

品目概要 ③

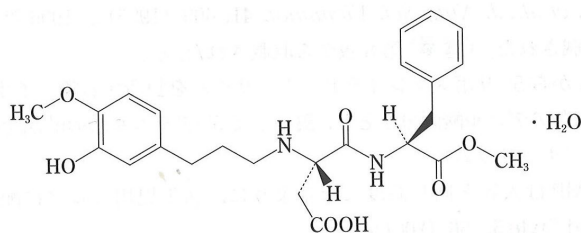
名称: アドバンテーム Advantame

化学名: Methyl *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-*L*- α -aspartyl-*L*-phenylalaninate monohydrate [714229-20-6]

分子式: $C_{24}H_{30}N_2O_7 \cdot H_2O$

分子量: 476.52

構造式:



含量: 食品添加物公定書では、以下のとおり。

本品を無水物換算したものは、アドバンテーム ($C_{24}H_{30}N_2O_7 = 458.50$) 97.0~102.0%を含む。

性状: 本品は、白~帯黄白色の粉末である。

用途: 甘味料

使用基準: (食品衛生法に基づく使用基準は設定されていない)

指定経緯: 2014年6月18日
食品添加物に指定された

リスク評価機関での検討結果:

(1) 豪州・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standard Australia New Zealand: FSANZ)

- ・ FANZAS は 2011 年、アドバンテームについて、ウサギ生殖発生毒性の試験成績に基づき 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 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 パーセントイル値がこの 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した。

(2) JECFA

- ・ JECFA 第 77 回会合 (2013) において安全性評価が行われ、前出のウサギ試験の成績をもとに、アドバンテームの ADI が 0~5 mg/kg 体重/日と設定された。また JECFA は、アドバンテームの通常の使用に由来するフェニルアラニンの生成はフェニルケトン尿症との関連で有意ではないので、この ADI はフェニルケトン尿症患者にも適用されることとした。

安全性に係る知見の概要:

添加物評価書「アドバンテーム」(2013 年 7 月食品安全委員会)より、安全性に係る主な知見は以下のとおり。

(1)体内動態

- ・ アドバンテームは、主に ANS9801-acid¹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。
- ・ 健康成人(男性 6 例)に ¹⁴C-アドバンテームを単回経口摂取(0.25 mg/kg 体重)させる試験及び健康成人(各群男性 8 例)に非標識アドバンテームを単回経口摂取(0.10、0.25 及び 0.50 mg/kg 体重)させる試験が実施されている。¹⁴C-アドバンテームを用いた試験の結果、総血漿中放射能濃度は投与 1.25 時間後に最大となり、Cmax は 30.1±3.2 ng equivalents/g であったとされている。ANS9801-acid の血漿中濃度は、投与 1.75 時間後に最大となり Cmax は、22.7±5.1 ng/mL であったとされている。総血漿中放射能及び ANS9801-acid の T_{1/2}は、それぞれ 3.9 時間及び 5.7 時間であったとされている。血漿中放射能の大部分は、ANS9801-acid で占められていた。総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。総血漿中放射能の AUC に対する ANS9801-acid の AUC の割合は 82.1~89.2%であった。非標識アドバンテームを用いた試験の結果、アドバンテームは、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、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。ANS9801-acid の Cmax 及び AUC については、投与量にほぼ比例した増加が認められた。
- ・ Wistar ラット(各時点群雌雄各 1 匹、雌は妊娠動物及び非妊娠動物)に ¹⁴C で標識したアドバンテーム(5 mg/kg 体重)を単回投与し、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た。試験の結果、組織分布及び消失パターンについて、性差及び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は認められなかった。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。投与 0.25~2 時間後では胃、消化管、肝臓、腎臓及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 及び 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。
- ・ 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の加水分解又は C-N 結合の切断により HF-1²又は HU-1³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。
- ・ 健康成人(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±3.11%、ふん

¹ ANS9801-acid ; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- α -aspartyl-L-phenylalanine
アドバンテームの主要分解物

² HF-1; *N*-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-aspartate

³ HU-1; 3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1-propylamine

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。

- ・ 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、ANS9801-acid が主な代謝物として尿や糞便中に排泄されることから、体内においてフェニルアラニンが脱離する率は非常に低く、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ことによるリスクは無視できるとされている。

(2) 毒性

ア 急性毒性

- ・ 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において、試験期間中に死亡は認められず、重篤な一般状態の変化も観察されなかった。アドバンテームの LD_{50} は 5,000 mg/kg 体重を超えたとしている。

イ 反復投与毒性

- ・ Wistar ラット (6 週齢、雌雄各群 20 又は 25 匹) にアドバンテーム (0, 1,500, 5,000, 15,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 118, 415, 1,231 及び 4,227 mg/kg 体重/日、雌 0, 146, 481, 1,487 及び 5,109 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、その後、回復群 (0, 15,000 及び 50,000 ppm 投与群の各群 5 匹) において 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被験物質の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。血液学的検査、眼科学的検査、神経毒性評価、血液生化学的検査、尿検査、免疫毒性評価、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。
- ・ ビーグル犬 (23~26 週齢、各群雌雄各 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0, 5,000, 15,000 及び 50,000 ppm: 平均投与量 雄 0, 205, 667 及び 2,230 mg/kg 体重/日、雌 0, 229, 703 及び 2416 mg/kg 体重/日) を 13 週間混餌投与し、回復群 (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被験物質の投与に関連し死亡は認められず、一般状態、体重、血液学的検査、剖検、摂餌量、眼科学的検査、心電図測定及び血液生化学的検査において被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。
- ・ ビーグル犬 (22~26 週齢、雌雄各群 4 又は 6 匹) にアドバンテーム (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 83, 421 及び 2,058 mg/kg 体重/日、雌 0, 82, 406 及び 2139 mg/kg 体重/日) を 2 週間混餌投与し、回復群 (0 及び 50,000 ppm 投与群の各群 2 匹) について、6 週間の回復性試験が実施されている。その結果、死亡並びに一般状態、体重及び摂餌量、心拍数、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検及び病理組織学的検査において、被験物質の投与に関連した影響は認められなかった。

ウ 発がん性

- ・ ICR マウス (6 週齢、雌雄各群 64 匹) にアドバンテーム (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0, 223, 1,057 及び 5,693 mg/kg 体重/日、雌 0, 272, 481, 1,343 及び 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、アドバンテームの発がん性は認められなかった。
- ・ 母動物の交配 4 週間前からアドバンテームにばく露 (0, 2,000, 10,000 及び 50,000 ppm) させた 4 週

齢の Wistar ラット(雌雄各群 20 又は 30 匹)にアドバンテーム(0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm: 雄 0、117、592 及び 3,199 mg/kg 体重/日、雌 0、146、740 及び 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試験が実施されている。その結果、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。

エ 生殖発生毒性

- ・ SD ラット(6 週齢、F0:雌雄各群 30 匹)にアドバンテーム(0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm、雄 0、164、833 及び 4,410 mg/kg 体重/日、雌 0、204、1,036 及び 5,439 mg/kg 体重/日)を交配前 10 週間混餌投与し、得られた児動物(F1:雌雄各群 25 匹)にも F0と同様の投与(雄で 0、184、907 及び 4,776 mg/kg 体重/日、雌で 0、229、1,140 及び 5,920 mg/kg 体重/日)を交配前 10 週間行い、動物(F2)を得る二世世代繁殖試験が実施されている。その結果、親動物(F0 及び F1)の死亡、一般状態、体重、摂餌量、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、剖検所見、器官重量、精子検査及び病理組織学的検査の結果、被験物質の投与による影響は認められなかった。児動物(F1 及び F2)において、出生児数、生存率、性比、身体的・機能的発育、剖検所見、器官重量に被験物質の投与に関連する変化は認められなかった。
- ・ SD ラット(10~11 週齢、雌各群 22 匹)にアドバンテーム(0、5,000、15,000 及び 50,000 ppm: 0、465、1,418 及び 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。死亡、一般状態の変化は認められなかったが、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、被験物質の投与に関連する影響は認められなかった。
- ・ ニュージーランド白色ウサギ(19~25 週齢、雌各群 24 匹)にアドバンテーム(0、500、1,000 及び 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、2,000 mg/kg 体重/日投与群で、後期吸収胚数の軽微な増加が認められた。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、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。

オ 遺伝毒性

- ・ アドバンテームについて、細菌(TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに WP2 $uvrA$ /pKM 101)を用いた復帰突然変異試験は陰性、マウスを用いた小核試験は陰性、培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK 試験は陰性であった。
- ・ アドバンテーム分解物について、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である ANS9801-acid 及び微量代謝物である HU-1 の遺伝毒性について、血漿中に検出されること並びに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から、アドバンテームのげっ菌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。その他の分解物について、細菌(A98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに WP2 $uvrA$)を用いた復帰突然変異試験、培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK

試験が実施されており、 β -ANS9801⁴、 β -ANS9801-acid⁵、HF-1 及び HU-1 については陰性であった。ANS9801-imide⁶について培養細胞(L5178Y)を用いたマウスリンフォーマ TK 試験の結果は陽性であったが、げっ歯類を用いた小核試験の結果は陰性であったことから、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された。

カ ヒト知見

- ・ 健康成人(各群男性 8 例)にアドバンテーム(0.1、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日)を単回摂取させる試験が実施されている。その結果、被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
- ・ 健康成人(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(30 mg/日、0.375~0.5 mg/kg 体重/日)4 週間摂取させる試験が実施されている。その結果、投与群の 2 例で軽度な掻痒が認められ、このうち 1 例について被験物質の投与との関連が否定できないと判断された。その他被験物質の投与に関連した変化は認められなかった。
- ・ 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(30 mg/日、0.375~0.5 mg/kg 体重/日)12 週間摂取させ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、吐き気について被験物質の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。その他投与に関連した変化は認められなかった。

摂取量推計:

- ・ 厚生労働省では、毎年度、食品添加物を選びマーケットバスケット方式による摂取量推計調査を実施している。アドバンテームについては以下の結果が公表されている。

<成人(20 歳以上)1 人あたりの推定摂取量と対 ADI 比(ADI は 5 mg/日/kg 体重)>

- ・ 2019 年度 混合群一日推定摂取量 0 mg/人/日、対 ADI 比 0%

参考資料

- ・ 食品衛生法施行規則(昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号)
- ・ 「食品、添加物等の規格基準」(昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号)
- ・ 添加物評価書「アドバンテーム」(2013 年 7 月食品安全委員会)
- ・ Evaluation of certain food additives and contaminants
(WHO Technical Report Series 983, 2013)
- ・ 「マーケットバスケット方式による年齢層別食品添加物の一日摂取量の調査」(厚生労働省ウェブサイト)

⁴ β -ANS9801;N-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- β -aspartyl-L-phenylalanine methylester

⁵ β -ANS9801-acid;N-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L- β -aspartyl-L-phenylalanine

⁶ ANS9801-imide;N-[3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propyl]-L-aspartimide-L-phenylalanine methylester