

2013年6月25日

内閣府食品安全委員会事務局評価課内

「アドバンテームの食品健康影響評価」意見募集担当 御中

「アドバンテームに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）」について

日本生活協同組合連合会 品質保証本部 安全政策推進室

室長 鬼武 一夫

〒150-8913 東京都渋谷区渋谷 3-29-8

今回、貴委員会が公表された「添加物評価書 アドバンテーム（案）」（以下評価書案）に関して、以下のコメントを提出いたします。

アドバンテームについては安全性を評価するために必要なデータはほぼ整備されており、ADI（一日摂取許容量）についての評価も妥当と考えられます。したがって、以下のコメントは評価の結論に影響するものではないと考えておりますが、正確性の向上のため、ご検討いただければ幸いです。

（１）代謝物 ANS9801-acid に関する表記について

評価書案 9 ページからの「1. 体内動態」の「（１）吸収」の項に「ANS9801-acid」の血漿中濃度についての記述がありますが、ラットとイヌでは血漿中濃度の測定法が異なっています。

すなわち、ラット血漿の測定では硫酸抱合体が水解される条件が採用されているのに対し、イヌ血漿の測定では硫酸抱合体を分離する条件が採用されているため、前者では硫酸抱合体も含めた ANS9801-acid の総量を測定し、後者では ANS9801-acid のみを測定していることとなります。薬物速度論パラメータの解釈には、この測定値の違いを考慮する必要があるため、測定法によって表記を分けることが望ましいと考えます。

例えば、公表されている論文¹では、ラット血漿の場合は「ANS9801-acid equivalents」、イヌ血漿の場合は「ANS9801-acid」と区別して表記しています。また、FSANZ（オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関）のリスク評価書²でも、個別の試験結果を記述するにあたり、アスタリスクの有無により測定条件を区別しています。

（２）代謝物 HU-1 の化学構造の確認について

評価書案 12 ページに「また、ANS9801-acid はその一部がペプチド又はアミド結合の加水分解により HF-1 又は HU-1 に代謝されると推定されたとしている。」との記述がありますが、HU-1 はペプチド結合（アミド結合）の加水分解だけでは生成しないと考えます。HU-1 の生成にはもう少し複雑な反応を考えねばなりませんし、先の論文¹でも「反応機構は不明」と記述されています。反応機構が不明な場合でも、その生成物の化学構造が証明されていることが確認できれば良いのですが、HU-1 の構造が確認できる記述（引用文献も含めて）がありません。この点について指定等要請者に確認が必要と考えます。

(3) 代謝物に関する遺伝毒性試験について

ヒトにアドバンテームを経口投与した場合、尿中代謝物として ANS9801-acid が 2.3 %、HF-1 が 1.0 %、HU-1 が 1.9 % 検出されています。

これらのうち、ANS9801-acid の遺伝毒性については、評価書案 17 ページで「アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる」と考察されており、HF-1 については 2 種類の遺伝毒性試験の結果が記載されています。

一方、HU-1 の遺伝毒性試験については特に言及されておきませんが、これは ANS9801-acid と同様に「アドバンテームのげっ歯類を用いる小核試験で同時に評価されていると考えられる」ためでしょうか。

遺伝毒性試験データの提出を必要とする不純物、分解物および代謝物等の範囲は、厚生労働省のガイドライン³や貴委員会の評価指針⁴では示されていないと思いますが、現時点での貴委員会の考え方があればお示しください。

以上

参考文献

- 1) Ubukata K, Nakayama A and Mihara R: 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.
- 2) Food Standards Australia New Zealand, Application A1034 - Advantame as a high intensity sweetener, Supporting document 1 - Risk and technical assessment,
<http://archive.foodstandards.gov.au/srcfiles/A1034%20Advantame%20AppR%20OSD1%20Risk%20Assess.pdf>
- 3) 厚生労働省, 食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について(平成 8 年 3 月 22 日衛化第 29 号厚生省生活衛生局長通知)
- 4) 食品安全委員会, 添加物に関する食品健康影響評価指針(2010 年 5 月)