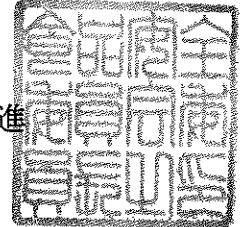




府 食 第 6 2 8 号
平成 2 5 年 7 月 3 0 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 4 年 3 月 3 0 日 付け 厚生労働省 発 食 安 0 3 3 0 第 2 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ア ド バ ン テ ー ム に 係 る 食 品 健 康 影 響 評 価 の 結 果 は 下 記 の と お り で す の で 、 食 品 安 全 基 本 法 (平 成 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

ま た 、 本 件 に 関 し て 行 っ た 国 民 か ら の 意 見 ・ 情 報 の 募 集 に お い て 、 貴 省 に 関 す る 意 見 ・ 情 報 が 別 添 の と お り 寄 せ ら れ ま し た の で お 伝 え し ま す 。

記

ア ド バ ン テ ー ム の 一 日 摂 取 許 容 量 を 5.0 mg/kg 体 重 / 日 と 設 定 す る 。

添加物評価書
アドバンテーム

2013年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 化学式及び構造式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 性状等.....	6
6. 安定性.....	7
7. 評価要請の経緯.....	8
8. 添加物指定の概要.....	9
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 体内動態.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	15
2. 毒性.....	16
(1) 遺伝毒性.....	16
(2) 急性毒性.....	18
(3) 反復投与毒性.....	19
(4) 発がん性.....	21
(5) 生殖発生毒性.....	22
(6) アレルゲン性.....	24
(7) 一般薬理試験.....	24
(8) ヒトにおける知見.....	25
III. 一日摂取量の推計等.....	25
IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察.....	26
V. 国際機関等における評価.....	26

VI. 食品健康影響評估	27
別紙 1 : 略称	29
別紙 2 : 各種毒性試驗成績	30
参照	35

<審議の経緯>

2012年 4月 2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について要請（厚生労働省発食安 0330 第2号）、関係書類の接受
2012年 4月 5日	第426回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 6月26日	第107回添加物専門調査会
2012年 7月17日	補足資料の提出依頼
2012年 7月25日	補足資料の接受
2012年 7月27日	第108回添加物専門調査会
2012年 8月10日	補足資料の提出依頼
2012年12月20日	補足資料の接受
2013年 3月27日	第116回添加物専門調査会
2013年 5月27日	第475回食品安全委員会（報告）
2013年 5月28日から6月26日まで	国民からの意見・情報の募集
2013年 7月23日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月29日	第483回食品安全委員会（報告）
2013年 7月30日	厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）	（2012年7月1日から）
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿〉

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石井 邦雄
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
高橋 智
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
森田 明美
山田 雅巳

〈参考人〉

手島 玲子

要 約

甘味料として使用される添加物「アドバンテーム」(CAS 登録番号:714229-20-6)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、アドバンテームを被験物質とした体内動態、遺伝毒性、急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性、アレルギー性、一般薬理、ヒトにおける知見等に関するものである。

本委員会としては、アドバンテームの体内動態、一般薬理及びヒトにおける知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である 500 mg/kg 体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の NOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量 (3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI とした。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

甘味料（参照 1、2）

2. 主成分の名称

和名：アドバンテーム

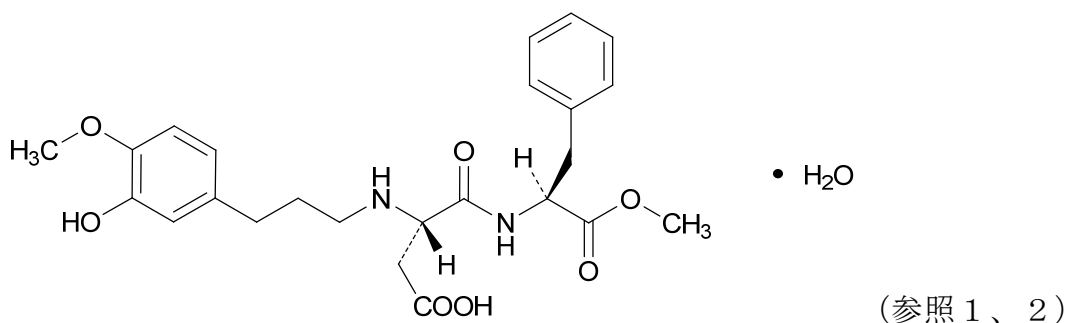
英名：Advantame

CAS 登録番号： 714229-20-6

IUPAC 名：Methyl *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate monohydrate（参照 1、2）

3. 化学式及び構造式

$C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$



4. 分子量

476.52（参照 2）

5. 性状等

今般、厚生労働省に本品目の添加物としての指定及びそれに関連した規格基準の設定を要請した者（以下「指定等要請者」という。）による添加物「アドバンテーム」の成分規格案では、含量として「本品を無水物換算したものは、アドバンテーム 97.0～102.0%を含む。」、性状として「本品は、白色～帯黄白色の粉末である。」とされている。また、純度試験の項目として「比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-39^\circ \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5, 100 ml, 無水物換算) ⁽¹⁾」、 Pb として 1 $\mu\text{g/g}$ 以下」、 N -[N -[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (ANS9801-acid⁽²⁾) 1.0%以下」、 「他の類縁物質 1.5%以下」 との規定がある。（参照 2）

¹ 指定等要請者によれば、実生産プロセスで製造した 12 ロット中におけるアドバンテームの立体異性体は検出されなかった (0.02%未満) とされている。

² 本文中で用いられた略称については、別紙 1 に名称等を示す。

6. 安定性

指定等要請者委託試験報告（2007a）によれば、アドバンテームの室温での長期保存試験（25℃/相対湿度 60%、60 か月）が実施されている。その結果、アドバンテームの含量は、試験開始時で 99.6~100.6%、36 か月後で 98.5~99.7%、60 か月後で 98.7~99.4%であったとされている。不純物として微量含まれる関連化合物の総量は、試験開始時で 0.44~0.51%、60 か月後で 0.55~0.61%であったとされている。試験実施者は、以上の結果から、60 か月の保存期間中、アドバンテームの明らかな分解は認められず、安定であったとしている。（参照 3）

指定等要請者委託試験報告（2002a、2004a）によれば、アドバンテームの加速条件下での保存試験（40℃/相対湿度 75%、6 か月、暗所）が実施されている。その結果、アドバンテームの含量は、試験開始時で 99.6~100.6%、6 か月後で 99.6~100.3%であり、変化は認められなかったとされている。不純物として微量含まれるアドバンテーム関連化合物の総量は、試験開始時で 0.44~0.51%、60 か月後で 0.60~0.67%で、わずかな増加が認められたとされている。（参照 4、5）

指定等要請者委託試験報告（2009a、2010a）によれば、アドバンテームは酸性溶液中で徐々に分解し、ANS9801-acid に加水分解されるとされている。（参照 6、7）

上述の指定等要請者委託試験報告（2009a）によれば、酸性飲料を想定した酸性溶液中（pH2.8、3.2、3.8、4.5）での添加物「アドバンテーム」の 26 週間保存安定性試験（5、20、30、35℃）が実施されている。その結果、pH3.2、20℃、8 週間の保存条件下において、ANS9801-acid がアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%以上認められたとされている。その他の微量分解物としては、*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニンメチルエステル（β-ANS9801）、*N*-[*N*-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-*L*-β-アスパルチル]-*L*-フェニルアラニン（β-ANS9801-acid）、*N*-(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)-*L*-アスパルチミド-*L*-フェニルアラニンメチルエステル（ANS9801-imide）、*N*-(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-プロピル)-*L*-アスパラギン酸（HF-1）及び *L*-フェニルアラニンメチルエステルがアドバンテーム含有量の初期値に対して 1%未満検出されたとされている。（参照 7）

指定等要請者委託試験報告（2006a）によれば、添加物「アドバンテーム」を添加したコーラタイプの炭酸飲料を pH3.2、25℃±2℃、相対湿度 60%±5%

の条件下で 26 週間保存する試験が実施されている。その結果、アドバンテーム残存率は 47.8%であり、保存期間中に生じた分解物は、ANS9801-acid、 β -ANS9801 及び β -ANS9801-acid であったとされている。（参照 8）

指定等要請者報告（2007b）によれば、卓上甘味料の 36 か月保存試験（25°C \pm 2°C、相対湿度 60% \pm 5%）が実施されている。その結果、12 か月後及び 36 か月後のアドバンテーム残存率は、97.3%及び 84.6%であり、主要分解物は ANS9801-acid であったとされている。（参照 9）

指定等要請者によれば、添加物「アドバンテーム」は、2 級アミノ基を有することから、卓上甘味料等に含まれるデキストロースやマルトデキストリン等とメイラード反応を起こす可能性が考えられるが、上述の卓上甘味料による保存試験を含む複数の試験結果において、メイラード反応生成物と考えられる化合物は検出されておらず、残存するアドバンテーム量と上述のアドバンテーム分解物量によって物質収支の説明が可能であったことから、通常、アドバンテームが用いられる条件では、メイラード反応等、他の食品成分との相互作用は検出可能な濃度範囲では生じないことが予想されたとされている。（参照 2、7、9、10、11、12、13）

7. 評価要請の経緯

指定等要請者の研究所における甘味料アスパルテームの構造活性相関研究の結果、天然甘味物質のフィロズルチン等と共通構造を持つアドバンテームがアスパルテームの 100 倍以上の甘味度を有することが見出され、安定性の点でも優れていることが判明したとされている。（参照 2、14、15、16、17）

評価要請者によれば、アドバンテームの甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の約 14,000~48,000 倍であったとされている。（参照 1）

2011 年、豪州・ニュージーランド食品基準機関（FSANZ）は、添加物「アドバンテーム」の使用は問題ないと評価している。（参照 18、19）

今般、添加物「アドバンテーム」について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設定の要請がなされ、関係書類が取りまとめられたことから、食品安全基本法第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。（参照 1）

8. 添加物指定の概要

厚生労働省は、食品安全委員会の食品健康影響評価結果の通知を受けた後に、添加物「アドバンテーム」の添加物としての指定及びそれに関連して規格基準の設定の可否等について検討するとしている。なお、使用基準は設けないこととしている。（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

指定等要請者委託試験報告（2002d）によれば、 ^{14}C -アドバンテーム、 ^{14}C -ANS9801-acid の人工胃液及び腸液中（37℃、120 分）での安定性試験が実施されている。その結果、アドバンテームは人工胃液中では安定であったが、パンクレアチンを含む人工腸液中では急速に ANS9801-acid に変換されたとされている。また、ANS9801-acid は人工胃液及び腸液中で安定であったとされている。指定等要請者は、アドバンテームは主に ANS9801-acid の状態で体内に吸収されるが、一部は未変化体の状態で吸収され、血漿中で ANS9801-acid に変換されると考えられたとしている。（参照 2、20）

指定等要請者委託試験報告(2004b、2005c)によれば、Wistar ラット(2004b は各群雌雄各 3 匹、2005c は各群雌雄各 4 匹) に ^{14}C で標識したアドバンテームを単回強制経口投与 (5、150 mg/kg 体重) 又は単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) する試験が実施されている。その結果、単回強制経口投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与後 0.25～0.75 時間以内に最大となり、総血漿中放射能の C_{max} 及び AUC については、投与量にほぼ対応した増加が認められ、総血漿中放射能の $T_{1/2}$ は、6.0～8.1 時間であったとされている。アドバンテームの血漿中濃度は、5 mg/kg 体重群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重群では検出されたもののサルファターゼ処理後総 ANS9801-acid 濃度の 1/24～1/53 であったとされている。サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与 0.25～1.0 時間後に最大となり、 C_{max} 及び AUC については、投与量にほぼ対応した増加が認められたとされている。 $T_{1/2}$ は、1.9～3.6 時間であったとされている。また、吸収率を ^{14}C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、4～8%であったとされている。単回静脈内投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与後 0.1 時間以内に最大となったとされている。サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与後 0.1 時間以内に最大となったとされている。 $T_{1/2}$ は、0.6 時間であったとされている。（参照 2 1、2 2、2 3）

指定等要請者委託試験報告（2005d）によれば、ビーグル犬（各群雌雄各3匹）に¹⁴Cで標識したアドバンテームを単回強制経口投与（5、150 mg/kg 体重）又は単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）する試験が実施されている。その結果、単回強制経口投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与6～8時間後に最大となり、総血漿中放射能のCmax及びAUCについては、投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であり、総血漿中放射能のT_{1/2}は、80.6～85.6時間であったとされている。アドバンテームの血漿中濃度は、5 mg/kg 体重投与群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重群では検出されたもののANS9801-acid濃度の1/32～1/578であったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与0.5～1.0時間後に最大となり、Cmax及びAUCについては、投与量にほぼ対応した増加が認められ、その割合は投与量増加の割合と比較するとやや低値であったとされている。T_{1/2}は、4.2～7.1時間であったとされている。また吸収率を¹⁴C標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、10～20%であったとされている。単回静脈内投与においては、総血漿中放射能濃度は、投与直後に最大となったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与直後に最大となったとされている。T_{1/2}は、0.5～0.6時間であったとされている。（参照24）

指定等要請者委託試験報告（2004c、2005e）によれば、健常人（男性6例）に¹⁴C-アドバンテームを単回経口摂取（0.25 mg/kg 体重）させる試験及び健常人（各群男性8例）に非標識アドバンテームを単回経口摂取（0.10、0.25、0.50 mg/kg 体重）させる試験が実施されている。¹⁴C-アドバンテームを用いた試験の結果、総血漿中放射能濃度は投与1.25時間後に最大となり、Cmaxは30.1±3.2 ng equivalents/gであったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度は、投与1.75時間後に最大となりCmaxは、22.7±5.1 ng/mLであったとされている。総血漿中放射能及びANS9801-acidのT_{1/2}は、それぞれ3.9時間及び5.7時間であったとされている。血漿中のアドバンテームは、3例の被験者の各2時点で認められたのみであり、血漿中放射能の大部分はANS9801-acidで占められていたとされている。総血漿中放射能のAUCに対するANS9801-acidのAUCの割合は82.1～89.2%であったとされている。非標識アドバンテームを用いた試験の結果、アドバンテームは、0.25、0.50 mg/kg 体重を投与した場合に一時的に検出されたのみであり（被験者毎に1～4時点）、0.1 mg/kg 体重の用量では全ての時点において定量下限未満であったとされている。ANS9801-acidのCmax及びAUCについては、投与量にほぼ比例した増加が認められたとされている。（参照23、25、26）

(2) 分布

指定等要請者委託試験報告(2002e、2004d)によれば、有色 Lister Hooded ラット(雄3匹)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、投与48時間後までの組織中濃度を測定する試験及びWistar ラット(各時点群雌雄各1匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回経口投与し、全身オートラジオグラフィを用いて分布の検討を行う試験が実施されている。有色 Lister Hooded ラットを用いた試験の結果、大部分の組織において投与15分後に放射能濃度が最大となったとされている。血漿中の放射能濃度は、投与15分後に最大となり、投与6時間後までには最大値の10%程度に減少したとされている。消化管以外の組織の放射能濃度について、血漿中濃度と比べた場合、膀胱、肝臓及び腎臓のみで投与15分後に高値を示し、また、組織中の放射能濃度は急速に減少し、特定の組織への蓄積・滞留は認められなかったとされている。消化管での放射能濃度は、回収された放射能の大部分を占めるものであり、さらにそのうちの大部分は24時間以内に排泄されたとされている。放射能濃度について、投与15分後に最も高濃度を示したのは胃内容物で、投与1、2時間後では小腸内容物、投与6、12時間後では盲腸及び大腸内容物であったとされている。Wistar ラットを用いた試験の結果、組織分布及び消失パターンについて、性差及び妊娠又は非妊娠による差は認められず、放射能の胎盤又は胎児への移行は認められなかったとされている。放射能レベルについて、投与後短時間で最大となり以降急速な減少が認められたとされている。投与0.25~2時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓及び膀胱の放射能レベルが高く、その他の組織では低レベルであり、投与6、12時間後では放射能は排泄器官に限定して認められたとされている。特定の組織への放射能の蓄積は認められなかったとされている。(参照27、28)

指定等要請者委託試験報告(2002f)によれば、ビーグル犬(各時点群雄1匹)に¹⁴Cで標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、投与6、72、144、288時間後の組織中濃度を測定する試験が実施されている。その結果、各組織中の放射能濃度は、概ね投与後6時間以内に最大となり、大腸及び胆汁中で最も高い濃度を示していたとされている。投与6時間後の大腸及び胆汁中の濃度は、血漿中の放射能濃度よりも高かったが、同時点の他の組織中又は72時間以降の全組織中の濃度は、血漿中の濃度よりも低かったとされている。指定等要請者は、大部分の組織において組織中及び血漿中の放射能濃度の比率が試験期間中ほぼ一定に推移していることから、組織中の放射能濃度は組織中に灌流している循環血漿に起因するものとしている。脊髄、脳及び眼において、放射能濃度は血漿中の濃度より大幅に低か

ったとされている。(参照 2 9)

指定等要請者委託試験報告(2004e)によれば、イヌ及びヒトの血漿に¹⁴C-アドバンテーム(イヌ:20~20,000 ng/mL、ヒト:10~1,000 ng/mL)を添加し、また、ラット、イヌ及びヒトの血漿に¹⁴C-ANS9801-acid(ラット:10~10,000 ng/mL、イヌ:100~25,000 ng/mL、ヒト:10~5,000 ng/mL)を添加し、限外ろ過法を用いてそれぞれの血漿たん白結合率を測定する試験が実施されている。その結果、ラット血漿中においてANS9801-acidのたん白結合率は10~10,000 ng/mLの濃度範囲で91~92%であったとされている。イヌ血漿中においてアドバンテームのたん白結合率は20~20,000 ng/mLの濃度範囲で63~65%、ANS9801-acidのたん白結合率は100~25,000 ng/mLの濃度範囲で62~71%であったとされている。ヒト血漿中においてアドバンテームのたん白結合率は10~1,000 ng/mLの濃度範囲で81~92%、ANS9801-acidのたん白結合率は10~5,000 ng/mLの濃度範囲で96~97%であり、検討した濃度範囲において飽和現象は認められなかったとされている。(参照 2 3、3 0)

(3) 代謝

上述の指定等要請者委託試験報告(2005c)によれば、Wistar ラットにおける血漿中での主要代謝物はANS9801-acidであり、経口投与群ではアドバンテームの未変化体はほとんど認められなかったとされている。尿中において、経口投与群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acidであったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群でANS9801-acidは0.3~0.6%、静脈内投与群でANS9801-acidは19.8~22.6%であったとされている。両群でHF-1及び3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン(HU-1)を含め7種の代謝物が尿中に検出されたが、経口投与群でいずれも投与量の0.3%以下であったとされている。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物はANS9801-acid及びその脱メチル体であるRF-1であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、5 mg/kg 体重経口投与群でANS9801-acidは28.8~29.1%、RF-1(脱メチルANS9801-acid)は40.9~41.1%、RF-2(未同定代謝物)は11.5~11.9%、5 mg/kg 体重静脈内投与群でANS9801-acidは20.7~26.2%、RF-1は26.9~27.6%、RF-2は8.1~8.3%、150 mg/kg 体重経口投与群でANS9801-acidは86.2~88.1%であり、RF-1は検出されなかったとされている。(参照 2 2、2 3)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、ビーグル犬における血漿中の主要代謝物はANS9801-acidであり、5 mg/kg 体重経口投与群で

アドバンテームの未変化体は検出されず、150 mg/kg 体重経口投与群で投与後の数時点において少量検出されるのみであったとされている。また全群の血漿中において ANS9801-acid の硫酸抱合体が存在することも確認されたとされている。尿中において、経口投与群でアドバンテームの未変化体は投与量の 0.1%未満であったとされている。主要代謝物は ANS9801-acid であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群で ANS9801-acid は 1.6~3.1%、HF-1 は 0.3~1.5%、HU-1 は 0.2~0.3%。D3（未同定代謝物）は 0.5~1.0%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 22.9~25.1%、HF-1 は 0.9~1.4%、HU-1 は 0.2~0.3%、D3 は 4.5~5.1%であったとされている。尿中に硫酸抱合体は検出されなかったとされている。糞中において、両群でアドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、経口投与群で ANS9801-acid は 70.3~78.2%、HF-1 は 1.0~4.1%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 23.3~23.7%、HF-1 は 2.7~3.6%であったとされている。糞中において硫酸抱合体は検出されなかったとされている。（参照 23、24）

上述の指定等要請者委託試験報告（2005e）によれば、健常人（男性）における血漿中の主要代謝物は ANS9801-acid であり、アドバンテームはわずかに検出されるのみであったとされている。尿中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acid は $2.3 \pm 0.6\%$ 、HF-1 は $1.0 \pm 0.6\%$ 、HU-1 は $1.9 \pm 1.9\%$ であったとされている。糞中において、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid 及び HF-1 であったとされている。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acid は $52.0 \pm 13.0\%$ 、HF-1 は $30.0 \pm 12.0\%$ であったとされている。（参照 23、26）

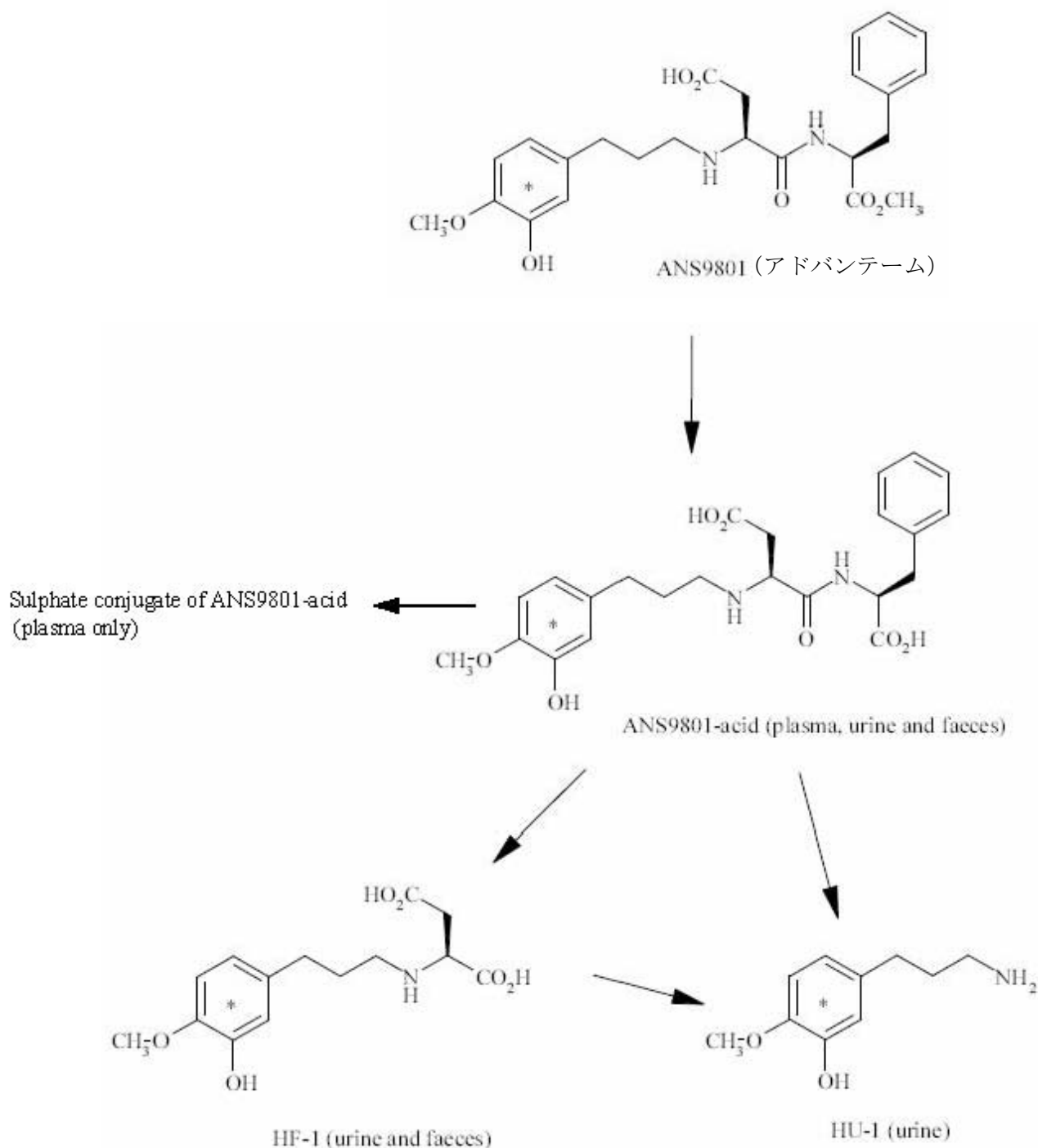
以上より、指定等要請者は、アドバンテームは主として脱エステル化により、メタノールと ANS9801-acid に代謝され、また ANS9801-acid はその一部がペプチドの加水分解又は C-N 結合の切断により HF-1 又は HU-1 に代謝されると推定されたとしている。またイヌでは血漿中において代謝物として ANS9801-acid の硫酸抱合体が存在することも確認されたとしている。動物（ラット及びイヌ）及びヒトでの検討結果から推察されるアドバンテームの主要代謝経路は図 1、各動物及びヒトにおける経口投与時の主要及び微量代謝物は表 1 のとおりとされている。よって、ヒトにおいて検出された代謝物はいずれも毒性試験に用いられたラット及びイヌにも存在することが示されたことから、動物における安全性試験結果によりヒトでの安全性が適切に予

測されることが確認されたとされている。(参照2)

表1 各動物及びヒトにおける経口投与時の主要及び微量代謝物

動物種	血漿中	尿中	糞中
ラット	ANS9801-acid	ANS9801-acid HF-1 HU-1	ANS9801-acid RF-1 RF-2
イヌ	ANS9801-acid ANS9801-acid の 硫酸抱合体	ANS9801-acid HF-1 HU-1 D3	ANS9801-acid HF-1
ヒト	ANS9801-acid	ANS9801-acid HF-1 HU-1	ANS9801-acid HF-1

図1 動物（ラット、イヌ）及びヒトでの検討結果に基づくアドバンテームの主要代謝経路（参照2）



(4) 排泄

上述の指定等要請者委託試験報告（2005c）によれば、Wistar ラットにおける投与後 96 時間までの尿中排泄率は、経口投与群で 0.97~1.94%、静脈内投与群で 23.90~25.84%であり、糞中排泄率は、経口投与群で 95.92~99.52%、静脈内投与群で 72.27~72.70%であったとされている。投与量の

90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされている。(参照 2 2、2 3)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、ビーグル犬における投与後 120 時間までの尿中排泄率は、経口投与群で 3.74~7.37%、静脈内投与群で 37.11~39.10%であり、糞中排泄率は、経口投与群で 82.35~88.94%、静脈内投与群で 41.90~47.43%であったとされている。投与量の概ね 90%以上が投与後 48 時間以内に排泄され、性差は認められなかったとされている。(参照 2 3、2 4)

上述の指定等要請者委託試験報告(2005e)によれば、健常人(男性)における投与後 168 時間までの尿中排泄率は総放射能として $6.22 \pm 3.11\%$ 、糞中排泄率は $89.48 \pm 2.03\%$ であったとされている。投与後 120 時間までに全ての被験者において投与したほぼ全量が排泄されたとされている。(参照 2 3、2 6)

(5) その他

指定等要請者によれば、アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、アドバンテームを摂取した場合、ANS9801-acid が主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、体内においてフェニルアラニンが脱離する率は非常に低く、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。(参照 2)

2. 毒性

(1) 遺伝毒性

① アドバンテーム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告(2001a)によれば、アドバンテームについての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101)を用いたプレートインキュベーション法による復帰突然変異試験(予備試験、本試験共に最高用量 5,000 µg/plate)が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。(参照 3 1、3 2)

(b) マウスリンフォーマ TK 試験

指定等要請者委託試験報告(2002g)によれば、アドバンテームについての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ

TK 試験（最高濃度：短期間処理法 5,000 µg/mL、24 時間連続処理法 1,500 µg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 2、3 3）

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる小核試験

指定等要請者委託試験報告（2001c）によれば、ICR マウス（陰性対照群 5 匹及びアドバンテーム投与群雄各 7 匹）にアドバンテーム（500、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、アドバンテーム投与群で投与 24 時間後又は 48 時間後に大腿骨骨髓の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされている。（参照 3 4）

② アドバンテーム分解物

アドバンテーム分解物のうち、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid 及び微量代謝物である HU-1 の遺伝毒性については、血漿中に検出されていること並びにアドバンテームの未変化体が排泄物中にほとんど認められないことから、アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる。したがって、その他の分解物（β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide）の遺伝毒性について、以下の試験成績を用いて評価した。

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

(a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告（2009d、2009e、2009f、2009g）によれば、β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide についての細菌（*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* WP2 *uvrA*）を用いたプレインキュベーション法による復帰突然変異試験（予備試験、本試験共に最高用量 5,000 µg/plate）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 5、3 6、3 7、3 8）

(b) マウスリンフォーマ TK 試験

指定等要請者委託試験報告（2009h）によれば、β-ANS9801 についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 4,600 µg/mL）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 3 9）

指定等要請者委託試験報告（2009i）によれば、 β -ANS9801-acid についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 4,500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 4 0）

指定等要請者委託試験報告（2009j）によれば、HF-1 についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。（参照 4 1）

指定等要請者委託試験報告（2009k）によれば、ANS9801-imide についての L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験（最高濃度：短期間処理法（代謝活性化系非存在下）で 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、短期間処理法（代謝活性化系存在下）で 178 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24 時間連続処理法で 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が実施されており、陽性の結果であったとされている。（参照 4 2）

b. 染色体異常を指標とする試験

(a) げっ歯類を用いる小核試験

指定等要請者委託試験報告（2009l）によれば、ICR マウス（陰性対照群、陽性対照群及びアドバンテーム投与群雄各 5 匹）に ANS9801-imide（500、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、ANS9801-imide 投与群で投与 24 時間後に大腿骨骨髓の幼若赤血球の出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされている。（参照 4 3）

以上より、本委員会としては、アドバンテーム並びにその分解物である β -ANS9801、 β -ANS9801-acid、HF-1 及び HU-1 について生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。また、アドバンテームの分解物である ANS9801-imide についてマウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性だが、げっ歯類を用いた小核試験の結果が陰性であることから、これについても生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。

(2) 急性毒性

指定等要請者委託試験報告（2001c）によれば、ラットにアドバンテーム

(5,000 mg/kg 体重) を単回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、試験期間中に動物の死亡は認められず、重篤な一般状態の変化も観察されなかったとされている。試験実施者は、アドバンテームの概略の致死量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとしている。(参照 4 4)

(3) 反復投与毒性

① ラット 13 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2004b) によれば、6 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 20 又は 25 匹) にアドバンテーム (0、1,500、5,000、15,000、50,000 ppm : 雄 0、118、415、1,231、4,227 mg/kg 体重/日、雌 0、146、481、1,487、5,109 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、0、15,000、50,000 ppm 投与群の各群 5 匹について 4 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかったとされている。飲水量について、15,000 及び 50,000 ppm 投与群で増加が認められたが、試験実施者は被験物質の味質に関連する変化としている。血液学的検査において、15,000 及び 50,000 ppm 投与群でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度及び赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であること、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であること、さらにその他の検査項目において関連する変動が認められないことから毒性を示唆するものではないとしている。眼科学的検査、神経毒性評価、血液生化学的検査、尿検査、免疫毒性評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 4,227 mg/kg 体重/日、雌で 5,109 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 4 5、4 6)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② イヌ 13 週間試験

指定等要請者委託試験報告 (2005f) によれば、23~26 週齢のビーグル犬 (各群雌雄各 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0、5,000、15,000、50,000 ppm : 平均投与量雄 0、205、667、2,230 mg/kg 体重/日、雌 0、229、703、2,416 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹について 4 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡は認められなかったとされている。一般状態について、対照群を含む全群で軟便が認められ、その頻度は投与群で高かったが、試験実施者は毒性を示唆するものではないとしている。体重について、50,000 ppm 投与群の雄で増加抑制が

認められたとされている。血液学的検査において、15,000 又は 50,000 ppm 投与群の雄でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度あるいは赤血球数の低値等が認められたが、試験実施者は、試験実施施設における背景データの範囲内の変化であることから毒性を示唆するものではないとしている。剖検において、50,000 ppm 投与群の雄で胸腺重量の減少及び中程度の胸腺萎縮の発生頻度増加が認められたが、試験実施者は、自然発生的に起こりえる頻度・程度を超えた変化ではないことから毒性を示唆するものではないとしている。摂餌量、眼科学的検査、心電図測定及び血液生化学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。試験実施者は 50,000 ppm 投与群で認められた体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 15,000 ppm と評価している。一方、指定等要請者は、50,000 ppm において他の毒性所見が認められなかったことから、体重増加抑制は非栄養成分を比較的高濃度で添加したことに起因する変化と考え、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 2,230 mg/kg 体重/日、雌で 2,416 mg/kg 体重/日) と評価している(参照 2、46、47)。本委員会としては、指定等要請者の評価は妥当とみなすことはできず、試験実施者の評価を支持して、NOAEL を 15,000 ppm (雄で 667 mg/kg 体重/日、雌で 703 mg/kg 体重/日) と考えた。

③ イヌ 52 週間試験

指定等要請者委託試験報告(2005g)によれば、22~26 週齢のビーグル犬(各群雌雄各 4 又は 6 匹)にアドバンテーム(0、2,000、10,000、50,000 ppm: 雄 0、83、421、2,058 mg/kg 体重/日、雌 0、82、406、2,139 mg/kg 体重/日)を 52 週間混餌投与し、0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹について 6 週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量の変化は認められなかったとされている。心拍数について、50,000 ppm 投与群の雄で増加傾向が認められたが、試験実施者は、有意な変化でなく変化の程度が軽微であり、かつその他の心電図評価項目において被験物質の投与に関連した所見が観察されなかったことから、毒性を示唆するものではないとしている。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は、本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (雄で 2,058 mg/kg 体重/日、雌で 2,139 mg/kg 体重/日) と評価している(参照 48、49)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(4) 発がん性

① マウス 104 週間試験

指定等要請者委託試験報告(2006c、2011a)によれば、6週齢のICRマウス(各群雌雄各64匹)にアドバンテーム(2,000、10,000、50,000 ppm:雄0、223、1,057、5,693 mg/kg 体重/日、雌0、272、481、1,343、7,351 mg/kg 体重/日)を104週間混餌投与する発がん性試験を実施している。その結果、生存率、一般状態について被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制傾向が認められたが、試験実施者は、統計学的に有意な変化ではなく、関連する他の毒性所見も認められないことから、毒性を示唆する所見ではないとしている。被験物質の投与に関連すると考えられる腫瘍の発現、発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされている。以上より、試験実施者はアドバンテームの発がん性は認められなかったとしている(参照46、50、51)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② ラット *in utero* 曝露/52 週間反復投与試験、104 週間発がん性併合試験

指定等要請者委託試験報告(2005h、2006d)によれば、母動物の交配4週間前からアドバンテームに暴露(2,000、10,000、50,000 ppm)させた4週齢のWistarラット(各群雌雄各20又は30匹)にアドバンテーム(2,000、10,000、50,000 ppm:雄0、117、592、3,199 mg/kg 体重/日、雌0、146、740、4,009 mg/kg 体重/日)を52週間混餌投与し、0、10,000、50,000 ppm 投与群の各群10匹について6週間の回復性試験を行う試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも投与に関連した死亡は認められなかったとされている。一般状態について、50,000 ppm 投与群の雌雄で肛門の蒼白化及び腫脹が投与4~32週の間観察されたが、試験実施者は、投与終了時まで持続される所見ではなく、最終と殺時の同部位での病理組織学的検査の結果、被験物質投与に関連する変化は認められなかったことから、毒性を示唆するものではないとしている。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制傾向が認められ、雄では有意な変化であったとされている。摂餌量について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加が認められたが、試験実施者は、変化の程度が軽微であったことから毒性を示唆する所見ではないとしている。飲水量について、全投与群で増加が認められたが、試験実施者は、アドバンテームの味質に関連した変化としている。血液学的検査において、血中尿素値について50,000 ppm 投与群の雌雄で低下が認められたが、試験実施者は、関連する病理組織学検査上の変化が認められなかったことから、毒性を示唆する変化ではないとしている。その他眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理

組織学的検査において、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を最高用量である 50,000 ppm (雄 3,199 mg/kg 体重/日、雌 4,009 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 5 2、5 3、5 4)。また、同報告において、4 週齢の Wistar ラット (各群雌雄各 55 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄で 0、97、488、2,621 mg/kg 体重/日、雌で 0、125、630、3,454 mg/kg 体重/日) を 104 週間混餌投与する発がん性試験が実施されている。その結果、生存率について被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。一般状態、体重、摂餌量及び血液化学的検査において *in utero* 曝露/52 週間反復投与試験において認められた所見と同様の所見が観察されたが、血液化学的検査、尿検査、器官重量及び剖検において投与に関連すると考えられる変化は認められなかったとされている。投与に関連すると考えられる腫瘍の発現、発生頻度の増加及び非腫瘍性病変の発現は認められなかったとされている。以上より、試験実施者はアドバンテームの発がん性は認められなかったとしている (参照 5 3、5 5)。本委員会としては、*in utero* 曝露/52 週間反復投与毒性試験の 50,000 ppm 投与群の雌雄で認められた肛門の蒼白化及び腫脹については、試験実施者の評価を妥当と考えた。一方、50,000 ppm 群の雄で認められた体重増加抑制及び雌で認められた体重増加抑制傾向については、試験実施者の評価は妥当とみなすことはできず、NOAEL を雌雄ともに 10,000 ppm (雄で 592 mg/kg 体重/日、雌で 740 mg/kg 体重/日) と考えた。また、発がん性試験については、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(5) 生殖発生毒性

① 生殖毒性試験

指定等要請者委託試験報告 (2004g) によれば、6 週齢の SD ラット (F_0 : 各群雌雄各 30 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄 0、164、833、4,410 mg/kg 体重/日、雌 0、204、1,036、5,439 mg/kg 体重/日) を交配前 10 週間混餌投与し、得られた児動物 (F_1 : 各群雌雄各 25 匹) にも F_0 と同様の投与 (雄で 0、184、907、4,776 mg/kg 体重/日、雌で 0、229、1,140、5,920 mg/kg 体重/日) を交配前 10 週間行い、児動物 (F_2) を得る二世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物 (F_0 、 F_1) のいずれの群においても被験物質の投与に関連した死亡、一般状態、体重の変化は認められなかったとされている。摂餌量について、投与群で増加が認められたが、試験実施者は毒性を示唆する所見ではないとしている。親動物 (F_0 、 F_1) において、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検所見、器官重量、精子検査及び病理組織学的検査の結果、被験物質の投与による影響は認められなかったとされている。児動物 (F_1 、 F_2) にお

いて、出生児数、生存率、性比、身体的・機能的発育、剖検所見、器官重量に被験物質の投与に関連する変化は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (F₀の雄で 4,410 mg/kg 体重/日、雌で 5,439 mg/kg 体重/日、F₁の雄で 4,776 mg/kg 体重/日、雌で 5,920 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 5 6、5 7)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

② 出生前発生毒性試験

指定等要請者委託試験報告 (2002h) によれば、10~11 週齢の SD ラット (各群雌 22 匹) にアドバンテーム (0、5,000、15,000、50,000 ppm : 0、465、1,418、4,828 mg/kg 体重/日) を妊娠 0~20 日まで混餌投与し、妊娠 20 日に帝王切開を行う試験が実施されている。いずれの投与群にも被験物質の投与に関連した死亡、一般状態の変化は認められなかったとされている。体重について、50,000 ppm 投与群で増加抑制が認められ、摂餌量について、50,000 ppm 投与群で投与初期の減少、妊娠 3 日以降の増加が認められたとされている。妊娠子宮重量、器官重量、剖検、着床数、吸収胚数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について、被験物質の投与に関連する影響は認められなかったとされている。試験報告者は、50,000 ppm で認められた母動物の体重増加抑制を基に、本試験における NOAEL を 15,000 ppm (1,418 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 2、5 8、5 9)。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

指定等要請者委託試験報告 (2003) によれば、19~25 週齢のニュージーランド白色ウサギ (各群雌 24 匹) にアドバンテーム (0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 6~28 日まで強制経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開を行う試験が実施されている。その結果、一般状態について、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例、2,000 mg/kg 体重/日投与群の 5 例で悪化 (食欲不振、体重減少、衰弱、自発運動減少) が認められ、投与期間中 (妊娠 17~27 日) に殺処分されたとされている。試験実施者は、剖検の結果、これらの動物に共通して消化管障害を示唆する所見 (腸官内容物の滞留等) が観察されており、被験物質は高濃度の粘性の高い懸濁液であったことから、発現した消化管障害は投与物質の物理的性質に起因するウサギ特有の変化としている。なお、消化管障害による死亡例の発現は、既存の高甘味度甘味料であるスクラロースの試験においても認められており、被験物質の浸透圧活性に起因する非特異的变化であると考察されている。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、試験実施者は、

一般状態の悪化等による二次的変化である可能性が高いとしている。体重について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与初期に増加抑制が認められたが、投与期間全体を通じての差は認められなかったとされている。摂餌量及び剖検で被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。発生毒性指標については、2,000 mg/kg 体重/日投与群で後期吸収胚数の軽微な増加が認められたとされている。着床数、生存胎児数、着床前後死亡率、性比、胎児体重、胎盤重量、胎児の外表・内臓・骨格検査について被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。以上より、試験実施者は、本試験における NOAEL を、母動物について、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた一般状態の変化を基に 500 mg/kg 体重/日、胎児について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた後期吸収胚数の軽微増加を基に 1,000 mg/kg 体重/日と評価している（参照 59、60）。本委員会としては、試験実施者の評価は妥当と考えた。

(6) アレルゲン性

指定等要請者委託試験報告（2011b）によれば、CBA/Ca マウス（各群雌 5 匹）にアドバンテーム DMSO（ジメチルスルフォキシド）溶液（10、25、50%w/v）を 3 日間耳介に連日塗布し、初回処置の 5 日後に耳介リンパ節を採取し測定する試験が実施されている。その結果、50%w/v 処置群で陽性の閾値をわずかに超える反応が認められ、その他の処置群ではいずれも陰性であったとされている。計算の結果、陽性となる閾値は 46.4%w/v とされている。指定等要請者は、本試験で観察された陽性反応は、添加物「アドバンテーム」が甘味料として使用される際に用いられる処置濃度をはるかに超えた濃度域で認められた弱い反応であるとしている（参照 2、61）。本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「アドバンテーム」のアレルゲン性の懸念は極めて低いと考えた。

(7) 一般薬理試験

指定等要請者委託試験報告（2001d、2001e、2001f）によれば、Wistar ラット（雄）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を無麻酔で単回強制経口投与する試験及びビーグル犬（雄）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を麻酔下で単回強制十二指腸内投与し、中枢神経系及び呼吸・循環器系にアドバンテームが与える影響を確認する試験が実施されている。その結果、いずれの試験においても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。（参照 62、63、64）

指定等要請者委託試験報告（2001g）によれば、Wistar ラット（各群雄 10 匹）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を無麻酔で単回強制経

口投与し、その 30 分後に炭末を経口投与し、幽門括約筋と盲腸管における炭末の移動距離を測り、消化器系にアドバンテームが与える影響を確認する試験が実施されている。その結果、1,000 mg/kg 体重投与群で炭末移動距離の減少が認められたとされているが、指定等要請者は、この減少は被験物質の粘性の高さに起因するものであり、アドバンテームの薬理作用によるものではないと考察している（参照 6 5）。本委員会としては、本試験で認められた炭末移動距離の減少がアドバンテームの薬理作用によることを否定できないが、安全性に関して特段懸念を抱かせるものではないと考えた。

（8）ヒトにおける知見

指定等要請者委託試験報告（2004c）によれば、健常人（各群男性 8 例）にアドバンテーム（0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重/日）を単回摂取させる試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。（参照 2 5）

指定等要請者委託試験報告（2006e）によれば、健常人（各群男女各 6 例）にプラセボ又はアドバンテーム 10 mg 含有カプセルを 1 日 3 回（30 mg/日、0.375～0.5 mg/kg 体重/日）4 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、投与群の 2 例で軽度な搔痒が認められ、このうち 1 例について被験物質の投与との関連が否定できないと判断されたとされている。その他被験物質の投与に関連した変化は認められなかったとされている。（参照 6 6）

指定等要請者委託試験報告（2006f）によれば、インスリン非依存性糖尿病患者（各群男女各 18 例）にプラセボ又はアドバンテーム 10 mg 含有カプセルを 1 日 3 回（30 mg/日、0.375～0.5 mg/kg 体重/日）12 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、14 例の患者で合計 19 の有害事象が観察され、このうち 1 例に認められた消化不良、鼓脹症、吐き気について被験物質の投与との関連が否定できないと判断されたが、投与終了時点までに回復したとされている。その他投与に関連した変化は認められなかったとされている。（参照 6 7）

Ⅲ. 一日摂取量の推計等

指定等要請者によれば、添加物「アドバンテーム」は、甘味料として様々な食品に使用されることが想定されるとされており、平成 20 年国民健康・栄養調査の食品群別摂取量（総数）及び各食品の推定糖類含量に基づき、現在の食品からの糖類推定摂取量が全てアドバンテームに置き換わると仮定した場合、本品目の推定一日摂取量は 2.42 mg/人/日（0.0484 mg/kg 体重/日）になるとされている。

ただし、高甘味度甘味料が使用された製品が多く流通している現在においても、糖類全てを高甘味度甘味料で置き換えた製品は少なく、複数の高甘味度甘味料を併用することが一般的であることから、食品中の糖類を全てアドバンテームに置き換えることは、甘味料の大量摂取を行う消費者を考慮しても、過剰な見積もりと考えられるとされている。(参照 2、68)

一方、指定等要請者によれば、国内における砂糖、異性化糖、加糖調製品(砂糖の量に換算)の年間需要量を基に、これら全てがアドバンテームに置き換わり、アドバンテームの甘味度をショ糖の 20,000 倍と仮定した場合、添加物「アドバンテーム」の推定一日摂取量は 3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日) になるとされている。(参照 2、69)

本委員会としては、推計値が過小にならないよう留意し、本品目の推計一日摂取量を 3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日) と考えた。

IV. フェニルアラニン摂取量に関する考察

指定等要請者によれば、アドバンテームを摂取した場合、体内で速やかに ANS9801-acid に変換され、主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、アドバンテーム摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できるとされている。仮に、アドバンテームが全てフェニルアラニンに変換されると想定した場合、上述のアドバンテームの推定一日摂取量から我が国におけるフェニルアラニンの摂取量を算出すると、フェニルアラニンの推定摂取量は 839 µg/人/日 (16.8 µg/kg 体重/日) となり、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量 (2 歳児で 200~220 mg/人/日、5 歳児で 300~600 mg/人/日) の 0.14~0.42% に相当する。(参照 2)

V. 国際機関等における評価

指定等要請者によれば、本品目は、新規甘味料として各国で申請、評価中であり、現時点で使用実績がないため、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) 等の国際機関における評価実績はないとされている。(参照 2)

2011 年、FSANZ は、添加物「アドバンテーム」について、ウサギ生殖発生毒性の試験成績に基づき、NOAEL を 500 mg/kg 体重/日と評価し、安全係数 100 で除して ADI を 5 mg/kg 体重/日と特定し、オーストラリア国内における推定摂取量の 90 パーセンタイル値がこの ADI の 3% 以下と低いことから、本品目の使用は問題ないと結論づけている。(参照 18、19)

VI. 食品健康影響評価

アドバンテームの体内動態及び一般薬理に係る知見を検討した結果、安全性に懸念を生じさせるようなものはないと判断した。

本委員会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸念はないと判断した。

本委員会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、発がん性、生殖発生毒性及びアレルギー性の試験成績を検討した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験においてアドバンテーム 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に認められた消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化を投与に起因する変化と考え、その下の用量である 500 mg/kg 体重/日をアドバンテームの毒性に係る最小の NOAEL と考えた。また、発がん性は認められないと判断した。

本委員会としては、入手したヒトにおける知見から、アドバンテームについて、安全性上の懸念をもたらすような証拠は得られていないと判断した。

アドバンテームは L-フェニルアラニン化合物であるが、吸収率が最大で 20% である上に、主な血中、尿中及び糞中代謝物は ANS9801-acid であることから、体内においてフェニルアラニンが生じる量は非常に低く、アドバンテームの摂取によってフェニルアラニン摂取量が増加することによるリスクは無視できると判断した。

本委員会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認められた場合の添加物「アドバンテーム」の推定摂取量 (3.57 mg/人/日 (0.0714 mg/kg 体重/日)) を勘案すると、添加物「アドバンテーム」の ADI を特定することが必要と判断した。本委員会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の NOAEL 500 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数 100 で除した 5.0 mg/kg 体重/日を添加物「アドバンテーム」の ADI とした。

ADI	5.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	出生前発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量設定根拠所見)	消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化

(無毒性量)	500 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 略称>

略称	名称等
ANS9801	アドバンテーム
ANS9801-acid	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - α -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニン
ANS9801-imide	<i>N</i> -(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)- <i>L</i> -アスパルチミド- <i>L</i> -フェニルアラニンメチルエステル
β -ANS9801	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - β -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニンメチルエステル
β -ANS9801-acid	<i>N</i> [<i>N</i> [3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]- <i>L</i> - β -アスパルチル]- <i>L</i> -フェニルアラニン
FSANZ	Food Standard Australia New Zealand : 豪州・ニュージーランド食品基準機関
HF-1	<i>N</i> -(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル)- <i>L</i> -アスパラギン酸
HU-1	3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-1-プロピルアミン
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<別紙 2 : 各種毒性試験成績>

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA/pKM101	-	<i>in vitro</i>	-	アドバンテーム	最高用量 5,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2001a) 参照 3 1、3 2
遺伝毒性	マウスリンフォーマ TK 試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	アドバンテーム	最高濃度 短期間処理法： 5,000 µg/ml、 24 時間連続処理法： 1,500 µg/ml	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2002g) 参照 3 2、3 3
遺伝毒性	げっ歯類を用いる小核試験	ICR マウス	単回	強制経口投与	陰性対照群雄 5 匹及びアドバンテーム投与群各群雄 7 匹	アドバンテーム	500、1,000、 2,000 mg/kg 体重	陰性の結果であったとされている	指定等要請者委託試験報告 (2001c) 参照 3 4
遺伝毒性	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、 TA1535、 TA1537、 <i>E. coli</i> WP2uvrA	-	<i>in vitro</i>	-	β-ANS9801、β-ANS9801-acid、 HF-1 及び ANS9801-imide	最高用量 5,000 µg/plate	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2009d、 2009e、2009f、 2009g) 参照 3 5、3 6、3 7、3 8
遺伝毒性	マウスリンフォーマ TK 試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	β-ANS9801	最高濃度 短期間処理法、 24 時間連続処理法ともに 4,600 µg/ml	代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2009h) 参照 3 9

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
遺伝毒性	マウスリンフ オーマ TK 試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	β -ANS9801-acid	最高濃度 短期間処理法、 24 時間連続処理 法ともに 4,500 $\mu\text{g/ml}$	代謝活性化系の有無にかかわらず陰 性であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009i) 参照 4 0
遺伝毒性	マウスリンフ オーマ TK 試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	HF-1	最高濃度 短期間処理法、 24 時間連続処理 法ともに 1,000 $\mu\text{g/ml}$	代謝活性化系の有無にかかわらず陰 性であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009j) 参照 4 1
遺伝毒性	マウスリンフ オーマ TK 試験	L5178Y マウスリン パ腫細胞	-	<i>in vitro</i>	-	ANS9801-imide	最高濃度 短期間処理法： (代謝活性化系 非存在下) 400 $\mu\text{g/ml}$ 、(代謝活 性化系存在下) 178 $\mu\text{g/ml}$ 、 24 時間連続処理 法：500 $\mu\text{g/ml}$	陽性の結果であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009k) 参照 4 2
遺伝毒性	げっ歯類を用 いる小核試験	ICR マウス	単回	強制経口 投与	陰性対照 群、陽性対 照群及び アドバン テーム投 与群各群 雄 5 匹	ANS9801-imide	500、1,000、 2,000 mg/kg 体 重	陰性の結果であったとされている。	指定等要請者委託試 験報告 (2009l) 参照 4 3
急性毒性	急性毒性試験	ラット	単回	強制経口 投与	-	アドバンテーム	5,000 mg/kg 体 重	アドバンテームの概略の致死量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとさ れている。	指定等要請者委託試 験報告 (2001c) 参照 4 4

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与 毒性	13週間試験	ラット	13週間、 回復試験 4週間	混餌投与	各群雌雄 各20又は 25匹	アドバンテーム	0、1,500、5,000、 15,000、50,000 ppm：雄0、118、 415、1,231、 4,227 mg/kg 体 重/日、雌0、146、 481、1,487、 5,109 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における NOAELを最高用量である50,000 ppm（雄で4,227 mg/kg 体重/日、雌 で5,109 mg/kg 体重/日）とする試験 実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2004b） 参照45、46
反復投与 毒性	13週間試験	ビーグル犬	13週間、 回復性試 験4週間	混餌投与	各群雌雄 各4又は6 匹	アドバンテーム	0、5,000、 15,000、50,000 ppm：平均投与 量雄0、205、 667、2,230 mg/kg 体重/日、 雌0、229、703、 2,416 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、50,000 ppm 投与 群で認められた体重増加抑制をもと に、本試験におけるNOAELを 15,000 ppmとする試験実施者の評価 を支持して、NOAELを15,000 ppm （雄で667 mg/kg 体重/日、雌で703 mg/kg 体重/日）と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2005f） 参照2、46、47
反復投与 毒性	52週間試験	ビーグル犬	52週間、 回復性試 験6週間	混餌投与	各群雌雄 各4又は6 匹	アドバンテーム	0、2,000、 10,000、50,000 ppm：雄0、83、 421、2,058 mg/kg 体重/日、 雌0、82、406、 2,139 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、本試験における NOAELを最高用量である50,000 ppm（雄で2,058 mg/kg 体重/日、雌 で2,139 mg/kg 体重/日）とする試験 実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2005g） 参照48、49
発がん性	104週間試験	ICRマウス	104週間	混餌投与	各群雌雄 各64匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm：雄 0、223、1,057、 5,693 mg/kg 体 重/日、雌0、272、 481、1,343、 7,351 mg/kg 体 重/日	本委員会としては、アドバンテームの 発がん性は認められなかったとする 試験実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2006c、 2011a） 参照46、50、5 1

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
反復投与/ 発がん性 併合試験	<i>in utero</i> 曝露 /52 週間試験、 104 週間試験	Wistar ラット	52 週間、 回復性試験 6 週間	混餌投与	各群雌雄 各 20 又は 30 匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm：雄 0、117、592、 3,199 mg/kg 体 重/日、雌 0、146、 740、4,009 mg/kg 体重/日	本委員会としては、50,000 ppm 投与 群の雌雄で認められた肛門の蒼白化 及び腫脹については、毒性を示唆する ものではないとする試験実施者の評 価を妥当と考えた。一方、50000ppm 群の雄で認められた体重増加抑制及 び雌で認められた体重増加抑制傾向 については、毒性を示唆するものでは ないとする試験実施者の評価は妥当 とみなすことはできず、NOAEL を雌 雄ともに 10,000ppm（雄で 592 mg/kg 体重/日、雌で 740 mg/kg 体重 /日）と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2005h、 2006d） 参照 5 2、5 3、5 4、5 5
			104 週間 試験	混餌投与	各群雌雄 各 55 匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm：雄 で 0、97、488、 2,621 mg/kg 体 重/日、雌で 0、 125、630、3,454 mg/kg 体重/日	本委員会としては、アドバンテームの 発がん性は認められなかったとする 試験実施者の評価は妥当と考えた。	
生殖発生 毒性	生殖毒性試験	SD ラット	交配前 10 週間混餌 投与し、得 られた児 動物にも 同様の投 与交配前 10 週間混 餌投与	混餌投与	F ₀ 各群雌 雄各 30 匹、 F ₁ 各群雌 雄各 25 匹	アドバンテーム	2,000、10,000、 50,000 ppm：F ₀ 雄 0、164、833、 4,410 mg/kg 体 重/日、F ₀ 雌 0、 204、1036、 5,439 mg/kg 体 重/日、F ₁ 雄 0、 184、907、4,776 mg/kg 体重/日、 F ₁ 雌 0、229、 1,140、5,920 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における NOAEL を最高用量である 50,000ppm（F ₀ の雄で 4,410mg/kg 体重/日、雌で 5,439mg/kg 体重/日、 F ₁ の雄で 4,776mg/kg 体重/日、雌で 5,920mg/kg 体重/日）と試験実施者の 評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試 験報告（2004g） 参照 5 6、5 7

試験項目	試験種類	動物種等	試験期間	投与方法	群設定	被験物質	投与量	試験結果概要	参照
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	SD ラット	妊娠 0～20 日まで	混餌投与	各群雌 22 匹	アドバンテーム	0、5,000、15,000、50,000 ppm : 0、465、1,418、4,828 mg/kg 体重/日	本委員会としては、50,000 ppm で認められた母動物の体重増加抑制をもとに、本試験における NOAEL を 15,000 ppm (1,418 mg/kg 体重/日) とする試験実施者の評価を妥当と考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2002h) 参照 2、58、59
生殖発生毒性	出生前発生毒性試験	ニュージーランド白色ウサギ	妊娠 6～28 日まで	強制経口投与	各群雌 24 匹	アドバンテーム	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日	本委員会としては、本試験における NOAEL を、母動物について、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた一般状態の変化をもとに 500 mg/kg 体重/日、胎児について、2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた後期吸収胚数の軽微増加をもとに 1,000 mg/kg 体重/日試験とする試験実施者の評価は妥当と考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2003) 参照 59、60
アレルギー性	アレルギー性試験	CBA/Ca マウス	3 日間	耳介塗布	各群雌 5 匹	アドバンテーム	10、25、50%w/v	本委員会としては、添加物として適切に使用される場合、添加物「アドバンテーム」のアレルギー性の懸念は極めて低いと考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2011b) 参照 2、61
一般薬理	一般薬理試験	Wistar ラット	単回	強制経口投与	雄	アドバンテーム	10、100、1,000 mg/kg 体重	いずれの試験においてもアドバンテームの影響は認められなかったとされている。	指定等要請者委託試験報告 (2001d、2001e、2001f) 参照 62、63、64
		ビーグル犬	単回	強制経口投与	雄	アドバンテーム	10、100、1,000 mg/kg 体重		
一般薬理	一般薬理試験	Wistar ラット	単回	強制経口投与	各群雄 10 匹	アドバンテーム	10、100、1,000 mg/kg 体重	本委員会としては、本試験で認められた炭末移動距離の減少がアドバンテームの薬理作用によることを否定できないが、安全性に関して特段懸念を抱かせるものではないと考えた。	指定等要請者委託試験報告 (2001g) 参照 65

<参照>

- 1 厚生労働省, 「アドバンテーム」の添加物指定及び規格基準の設定に関する食品健康影響評価について, 第426回食品安全委員会(平成24年4月5日).
- 2 味の素株式会社, 食品添加物指定の要請資料 アドバンテーム
- 3 (株)応用医学研究所, 最終報告書 ANS9801 原体の安定性試験(長期保存試験)(試験番号 AM-M9-822), 2007年9月21日(指定等要請者委託試験報告 2007a)
- 4 (株)応用医学研究所, 最終報告書 ANS9801 原体の安定性試験(加速試験)(試験番号 AM-M9-821), 2002年10月31日(指定等要請者委託試験報告 2002a)
- 5 (株)応用医学研究所, 最終報告書変更書 ANS9801 原体の安定性試験(加速試験)(試験番号 AM-M9-821), 2004年9月15日(指定等要請者委託試験報告 2004a)
- 6 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 模擬飲料保管検体の HPLC(PDA)及び Co-Sense LC-MS 測定, 2010年3月29日(指定等要請者委託試験報告 2010a)
- 7 (株)応用医学研究所, 最終報告書 模擬飲料中の ANS9801 の保存安定性試験(試験番号 AM-M9-2178), 2009年9月24日(指定等要請者委託試験報告 2009a)
- 8 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 炭酸飲料中の ANS9801 の安定性試験(25°C/60%RH)(試験番号 1455926), 2006年9月25日(指定等要請者委託試験報告 2006a)
- 9 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 Tabletop 中の ANS9801 の安定性試験・長期保存試験(試験番号: 1437009), 2007年3月26日(指定等要請者委託試験報告 2007b)
- 10 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中の ANS9801 の安定性試験 加速試験(40°C/75%RH)(試験番号 1445534), 2005年9月26日(指定等要請者委託試験報告 2005a)
- 11 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中の ANS9801 の安定性試験 中間的試験(30°C/65%RH)(試験番号 1445535), 2005年9月26日(指定等要請者委託試験報告 2005b)
- 12 (株)住化分析センター, 分析・試験報告書 粉末飲料中の ANS9801 の安定性試験 長期保存試験(25°C/60%RH)(試験番号 1445536), 2006年3月28

-
- 日 (指定等要請者委託試験報告 2006b)
- 1 3 (株)住化分析センター, ケーキ中 ANS9801 保存安定性試験(試験番号 8157072), 2010 年 3 月 18 日 (指定等要請者委託試験報告 2010b)
- 1 4 特許庁, 特許公報 特許第 3959964 号 アスパルチルジペプチドエステル誘導体及び甘味料, 2007 年 8 月 15 日 (2007c)
- 1 5 網野裕右: アスパルテームの構造活性相関研究から生まれた超高甘味度甘味料. 化学と工業 2002 ; 第 55 巻 第 10 号 : 1128-30 (2002b)
- 1 6 Goodman M, Valle JRD, Amino Y and Benedetti E: Molecular basis of sweet taste in dipeptide taste ligands. Pure Appl. Chem 2002; 74(7): 1109-16 (2002c)
- 1 7 Amino Y, Mori K, Tomiyama Y, Sakata H and Fujieda T: Development of New, Low Calorie Sweetener: New Aspartame Derivative. ACS Symposium Series 979, American Chemical Society, Washington, DC, 2008; 463-480 (2008)
- 1 8 Food Standards Australia New Zealand, Application A1034, Advantame as a high intensity sweetener approval report, 6 Jul.2011.
- 1 9 Gazette No. FSC 67, 8 Sep. 2011, Commonwealth of Australia.
- 2 0 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ¹⁴C-ANS9801 and ¹⁴C-ANS9801-acid: Stability in Simulated Gastric and Intestinal Fluid. (Study No.: AJO173/013290), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002d)
- 2 1 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Pharmacokinetics of Single Dose in the Rat after Oral and Intravenous Administration. (Study No.: AJO184/034042), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004b)
- 2 2 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Metabolism in the Rat. (Study No.: AJO194/0429444), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005c)
- 2 3 Ubukata K, Nakayama A and Mihara R: Pharmacokinetics and metabolism of *N*-[*N*-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-*L*-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat, dog, and man. Food Chem Toxicol 49, S8 – 29, 2011.
- 2 4 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Metabolism and Pharmacokinetics in the Dog. (Study No.:

-
- AJO193/042943), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005d)
- 2 5 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Pharmacokinetic Report Pharmacokinetics of ANS 9801 and ANS 9801-ACID Following a single Dose By Oral Administration To Healthy Male Volunteers. (Study No.: ANSE-101), 2003 (指定等要請者委託試験報告 2004c)
- 2 6 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., An Open Label Study to Investigate the Absorption, Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of a Single Oral Dose of ¹⁴C-ANS9801 in Healthy Male Volunteers. (Study No.: ANSE-102), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005e)
- 2 7 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Tissue Distribution in the Male Rat. (Study No.: AJO181/013583), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002e)
- 2 8 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Determination of the Distribution in Rats by Whole-body Autoradiography. (Study No.: AJO217/042246), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2004d)
- 2 9 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Tissue Distribution in the Male Dog. (Study No.: AJO191/022818), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002f)
- 3 0 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ¹⁴C-ANS9801 and ¹⁴C-ANS9801-acid: Studies of Plasma Protein Binding *in vitro* (Rat, Dog and Human). (Study No.: AJO213/033887), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004e)
- 3 1 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Bacterial Mutation Assay. (Study No.: AJO154/012404), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001a)
- 3 2 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: *In vitro* and *in vivo* assessment of the mutagenic activity of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-*L*-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame). Food Chem Toxicol 49, S30 – 34, 2011.
- 3 3 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Mammalian Cell Mutation Assay. (Study No.: AJO159/013035), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002g)
- 3 4 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801:

-
- Mouse Micronucleus Test. (Study No.: AJO160/013188), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001c)
- 3 5 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-022), 2009 年 3 月 9 日 (指定等要請者委託試験報告 2009d)
- 3 6 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-023), 2009 年 3 月 11 日 (指定等要請者委託試験報告 2009e)
- 3 7 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801-acid の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-025), 2009 年 3 月 23 日 (指定等要請者委託試験報告 2009f)
- 3 8 (株) 新日本科学, 最終報告書 HF-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験. (試験番号: SBL043-027), 2009 年 3 月 25 日 (指定等要請者委託試験報告 2009g)
- 3 9 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-022), 2009 年 3 月 9 日 (指定等要請者委託試験報告 2009h)
- 4 0 (株) 新日本科学, 最終報告書 β -ANS9801-acid のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-026), 2009 年 3 月 23 日 (指定等要請者委託試験報告 2009i)
- 4 1 (株) 新日本科学, 最終報告書 HF-1 のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-028), 2009 年 3 月 25 日 (指定等要請者委託試験報告 2009j)
- 4 2 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩のマウスリンフォーマ TK 試験. (試験番号: SBL043-024), 2009 年 3 月 11 日 (指定等要請者委託試験報告 2009k)
- 4 3 (株) 新日本科学, 最終報告書 ANS9801-imide 塩酸塩のマウスを用いる小核試験. (試験番号: SBL043-033), 2009 年 9 月 30 日 (指定等要請者委託試験報告 2009l)
- 4 4 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method). (Study No.: AJO155/012600/AC), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001c)
- 4 5 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period. (Study No.: AJO176/014075), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004b)

-
- 4 6 Otabe A, Fujieda T, Masuyama T, Ubukata K and Lee C: Advantame – An overview of the toxicity data. *Food Chem Toxicol* 49, S2 – 7, 2011.
- 4 7 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity Study by Dietary Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period. (Study No.: AJO179/014664), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005f)
- 4 8 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Toxicity study by Oral Dietary Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks Followed by a 6 Week Recovery Period. (Study No.: AJO196/034055), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005g)
- 4 9 A. Otabe A, T. Fujieda T and T. Masuyama T: Chronic oral toxicity of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α - aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the dog. *Food Chem Toxicol* 49, S49 – 59, 2011.
- 5 0 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks. (Study No.: AJO198/033050), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006c)
- 5 1 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Carcinogenicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 104 weeks - Additional Histopathology. (Study No.: BKB0020), (指定等要請者委託試験報告 2011a)
- 5 2 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks with an *in utero* Exposure Phase. INTERIM REPORT. (Study No.: AJO195/033047), 2005 (指定等要請者委託試験報告 2005h)
- 5 3 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: Chronic toxicity and carcinogenicity of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat. *Food Chem Toxicol* 49, S35-48, 2011.
- 5 4 味の素株式会社, アドバンテームの食品健康影響評価に係る補足資料, 平成24年12月10日
- 5 5 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Combined Carcinogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 104 Weeks with an *in utero* Exposure Phase.

-
- (Study No.: AJO195/033048), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006d)
- 5 6 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Reproductive Performance in CD Rats Treated Continuously Through Two Successive Generations by Dietary Administration. (Study No.: AJO203/033888), 2004 (指定等要請者委託試験報告 2004g)
- 5 7 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: A two-generation reproductive toxicity study of the high-intensity sweetener Advantame in CD rats. *Food Chem Toxicol* 49, S70–76, 2011.
- 5 8 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Effects on Embryo-fetal Development in CD Rats Treated by Dietary Administration. (Study No.: AJO182/014156), 2002 (指定等要請者委託試験報告 2002h)
- 5 9 Otabe A, Fujieda T and Masuyama T: Evaluation of the teratogenic potential of *N*[*N*[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat and rabbit. *Food Chem Toxicol* 49, S60–69, 2011.
- 6 0 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Study of Effects on Embryo-fetal Toxicity in the Rabbit by Oral Gavage Administration. (Study No.: AJO190/022479), 2003 (指定等要請者委託試験報告 2003)
- 6 1 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Assessment of Skin Sensitization Potential using the Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Animal Approach). (Study No. BKB0011), 2011 (指定等要請者委託試験報告 2011b)
- 6 2 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Irwin Dose-range in Rats Followed Oral Administration. (Study No.: AJO161/012397), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001d)
- 6 3 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Assessment of Locomotor Activity in Rats Following Oral Administration. (Study No.: AJO162/012597), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001e)
- 6 4 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Cardiovascular and Respiratory Evaluation in the Anaesthetised Dog Following Intraduodenal Administration. (Study No.: AJO163/012426), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001f)
- 6 5 Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., ANS9801: Charcoal Propulsion Test in Rats Following Oral Administration. (Study

No.: AJO164/012575), 2001 (指定等要請者委託試験報告 2001g)

- 6 6 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Safety and Tolerability Assessment of Multiple Daily Doses of ANS9801: Part 1 4-Week Administration to Normal Healthy Human Subjects. (Study No.: ANSE-103a), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006e)
- 6 7 Unpublished report from Ajinomoto Pharmaceuticals Europe Ltd., Safety and Tolerability Assessment of Multiple Daily Doses of ANS9801: Part 2 12-Week Safety Study of ANS9801 Administered to Subjects with Type 2 Diabetes. (Study No.: ANSE-103b), 2006 (指定等要請者委託試験報告 2006f)
- 6 8 厚生労働省, 平成 20 年国民健康・栄養調査結果の概要
(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/11/h1109-1.html>)
- 6 9 (独) 農畜産振興機構 平成 20 年度甘味料の需要実態調査の概要

アドバンテームに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成25年5月28日～平成25年6月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
1	<p>今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 アドバンテーム（案）」（以下評価書案）に関して、以下のコメントを提出いたします。</p> <p>アドバンテームについては安全性を評価するために必要なデータはほぼ整備されており、ADI（一日摂取許容量）についての評価も妥当と考えられます。したがって、以下のコメントは評価の結論に影響するものではないと考えておりますが、正確性の向上のため、ご検討いただければ幸いです。</p> <p>（1）代謝物 ANS9801-acid に関する表記について</p> <p>評価書案 9 ページからの「1. 体内動態」の「(1)吸収」の項に「ANS9801-acid」の血漿中濃度についての記述がありますが、ラットとイヌでは血漿中濃度の測定法が異なっています。</p> <p>すなわち、ラット血漿の測定では硫酸抱合体が水解される条件が採用されているのに対し、イヌ血漿の測定では硫酸抱合体を分離する条件が採用されているため、前者では硫酸抱合体も含めた ANS9801-acid の総量を測定し、後者では ANS9801-acid のみを測定していることとなります。薬物速度論パラメータの解釈には、この測定値の違いを考慮する必要があるため、測定法によって表記を分けることが望ましいと考えます。</p> <p>例えば公表されている論文¹では、ラ</p>	<p>（1）について</p> <p>御指摘等を踏まえ、評価書案 9 ページの記載を以下のとおり修正します。（下線部を追加・取消線部を削除）</p> <p>「アドバンテームの血漿中濃度は、5 mg/kg 体重群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重群では検出されたもののサルファターゼ処理後総 ANS9801-acid 濃度の 1/26 <u>1/521/24</u>～1/53 であったとされている。サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与 0.25～1.0 時間後に最大となり、Cmax 及び AUC については、投与量にほぼ対応した増加が認められたとされている。」</p> <p>「<u>サルファターゼ処理後総 ANS9801-acid</u> の血漿中濃度は、投与後 0.1 時間以内に最大となったとされている。」</p>

<p>ット血漿の場合は「ANS9801-acid equivalents」、イヌ血漿の場合は「ANS9801-acid」と区別して表記しています。また、FSANZ（オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関）のリスク評価書²でも、個別の試験結果を記述するにあたり、アスタリスクの有無により測定条件を区別しています。</p> <p>(2) 代謝物 HU-1 の化学構造の確認について</p> <p>評価書案 12 ページに「また、ANS9801-acid はその一部がペプチド又はアミド結合の加水分解により HF-1 又は HU-1 に代謝されると推定されたとしている。」との記述がありますが、HU-1 はペプチド結合（アミド結合）の加水分解だけでは生成しないと考えます。HU-1 の生成にはもう少し複雑な反応を考えねばなりませんし、先の論文¹でも「反応機構は不明」と記述されています。反応機構が不明な場合でも、その生成物の化学構造が証明されていることが確認できれば良いのですが、HU-1 の構造が確認できる記述（引用文献も含めて）がありません。この点について指定等要請者に確認が必要と考えます。</p> <p>(3) 代謝物に関する遺伝毒性試験について</p> <p>ヒトにアドバンテームを経口投与した場合、尿中代謝物として ANS9801-acid が 2.3%、HF-1 が 1.0%、HU-1 が 1.9% 検出されています。</p>	<p>(2) について</p> <p>御意見を受け、指定等要請者に確認をしたところ、指定等要請者より、御指摘の反応に関して指定等要請者提出資料の訂正の連絡がありました。これを受けて、評価書案 13 ページの記載を以下のとおり修正します。（下線部を追加・取消線部を削除）</p> <p>「以上より、指定等要請者は、アドバンテームは主として脱エステル化により、メタノールと ANS9801-acid に代謝され、また ANS9801-acid はその一部がペプチド結合又はアミド結合の加水分解又は <u>C-N 結合の切断</u>により HF-1 又は HU-1 に代謝されると推定されたとしている。」</p> <p>また、食品安全委員会において参考文献 2 3 を確認したところ、HU-1 が生成されていること及びその構造に関する記載が認められたため、評価書案にその事項について記載しました。ANS9801-acid と HU-1 との間が 1 本の矢印で結ばれていますが、これは必ずしも HU-1 が ANS9801-acid から一段階の反応で生成されることを意味するものではありません。なお、参考文献 2 3 は査読を受けた後に印刷公表された科学論文です。</p> <p>(3) について</p> <p>HU-1 の遺伝毒性については御指摘のとおり、アドバンテームのげっ歯類を用いた <i>in vivo</i> 小核試験において同時に評価されているものと考えています。その点を明確にするため、評価書案 17 ページ</p>
---	--

<p>これらのうち、ANS9801-acid の遺伝毒性については、評価書案 17 ページで「アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる」と考察されており、HF-1 については 2 種類の遺伝毒性試験の結果が記載されています。</p> <p>一方、HU-1 の遺伝毒性試験については特に言及されておりませんが、これは ANS9801-acid と同様に「アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる」ためでしょう。</p> <p>遺伝毒性試験データの提出を必要とする不純物、分解物および代謝物等の範囲は、厚生労働省のガイドライン³や貴委員会の評価指針⁴では示されていないと思いますが、現時点での貴委員会の考え方があればお示しく下さい。</p> <p>参考文献</p> <p>1)Ubukata K, Nakayama A and Mihara R: Pharmacokinetics and metabolism of <i>N</i>-[<i>N</i>-[3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) propyl]-α-aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester, monohydrate (advantame) in the rat, dog, and man. Food Chem Toxicol 49, S8 - 29, 2011.</p> <p>2)Food Standards Australia New Zealand, Application A1034 – Advantame as a high intensity sweetener, Supporting document 1 – Risk and technical assessment, http://archive.foodstandards.gov.au/_srcfiles/A1034%20Advantame%20AppR%20SD1%20Risk%20Assess.pdf</p> <p>3)厚生労働省, . 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について (平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)</p> <p>4)食品安全委員会, 添加物に関する食品健康影響評価指針 (2010 年 5 月)</p>	<p>及び 18 ページの記載を以下のとおり修正します。(下線部を追加)</p> <p>17 ページ「アドバンテーム分解物のうち、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid <u>及び微量代謝物である HU-1</u> の遺伝毒性については、」</p> <p>18 ページ「以上より、本専門調査会としては、アドバンテーム並びにその分解物である β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 <u>及び HU-1</u> について生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められないと判断した。」</p> <p>遺伝毒性の試験成績の提出が必要となる添加物の不純物、分解物及び代謝物等の範囲については、その添加物の特性に基づいて個々に判断すべきと考えています。</p>
---	---

<p>2</p>	<p>アドバンテームの安全性には疑問があります。</p> <p>まず、アドバンテームはアスパルテームの百倍の甘さがあるとのことですが、アスパルテームには白血病などになりやすくなるとの報告があります。原料や製造法が違うでしょうから一概にはいえないでしょうが、アドバンテームにはそのようなリスクはないと言いきれるのでしょうか。</p> <p>また、一定期間ラットに投与して、がん等のリスクを調べる検査では、変異は一過性であるとして中途半端に終わっているようです。とても安全性が確認されているとは言えない、お粗末なものです。</p> <p>アドバンテームについては、摂取しても健康被害は出ないという確証のないものと言えます。このまま食品として使用するには消費者にとってリスクが大きすぎると考えます。</p>	<p>食品安全委員会としては、マウス及びラットによる発がん性試験成績を確認した結果、両試験ともに適切に実施されており、アドバンテームに発がん性は認められないと判断しました。発がん性試験を含めた各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した結果、ウサギを用いた出生前発生毒性試験結果を根拠に、ADI を 5.0 mg/kg 体重/日としました。</p> <p>リスク管理に関する御指摘についてはリスク管理機関である厚生労働省へお伝えします。</p> <p>また、アスパルテームの白血病等の発がん性に関する評価について添加物「ネオテーム」の評価書を参照ください。</p> <p>http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluation/Document/show/kya20071024001</p>
<p>3</p>	<p>アスパルテームについてその危険性を指摘する識者は少なくありません。アドバンテームも同様な危険が存在すると思われます。もっと徹底的な検証なしに承認することは健康に対する危険をさらに大きくするものです。</p> <p>承認に反対します。</p>	

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。