

(案)

添加物評価書

アドバンテーム

2012年7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	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 用途.....	4
2. 主成分の名称	4
3. 化学式及び構造式	4
4. 分子量	4
5. 性状等	4
6. 安定性	5
7. 評価要請の経緯	6
8. 添加物指定の概要	7
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 体内動態	7
(1) 吸収	7
(2) 分布	9
(3) 代謝	10
2. 毒性.....	14
(1) 遺伝毒性	14
(2) 急性毒性	17
(3) 反復投与毒性	17
(4) 発がん性	18
(5) 一年間反復投与/発がん性併合試験	19
(6) 生殖発生毒性	20
(7) 出生前発生毒性試験	21
(8) アレルゲン性試験	22
(9) 一般薬理試験	22
(10) ヒトにおける知見	22
III. 一日摂取量の推計等	23
IV. 国際機関等における評価	23
V. 食品健康影響評価	24
<別紙1：略称>	25
<参照>	26

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

11 <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 冽子
石井 克枝
村田 容常

13 <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

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。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

甘味料（参照 1、2）【委員会資料、本体】

2. 主成分の名称

和名：アドバンテーム

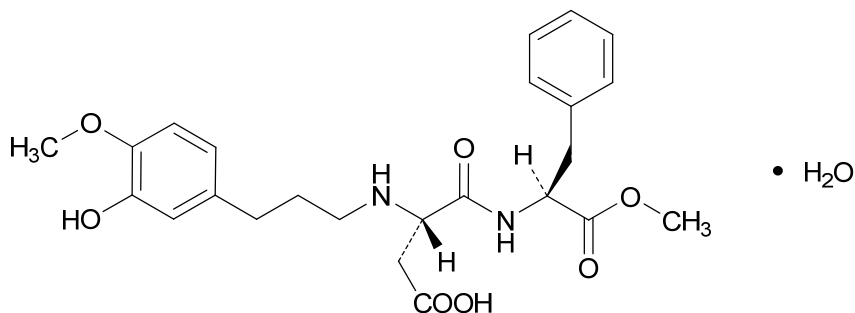
英名：Advantame

CAS 番号： 714229-20-6（参照 1、2）【委員会資料、本体】

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

3. 化学式及び構造式

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



（参照 1、2）【委

員会資料、本体】

4. 分子量

476.52（参照 2）【本体】

5. 性状等

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、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 $[\alpha]_D^{20}$: $-39^\circ \sim -46^\circ$ (0.2 g, エタノール (99.5, 100 ml, 無水物換算) ⁽¹⁾」、「鉛 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限界以下であった（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。

の類縁物質 1.5%以下」との規定がある。(参照2)【本体】

6. 安定性

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、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 98.5~99.7%、60 ヶ月後で 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 ヶ月後で 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、安定であったとしている。(参照3)【文献7】

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。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 0.44~0.51%、60 ヶ月後で 0.60~0.67%で、わずかな増加が認められたとされている。(参照4、5)【文献8、9】

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。(参照6、7)【文献46、47】

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、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 -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル)、 β -ANS9801-acid (*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-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)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 (*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-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1%未満検出されたとされている。(参照7)【文献47】

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

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℃±2℃、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 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 ANS9801-acid であったとされている。（参照 9）【文献 27】

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、11、12、13）【本体、文献 47、27、39、40、41、33】

7. 評価要請の経緯

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）【本体、文献 1、2、3、4】

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。（参照 1）【委員会資料】

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

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 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

価を依頼がなされたものである。（参照 1）【本体】

8. 添加物指定の概要

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、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 1）【本体】

II. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

指定等要請者委託試験報告（2002d）の報告によれば、 ^{14}C -アドバンテーム、 ^{14}C -ANS9801-acid の人工胃液および腸液中（37℃、120 分）での安定性試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 に変換されたとされている。また、ANS9801-acid は人工胃液、腸液内で安定であったとされている。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 ANS9801-acid に変換されると考えられたとしている。（参照 2、20）【本体、48】

指定等要請者委託試験報告（2004b、2005c）の報告によれば、Han Wistar ラット（2004a2004b は各群雌雄各 3 匹、2005c は各群雌雄各 4 匹）に ^{14}C 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 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、静脈内投与群で投与 0.1 時間後、経口投与群で投与 0.25～0.75 時間後に最大となり、総放射能の Cmax 及び AUC について、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められ、総放射能の $T_{1/2}$ について、経口投与群で 6.0～8.1 時間であったとされている。アドバンテームの血漿中濃度について、5 mg/kg 体重経口投与群で定量下限未満であり、150 mg/kg 体重経口投与群では検出されたものの ANS9801-acid 濃度の 1/26～1/52 であったとされている。ANS9801-acid の血漿中濃度について、静脈内投与群で投与 0.1 時間後、経口投与群で投与 0.25～1.0 時間後に最大となり、Cmax および AUC について、経口投与群で投与量にほぼ対応した増加が認められたとされている。 $T_{1/2}$ について、静脈内投与群で 0.6 時間、経口投与群では 1.9～3.6 時間であったとされている。また、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、4～8%であったとされている。単回静脈内投与においては、総放射能濃度に

1 ついて、投与 0.1 時間後に最大となったとされている。ANS9801-acid の血
2 漿中濃度について、投与 0.1 時間後に最大となったとされている。T_{1/2}につ
3 いて、0.6 時間であったとされている。

4 (参照 2 1、2 2、2 3) 【49、50、100】

5
6 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
7 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
8 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
9 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、静脈内投与
10 群で投与直後、経口投与群で投与 6～8 時間後に最大となり、総放射能の
11 Cmax および AUC について、経口投与时群で投与量にほぼ対応した増加が
12 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低値であり、総放
13 射能の T_{1/2} について、経口投与群で 80.6～85.6 時間であったとされている。
14 アドバンテームの血漿中濃度について、5 mg/kg 体重経口投与群で定量下限
15 未満であり、150 mg/kg 体重の用量群では検出されたものの ANS9801-acid
16 濃度の 1/32～1/578 であったとされている。ANS9801-acid の血漿中濃度に
17 ついて、静脈内投与群で投与直後、経口投与群で投与 0.5～1.0 時間後に最大
18 となり、Cmax および AUC について、経口投与群で投与量にほぼ対応した
19 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低値であっ
20 たとされている。T_{1/2} について、静脈内投与群で 0.5～0.6 時間、経口投与群
21 で 4.2～7.1 時間であったとされている。また、経口投与後の吸収率を ¹⁴C 標
22 識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、10～20%であったとされてい
23 る。単回静脈内投与においては、総放射能濃度について、投与直後に最大と
24 なったとされている。ANS9801-acid の血漿中濃度について、投与直後に最
25 大となったとされている。T_{1/2} について、0.5～0.6 時間であったとされてい
26 る。

27 (参照 2 4) 【51】

28
29 指定等要請者委託試験報告 (2004c、2005e) によれば、健常人男性 (86
30 例) 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
31 健常人男性 (各群 68 例) に非標識アドバンテームを単回経口投与 (0.1、0.25、
32 0.50 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
33 検討の結果、総放射能濃度について投与 1.25 時間後に最大となり、Cmax に
34 ついて 30.1±3.2 ng equivalents/g であったとされている。ANS9801-acid の
35 血漿中濃度について、投与 1.75 時間後に最大となり Cmax について、22.7
36 ±5.1 ng/mL であったとされている。総放射能および ANS9801-acid の T_{1/2}
37 について、それぞれ 3.9 時間および 5.7 時間であったとされている。アドバ
38 ンテームについて、3 例の被験者の各 2 時点で認められたのみであり、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る。総放射能の AUC に対する ANS9801-acid の AUC の割合は 82.1～89.2%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、アドバンテームに関して、0.25、0.50 mg/kg 体重を投与した場合に一時的に検出されたのみであり（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 Cmax および AUC について、投与量にほぼ比例した増加が認められたとされている。（参照 23、25、26）【52、53、100】

（2）分布

指定等要請者委託試験報告（2002e、2004d）の報告によれば、有色の Lister Hooded ラット（各群雄 3 匹）に ^{14}C 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、投与 48 時間後までの組織中濃度を測定する試験及び 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 ^{14}C 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、全身オートラジオグラフィーを用いて分布の検討を行う試験が実施されている。

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について、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、血漿中濃度と比べた場合、膀胱、肝臓及び腎臓及び前立腺のみで投与 15 分後に高値を示し、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、回収され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 時間後は盲腸および大腸内容物であったとされている。

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、放射能の胎盤又は胎児への移行について、認められなかったとされている。放射能レベルについて、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蓄積は認められなかったとされている。（参照 27、28）【54、55】

指定等要請者委託試験報告（2002f）の報告によれば、ビーグル犬（各群雄 1 匹）に ^{14}C 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、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。

その結果、各組織中の放射能濃度について、概ね投与 6 時間後に最大となり、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に低かったとされている。（参照 2 9）【56】

指定等要請者委託試験報告（2004e）の報告によれば、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C -アドバンテーム（イヌ：20～20,000 ng/mL、ヒト：10～1000 ng/mL）を投与添加並びにラット、イヌ及びヒトの血漿に ^{14}C -ANS9801-acid（ラット：10～10,000 ng/mL、イヌ：100～25,000 ng/mL、ヒト：10～5,000 ng/mL）を添加投与し、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実施されている。その結果、ラット血漿中において ANS9801-acid アドバンテーム のタンパク結合率は 10～10,000 ng/mL の濃度範囲で 91～92%であったとされている。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 の濃度範囲で 63～65%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 100～25,000 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 81～92%、ANS9801-acid のタンパク結合率は 10～5,000 ng/mL の濃度範囲で 96～97%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れている。（参照 2 3、3 0）【57、100】

（3）代謝

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 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いて、経口投与群で ANS9801-acid は 0.3～0.6%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 19.8～22.6%であったとされている。両群で HF-1 及び 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 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

1 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
2 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
3 体重経口投与群で ANS9801-acid は 28.8～29.1%、RF-1 (脱メチル
4 ANS9801-acid) は 40.9～41.1%、RF-2 (未同定代謝物) は 11.5～11.9%、5
5 mg/kg 体重静脈内投与群で ANS9801-acid は 20.7～26.2%、RF-1 は 26.9～
6 27.6%、RF-2 は 8.1～8.3%、150 mg/kg 体重経口投与群で ANS9801-acid は
7 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、
8 2 3) 【50、100】
9

10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 ANS9801-acid は 1.6～3.1%、HF-1 は 0.3～1.5%、HU-1 は 0.2～0.3%。D3
19 (未同定代謝物) は 0.5～1.0%、静脈内投与群で ANS9801-acid は 22.9～
20 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
21 とされている。尿中に硫酸抱合体は検出されなかったとされている。糞中
22 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
23 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
24 いて、経口投与群で ANS9801-acid は 70.3～78.2%、HF-1 は 1.0～4.1%、
25 静脈内投与群で ANS9801-acid は 23.3～23.7%、HF-1 は 2.7～3.6%であつ
26 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ったとされている。
27 (参照 2 3、2 4) 【51、100】
28

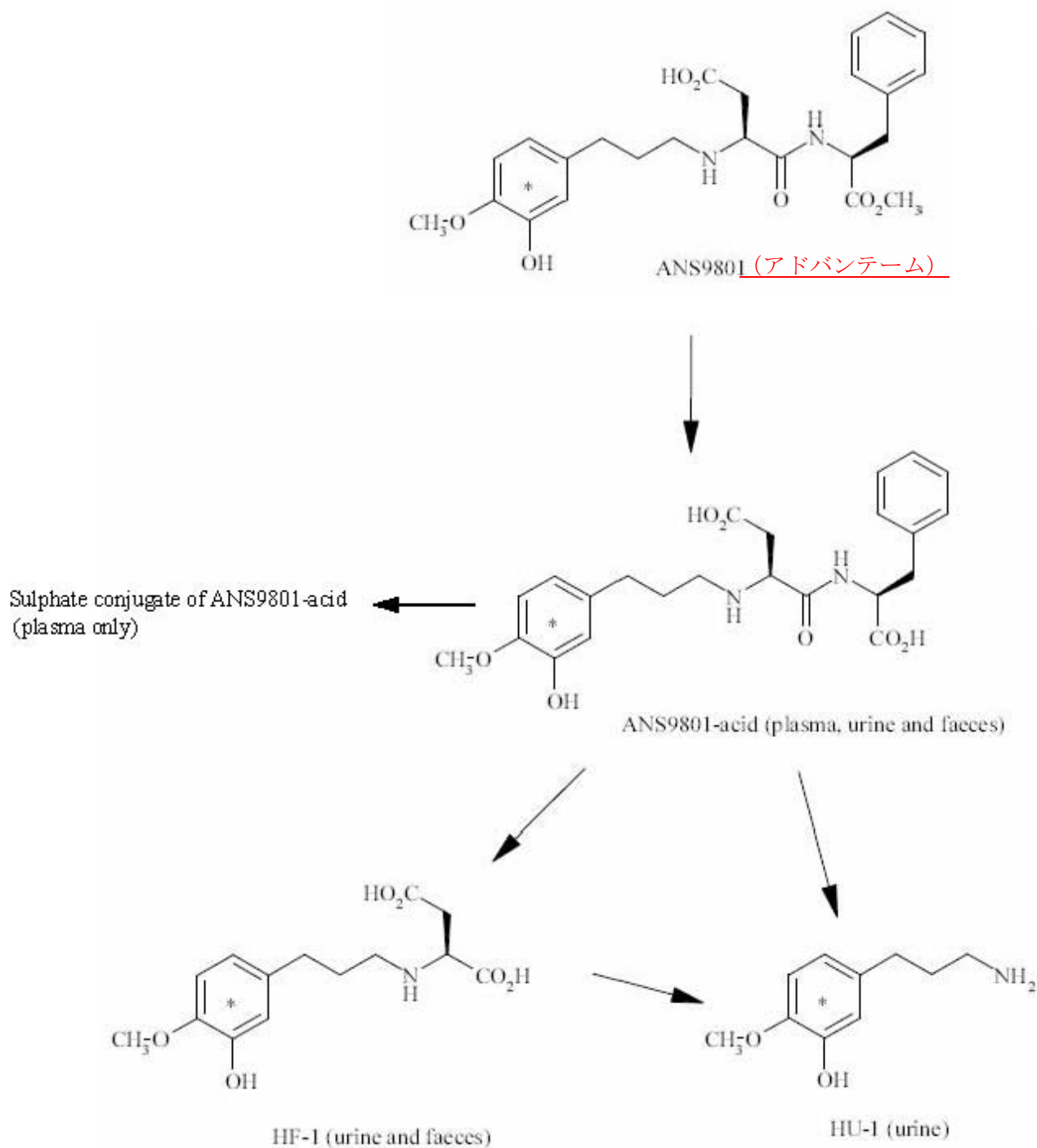
29 前述の指定等要請者委託試験報告 (2005e) によれば、ヒト健康人男性に
30 おける血漿中の主要代謝物は ANS9801-acid であり、アドバンテームはわず
31 かに検出されるのみであったとされている。尿中において、アドバンテーム
32 の未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid であったとされてい
33 る。投与量と比較した検出物の割合について、ANS9801-acid は $2.3 \pm 0.6\%$ 、
34 HF-1 は $1.0 \pm 0.6\%$ 、HU-1 は $1.9 \pm 1.9\%$ であったとされている。糞中におい
35 て、アドバンテームの未変化体は検出されず、主要代謝物は ANS9801-acid
36 および HF-1 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
37 いて、ANS9801-acid は $52.0 \pm 13.0\%$ 、HF-1 は $30.0 \pm 12.0\%$ であったとされて
38 いる。(参照 2 3、2 6) 【53、100】

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 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（ラットおよびイヌ）およびヒトでの検討結果から推察されるアドバンテーム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】

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

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要代謝経路



(4) 排泄

前述の指定等要請者委託試験報告（2005c）の報告によれば、雌雄 Han Wistar 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、経口投与群で 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、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、性差は認められなかったとされている。（参照 2 2、2 3）【50、100】

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

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、2 6）【53、100】

（5）その他

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るが、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、が主な代謝物として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るリスクは無視できるとされている。

2. 毒性

（1）遺伝毒性

① アドバンテーム

a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

（a）微生物を用いる復帰突然変異試験

指定等要請者委託試験報告（2001a）によれば、アドバンテームについての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101）を用いたプレート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、本試験共に最高用量 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らず陰性であったとされている。（参照 3 1、3 2）【69、101】

（b）マウスリンフォーマ TK 試験

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】

5 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】

14 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、~~マウス、~~ラット、~~ウサギ、~~イヌ及びヒト
17 の主代謝物である ANS9801-acid については、血漿中に検出されているこ
18 と及びアドバンテ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
19 から、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
20 ると考えられる。従って、アドバンテームのこれら動物及びヒトによる安
21 全性試験において同時に安全性が評価されていると考えられることから、
22 その他の分解物（β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 および
23 ANS9801-imide）について、以下の試験が実施されている。

24 25 a. 遺伝子突然変異を指標とする試験

26 (a) 微生物を用いる復帰突然変異試験

27 指定等要請者委託試験報告（2009d、2009e、2009f、2009g）によ
28 れば、β-ANS9801、β-ANS9801-acid、HF-1 及び ANS9801-imide に
29 ついての細菌（*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及
30 び TA1537 並びに *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたプレインキュ
31 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
32 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
33 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、
34 80、82、84】

35 36 (b) マウスリンフォーマ TK 試験

37 指定等要請者委託試験報告（2009h）によれば、β-ANS9801 につい
38 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

1 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）
2 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
3 れている。（参照 3 9）【79】

4
5 指定等要請者委託試験報告（2009i）によれば、β-ANS9801-acid に
6 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
7 TK 試験（最高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに
8 4,500 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
9 であったとされている。（参照 4 0）【83】

10
11 指定等要請者委託試験報告（2009j）によれば、HF-1 についての
12 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
13 高濃度：短期間処理法、24 時間連続処理法ともに 1,000 µg/ml）を実
14 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
15 いる。（参照 4 1）【85】

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

23 24 b. 染色体異常を指標とする試験

25 (a) げっ歯類を用いる小核試験

26 指定等要請者委託試験報告（2009l）によれば、ICR 雄マウス（陰
27 性対照群、陽性対照群及びアドバンテーム投与群各 75 匹、陰性対照
28 群 5 匹）に ANS9801-imide（500、1,000、2,000 mg/kg 体重）を単
29 回強制経口投与する試験が実施されている。その結果、
30 ANS9801-imide 投与群で投与 24 時間後に大腿骨骨髓の幼若赤血球の
31 出現頻度の増加は認められず、陰性の結果であったとされている。（参
32 照 4 3）【86】

33
34 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
35 る β-ANS9801、β-ANS9801-acid 及び HF-1 について遺伝毒性は認められな
36 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
37 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
38 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

となる遺伝毒性は認められないと判断した。

(2) 急性毒性

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

(3) 反復投与毒性

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、50,000 ppm : 平均投与量雄 0、118、415、1,231、4,227 mg/kg 体重/日、雌 0、146、481、1,487、5,109 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、0、15,000、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、15,000 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 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 NOAEL を本試験の最高用量である 50,000ppm (雄で 4,227mg/kg 体重/日、雌で 5,109mg/kg 体重/日) と評価している(参照 4 5、4 6) 【58、99】。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。

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 (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 : 平均投与量雄 0、205、667、2,230 mg/kg 体重/日、雌 0、229、703、2,416 mg/kg 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

1 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
2 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
3 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
4 ータ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。
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 ppm (雄で 667 mg/kg 体重/日、雌で 703 mg/kg 体重/日) と評価した。

18
19 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
20 (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 :
21 平均投与量雄 0、83、421、2,058 mg/kg 体重/日、雌 0、82、406、2,139 mg/kg
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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、
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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、
33 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
34 える。

35 (4) 発がん性

36
37 指定等要請者委託試験報告 (2006c、2011a) によれば、6 週齢の ICR マ
38 ウス (各群雌雄各 64 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm :

平均投与量雄 0、223、1,057、5,693 mg/kg 体重/日、雌 0、272、481、1,343、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。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ったとされている。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 4 6、5 0、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考える。

(5) 一年間反復投与/発がん性併合試験

指定等要請者委託試験報告 (2005h、2006d) によれば、胎生期母動物の交配 4 週間前からから-in utero でアドバンテームに暴露 (2,000、10,000、50,000 ppm) させた 4 週齢の Han Wistar ラット (各群雌雄各 20 又は 30 匹) にアドバンテーム (2,000、10,000、50,000 ppm : 雄で 0、117、592、3,199 mg/kg 体重/日、雌で 0、146、740、4,009 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、0、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。

一年間反復投与試験の結果、いずれの投与群にも投与に関連した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、50,000 ppm 投与群の雌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、投与終了時まで持続される所見ではなかったことから、毒性を示唆するものではないとしている。体重について、50,000 ppm 投与群の雌雄で増加抑制が、摂餌量について、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。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、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、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、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用量である 50,000

1 ppm（雄で 3,199 mg/kg 体重/日、雌で 4,009 mg/kg 体重/日）と評価してい
2 る（参照 5 2、5 3）【63.102】。本専門調査会としては、50000ppm 群雌
3 ~~雄の肛門の腫脹と~~雄の体重増加抑制については、試験実施者の評価は妥当と
4 みなすことはできず、雄の NOAEL を 10,000ppm (雄で 488 mg/kg 体重/日)、
5 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)
6 で 630 mg/kg 体重/日)と評価した。

7
8 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
9 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
10 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、
11 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
12 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
13 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
14 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
15 認められなかったとしている（参照 5 3、5 4）【64.102】。本専門調査
16 会としては、試験実施者の評価は妥当と考える。

17 18 (6) 生殖発生毒性

19 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：
20 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、
21 164、833、4,410 mg/kg 体重/日、雌で 0、204、1036、5,439 mg/kg 体重/日）
22 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
23 F0 と同様の投与（雄で 0、184、907、4,776 mg/kg 体重/日、雌で 0、229、
24 1,140、5,920 mg/kg 体重/日）を交配前 10 週間行い、児動物（F2）を得る二
25 世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物（F0、F1）のいずれの群
26 においても投与に関連した死亡、一般状態、体重の変化は認められなかった
27 とされている。摂餌量について、投与群で増加が認められたが、試験実施者
28 は毒性を示唆する初見ではないとしている。親動物（F0、F1）において、性
29 周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検所見、器官重量、精子検査
30 および病理組織学的検査に投与による影響は認められなかったとされてい
31 る。児動物（F1、F2）において、出生児数、生存率、性比、身体的・機能的
32 発育、剖検所見、器官重量に投与に関連する変化は認められなかったとされ
33 ている。以上より、試験実施者は本試験における NOAEL を本試験の最高用
34 量である 50,000ppm（F0 の雄で 4,410mg/kg 体重/日、雌で 5,439mg/kg 体
35 重/日、F1 の雄で 4,776mg/kg 体重/日、雌で 5,920mg/kg 体重/日）と評価し
36 ている（参考 5 5、5 6）【65、105】。本専門調査会としては、試験実施者
37 の評価は妥当と考える。
38

（７）出生前発生毒性試験

指定等要請者委託試験報告（2002h）によれば、10～11 週齢の雌 SD ラット（各群 22 匹）にアドバンテーム（0、5,000、15,000、50,000 ppm：0、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 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 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、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、本試験における NOAEL 15,000 ppm（1,418 mg/kg 体重/日）と評価している。~~指定等要請者は、本所見は投与初期の摂餌量の減少及びアドバンテームが非栄養成分であることに起因する変化と考え、NOAEL を最高用量である 50,000 ppm（4,828 mg/kg 体重/日）と評価している~~（参照 2、57、58）【本体、66、104】本専門調査会としては、試験実施者の評価を妥当と考える。

指定等要請者委託試験報告（2003）によれば、19～25 週齢の雌ニュージールランド白色ウサギ（各群 24 匹）にアドバンテーム（0、500、1,000、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 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（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る。以上より、試験実施者は、本試験における母動物のに対する NOAEL を 500 mg/kg 体重/日、胎児に対するの発育に関する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と評価している(参照 5 9、5 8)【67、104】。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。

(8) アレルゲン性試験

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 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、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ったとされている。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、6 0)【本体、72】

(9) 一般薬理試験

指定等要請者委託試験報告(2001d、2001e、2001f、2001g)によれば、中枢神経系、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を確認する試験を行った結果、いずれの試験におい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 1、6 2、6 3、6 4)【73、74、75、76】。

(10) ヒトにおける知見

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)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いる。(参照 2 5)【52】

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)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、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、投与群の 2 例で軽度の掻痒が認められ、1 例について投与との関連が否定で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かったとされている。(参照 6 5)【87】

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、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ー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る。（参照 6 6）【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、6 7）

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、6 8）

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）

IV.V. 国際機関等における評価

1 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
2 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
3 いとされている。(参照 2)

4
5 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
6 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
7 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
8 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
9 いる。(参照 18、19)【文献 97、98】

10 11 | ~~Ⅵ~~Ⅵ. 食品健康影響評価 12

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℃/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℃/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℃/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℃/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} 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 5 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 6 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 7 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】
- 5 8 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】
- 5 9 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 0 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 1 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 2 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 3 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 4 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 5} 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 6} 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 7} 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>)
- ^{6 8} (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