

- 53) Bałwierz 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 Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 54) 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 Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 55) 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 Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 56) 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 Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Newstead, St. Louis, MO, U.S.A.
- 57) 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 Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 58) 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 Unpublished report from Environmental Health Laboratory, Monsanto Company, St. Louis, MO, U.S.A.
- 59) 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 Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 60) 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 Unpublished report from Monsanto Safety Evaluation-Parkway, Skokie, IL, U.S.A.
- 61) 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 Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 62) 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 Unpublished report from Harris Laboratories, Inc., Lincoln, NE, U.S.A.
- 63) 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.
- 64) Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L. Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur. J. Oncol.* (2005) 10:107-116.

- 65) Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. First Experimental Demonstration of the Multipotential Carcinogenic Effects of Aspartame Administered in the Feed to Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives*. (2006) 114: 379-385.
- 66) Soffritti M, Belpoggi F. Long-term carcinogenicity bioassays to evaluate the potential biological effects, in particular carcinogenic, of aspartame administered in feed to Sprague-Dawley rats. (Protocol No.: BT 6008), Unpublished report of the European Foundation of Oncology and Environmental Sciences "B. Ramazzini". (2005)
- 67) Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. World Health Organization, International Program on Chemical Safety in Cooperation with the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Geneva, Environmental Health Criteria 70 (1987).
- 68) Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to a new long-term carcinogenicity study on aspartame. Question number EFSA-Q-2005-122. *The EFSA Journal* (2006) 356: 1-44.
- 69) ANZFA. Inquiry report and regulatory impact statement. Permission for use of neotame. (2001)
- 70) フランス食品衛生安全局. French Food Safety Agency concerning the use of a sweetener, neotame, as a food additive. 199-SA-0059 (2004)
- 71) Sixty-first report of the JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical report series 922 (2004) : 30-35.
- 72) Sixty-first meeting of the JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 52 (2004) : 85-135.
- 73) Codex Circular Letter CL 2004/44-FAC, Appendix I. (2004) : 42-44.
- 74) 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)
- 75) Ishikawa G. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Carbonated Soft Drink. (1997) Study number (NP96-008). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 76) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Pasteurized Lemon Tea. (1997) Study number (NP96-022). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 77) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Powdered Soft Drink Mix. (1997) Study number (NP96-005). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 78) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Yellow Cake. (1998) Study number (NP97-031). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL,

U.S.A.

- 79) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Chewing Gum. (1998) Study number (NP97-011). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 80) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Strawberry Yogurt. (1998) Study number (NP97-035). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 81) Ziegler J. Study of Sweetness Levels of NC-00723 in Tabletop Sweetener. (1998) Study number (NP96-011). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A .
- 82) Ziegler J. Study of Sweetness of NC-00723 in Tabletop Sweetener in Coffee. (1997) Study number (NP97-022). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 83) Strong S. The stability of NC-00723 through thermal processing. (1997) Study number (NP 96-014). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 84) Gerlat P. 26-week stability and functionality study of NC-00723 in carbonated soft drinks. (1998) Study number (NP97-004). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A .
- 85) Gerlat P. 26-week stability and functionality study of NC-00723 in hot packed lemon tea. (1998) Study number (NP97-005). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A .
- 86) Gerlat P. 6-week stability and functionality study of NC-00723 in strawberry yogurt. (1998) Study number (NP97-032). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 87) Ponakala S. 26-week stability and functionality study of NC-00723 in chewing gum. (1998) Study number (NP97-016). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 88) Roefer W. Chemical stability of NC-00723 in chewing gum – 52 week final report -(2003) Study number (NP00-002). Unpublished report from Great Lakes Chemical Corporation Albany Molecular Research Inc., Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 89) Ponakala S. Five-day stability and functionality study of NC-00723 in yellow cake. (1998) Study number (NP97-033). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company , Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 90) Ponakala S. 52-week stability and functionality study of NC-00723 in powdered soft drink mixes. (1998) Study number (NP96-006). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 91) Ponakala S. Stability and functionality study of NC-00723 in sweetened tabletop

powder 156-week final report. (2000) Study number (NP96-009). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.

- 92) 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.
- 93) Hinson AL, Nicol WM. Monitoring sweetener consumption in Great Britain. *Food Additives and Contaminants*. (1992) 9: 669-681.
- 94) MRCA Information Services. Frequency distributions of the 14-day average daily intake of aspartame. (1993)
- 95) 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.

※ 本評価書における Unpublished report とは、未発表資料をいう。

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)  | 4,000 mg/kg 体重/日以上<br>の投与群で肝比重量増加。<br>8,000 mg/kg 体重/日投与群で肝重量増加。<br>(1,003 mg/kg 体重/日)  | 26 |
|        | 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)    | 1,000 mg/kg 体重/日投与群雄、3,000 mg/kg 体重/日投与群においてALP上昇。<br>(293 mg/kg 体重/日)  | 27 |
|        | 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) | 200、600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群でALP上昇。<br>2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群でRBC、Hb、Hctの低下。<br>(59.7 mg/kg 体重/日)  | 28 |
|        | 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<br>F <sub>1</sub> :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。<br>(1,006 mg/kg 体重/日以上)   | 29 |
|        | 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)          | 800 mg/kg 体重/日投与群でALP上昇。<br>(197 mg/kg 体重/日)  | 30 |
| 繁殖     | ラット | 繁殖試験 <sup>(注1)</sup>                 | 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 <sub>0</sub> 、F <sub>1</sub> ) :<br>1,000 mg/kg 体重/日投与群で摂餌効率の低下が交配前期間に認められた。<br>児動物 (F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> ) :<br>F <sub>1</sub> の 300 mg/kg 体重/日投与群の雄及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の生後 1 日の低体重、並びに F <sub>1</sub> の 300 mg/kg 体重/日以上<br>の投与群及び F <sub>2</sub> の 1,000 mg/kg 体重/日投与群の生後 21 日の低体重がみられた。<br>(親動物の一般毒性に対して 299 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 96.5 mg/kg 体重/日) | 31 |

(注1) F<sub>0</sub>: 雄; 交配前~F<sub>1</sub> 出生まで 14 週間、雌; 交配前~F<sub>1</sub> 離乳まで 10~11 週間  
F<sub>1</sub>: 雄; 離乳~F<sub>2</sub> 出生まで 15~16 週間、雌; 離乳~F<sub>2</sub> 離乳まで 17~20 週間

| 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 |
|------|-----------------|-----------------------------------|---|---|--|---------------------------------------|---|----|
| 催奇形性 | ラット             | 催奇形性試験 <sup>(注2)</sup>            | 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。<br>(964 mg/kg 体重/日以上)  | 32 |
|      | ウサギ (妊娠)        | 催奇形性試験 <sup>(注3)</sup>            | 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。<br>母動物：対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 母体で全胚/胎児死亡。500 mg/kg 体重/日投与群で死亡 1 例、流産 2 例。<br>(母動物 150 mg/kg 体重/日、胎児 500 mg/kg 体重/日以上) | 33 |
| 発がん性 | マウス             | 104 週間発がん性試験                      | 混餌  | 対照群：<br>雌雄各 140 匹<br>投与群：<br>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。  | 34 |
|      | 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 <sub>0</sub> )<br>対照群：<br>雌雄各 170 匹、<br>投与群：<br>雌雄各 85 匹<br>(F <sub>1</sub> )<br>対照群：<br>雌雄各 147 匹、<br>投与群：<br>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。  | 35 |
| 抗原性  | モルモット           | 皮膚感作性試験                           | 閉塞貼付  | 対照群：<br>雌雄各 5 匹<br>投与群：<br>雌雄各 10 匹   | ネオテーム  | 0、0.4 (g/匹)                           | 皮膚反応は認められなかった。  | 36 |
| 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                                    | 37  |    |
|      |                 | 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                                    | 38  |    |
|      |                 | 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：<br>250~1,000 (μg/mL)<br>S9mix 非存在下：<br>62.5~500 (μg/mL) | 陰性                                    | 39  |    |
|      | <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)            | 陰性  | 40 |
| 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 20 or 25 匹  | ネオテーム  | 0、100、300、1,000、3,000 (mg/kg 体重/日)    | 影響なし。   | 27 |
|      | 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。   | 28 |
|      | 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。   | 31 |
|      | 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。   | 41 |

(注2) 交配前 28 日~交配後 20 日

(注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 |
|----------------|-----------------|----------------------|--------------------------------|--------|----------------------------------|--|---|----|
|                | 雄モルモット摘出回腸      | 自律神経系                | 暴露                             |        | ネオテーム                            | 0, 20, 60, 200 (ng/mL)   | 影響なし。   | 42 |
|                |                 |                      |                                |        | NC-00751                         | 60, 200, 600 (ng/mL)   |   |    |
|                | 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。   | 43 |
|                | 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。   | 44 |
| 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 投与群の雄を除く全投与群でネオテームを混合した餌に対する嗜好性が低下。5,000 ppm 以上の濃度では完全に忌避行動を示した。 | 45 |
| 単回投与毒性         | 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。   | 46 |
|                | 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。   | 47 |
|                | 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。   | 48 |
| 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。   | 49 |
| 遺伝毒性           | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (+/-S9mix)  | TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 | 雌雄各10匹 | NC-00751                         | 50~5,000 (μg/プレート)   | 陰性  | 50 |
|                |                 | 遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix) | ASS2/XPRT 細胞                   |        |                                  | 625~5,000 (μg/mL)  | 陰性  | 54 |
|                |                 | 復帰突然変異試験 (+/-S9mix)  | TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 |        | NC-00764                         | 50~5,000 (μg/プレート)   | 陰性  | 51 |
|                |                 | 遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix) | ASS2/XPRT 細胞                   |        |                                  | 625~5,000 (μg/mL)  | 陰性  | 55 |
|                | <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)   | 陰性  | 58 |
|                | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (+/-S9mix)  | TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535  | 雌雄各10匹 | NC-00777                         | 10~5,000 (μg/プレート)   | 陰性  | 52 |
|                |                 | 遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix) | ASS2/XPRT 細胞                   |        |                                  | 100~390 (μg/mL)  | 陰性  | 56 |
|                | <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)   | 陰性  | 59 |
|                | <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 (+/-S9mix)  | TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535  | 雌雄各10匹 | NC-00777                         | 10~5,000 (μg/プレート)   | 陰性  | 53 |
|                |                 | 遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix) | ASS2/XPRT 細胞                   |        |                                  | 313~5,000 (μg/mL)  | 陰性  | 57 |
| <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)     | 陰性   | 60  |    |
| セトにおける知見       | 健康成人男子          | 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。   | 61 |
|                | 健康成人            | 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。   | 23 |

| 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 |
|------|----------|-----------------|------|--|-------|----------------------|--------------|----|
|      | 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、<br>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。        | 62 |
|      | 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。        | 63 |

ネオテームの食品健康影響評価に関する審議結果  
 についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成18年9月7日～平成18年10月6日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

|   | 御意見・情報の概要  | 専門調査会の回答  |
|---|--|---|
| 1 | <p>ネオテームの一日摂取許容量 (ADI) の設定にあたり採用された試験データにつき、追加説明させていただきます。下記に説明いたしましたように、他の試験データも考慮する必要があると考えます。</p> <p>添加物評価書 (案) の「②繁殖試験」 (p.11～12) において、NOAEL を 96.5 mg/kg 体重/日に設定した根拠は、300 mg/kg 体重/日以上 の投与群で認められた F<sub>1</sub> の生後 1 日の低体重に基づく と記載されています。</p> <p>「②繁殖試験」では、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で F<sub>1</sub> の生後 1 日の体重に对照群との間に有意な低値が認められましたが、近時の生後 4 日の体重、並びに F<sub>2</sub> の生後 1 日の体重においては 1,000 mg/kg 体重/日までの投与群に对照群との間に有意な差は認められませんでした。また、F<sub>1</sub> の生後 1 日の体重値は、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で 6.2 g、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄と雌でそれぞれ 6.1 及び 5.7 g であり、試験実施施設 (Huntingdon Life Science Ltd.) における对照群背景データ値の範囲内 (雄 6.1～7.0 g、雌 5.7～6.6 g; 当該試験近時の 6 試験分) でした。さらに「①反復投与毒性試験、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」 (p.10～11) 及び「④発がん性試験、イ. ラット <i>in utero</i> 暴露/104 週間発がん性試験」 (p.13) では、「②繁殖試験」と同様、雌に交配前 4 週間と交配期間中、妊娠期間中を通じて混餌投与されましたが、得られた F<sub>1</sub> の生後 1 日の</p> | <p>評価書 (案) の「②繁殖試験」では 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> の生後 1 日に低体重が認められており、ラット出生児が子宮内でネオテームに暴露されたことに起因している可能性が否定できないこと、また、用量相関的に低体重が認められていること等を総合的に評価し、当該所見を毒性と判断しました。</p> <p>また、当該所見について被験物質による影響かどうかを判断するに当たっては、基本的には当該試験における对照群との比較による有意差を優先的に考慮すべきと考えております。</p> <p>「①反復投与毒性試験、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」及び「④発がん性試験、イ. ラット <i>in utero</i> 暴露/104 週間発がん性試験」をも含めて総合的に慎重に判断しました。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」の NOAEL について変更する必要はないと考えております。</p> |

|   | 御意見・情報の概要  | 専門調査会の回答   |
|---|--|--|
|   | <p>体重において1,000 mg/kg体重/日までの投与群に对照群との間に有意な差は認められませんでした。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」の300 mg/kg体重/日以上での投与群で認められたF<sub>1</sub>の生後1日の低体重は、偶発的な発現であり、ネオテームの投与に起因したものではないと考えます。</p>  |  |
| 2 | <p>(1) 評価に用いた文献について</p> <p>貴委員会の評価報告を見ると、引用文献95件のうち未発表の資料が79件となっております。2001年から、5年を経過しているにも関わらず、論文を発表していない申請者の姿勢にも疑問を感じます。</p> <p>貴委員会の専門委員が新聞で、ある研究結果について「審査のある科学雑誌に論文が出ていない」と批判されています（毎日新聞 2006年9月13日）。たとえ学術雑誌でも元データの信頼性は確認が困難であることが、最近のノーベル賞候補や国内一部大学での不正の発覚で明らかです。過去の公害事件でも、原因企業が意図的に都合の悪いデータを隠した事例が見られます。これらの事から、申請者が提出した未発表の資料だけで審査する場合、不都合なデータを報告していないことの有無の確認は難しいと考えます。</p> <p>そうした問題に関する貴委員会の考えをお示しく下さい。</p> <p>(2) 安定性に関する記述について</p> <p>評価報告には分解物の安全性に関する記述がありますが、安定性に関しては「はじめに」に「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」という記述しかありません。安定性は安全性にも関わることでありますので、製造に由来する不純物の含有の有無と合わせて、安定性に関する記述をすべきと考えます。</p> | <p>(1) ネオテームの食品健康影響評価は、全4回にわたり、全て公開で慎重に審議を行いました。この際に用いた資料は、全て事務局において閲覧可能となっております。これらの資料のうち毒性に関するものは、その多くがGLP下で行われたものであり、信頼性が高いものと考えられます。</p> <p>また、申請者が提出した資料のみで審議を行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>したがって、ネオテームの食品健康影響評価は、客観的かつ中立公正に行われたものと考えております。</p> <p>(2) 御指摘の食品中における安定性については、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることとなります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>なお、製造に由来する不純物等の安全性については、食品安全委員会において評価を行っております。</p> |

|   | 御意見・情報の概要   | 専門調査会の回答   |
|---|---|--|
|   | <p>(3) アスパルテームに関する記述について<br/>アスパルテームとネオテームの構造は類似していますが、代謝が異なり、安全性に関しては異なるものと考えられます。類似した物質に関して安全性が懸念される情報があれば取り上げることは必要ですが、問題ないという評価であればあえて評価報告に入れる必要はないと考えます。</p> <p>アスパルテームについてのラマッツィーニ財団の報告に関するEFSA（欧州食品安全機関）の評価に対して、同財団は反論しているとも聞いております。今の時点でこのような記述をすることは、逆に誤解を与える可能性があるため、削除すべきと考えます。</p> <p>アスパルテームの安全性に関して論じられるのであれば、限られた情報をここに入れるのではなく、改めて文献調査を行なって、アスパルテームの全面的な再評価をしてください。</p> | <p>(3) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームに関する審議を行ったのは、①ネオテームの評価中に発がん性が疑われたとしたB.Ramazzini 財団の研究論文が公表され、EFSA（欧州食品安全機関）においても評価が進められていたこと、②ネオテームがアスパルテームの構造に類似しており、発がん性物質と推察されているアスパルテームの代謝物（アセトアルデヒド、メタノール）がネオテームの代謝物にも認められること等に起因しております。</p> <p>このため、ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、審議の結果を評価書に記載したものです。</p> <p>なお、リスク管理機関である厚生労働省から、アスパルテームの食品健康影響評価の要請はなされておらず、また、現時点でアスパルテームの安全性に疑念をもたらすような新たな科学的知見に関する報告もないことから、アスパルテームの評価を行うことは考えておりません。</p> |
| 3 | <p>既存の人工甘味料アスパルテームと類似のネオテームを添加物として定めることに係る審議結果について、以下のとおり、添加物として定めることに反対の意見を提出します。</p> <p>(1) アスパルテームとの関連について<br/>既存の甘味料アスパルテームとの関連・比較がはじめに述べられ、ネオテームは「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」とあります。通常の条件下でない場合はどうなのか。</p> <p>企業が提出したデータ以外の研究報告等の精査が安全評価に欠かせないと考えますが、ネオテームについてそれらの精査がなされたのかは明らかではありません。</p>  | <p>食品添加物の指定については、食品衛生法に基づいて厚生労働大臣が定めることになっていることから、頂いた御意見についてはリスク管理機関である厚生労働省にもお伝えいたします。</p> <p>(1) 申請者から提出された資料には、加熱等の過酷条件下における食品中での安定性の試験成績が記載されています。それによると、「焼成工程、瞬間加熱殺菌、乳酸発酵工程など、通常の食品製造工程において化学的に安定である。」旨記載されております。なお、食品中の安定性については、2の(2)にお答えしたとおり、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることとなります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>また、2の(1)にお答えしたとおり、審議は申</p>  |

| 御意見・情報の概要  | 専門調査会の回答  |
|--|---|
| <p>(2) アスパルテームに関する評価<br/>           イタリアで行われたラットを用いた実験においては、20 mgのアスパルテームを与えたラットにもリンパ腫と白血病が増加したとの報告があります。本審査結果はアスパルテームによる腫瘍の誘発はないと評価していますが、米国の消費者団体は、アスパルテームとリンパ腫・白血病の関連性があることが結論付けられたこの実験を支持し、FDAはアスパルテームの安全性を再審査し必要があれば禁止すべきだと述べています。<br/>           当連盟は国内使用当初から、アスパルテームの禁止を主張しています。</p> <p>(3) イヌ52週間反復投与毒性試験における血清アルカリホスファターゼ(ALP)の上昇について<br/>           「毒性学的意義は不明である」、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」との実験結果について、「ALPの上昇は一過性のものであり」は疑問が残り納得できません。</p> | <p>請者が提出した資料のみで行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>(2) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。<br/>           今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームの審議を行ったのは、2の(3)にお答えしたとおりです。ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、EFSA から詳細なデータ（非公表）も入手して、慎重な審議を行っております。</p> <p>(3) 「毒性学的意義は不明である」の記載は、オーストラリア／ニュージーランド(ANZFA)における評価内容であり、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」の記載はJECFA における評価内容です。いずれもイヌ52週間混餌投与試験のALPの上昇に対する評価ですが、我が国では関連する他の試験パラメータに影響がないことから、厳密に毒性と判断するのは困難ですが、より安全サイドに立った考え方により毒性影響と評価し、NOELではなくNOAELと表記しました。しかしながら、いずれの評価機関における評価も我が国の評価の考え方と異なるものではないと考えております。<br/>           なお、評価書（案）の「9. 評価結果」において、「ALPの上昇は一過性のもの」と評価したのは、イヌ13週間混餌投与試験の200 mg/kg体重/日投与群でみられたものです。これは、ADIを設定するにあたり、同様の方法でさらに長期間投与したイヌの52週間混餌投与試験において、200 mg/kg体重/日投与群でALPの上昇が認められなかったことを踏まえた判断です。</p> |