

ネオテーム及び関連化合物の安全性試験結果

試験種類	動物種	試験	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果 (NOAEL)	文献
反復投与毒性	マウス	13週間混餌投与試験	混餌	雌雄各 20 匹	ネオテーム	0、100、1,000、4,000、8,000 (mg/kg 体重/日)	4,000 mg/kg 体重/日以上 の投与群で肝比重量増加。 8,000 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加。 (1,003 mg/kg 体重/日)	26
	ラット	13週間混餌投与及び4週間回復試験	混餌	雌雄各 20 or 25 匹	ネオテーム	0、100、300、1,000、3,000 (mg/kg 体重/日)	1,000 mg/kg 体重/日投与群雄、3,000 mg/kg 体重/日投与群においてALP上昇。 (293 mg/kg 体重/日)	27
	イヌ	13週間混餌投与及び4週間回復試験	混餌	雌雄各 4 or 6 匹	ネオテーム	0、60、200、600、2,000/1,200 (mg/kg 体重/日)	200、600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群でALP上昇。 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群でRBC、Hb、Hctの低下。 (59.7 mg/kg 体重/日)	28
	ラット	<i>in utero</i> 暴露/52週間混餌投与及び4週間回復試験	<i>in utero</i> 混餌	親:雌雄各 25 匹 F ₁ :雌雄各 20 匹	ネオテーム	0、10、30、100、300、1,000 (mg/kg 体重/日)	影響なし。 (1,006 mg/kg 体重/日以上)	29
	イヌ	52週間混餌投与及び4週間回復試験	混餌	雌雄各 4 or 6 匹	ネオテーム	0、20、60、200、800 (mg/kg 体重/日)	800 mg/kg 体重/日投与群でALP上昇。 (197 mg/kg 体重/日)	30
繁殖	ラット	繁殖試験 ^(注1)	混餌	雌雄各 28 匹	ネオテーム	0、100、300、1,000 (mg/kg 体重/日)	親動物 (F ₀ 、F ₁): 1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌効率の低下が交配前期間に認められた。 児動物 (F ₁ 、F ₂): F ₁ の300 mg/kg 体重/日投与群の雄及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の生後1日の低体重、並びにF ₁ の300 mg/kg 体重/日以上の投与群及びF ₂ の1,000 mg/kg 体重/日投与群の生後21日の低体重がみられた。 (親動物の一般毒性に対して299 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して96.5 mg/kg 体重/日)	31

(注1) F₀: 雄; 交配前~F₁出生まで14週間、雌; 交配前~F₁離乳まで10~11週間
F₁: 雄; 離乳~F₂出生まで15~16週間、雌; 離乳~F₂離乳まで17~20週間

試験種類	動物種	試験	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果 (NOAEL)	文献
催奇形性	ラット	催奇形性試験 ^(注2)	混餌	雌 24 匹	ネオテーム	0、100、300、1,000 (mg/kg 体重/日)	催奇形性は認められない。 (964 mg/kg 体重/日以上)	32
	ウサギ (妊娠)	催奇形性試験 ^(注3)	強制経口	20~25 匹	ネオテーム	0、50、150、500 (mg/kg 体重/日)	催奇形性は認められない。 母動物：対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 母体で全胚/胎児死亡。500 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流産 2 例。 (母動物 150 mg/kg 体重/日、胎児 500 mg/kg 体重/日以上)	33
発がん性	マウス	104 週間発がん性試験	混餌	対照群: 雌雄各 140 匹 投与群: 雌雄各 70 匹	ネオテーム	0、50、400、2,000、4,000 (mg/kg 体重/日)	発がん性は認められない。	34
	ラット	<i>in utero</i> 暴露 / 104 週間発がん性試験	<i>In utero</i> 混餌	(F ₀) 対照群: 雌雄各 170 匹、 投与群: 雌雄各 85 匹 (F ₁) 対照群: 雌雄各 147 匹、 投与群: 雌雄各 73~75 匹	ネオテーム	0、50、500、1,000 (mg/kg 体重/日)	発がん性は認められない。	35
抗原性	モルモット	皮膚感作性試験	閉塞貼付	対照群: 雌雄各 5 匹 投与群: 雌雄各 10 匹	ネオテーム	0、0.4 (g/匹)	皮膚反応は認められなかった。	36
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、WP2uvrA	ネオテーム	312~10,000 (μgプレート)	陰性	37	
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	LS178Y マウスリンパ腫細胞	ネオテーム	100~1,000 (μg/mL)	陰性	38	
		染色体異常試験 (+/-S9mix)	チャイニーズハムスター卵巣(CHO)由来細胞	ネオテーム	S9mix 存在下: 250~1,000 (μg/mL) S9mix 非存在下: 62.5~500 (μg/mL)	陰性	39	
	<i>in vivo</i>	マウス小核試験	強制経口	雌雄各 10 匹	ネオテーム	500、1,000、2,000 (mg/kg 体重)	陰性	40
一般薬理	ラット	一般症状及び行動 中枢神経系	混餌	雌雄各 20or25 匹	ネオテーム	0、100、300、1,000、3,000 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	27
	イヌ	一般症状及び行動 中枢神経系	混餌	雌雄各 4 or 6 匹	ネオテーム	0、60、200、600、2,000/1,200 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	28
	ラット	中枢神経系 (自発運動量)	混餌	雌雄各 28 匹	ネオテーム	0、100、300、1,000 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	31
	ラット	中枢神経系 (麻酔作用)	経口	雌雄各 5 匹	ネオテーム	5、15 (mg/kg 体重)	影響なし。	41

(注2) 交配前 28 日~交配後 20 日

(注3) 妊娠 6~19 日の 14 日間

試験種類	動物種	試験	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果 (NOAEL)	文献
	雄モルモット摘出回腸	自律神経系	暴露		ネオテーム	0, 20, 60, 200 (ng/mL)	影響なし。	42
					NC-00751	60, 200, 600 (ng/mL)		
	イヌ	呼吸・循環器系及び腎機能	十二指腸内	雄6匹	ネオテーム	5, 15 (mg/kg 体重)	影響なし。	43
	ラット	消化器系 (小腸炭末輸送能)	経口	雄10匹	ネオテーム	5, 15 (mg/kg 体重)	影響なし。	44
嗜好性	ラット	嗜好性試験	混餌	雌雄各14匹	ネオテーム	0, 50, 150, 500, 1,500, 5000, 15,000 (ppm)	50 ppm 投与群の雄を除く全投与群でネオテームを混合した餌に対する嗜好性が低下。5,000 ppm 以上の濃度では完全に忌避行動を示した。	45
単回投与毒性	ラット	単回投与毒性試験	強制経口	雌雄各10匹	NC-00764	0, 0.6, 2.0, 6.0 (mg/kg 体重)	影響なし。	46
	ラット	単回投与毒性試験	強制経口	雌雄各10匹	NC-00777	0, 0.6, 2.0, 6.0 (mg/kg 体重)	影響なし。	47
	ラット	単回投与毒性試験	強制経口	雌雄各10匹	NC-00779	0, 0.3, 1.0, 3.0 (mg/kg 体重)	影響なし。	48
反復投与毒性	ラット	4週間混餌投与	混餌	雌雄各15匹	NC-00764, NC-00777, NC-00779, 混合	NC-00764/NC-00777/NC-00779 : 0.2/0.2/0.1, 0.6/0.6/0.3, 2.0/2.0/1.0, 6.0/6.0/3.0 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	49
遺伝毒性	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	AS52/XPRT 細胞	NC-00751	50~5,000 (μgプレート)	陰性	50
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)				625~5,000 (μg/mL)	陰性	54
	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	AS52/XPRT 細胞	NC-00764	50~5,000 (μgプレート)	陰性	51
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)				625~5,000 (μg/mL)	陰性	55
	in vivo	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	陰性	58
	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535	AS52/XPRT 細胞	NC-00777	10~5,000 (μgプレート)	陰性	52
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)				100~390 (μg/mL)	陰性	56
	in vivo	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	陰性	59
	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535	AS52/XPRT 細胞	NC-00777	10~5,000 (μgプレート)	陰性	53
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)				313~5,000 (μg/mL)	陰性	57
	in vivo	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	陰性	60
	ヒトにおける知見	健康成人男子	単回投与試験	経口	各6名	ネオテーム	0.1, 0.25, 0.5 (mg/kg 体重)	影響なし。
健康成人		2週間投与試験	経口	男女各12名	ネオテーム	0.5, 1.5 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	23

試験種類	動物種	試験	投与方法	動物数/群	被験物質	投与量	試験結果 (NOAEL)	文献
	健常成人	13週間投与試験	経口	プラセボ、0.5 mg/kg 体重/日 投与群男女各 24名、 1.5 mg/kg 体重/日 投与群各 23名	ネオテーム	0.5、1.5 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	62
	NIDDM患者	2週間三期クロスオーバー試験	経口	各 17名	ネオテーム	0.5、1.5 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	63

ネオテームの食品健康影響評価に関する審議結果
についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成18年9月7日～平成18年10月6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. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>ネオテームの一日摂取許容量 (ADI) の設定にあたり採用された試験データにつき、追加説明させていただきます。下記に説明いたしましたように、他の試験データも考慮する必要があると考えます。</p> <p>添加物評価書 (案) の「②繁殖試験」 (p.11～12) において、NOAEL を 96.5 mg/kg 体重/日に設定した根拠は、300 mg/kg 体重/日以上 の投与群で認められた F₁ の生後 1 日の低体重に基づく と記載されています。</p> <p>「②繁殖試験」では、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で F₁ の生後 1 日の体重に对照群との間に有意な低値が認められましたが、近時の生後 4 日の体重、並びに F₂ の生後 1 日の体重においては、1,000 mg/kg 体重/日までの投与群に对照群との間に有意な差は認められませんでした。また、F₁ の生後 1 日の体重値は、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で 6.2 g、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄と雌でそれぞれ 6.1 及び 5.7 g であり、試験実施施設 (Huntingdon Life Science Ltd.) における对照群背景データ値の範囲内 (雄 6.1～7.0 g、雌 5.7～6.6 g; 当該試験近時の 6 試験分) でした。さらに「①反復投与毒性試験、エ、暴露雌ラットの児を用いた 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」 (p.10～11) 及び「④発がん性試験、イ、ラット <i>in utero</i> 暴露/104 週間発がん性試験」 (p.13) では、「②繁殖試験」と同様、雌に交配前 4 週間と交配期間中、妊娠期間中を通じて混餌投与されましたが、得られた F₁ の生後 1 日の</p>	<p>評価書 (案) の「②繁殖試験」では 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₁ の生後 1 日に低体重が認められており、ラット出生児が子宮内でネオテームに暴露されたことに起因している可能性が否定できないこと、また、用量相関的に低体重が認められていること等を総合的に評価し、当該所見を毒性と判断しました。</p> <p>また、当該所見について被験物質による影響かどうかを判断するに当たっては、基本的には当該試験における对照群との比較による有意差を優先的に考慮すべきと考えております。</p> <p>「①反復投与毒性試験、エ、暴露雌ラットの児を用いた 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験」及び「④発がん性試験、イ、ラット <i>in utero</i> 暴露/104 週間発がん性試験」をも含めて総合的に慎重に判断しました。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」の NOAEL について変更する必要はないと考えております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>体重において1,000 mg/kg体重/日までの投与群に对照群との間に有意な差は認められませんでした。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」の300 mg/kg体重/日以上投与群で認められたF₁の生後1日の低体重は、偶発的な発現であり、ネオテームの投与に起因したものではないと考えます。</p>	
2	<p>(1) 評価に用いた文献について</p> <p>貴委員会の評価報告を見ると、引用文献95件のうち未発表の資料が79件となっております。2001年から、5年を経過しているにも関わらず、論文を発表していない申請者の姿勢にも疑問を感じます。</p> <p>貴委員会の専門委員が新聞で、ある研究結果について「審査のある科学雑誌に論文が出ていない」と批判されています（毎日新聞 2006年9月13日）。たとえ学術雑誌でも元データの信頼性は確認が困難であることが、最近のノーベル賞候補や国内一部大学での不正の発覚で明らかです。過去の公害事件でも、原因企業が意図的に都合の悪いデータを隠した事例が見られます。これらの事から、申請者が提出した未発表の資料だけで審査する場合、不都合なデータを報告していないことの有無の確認は難しいと考えます。</p> <p>そうした問題に関する貴委員会の考えをお示しく下さい。</p> <p>(2) 安定性に関する記述について</p> <p>評価報告には分解物の安全性に関する記述がありますが、安定性に関しては「はじめに」に「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」という記述しかありません。安定性は安全性にも関わることですので、製造に由来する不純物の含有の有無と合わせて、安定性に関する記述をすべきと考えます。</p>	<p>(1) ネオテームの食品健康影響評価は、全4回にわたり、全て公開で慎重に審議を行いました。この際に用いた資料は、全て事務局において閲覧可能となっております。これらの資料のうち毒性に関するものは、その多くがGLP下で行われたものであり、信頼性が高いものと考えられます。</p> <p>また、申請者が提出した資料のみで審議を行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>したがって、ネオテームの食品健康影響評価は、客観的かつ中立公正に行われたものと考えております。</p> <p>(2) 御指摘の食品中における安定性については、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることとなります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>なお、製造に由来する不純物等の安全性については、食品安全委員会において評価を行っております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>(3) アスパルテームに関する記述について アスパルテームとネオテームの構造は類似していますが、代謝が異なり、安全性に関しては異なるものと考えられます。類似した物質に関して安全性が懸念される情報があれば取り上げることは必要ですが、問題ないという評価であればあえて評価報告に入れる必要はないと考えます。</p> <p>アスパルテームについてのラマッツィーニ財団の報告に関するEFSA（欧州食品安全機関）の評価に対して、同財団は反論しているとも聞いております。今の時点でこのような記述することは、逆に誤解を与える可能性があるため、削除すべきと考えます。</p> <p>アスパルテームの安全性に関して論じられるのであれば、限られた情報をここに記入するのではなく、改めて文献調査を行なって、アスパルテームの全面的な再評価をしてください。</p>	<p>(3) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームに関する審議を行ったのは、①ネオテームの評価中に発がん性が疑われたとしたB.Ramazzini財団の研究論文が公表され、EFSA（欧州食品安全機関）においても評価が進められていたこと、②ネオテームがアスパルテームの構造に類似しており、発がん性物質と推察されているアスパルテームの代謝物（アセトアルデヒド、メタノール）がネオテームの代謝物にも認められること等に起因しております。</p> <p>このため、ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、審議の結果を評価書に記載したものです。</p> <p>なお、リスク管理機関である厚生労働省から、アスパルテームの食品健康影響評価の要請はなされておらず、また、現時点でアスパルテームの安全性に疑念をもたらすような新たな科学的知見に関する報告もないことから、アスパルテームの評価を行うことは考えておりません。</p>
3	<p>既存の人工甘味料アスパルテームと類似のネオテームを添加物として定めることに係る審議結果について、以下のとおり、添加物として定めることに反対の意見を提出します。</p> <p>(1) アスパルテームとの関連について 既存の甘味料アスパルテームとの関連・比較がはじめに述べられ、ネオテームは「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」とあります。通常の条件下でない場合はどうなのか。</p> <p>企業が提出したデータ以外の研究報告等の精査が安全評価に欠かせないと考えますが、ネオテームについてそれらの精査がなされたのかは明らかではありません。</p>	<p>食品添加物の指定については、食品衛生法に基づいて厚生労働大臣が定めることになっていることから、頂いた御意見についてはリスク管理機関である厚生労働省にもお伝えいたします。</p> <p>(1) 申請者から提出された資料には、加熱等の過酷条件下における食品中での安定性の試験成績が記載されています。それによると、「焼成工程、瞬間加熱殺菌、乳酸発酵工程など、通常の食品製造工程において化学的に安定である。」旨記載されております。なお、食品中の安定性については、2の(2)にお答えしたとおり、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることとなります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>また、2の(1)にお答えしたとおり、審議は申</p>

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>(2) アスパルテームに関する評価 イタリアで行われたラットを用いた実験においては、20 mgのアスパルテームを与えたラットにもリンパ腫と白血病が増加したとの報告があります。本審査結果はアスパルテームによる腫瘍の誘発はないと評価していますが、米国の消費者団体は、アスパルテームとリンパ腫・白血病の関連性があることが結論付けられたこの実験を支持し、FDAはアスパルテームの安全性を再審査し必要があれば禁止すべきだと述べています。 当連盟は国内使用当初から、アスパルテームの禁止を主張しています。</p> <p>(3) イヌ52週間反復投与毒性試験における血清アルカリホスファターゼ(ALP)の上昇について 「毒性学的意義は不明である」、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」との実験結果について、「ALPの上昇は一過性のものであり」は疑問が残り納得できません。</p>	<p>請者が提出した資料のみで行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>(2) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。 今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームの審議を行ったのは、2の(3)にお答えしたとおりです。ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、EFSA から詳細なデータ（非公表）も入手して、慎重な審議を行っております。</p> <p>(3) 「毒性学的意義は不明である」の記載は、オーストラリア/ニュージーランド(ANZFA)における評価内容であり、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」の記載はJECFA における評価内容です。いずれもイヌ52週間混餌投与試験のALPの上昇に対する評価ですが、我が国では関連する他の試験パラメータに影響がないことから、厳密に毒性と判断するのは困難ですが、より安全サイドに立った考え方により毒性影響と評価し、NOELではなくNOAELと表記しました。しかしながら、いずれの評価機関における評価も我が国の評価の考え方と異なるものではないと考えております。 なお、評価書(案)の「9. 評価結果」において、「ALPの上昇は一過性のもの」と評価したのは、イヌ13週間混餌投与試験の200 mg/kg体重/日投与群でみられたものです。これは、ADIを設定するにあたり、同様の方法でさらに長期間投与したイヌの52週間混餌投与試験において、200 mg/kg体重/日投与群でALPの上昇が認められなかったことを踏まえた判断です。</p>