

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「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/日以上との投与群で認められたF₁の生後1日の低体重に基づくことと記載されています。</p> <p>「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「反復投与毒性試験、E. 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「発がん性試験、I. ラット <i>in utero</i> 暴露/104週間発がん性試験」(p.13)では、「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「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>「反復投与毒性試験、E. 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「発がん性試験、I. 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、「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 対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、「繁殖試験」の300 mg/kg 体重/日以上での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 してください。</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 になります。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</p> <p>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ツテ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をすることは、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入れるのではなく、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、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、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</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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>