

(案)

添加物評価書

ネオテーム

2006年1月

食品安全委員会 添加物専門調査会

目次

	頁
審議の経緯	1
食品安全委員会委員名簿	1
食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
ネオテームを添加物として定めることに係る食品健康影響評価について	2
1．はじめに	2
2．背景等	2
3．添加物指定の概要	2
4．名称等	2
5．安全性	3
(1) 体内動態	3
非臨床データ	3
臨床データ	8
(2) 毒性	9
反復投与毒性試験	9
繁殖試験	12
催奇形性試験	13
発がん性試験	13
抗原性試験	14
遺伝毒性試験	14
一般薬理試験	15
ラット嗜好性試験	16
ネオテーム分解物の安全性試験	16
ヒトにおける知見	17
6．国際機関等における評価	18
(1) オーストラリア/ニュージーランド (ANZFA) における評価 (2001)	18
(2) 米国食品医薬品局 (FDA) における評価 (2002)	18
(3) フランス食品衛生安全局 (AFSSA) における評価 (2004)	18
(4) JECFA における評価 (2003)	19
7．一日摂取量の推計等	19
8．フェニルアラニン摂取量に関する考察	20
9．評価結果	・
・ 引用文献	20
・ ネオテーム関連化合物一覧	27

・ ネオテームの分解経路（苛酷条件下）	29
・ ネオテームの推定代謝経路	30
・ ネオテーム及び関連化合物の安全性試験結果	31

審議の経緯

平成17年1月31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、関係書類の接受
平成17年2月3日	第80回食品安全委員会(要望事項説明)
平成17年7月22日	第23回添加物専門調査会
平成17年8月30日	第24回添加物専門調査会
平成18年1月19日	第28回添加物専門調査会

食品安全委員会委員

委員長	寺田雅昭
委員長代理	寺尾允男
	小泉直子
	坂本元子
	中村靖彦
	本間清一
	見上 彪

食品安全委員会添加物専門調査会専門委員

座長	福島昭治
座長代理	山添 康
	石塚 真由美
	井上和秀
	今井田克己
	江馬 眞
	大野泰雄
	久保田 紀久枝
	中島 恵美
	西川秋佳
	林 真
	三森国敏
	吉池信男

ネオテームを添加物として定めることに係る 食品健康影響評価について

1. はじめに

ネオテームは、高甘味度甘味料として開発され、既存の甘味料のアスパルテームをN-アルキル化して得られるもので、その甘味度は、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7,000～13,000倍、アスパルテームの約30～60倍である^{4-1), 7-1-5)}。また、アスパルテームに比べ安定性に優れ、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。

米国では、2002年に甘味料及びフレーバー増強剤として一般食品分野への使用が許可されている²⁻³⁾。2004年6月現在、オーストラリア及びニュージーランドを始め19ヶ国で使用が許可され、飲料を中心とした食品に甘味料及びフレーバー増強剤として使用されている。

ネオテームは、2003年に開催された第61回FAO/WHO食品添加物合同専門家会議(JECFA)においてADIは0-2 mg/kg 体重/日と評価されている²⁻¹⁰⁾。

2. 背景等

今般、ネオテームの添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、ネオテームに係る食品健康影響評価が依頼されたものである(平成17年1月31日、関係書類を接受)。

3. 添加物指定の概要

今般、ネオテームについて、甘味料及び香料として、新たに添加物として指定しようとするものである。

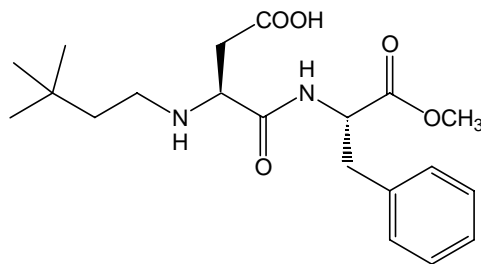
4. 名称等

名 称：ネオテーム

英 名：Neotame

化学名：N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester

構造式：



化学式：C₂₀H₃₀N₂O₅

分子量：378.46

CAS 番号：165450-17-9

性状等：白色～灰白色の粉末で、においはなく、強い甘味があり、アルコール類には溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5%水溶液は弱酸性（pH 5.8）を示す。

5．安全性

(1) 体内動態

非臨床データ

ア．吸収

(ア) ラットにおける ¹⁴C 標識ネオテーム単回投与試験

雌雄 SD ラットにネオテームを ¹⁴C で標識したものを単回強制経口投与（15 mg/kg 体重（低用量）又は 120 mg/kg 体重（高用量））及び静脈内投与（15 mg/kg 体重）し、血漿中の総放射能及び濃度推移を検討した⁵⁻²⁻⁷⁾。

血漿中濃度は、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与では 0.25～0.75 時間に最大となり、最高血漿中濃度（C_{max}）及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。

ネオテームは、経口投与（高用量）において投与後 0.25 時間後に半数のラットにおいて検出限界をわずかに上回る程度が検出されたが、経口（低用量）及び静脈内投与では検出されなかった。また、ネオテームは投与後速やかに NC-00751（総放射能の 80～90%）に変換され、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与後では 0.5～0.75 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期（T_{1/2}）は、静脈内投与では 0.3～0.6 時間、経口投与では 0.8～1.3 時間であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。

経口投与後の吸収率を ¹⁴C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、24～30%であった⁵⁻²⁻¹³⁾。

生物学的利用率は、経口投与後に血漿中に未変化体がほとんど認められていないことから極めて低く、これはラット体内において脱エステル化を極めて受けやすいためと考えられる。

(イ) イヌにおける ¹⁴C 標識ネオテーム単回投与試験⁵⁻²⁻⁸⁾

雌雄ビーグル犬に ¹⁴C 標識ネオテームを単回強制経口投与（15 mg/kg 体重（低用量）又は 120 mg/kg 体重（高用量））及び静脈内投与（15 mg/kg 体重）し、血漿中の総放射能及び濃度推移を検討した。

血漿中濃度は、静脈内投与では 0.03 時間、経口投与では 0.25～0.5 時間に最大となり、C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量の増加率をやや上回って増加した。¹⁴C 標識

ネオテームを経口投与後、ネオテームは $T_{1/2}$ 0.2 ~ 0.3 時間 (低用量) 又は 0.4 時間 (高用量) で減少した。

ネオテームは、投与後速やかに NC-00751 に変換され、静脈内投与では 0.25 時間、経口投与後では 0.75 ~ 1 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期 ($T_{1/2}$) は、静脈内投与では 2.3 時間、経口投与では 3.4 時間 (高用量) であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC_{24} は、投与量の増加率を上回って増加する傾向にあった。

静脈内投与後、ネオテームの全身クリアランスは 26 ~ 32 mL/min/kg、分布容積は約 1 L/kg であった。全身クリアランスが肝血漿流量 (18 mL/min/kg) を上回ることから肝臓以外での代謝が示唆され、また分布容積の値から組織内へも一部分布することが示唆された。

経口投与後の吸収率を ^{14}C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、低用量で 32 ~ 34%、高用量で約 47% であった。

生物学的利用率は、低用量で約 8%、高用量で 19 ~ 32% と推定された。

イ．分布

(ア) 器官内及び組織内濃度⁵⁻²⁻⁹⁾

有色の雄ラットに ^{14}C 標識ネオテーム (15 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した。

ラットの消化管、リンパ節、前立腺及び副腎を除く各組織中放射能濃度は、経口投与 1 時間後に最大となり、肝臓、腎臓及び膀胱では、血漿中の放射能濃度よりも高濃度であった。その他の組織では、放射能濃度は血漿中の濃度を大きく下回った。消化管を除いて組織内の放射能濃度は、その後速やかに減少した。

(イ) 胎盤及び胎児への移行性⁵⁻²⁻¹¹⁾

妊娠 15 日の雌ラットに ^{14}C 標識ネオテーム (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、胎児移行を全身オートラジオグラフィーにより検討した。

投与後 0.5 及び 2 時間では、胎盤において他の末梢組織や血管内における濃度と同程度の低濃度の放射能が検出されたが、胎児への放射能の移行は認められなかった。

投与後 24 時間では、胎児、胎盤及びその他の組織においても放射能は検出されず、特異的に蓄積した組織は認められなかった。

(ウ) 血漿中のタンパクとの結合⁵⁻²⁻¹²⁾

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ^{14}C 標識ネオテーム (イヌ 1 ~ 100 µg/mL、ヒト 10 ~ 1,000 ng/mL) を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。

ネオテームのタンパクへの結合は速く、10 分以内に平衡状態に達した。

イヌの血漿中におけるタンパク結合率は、ネオテーム濃度 1 ~ 10 µg/mL で 84 ~ 92%、100 µg/mL で 68 ~ 75%であった。

ヒトの血漿中では、タンパク結合率は 94 ~ 98%であり、ヒトアルブミンとの結合率は 80 ~ 81%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は 8 ~ 14%であった。

(エ) 血球への分配^{5-2-8), 5-2-9)}

¹⁴C 標識ネオテームを用い、ラット及びビーグル犬における血球中放射能濃度を測定した。

イヌでは、静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後では血漿中放射能の 50%強、経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後では血漿中放射能の約 27%、約 40%であった。

ラットでは、赤血球中濃度は、全般的に低かった。

ウ. 代謝

以下の (ア) ~ (エ) より、本物質の代謝経路は、主として脱エステル化により、メタノールと NC-00751 に代謝され、また NC-00751 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 NC-00754 へと代謝されると共に、一部は酸化された後、グルクロン酸又はカルニチンによる抱合を受けると推定される^{5-1-8), 5-1-9), 5-2-8), 5-2-13), 5-2-14), 5-2-19), 5-2-22)}。

(ア) ラットにおける代謝 (¹⁴C 標識ネオテーム)

血漿中では、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与後では未変化体はほとんど認められなかった⁵⁻²⁻⁷⁾。

尿中では、未変化体はほとんど検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与において投与量の 5.0 ~ 7.0%、静脈内投与では雄で投与量の 31.1%、雌で 26.4%であった⁵⁻²⁻¹³⁾。その他、NC-00754 を含め、4 種以上の代謝物 (G2 (グルクロン酸抱合体)、NC-00754 等) が尿中に検出されたが、いずれも投与量の 1.6% 以下であった。また、15 mg/kg 体重を 8 時間間隔で 2 回経口投与したラットの雌の尿中から、NC-00784 (カルニチン抱合体) が検出された⁵⁻²⁻¹⁴⁾。

糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、経口投与において投与量の約 70 ~ 78%、静脈内投与では投与量の約 51 ~ 52%であった⁵⁻²⁻¹³⁾。その他、NC-00754 と Component 4 が検出され、それぞれ投与量の 0.8 ~ 2.5%、0.7 ~ 1.2%であった。

胆汁中では、主要代謝物は NC-00751 であり、胆汁中放射能の 92.9% (投与量の 4.7%) を占めた⁵⁻²⁻¹⁵⁾。

(イ) イヌにおける代謝 (¹⁴C 標識ネオテーム)⁵⁻²⁻⁸⁾

血漿中では、経口投与後、未変化体及び NC-00751 が認められた。

尿中では、未変化体はわずかであり、主要代謝物は NC-00751 で、経口投与に

において投与量の約 6～9%、静脈内投与では投与量の約 19～20%であった。その他、G2（投与量の約 5%）、NC-00754（投与量の 0.4～2%）等が検出された。

糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物である NC-00751 は経口投与において投与量の約 62～74%、静脈内投与では投与量の約 42～43%であった。

(ウ) ラット肝における生体異物代謝酵素活性等⁵⁻²⁻¹⁶⁾

雌雄ラットにネオテーム（0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）を 14 日間強制経口投与した。陽性対照としてフェノバルビタール（75 mg/kg 体重/日）を用いた。

1,000 mg/kg 体重投与群の雄において、p-ニトロフェノール UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（p-ニトロフェノール UDP-GT）活性が低下したが、過去の対照群における背景データの範囲内であった。その他、ミクロゾームタンパク質含量、チトクローム P450 含量、細胞質非タンパク性チオール含量及び各種酵素活性等については、投与による影響は認められなかった。

以上から、本物質は生体異物代謝酵素系に特段重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

(エ) 人工胃液及び人工腸液における安定性⁵⁻²⁻¹⁷⁾

ネオテーム（50 µg/mL）を人工胃液（+/- ペプシン）及び人工腸液（+/- パンクレアチン）に添加し、37、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。

ネオテームはペプシンの有無にかかわらず安定であったが、パンクレアチンを含む人工腸液中では 15 分以内に完全に NC-00751 に加水分解された。パンクレアチンを含まない人工腸液中では比較的安定で、NC-00751 に加水分解された量は極わずか（120 分後における総放射能の 1～2%）であった。

エ．排泄

(ア) ラットにおける排泄

雌雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテームを経口投与（15、120 mg/kg 体重）後、または静脈内投与（15 mg/kg 体重）後の尿中及び糞中排泄率等について調べた⁵⁻²⁻¹³⁾。

投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 8.5～10.8%、静脈内投与で 34.6 及び 35.9% であり、糞中排泄率は、経口投与で 84.5～87.2%、静脈内投与で 58.1 及び 59.2% であった。投与量の 90% 以上が投与後 48 時間以内に速やかに排泄され、性差は認められなかった。

胆管カニューレションを施した雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテーム（15 mg/kg 体重）を経口投与したところ、投与後 48 時間までに投与量の約 6% が胆汁中に、5～9% が尿中に、82～87% が糞中に排泄された⁵⁻²⁻¹⁵⁾。

(イ) イヌにおける排泄⁵⁻²⁻⁸⁾

雌雄イヌに ^{14}C 標識ネオテームを経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後、または静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後の尿中及び糞中排泄率等について調べた。

投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 13 ~ 20%、静脈内投与で 40 ~ 43% であり、糞中排泄率は、経口投与で 72 ~ 83%、静脈内投与で 53 ~ 54% であった。投与量の 80% 以上が投与後 48 時間以内に尿中及び糞中に排泄された。

オ. その他

ネオテームの主要代謝物である NC-00751 の体内動態は以下のとおり。

(ア) ラットにおける ^{14}C 標識 NC-00751 単回経口投与試験

雌雄ラット及び胆管カニュレーションを施した雄ラットに ^{14}C 標識 NC-00751 (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、ラットにおける ^{14}C 標識体を用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された⁵⁻²⁻¹⁸⁾。

血漿中の放射能濃度は低く、最高で約 0.1 μg 当量 (NC-00751) /mL であり、4 ~ 8 時間後に、検出限界 (約 0.03 μg 当量/mL) 以下に低下した。

投与後 0.5 及び 2 時間における血漿中の主放射性成分は、NC-00751 であり、総放射能の 59 ~ 78% を占めた。胆汁、尿及び糞中においても主放射性成分は NC-00751 であり、それぞれ投与量の 1 ~ 2%、0.8 ~ 0.9% 及び 75 ~ 82% に相当した。なお、少量の未同定の代謝物が血漿、尿及び糞中に検出されたが、尿中排泄物に NC-00784 が存在することが確認されている^{5-2-19), 5-2-22)}。

投与後 72 時間までの尿及び糞中への排泄は、雌雄ラットにおいて、それぞれ投与量の 1 ~ 2% 及び 99 ~ 101% であった。投与後 48 時間以内に投与量のほぼ全量 (100 ~ 103%) が尿及び糞に排泄された。

胆管カニュレーションを施した雄ラットにおいて放射能の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、それぞれ、約 2%、約 2% 及び約 92% であった。

(イ) 血漿中のタンパクとの結合⁵⁻²⁻¹²⁾

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ^{14}C 標識 NC-00751 (ラット 100 ~ 10,000 ng/mL、イヌ 1 ~ 100 μg /mL 及びヒト 50 ~ 5,000 ng/mL) を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。

血漿中タンパク結合率は、ラットでは 72 ~ 76%、イヌでは 46 ~ 54% であった。また、ヒトの血漿中では、タンパク結合率は 85 ~ 91% であり、ヒトアルブミンとの結合率は 29 ~ 37%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は 0.2 ~ 9% であった。

(ウ) 人工胃液及び人工腸液における安定性⁵⁻²⁻¹⁷⁾

NC-00751 (25 μg /mL) を人工胃液 (+/- ペプシン) 及び人工腸液 (+/- パンクレアチン) に添加し、37、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。

その結果、NC-00751 は酵素の有無にかかわらず、人工胃液中及び人工腸液中で

安定であった。

臨床データ

ア．血漿中濃度

(ア) 単回経口投与

健常成人男性に ^{14}C 標識ネオテーム (約 0.25 mg/kg 体重) を単回経口投与後、血漿中の総放射能、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した⁵⁻²⁻¹⁹⁾。

ネオテームは速やかに吸収され、投与後約 0.4 時間で C_{\max} 95.7 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ 0.6 時間で消失した。NC-00751 の血漿中濃度は投与後 1 時間で C_{\max} 236 ng/mL に達し、 $T_{1/2}$ は 1.5 時間であった。

血漿中放射能の大部分は NC-00751 及びネオテームで占め、総放射能の $AUC_{(0-t)}$ 値のそれぞれ約 80% 及び約 8% に達した。全血中の総放射能濃度は、血漿中の総放射能濃度より低く、これらの濃度とヘマトクリットより、血液中放射能の大部分が細胞成分より、むしろ血漿中に存在することが明らかになった。

また、健常成人男性に非標識ネオテーム (0.1、0.25、0.50 mg/kg 体重) を単回経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討したところ、ネオテーム及び NC-00751 の C_{\max} 及び AUC は、検討した濃度範囲内で投与量に対しほぼ線形性を示した⁵⁻²⁻²⁰⁾。

(イ) 8 回反復経口投与⁵⁻²⁻²¹⁾

健常成人男性にネオテーム (0.25 mg/kg 体重) を 1 時間おきに 8 回反復経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した。

最終投与後、ネオテームの血漿中濃度は 0.35 時間で C_{\max} 67.36 ng/mL に達した後、半減期 0.88 時間で低下した。NC-00751 については、0.69 時間で C_{\max} 875.94 ng/mL に達した後、二相性で低下し、消失相半減期は 12.88 時間であった。

(ウ) 14 日間反復経口投与⁵⁻¹⁻³⁷⁾

健常成人男女にネオテーム (0.5、1.5 mg/kg 体重/日) をカプセルとして 1 日 3 回 14 日間反復経口投与した。

トラフ時の血漿中では、ネオテームは検出できなかった。一方、NC-00751 の血漿中濃度は測定可能であり、投与量に対する線形性が認められた。

イ．代謝

ヒトにおけるネオテームの代謝は、脱エステル化が主経路で実験動物と同様の代謝物が認められた。健常成人男性にネオテームを経口投与した後の血漿中には、主要代謝物として NC-00751 が認められたほか、未変化体が検出された。

健常成人男性に ^{14}C 標識ネオテーム (約 0.25 mg/kg 体重) を単回経口投与したとき、尿中の主要代謝物は NC-00751 であり、投与後 72 時間において投与量の

23.81%に達した⁵⁻²⁻¹⁹⁾。未変化体は、投与量の3.32%が検出された。その他、NC-00754、NC-00784等も少量検出された。

糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物はNC-00751であり、投与後96時間で投与量の52.5%を占めていた。また、NC-00754は4.9%であった。

ウ．排泄

(ア) 単回経口投与

健常成人男性に¹⁴C標識ネオテーム(約0.25 mg/kg体重)を経口投与後、168時間までに投与放射能の34.3%が尿中に、63.7%が糞中に排泄された⁵⁻²⁻¹⁹⁾。

非標識ネオテーム(0.1、0.25、0.50 mg/kg体重)を単回経口投与したとき、尿中には、投与後84時間までに投与量の約1%が未変化体として、約20%がNC-00751として尿中に排泄された⁵⁻²⁻²⁰⁾。尿中排泄率及び腎クリアランスは投与量にかかわらず一定であった。

(イ) 8回反復経口投与⁵⁻²⁻²¹⁾

健常成人男性にネオテーム(0.25 mg/kg体重)を1時間おきに8回反復経口投与したとき、初回投与後168時間までに総投与量の約3%が未変化体として、約23%がNC-00751として尿中に排泄された。

(ウ) 製剤の生物学的同等性⁵⁻²⁻²³⁾

ヒトにネオテームを10 mg×2カプセル投与と20 mg溶液投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータを調べた。

カプセル投与した場合のネオテーム及びNC-00751の生物学的利用率は、溶液投与と同等かそれ以上であった。

(2) 毒性

反復投与毒性試験

ア．マウス13週間混餌投与試験⁵⁻¹⁻¹⁾

雌雄ICRマウス(各群20匹)にネオテーム(0、100、1,000、4,000、8,000 mg/kg体重/日)を13週間混餌投与した。

4,000 mg/kg体重/日投与群以上の雌で平均赤血球容積(MCV)の有意な低下が認められた。変動の程度は小さく、他の赤血球パラメータに影響がみられなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。

4,000 mg/kg体重/日投与群以上の雌雄で肝比重量の増加、8,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝重量の増加が認められた。背景データの範囲内であり、他に関連する異常が認められなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。

以上から、本試験における無毒性量(NOEL)は8,016 mg/kg体重/日(8,000 mg/kg体重/日投与群の実際の検体摂取量)と考えられる。

イ．ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験⁵⁻¹⁻²⁾

雌雄 SD ラット(各群 20 又は 25 匹)にネオテーム(0、100、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日)を 13 週間混餌投与し、その後、0、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群(各群 5 匹)については 4 週間回復性試験を行った。

3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で最終体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。最終体重及び体重増加量の減少は摂餌量の減少に伴うものであり、それらは本物質の高濃度添加によるラットの嗜好性の低下によるものと考えられる。

100、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCV の低下、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で赤血球数(RBC)の上昇が認められた。また、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で総コレステロール(CHO)の減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でアルカリホスファターゼ(ALP)の上昇、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でグロブリン(Glb)の減少が認められた。血液学的及び血液生化学的検査において認められたこれらの変化は、いずれも対照群の背景データの範囲内であり、毒性学的な意義は乏しいものと考えられる。

3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で臓器重量(肝、腎、副腎、心、脾、胸腺及び前立腺)の減少、脾比重量の減少、脳及び精巣比重量の増加が認められたが、それらの変動は体重増加抑制に付随するものと考えられる。

1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎の皮髄境界部石灰化が認められたが、これは性成熟と関連して雌ラットで頻繁に観察される病変であり、4 週間回復期間終了時には認められなかった。

以上から、本試験における NOAEL は 2,925 mg/kg 体重/日(3,000 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量)と考えられる。

ウ．イヌ 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験⁵⁻¹⁻³⁾

雌雄ビーグル犬(各群 4 又は 6 匹)にネオテーム(0、60、200、600、2,000/1,200 mg/kg 体重/日(2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群：14 日まで 2,000 mg/kg 体重/日))を 13 週間混餌投与し、その後 4 週間回復性試験を行った。

2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。体重増加抑制は摂餌量の減少に伴うものであり、摂餌量の低下は高濃度のネオテームを含む餌を忌避したことに起因していると考えられる。

2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、ヘモグロビン濃度(Hb)及びヘマトクリット値(Hct)の低下が認められた。また、200 及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 増加が認められた。なお、イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験⁵⁻¹⁻⁵⁾の 200 mg/kg 体重/日投与群では、ALP 増加の程度は小さかった。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量の増加、2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎比重量の増加、肺及び精巣

上体重量の減少が認められたが、これらの変化は摂餌量の低下に伴う体重の変化によるものと考えられる。また、600 及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞グリコーゲン増加が認められたが、毒性学的意義に乏しいと考えられる。

本試験の結果、申請者は、2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で認められた摂餌量の明らかな低下や血液学的な変動は、高濃度のネオテームが添加された餌に対するイヌの忌避行動が生じた結果であり、2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群はネオテームの毒性を評価するには不適切な用量であると考え、本試験における NOAEL は 597 mg/kg 体重/日 (600 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量) と考えられるとしている。

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⁵⁻¹⁻⁴⁾

雌雄 SD ラット (各群 25 匹) にネオテーム (0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を交配前 4 週間と交配期間中、さらに雌には妊娠期間、授乳期間及び分娩後 21 日 (離乳時) まで混餌投与した。ただし、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に対する分娩後 14~21 日の投与量は、300 mg/kg 体重/日とし、児 (F₁) にも同用量のネオテーム (300 mg/kg 体重/日) を離乳時から 26~28 日 (52 週間毒性試験開始時) まで混餌投与した。その後、児 (F₁) (各群雌雄各 20 匹) にネオテーム (0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、その後各群 10 匹について 4 週間回復性試験 (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を行った。

300 mg/kg 体重/日投与群以上の雄で対照群と比べ興奮性を示す行動がやや高い頻度で認められたが、本所見は高齢の雄ラットで一般的に観察される所見であり、さらに長期の発がん性試験 (104 週間) において同様の所見がみられなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられる。

100 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で体重減少及び摂餌量の低下、300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で体重増加量の減少が認められたが、これらの変化は嗜好性の低下を裏付けるものと考えられた。

100 mg/kg 体重/日投与群以上の雌では心臓重量の低値を示したが、心臓比重量は対照群と同等であった。

病理組織学的検査では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で下垂体腺腫の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性はみられず、その頻度は背景データの範囲内であった。

以上から、本試験において毒性を示唆する所見は認められず、本試験における NOAEL は 1,006 mg/kg 体重/日 (1,000 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量) と考えられる。

オ．イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験⁵⁻¹⁻⁵⁾

雌雄ビーグル犬 (各群 4 又は 6 匹) にネオテーム (0、20、60、200、800 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、その後各群 2 匹について 4 週間回復性試験 (0、200、

800 mg/kg 体重/日) を行った。

800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、摂餌量の低下、投与期間中いずれの検査時期においても ALP の有意な上昇が認められた。ALP アイソザイムは肝由来の ALP であり、ALP の増加は、回復期間中に正常値に復す可逆的な変化であった。また、肝重量、肝の病理解剖学的又は病理組織学的検査で投与による影響は認められなかった。

以上から、本試験において毒性を示唆する所見は認められず、NOAEL は 796mg/kg 体重/日 (800 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量) と考えられる。

繁殖試験⁵⁻¹⁻⁶⁾

雌雄 SD ラット (各群 28 匹) にネオテーム (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を F₀ の雄に交配前 10 週から計 14 週間、雌に交配前 4 週間及び F₁ 離乳までの計 10 ~ 11 週間、F₁ の雄に離乳から 15 ~ 16 週間、F₁ の雌に離乳から F₂ 離乳までの 17 ~ 20 週間混餌投与し、二世代繁殖試験を行った。

親動物 (F₀、F₁) では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で摂餌効率の低下が交配前期間に認められた。

交配前期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、交配前及び妊娠期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、低体重及び体重増加量の減少が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の各種臓器の絶対重量の減少と相対重量の増加が認められたが、それらは動物の低体重に伴うものと考えられた。

その他、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、妊娠率等について、投与による影響は認められなかった。

児動物 (F₁、F₂) では、F₁ の 300 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の生後 1 日の低体重、並びに F₁ の 300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄及び F₂ の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の生後 21 日の低体重がみられた。

F₁ の学習能を水迷路で検査した結果、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な水泳時間の延長が認められたが、変動は小さく、背景データの範囲内であった。

その他、一般状態、出産児数、胎児生存率、性比、身体的、機能的発達等について、投与による影響は認められなかった。

以上から、本試験において繁殖能力に影響は認められず、本試験における NOAEL は 96.5 mg/kg 体重/日 (100 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量) と考えられる。

(本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して 300 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 100 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖指標に対する影響はみられなかった。)

催奇形性試験

ア．ラット催奇形性試験⁵⁻¹⁻⁷⁾

SD 雌ラット（各群 24 匹）にネオテーム（0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日）を交配前 28 日間、交配期間及び妊娠 20 日まで混餌投与した後、妊娠 20 日に妊娠ラットを帝王切開し、胎児を調べた。

母動物について、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与開始 1 週間の総摂餌量、低体重及び体重増加量の減少が認められた。

妊娠率、黄体数、胎児数、胎児生存率、着床前胚死亡率及び着床後胚 / 胎児死亡率に投与の影響はみられなかった。

胎盤重量、生存胎児の体重、外表・骨格・内部器官の形態的所見に投与による影響はみられなかった。

以上から、本試験における母動物に対する NOAEL は 290 mg/kg 体重/日（300 mg/kg 体重/日投与群の実際の検体摂取量）、胎児に対する NOAEL は 1000 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかった。

イ．ウサギ催奇形性試験⁵⁻¹⁻⁸⁾

ニュージーランド白色雌ウサギ（各群 20～25 匹）に、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、ネオテーム（0、50、150、500 mg/kg 体重/日）を強制経口投与し、妊娠 29 日に妊娠ウサギを帝王切開し、胎児を調べた。

全胚 / 胎児死亡が対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 母体にみられたが、500 mg/kg 体重/日投与群の例は 1 個の胚のみが着床し死亡した例であった。その他、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に死亡、2 例に流産がみられたが、いずれも摂餌の著減及びそれに続く体重減少によるものと考えられた。群平均の摂餌量及び体重増加量に対照群との有意差はなかった。

また、胎児数、胎児生存率、着床前胚死亡率及び着床後胚 / 胎児死亡率に投与の影響はみられなかった。

胎盤重量、生存胎児の体重、外表・骨格・内部器官の形態的所見に投与による影響はみられなかった。

以上から、本試験における NOAEL は、母動物に対して 150 mg/kg 体重/日、胎児に対して 500 mg/kg 体重/日と考えられる。催奇形性は認められなかった。

発がん性試験

ア．マウス 104 週間発がん性試験⁵⁻¹⁻⁹⁾

雌雄 ICR マウス（対照群：雌雄各 140 匹、投与群：各群 70 匹）にネオテーム（0、50、400、2,000、4,000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。

400 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄で体重が対照群に比べて低く推移し、摂餌量が低下した。

4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で心重量が減少したが、病理解剖学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

4,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腺腫の、雌で細気管支 / 肺胞腺がんの発

生頻度が高値を示した。その値は、背景データの範囲内であり、有意差はなく、投与の影響はないと考えられる。

以上から、発がん性は認められないと考えられる。

イ．ラット *in utero* 曝露 / 104 週間発がん性試験⁵⁻¹⁻¹⁰⁾

雌雄 SD ラット (F₀) (対照群：各群 170 匹、投与群：各群 85 匹) にネオテーム (0、50、500、1,000 mg/kg 体重/日) を交配前 4 週間と交配期間中、雌にはさらに出産後 21 日目まで混餌投与し、得られた児 (F₁) (対照群：各群 147 匹、投与群：各群 73 ~ 75 匹) に同用量のネオテームを 104 週間混餌投与した。

F₁ の投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群以上の雄で有意な死亡率の低下が認められたが、体重増加抑制に付随したものと考えられた。

病理組織学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎腺腫の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性及び前腫瘍病変が見られないことから、偶発的なものと考えられた。非腫瘍性病変として、いくつかの投与群で肺胞タンパク症、うっ血、肺血管周囲水腫、腎皮髄境界部鉍質沈着等の発生頻度の有意な変動が認められたが、いずれも投与に関連がないものと考えられ、毒性学的に意義のある所見は認められなかった。

以上から、発がん性は認められないと考えられる。

抗原性試験⁵⁻¹⁻¹¹⁾

モルモット皮膚感作性の有無について、雌雄 Crl:(HA)BR モルモット (対照群：各群 5 匹、投与群：各群 10 匹) にネオテーム (0.4 g/匹) を接着パッチにのせ、週 1 回 6 時間を 3 週間 (計 3 回) にわたり貼付し感作暴露した後、2 週間後に誘発曝露を行った。

その結果、両群ともに皮膚反応は認められなかった。

なお、各種動物試験及びヒトにおける臨床試験において、アレルギーを示唆する所見は認められていない。

遺伝毒性試験

ア．細菌を用いた復帰突然変異試験⁵⁻¹⁻¹²⁾

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538、*Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (312 ~ 10,000 µg/プレート) が実施された。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

イ．L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験⁵⁻¹⁻¹³⁾

L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (100 ~ 1,000 µg/mL)

において、チミジンキナーゼ遺伝子座 (tk) の変異誘発について検討した。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、変異誘発は認められなかった。

ウ．チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験⁵⁻¹⁻¹⁴⁾

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験 (S9mix 存在下：250 ~ 1,000 µg/mL、S9mix 非存在下：62.5 ~ 250 µg/mL) が実施された。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、染色体異常の誘発は認められなかった。

エ．雌雄 ICR マウスを用いた小核試験⁵⁻¹⁻¹⁵⁾

雌雄 ICR マウス(各群 10 匹)を用いた強制経口投与による小核試験(500、1,000、2,000 mg/kg 体重)が実施された。

その結果、小核の誘発は認められなかった。

以上から、ネオテームは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

一般薬理試験

ア．一般症状及び行動に及ぼす影響 (ラット、イヌ)^{5-1-2), 5-1-3)}

ラット及びイヌを用いた 13 週間混餌投与試験において、投与に起因する一般症状及び行動に及ぼす影響はみられなかった。

イ．中枢神経系に及ぼす影響 (ラット、イヌ)

(ア) 自発運動量に及ぼす影響⁵⁻¹⁻⁶⁾

ラットを用いた繁殖試験において、自発運動量に及ぼす影響を検討した。

その結果、自発運動量に及ぼす影響は認められなかった。なお、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に低下傾向が観察されたが、体重の減少によるものと考えられた。

(イ) 麻酔作用に及ぼす影響⁵⁻¹⁻¹⁶⁾

雌雄 SD ラット(各群 5 匹)にネオテーム(5、15 mg/kg 体重)を経口投与し、30 分後にヘキソバルビツール(雄：150 mg/kg 体重、雌：100 mg/kg 体重)を腹腔内投与した。

その結果、ヘキソバルビツール誘発睡眠時間への影響はみられなかった。

(ウ) その他

ラット及びイヌを用いた 13 週間混餌投与試験^{5-1-2), 5-1-3)}において、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。

イヌを用いた 13 週間混餌投与試験⁵⁻¹⁻³⁾において、体温に及ぼす影響は認められなかった。

ウ．自律神経系に及ぼす影響（モルモット摘出回腸）⁵⁻¹⁻¹⁷⁾

雄 Dunkin-Hartley モルモットの摘出回腸をネオテーム（0、20、60、200 ng/mL）及び NC-00751（60、200、600 ng/mL）に暴露し、アセチルコリン、ヒスタミン等の収縮薬の反応に対する作用を検討した。

その結果、各種収縮薬誘発収縮及び回腸の緊張レベルに影響はみられず、また、試験した受容体系に対して活性化作用、協同的及び拮抗的作用を示さなかった。

エ．呼吸・循環器系及び腎機能に及ぼす影響（イヌ）⁵⁻¹⁻¹⁸⁾

雄ビーグル犬（各群 6 匹）にネオテーム（5、15 mg/kg 体重）を十二指腸内投与し、血圧、心拍数、呼吸数、一回呼吸量、尿中ナトリウム及びタンパク質等を測定した。

その結果、いずれも投与による影響は認められなかった。

オ．消化器系に及ぼす影響（ラット）⁵⁻¹⁻¹⁹⁾

雄 SD ラット（各群 10 匹）にネオテーム（5、15 mg/kg 体重）を経口投与し、約 30 分後に炭末の 5%（w/v）水懸濁液を経口投与した。

その結果、幽門括約筋と盲腸間における炭末の移動距離に影響は認められなかった。

ラット嗜好性試験⁵⁻¹⁻²⁰⁾

雌雄 SD ラット（各群 14 匹）にネオテームを 0、50、150、500、1,500、5,000、15,000 ppm の濃度で混合した餌を自由に摂取させて餌の嗜好性を検討した。

その結果、50 ppm の雄を除く全ての投与群でネオテームを混合した餌に対する嗜好性の低下がみられ、5,000 ppm 以上の濃度では完全に忌避行動を示した。

ネオテーム分解物の安全性試験

ア．単回投与毒性試験^{5-1-21), 5-1-22), 5-1-23)}

雌雄 SD ラット（各群 10 匹）に NC-00764（0、0.6、2.0、6.0 mg/kg 体重）、NC-00777（0、0.6、2.0、6.0 mg/kg 体重）又は NC-00779（0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重）を強制経口投与し、14 日間観察した。

その結果、投与による影響は認められなかった。

イ．反復投与毒性試験⁵⁻¹⁻²⁴⁾

雌雄 SD ラット（各群 15 匹）に NC-00764、NC-00777 及び NC-00779 の混合物（NC-00764/NC-00777/NC-00779 がそれぞれ 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）を 4 週間混餌投与した。

その結果、投与による影響は認められなかった。

ウ．遺伝毒性試験

(ア) 細菌を用いた復帰突然変異試験

NC-00751 又は NC-00764 の細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (50 ~ 5,000 µg/プレート) が実施された^{5-1-25), 5-1-27)}。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

NC-00777 又は NC-00779 の細菌(*Salmonella typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535) を用いた復帰突然変異試験 (10 ~ 5,000 µg/プレート) が実施された^{5-1-30), 5-1-33)}。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

(イ) ほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験

NC-00751 又は NC-00764 のほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (625 ~ 5,000 µg/mL) が実施された^{5-1-26), 5-1-28)}。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

NC-00777 又は NC-00779 のほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (NC-00777 : 100 ~ 390、NC-00779 : 313 ~ 5,000 µg/mL) が実施された^{5-1-31), 5-1-34)}。

その結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった。

(ウ) 雌雄 ICR マウスを用いた小核試験

NC-00764 (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) の雌雄 ICR マウス (各群 10 匹) を用いた小核試験が実施された⁵⁻¹⁻²⁹⁾。

その結果、小核の誘発は認められなかった。

NC-00777 又は NC-00779 (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) の雌雄 ICR マウス (各群 10 匹) を用いた小核試験が実施された^{5-1-32), 5-1-35)}。

その結果、小核の誘発は認められなかった。

以上から、ネオテーム分解物 (NC-00751、NC-00764、NC-00777、NC-00779) は生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられる。

ヒトにおける知見

ア．単回投与試験⁵⁻¹⁻³⁶⁾

健常成人男子 (各群 6 名) にネオテーム (0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重) をミネラル水に溶解したものを単回経口投与した。

その結果、ネオテーム投与に起因した異常は認められなかった。

イ．2 週間投与試験⁵⁻¹⁻³⁷⁾

健常成人男女（各群 12 名）にネオテーム（0、0.5、1.5 mg/kg 体重/日）を 1 日 3 回 2 週間反復経口投与した。

その結果、ネオテーム投与に起因した異常は認められなかった。

ウ．13 週間投与試験⁵⁻¹⁻³⁸⁾

健常成人男女（各群 24 名、ただし、最高用量群は各群 23 名）にネオテーム（0、0.5、1.5 mg/kg 体重/日）を 1 日 3 回 13 週間反復経口投与した。

その結果、ネオテーム投与に起因した異常は認められなかった。

エ．インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者の 2 週間三期クロスオーバー試験⁵⁻¹⁻³⁹⁾

インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者（男性 17 名、女性 17 名）にネオテーム（0、0.5、1.5 mg/kg 体重/日）を 1 日 3 回 2 週間反復経口投与する三期クロスオーバー試験を実施した。

その結果、ネオテーム投与に起因した異常は認められず、血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響を及ぼさなかった。

6．国際機関等における評価

(1) オーストラリア/ニュージーランド（ANZFA）における評価（2001）²⁻²⁾

ネオテームにおいて実施された種々の毒性試験及び臨床試験を評価した。

ネオテームは、実施した試験の全ての投与量において良好な忍容性を示した。高用量において体重増加抑制がみられたが、この所見は、ネオテームを混合した食餌の嗜好性低下に起因する食餌摂取量の減少に伴うものであり、毒性を示唆するものではなかった。唯一の所見は、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）値の上昇であった。

毒性学的意義は不明であるが、イヌ 52 週間反復投与毒性試験において ALP 値の上昇が認められた用量を影響量とし、NOEL を 200 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 とし、ADI を 2.0 mg/kg 体重/日と設定した。

(2) 米国食品医薬品局（FDA）における評価（2002）²⁻³⁾

ネオテームにおいて実施された種々の毒性試験及び臨床試験を評価した。

実施された試験において、毒性学的所見は認められなかった。

ラットを用いた 52 週間反復投与毒性試験において体重増加量抑制がみられた用量を影響量とし、NOEL を 30 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 とし、ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) フランス食品衛生安全局（AFSSA）における評価（2004）²⁻⁸⁾

ネオテームにおいて実施された種々の毒性試験及び臨床試験を評価した。

実施された試験において、ネオテームは何ら毒性を惹起しなかった。

イヌの 13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験において ALP 値の上昇がみられた用量を影響量とし、NOEL を 60 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 として、暫定 ADI を 0.6 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) JECFA における評価 (2003)^{2-9), 2-10), 2-11)}

ネオテームにおいて実施された種々の毒性試験及び臨床試験を評価した。

実施された試験において、ネオテームは何ら毒性を惹起しなかった。

唯一の所見はイヌの 13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験における血清 ALP 値の上昇であった。ALP の上昇は緩やかで可逆性であり、肝毒性を示唆するものではなかったが、再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められたことから、イヌの 52 週間反復投与毒性試験において ALP 値の上昇が認められた用量を影響量とし、NOEL を 200 mg/kg 体重/日、安全係数を 100 として、ADI を 0-2 mg/kg 体重/日と設定した。

7 . 一日摂取量の推計等

ネオテームは、甘味料として様々な食品に使用されることが推定される。

平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量 (総数)⁵⁻⁴⁻¹⁾をもとに、食品中の砂糖をすべてネオテームに置き換えた場合を仮定し、食品摂取量とネオテームの添加量から算出すると、ネオテームの推定摂取量は 3.84 mg/ヒト/日 (体重 50kg として 0.0769 mg/kg 体重/日) となる。同様に、年齢別の食品群別摂取量より、1~6 歳は 3.54 mg/ヒト/日 (0.225 mg/kg 体重/日)、7~14 歳は 4.45 mg/ヒト/日 (0.118 mg/kg 体重/日) と推定される。

また、ネオテームの分解物 NC-00777、NC-00764 及び NC-00779 の一日推定摂取量は、それぞれ、0.042 µg/kg 体重/日、0.136 µg/kg 体重/日及び 0.021 µg/kg 体重/日と推定される^{3-6), 4-20) ~ 4-32)}。

一方、平成 14 年度マーケットバスケット方式による 8 種甘味料の摂取量調査⁵⁻⁴⁻²⁾をもとに、アスパルテームをすべてネオテームで置き換えた場合を仮定し、摂取量をアスパルテームに対するネオテームの甘味度比 40 倍で除すると、ネオテームの推定摂取量は 0.146 mg/ヒト/日 (0.00292 mg/kg 体重/日) となる。同様に、英国⁵⁻⁴⁻⁴⁾及び米国⁵⁻⁴⁻⁵⁾のアスパルテームの平均及び 90 パーセンタイル摂取量をもとに、甘味度比を 31 として算出すると、ネオテームの平均及び 90 パーセンタイル推定摂取量は、英国で 0.01 及び 0.05 mg/kg 体重/日、米国で 0.04 及び 0.10 mg/kg 体重/日となる。

イヌにおける 13 週および 52 週間毒性試験において観察された血清アルカリホスファターゼ値の上昇の無影響量(NOEL)60 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI 0.6mg/kg 体重/日と設定されたが、追加試験を実施することによって、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇から示唆される肝臓への影響の懸念を払拭できる可能性があることから、追加試験が提出されることを期待して 2 年間の期限付きの暫定 ADI とされた。

なお、ネオテームは、フレーバー増強剤（香料）として、様々な食品に甘味の発現しない低濃度（閾値（4.1 ppm）以下）で使用されることが推定されるが、香料として使用される量は、甘味料として使用する量と比較して著しく少ないと推定され、また、既に甘味料としてネオテームが使用されている食品においては、香料として使用することはないと考えられることから、上記の一日推定摂取量には、香料としての一日推定摂取量が包括されると考えられる。

8．フェニルアラニン摂取量に関する考察

ネオテームは、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しない³⁻⁶⁾ことから、ネオテーム摂取によってフェニルアラニンの摂取量が増加するリスクは無視できると考えられる。

仮に、ネオ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、国民栄養調査⁵⁻⁴⁻¹⁾をもとにした一日推定摂取量から、わが国におけるフェニルアラニンの推定摂取量を算出すると、成人で 1.68 mg/ヒト/日 (0.034 mg/kg 体重/日)、1～6 歳で 1.55 mg/ヒト/日 (0.098 mg/kg 体重/日) となり、フェニルケトン尿症患者の摂取目安量⁵⁻⁴⁻⁶⁾（1～3 歳で 40～20 mg/kg 体重/日、3 歳以上で 35～15 mg/kg 体重/日）の 0.7% 以下に相当する。

同様に、米国におけるネオテーム摂取によるフェニルアラニンの推定摂取量を算出すると、成人で 2.64 mg/ヒト/日、体重 20 kg 児で 1.50 mg/ヒト/日となり、体重 20 kg のフェニルケトン尿症児のフェニルアラニン一日摂取量（0.4～0.6 g/日）の 0.4% 以下に相当する²⁻³⁾。また、米国において健常人が食事から摂取するフェニルアラニンの量は 2.5～10 g/日であり、ネオテーム摂取から推定される暴露量はごく微量であると考えられる。この比較に基づき、米国 FDA はネオテームに由来するフェニルアラニンの潜在的摂取量は、安全性上何ら問題ないと結論している。

【引用文献】

- 2-2) ANZFA. Inquiry report and regulatory impact statement. Permission for use of neotame. (2001)
- 2-3) U.S. FDA. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; neotame. Federal Register Vol.67, No.131 (2002) 45300-45310
- 2-8) フランス食品衛生安全局 199-SA-0059 (2004)
- 2-9) 第 61 回 JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical report series 922 (2004) 30-35
- 2-10) 第 61 回 JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 52 (2004) 85-135
- 2-11) Codex Circular Letter CL 2004/44-FAC, Appendix I (2004) 42-44
- 3-6) Lui PY. Twenty-six week stability study of NC-00723 in mock beverages. (1999) Study

- number (NP96-001). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 4-1) Ziegler J, Study of sweetness potency of NC-00723 compared to aspartame in water and flavor profile of NC-00723. (1997) Study number (NP 97-019). Unpublished report from Duke University, Durham, NC, U.S.A.
- 5-1-1) Thomford PJ, Carter JL. Thirteen week dietary range-finding study of NC-00723 in mice. (1995) Study number (PCR 0989). Unpublished report from Hazleton Wisconsin Inc., Madison, WI, U.S.A.
- 5-1-2) Mitchell DJ, Brown MP. NC-00723: toxicity study by dietary administration to CD rats for 13-weeks followed by a 4-week reversibility period. (1995) Study number (PCR 0988). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-3) Thomford PJ, Saunders WJ. 13 week dietary toxicity study of NC-00723 in dogs followed by a 4 week reversibility period. (1995) Study number (PCR 0990). Unpublished report from Hazleton Wisconsin Inc., Madison, WI, U.S.A.
- 5-1-4) Mitchell DJ, Brown MP. NC-00723: 52-week toxicity study by dietary administration to CD rats with exposure *in utero* and followed by a 4-week reversibility period. (1997) Study number (PCR 1011). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-5) Thomford PJ, Carter JL. 52-week dietary toxicity study of NC-00723 in dogs followed by a 4-week reversibility period. (1997) Study number (PCR 1017). Unpublished report from Covance Laboratories Inc., Madison, WI, U.S.A.
- 5-1-6) Willoughby CR. NC-00723: two generation reproductive study by dietary administration to CD rats. (1997) Study number (PCR 1001). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-7) Willoughby CR. NC-00723: dietary teratology study in the rat. (1996) Study number (PCR 0999). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-8) Willoughby CR. NC-00723: teratology study in the rabbit by gavage. (1996) Study number (PCR 1023). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-9) Thomford PJ, Carter JL. 104-week dietary carcinogenicity study with NC-00723 in CD-1 mice. (1997) Study number (PCR 1014). Unpublished report from Covance Laboratories Inc., Madison, WI, U.S.A.
- 5-1-10) Mitchell DJ, Brown MP. NC-00723 oncogenicity study by dietary administration to CD rats with exposure *in utero*. (1997) Study number (PCR 1000). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-11) Sorenson SR. Dermal sensitization study of NC-00723 in guinea pigs - closed patch

- technique. (1999) Study number (PCR1213). Unpublished report from Covance Laboratories Inc., Madison, WI, U.S.A.
- 5-1-12) Riccio ES. *Salmonella-escherichia coli*/microsome plate incorporation assay of NC-00723. (1994) Study number (PCR 0963). Unpublished report from SRI International, Menlo Park, CA, U.S.A.
- 5-1-13) Rudd CJ. L5178Y mouse lymphoma (MOLY) cell *tk+/-*→*tk-/-* gene mutation assay with NC-00723. (1994) Study number (PCR 0965). Unpublished report from SRI International, Menlo Park, CA, U.S.A.
- 5-1-14) Winegar RA. Measurement of chromosomal damage in Chinese hamster ovary (CHO) cells treated with NC-00723. (1994) Study number (PCR 0964). Unpublished report from SRI International, Menlo Park, CA, U.S.A.
- 5-1-15) Garrett SL, Kier LD, Carbone LA, McAdams JG. Mouse bone marrow micronucleus assay of NC-00723. (1997) Study number (PCR 1026). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-16) Atterson PR. NC-00723: assessment of hexobarbital sleeping time in rats (oral administration). (1997) Study number (PCR 1168). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-1-17) Atterson PR. NC-00723 and NC-00751: effects on the isolated guinea-pig ileum. (1997) Study number (PCR 1170). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-1-18) Algate CM. NC-00723: cardiovascular, respiratory and renal evaluation in the anaesthetized dog following intraduodenal administration. (1997) Study number (PCR 1167). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-1-19) Atterson PR. NC-00723: charcoal propulsion test in rats (oral administration). (1997) Study number (PCR 1169). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-1-20) Nicholls IM. NC-00723: dietary preference feasibility study. (1997) Study number (PCR 1132). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K.
- 5-1-21) Bechtel CL. Single gavage dose study in rats with NC-00764. (1998) Study number (PCR 1134). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-22) Bechtel CL. Single gavage dose study in rats with NC-00777. (1998) Study number (PCR 1189). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-23) Bechtel CL. Single gavage dose study in rats with NC-00779. (1998) Study number

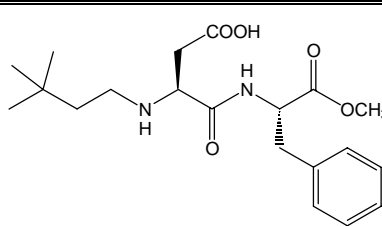
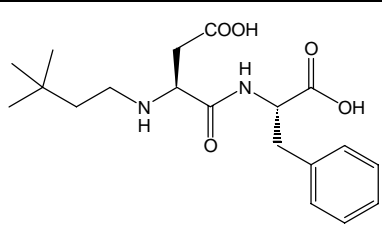
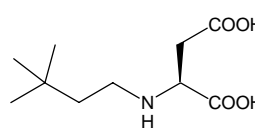
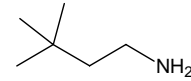
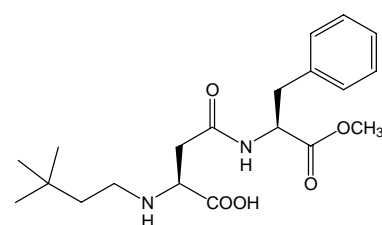
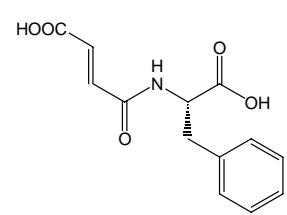
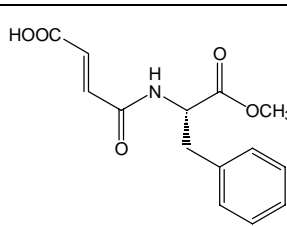
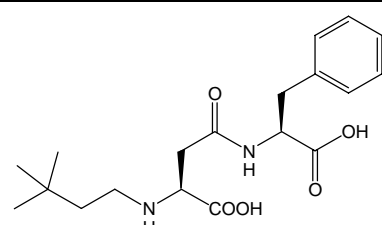
- (PCR 1199). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-24) Lemen JK. Four week dietary study of NC-00764/NC-00777/NC-00779 mixture in rats. (1998) Study number (PCR 1186). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Newstead, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-25) Curtiss SW, McAdams JG, Kier LD. Ames/*salmonella* assay of NC-00751. (1997) Study number (PCR 1137). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-26) Cabonce MA, Asbury KJ, McAdams JG, Wagner CA, Kier LD. AS52/XPRT gene mutation assay of NC-00751. (1997) Study number (PCR 1138). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-27) Curtiss SW, McAdams JG, Kier LD. Ames/*salmonella* assay of NC-00764. (1998) Study number (PCR 1086). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-28) Cabonce M, Asbury JK, McAdams JG, Wagner CA, Kier LD. AS52/XPRT gene mutation assay with NC-00764. (1998) Study number (PCR 1087). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-29) Garrett SL, Kier LD, Carbone LA, McAdams JG. Mouse bone marrow micronucleus assay of NC-00764. (1998) Study number (PCR 1090). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-30) Balwierz PS, Bunch RT. Evaluation of the mutagenic potential of NC-00777 in the Ames *salmonella*/microsome assay. (1998) Study number (PCR 1191). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 5-1-31) Cabonce M, Asbury K, McAdams JG, Wagner CA, Kier LD. AS52/XPRT gene mutation assay with NC-00777. (1998) Study number (PCR 1192). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Newstead, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-32) Soelter SG, Bunch RT, Nicolette J. An evaluation of the potential of NC-00777 to induce micronucleated polychromatic erythrocytes in the bone marrow of mice (micronucleus test). (1998) Study number (PCR 1196). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 5-1-33) Balwierz PS, Bunch RT. Evaluation of the mutagenic potential of NC-00779 in the Ames *salmonella*/microsome assay. (1998) Study number (PCR 1201). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 5-1-34) Cabonce M, Asbury K, McAdams JG, Wagner CA. AS52/XPRT gene mutation

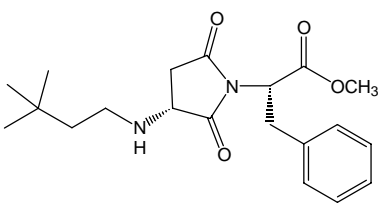
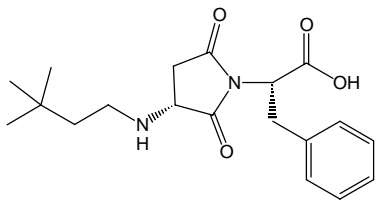
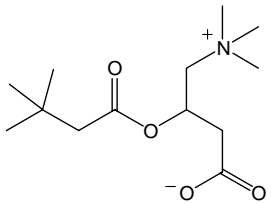
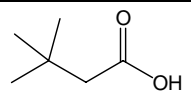
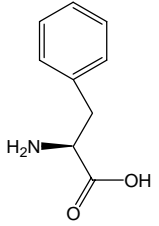
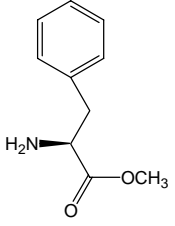
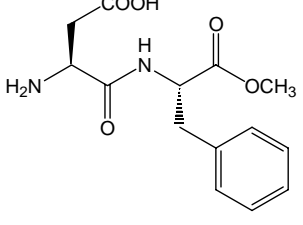
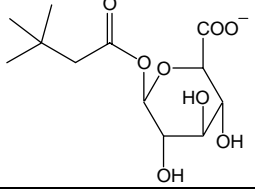
- assay with NC-00779. (1998) Study number (PCR 1202). Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 5-1-35) Nicolette JJ, Bunch RT. An evaluation of the potential of NC-00779 to induce micronucleated polychromatic erythrocytes in the bone marrow of mice (micronucleus test). (1998) Study number (PCR 1206). Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 5-1-36) Kisicki JC, Azzam SM, Gao X. Single dose tolerance of NC-00723 in healthy male subjects. (1997) Study number (PCR 1035). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-1-37) Kisicki JC, Combs ML, Gao X. Two-week tolerance study of NC-00723 administered to healthy male and female subjects. (1998) Study number (PCR 1113). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-1-38) Kisicki JC, Weston IE, Combs ML. Thirteen week tolerance study of NC-00723 administered to healthy adult male and female subjects. (1998) Study number (PCR 1114). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-1-39) Morrison DN, Combs ML, Lu M. Effect of multiple doses of NC-00723 compared to placebo on plasma glucose and insulin concentrations in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) subjects. (1998) Study number (PCR 1115). Unpublished report from Bio-Kinetic Clinical Applications, Inc., Springfield, MO, U.S.A.
- 5-2-7) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Aikens PJ, Saxton JE. NC-00723: pharmacokinetics of single doses in the rat after oral and intravenous administration. (1997) Study number (PCR 1028). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-8) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Nicholson J, Saxton JE, Harris K. ¹⁴C-NC-00723: metabolism and pharmacokinetics in the dog. (1997) Study number (PCR 1029). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-9) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Aikens PJ, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723: tissue distribution in the rat. (1995) Study number (PCR 0959). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-11) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Aikens PJ, Beeby TL. ¹⁴C-NC-00723 determination distribution in pregnant and non-pregnant rats by whole-body autoradiography. (1996) Study number (PCR 1031). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-12) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723 and ¹⁴C-NC-00751: Studies of plasma protein binding *in vitro* (Rat, Dog and Human). (1997) Study number

- (PCR 1208). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-13) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Nicholson J, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723: metabolism in the rat. (1997) Study number (PCR 1027). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-14) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Harris KE. ¹⁴C-NC-00723: metabolite isolation from the rat. (1998) Study number (PCR 1214). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-15) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Aikens PJ, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723: Metabolism in the rat pilot investigation. (1995) Study number (PCR 0957). Unpublished report from Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-16) Hall M. NC-00723: effect on hepatic xenobiotic metabolising enzyme activities in rats by dietary administration for 14 days. (1997) Study number (PCR 1032). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-17) Kirkpatrick DK, Aikens PJ, Hobbs GR. NC-00723 and NC-00751: stability in simulated gastric and intestinal fluid. (1998) Study number (PCR 1218). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-18) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Shaw D, Bennett S. ¹⁴C-NC-00751: metabolism in the rat. (1996) Study number (PCR 1119). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-19) Holt PR, Kirkpatrick D. A pharmacokinetic study of [¹⁴C] NC-00723 in healthy male subjects. (1997) Study number (PCR 1039). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.
- 5-2-20) Weston IE, Azzam SM, Gao X. Assessment of the dose-related pharmacokinetic profile of NC-00723 in solution administered to healthy male subjects. (1997) Study number (PCR 1111). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-2-21) Kisicki JC, Combs ML, Gao X. Effect of repeated ingestion of NC-00723 in solution administered in healthy male subjects. (1998) Study number (PCR 1145). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-2-22) Harry J, Aikens PJ. An investigation of a urinary metabolite in healthy male subjects after administration of [¹⁴C/¹³C]-NC-00723. (1998) Study number (PCR 1215). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K.

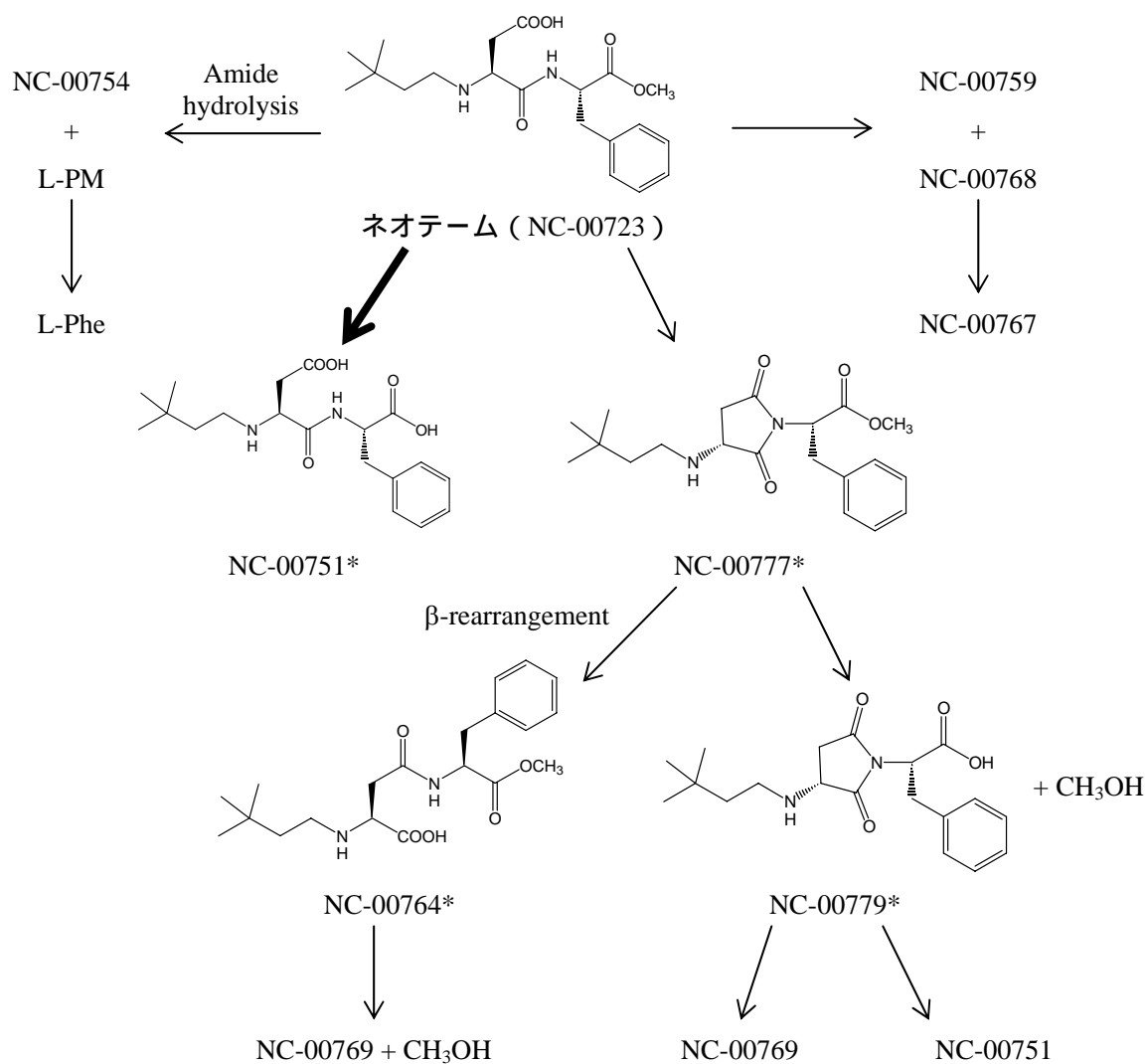
- 5-2-23) Weston IE, Combs ML, Gao X. A comparison of the pharmacokinetic profile of NC-00723 in solution and capsules administered to healthy subjects. (1998) Study number (PCR 1112). Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 5-4-1) 国民栄養の現状 平成 13 年厚生労働省国民栄養調査結果 健康・栄養情報研究会編 第一出版株式会社 (2003)
- 5-4-2) 四方田千佳子、大西有希子、棚元健一、相澤博、大澤テイ子、宮崎奉之、毛利孝明、大和康博、玉那覇康二 平成 14 年度マーケットバスケット方式による 8 種甘味料の摂取量調査 日本食品化学学会 第 9 回総会・学術大会一般講演 35 (2002) 62.
- 5-4-4) Hinson AL, Nicol WM. Monitoring sweetener consumption in Great Britain. *Food Additives and Contaminants*. (1992) 9: 669-681.
- 5-4-5) MRCA Information Services. Frequency distributions of the 14-day average daily intake of aspartame. (1993)
- 5-4-6) 北川照男、多田啓也、大浦敏明、松田一郎、青木菊麿、大和田操 フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針の改訂について 日本小児科学会雑誌 (1995) 99: 1535-1539.
- 7-1-5) Parkash I, Corliss G, Ponakala R, Ishikawa G. Neotame: the next-generation sweetener. *Food Technology* (2002) 56:36-40

【ネオテーム関連化合物一覧】

名称	化学名（一般名）	構造式
ネオテーム (NC-00723)	Neoteme N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]- L-phenylalanine 1-methyl ester N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]- L-フェニルアラニン 1-メチルエステル	
NC-00751	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]- L-phenylalanine N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]- L-フェニルアラニン	
NC-00754	N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- α -aspartic acid N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパラギン酸	
NC-00759	3,3,-dimethylbutylamine 3,3-ジメチルブチルアミン	
NC-00764	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- β -aspartyl]- L-phenylalanine 1-methyl ester N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- β -アスパルチル]- L-フェニルアラニン 1-メチルエステル	
NC-00767	N-fumaryl-L-phenylalanine N-フマリル-L-フェニルアラニン	
NC-00768	N-fumaryl-L-phenylalanine 1-methyl ester N-フマリル-L-フェニルアラニン 1-メチルエ ステル	
NC-00769	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- β -aspartyl]- L-phenylalanine N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- β -アスパルチル]- L-フェニルアラニン	

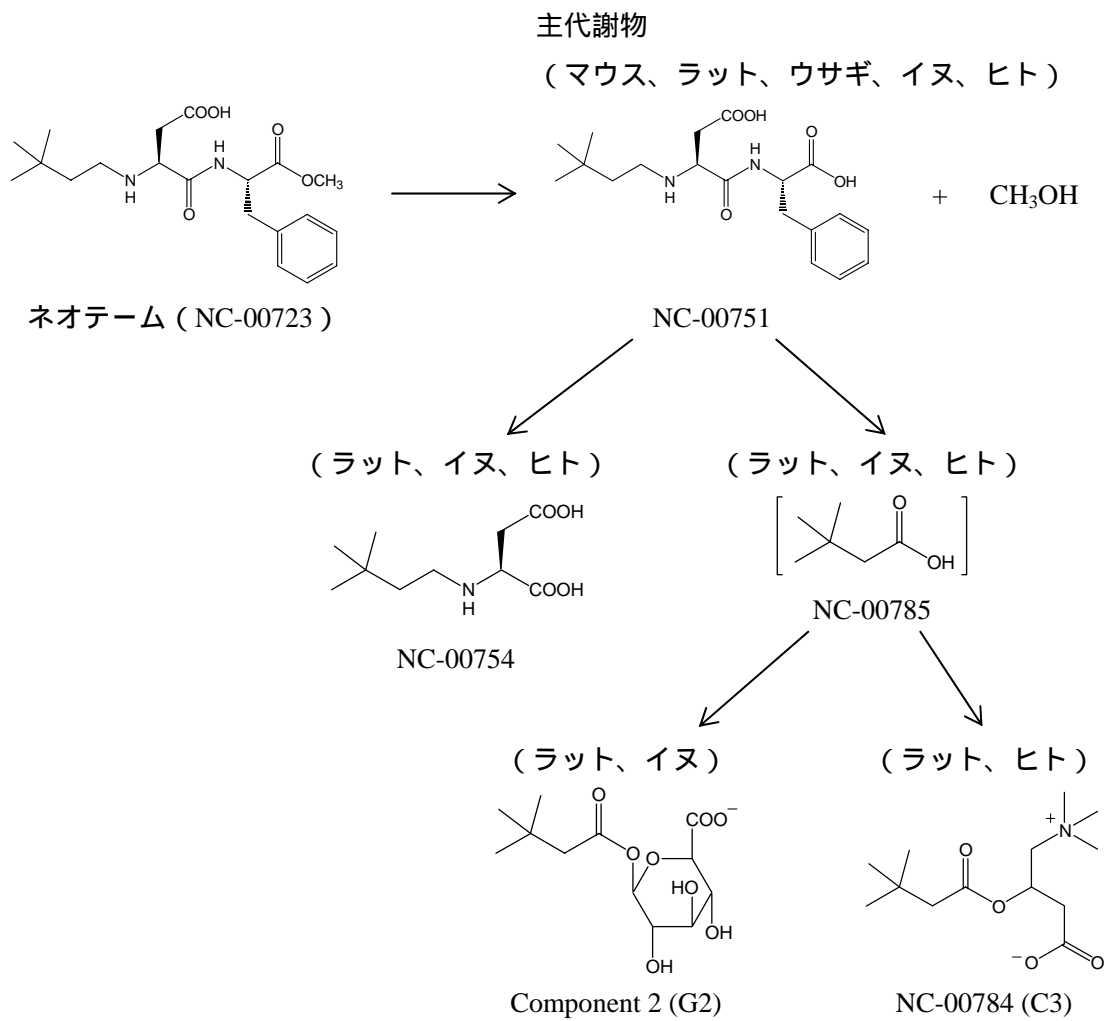
名称	化学名(一般名)	構造式
NC-00777	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L-aspartimide]- L-phenylalanine 1-methyl ester N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド- L-フェニルアラニン 1-メチルエステル	
NC-00779	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L-aspartimide]- L-phenylalanine N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド- L-フェニルアラニン	
NC-00784 (C3)	3,3-dimethylbutanoyl-L-carnitine 3,3-ジメチルブタノイル-L-カルニチン	
NC-00785	3,3-dimethylbutanoic acid 3,3-ジメチルブタン酸	
L-Phe	L-phenylalanine L-フェニルアラニン	
L-PM	L-phenylalanine methyl ester L-フェニルアラニンメチルエステル	
アスパルテーム (APM)	Aspartame α -L-aspartyl-L-phenylalanine methyl ester α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチル エステル	
Component 2 (G2)	-glucuronide 3,3-dimethylbutanoic acid (グルクロン酸抱合体)	

【ネオテームの分解経路（苛酷条件下）】



* 現実的な保存条件下 (pH3.2, 20 , 8 h) における分解物

【ネオテームの推定代謝経路】



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)	影響なし。 8,016 mg/kg 体重/日	5-1-1
	ラット	13週間混餌投与及び4週間回復試験	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。 2,925 mg/kg 体重/日	5-1-2
	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)	影響なし。 597 mg/kg 体重/日	5-1-3
	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	5-1-4
	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)	影響なし。 796 mg/kg 体重/日	5-1-5
繁殖	ラット	繁殖試験 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/日投与群の雌雄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/日投与群の雌雄の生後1日の低体重、並びにF ₁ の 300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌雄及びF ₂ の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の生後21日の低体重がみられた。 96.5 mg/kg 体重/日	5-1-6
催奇形性	ラット	催奇形性試験 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。 母動物: 1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与開始1週間の総摂餌量、低体重及び体重増加量の減少が認められた。 290 mg/kg 体重/日	5-1-7
	ウサギ(妊娠)	催奇形性試験 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: 500 mg/kg 体重/日投与群に全胚/胎児死亡1例、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	5-1-8

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

² 交配前28日~交配後20日

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
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。	5-1-9
	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	5-1-10
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	0.4 (g/匹)	アレルギーを示唆する 所見は認められない。	5-1-11
遺伝毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538、 WP2 <i>uvrA</i>	ネオテーム	312 ~ 10,000 (μg/プレート)	陰性	5-1-12	
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)	L5178Y マウスリンパ腫細胞	ネオテーム	100 ~ 1,000 (μg/mL)	陰性	5-1-13	
		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	5-1-14	
	<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)	小核の誘発は認められない。	5-1-15
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。	5-1-2
	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。	5-1-3
	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。	5-1-6
	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。	5-1-16
	雄モルモット 摘出回腸	自律神経系	暴露		ネオテーム NC-00751	0, 20, 60, 200 (ng/mL) 60, 200, 600 (ng/mL)	影響なし。	5-1-17
	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。	5-1-18
	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。	5-1-19
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 除く投与群でネオテーム を混合した餌に対する 嗜好性の低下。 5,000 ppm 以上の濃度 で忌避行動を呈した。	5-1-20
単回 投与 毒	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。	5-1-21
	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。	5-1-22

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
	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。	5-1-23
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。	5-1-24
遺伝 毒性	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537		NC- 00751	50 ~ 5,000 (μ g/プレート)	陰性	5-1-25
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)	AS52/XPRT 細胞			625 ~ 5,000 (μ g/mL)	陰性	5-1-26
		復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537		NC- 00764	50 ~ 5,000 (μ g/プレート)	陰性	5-1-27
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)	AS52/XPRT 細胞			625 ~ 5,000 (μ g/mL)	陰性	5-1-28
	<i>in vivo</i>	マウス小核試験	経口	雌雄各 10 匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	小核の誘発は認めら れない。	5-1-29
	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535		NC- 00777	10 ~ 5,000 (μ g/プレート)	陰性	5-1-30
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)	AS52/XPRT 細胞			100 ~ 390 (μ g/mL)	陰性	5-1-31
	<i>in vivo</i>	マウス小核試験	経口	雌雄各 10 匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	小核の誘発は認めら れない。	5-1-32
	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (+/- S9mix)	TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535		NC- 00777	10 ~ 5,000 (μ g/プレート)	陰性	5-1-33
		遺伝子突然変異試験 (+/- S9mix)	AS52/XPRT 細胞			313 ~ 5,000 (μ g/mL)	陰性	5-1-34
	<i>in vivo</i>	マウス小核試験	経口	雌雄各 10 匹		500, 1,000, 2,000 (mg/kg 体重)	小核の誘発は認めら れない。	5-1-35
	ヒトにおける 知見	健常成人 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
健常成人		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	5-1-37
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	5-1-38
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	5-1-39