

(案)

添加物評価書

アドバンテーム

2013年3月

食品安全委員会添加物専門調査会

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	4
I. 評価対象品目の概要	5
1. 用途.....	5
2. 主成分の名称	5
3. 化学式及び構造式	5
4. 分子量	5
5. 性状等	5
6. 安定性	6
7. 評価要請の経緯	7
8. 添加物指定の概要	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 体内動態	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	10
(3) 代謝	11
2. 毒性.....	15
(1) 遺伝毒性	15
(2) 急性毒性	17
(3) 反復投与毒性	18
(4) 発がん性	19
(5) 一年間反復投与/発がん性併合試験	20
(6) 生殖発生毒性	21
(7) 出生前発生毒性試験	22
(8) アレルゲン性試験	23
(9) 一般薬理試験	23
(10) ヒトにおける知見	24
III. 一日摂取量の推計等	<u>25</u> 24
IV. 国際機関等における評価	25
V. 食品健康影響評価	26
<別紙1：略称>	28
<参照>	29

1 <審議の経緯>

- 2 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
3 ついて要請（厚生労働省発食安 0330 第2号）、関係書類の
4 接受
5 2012年 4月 5日 第426回食品安全委員会（要請事項説明）
6 2012年 6月 26日 第107回添加物専門調査会
7 2012年 7月 17日 補足資料の提出依頼
8 2012年 7月 25日 補足資料の接受
9 2012年 7月 27日 第108回添加物専門調査会
10 2012年 8月 10日 補足資料の提出依頼
11 2012年 12月 20日 補足資料の接受
12 2013年 3月 27日 第116回添加物専門調査会

13

14 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
上安平 洌子
石井 克枝
村田 容常

15

16 <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7月1日から）

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

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。評価に供した試験成績は、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。

1 I. 評価対象品目の概要

2 1. 用途

3 甘味料（参照 1、2）【委員会資料、本体】

5 2. 主成分の名称

6 和名：アドバンテーム

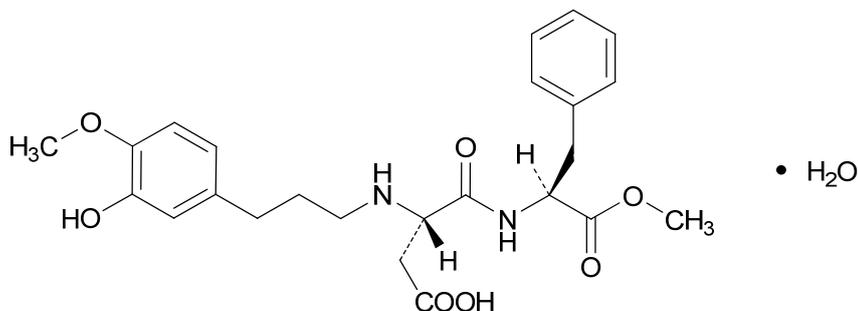
7 英名：Advantame

9 CAS 番号：714229-20-6（参照 1、2）【委員会資料、本体】

10 IUPAC 名：Methyl *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl
11 -L-phenylalaninate monohydrate

13 3. 化学式及び構造式

14 $C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$



15 (参照 1、2)【委
16 員会資料、本体】

18 4. 分子量

19 476.52（参照 2）【本体】

21 5. 性状等

22 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
23 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
24 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、
25 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
26 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
27 $[\alpha]_D^{20}$ ： $-39^\circ \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5, 100 ml, 無水物換算) ⁽¹⁾」、「鉛
28 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
29 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

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。

1 の類縁物質 1.5%以下」との規定がある。(参照2)【本体】

3 6. 安定性

4 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
5 長期保存試験(25℃/相対湿度60%、60ヶ月)が実施されている。その結果、
6 アドバンテームの含量について、試験開始時で99.6~100.6%、36ヶ月後で98.5
7 ~99.7%、60ヵ月後で98.7~99.4%であったとされている。不純物として微量
8 含まれる関連化合物の総量について、試験開始時で0.44~0.51%、60ヵ月後で
9 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ヶ月
10 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
11 している。(参照3)【文献7】

12
13 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
14 速条件下での保存試験(40℃/相対湿度75%、6ヶ月、暗所)が実施されている。
15 その結果、アドバンテームの含量について、試験開始時で99.6~100.6%、6ヶ
16 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
17 して微量含まれるアドバンテーム関連化合物の総量について、試験開始時で
18 0.44~0.51%、60ヵ月後で0.60~0.67%で、わずかな増加が認められたとされ
19 ている。(参照4、5)【文献8、9】

20
21 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
22 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
23 照6、7)【文献46、47】

24
25 前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
26 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
27 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、
28 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
29 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
30 は、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
31 スパルチル]-*L*-フェニルアラニンメチルエステル)、β-ANS9801-acid
32 (*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*-
33 フェニルアラニン)、ANS9801-imide(*N*-(3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)
34 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)、HF-1
35 (*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)、*L*-
36 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
37 1%未満検出されたとされている。(参照7)【文献47】

1 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」
2 を添加したコーラタイプの炭酸飲料を pH3.2、25°C±2°C、相対湿度 60%±5%
3 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
4 残存率は 47.8%であり、保存期間中に生じた分解物は、ANS9801-acid、
5 β-ANS9801、β-ANS9801-acid であったとされている。（参照 8）【文献 29】
6

7 指定等要請者報告（2007b）によれば、卓上甘味料の 36 ヶ月保存試験（25°C
8 ±2°C、相対湿度 60%±5%）が実施されている。その結果、12 ヶ月後及び 36
9 ヶ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
10 ANS9801-acid であったとされている。（参照 9）【文献 27】
11

12 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
13 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
14 とメイラード反応を起こす可能性が考えられるが、前述の卓上甘味料による保
15 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
16 合物は検出されておらず、残存するアドバンテーム量と前述のアドバンテーム
17 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
18 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
19 検出限界内で生じないことが予想されたとされている。（参照 2、7、9、10、
20 11、12、13）【本体、文献 47、27、39、40、41、33】
21

22 7. 評価要請の経緯

23 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
24 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
25 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
26 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）
27 【本体、文献 1、2、3、4】
28

29 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
30 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。
31 （参照 1）【委員会資料】
32

33 2011 年、FSANZ（豪州・ニュージーランド食品基準機関）は、本品目の使
34 用は問題ないと評価している。（参照 18、19）【文献 97、98】
35

36 今般、本品目について、厚生労働省に添加物としての指定及び規格基準の設
37 定の要請がなされ、関係書類がとりまとめられたことから、食品安全基本法第
38 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

1 価を依頼がなされたものである。(参照1)【本体】

3 8. 添加物指定の概要

4 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、
5 本品目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
6 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
7 1)【本体】

9 II. 安全性に係る知見の概要

10 1. 体内動態

11 (1) 吸収

12 指定等要請者委託試験報告(2002d)によれば、¹⁴C-アドバンテーム、
13 ¹⁴C-ANS9801-acidの人工胃液および腸液中(37℃、120分)での安定性試
14 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では安定であっ
15 たが、パンクレアチンを含む人工腸液中で急速にANS9801-acidに変換され
16 たとされている。また、ANS9801-acidは人工胃液、腸液内で安定であつた
17 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
18 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
19 ANS9801-acidに変換されると考えられたとしている。(参照2、20)【本
20 体、48】

21
22 指定等要請者委託試験報告(2004b、2005c)によれば、Han Wistar ラッ
23 ト(2004bは各群雌雄各3匹、2005cは各群雌雄各4匹)に¹⁴Cで標識した
24 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
25 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
26 投与においては、総放射能濃度については、投与0.25~0.75時間後に最大と
27 なり、総放射能のC_{max}及びAUCについては、投与量にほぼ対応
28 した増加が認められ、総放射能のT_{1/2}は、6.0~8.1時間であったと
29 されている。アドバンテームの血漿中濃度については、5 mg/kg体重群で定
30 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
31 濃度の1/26~1/52であったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度につ
32 いては、投与0.25~1.0時間後に最大となり、C_{max}及びAUCにつ
33 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}につ
34 いては、1.9~3.6時間であったとされている。また、吸収率を¹⁴C標識体の
35 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
36 静脈内投与においては、総放射能濃度については、投与0.1時間後に最大と
37 なったとされている。ANS9801-acidの血漿中濃度については、投与0.1時
38 間後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

1 ている。(参照 2 1、2 2、2 3) 【49、50、100】

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
4 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
5 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
6 の結果、単回強制経口投与においては、総放射能濃度については、投与6~8
7 時間後に最大となり、総放射能のCmax及びAUCについては、投与量にほ
8 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
9 低値であり、総放射能のT_{1/2}については、80.6~85.6時間であったとされて
10 いる。アドバンテームの血漿中濃度については、5 mg/kg 体重投与群で定量
11 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
12 度の1/32~1/578であったとされている。ANS9801-acid の血漿中濃度につ
13 いて、投与0.5~1.0時間後に最大となり、Cmax およびAUCについては、
14 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
15 するとやや低値であったとされている。T_{1/2}については、4.2~7.1時間であ
16 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
17 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
18 放射能濃度については、投与直後に最大となったとされている。
19 ANS9801-acid の血漿中濃度については、投与直後に最大となったとされて
20 いる。T_{1/2}については、0.5~0.6時間であったとされている。(参照 2 4)

21 【51】

22
23 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)
24 に¹⁴C-アドバンテームを単回経口投与(0.25 mg/kg 体重)する試験及び健常
25 人男性(各群8例)に非標識アドバンテームを単回経口投与(0.1、0.25、0.50
26 mg/kg 体重)する試験が実施されている。¹⁴C-アドバンテームを用いた検討
27 の結果、総放射能濃度については投与1.25時間後に最大となり、Cmax につ
28 いては30.1±3.2 ng equivalents/gであったとされている。ANS9801-acid の
29 血漿中濃度については、投与1.75時間後に最大となり Cmax については、
30 22.7±5.1 ng/mLであったとされている。総放射能及びANS9801-acid のT_{1/2}
31 については、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
32 のアドバンテームについては、3例の被験者の各2時点で認められたのみで
33 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
34 る。総放射能のAUCに対するANS9801-acid のAUCの割合は82.1~89.2%
35 であったとされている。非標識アドバンテームを用いた検討の結果、アドバ
36 ンテームに関しては、0.25、0.50 mg/kg 体重を投与した場合に一時的に検出
37 されたのみであり(被験者毎に1~4時点)、0.1 mg/kg 体重の用量ではすべ
38 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

1 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
2 れている。(参照 23、25、26) 【52、53、100】

4 (2) 分布

5 指定等要請者委託試験報告(2002e、2004d)によれば、有色の Lister Hooded
6 ラット(各群雄 3 匹)に ¹⁴C で標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を
7 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
8 Han Wistar ラット(各群雌雄各 1 匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物)に ¹⁴C
9 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
10 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。

11 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
12 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
13 については、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
14 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
15 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、
16 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
17 められなかったとされている。消化管での放射能濃度については、回収され
18 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
19 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
20 度を示したのは胃内容物で、その後 1、2 時間後は小腸内容物、投与 6、12
21 時間後は盲腸および大腸内容物であったとされている。

22 Han Wistar ラットを用いた試験の結果、組織分布および消失パターンにつ
23 いて、性差並びに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
24 胎児への移行については認められなかったとされている。放射能レベルに
25 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
26 る。投与 0.25~2 時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓および膀胱の放射能レ
27 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
28 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
29 蓄積は認められなかったとされている。(参照 27、28) 【54、55】

30
31 指定等要請者委託試験報告(2002f)によれば、ビーグル犬(各群雄 1 匹)
32 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、
33 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。

34 その結果、各組織中の放射能濃度については、概ね投与 6 時間後に最大と
35 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
36 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
37 時点の他の組織中または 72 時間以降の全組織中濃度は血漿中の濃度よりも
38 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およ

1 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かん流している循環血漿に起因するもの
2 としている。脊髄、脳及び眼において、放射能濃度が血漿中の濃度より大幅
3 に低かったとされている。（参照 2 9）【56】
4

5
6 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-
7 アドバンテーム（イヌ：20～20,000 ng/mL、ヒト：10～1000 ng/mL）を添
8 加並びにラット、イヌ及びヒトの血漿に ¹⁴C-ANS9801-acid（ラット：10～
9 10,000 ng/mL、イヌ：100～25,000 ng/mL、ヒト：10～5,000 ng/mL）を添
10 加し、限外ろ過法を用いてそれぞれの血漿たんぱく結合率を測定する試験が
11 実施されている。その結果、ラット血漿中において ANS9801-acid のタンパ
12 ク結合率は 10～10,000 ng/mL の濃度範囲で 91～92%であったとされている。
13 イヌ血漿中においてアドバンテームのタンパク結合率は 20～20,000 ng/mL
14 の濃度範囲で 63～65%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 100～25,000
15 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
16 アドバンテームのタンパク結合率は 10～1,000 ng/mL の濃度範囲で 81～
17 92%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 10～5,000 ng/mL の濃度範囲で 96
18 ～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
19 れている。（参照 2 3、3 0）【57、100】
20

21 (3) 代謝

22 前述の指定等要請者委託試験報告（2005c）によれば、ラットにおける血
23 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
24 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
25 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
26 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
27 いて、経口投与群で ANS9801-acid は 0.3～0.6%、静脈内投与群で
28 ANS9801-acid は 19.8～22.6%であったとされている。両群で HF-1 及び
29 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）を含め 7
30 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
31 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
32 検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid およびその脱メチル体である RF-1
33 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
34 体重経口投与群で ANS9801-acid は 28.8～29.1%、RF-1（脱メチル
35 ANS9801-acid）は 40.9～41.1%、RF-2（未同定代謝物）は 11.5～11.9%、5
36 mg/kg 体重静脈内投与群で ANS9801-acid は 20.7～26.2%、RF-1 は 26.9～
37 27.6%、RF-2 は 8.1～8.3%、150 mg/kg 体重経口投与群で ANS9801-acid は
38 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、

1 2 3) 【50、100】

2
3 前述の指定等要請者委託試験報告（2005d）によれば、イヌにおける血漿
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 ANS9801-acid は 1.6～3.1%、HF-1 は 0.3～1.5%、HU-1 は 0.2～0.3%。D3
12 （未同定代謝物）は 0.5～1.0%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 22.9～
13 25.1%、HF-1 は 0.9～1.4%、HU-1 は 0.2～0.3%、D3 は 4.5～5.1%であつた
14 とされている。尿中に硫酸抱合体は検出されなかつたとされている。糞中
15 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
16 ANS9801-acid であつたとされている。投与量と比較した検出物の割合につ
17 いて、経口投与群で ANS9801-acid は 70.3～78.2%、HF-1 は 1.0～4.1%、
18 静脈内投与群で ANS9801-acid は 23.3～23.7%、HF-1 は 2.7～3.6%であつ
19 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つたとされている。
20 （参照 2 3、2 4） 【51、100】

21
22 前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
23 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
24 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
25 変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であつたとされている。
26 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
27 は $1.0 \pm 0.6\%$ 、HU-1 は $1.9 \pm 1.9\%$ であつたとされている。糞中において、ア
28 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 および
29 HF-1 であつたとされている。投与量と比較した検出物の割合について、
30 ANS9801-acid は $52.0 \pm 13.0\%$ 、HF-1 は $30.0 \pm 12.0\%$ であつたとされている。
31 （参照 2 3、2 6） 【53、100】

32
33 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
34 り、メタノールと ANS9801-acid に代謝され、また ANS9801-acid はその一
35 部がペプチドまたはアミド結合の加水分解により HF-1 又は HU-1 に代謝さ
36 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
37 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
38 （ラットおよびイヌ）及びヒトでの検討結果から推察されるアドバンテーム

1 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および微量代謝物は表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）【本体】

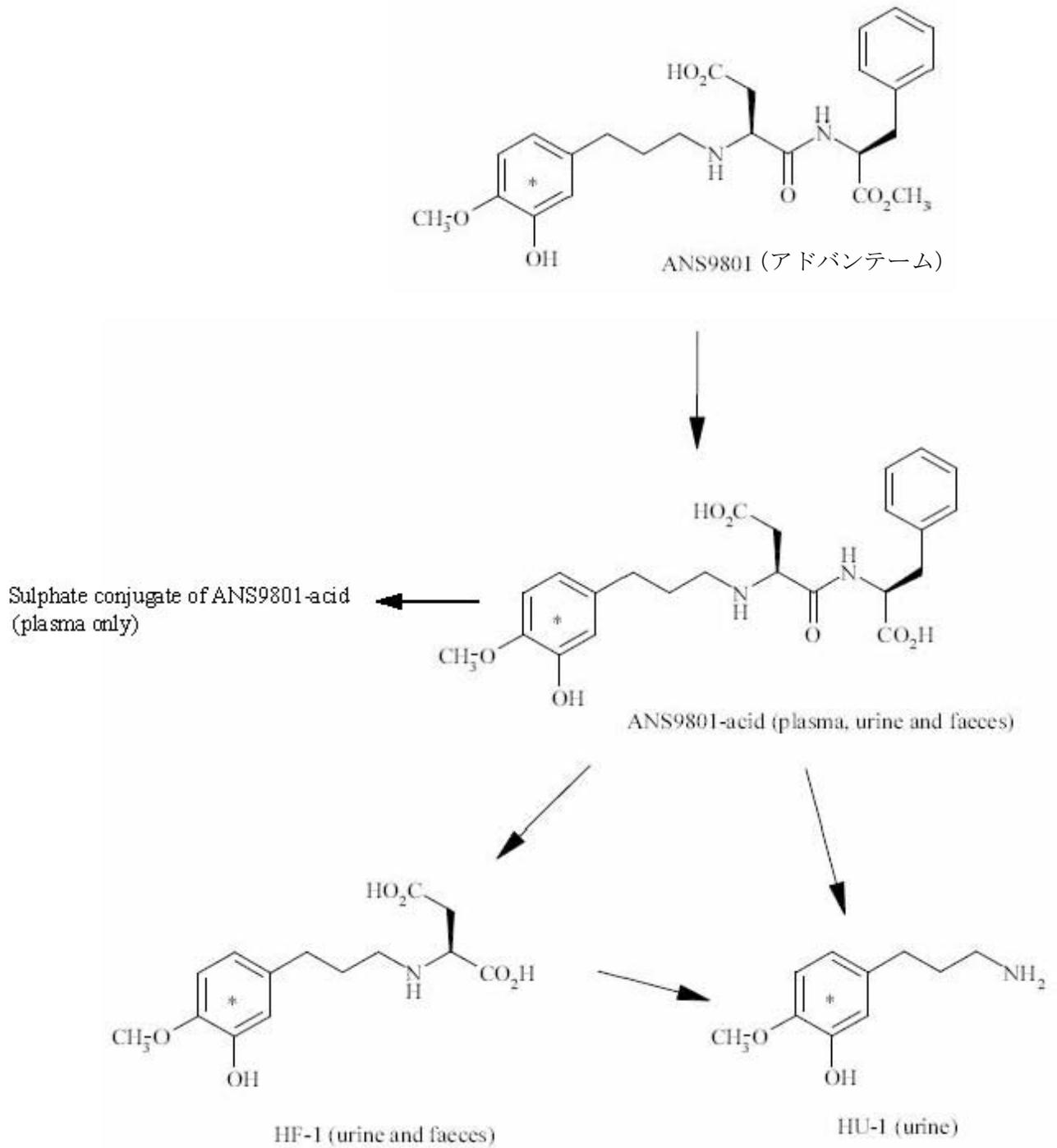
6
7

表1 各動物およびヒトにおける経口投与時の主要および微量代謝物

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

8
9
10
11
12
13

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
 2 要代謝経路



3
 4 (4) 排泄

5 前述の指定等要請者委託試験報告（2005c）によれば、雌雄 Han Wistar
 6 ラットにおける投与後 96 時間までの尿中排泄率については、経口投与群で
 7 0.97～1.94%、静脈内投与群で 23.90～25.84%であり、糞中排泄率について
 8 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

1 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
2 認められなかったとされている。(参照 2 2、2 3) 【50、100】

3
4 前述の指定等要請者委託試験報告(2005d)によれば、雌雄ビーグル犬に
5 おける投与後 120 時間までの尿中排泄率~~はについて~~、経口投与群で 3.74~
6 7.37%、静脈内投与群で 37.11~39.10%であり、糞中排泄率~~はについて~~、経
7 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
8 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
9 められなかったとされている。(参照 2 3、2 4) 【51、100】

10
11 前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
12 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
13 泄率は $89.48 \pm 2.03\%$ であったとされている。投与後 120 時間までにすべて
14 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、
15 2 6) 【53、100】

16 17 (5) その他

18 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
19 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
20 尿や糞便中に排泄されることから、体内におけるフェニルアラニンの脱離は
21 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
22 るリスクは無視できるとされている。

23 24 2. 毒性

25 (1) 遺伝毒性

26 ① アドバンテーム

27 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

28 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

29 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
30 ついての細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及
31 び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101*) を用いたプ
32 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
33 共に最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$) が実施されており、代謝活性化系の有
34 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) 【69、
35 101】

36 37 (b) マウスリンフォーマ TK 試験

38 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

1 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
2 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
3 1,500 µg/ml）を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性
4 であったとされている。（参照 3 2、3 3）【70、101】

6 b. 染色体異常を指標とする試験

7 (a) げっ歯類を用いる小核試験

8 指定等要請者委託試験報告（2001c）によれば、ICR 雄マウス（陰
9 性対照群 5 匹及びアドバンテーム投与群 7 匹）にアドバンテーム
10 （500、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単回強制経口投与する試験が実
11 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
12 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
13 ず、陰性の結果であったとされている。（参照 3 4）【71】

15 ② アドバンテーム分解物

16 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
17 ANS9801-acid については、血漿中に検出されていること及びアドバンテ
18 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
19 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。
20 従って、その他の分解物（β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 および
21 ANS9801-imide）について、以下の試験が実施されている。

23 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

24 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

25 指定等要請者委託試験報告（2009d、2009e、2009f、2009g）によ
26 れば、β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide に
27 ついての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及
28 び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたプレインキュ
29 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
30 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
31 らず陰性であったとされている。（参照 3 5、3 6、3 7、3 8）【78、
32 80、82、84】

34 (b) マウスリンフォーマ TK 試験

35 指定等要請者委託試験報告（2009h）によれば、β-ANS9801 につい
36 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
37 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）
38 を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったとさ

1 れている。(参照 3 9)【79】

2
3 指定等要請者委託試験報告(2009i)によれば、 β -ANS9801-acid に
4 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
5 TK 試験(最高濃度:短期間処理法、24 時間連続処理法ともに
6 4,500 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を実施しており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性
7 であったとされている。(参照 4 0)【83】

8
9 指定等要請者委託試験報告(2009j)によれば、HF-1 についての
10 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
11 高濃度:短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を実
12 施しており、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
13 いる。(参照 4 1)【85】

14
15 指定等要請者委託試験報告(2009k)によれば、ANS9801-imide に
16 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
17 TK 試験(最高濃度:短期間処理法(代謝活性化系非存在下)で
18 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、短期間処理法(代謝活性化系存在下)で 178 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、24
19 時間連続処理法で 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を実施しており、陽性の結果であった
20 とされている。(参照 4 2)【81】

21 22 b. 染色体異常を指標とする試験

23 (a) げっ歯類を用いる小核試験

24 指定等要請者委託試験報告(2009l)によれば、ICR 雄マウス(陰
25 性対照群、陽性対照群及びアドバンテーム投与群各 5 匹)に
26 ANS9801-imide (500、1,000、2,000 mg/kg 体重)を単回強制経口投
27 与する試験が実施されている。その結果、ANS9801-imide 投与群で
28 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
29 れず、陰性の結果であったとされている。(参照 4 3)【86】

30
31 本専門調査会としては、以上より、アドバンテーム並びにその分解物であ
32 る β -ANS9801、 β -ANS9801-acid 及び HF-1 について遺伝毒性は認められな
33 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
34 いてマウスリンフォーマ TK 試験での結果は陽性だが、げっ歯類を用いた小
35 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
36 となる遺伝毒性は認められないと判断した。

37 38 (2) 急性毒性

1 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
2 （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
3 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
4 された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
5 量は 5,000 mg/kg 体重を超えるものとしている。（参照 4 4）【77】

7 (3) 反復投与毒性

8 指定等要請者委託試験報告（2004b）によれば、6 週齢の Han Wistar ラッ
9 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、
10 50,000 ppm：平均投与量雄 0、118、415、1,231、4,227 mg/kg 体重/日、雌
11 0、146、481、1,487、5,109 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与し、0、15,000、
12 50,000 ppm 投与群の各群 5 匹について 4 週間の回復性試験が実施されてい
13 る。その結果、いずれの投与群にも投与に関連した死亡並びに一般状態、体
14 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 15,000 及び 50,000ppm 投与群で増加が認められたが、試験実施者は被験物
16 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
17 50,000ppm 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
18 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
19 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
20 目において関連する変動がみられないことから毒性を示唆するものではない
21 としている。眼科学的検査、神経毒性評価、血液化学的検査、尿検査、免疫
22 毒性評価、器官重量、剖検および病理組織学的検査において投与の影響は認
23 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
24 NOAEL を本試験の最高用量である 50,000ppm（雄で 4,227mg/kg 体重/日、
25 雌で 5,109mg/kg 体重/日）と評価している（参照 4 5、4 6）【58、99】。
26 本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考え~~た~~る。

27
28 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
29 （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：
30 平均投与量雄 0、205、667、2,230 mg/kg 体重/日、雌 0、229、703、2,416 mg/kg
31 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
32 いて 4 週間の回復性試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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

1 一々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。
2 剖検において、50,000ppm 投与群の雄で胸腺重量の減少および中程度の胸腺
3 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
4 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
5 している。摂餌量、眼科学的検査、心電図測定および血液化学的検査におい
6 て投与の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
7 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
8 と評価している。指定等要請者は、50,000 ppm において他の毒性所見が認
9 められなかったことから、本所見は非栄養成分を比較的高濃度で添加したこ
10 とに起因する変化と考え、NOAEL を最高用量である 50,000 ppm (雄で 2,230
11 mg/kg 体重/日、雌で 2,416 mg/kg 体重/日) と評価している (参照 2、4 6、
12 4 7) 【本体、59、99】。本専門調査会としては、指定等要請者の評価は妥
13 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
14 ppm (雄で 667 mg/kg 体重/日、雌で 703 mg/kg 体重/日) と評価した考えた。

15
16 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
17 (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 :
18 平均投与量雄 0、83、421、2,058 mg/kg 体重/日、雌 0、82、406、2,139 mg/kg
19 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
20 いて 6 週間の回復性試験が実施されている。その結果、いずれの投与群にも
21 死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量に投与に関連した変化は認められな
22 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
23 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、
24 かつその他の心電図評価項目において投与に関連した所見が観察されなかつ
25 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
26 学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的
27 検査において投与の影響は認められなかったとされている。以上より、試験
28 実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000ppm (雄
29 で 2,058mg/kg 体重/日、雌で 2,139mg/kg 体重/日) と評価している (参照 4 8、
30 4 9) 【60、103】。本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と考
31 える考えた。

32 33 (4) 発がん性

34 指定等要請者委託試験報告 (2006c、2011a) によれば、6 週齢の ICR マ
35 ウス (各群雌雄各 64 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm :
36 平均投与量雄 0、223、1,057、5,693 mg/kg 体重/日、雌 0、272、481、1,343、
37 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。
38 その結果、生存率、一般状態について投与に関連した変化は認められなかつ

1 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
2 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
3 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
4 る。投与に関連すると考えられる腫瘍の発現及び発生頻度の増加及び非腫瘍
5 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
6 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 4 6、5 0、
7 5 1）【61、62、99】。本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と
8 考える。

10 ~~-(5) 一年間反復投与/発がん性併合試験~~

11 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
12 週間前から *in utero* でアドバンテームに暴露（2,000、10,000、50,000 ppm）
13 させた 4 週齢の Han Wistar ラット（各群雌雄各 20 又は 30 匹）にアドバン
14 テーム（2,000、10,000、50,000 ppm：雄で 0、117、592、3,199 mg/kg 体
15 重/日、雌で 0、146、740、4,009 mg/kg 体重/日）を 52 週間混餌投与し、0、
16 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
17 一年間反復投与試験 ~~及び 4 週齢の Han Wistar ラット（各群雌雄各 55 匹）に~~
18 ~~アドバンテーム（2,000、10,000、50,000 ppm：雄で 0、97、488、2,621 mg/kg~~
19 ~~体重/日、雌で 0、125、630、3,454 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与す~~
20 ~~る発がん性試験~~が実施されている。

21 ~~一年間反復投与試験~~その結果、いずれの投与群にも投与に関連した死亡は
22 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
23 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、
24 投与終了時まで持続される所見ではなく、病理組織学的検査の結果、発現例
25 数が少なくいずれも軽微な変化であかったことから、毒性を示唆するもので
26 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
27 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、
28 50,000 ppm 投与群の雌雄で増加がそれぞれ認められたが、試験実施者は、変
29 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。
30 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
31 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
32 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、
33 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
34 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、
35 器官重量測定、剖検および病理組織学的検査において、投与に起因すると考
36 えられ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
37 試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm（雄で 3,199
38 mg/kg 体重/日、雌で 4,009 mg/kg 体重/日）と評価している（参照 5 2、5 3、

5 4) 【63.102、補足資料本文】。また、同報告において、4 週齢の Han 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、摂餌量および血液化学的検査において一年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、器官重量測定およ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及び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) 【64.102】。本専門調査会としては、一年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、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、試験実施者の評価は妥当とみなすことはできず、雄の NOAEL を雌雄ともに 10,000ppm (雄で 488592 mg/kg 体重/日、雌で 740 mg/kg 体重/日)、雌の NOAEL を本試験の最高用量である 50,000 ppm (4,009 mg/kg 体重/日) と考え評価した。

~~発がん性試験の結果、生存率について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、摂餌量および血液化学的検査において一年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、器官重量測定およ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及び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 6) 【64.102】。本専門調査会としてはまた、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る考えた。~~

(6-5) 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 (F0 : 各群雌雄各 30 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄で 0、164、833、4,410 mg/kg 体重/日、雌で 0、204、1036、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 (F1 : 各群雌雄各 25 匹) にも F0 と同様の投与 (雄で 0、184、907、4,776 mg/kg 体重/日、

1 雌で 0、229、1,140、5,920 mg/kg 体重/日) を交配前 10 週間行い、児動
2 物 (F2) を得る二世世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物 (F0、
3 F1) のいずれの群においても投与に関連した死亡、一般状態、体重の変化
4 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
5 られたが、試験実施者は毒性を示唆する初見ではないとしている。親動物
6 (F0、F1) において、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検
7 所見、器官重量、精子検査および病理組織学的検査に投与による影響は認
8 められなかったとされている。児動物 (F1、F2) において、出生児数、生
9 存率、性比、身体的・機能的発育、剖検所見、器官重量に投与に関連する
10 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
11 おける NOAEL を本試験の最高用量である 50,000ppm (F0 の雄で
12 4,410mg/kg 体重/日、雌で 5,439mg/kg 体重/日、F1 の雄で 4,776mg/kg 体
13 重/日、雌で 5,920mg/kg 体重/日) と評価している (参考 57、58) 【65、
14 105】。本専門調査会としては、試験実施者の評価は妥当と 考える考えた。

15 16 ~~(7)~~② 出生前発生毒性試験

17 指定等要請者委託試験報告 (2002h) によれば、10~11 週齢の雌 SD ラ
18 ット (各群 22 匹) にアドバンテーム (0、5,000、15,000、50,000 ppm : 0、
19 465、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 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投与に
21 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
22 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
23 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
24 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、
25 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
26 査について、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
27 報告者は、50,000 ppm で認められた母動物の体重増加抑制に基づいて、本
28 試験における NOAEL15,000 ppm (1,418 mg/kg 体重/日) と評価している。
29 (参照 2、59、60) 【本体、66、104】本専門調査会としては、試験実
30 施者の評価を妥当と 考える考えた。

31
32 指定等要請者委託試験報告 (2003) によれば、19~25 週齢の雌ニュー
33 ジーランド白色ウサギ (各群 24 匹) にアドバンテーム (0、500、1,000、
34 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
35 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
36 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
37 欲不振、体重減少、衰弱、自発運動減少) が認められたため、投与期間中
38 (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

1 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
2 滞留等）が観察されており、本試験で使用された投与物質は高濃度の粘性
3 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学
4 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
5 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
6 ても認められており、投与物質の浸透圧活性に起因する非特異的变化であ
7 ると考察されている。流産について、2,000mg/kg 体重/日投与群の 1 例で
8 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变化である
9 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
10 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
11 なかったとされている。摂餌量及び剖検で投与に関連した変化は認められ
12 なかったとされている。発生毒性指標については、後期吸収胚数の軽微な
13 増加が 2,000 mg/kg 体重/日投与群で認められたとされている。着床数、生
14 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
15 臓・骨格検査について投与に関連した変化は認められなかったとされてい
16 る。以上より、試験実施者は、本試験における母動物に対する NOAEL を
17 500 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と評価
18 している（参照 6 1、6 0 5 8）【67、104】。本専門調査会としては、試
19 験実施者の評価は妥当と 考える考えた。

21 **(8-6) アレルゲン性試験**

22 指定等要請者委託試験報告（2011b）によれば、CBA/Ca 雌マウス（各群 5
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 ったとされている。また、計算の結果、陽性となる閾値は 46.4%w/v とされ
28 ている。指定等要請者は、本試験で観察された陽性反応は、本品目が甘味料
29 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
30 れた弱い反応であるとしており、経口投与による動物の慢性毒性試験でアレ
31 ルギー症状の発現を示唆する所見は観察されなかったとしている。（参照 2、
32 6 2）【本体、72】

34 **(9-7) 一般薬理試験**

35 指定等要請者委託試験報告（2001d、2001e、2001f）~~、2001g~~によれば、
36 Wistar ラット（雄）にアドバンテーム（10、100、1,000 mg/kg 体重）を無
37 麻酔で単回強制経口投与する試験及び雄のビーグル犬（雄）にアドバンテ
38 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

1 中枢神経系、及び呼吸・循環器系及び消化器系にアドバンテームが与える影響
2 を確認する試験が実施されている。そのを行った結果、いずれの試験におい
3 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（参照 6 3、
4 6 4、6 5）【73、74、75】。

5
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 減少が認められたとされているが、指定等要請者は、この減少は投与した物
12 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
13 のではないと考察している。（参照 6 6）【76】本専門調査会としては、本試
14 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
15 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
16 えた。

17 18 ~~(1-0-8)~~ ヒトにおける知見

19 指定等要請者委託試験報告（2004c）によれば、健常人（男性各群 8 例）
20 にアドバンテーム（0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重/日）を単回投与する試験が実
21 施されている。その結果、投与に関連した変化は認められなかったとされて
22 いる。（参照 2 5）【52】

23
24 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）
25 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（30mg/日、
26 0.375～0.5mg/kg 体重/日）4 週間投与する試験が実施されている。その結果、
27 投与群の 2 例で軽度な掻痒が認められ、1 例について投与との関連が否定で
28 きないと判断されたとしている。その他投与に関連した変化は認められな
29 かったとされている。（参照 6 7）【87】

30
31 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
32 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
33 セルを 1 日 3 回（30mg/日、0.375～0.5mg/kg 体重/日）12 週間投与する試験
34 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、
35 このうち 1 例に認められた消化不良、鼓脹症、吐き気についてアドバンテ
36 ム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
37 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
38 る。（参照 6 8）【88】

III. 一日摂取量の推計等

指定等要請者によれば、本品目は、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 年度国民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を 2.42 mg/人/日（0.0484 mg/kg 体重/日）としている。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、糖類すべ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、食品中の糖類をすべ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している。（参照 2、69）

一方、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 倍と仮定して、本品目の推定一日摂取量を 3.57 mg/人/日（0.0714 mg/kg 体重/日）と推定している。（参照 2、70）

本専門調査会としては、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、アドバンテームがすべ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わ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/人/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 0.42%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、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、本品目について、ウサギ生殖発生毒性の試験成績に基づ

1 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
2 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パーセント
3 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
4 いる。(参照18、19)【文献97、98】

5 6 VI. 食品健康影響評価

7 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
8 懸念を生じさせるようなものはなかった。

9
10 本専門調査会としては、アドバンテーム及びその分解物について遺伝毒性の懸
11 念はないと判断した。

12
13 本専門調査会としては、アドバンテームについての急性毒性、反復投与毒性、
14 発がん性及び生殖発生毒性、アレルゲン性試験成績を検討した結果、ウサギを用
15 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/日投与群で
16 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
17 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
18 係る最小のNOAELと考えた。また、発がん性は認められないと考えた。

19
20 本専門調査会としては、入手したヒトに係る知見から、アドバンテームについ
21 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。

22
23 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
24 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
25 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
26 よってフェニルアラニン摂取量が増加するリスクは無視できると考えられる。

27
28 本専門調査会としては、認められた毒性所見及び我が国において使用が認めら
29 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
30 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
31 要と判断した。本専門調査会としては、ウサギを用いた出生前発生毒性試験の
32 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/
33 日を添加物「アドバンテーム」のADIとした。

34

<u>ADI</u>	<u>5.0 mg/kg 体重/日</u>
<u>(ADI 設定根拠資料)</u>	<u>出生前発生毒性試験</u>
<u>(動物種)</u>	<u>ウサギ</u>
<u>(投与方法)</u>	<u>強制経口投与</u>

1
2

<u>(無毒性量設定根拠所見)</u>	<u>消化器障害及びそれに伴う一般状態の悪化</u>
<u>(無毒性量)</u>	<u>500 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>100</u>

1 <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

2
3

1 <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).
【委員会資料】
- 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【本体】
- 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)【7】
- 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)【8】
- 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)【9】
- 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)【46】
- 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)【47】
- 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)【29】
- 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)【27】
- 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)【39】
- 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)【40】
- 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) 【41】
- 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) 【33】
- 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】
- 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) 【2】
- 1 6 M. Goodman, J. R. Del Valle, Y. Amino, and E. Benedetti: Molecular basis of sweet taste in dipeptide taste ligands. *Pure Appl. Chem* 2002; 74(7): 1109-16 (2002c) 【3】
- 1 7 Y. Amino, K. Mori, Y. Tomiyama, H. Sakata, and T. Fujieda: Development of New, Low Calorie Sweetener: New Aspartame Derivative. ACS Symposium Series 979, American Chemical Society, Washington, DC, 2008; 463-480 (2008) 【4】
- 1 8 Food Standards Australia New Zealand, Application A1034, Advantame as a high intensity sweetener approval report, 6 Jul.2011. 【97】
- 1 9 Gazette No. FSC 67, 8 Sep. 2011, Commonwealth of Australia. 【98】
- 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) 【48】
- 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) 【49】
- 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) 【50】
- 2 3 K. Ubukata, A. Nakayama, R. Mihara, 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. 【100】
- 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) 【51】
- 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 Health Male Volunteers. (Study No.: ANSE-101), 2003 (指定等要請者委託試験報告 2004c) 【52】
- 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) 【53】
- 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) 【54】
- 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) 【55】
- 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) 【56】
- 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) 【57】
- 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) 【69】
- 3 2 A. Otabe, T. Fujieda, T. Masuyama, 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. 【101】
- 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) 【70】

-
- 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) 【71】
- 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) 【78】
- 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) 【80】
- 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) 【82】
- 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) 【84】
- 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) 【79】
- 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) 【83】
- 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) 【85】
- 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) 【81】
- 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) 【86】
- 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) 【77】
- 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) 【58】
- 4 6 A. Otabe, T. Fujieda, T. Masuyama, K. Ubukata, C. Lee, Advantame – An overview of the toxicity data. Food Chem Toxicol 49, S2 – 7, 2011. 【99】
- 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) 【59】
- 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) 【60】
- 4 9 A. Otabe, T. Fujieda, T. Masuyama, 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. 【103】
- 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) 【61】
- 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) 【62】
- 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) 【63】
- 5 3 A. Otabe, T. Fujieda, T. Masuyama, 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. 【102】
- 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【補足資料本体】

- 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) 【64】
- ~~5 6 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) 【64】~~
- 5 7 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) 【65】
- 5 8 A. Otabe, T. Fujieda, T. Masuyama, A two-generation reproductive toxicity study of the high-intensity sweetener Advantame in CD rats. Food Chem Toxicol 49, S70 – 76, 2011. 【105】
- 5 9 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) 【66】
- 6 0 A. Otabe, T. Fujieda, T. Matuyama, 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. 【104】
- 6 1 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) 【67】、
- 6 2 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) 【72】
- 6 3 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) 【73】
- 6 4 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) 【74】

-
- 6 5 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) 【75】
- 6 6 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) 【76】
- 6 7 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) 【87】
- 6 8 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) 【88】
- 6 9 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>)
- 7 0 (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