状態になり、投与分 2500 mg/kg群: 産児数影響なし	2500		EFSA (2024)Annex B Cohen, Cano, et al., 1995
			生体発生毒性試験、飲水、 サッカリンNa、 140, 730 mg/kg/日	ラット(SD)	性成熟: 影響なし 最終体重: 軽度な増加(10%未満) 発情周期異常 血清プロゲステロン濃度増加 卵巣重量及び黄体数増加 プロゲステロン合成に関連するStar及び3 β -HSD、なら びにステロイド生成関連因子(SAR, CYP11A1, 3 β - HSD, CYP17A1)の発現増加	—		EFSA (2024)Annex B Juang et al., 2018