

申請者からの回答

ネオテームの提出依頼補足資料

2006年12月8日に開催されました薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会でご指摘のありました点につきまして検討致しました。

1. 食品中での安定性に関して（とくに高温保存時）

(1) ネオテームの安定性について

水溶液におけるネオテームの安定性は、pH と温度の影響を受けます。ネオテームは pH3 から 5.5 の範囲で比較的安定ですが、最も安定な pH は 4.5 付近であり pH 3 以下または pH5.5 以上、及び温度が高くなる程加水分解を受けやすくなります。

pH4.5 におけるネオテームの半減期は、25℃で約 30 週間、40℃で約 45 日、80℃で約 40 時間となっております。また、pH7 におけるネオテームの半減期は 25℃で約 2 週間、40℃で約 3 日、80℃で約 4 時間となっております¹⁾。

ネオテームは、HTST や UHT のような高温、短時間の殺菌には比較的安定であるものの、高温、中性域における保存条件では分解を受けやすくなります。

(2) ネオテームの甘味料としての有効性について

ネオテームの濃度と甘味度の関係は砂糖等価甘味度近似曲線²⁾（添加物部会報告書（案）図 1（46 頁））で表されます。砂糖等価甘味度近似曲線から、20ppm ネオテーム水溶液の甘味度は 10.3%SE、10ppm ネオテーム水溶液の甘味度は 7.9%SE と計算されます。すなわち、ネオテームの濃度が半減した場合、ネオテームの甘味低下は約 20%となります。このように、ネオテームの甘味低下はネオテームの分解率と比較して小さく、保存により一部分解されても甘味料としての機能は維持されます。一例として、25℃における炭酸飲料の保存安定性試験の結果、20 週間保存後のネオテーム残存量は 42%となりましたが、官能評価の結果、甘味料としての機能は維持されていると評価されています³⁾。

現在ネオテームは、海外において、飲料を中心とした食品に甘味料として使用されております。

2. 規格について

(指摘事項) アスパルテームと同様、他の光学異性体の扱い、メタノールの規格、IRの結晶多形を検討すべき。

(1) 光学異性体の扱い

ネオテーム (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) には、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-D-フェニルアラニン 1-メチルエステル、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-D- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-D- α -アスパルチル]-D-フェニルアラニン 1-メチルエステルの3種の光学異性体が存在します⁴⁾。

ネオテームは、等モルのアスパルテーム (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) と 3,3-ジメチルブチルアルデヒドをパラジウム/炭素触媒の存在下、水素圧下、室温で数時間反応させることにより合成致します。この反応は、中性、室温という非常に温和な条件であり、この反応の間に光学異性体の生成は起こりにくいと考えられます。

以上の理由から他の光学異性体が混入する可能性は低く、また、比旋光度の規格 (-40.0° ~ -43.4° (0.25 g、水、50mL、無水物換算)) で担保されていると考えております。

(2) メタノールの規格

ネオテームの分解により、主分解物 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-00751) とメタノールが生成する可能性があります。メタノールの含量はNC-00751の含量(1.5%以下)の規格で担保されることから、メタノールの項目を設定する必要はないと考えております。

ネオテームの加水分解によって生じるメタノールに関する安全性については、米国 (FDA) において以下のように評価されております⁵⁾。米国におけるネオテームの90パーセントイル EDI (推定一日摂取量 0.1 mg/kg 体重/日) に対するメタノール摂取量は、ネオテームがすべてメタノールに分解された場合を想定すると、約 0.008 mg/kg 体重/日となります (ネオテーム重量の約 8%)。同様に、一般的な炭酸飲料の甘味をネオテームで置き換えた場合 (ネオテーム添加量 17 ppm)、炭酸飲料中のメタノール量は理論上最大 1.37 mg/L となります。果汁飲料中のメタノール量は 64 mg/L (オレンジジュース) から 326 mg/L (杏ジュース) であることから、ネオテームに由来するメタノールの摂取量は、日々の食事から摂取されるメタノールの量と比較して少ないと評価されています。

最近1年間に製造されたネオテーム (26ロット) について、メタノール残存量をガスクロマトグラフ法によって測定した結果 (検出限界: 0.02%) を表1に示しました⁶⁾。1ロット (0.02%) を除いて検出限界以下でした。

尚、JECFA 及び FCC ではメタノールの項目は設定されておられません。

表1 残留メタノールの測定結果

製造年月	No.	残留メタノール (%)
2005年6月	1	検出限界以下
2005年6月	2	検出限界以下
2005年6月	3	検出限界以下
2005年6月	4	検出限界以下
2005年6月	5	検出限界以下
2005年7月	1	検出限界以下
2005年7月	2	検出限界以下
2005年7月	3	検出限界以下
2005年7月	4	検出限界以下
2005年7月	5	検出限界以下
2006年3月	1	検出限界以下
2006年3月	2	0.02%
2006年4月	1	検出限界以下
2006年4月	2	検出限界以下
2006年4月	3	検出限界以下
2006年4月	4	検出限界以下
2006年4月	5	検出限界以下
2006年4月	6	検出限界以下
2006年5月	1	検出限界以下
2006年5月	2	検出限界以下
2006年5月	3	検出限界以下
2006年5月	4	検出限界以下
2006年5月	5	検出限界以下
2006年5月	6	検出限界以下
2006年5月	7	検出限界以下
2006年5月	8	検出限界以下

検出限界：0.02%、測定値は繰り返し2回の平均値

(3) IRの結晶多形

ネオテームは、アスパルテーム、3,3-ジメチルブチルアルデヒドを原料にパラジウム／炭素触媒の存在下、水素圧化、室温で数時間反応させることにより合成されます。反応終了後、パラジウム／炭素触媒をろ過して除去し、水を加えて結晶化し、更に結晶を水洗して熱をかげずに真空乾燥を行うことにより製造されます。

本製法により、結晶化に用いた水由来の水分を 4.5%から 4.7%含むネオテームが得られ、その IR スペクトルは再現性良く得られております。尚、ネオテームの X 線結晶構造解析より、上記ネオテーム含水物の水分子は溶媒和分子として存在しているものであり、化合物に水和していないとされています⁷⁾。

一方、アスパルテームの含水物（アスパルテーム 1 分子に対して水 1/2 分子の含水物）において IR スペクトルが若干異なる二種類の結晶形の存在が報告されております⁸⁾。しかし、アスパルテームと類似の構造を持つネオテームの含水物においてこのような結晶多系の存在は、確認されておられません。

ネオテームの結晶多形につきましては、上記ネオテームの含水物を 60℃、約 100Torr で、12 時間乾燥、あるいは 1Torr で 3 日間乾燥することにより無水物が生成し、含水物と異なる IR スペクトルを有する結晶形となることが報告されております⁹⁾。また、このネオテーム無水物を溶媒に溶かし再結晶化させると、用いた溶媒により異なった結晶形が得られることが報告されております¹⁰⁾。

現在の製造法で得られるネオテームは水分量が 4.5%から 4.7%で安定しており、結晶多形が生じにくく、IR スペクトルも再現性よく得られています。

[引用文献]

- 1) Nofre C. and Tinti J-M. Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chemistry* (2000) 69:245-257
[参考文献 7-1-4]
- 2) 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. [添付資料 4-1]
- 3) 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. [添付資料 4-22]
- 4) Prakash I, Bishay I, Schroeder SA. Neotame: Synthesis, Stereochemistry and sweetness, *Synth. Commun.*, 29, 4461 (1999).
- 5) U.S. FDA. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; neotame. Federal Register Vol.67, No.131 (2002) 45300-45310 [添付資料 2-3]
- 6) The NutraSweet Company, Material test method (1999) Document No.AO-QR-10-001
- 7) Schroeder SA. Determination of the physicochemical properties of NC-00723. (1997) Study number (NP96-004). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-2]
- 8) Leung SS, Padden BE, Munson EJ, Grant DJ. Hydration and dehydration behavior of aspartame hemihydrate, *J. Pharm. Sci.*, 87, 508 (1998).
- 9) Padden BE, Zell MT, Dong Z, Schroeder S, Grant DJW, Munson EJ. Comparison of Solid-State ¹³C NMR spectroscopy and Powder X-ray Diffraction for Analyzing Mixtures of Polymorphs of Neotame, *Analytical Chemistry*, 71, 3325 (1999).
- 10) Doug Z, Padden BE, Salsbury JS, Munson EJ, Schroeder SA, Prakash I, Grant DJ. Neotame anhydrate polymorphs I: Preparation and characterization, *Pharm. Res.* , 19, 330 (2002).