

なお、EFSA (European Food Safety Authority) では、本試験結果について次のように評価している。リンパ腫と白血病の総発生頻度の僅かな増加については、用量相関性がなく、背景にみられている肺の慢性炎症が主な要因である。また、主に雌の腎臓、尿管及び膀胱でみられた増殖性変化については、アスパルテーム投与に特有のものではなく、カルシウム代謝のアンバランスに起因して腎盂の石灰化をきたす化学物質を高用量投与した際にみられるラット特有のものである。さらに、悪性神経鞘腫については、発生数が少なく、用量相関性もない上、腫瘍の診断が不確かである。これらのことから、本試験結果は発がん性の可能性を示唆するものではなく、アスパルテームについて再評価の必要はないとしている⁶⁸⁾。

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)⁶⁹⁾

ネオテームについて実施された各種動物試験及びヒトへの投与試験を評価した結果、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、一日摂取許容量 (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)⁸⁾

ネオテームについて実施された各種動物試験及びヒトへの投与試験を評価した結果、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)⁷⁰⁾

ネオテームについて実施された各種動物試験及びヒトへの投与試験を評価した結果、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、暫定 ADI^{*6)} を

^{*6)} 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

0.6 mg/kg 体重/日と設定した。

(4) JECFA における評価 (2003) ^{71), 72), 73)}

ネオテームについて実施された各種動物試験及びヒトへの投与試験を評価した結果、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) ⁷⁴⁾ 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^{*7} 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、ネオテーム摂取に伴う分解物 NC-00777、NC-00764 及び NC-00779 の一日推定摂取量^{*7} 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 ^{7), 75)~91)}。

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 ⁹²⁾ 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^{*8} 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 ⁹³⁾ 及び米国 ⁹⁴⁾ のアスパルテームの平均及び 90 パーセンタイル^{*9} 摂取量をもとに、甘味度比を

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。

^{*7} 平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量 (総数) から食品毎に使用される砂糖の推定摂取量をもとに、ネオテーム添加量の目安値 (甘味の強さを官能的に判断し算出された値) を使い、食品毎に使用が想定されるネオテーム添加量を算出している。ネオテームの分解物については、算出したネオテーム添加量に各分解物の生成率を乗じて算出している。

^{*8} 一般的な食品に使用される場合のアスパルテームの甘味度 (砂糖の 200 倍) とネオテームの甘味度 (砂糖の約 8,000 倍) を基に算出した値 (8000/200=40) 。

^{*9} パーセンタイル値とは、計測値を小さい順に並べたときに、計測値の個数が任意のパーセントの位置にある測定値。例) 1,000 個の測定値における 10 パーセンタイル値とは、計測値の小さい方から 10%(100 番目)に位置する計測値をさす。

31^{※10}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。

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⁷⁾ことから、ネオテームを摂取することによるフェニルアラニンの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⁷⁴⁾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⁹⁵⁾（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、米国の90パーセンタイルネオテーム一日摂取量から推定されるフェニルアラニンの暴露量は、成人では2.64 mg/ヒト/日であり、健常者が食事から摂取するフェニルアラニンの量2.5～10 g/日と比較すると、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。また、体重20 kg 児では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⁸⁾。これら比較に基づき、米国FDAはネオテーム摂取に由来するフェニルアラニンの摂取量は、安全性上何ら問題ないと結論している。

9. 評価結果

ネオテームの各種動物試験やヒトへの投与試験データを評価した結果、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性はなく、本物質の摂取による主な影響は、高用量投与群でみられた体重増加抑制と血清アルカリフォスファターゼ（ALP）の上昇であった。このうち、イヌやラットで認められたALPの上昇については、他の酵素活性は変動せず、かつ、病理組織学的検査等においても投与による影響は認められなかったが、ヒトへの影響を必ずしも完全に否定できるわけではないという安全サイドに立った

※10 米国及び英国におけるアスパルテームの一日摂取量を基に算出した値。一番多い用途である炭酸飲料への平均的な添加量（アスパルテーム550～600 ppm、ネオテーム17 ppm）の比から算出している（ $550/17=31$ ）。

考え方により、毒性影響と評価した。ただし、イヌ 13 週間混餌投与試験では、200 mg/kg 体重/日以上以上の投与群でみられた ALP の上昇を根拠に NOAEL 59.7 mg/kg 体重/日が得られたが、同様の方法でさらに長期間投与したイヌ 52 週間混餌投与試験では、200 mg/kg 体重/日投与群で ALP の上昇は認められなかったこと及び本物質には蓄積性がないことから、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 ALP の上昇は一過性のものであり、ADI 設定にあたっては本試験の NOAEL は考慮しないと評価した。

一方、体重増加抑制については、本物質を高濃度に飼料へ添加したことによる実験動物の嗜好性の低下に起因した摂餌量の減少によるものと判断し、毒性影響とは評価しなかった。ただし、ラットを用いた二世世代繁殖試験でみられた授乳初期の F₁ 児動物における低体重については、親動物に嗜好性の低下はみられず、新生児の成長は母乳に依存していることから、本試験の児の低体重を毒性影響と評価した。

以上のことから、ネオテームの NOAEL は、ラットを用いた二世世代繁殖試験における F₁ 児動物の低体重を根拠に NOAEL 96.5 mg/kg 体重/日と考えられることから、本物質の ADI は、安全係数を 100 として 1.0 mg/kg 体重/日と評価した。

なお、限られたデータではあるが、本物質の分解物においても、生体にとって特段問題となるような影響は認められていない。

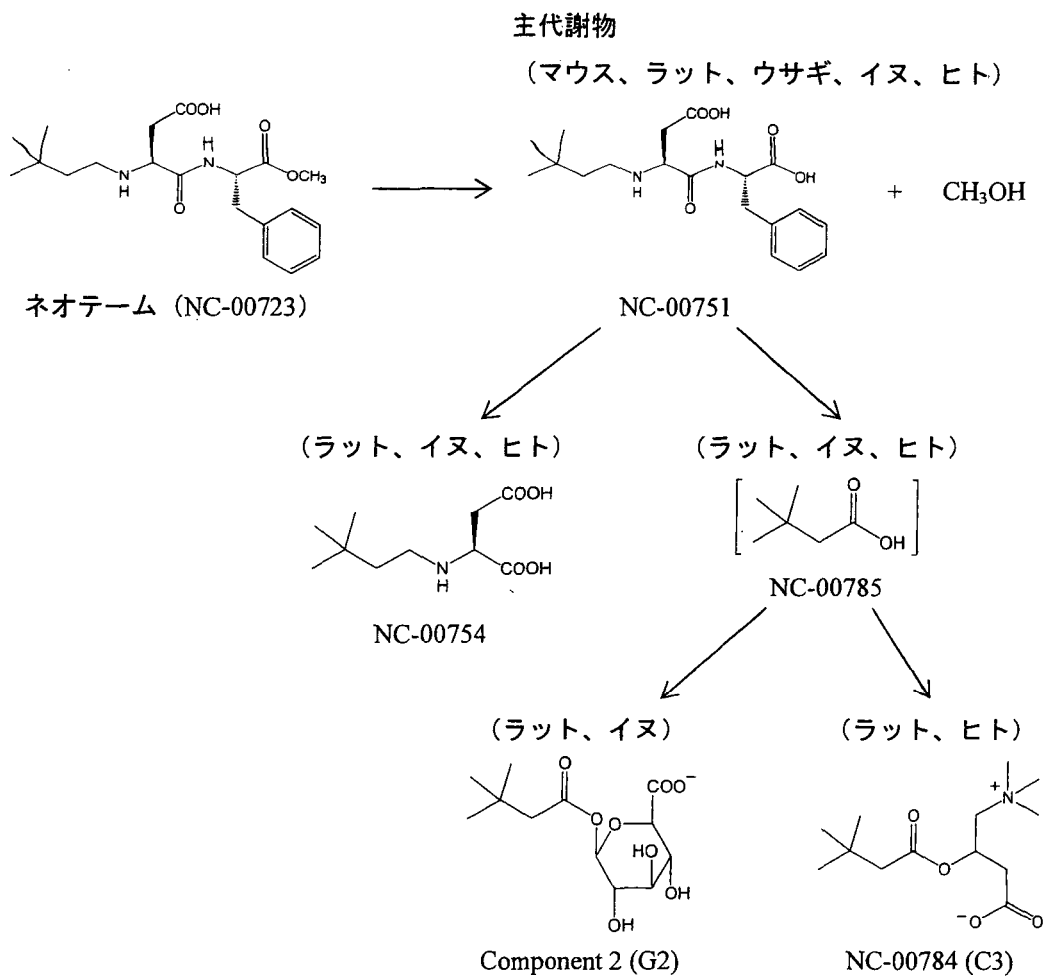
ADI	1.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	二世世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F ₁ 児動物の低体重
(NOAEL)	96.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

【表 ネオテーム関連化合物一覧】

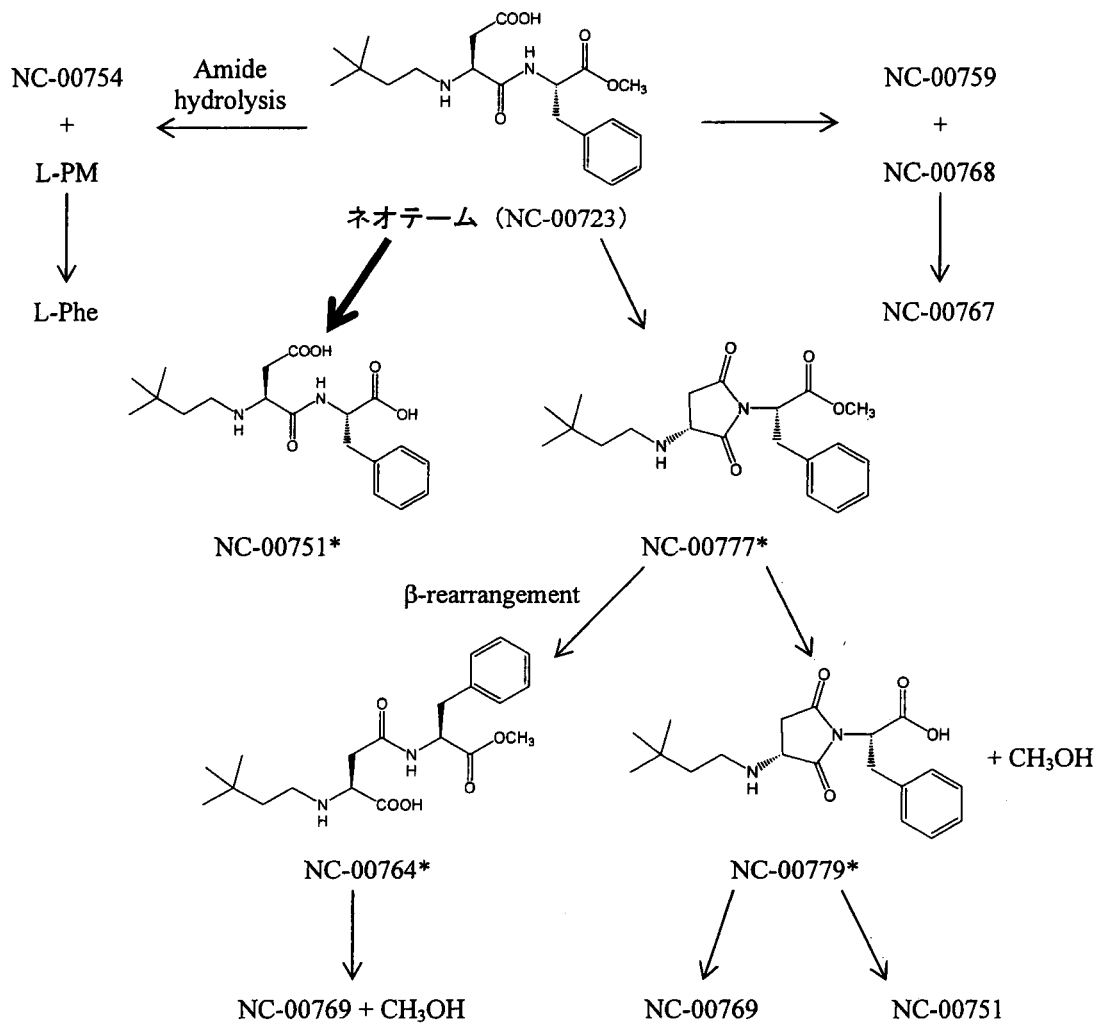
名称	化学名 (一般名)	構造式
ネオテーム (NC-00723)	Neoteme N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]- L-phenylalanine 1-methyl ester N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]- L-フェニルアラニン 1-メチルエステル	
NC-00751	N-[N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]- L-phenylalanine N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]- L-フェニルアラニン	
NC-00754	N-(3,3,-dimethylbutyl)-L- 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)	β -glucuronide 3,3-dimethylbutanoic acid (グルクロン酸抱合体)	

【図1 ネオテームの推定代謝経路】^{10), 11), 15), 20), 24), 33), 34)}



【図2 ネオテームの分解経路（苛酷条件下）】⁷⁾



* 現実的な保存条件下 (pH3.2, 20°C, 8 w) における分解物

【引用文献】

- 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.
- 2) Parkash I, Corliss G, Ponakala R, Ishikawa G. Neotame: the next-generation sweetener. *Food Technology* (2002) 56:36-40.
- 3) Donovan P. Stability comparison of neotame and aspartame in 1% milk subjected to ultra high temperature pasteurization. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 4) Brahmabhatt DV. Comparative study of neotame (NC-00723, NTM) and aspartame

- (APM) stability in plain yogurt during processing through 8 weeks of storage. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 5) Gerlat P. Interaction of yogurt cultures with neotame (NC-00723, NTM) and aspartame (APM). (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
 - 6) Brahmabhatt DV. Comparative study of neotame (NC-00723) and aspartame (APM) in yellow cake. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
 - 7) 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.
 - 8) U.S. FDA. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; neotame. Federal Register Vol.67, No.131 (2002) : 45300-45310.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) 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.
 - 49) 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.
 - 50) 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.
 - 51) 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.
 - 52) 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.

- 53) 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.
- 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) Soelster 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 の投与群で肝比重 量増加。8,000 mg/kg 体重/日投与群で肝重 量増加。 (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。 (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。2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で RBC、Hb、Hctの低 下。 (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 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 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。 (197 mg/kg 体重/日)	30
繁殖	ラット	繁殖試験 ^(注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 与群の生後1日の低 体重、並びにF ₁ の300 mg/kg 体重/日以上 の投与群及びF ₂ 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。 (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) 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

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 ^(注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。 (964 mg/kg 体重/日以上)	32
	ウサギ (妊娠)	催奇形性試験 ^(注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：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。 (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: 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。	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 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。	35
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、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: 250~1,000 (μg/mL) S9mix 非存在下: 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 20or25 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, 5,000, 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)	AS52/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)	AS52/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)	AS52/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)	AS52/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
	下における知見	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。
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、 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