

## 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<sup>1</sup>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 <del>1/26</del>～<del>1/52</del>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、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 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。</u>」</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<sup>2</sup>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<sup>1</sup>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>今般、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、添加物専門調査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 ページ及び 18</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<sup>3</sup>や貴委員会の評価指針<sup>4</sup>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]-<math>\alpha</math>-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, <a href="http://archive.foodstandards.gov.au/_srcfiles/A1034%20Advantame%20AppR%20SD1%20Risk%20Assess.pdf">http://archive.foodstandards.gov.au/_srcfiles/A1034%20Advantame%20AppR%20SD1%20Risk%20Assess.pdf</a></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>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 <math>\beta</math>-ANS9801、<math>\beta</math>-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考えました。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>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る。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。