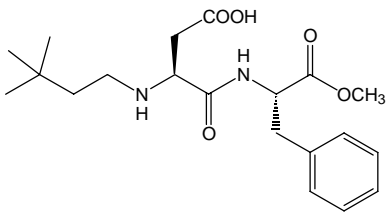
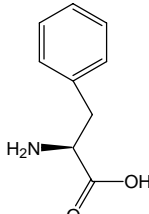
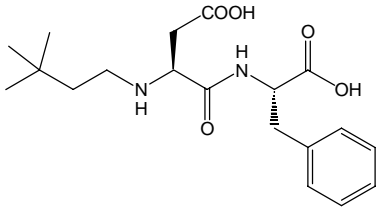
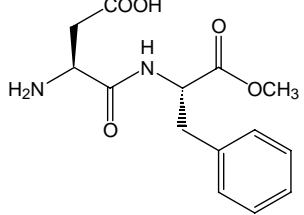


ネオテームのL-フェニルアラニン化合物である旨の注意喚起について

1. 概要

アスパルテームについては、フェニルケトン尿症者に対する注意喚起として、L-フェニルアラニン化合物である旨又はこれを含む旨の表示を義務づけているところである（施行規則第21条一のカ）。ネオテームはアスパルテームの類似化合物であり、アスパルテームと同様の表示の必要性については、ネオテームが人の健康を損なうおそれがないとする上で必要な検討事項と考えられる。よって、当該事項を添加物部会において検討する。当該事項に関して申請者は別添1の通り整理している。

関連化合物の構造式

名 称	構 造 式	名 称	構 造 式
ネオテーム (NC-00723)		L-フェニルアラニン L-Phe	
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)	 ※食品中での主要分解物 生体内での主要代謝物	アスパルテーム (APM)	

2. 海外での「L-フェニルアラニン」に関する表示

申請者からの情報は以下の通り

	ネオテーム	アスパルテーム
米国	必要なし*	必要あり
EU	指定前（検討中）	必要あり
オーストラリア	必要なし	必要あり

* Federal Register / Vol. 67, No. 131 / Tuesday, July 9, 2002 / Rules and Regulations

3. ネオテームからのL-フェニルアラニン推定摂取量（食品健康影響評価書 P20 を参照）

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。

なお、ここで言う「国民栄養調査⁷⁴⁾をもとにした一日推定摂取量」は食品中の砂糖を全てネオテームに置き換えた場合を仮定して算出している。

4. ネオテームのL-フェニルアラニンへの分解

①生体内での代謝 p（食品健康影響評価書 P8「代謝」を参照）

ネオテームを経口摂取した場合、投与後 72 時間後の 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（以下「NC-00751」）の尿中排泄量は投与量の 23.81%に達し、投与後 96 時間後の NC-00751 の糞中排泄量は投与量の 52.5%に達していることから、ネオテームの主要代謝物は NC-00751 である。

②食品中での分解物（別添 2 を参照）

ネオテーム 200ppm の模擬飲料 (pH3.2、20°C、26 週間保存)において NC-00751 は 40.5ppm であり、L-フェニルアラニンは、1.0ppm であった。

③保存中の分解（別添 3 を参照）

ネオテームは長期保存試験、加速試験、過酷試験の結果、安定であることが確認されている。

5. 総括

ネオテームがすべて L-フェニルアラニンに変換されると想定した場合、ネオテームからの L-フェニルアラニンの摂取量はフェニルケトン尿症患者の摂取目安量の 0.7%以下に相当する。これは、表示が義務づけられていない米国などの海外の摂取量の推定と同程度である。

ヒトでの体内動態に関して、ネオテームの大部分は代謝物 NC-00751 として尿中又は糞中に排泄されること、食品中でのネオテームの安定性に関して、分解物として L-フェニルアラニンが検出されているものの、主要分解物は NC-00751 であることから、ネオテームがすべて L-フェニルアラニンに変換されて摂取される可能性は小さい

(参考)

◇フェニルケトン尿症・・・フェニルアラニン水酸化酵素活性の事実上の欠損と血漿フェニルアラニンの上昇を特徴とする先天代謝異常で、しばしば精神遅滞をもたらす。治療の目標は小児のフェニルアラニン摂取量を制限し、この必須アミノ酸の必要量を満たすがこれを超えないようにして、正常な成長と発達を可能にしつつフェニルアラニンおよびその異常最終代謝産物の蓄積を防止することにある。

◇アスパルテームの表示について

【日本】

食品衛生法施行規則

第二十一条 別表第三に定める食品又は添加物であつて販売の用に供するものの表示の基準は、次のとおりとする。

一 次に掲げる事項を容器包装(容器包装が小売のために包装されている場合は、当該包装。第五項から第八項まで、第十六項及び第十九項において同じ。)を開かないでも容易に見ることができるように当該容器包装又は包装の見やすい場所に記載すること。

カ アスパルテーム又はこれを含む製剤若しくは食品にあつては、L-フェニルアラニン化合物である旨又はこれを含む旨

【米国】

21CFR 172.804 Aspartame. d (2)

The label of any food containing the additive shall bear, either on the principal display panel or on the information panel, the following statement:

PHENYLKETONURICS: CONTAINS PHENYLALANINE

【EU】

Directive 96/83/EC of the European Parliament and of the Council of 19 December 1996 Article 5

2. The labelling of a table-top sweetener containing polyols and/or aspartame must bear the following warnings:
- aspartame: 'contains a source of phenylalanine' .

別添

申請者からの指定要請資料より

5.4.3 フェニルアラニン摂取量に関する考察

[添付資料 5-4-6]

ネオテームは化学構造上フェニルアラニンを有するが、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しない³⁻⁶⁾ことから、ネオテーム摂取によってフェニルアラニンの摂取量が増加するリスクは無視できると考えられる。実際には起こりえないが、ネオテームが全てフェニルアラニンに変換される(すなわち、分子量に基づきネオテームの約44%がフェニルアラニンに変換される)と仮定すると、米国における60 kg成人の90パーセントイルネオテーム推定一日摂取量(0.1mg/kg体重/日)から推定されるフェニルアラニンの暴露量は2.64 mg/日である。米国において健常人が食事から摂取するフェニルアラニンの一日摂取量は2.5~10 g/日であり、ネオテームの摂取量から推定されるフェニルアラニンへの曝露量は、健常人の日常の食事からの暴露量と比較すると極微量である。また、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は0.4~0.6 g/日である。20 kg児の90パーセントイルネオテーム摂取量は0.17 mg/kg体重/日であり、予想されるフェニルアラニン追加摂取量は1.50 mg/日となる。この増加量は、フェニルケトン尿症児のフェニルアラニン一日摂取量の0.4%以下である。この比較に基づき、米国FDAは、ネオテームについてL-フェニルアラニン化合物を含む旨の表示は必要ないと判断している。

日本におけるネオテームの成人における推定一日摂取量、3.84 mg/日(表5.4.1)、及び1~6歳児における推定一日摂取量3.54 mg/日(表5.4.2)から、上記と同様に実際には起こりえないが、ネオテームが全てフェニルアラニンに変換された場合を仮定しフェニルアラニンの推定摂取量を計算すると、成人においては1.68 mg/日(0.034 mg/kg体重/日)、1~6歳児においては1.55 mg/日(0.098 mg/kg体重/日)である。日本におけるフェニルケトン尿症患者のフェニルアラニン摂取量の目安は、1~3歳児で40~20 mg/kg体重/日、3歳以降で35~15 mg/kg体重/日であり⁵⁴⁻⁶⁾、ネオテームの推定一日摂取量より推定されたフェニルアラニンの摂取量は、本摂取目安量の0.7%以下に相当する。

このフェニルアラニンの推定摂取量は、食品中の砂糖をすべてネオテームに置き換え、なおかつ、ネオテームが全てフェニルアラニンに分解されるという実際には起こりえない状況を仮定している。したがって、ネオテーム由来のフェニルアラニン摂取量は、本推定値より極めて少なくなると考えられる。

以上より、ネオテームの使用に伴うフェニルアラニンの摂取量は、日常の食事に存在するフェニルアラニンの量と比較して大変少ないことから、ネオテームを甘味料として使用することに由来するフェニルアラニンの潜在的摂取量は、安全性上で何ら問題なく、L-フェニルアラニン化合物を含む旨の表示は必要ないと考えられる。

ネオテームの原料であり、既存甘味料であるアスパルテームには、現在、L-フェニルアラニン化合物を含む旨の表示が義務付けられている。1981年にアスパルテームが米国FDAにおい

て認可された際、アスパルテームに由来するフェニルアラニンの潜在的摂取量の判断基準に用いられたのは、アスパルテームの99パーセントイル摂取量、34 mg/kg 体重/日であった。このアスパルテームが全てフェニルアラニンに変換される（すなわち、分子量に基づきアスパルテームの約56%がフェニルアラニンに変換される）と仮定すると、99パーセントイルアスパルテーム推定一日摂取量から推定されるアスパルテーム由来のフェニルアラニンの一日摂取量は60 kg 成人において1,142 mg/日であり、20 kg 児においては380 mg/日となる。この増加量はフェニルケトン尿症児のフェニルアラニン一日摂取量の63～95%に相当することから、米国FDAはフェニルアラニン化合物である又はこれを含む旨の記載が必要であると判断した。

その後、米国FDAは、99パーセントイル摂取量は非常に偏った少数の消費者の摂取に基づき信頼性が低いとし、現在では90パーセントイル消費量を判断基準として用いている。1984年から1992年に実施されたアスパルテームの上市後調査に基づく90パーセントイル摂取量は1.6～3.0 mg/kg 体重/日であり、る1981年の判断に用いられた99パーセントイル摂取量の10分の1以下である。同様に、アスパルテームが全てフェニルアラニンに変換されると仮定すると、90パーセントイルアスパルテーム推定一日摂取量（成人3 mg/kg 体重/日、2～5歳児5 mg/kg 体重/日）から推定されるアスパルテーム由来のフェニルアラニンの一日摂取量は、60 kg 成人において101 mg/日であり、20 kg 児においては56 mg/日となる。この増加量は、フェニルケトン尿症児のフェニルアラニン一日摂取量の9～14%に相当する。

(別添 2)

食品中でのネオテームの分解物について

模擬飲料における、現実的な保存条件下 (pH3.2、20°C、8 週間保存) において生じた分解物は、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)、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-00764)、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-00777) 及び 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-00779) のみであった。ただし、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-00764)、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-00777) 及び 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-00779) は通常の使用条件下では検出限界以下である。

Report: NP96-001

TABLE IIIA
Concentrations of NC-00723 and Its Degradation Products⁹ Detected in pH 3.2 Mock Cola Beverage at 20 and 30 °C¹⁰ [ppm (µg/mL)]

20 °C												
Timepoint (weeks)	NC-00723	NC-00751	NC-00777 ¹¹	NC-00764	NC-00779 ¹¹	NC-00754	NC-00769	L-PM ¹²	L-Phe ¹²	RRT 0.36 ¹¹	RTT 0.38 ¹¹	RRT 0.50 ¹¹
0.0	196	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
1.0	194	2.1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
2.0	191	4.7	1.0	--	--	--	--	--	--	--	--	--
4.0	181	11.0	1.4	1.5	--	--	--	--	--	--	--	--
6.0	178	12.6	1.5	1.7	--	--	--	--	--	--	--	--
8.0	175	14.4	1.6	1.9	--	--	--	--	--	--	--	--
10.0	159	23.6	1.5	4.1	1.6	1.4	2.0	1.0	--	--	--	--
12.0	160	23.9	1.4	3.9	1.9	1.3	1.8	1.0	--	--	--	--
16.0	153	27.6	1.2	4.6	2.1	1.6	2.5	1.1	--	--	--	--
18.0	146	30.9	1.3	5.4	2.5	2.1	3.6	1.2	--	--	--	--
26.0	125	40.5	1.2	7.8	3.4	3.1	8.6	1.8	1.0	--	--	--

30 °C												
Timepoint (weeks)	NC-00723	NC-00751	NC-00777 ¹¹	NC-00764	NC-00779 ¹¹	NC-00754	NC-00769	L-PM ¹²	L-Phe ¹²	RRT 0.36 ¹¹	RTT 0.38 ¹¹	RRT 0.50 ¹¹
0.0	196	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
1.0	189	4.4	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
2.0	184	8.5	1.5	1.1	--	--	--	--	--	--	--	--
4.0	171	15.9	1.5	2.7	1.4	1.1	--	--	--	--	--	--
6.0	158	22.0	1.6	4.2	2.2	1.9	2.4	1.4	--	--	--	--
8.0	146	27.5	1.4	5.8	2.8	2.5	4.6	1.7	1.1	--	--	--
10.0	137	31.5	1.4	6.9	2.9	3.2	7.0	2.0	1.4	--	--	--
12.0	128	34.8	1.2	7.9	3.7	4.3	9.9	2.4	1.8	--	--	--
16.0	113	39.1	1.2	9.7	4.4	5.5	15.2	2.7	2.1	--	--	--
18.0	100	39.8	--	10.5	4.7	6.7	20.0	2.9	2.6	1.1	--	--
26.0	74.0	41.5	--	12.4	5.7	9.1	35.3	3.4	4.7	2.0	--	--

Twenty-Six Week Stability Study Of NC-00723 In Mock Beverages

Study Number NP96-001 より

(別添3)

保存中の分解について

長期保存試験（25℃／相対湿度60%、260 週間（5 年間））、加速試験（40℃／相対湿度75%、52 週間）、苛酷試験（光安定性試験、熱安定性試験）を行った。ネオテーム粉末は、加速試験（40℃／相対湿度75%）で26 週間保存後に観察された色調の変化を除き、温度、湿度及び光のいずれの条件でも、ほとんど変化は認められなかった。また、長期保存試験においても、260 週間を通してほとんど変化は認められず安定であった。以上の事から、ネオテーム粉末を密閉容器中で保存する場合、通常的环境下では長期安定である。

表 3.15 ネオテームの安定性試験成績一覧表（長期保存試験）

保存検体：ネオテーム、保存条件：25℃/60%RH、包装形態：無色ガラス瓶（密栓）

ロット番号 保存 期間（週間）	性状			含量（%）								
				ネオテーム			NC-00751 ^{#2}			物質総量		
	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8
0	FWP	CWP	FWP	100.3	100.3	100.3	<0.1	<0.1	<0.1	100.3	100.3	100.3
2	FWP	CWP	FWP	101.1	100.9	100.1	<0.1	<0.1	<0.1	101.1	100.9	100.1
4	FWP	CWP	FWP	101.4	100.7	99.9	<0.1	<0.1	<0.1	101.4	100.7	99.9
14	FWP	CWP	FWP	100.1	100.6	99.9	<0.1	<0.1	<0.1	100.0	100.6	99.9
26	FWP	CWP	FWP	100.6	99.9	100.1	0.1	<0.1	<0.1	100.6	100.0	100.1
39	FWP	CWP	FWP	101.0	100.8	100.8	0.1	<0.1	0.1	101.0	100.9	100.9
52	FWP	CWP	FWP	100.4	100.1	100.2	0.1	<0.1	0.2	100.4	100.2	100.4
78	FWP	CWP	FWP	99.9	100.9	99.7	0.2	<0.1	0.3	99.9	101.1	100.0
104	FWP	CWP	FWP	100.6	99.6	99.9	0.2	0.1	0.3	100.7	99.8	100.2
156	FWP	FWP ^{#1}	FWP	100.8	100.4	100.2	0.3	0.2	0.5	101.0	100.7	100.7
208	FWP	CWP ^{#1}	FWP	100.7	100.0	99.7	0.4	0.2	0.6	100.9	100.4	100.3
260	FWP	CWP	FWP	100.4	99.9	99.7	0.4	0.2	0.8	100.6	100.3	100.5

FWP：白色微粉末、CWP：塊のある白色粉末、^{#1}：目視観察が主観的であるため直前の測定と相違するが、変化なし。数値は平均値、^{#2}：NC-00751：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

表 3.16 ネオテームの安定性試験成績一覧表（長期保存試験—包装形態の影響）

保存検体：ネオテーム（ロット番号：96NK006-8）、保存条件：25℃/60%RH

保存期間（週間）	ガラス瓶（密栓）			ポリエチレン袋（密封）		
	性状	含量（%）		性状	含量（%）	
		ネオテーム	NC-00751 ^{#1}		ネオテーム	NC-00751 ^{#1}
0	FWP	100.3	<0.1	FWP	100.3	<0.1
2	FWP	101.1	<0.1	FWP	100.2	<0.1
4	FWP	101.4	<0.1	FWP	101.1	<0.1
14	FWP	100.0	<0.1	FWP	100.1	<0.1
26	FWP	100.6	<0.1	FWP	100.6	<0.1
39	FWP	101.0	<0.1	FWP	101.4	<0.1
52	FWP	100.4	<0.1	FWP	100.5	<0.1
78	FWP	99.9	<0.1	FWP	100.2	<0.1
104	FWP	100.6	0.1	FWP	100.8	0.1
156	FWP	100.8	0.2	FWP	100.8	0.2
208	FWP	100.7	0.2	FWP	100.4	0.2
260	FWP	100.4	0.2	FWP	100.4	0.2

FWP：白色微粉末、^{#1}：NC-00751：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

表 3.17 ネオテームの安定性試験成績一覧表（加速試験）

保存検体：ネオテーム、保存条件：40℃/75%RH、包装形態：無色ガラス瓶（密栓）

ロット番号 保存 期間（週間）	性状			含量（%）								
				ネオテーム			NC-00751 ^{#1}			物質総量		
	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8	96NK 006-8	96NK 007-8	96NK 008-8
0	FWP	CWP	FWP	100.3	100.3	100.3	<0.1	<0.1	<0.1	100.3	100.3	100.3
2	FWP	CWP	FWP	100.5	100.4	100.7	<0.1	<0.1	<0.1	100.5	100.4	100.7
4	FWP	CWP	FWP	101.0	100.7	100.6	<0.1	0.1	<0.1	101.0	100.7	100.6
14	FWP	CWP	FWP	100.0	99.8	99.4	0.2	0.4	0.4	100.3	100.2	99.8
26	FYP	CYP	FYP	100.0	99.1	99.2	0.3	0.9	0.9	100.3	100.0	100.1
39	FYP	CYP	FYP	99.8	99.0	98.2	0.7	1.5	1.9	100.5	100.5	100.1
52	FYP	CYP	FYP	99.0	97.5	96.2	1.2	2.4	3.5	100.2	99.9	99.7

FWP：白色微粉末、CWP：塊のある白色粉末、FYP：黄色微粉、CYP：塊のある黄色粉末、数値は平均値。

^{#1}：NC-00751：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

表 3.18 ネオテームの安定性試験成績一覧表（苛酷試験－光の影響）

保存検体：ネオテーム（ロット番号：96NK006-8）、保存条件：30℃、
包装形態：無色ガラスシャーレ（蓋有）

暴露期間（lux・h）	光安定性被験サンプル			非暴露対照サンプル（ホイル有り）		
	性状	含量（%）		性状	含量（%）	
		ネオテーム	NC-00751		ネオテーム	NC-00751 ^{#1}
0	FWP	100.2	<0.1	FWP	100.2	<0.1
1週（1,100万）	FWP	100.6	<0.1	FWP	100.4	<0.1
2週（2,200万）	FWP	100.1	<0.1	FWP	100.1	<0.1

FWP：白色微粉末

^{#1}：NC-00751：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