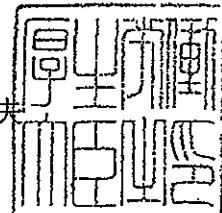


厚生労働省発食安第1120003号
平成18年11月20日

衆事・食品衛生審議会
会長 井村伸正 殿

厚生労働大臣 柳澤伯夫



諮詢書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求める。

記

ネオチームの食品添加物としての指定の可否について

平成 19 年 7 月 5 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 長尾 美奈子

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成 18 年 11 月 20 日厚生労働省発食安第 1120003 号をもって厚生労働大臣から諮問されたネオチームの食品添加物としての指定の可否について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ネオチームの食品添加物の指定に関する添加物部会 報告書

1. 品目名

ネオチーム

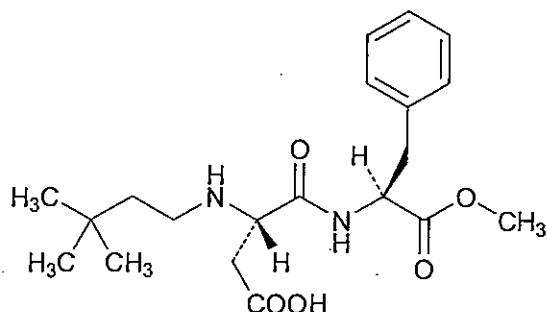
Neotame

Methyl N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate

CAS 番号 : 165450-17-9

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式



分子式 C₂₀H₃₀N₂O₅

分子量 378.46

3. 用途

甘味料

4. 概要及び諸外国での使用状況

ネオチームは、アスパルテームを N-アルキル化することにより得られたジペプチドメチルエステル誘導体の甘味料である。その甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の 7,000~13,000 倍、アスパルテームの約 30~60 倍である。

本品は、米国、オーストラリア等の 19 カ国以上で食品添加物として甘味及びフレーバー増強の目的で使用されている。欧州においては、認可に向け検討が進められているところである。FAO／WHO 合同食品添加物専

門家会議（JECFA）では、2003年6月に安全性評価が行われている。

5. 食品添加物としての有効性及び特性

(1) 甘味度

ネオチームの甘味度を砂糖等価甘味度で評価した¹⁾。ネオチームの各濃度(2、4、9、20、40 ppm)の水溶液を調製し、官能検査により甘味の強さを評価し、同等の甘味を与える砂糖水溶液濃度（砂糖等価甘味度：%SE）で表した。

その結果を、ネオチームの濃度に対する砂糖等価甘味曲線として図1に示した。この近似曲線から、砂糖8%と同じ甘さ(8%SE)を与えるネオチームの濃度は10.3 ppmであった。

また、ネオチームと砂糖の甘味度を比較した結果（表1）、ネオチームの甘味度は砂糖の約7,000～13,000倍であった。

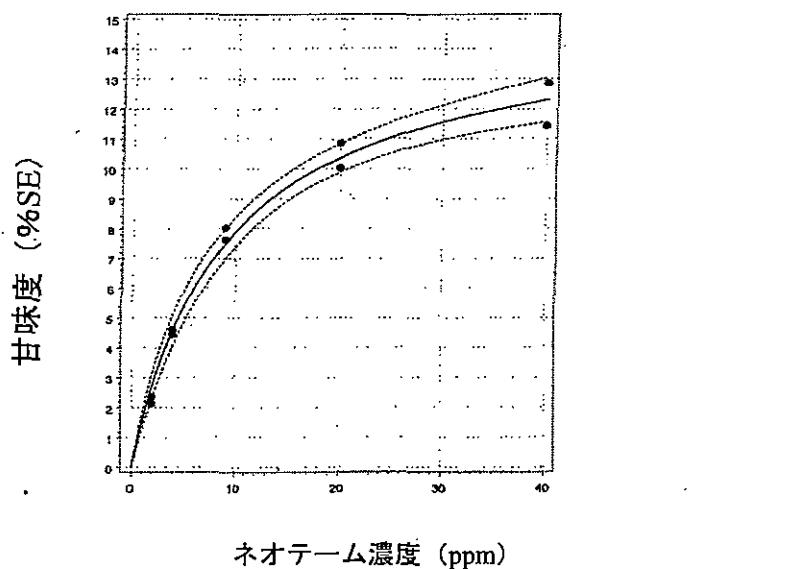


図1 ネオチームの砂糖等価甘味度曲線

●：実測値、—：近似曲線、---：95%信頼限界

近似曲線：

$$\text{甘味度 (%SE)} = \frac{R_{\max}}{1/K \times 1/C + 1} = \frac{15.1}{9.18 \times 1/C + 1}$$

R_{max}：最大甘味度 (%SE)、1/K：最大甘味の1/2を与える濃度 (ppm)、C：濃度 (ppm)

表1 ネオテームと砂糖の甘味度比較表

甘味度 (%SE)	甘味倍率 (砂糖／ネオテーム)
3	13181
4	12092
5	11002
6	9913
7	8824
8	7734
9	6645

(2) 安定性

ネオテームの安定性については、長期保存試験(25°C／相対湿度 60%、260週間)において、260週間を通して性状、含量等の測定項目でほとんど変化は認められなかった²⁾。

水溶液中のネオテームの安定性はpHと温度の影響を受ける。ネオテームはpH3から5.5の範囲で比較的安定だが、pH3以下、5.5以上、及び温度が高くなるほど加水分解を受けやすくなる^①。pH4.5におけるネオテームの半減期は、25°Cで約30週間、40°Cで約45日、80°Cで約40時間であった。また、pH7における半減期は、25°Cで約2週間、40°Cで約3日、80°Cで約4時間であった。

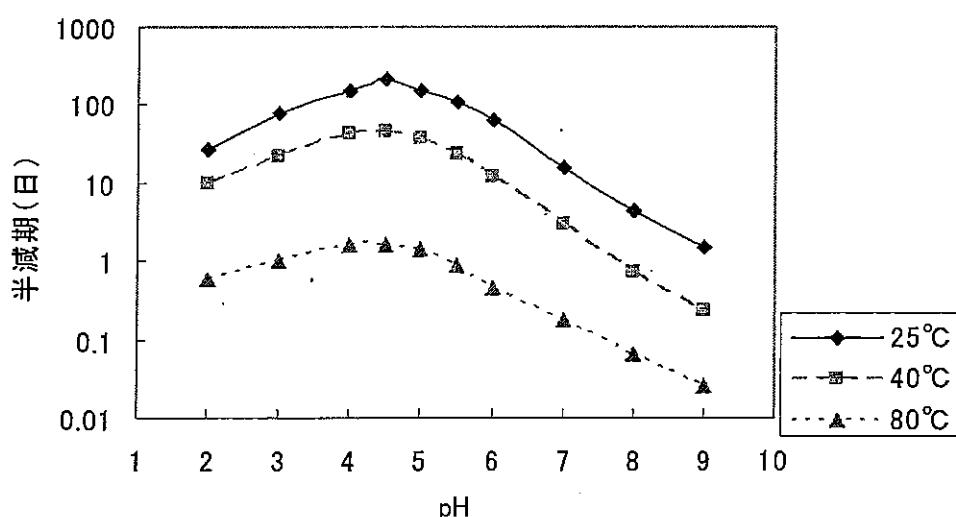


図1 ネオテームの安定性に及ぼすpHと温度の影響

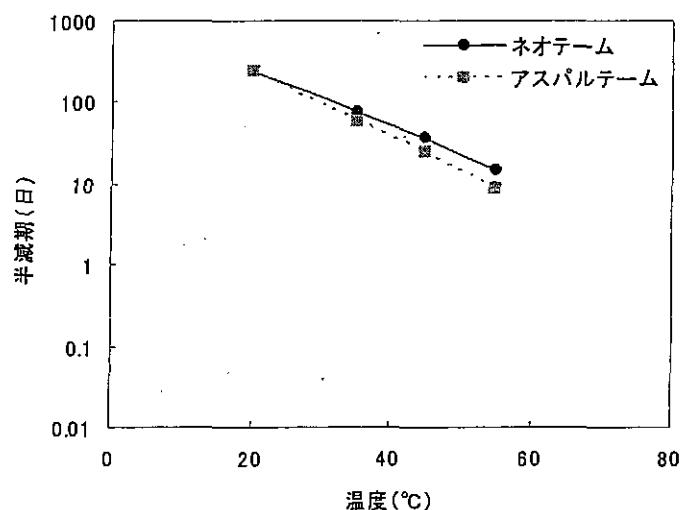
ネオテームの安定性に関するアスパルテームとの比較及び食品中の安定性に

に関する報告は以下に示すとおりであった。

1) 安定性に関するアスパルテームとの比較

pH3.2 及び pH 7 での、各温度におけるネオチームとアスパルチームの半減期の比較を以下に示す。以下の条件下では、ネオチームの半減期の方が長く、ネオチームはアスパルチームに比べ同等以上に安定であると言える。

(a) pH3.2



(b) pH7

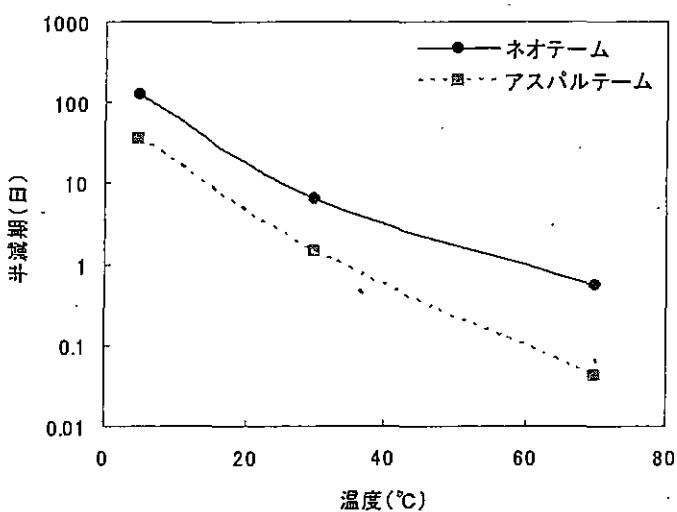


図4 ネオチームとアスパルチームの半減期の比較

①熱安定性

ミルク（1%脂肪、pH6.5）にネオチーム（25 ppm）、アスパルチーム（500 ppm）を各々添加し、均質化後、142°Cで8秒間のUHT¹処理を行った。UHT処理前後の甘味料の含有量を測定し、ミルクにおけるUHT処理がネオチームの安定性に及ぼす影響を検討した。その結果、UHT処理後のネオチームの残存率は91.0%、アスパルチームは69.0%であった³⁾。

同様に、ヨーグルト製造工程において、85°Cで40秒間のHTST²処理後のネオチーム（25 ppm）とアスパルチーム（525 ppm）の安定性を比較した。その結果、ネオチームの残存率は98.7%であり、アスパルチームの残存率は89.5%であった⁴⁾。

また、イエローケーキにおける焼成工程中の耐熱性について、ネオチーム（35 ppm）とアスパルチーム（約2,700 ppm）の安定性を比較したところ、ネオチームの残存率は85.1%であり、アスパルチームの残存率は59.3%であった⁵⁾。

②発酵耐性

ネオチームとアスパルチームについて、ヨーグルトの発酵工程（40°C、6時間）における安定性を比較したところ、発酵工程中のネオチームの残存率は87.9%であり、アスパルチームの残存率は56.0%であった⁴⁾。

③保存安定性

ヨーグルトを8週間冷蔵保存したとき、ネオチーム、アスパルチームとともに減少は見られず、安定性は良好であった³⁾。

イエローケーキを25°C、相対湿度60%で5日間保存したとき、ネオチームの残存率は94.6%であり、アスパルチームの残存率は83.9%であった⁵⁾。

¹ UHT：超高温殺菌法（乳等省令では、自動制御装置をつけた連続式超高温殺菌装置により摂氏一二〇度から一五〇度で一秒以上三秒以内で殺菌する方法）

² HTST：高温短時間殺菌法（乳等省令では、自動制御装置をつけた連続式高温短時間殺菌装置により摂氏七二度以上で一五秒以上殺菌する方法）

製造 ／保存	食品名	甘味料	pH	温度	相対 湿度	時間	初期濃度		処理後濃度		甘味度の 残存率 ^{※2} (%)
							ppm	%SE ^{※1}	ppm	%SE ^{※1}	
UHT 処理	ミルク ^⑤ (1%脂肪)	ネオチーム	6.5	142°C	-	8秒	25.0	11.0	22.8	10.8	97.4
		アスパルチーム	6.5	142°C	-	8秒	500.0	7.7	345.0	6.1	80.2
HTST 処理	ヨーグルト ^⑥ (乳)	ネオチーム	6.5	85°C	-	40秒	24.0	10.9	23.7	10.9	99.6
		アスパルチーム	6.5	85°C	-	40秒	519.0	7.8	464.5	7.3	94.0
焼成	イローケキ ^⑦	ネオチーム	-	177°C	-	30分	35.1	12.0	29.9	11.5	96.5
		アスパルチーム	-	177°C	-	30分	2624.7	13.8	1556.1	12.2	88.5
発酵	ヨーグルト ^⑧	ネオチーム	-	40°C	-	6時間	23.7	10.9	20.8	10.5	96.3
		アスパルチーム	-	40°C	-	6時間	464.5	7.3	260.3	5.1	69.2
保存	イローケキ ^⑨	ネオチーム	-	25°C	60%	5日間	29.9	11.5	28.3	11.4	98.7
		アスパルチーム	-	25°C	60%	5日間	1556.1	12.2	1306.0	11.6	94.9
保存	ヨーグルト ^⑩	ネオチーム	4.4	5°C	-	8週間	20.8	10.5	20.8	10.5	100.0
		アスパルチーム	4.4	5°C	-	8週間	260.3	5.1	254.0	5.0	98.3

*1 ネオチーム及びアスパルチームの濃度 (Appm) より、下記の式 (砂糖等価甘味度曲線^②) を用いて計算

$$\text{ネオチームの砂糖等価甘味度 (%SE)} = \frac{15.1}{9.18 \times 1/A + 1}$$

$$\text{アスパルチームの砂糖等価甘味度 (%SE)} = \frac{17.1}{610 \times 1/A + 1}$$

$$*2 \text{甘味度の残存率 (\%)} = \text{処理後の甘味度 (%SE)} / \text{初期の甘味度 (%SE)} \times 100$$

以上の実際に食品に使用した結果からも、ネオチームは類似の甘味料であるアスパルチームと、同等以上に安定性を有していると言える。

2) 炭酸飲料中の安定性と甘味の経時変化

ネオチームを 17 ppm 添加したコーラタイプの炭酸飲料を調製し (約 pH3.2)、これを 25±2°Cで 26 週間保存し、保存期間中のネオチーム含量の変化を測定すると共に、官能検査により甘味の経時変化を評価した^⑪。

8 週間後の残存濃度は 12.2 ppm (初期量の 72%)、26 週間後の残存濃度は 5.9 ppm (同 35%) であった。また、甘味は 22 週間にわたって維持された (ネオチーム残存量は初期量の 41% であった)。

また、炭酸飲料 (200 ppm) を 20°C 8 週間保存して生じた分解物は、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) であった。

3) 紅茶飲料中の安定性と甘味の経時変化

ネオテームを 8 ppm 添加した紅茶飲料 (pH3.2) を調製し、これを 25±2°C にて 26 週間保存した。この時、保存期間中のネオテームの含量変化を測定し、甘味の変化を官能検査で評価した⁸⁾。

8 週間後の残存濃度は 6.14ppm (初期量の 77%)、26 週間後の残存濃度は 4.09ppm (同 52%) まで減少し、半減期は 31 週と推定された。また、26 週間保存後の甘さの鑑定では、検査員の 71%が甘味が弱いか甘味不足と判定した。甘味は約 25 週間まで維持された。

4) チューインガム中の安定性と甘味の経時変化

ネオテームを 250 ppm 添加したチューインガムを調製し、25±2°C、相対湿度 60±5% で 26 週間保存し、0、4、8、16、26 週目のチューインガム中のネオテーム含量を測定し、同時に甘味の変化を官能検査で評価した⁹⁾ (表 2)。

26 週間後のネオテームの残存率は初期量の 43% であり、チューインガム中のネオテームの半減期は 21.3 週と推定された。26 週間保存後の官能検査において、80% の検査員が十分な甘味があると判断した。

表 2 0~26 週間保存時のチューインガム中のネオテーム含量の経時変化

	0 週	4 週	8 週	16 週	26 週
ネオテーム (ppm)	242.7 ^{#1}	222.2 ^{#2}	192.0 ^{#2}	149.9 ^{#2}	103.5 ^{#2}
ネオテーム残存率 (%)	100	92	79	62	43
砂糖等価甘味度 (%SE)	14.5	14.5	14.4	14.2	13.9

#1：繰り返し 18 回の平均、#2：繰り返し 6 回の平均

以上のことから、ネオテームは食品中において、pH と温度の影響を受け、経時的に分解するものの、その甘味度は一定期間維持することが報告されている。

(3) その他

1) 味質特性

ネオテーム (10ppm) の味質特性を砂糖 (8%)、アスパルテーム (560ppm)、アセスルファムカリウム (900ppm)、calcium saccharin* (375ppm) の味質特性と比較した。甘味料水溶液の味質特性を官能評価により評価したところ、図 2 に示したように、ネオテームは、アセスルファムカリウムや calcium saccharin

* calcium saccharin (サッカリンカルシウム)：現在国内で未指定、国際汎用添加物として平成 18 年 5 月 22 日付食品安全委員会に諮問

と比べ、苦味及び苦味の後味が少なく¹⁰⁾、また、アスパルテーム、アセスルファムカリウムや calcium saccharin より甘味の発現が遅く、アスパルテームと同様に甘味の後味が長く残るという味質特性を示した¹¹⁾。

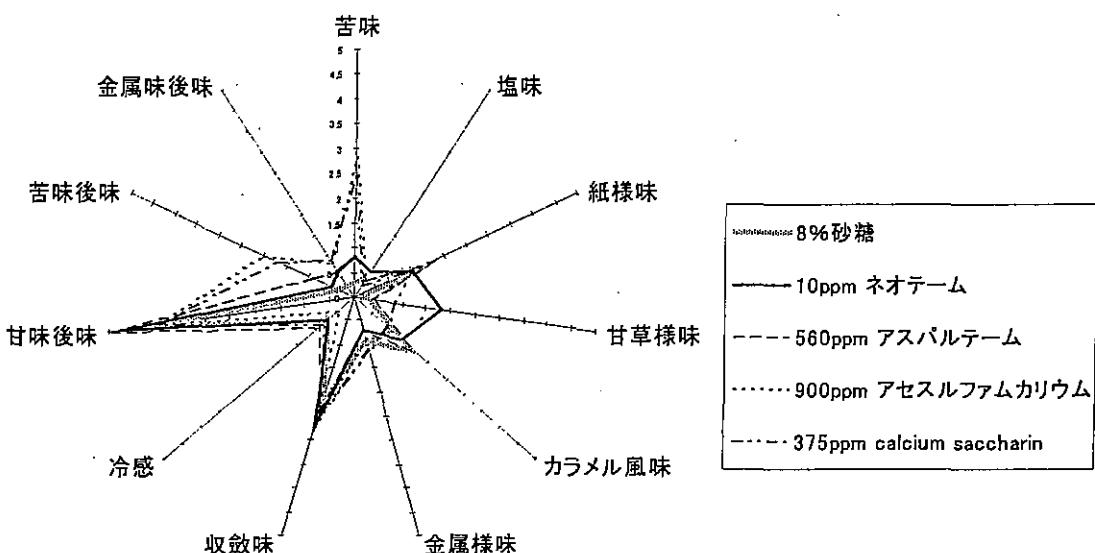


図2 味質特性の比較

2) フレーバー増強効果

トロピカルフルーツパンチ飲料を用いたネオテームの甘味の閾値以下量(0.1~4.1ppm)でフレーバーの強さを比較した試験において、ネオテームを1ppm以上添加した場合、ネオテームを添加しなかった対照と比較してフレーバーが強いと評価された¹²⁾。

6. 食品安全委員会における評価結果について

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年1月31日厚生労働省発食安第0131001号により食品安全委員会にて意見を求めたネオテームに係る食品健康影響評価については、平成17年7月22日、8月30日、平成18年1月19日及び5月31日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成18年10月19日付けで通知されている。

ネオテームの NOAEL は、ラットを用いた二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、その詳細は下記の通りである。

ネオチ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オスファターゼ (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つたが、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つ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 設定にあたつては本試験の 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つた。ただし、ラットを用いた二世代繁殖試験でみられた授乳初期の F_1 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、ネオチームの NOAEL は、ラットを用いた二世代繁殖試験における F_1 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、生体にとつ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

7. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると以下の通りである。

ネオチームは、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）をもとに、食品中の砂糖をすべてネオチームに置き換えた場合を仮定し、食品摂取量とネオチームの添加量から算出すると、ネオチームの推定摂取量は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、ネオチ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。

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をもとに、アスパルチームをすべてネオチームで置き換えた場合を仮定し、摂取量をアスパルチームに対するネオチームの甘味度比40倍で除すると、ネオチ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、英国及び米国のアスパルチームの平均及び90パーセンタイル摂取量をもとに、甘味度比を31として算出すると、ネオチームの平均及び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、ネオチームは、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チ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. ネオチームの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

アスパルチームについては、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条一の力）。ネオチームはアスパルチームの類似化合物であり、アスパルチームと同様の表示の必要性については、ネオチ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した。ネオチームがすべてL-フェニルアラニンに変換されると想定した場合、ネオチームからの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。また、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。

以上のことから、ネオテームについては、L-フェニルアラニンに関する注意喚起を行う必要はないとされた。

9. 新規指定について

ネオテームを食品衛生法第10条に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次の通り成分規格（案）を定めることが適当である。

また、食品安全委員会による評価結果及び摂取量の推計から、ADI よりもその摂取量が十分に低いため、使用基準は設定しないこととすることが適当である。

ただし、その添加は食品中で目的とする効果を得る上で必要とされる量を超えないものとすることが前提であり、その旨を関係業界等に周知すること。

なお、フランス等では特段の使用基準を設定されておらず、米国においては GMP のもとで使用することとされている。

(使用基準案)

設定しない

(成分規格案)

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。(設定根拠は別紙2、JECFA 規格等との対比表は別紙3のとおり。)

[引用文献]

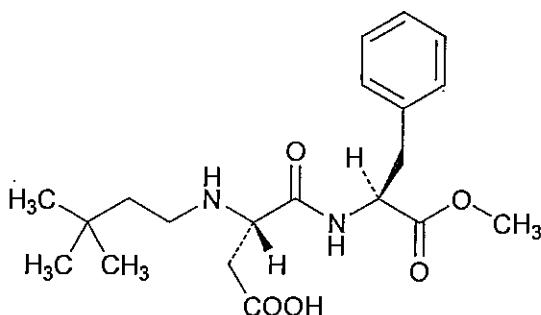
- 1) Ziegler J, Study of sweetness potency of NC-00723 compared to aspartame in water and flavor profile of NC-00723. (1997) Study number (NP 97-019). Unpublished report from Duke University, Durham, NC, U.S.A.
- 2) Roefer W. Five-year stability of bulk chemical NC-00723.(2002) Study Number(NP 96-015). Unpublished Report from The NutraSweet Kelco Company.
- 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) Brahmibhatt 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) Brahmibhatt 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.
- 6) Nofre C. and Tinti J-M. Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chemistry* (2000) 69:245-257
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Woytek B. Amended sensory evaluation report for sensory study #3325(01) sweetened water solutions: neotame versus competitive sweeteners. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 11) Pajor L. Sensory evaluation report - temporal profile results of neotame, sucrose, aspartame, saccharin and acesulfame-K in water - SS#3136. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.
- 12) Hatchwell LC. Evaluation of NC-00723 as a flavor enhancer. (1998) Study number (NP 97-037). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A.

成分規格案

ネオテーム

Neotame

 $C_{20}H_{30}N_2O_5$

分子量 378.46

Methyl N-(3,3-dimethylbutyl)-L-α-aspartyl-L-phenylalaninate

[165450-17-9]

含 量 本品を無水物換算したものは、ネオテーム ($C_{20}H_{30}N_2O_5$) 97.0~102.0%を含む。

性 状 本品は、白～灰白色の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ \sim -43.4^\circ$ (0.25 g, 水, 50 ml, 無水物換算)

(2) 液性 pH 5.0~7.0 (1.0g, 水 200ml)

(3) 鉛 Pb として 1 μg/g 以下

本品 10.0g を量り、白金製又は石英製のるつぼに入れ、硫酸少量を加えて潤し、徐々に加熱してできるだけ低温でほとんど灰化した後、放冷し、更に硫酸 5 ml を加え、徐々に加熱して 450~550°C で灰化するまで強熱する。残留物に少量の硝酸 (1→150) を加えて溶かし、更に硝酸 (1→150) を加えて 10ml とし、検液とする。鉛試験法第1法により試験を行う。

(4) ヒ素 As₂O₃ として 4 μg/g 以下 (0.50g, 第1法, 装置B)

(5) 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 1.5%以下

定量法のA液を検液とする。別に 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 (あらかじめ本品と同様の方法で水分を測定しておく) 約 0.03g を精密に量り、定量法中の移動相と同一組成の液に溶かして正確に 50ml とする。この液 10ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 100ml とし、標準原液とする。標準原液 2, 10, 25, 50ml を正確に量り、それぞれに移動相と同一組成の液を加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液、標準液及び標準原液をそれぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。標準液及び標準原液の N-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル-L-フェニルアラニンのピーク面積を測定し、検量線を作成する。次に、検液の N-(3,3-ジメチルブチル)-L-

α -アスパルチル-L-フェニルアラニンのピーク面積を測定し、検量線から検液中の *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの量 *W* (mg/ml) を求め、次式により *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの含量を求める。

N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの含量

$$= \frac{W \text{ (mg/ml)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times 5 \quad (\%)$$

操作条件 定量法の操作条件を準用する。ただし、流量は、*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの保持時間が約4分になるように調整する。

(6) その他の不純物 2.0%以下

定量法のA液及び標準液を検液及び標準液とし、それぞれ25 μ lずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液のネオチーム、*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン及び溶媒以外のピークの合計面積 *A_{sum}* 及び標準液のネオチームのピーク面積 *A_s* を測定し、次式によりその他の不純物の量を求める。ただし、面積測定範囲は、ネオチームの保持時間の1.5倍までとする。

その他の不純物の量

$$= \frac{\text{無水物換算したネオチーム標準品の採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_{\text{sum}}}{A_s} \times 100 \quad (\%)$$

操作条件

定量法の操作条件を準用する。

水 分 5.0%以下 (0.25 g, 直接滴定)

強熱残分 0.2%以下 (1 g, 800°C, 1時間)

定量法 本品約0.1 gを精密に量り、移動相と同一組成の液に溶かして正確に50 mlとし、A液とする。A液25 mlを正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に50 mlとし、検液とする。別に定量用ネオチーム（あらかじめ本品と同様の方法で水分を測定しておく）約0.05 gを精密に量り、移動相と同一組成の液に溶かして正確に50 mlとし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ25 μ lずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のネオチームのピーク面積 *A_T* 及び *A_s* を測定し、次式により含量を求める。

ネオチーム ($C_{20}H_{30}N_2O_5$) の含量

$$= \frac{\text{無水物換算した定量用ネオチームの採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_s} \times 200 \quad (\%)$$

操作条件

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長 210nm)
カラム充てん剤	5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル
カラム管	内径 4.6 mm, 長さ 10 cm のステンレス管
カラム温度	45°C付近の一定温度
移動相	1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 3.0 g を水 740 ml に溶かし、トリエチルアミン 3.8 ml を加え、リン酸で pH を 3.5 に調整した後、更に水を加えて 750 ml とする。この液にアセトニトリル 250 ml を加え、リン酸で pH を 3.7 に調整する。
流量	ネオチームの保持時間が約 12 分になるように調整する。

試薬・試液

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

N-[*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル]-L-フェニルアラニンを見よ。

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 C₁₉H₂₈N₂O₅ 主としてネオチームをアルカリ条件下で加水分解して得られる。本品は白～灰白色の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき, 3,290 cm⁻¹, 3,150 cm⁻¹, 2,960 cm⁻¹, 1,690 cm⁻¹, 1,560 cm⁻¹, 750 cm⁻¹ 及び 700 cm⁻¹ のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

純度試験 類縁物質 本品約 0.1 g を「ネオチーム」の定量法中の移動相と同一組成の液 100 ml に溶かし、検液とする。この液 1ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 100 ml とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行い、ピーク面積を測定するとき、検液中の主ピーク以外のピーク面積の合計は、比較液の主ピーク面積より大きくない。ただし、面積測定範囲は、溶媒ピークの後ろから主ピークの保持時間の 5 倍までとする。

操作条件 「ネオチーム」の定量法の操作条件を準用する。ただし、流量は、*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L-α-アスパルチル-L-フェニルアラニンの保持時間が約 4 分になるように調整する。

強熱残分 0.2%以下

トリエチルアミン $(C_2H_5)_3N$ 無色透明の液で、強いアミン臭がある。メタノール、エタノール
(95) 又はジエチルエーテルと混和する。
比重 d_{4}^{25} : 0.722~0.730
沸点 89~90°C

1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム $C_7H_{15}NaO_3S$ 本品は、白色の結晶又は結晶性の粉末である。
含量 98.0%以上

純度試験 溶状 本品 1.0 g を水 10 ml に溶かすとき、液は無色透明である。

乾燥減量 3.0%以下 (1 g, 105°C, 3 時間)

定量法 乾燥した本品約 0.4 g を精密に量り、水 50 ml に溶かし、カラムクロマトグラフィー用強酸性イオン交換樹脂 (425~600 μm , H 型) 10 ml を内径 9 mm, 高さ 160 mm のクロマトグラフ管に充てんしたクロマトグラフ柱に入れ、1 分間約 4 ml の速度で流す。次にクロマトグラフ柱を水 150 ml を用いて 1 分間約 4 ml の速度で洗う。洗液を先の流出液に合わせ、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液で滴定する (指示薬 プロモチモールブルー試液 10 滴)。終点は、液の色が黄色から青色に変わるとする。

$$0.1 \text{ mol/L} \text{ 水酸化ナトリウム液 } 1 \text{ ml} = 20.23 \text{ mg } C_7H_{15}NaO_3S$$

ネオチーム、定量用 $C_{20}H_{30}N_2O_5$ 主としてアスパルチームと 3,3-ジメチルブチルアルデヒドとの一段階反応で得られる。本品は白~灰白色の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 $3,320 \text{ cm}^{-1}$, $2,960 \text{ cm}^{-1}$, $1,730 \text{ cm}^{-1}$, $1,690 \text{ cm}^{-1}$, $1,590 \text{ cm}^{-1}$, $1,210 \text{ cm}^{-1}$, 760 cm^{-1} 及び 700 cm^{-1} のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

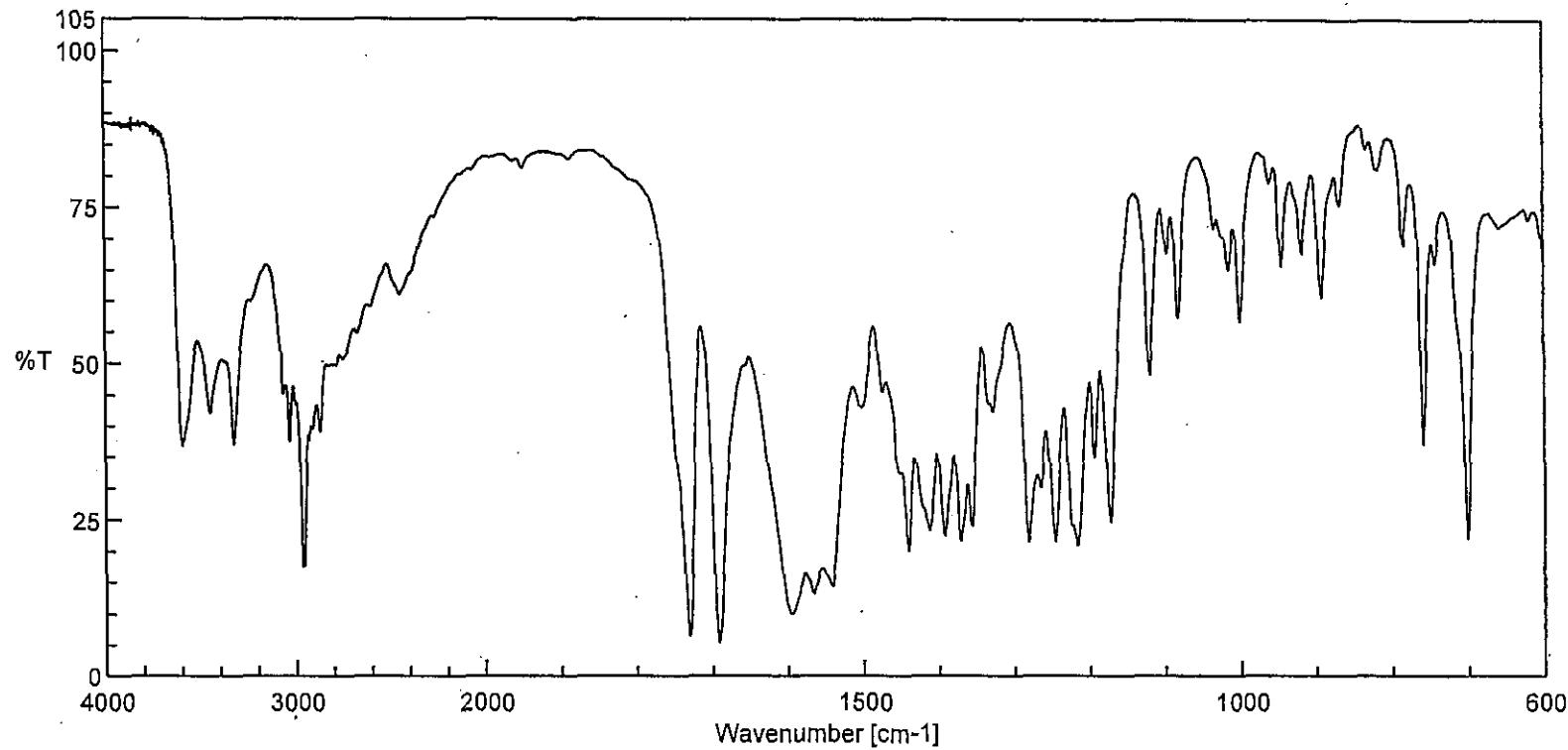
純度試験 類縁物質 本品約 0.1g を「ネオチーム」の定量法中の移動相と同一組成の液移動相 100 ml に溶かし、検液とする。この液 1ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 100 ml とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行い、ピーク面積を測定するとき、検液の主ピーク以外のピークの合計面積は、比較液の主ピーク面積より大きくない。ただし、面積測定範囲は、溶媒ピークの後ろから主ピークの保持時間の 1.5 倍までとする。

操作条件 「ネオチーム」の定量法の操作条件を準用する。

定量用ネオチーム

ネオチーム、定量用を見よ。

ネオテーム



ネオチーム規格設定の根拠

含 量

JECFA は 97.0～102.0% (無水物換算) を規格値としている。一方、FCC は 97.0～102.0% (乾燥物換算) を規格値としている。しかし、FCC には乾燥減量に係る規格はなく、水分に係る規格が設定されていることから、無水物換算を意味するものと考えられる。そこで、本規格案では「無水物換算したものは、ネオチーム ($C_{20}H_{30}N_2O_5$) 97.0～102.0%を含む」を採用した。

性 状

FCC は「白色～灰白色の粉末」及び溶解性(水にやや溶けにくく、アルコールに溶けやすい)並びに液性(0.5%溶液、pH5.0～7.0)を規定している。一方、JECFA は「白色～灰白色の粉末」を規格とし、溶解性を確認試験に、液性を純度試験に規定している。本規格案では、IR による確認試験を規定しており、「溶解性」による確認試験の必要性は低いことから採用しない。また、液性を純度試験に規定することとし、性状は、「本品は白～灰白色の粉末」とした。

確認試験

JECFA 及び FCC ではいずれも IR (臭化カリウム錠剤法) を規定していることから、本規格案でも IR (臭化カリウム錠剤法) を採用した。

純度試験

- (1) 比旋光度 JECFA の規格は「 $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ \sim -43.3^\circ$ (無水物換算)」であり、FCC の規格では「 $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ \sim -43.4^\circ$ (乾燥物換算)」である。本規格案では FCC の規格値を採用した。ただし、水分補正については含量の項と同様の理由から、「 $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ \sim -43.4^\circ$ (無水物換算)」とした。
- (2) 液性 FCC では性状に規定されているが、JECFA では純度試験に規定されている。本規格案では JECFA に倣い「pH 5.0～7.0 (1.0g、水 200ml)」を採用した。
- (3) 鉛 JECFA 及び FCC では規格値を Pb として 1 mg/kg 以下としていることから、本規格案では「Pb として 1.0 µg/g 以下」とした。
- (4) ヒ素 ヒ素の混入する可能性がほとんどないことから、JECFA 及び FCC の規格においてヒ素の規格は設定されていない。しかし、本規格案では他の甘味料の規格に準じ「 As_2O_3 として 4.0 µg/g 以下」を採用した。
- (5) 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 JECFA 及び FCC での規格値は 1.5%以下である。本規格でも「1.5%以下」とした。
- (6) その他の関連物質 JECFA 及び FCC での規格値は 2.0%以下である。本規格でも「2.0%以下」とした。

水 分

JECFA 及び FCC での規格値は 5.0%以下である。本規格でも規格値を「5.0%以下」とした。

強熱残分

JECFA 及び FCC での規格値は 0.2%以下である。本規格でも「0.2%以下」とすることが妥当として採用した。

定量法

JECFA 及び FCC では液体クロマトグラフィーにより含量測定を行っている。液体クロマトグラフィーは精度が高く、広く普及しており、実務的にも測定機器を含めた測定環境に問題がないことから採用した。ただし、移動相の調製法については JECFA の調製法を採用した。

本規格では採用しなかった試験方法及び項目

融解範囲

液体クロマトグラフィーが広く普及しており、実務的にも測定機器を含めた測定環境に問題が無いことから、本規格案においては、本品の定量法及び不純物の定量法として液体クロマトグラフィーを採用した。不純物の数値化が難しい融解範囲の重要性は低いことから採用しないこととした。

ネオテームの規格案及び国際規格との比較

規格項目		本規格案	JECFA	FCC
含量		97.0~102.0% (無水物換算)	97.0~102.0% (無水物換算)	97.0~102.0% (乾燥物換算)
性状	外観	白～灰白色の粉末	白色～灰白色の粉末	白色～灰白色の粉末
	溶解性	設定せず	—	水にやや溶けにくく、 アルコール及び酢酸エチルに溶けやすい
	液性	(純度試験に設定)	—	pH5.0~7.0 (0.5%水溶液)
確認試験	赤外吸収スペクトル	臭化カリウム錠剤法 参照スペクトルと比較	臭化カリウム錠剤法 参照スペクトルと比較	臭化カリウム錠剤法 参照スペクトルと比較
	溶解性	設定せず	水にやや溶けにくく、 アルコールに溶けやすい	—
純度試験	比旋光度	-40.0° ~ -43.4° (0.25g, 水, 50ml, 無水物換算)	-40.0° ~ -43.3° (0.5%水溶液, 無水物換算)	-40.0° ~ -43.4° (250mg, 水, 50ml, 乾燥物換算)
	液性	pH5.0~7.0 (1.0g, 水 200ml)	pH5.0~7.0 (0.5%水溶液)	—
	鉛	1 μg/g 以下	1 mg/kg 以下	1 mg/kg 以下
	ヒ素	As ₂ O ₃ として 4 μg/g 以下	—	—
	ジメルブチルアスパルチルフェニルアラニン	1.5%以下	1.5%以下	1.5%以下
	その他の関連物質	2.0%以下	2.0%以下	2.0%以下
	融解範囲	設定せず	81~84°C	—
水分		5.0%以下 (0.25g, 直接滴定)	5.0%以下 (0.025g, 電量滴定法)	5.0%以下 (0.025g, 電量滴定法)
強熱残分		0.2%以下	0.2%以下	0.2%以下

答申(案)

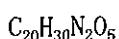
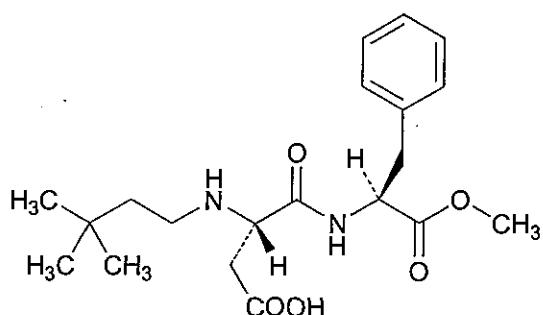
ネオテームについては、食品添加物として人の健康を損なうおそれはないことから、指定することは、差し支えない。

なお、指定に当たっては、以下のとおり成分規格を設定することが適当である。

成分規格

ネオテーム

Neotame



分子量 378.46

Methyl N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl-L-phenylalaninate

[165450-17-9]

含 量 本品を無水物換算したものは、ネオテーム (C₂₀H₃₀N₂O₅) 97.0~102.0%を含む。

性 状 本品は、白~灰白色の粉末である。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ \sim -43.4^\circ$ (0.25 g, 水, 50 ml, 無水物換算)

(2) 液性 pH 5.0~7.0 (1.0g, 水 200ml)

(3) 鉛 Pb として 1 µg/g 以下

本品 10.0g を量り、白金製又は石英製のるつぼに入れ、硫酸少量を加えて潤し、徐々に加熱してできるだけ低温でほとんど灰化した後、放冷し、更に硫酸 5ml を加え、徐々に加熱して 450~550°C で灰化するまで強熱する。残留物に少量の硝酸 (1→150) を加えて溶かし、更に硝酸 (1→150) を加えて 10ml とし、検液とする。鉛試験法第 1 法により試験を行う。

- (4) ヒ素 As_2O_3 として 4 $\mu\text{g/g}$ 以下 (0.50g, 第1法, 装置B)
- (5) *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 1.5%以下
 定量法のA液を検液とする。別に *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（あらかじめ本品と同様の方法で水分を測定しておく）約 0.03g を精密に量り、定量法中の移動相と同一組成の液に溶かして正確に 50ml とする。この液 10ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 100ml とし、標準原液とする。
 標準原液 2, 10, 25, 50ml を正確に量り、それぞれに移動相と同一組成の液を加えて正確に 100ml とし、標準液とする。検液、標準液及び標準原液をそれぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。標準液及び標準原液の *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンのピーク面積を測定し、検量線を作成する。次に、検液の *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンのピーク面積を測定し、検量線から検液中の *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの量 W (mg/ml) を求め、次式により *N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの含量を求める。

N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの含量

$$= \frac{W (\text{mg/ml})}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times 5 \quad (\%)$$

操作条件 定量法の操作条件を準用する。ただし、流量は、*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンの保持時間が約 4 分になるように調整する。

(6) その他の不純物 2.0%以下

定量法のA液及び標準液を検液及び標準液とし、それぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液のネオチーム、*N*-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニン及び溶媒以外のピークの合計面積 A_{sum} 及び標準液のネオチームのピーク面積 A_s を測定し、次式によりその他の不純物の量を求める。ただし、面積測定範囲は、ネオチームの保持時間の 1.5 倍までとする。

その他の不純物の量

$$= \frac{\text{無水物換算したネオチーム標準品の採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_{sum}}{A_s} \times 100 \quad (\%)$$

操作条件

定量法の操作条件を準用する。

水 分 5.0%以下 (0.25 g, 直接滴定)

強熱残分 0.2%以下 (1 g, 800°C, 1 時間)

定量法 本品約 0.1 g を精密に量り、移動相と同一組成の液に溶かして正確に 50 ml とし、A 液とする。A 液 25 ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 50 ml とし、検液とする。別に定量用ネオテーム（あらかじめ本品と同様の方法で水分を測定しておく）約 0.05g を精密に量り、移動相と同一組成の液に溶かして正確に 50 ml とし、標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ 25 μ l ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のネオテームのピーク面積 A_T 及び A_S を測定し、次式により含量を求める。

ネオテーム ($C_{20}H_{30}N_2O_5$) の含量

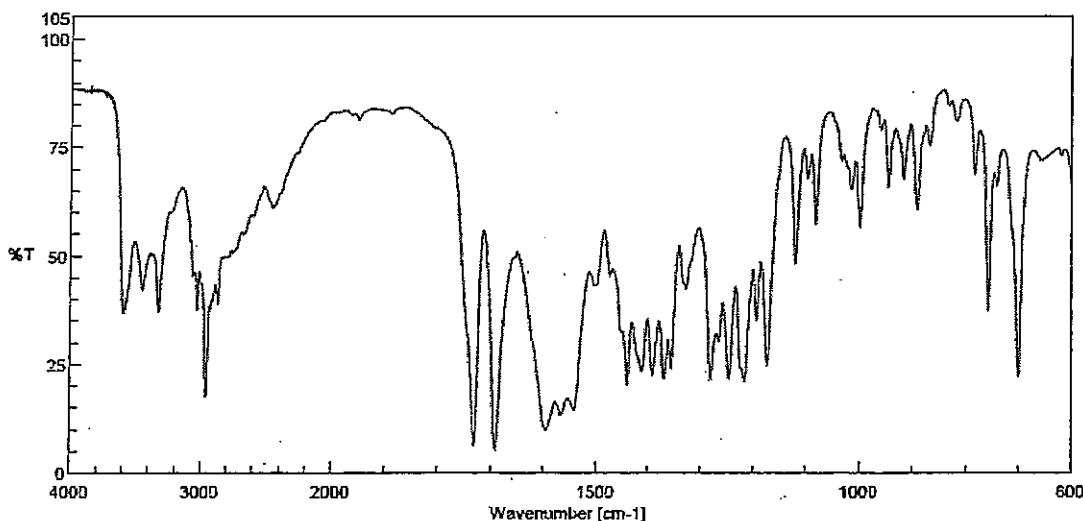
$$= \frac{\text{無水物換算した定量用ネオテームの採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 200 \quad (\%)$$

操作条件

検出器	紫外吸光光度計（測定波長 210nm）
カラム充てん剤	5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル
カラム管	内径 4.6 mm, 長さ 10 cm のステンレス管
カラム温度	45°C 付近の一定温度
移動相	1-ヘプタンスルホン酸ナトリウム 3.0 g を水 740 ml に溶かし、トリエチルアミン 3.8 ml を加え、リン酸で pH を 3.5 に調整した後、更に水を加えて 750 ml とする。この液にアセトニトリル 250 ml を加え、リン酸で pH を 3.7 に調整する。
流量	ネオテームの保持時間が約 12 分になるように調整する。

参考赤外吸収スペクトル

ネオテーム



(参考)

これまでの経緯

平成17年1月31日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について依頼
平成17年2月3日	第80回食品安全委員会（依頼事項説明）
平成17年7月22日	第23回食品安全委員会添加物専門調査会
平成17年8月30日	第24回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年1月19日	第28回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年5月31日	第32回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年9月7日	第158回食品安全委員会（報告）
～平成18年10月6日	食品安全委員会における国民からの意見聴取
平成18年10月13日	第37回食品安全委員会添加物専門調査会
平成18年10月19日	第164回食品安全委員会（報告）
平成18年11月20日	食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成18年12月8日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成19年3月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成19年7月4日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成18年12月8日開催)

[委員]

石田 裕美	女子栄養大学教授
小沢 理恵子	日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
工藤 一郎	昭和大学薬学部教授
佐藤 恒子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○ 長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
中澤 裕之	星薬科大学薬品分析化学教室教授
西島 基弘	実践女子大学生活科学部食品衛生学研究室教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

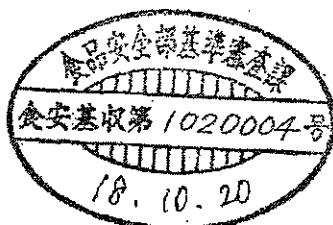
(○：部会長)

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会(平成19年3月20日、7月4日開催)

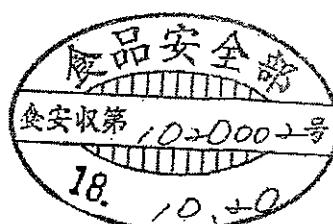
[委員]

石田 裕美	女子栄養大学教授
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	東京都健康安全研究センター
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恵子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○ 長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○ : 部会長)



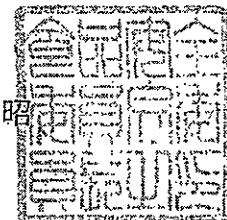
厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿



府食第826号
平成18年10月19日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年1月31日付け厚生労働省発食安第0131001号をもって貴省から当委員会に対して意見を求められたネオチームに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別添のとおりです。

記

ネオチームのADIを1.0 mg/kg 体重/日と設定する。

添加物評価書

ネオチーム

2006年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿	1
○ ネオテームを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 背景等	2
3. 添加物指定の概要	2
4. 名称等	2
5. 安全性	3
(1) 体内動態	3
①非臨床データ	3
②臨床データ	7
(2) 毒性	9
①反復投与毒性試験	9
②繁殖試験	11
③催奇形性試験	12
④発がん性試験	13
⑤抗原性試験	13
⑥遺伝毒性試験	13
⑦一般薬理試験	14
⑧ラット嗜好性試験	15
⑨ネオテーム分解物の安全性試験	15
⑩ヒトにおける知見	16
⑪アスパルテームに関する評価	17
6. 国際機関等における評価	18
(1) オーストラリア／ニュージーランド（ANZFA）における評価（2001）	18
(2) 米国食品医薬品局（FDA）における評価（2002）	18
(3) フランス食品衛生安全局（AFSSA）における評価（2004）	18
(4) JECFAにおける評価（2003）	19
7. 一日摂取量の推計等	19
8. フェニルアラニン摂取量に関する考察	20
9. 評価結果	20
・ 表 ネオテーム関連化合物一覧	22
・ 図1 ネオテームの推定代謝経路	24
・ 図2 ネオテームの分解経路（苛酷条件下）	25
・ 引用文献	25
・ ネオテーム及び関連化合物の安全性試験結果	34

〈審議の経緯〉

平成17年1月31日	厚生労働大臣から添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年2月3日	第80回食品安全委員会(要請事項説明)
平成17年7月22日	第23回添加物専門調査会
平成17年8月30日	第24回添加物専門調査会
平成18年1月19日	第28回添加物専門調査会
平成18年5月31日	第32回添加物専門調査会
平成18年9月7日	第158回食品安全委員会(報告)
平成18年9月7日から10月6日	国民からの意見聴取
平成18年10月13日	第37回添加物専門調査会
平成18年10月18日	添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成18年10月19日	第164回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員〉

平成18年6月30日まで

委員長 寺田 雅昭
委員長代理 寺尾 允男
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦

本間 清一
見上 彪

平成18年7月1日から

委員長 寺田 雅昭
委員長代理 見上 彪
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正

畠江 敬子
本間 清一

〈食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〉

平成15年9月25日から平成17年9月30日まで

座長 福島 昭治
座長代理 山添 康
井上 和秀
今井田 克己
江馬 真
大野 泰雄

西川 秋佳
林 真
三森 国敏
吉池 信男

平成17年10月1日から

座長 福島 昭治
座長代理 山添 康
石塚 真由美
井上 和秀
今井田 克己
江馬 真
大野 泰雄
久保田 紀久枝

中島 恵美
西川 秋佳
林 真
三森 国敏
吉池 信男

ネオテームを添加物として定めることに係る 食品健康影響評価に関する審議結果

1. はじめに

ネオテームは、高甘味度甘味料として開発され、既存の甘味料のアスパルテームをN-アルキル化して得られるもので、その甘味度は、使用する食品の種類や配合組成によって異なるが、砂糖の7,000~13,000倍、アスパルテームの約30~60倍である^{1),2)}。既存のものに比べ安定性に優れているとされており^{3),4),5),6)}、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている⁷⁾。

米国では、2002年に甘味料及びフレーバー増強剤として一般食品分野への使用が許可されている⁸⁾。2004年6月現在、オーストラリア及びニュージーランドを始め19ヶ国で使用が許可され、飲料を中心とした食品に甘味料及びフレーバー増強剤として使用されている。

2. 背景等

今般、ネオテームの添加物指定等について、事業者から厚生労働省に指定要請がなされたことから、厚生労働省が指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、ネオテームに係る食品健康影響評価が依頼されたものである（平成17年1月31日、関係書類を接受）。

3. 添加物指定の概要

甘味料及び香料として使用されるネオテームについて、使用基準及び成分規格を検討した上で、新たに添加物として指定しようとするものである。

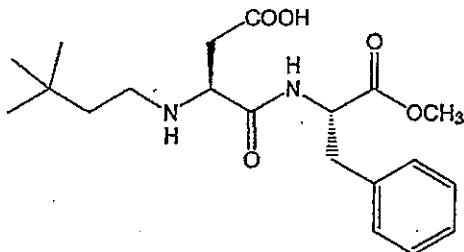
4. 名称等

名 称：ネオテーム

英 名：Neotame

化学名：N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester

構造式：



化学式： $C_{20}H_{30}N_2O_5$

分子量：378.46

CAS 番号 : 165450-17-9

性状等 : 白色～灰白色の粉末で、においはなく、強い甘味があり、アルコール類には溶けやすく、水にやや溶けにくい。0.5%水溶液は弱酸性 (pH 5.8) を示す。

5. 安全性

(1) 体内動態

① 非臨床データ

ア. 吸収

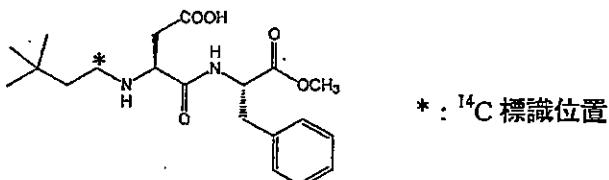
(ア) ラットにおける ^{14}C 標識ネオテーム単回投与試験

雌雄 SD ラットにネオテームを ^{14}C で標識したもの (^{14}C 標識ネオテーム^{*1}) を単回強制経口投与 (15 mg/kg 体重 (低用量) 又は 120 mg/kg 体重 (高用量)) 及び静脈内投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿中の総放射能及び濃度推移を検討した。その結果、血漿中濃度は、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与では 0.25～0.75 時間に最大となり、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。未変化体は、経口投与 (高用量) において投与後 0.25 時間後に半数のラットにおいて検出限界をわずかに上回る程度が検出されたが、経口 (低用量) 及び静脈内投与では検出されなかった。また、ネオテームは投与後速やかに NC-00751^{*2} (総放射能の 80～90%) に変換され、静脈内投与では 0.1 時間、経口投与後では 0.5～0.75 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期は、静脈内投与では 0.3～0.6 時間、経口投与では 0.8～1.3 時間であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量にほぼ対応して増加し、両パラメータ共に雄の方が雌より大きい値を示した。経口投与後の吸収率を ^{14}C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、24～30% であった。生物学的利用率は、経口投与後に血漿中に未変化体がほとんど認められていないことから極めて低く、これはラット体内において脱エステル化を極めて受けやすいためと考えられる^{9), 10)}。

(イ) イヌにおける ^{14}C 標識ネオテーム単回投与試験

雌雄ビーグル犬に ^{14}C 標識ネオテームを単回強制経口投与 (15 mg/kg 体重 (低用量) 又は 120 mg/kg 体重 (高用量)) 及び静脈内投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿

*1 ^{14}C 標識ネオテームにおける ^{14}C の標識位置



* : ^{14}C 標識位置

*2 ネオテーム関連化合物の化学名 (一般名) 及び構造式については、p.22 の表参照。

中の総放射能及び濃度推移を検討した。その結果、血漿中濃度は、静脈内投与では 0.03 時間、経口投与では 0.25~0.5 時間に最大となり、C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量の増加率をやや上回って増加した。経口投与後、ネオチームは半減期 0.2 ~ 0.3 時間（低用量）又は 0.4 時間（高用量）で減少した。ネオチームは、投与後速やかに NC-00751 に変換され、静脈内投与では 0.25 時間、経口投与後では 0.75 ~ 1 時間に血漿中濃度が最大となった。NC-00751 の見かけ上の半減期は、静脈内投与では 2.3 時間、経口投与では 3.4 時間（高用量）であった。NC-00751 の C_{max} 及び AUC₂₄ は、投与量の増加率を上回って増加する傾向にあった。静脈内投与後、ネオチームの全身クリアランスは 26~32 mL/min/kg、分布容積は約 1 L/kg であった。全身クリアランスが肝血漿流量（18 mL/min/kg）を上回ることから肝臓以外での代謝が示唆され、また分布容積の値から組織内へも一部分分布することが示唆された。経口投与後の吸収率を ¹⁴C 標識体の尿中放射能排泄率の比から見積もると、低用量で 32~34%、高用量で約 47% であった。生物学的利用率は、低用量で約 8%、高用量で 19~32% と推定された¹¹⁾。

イ. 分布

(ア) 器官内及び組織内濃度

有色の雄ラットに ¹⁴C 標識ネオチーム（15 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、投与 48 時間後までの組織中濃度を測定した。その結果、ラットの消化管、リンパ節、前立腺及び副腎を除く各組織中放射能濃度は、経口投与 1 時間後に最大となり、肝臓、腎臓及び膀胱では、血漿中の放射能濃度よりも高濃度であった。他の組織では、放射能濃度は血漿中の濃度を大きく下回った。消化管を除いて組織内の放射能濃度は、その後速やかに減少した¹²⁾。

(イ) 胎盤及び胎児への移行性

妊娠 15 日の雌ラットに ¹⁴C 標識ネオチーム（15 mg/kg 体重）を単回強制経口投与し、胎児移行を全身オートラジオグラフィーにより検討した。その結果、投与後 0.5 及び 2 時間では、胎盤において他の末梢組織や血管内における濃度と同程度の低濃度の放射能が検出されたが、胎児への放射能の移行は認められなかった。投与後 24 時間では、胎児、胎盤及びその他の組織においても放射能は検出されず、特異的に蓄積した組織は認められなかった¹³⁾。

(ウ) 血漿中のタンパクとの結合

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ¹⁴C 標識ネオチーム（イヌ 1~100 µg/mL、ヒト 10~1,000 ng/mL）を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。その結果、ネオチームのタンパクへの結合は速く、10 分以内に平衡状態に達した。イヌの血漿中におけるタンパク結合率は、ネオチーム濃度 1~10 µg/mL で 84~92%、100 µg/mL で 68~75% であった。ヒトの血漿中では、タンパク結合率

は94~98%であり、ヒトアルブミンとの結合率は80~81%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は8~14%であった¹⁴⁾。

(エ) 血球への分配

^{14}C 標識ネオテームを用い、ラット及びビーグル犬における血球中放射能濃度を測定した。その結果、イヌでは、静脈内投与(15 mg/kg 体重)後では血漿中放射能の50%強、経口投与(15、120 mg/kg 体重)後では血漿中放射能の約27%、約40%であった。ラットでは、赤血球中濃度は、全般的に低かった^{11), 12)}。

ウ. 代謝

本物質の代謝経路は、主として脱エステル化により、メタノールとNC-00751に代謝され、またNC-00751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NC-00754へと代謝されると共に、一部は酸化された後、グルクロン酸又はカルニチンによる抱合を受けると推定される。(図1参照)

(ア) ラットにおける代謝(^{14}C 標識ネオテーム投与)

血漿中では、主要代謝物はNC-00751であり、経口投与後では未変化体はほとんど認められなかつた⁹⁾。尿中では、未変化体はほとんど検出されず、主要代謝物はNC-00751であり、経口投与において投与量の5.0~7.0%、静脈内投与では雄で投与量の31.1%、雌で26.4%であった。その他、G2(グルクロン酸抱合体)、NC-00754を含む4種以上の代謝物が尿中に検出されたが、いずれも投与量の1.6%以下であった¹⁰⁾。また、15 mg/kg 体重を8時間間隔で2回経口投与したラットの雌の尿中から、NC-00784(カルニチン抱合体)が検出された¹⁵⁾。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物はNC-00751であり、経口投与において投与量の約70~78%、静脈内投与では投与量の約51~52%であった。その他、NC-00754とComponent 4が検出され、それぞれ投与量の0.8~2.5%、0.7~1.2%であった¹⁰⁾。胆汁中では、主要代謝物はNC-00751であり、胆汁中放射能の92.9%(投与量の4.7%)を占めた¹⁶⁾。

(イ) イヌにおける代謝(^{14}C 標識ネオテーム投与)

血漿中では、経口投与後、未変化体及びNC-00751が認められた。尿中では、未変化体はわずかであり、主要代謝物はNC-00751で、経口投与において投与量の約6~9%、静脈内投与では投与量の約19~20%であった。その他、G2(投与量の約5%)、NC-00754(投与量の0.4~2%)等が検出された。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物であるNC-00751は経口投与において投与量の約62~74%、静脈内投与では投与量の約42~43%であった¹¹⁾。

(ウ) ラット肝における生体異物代謝酵素活性等

雌雄ラットにネオテーム(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を14日間強制

経口投与した。陽性対照としてフェノバルビタール(75 mg/kg 体重/日)を用いた。その結果、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄において、p-ニトロフェノール UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (p-ニトロフェノール UDP-GT) 活性が低下したが、過去の対照群における背景データの範囲内であった。その他、ミクロソームタンパク質含量、チトクローム P450 含量、細胞質非タンパク性チオール含量及び各種酵素活性等については、投与による影響は認められなかった¹⁷⁾。

以上から、本物質は生体異物代謝酵素系に特段重要な影響を及ぼすものではないと考えられた。

(エ) 人工胃液及び人工腸液における安定性

ネオテーム (50 µg/mL) を人工胃液 (+/-ペプシン) 及び人工腸液 (+/-パンクリアチン) に添加し、37°C、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。その結果、ネオテームはペプシンの有無にかかわらず安定であったが、パンクリアチンを含む人工腸液中では 15 分以内に完全に NC-00751 に加水分解された。パンクリアチンを含まない人工腸液中では比較的安定で、NC-00751 に加水分解された量は極わずか (120 分後における総放射能の 1~2%) であった¹⁸⁾。

工. 排泄

(ア) ラットにおける排泄

雌雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテームを経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後、または静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後の尿中及び糞中排泄率等について調べた。その結果、投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 8.5~10.8%、静脈内投与で 34.6 及び 35.9% であり、糞中排泄率は、経口投与で 84.5~87.2%、静脈内投与で 58.1 及び 59.2% であった。投与量の 90%以上が投与後 48 時間以内に速やかに排泄され、性差は認められなかった¹⁹⁾。胆管カニュレーションを施した雄ラットに ¹⁴C 標識ネオテーム (15 mg/kg 体重) を経口投与したところ、投与後 48 時間までに投与量の約 6%が胆汁中に、5~9%が尿中に、82~87%が糞中に排泄された¹⁶⁾。

(イ) イヌにおける排泄

雌雄イヌに ¹⁴C 標識ネオテームを経口投与 (15、120 mg/kg 体重) 後、または静脈内投与 (15 mg/kg 体重) 後の尿中及び糞中排泄率等について調べた。その結果、投与後 72 時間までの尿中排泄率は、経口投与で 13~20%、静脈内投与で 40~43% であり、糞中排泄率は、経口投与で 72~83%、静脈内投与で 53~54% であった。投与量の 80%以上が投与後 48 時間以内に尿中及び糞中に排泄された¹¹⁾。

オ. その他

ネオテームの主要代謝物である NC-00751 の体内動態は以下のとおり。(図 1 参照)

(ア) ラットにおける¹⁴C 標識 NC-00751 単回経口投与試験

雌雄ラット及び胆管カニュレーションを施した雄ラットに NC-00751 を ¹⁴C で標識したもの (¹⁴C 標識 NC-00751^{※3}) (15 mg/kg 体重) を単回強制経口投与し、ラットにおける¹⁴C 標識体を用いた吸収・分布・代謝・排泄試験が実施された。血漿中の放射能濃度は低く、最高で約 0.1 µg 当量 (NC-00751) /mL であり、4~8 時間後に、検出限界 (約 0.03 µg 当量/mL) 以下に低下した。投与後 0.5 及び 2 時間ににおける血漿中の主放射性成分は、NC-00751 であり、総放射能の 59~78% を占めた。胆汁、尿及び糞中においても主放射性成分は NC-00751 であり、それぞれ投与量の 1~2%、0.8~0.9% 及び 75~82% に相当した。投与後 72 時間までの尿及び糞中への排泄は、雌雄ラットにおいて、それぞれ投与量の 1~2% 及び 99~101% であった。投与後 48 時間以内に投与量のほぼ全量 (100~103%) が尿及び糞に排泄された。胆管カニュレーションを施した雄ラットにおいて放射能の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、それぞれ、約 2%、約 2% 及び約 92% であった¹⁹⁾。

(イ) 血漿中のタンパクとの結合

イヌ及びヒト血漿中におけるタンパク結合率を ¹⁴C 標識 NC-00751 (ラット 100~10,000 ng/mL、イヌ 1~100 µg/mL 及びヒト 50~5,000 ng/mL) を用いて *in vitro* 遠心限外ろ過法により検討した。その結果、血漿中タンパク結合率は、ラットでは 72~76%、イヌでは 46~54% であった。また、ヒトの血漿中では、タンパク結合率は 85~91% であり、ヒトアルブミンとの結合率は 29~37%、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は 0.2~9% であった¹⁴⁾。

(ウ) 人工胃液及び人工腸液における安定性

NC-00751 (25 µg/mL) を人工胃液 (+/-ペプシン) 及び人工腸液 (+/-パンクリアチン) に添加し、37°C、120 分間インキュベーションした時の安定性を調べた。その結果、NC-00751 は酵素の有無にかかわらず、人工胃液中及び人工腸液中で安定であった¹⁸⁾。

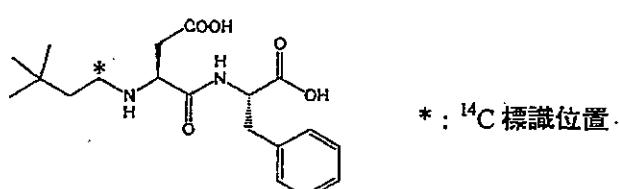
②臨床データ

ア. 血漿中濃度

(ア) 単回経口投与

健常成人男性に ¹⁴C 標識ネオチーム (約 0.25 mg/kg 体重) を単回経口投与後、

※3 ¹⁴C 標識 NC-00751 における¹⁴C の標識位置



血漿中の総放射能、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した。その結果、ネオチームは速やかに吸収され、投与後約 0.4 時間で Cmax 95.7 ng/mL に達し、半減期 0.6 時間で消失した。NC-00751 の血漿中濃度は投与後 1 時間で Cmax 236 ng/mL に達し、半減期は 1.5 時間であった。血漿中放射能の大部分は NC-00751 及びネオチームで占め、総放射能の AUC_(0-t) 値のそれぞれ約 80% 及び約 8% に達した。全血中の総放射能濃度は、血漿中の総放射能濃度より低く、これらの濃度とヘマトクリットより、血液中放射能の大部分が細胞成分より、むしろ血漿中に存在することが明らかになった²⁰⁾。

また、健常成人男性に非標識ネオチーム (0.1、0.25、0.50 mg/kg 体重) を単回経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討したところ、ネオチーム及び NC-00751 の Cmax 及び AUC は、検討した濃度範囲内で投与量に対しほぼ線形性を示した²¹⁾。

(イ) 8 回反復経口投与

健常成人男性にネオチーム (0.25 mg/kg 体重) を 1 時間おきに 8 回反復経口投与し、未変化体及び NC-00751 の濃度推移を検討した。最終投与後、ネオチームの血漿中濃度は 0.35 時間で Cmax 67.36 ng/mL に達した後、半減期 0.88 時間で低下した。NC-00751 については、0.69 時間で Cmax 875.94 ng/mL に達した後、二相性で低下し、消失相半減期は 12.88 時間であった²²⁾。

(ウ) 14 日間反復経口投与

健常成人男女にネオチーム (0.5、1.5 mg/kg 体重/日) をカプセルとして 1 日 3 回 14 日間反復経口投与した。その結果、トラフ時の血漿中では、ネオチームは検出できなかった。一方、NC-00751 の血漿中濃度は測定可能であり、投与量に対する線形性が認められた²³⁾。

イ. 代謝

ヒトにおけるネオチームの代謝は、脱エステル化が主経路で実験動物と同様の代謝物が認められた(図 1 参照)。健常成人男性にネオチームを経口投与した後の血漿中には、主要代謝物として NC-00751 が認められたほか、未変化体が検出された^{20), 21), 22)}。健常成人男性に ¹⁴C 標識ネオチーム(約 0.25 mg/kg 体重)を単回経口投与したとき、尿中の主要代謝物は NC-00751 であり、投与後 72 時間ににおいて投与量の 23.81% に達した。未変化体は、投与量の 3.32% が検出された。その他、NC-00754、NC-00784 等も少量検出された。糞中では、未変化体は検出されず、主要代謝物は NC-00751 であり、投与後 96 時間で投与量の 52.5% を占めていた。また、NC-00754 は 4.9% であった²⁰⁾。なお、少量の未同定の代謝物が血漿、尿及び糞中に検出されたが、尿中排泄物に NC-00784 が存在することが確認されている^{20), 24)}。

ウ. 排泄

(ア) 単回経口投与

健常成人男性に ^{14}C 標識ネオテーム（約 0.25 mg/kg 体重）を経口投与後、168 時間までに投与放射能の 34.3%が尿中に、63.7%が糞中に排泄された²⁰⁾。

また、非標識ネオテーム（0.1、0.25、0.50 mg/kg 体重）を単回経口投与したとき、尿中には、投与後 84 時間までに投与量の約 1%が未変化体として、約 20%が NC-00751 として尿中に排泄された。尿中排泄率及び腎クリアランスは投与量にかかわらず一定であった²¹⁾。

(イ) 8 回反復経口投与

健常成人男性にネオテーム（0.25 mg/kg 体重）を 1 時間おきに 8 回反復経口投与したとき、初回投与後 168 時間までに総投与量の約 3%が未変化体として、約 23%が NC-00751 として尿中に排泄された²²⁾。

(ウ) 製剤の生物学的同等性

ヒトにネオテームを 10 mg × 2 カプセル投与と 20 mg 溶液投与したときの血漿中濃度の薬物動態パラメータを調べたところカプセル投与した場合のネオテーム及び NC-00751 の生物学的利用率は、溶液投与と同等かそれ以上であった²³⁾。

(2) 毒性

① 反復投与毒性試験

ア. マウス 13 週間混餌投与試験

ICR マウス（各群雌雄各 20 匹）にネオテーム（0、100、1,000、4,000、8,000 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与した。4,000 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で平均赤血球容積（MCV）の有意な低下が認められた。変動の程度は小さく、他の赤血球パラメータに影響がみられなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。4,000 mg/kg 体重/日以上の投与群で肝比重量の増加、8,000 mg/kg 体重/日投与群で肝重量の増加が認められた²⁶⁾。

以上から 4,000 mg/kg 体重/日以上の投与群における肝比重量の増加に基づき、本試験における無毒性量（NOAEL）は 1,003 mg/kg 体重/日^{※4} と考えられる。

イ. ラット 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験

SD ラット（各群雌雄各 20 又は 25 匹）にネオテーム（0、100、300、1,000、3,000 mg/kg 体重/日）を 13 週間混餌投与し、その後、0、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群（各群雌雄各 5 匹）については 4 週間回復性試験を行った。3,000 mg/kg 体

※4 摂餌量から換算した実際のネオテーム摂取量

重/日投与群の雄で最終体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。最終体重及び体重増加量の減少は摂餌量の減少に伴うものであり、それらは本物質の高濃度添加によるラットの嗜好性の低下によるものと考えられる。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群でアルカリホスファターゼ (ALP) の上昇が認められた。3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で臓器重量（肝、腎、副腎、心、脾、胸腺及び前立腺）の減少、脾比重量の減少、脳及び精巣比重量の増加が認められたが、それらの変動は体重増加抑制に付随するものと考えられる。1,000、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎の皮髓境界部石灰化が認められたが、これは性成熟と関連して雌ラットで頻繁に観察される病変であり、4 週間回復期間終了時には認められなかつた²⁷⁾。

以上から 1,000 mg/kg 体重/日以上の投与群における ALP の上昇に基づき、本試験における NOAEL は 293 mg/kg 体重/日^{*4} と考えられる。

ウ. イヌ 13 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験

ビーグル犬（各群雌雄各 4 又は 6 匹）にネオチーム (0、60、200、600、2,000/1,200 mg/kg 体重/日 (2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群 : 14 日まで 2,000 mg/kg 体重/日)) を 13 週間混餌投与し、その後 4 週間回復性試験を行った。2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。体重増加抑制は摂餌量の減少に伴うものであり、摂餌量の低下は高濃度のネオチームを含む餌を忌避したことによると考えられる。2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で RBC、ヘモグロビン濃度 (Hb) 及びヘマトクリット値 (Hct) の低下が認められた。また、200 及び 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 の上昇が認められた。なお、イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験（後述 オの項参照）の 200 mg/kg 体重/日投与群では、ALP 上昇の程度は小さかった。600 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量の増加、2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎比重量の増加、肺及び精巣上体重量の減少が認められたが、これらの変化は摂餌量の低下に伴う体重の変化によるものと考えられる。また、600 及び 2,000/1,200 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞グリコーゲン増加が認められたが、毒性学的意義に乏しいと考えられる²⁸⁾。

以上から 200 mg/kg 体重/日以上の投与群における ALP の上昇に基づき、本試験における NOAEL は 59.7 mg/kg 体重/日^{*4} と考えられる。

エ. 暴露雌ラットの児を用いた 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験

SD ラット（各群雌雄各 25 匹）にネオチーム (0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を交配前 4 週間と交配期間中、さらに雌には妊娠期間、授乳期間及び分娩後 21 日（離乳時）まで混餌投与した。ただし、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に対する分娩後 14～21 日の投与量は、300 mg/kg 体重/日とし、児 (F₁) にも同用量のネオチーム (300 mg/kg 体重/日) を離乳時から 26～28 日（52 週間毒性試験開始

時)まで混餌投与した。その後、児 (F_1) (各群雌雄各 20 匹) にネオチーム (0、10、30、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、その後各群雌雄各 10 匹について 4 週間回復性試験 (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を行った。

300 mg/kg 体重/日投与群以上の雄で対照群と比べ興奮性を示す行動がやや高い頻度で認められたが、本所見は高齢の雄ラットで一般的に観察される所見であり、さらに長期の発がん性試験 (104 週間) において同様の所見がみられなかつたことから、投与に起因する影響ではないと考えられる。100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で体重減少及び摂餌量の低下、300 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌で体重増加量の減少が認められたが、これらの変化は嗜好性の低下を裏付けるものと考えられた。100 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌では心臓重量の低値を示したが、心臓比重量は対照群と同等であった。病理組織学的検査では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で下垂体腺腫の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性はみられず、その頻度は背景データの範囲内であった²⁹⁾。

以上から、本試験において毒性を示唆する所見は認められず、本試験における NOAEL は 1,006 mg/kg 体重/日以上^{*4}と考えられる。

オ. イヌ 52 週間混餌投与及び 4 週間回復性試験

ビーグル犬 (各群雌雄各 4 又は 6 匹) にネオチーム (0、20、60、200、800 mg/kg 体重/日) を 52 週間混餌投与し、その後各群雌雄各 2 匹について 4 週間回復性試験 (0、200、800 mg/kg 体重/日) を行った。800 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の低下、投与期間中いずれの検査時期においても ALP の有意な上昇が認められた。ALP アイソザイムは肝由来の ALP であり、ALP の増加は、回復期間中に正常値に復す可逆的な変化であった。また、肝重量、肝の病理解剖学的又は病理組織学的検査で投与による影響は認められなかつた³⁰⁾。

以上から 800 mg/kg 体重/日投与群における ALP の上昇に基づき、本試験における NOAEL は 197 mg/kg 体重/日^{*4}と考えられる。

②繁殖試験

SD ラット (各群雌雄各 28 匹) にネオチーム (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を F_0 の雄に交配前 10 週から計 14 週間、雌に交配前 4 週間及び F_1 離乳までの計 10~11 週間、 F_1 の雄に離乳から 15~16 週間、 F_1 の雌に離乳から F_2 離乳までの 17~20 週間混餌投与し、二世代繁殖試験を行つた。

親動物 (F_0 、 F_1) では、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。交配前期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、交配前及び妊娠期間に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、低体重及び体重増加量の減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の各種臓器の絶対重量の減少と相対重量の増加が認められたが、それらは動物の低体重に伴うものと考えられた。その他、性周期、交尾能、受胎能、妊娠期間、出産率、妊娠率等について、投与による影響は認められ

なかった。

児動物 (F_1 、 F_2) では、 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。 F_1 の学習能を水迷路で検査した結果、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な水泳時間の延長が認められたが、変動は小さく、背景データの範囲内であった。その他、一般状態、出産児数、胎児生存率、性比、身体的、機能的発達等について、投与による影響は認められなかった³¹⁾。

以上から本試験において繁殖能力に影響は認められず、 F_1 の 300 mg/kg 体重/日以上の投与群における生後 1 日の低体重に基づき、本試験における NOAEL は 96.5 mg/kg 体重/日^{**4} と考えられる。(本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して 299 mg/kg 体重/日^{**4}、生殖発生毒性に対して 96.5 mg/kg 体重/日^{**4} と考えられた。繁殖指標に対する影響はみられなかった。)

③ 催奇形性試験

ア. ラット催奇形性試験

SD ラット(各群雌 24 匹)にネオチーム(0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日)を交配前 28 日間、交配期間及び妊娠 20 日まで混餌投与した後、妊娠 20 日に妊娠ラットを帝王切開し、胎児を調べた。母動物について、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与開始 1 週間の総摂餌量、低体重及び体重増加量の減少が認められたが、これらの変化は餌に対する忌避行動によるものと考えられた。妊娠率、黄体数、胎児数、胎児生存率、着床前胚死亡率及び着床後胚／胎児死亡率に投与の影響はみられなかった。胎盤重量、生存胎児の体重、外表・骨格・内部器官の形態的所見に投与による影響はみられなかった³²⁾。

以上から、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は 964 mg/kg 体重/日以上^{**4} と考えられる。催奇形性は認められなかった。

イ. ウサギ催奇形性試験

ニュージーランド白色ウサギ(各群雌 20~25 匹)に、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、ネオチーム(0、50、150、500 mg/kg 体重/日)を強制経口投与し、妊娠 29 日に妊娠ウサギを帝王切開し、胎児を調べた。

全胚／胎児死亡が対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群の各 1 母体にみられ、500 mg/kg 体重/日投与群の例は 1 個の胚のみが着床し死亡胚であった。また、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に死亡、2 例に流産がみられた。これらの変化は、これらの妊娠ウサギいずれにも観察された摂餌量の著減及びそれに続く体重減少によるものと考えられた。群平均の摂餌量及び体重増加量に対照群との有意差はなかった。胎児数、胎児生存率、着床前胚死亡率及び着床後胚／胎児死亡率に投与の影響はみられなかった。胎盤重量、生存胎児の体重、外表・骨格・内部器官の形態的所見に投

与による影響はみられなかった³³⁾。

以上から、本試験における母動物に対する NOAEL は、500 mg/kg 体重/日投与群において死亡例、流産例が認められたことに基づき 150 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日以上と考えられる。催奇形性は認められなかった。

④発がん性試験

ア. マウス 104 週間発がん性試験

ICR マウス（対照群：雌雄各 140 匹、投与群：各群雌雄各 70 匹）にネオテーム（0、50、400、2,000、4,000 mg/kg 体重/日）を 104 週間混餌投与した。400 mg/kg 体重/日以上の投与群で体重が対照群に比べて低く推移し、摂餌量が低下した。4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で心重量が減少したが、病理解剖学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。4,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腺腫の、雌で細気管支／肺胞腺がんの発生頻度の増加傾向がみられたが有意差はみられなかった³⁴⁾。

以上から、発がん性は認められないと考えられる。

イ. ラット *in utero* 暴露／104 週間発がん性試験

SD ラット (F_0)（対照群：雌雄各 170 匹、投与群：各群雌雄各 85 匹）にネオテーム（0、50、500、1,000 mg/kg 体重/日）を交配前 4 週間と交配期間中、雌にはさらに出産後 21 日目まで混餌投与し、得られた児 (F_1)（対照群：雌雄各 147 匹、投与群：各群雌雄 73～75 匹）に同用量のネオテームを 104 週間混餌投与した。 F_1 の投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。病理組織学的検査において、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎腺腫の発生頻度が有意に増加したが、用量依存性が認められないことから、偶発的なものと考えられた³⁵⁾。

以上から、発がん性は認められないと考えられる。

⑤抗原性試験

モルモット皮膚感作性の有無について、CrI:(HA)BR モルモット（対照群：雌雄各 5 匹、投与群：雌雄各 10 匹）にネオテーム（0、0.4 g/匹）を接着パッチにのせ、週 1 回 6 時間を 3 週間（計 3 回）にわたり貼付し感作暴露した後、2 週間後に誘発暴露を行った。その結果、両群ともに皮膚反応は認められなかった³⁶⁾。

なお、各種動物試験及びヒトへの投与試験において、アレルギーを示唆する所見は認められていない。

⑥遺伝毒性試験

ア. 細菌を用いた復帰突然変異試験

細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538, *Escherichia coli* WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (312～10,000 µg/プレート) の結果、S9mix

の有無にかかわらず、陰性であった³⁷⁾。

イ. L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験

L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (100~1,000 µg/mL)において、チミジンキナーゼ遺伝子座 (tk) の変異誘発について検討した結果、S9mix の有無にかかわらず、変異誘発は認められなかった³⁸⁾。

ウ. チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用いた染色体異常試験 (S9mix 存在下: 250~1,000 µg/mL、S9mix 非存在下: 62.5~250 µg/mL) の結果、S9mix の有無にかかわらず、染色体異常の誘発は認められなかった³⁹⁾。

エ. 雌雄 ICR マウスを用いた小核試験

雌雄 ICR マウス (各群 10 匹) を用いた強制経口投与による小核試験 (500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重) の結果、小核の誘発は認められなかった⁴⁰⁾。

以上から、ネオチームには遺伝毒性はないものと考えられる。

⑦一般薬理試験

ア. 一般症状及び行動に及ぼす影響

ラット及びイヌを用いた 13 週間混餌投与試験において、投与に起因する一般症状及び行動に及ぼす影響はみられなかった^{27), 28)}。 (「①反復投与毒性試験」の項参照)

イ. 中枢神経系に及ぼす影響

(ア) 自発運動量に及ぼす影響

ラットを用いた繁殖試験において、自発運動量に及ぼす影響を検討したところ、自発運動量に及ぼす影響は認められなかった³¹⁾。 (「②繁殖試験」の項参照)

(イ) 麻酔作用に及ぼす影響

SD ラット (各群雌雄各 5 匹) にネオチーム (5, 15 mg/kg 体重) を経口投与し、30 分後にヘキソバルビツール (雄: 150 mg/kg 体重、雌: 100 mg/kg 体重) を腹腔内投与したところ、ヘキソバルビツール誘発睡眠時間への影響はみられなかった⁴¹⁾。

(ウ) その他

ラット及びイヌを用いた 13 週間混餌投与試験において、中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった^{27), 28)}。またイヌにおいては、体温に及ぼす影響は認められなかった。 (「①反復投与毒性試験」の項参照)

ウ. 自律神経系に及ぼす影響

雄 Dunkin-Hartley モルモットの摘出回腸をネオチーム (0、20、60、200 ng/mL) 及び NC-00751 (60、200、600 ng/mL) に暴露し、アセチルコリン、ヒスタミン等の収縮薬の反応に対する作用を検討したところ、各種収縮薬誘発収縮及び回腸の緊張レベルに影響はみられず、また、試験した受容体系に対して活性化作用、協同的及び拮抗的作用を示さなかった⁴²⁾。

エ. 呼吸・循環器系及び腎機能に及ぼす影響

ビーグル犬（各群雄 6 匹）にネオチーム (5、15 mg/kg 体重) を十二指腸内投与し、血圧、心拍数、呼吸数、一回呼吸量、尿中ナトリウム及びタンパク質等を測定したが影響はみられなかった⁴³⁾。

オ. 消化器系に及ぼす影響

SD ラット（各群雄 10 匹）にネオチーム (5、15 mg/kg 体重) を経口投与し、約 30 分後に炭末の 5% (w/v) 水懸濁液を経口投与した結果、幽門括約筋と盲腸間ににおける炭末の移動距離に影響は認められなかった⁴⁴⁾。

⑧ラット嗜好性試験

SD ラット（各群雌雄各 14 匹）にネオチーム (0、50、150、500、1,500、5,000、15,000 ppm) を混合した餌を自由に摂取させて餌の嗜好性を検討したところ、50 ppm の雄を除く全ての投与群でネオチームを混合した餌に対する嗜好性の低下がみられ、5,000 ppm 以上の濃度では完全に忌避行動を示した⁴⁵⁾。

⑨ネオチーム分解物の安全性試験

ネオチームの分解物について各種動物試験が行われている。参考までに、図 2 に苛酷条件下におけるネオチームの分解経路を示す。

ア. 単回投与毒性試験

SD ラット（各群雌雄各 10 匹）に NC-00764 (0、0.6、2.0、6.0 mg/kg 体重)、NC-00777 (0、0.6、2.0、6.0 mg/kg 体重) 又は NC-00779 (0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重) を強制経口投与し、14 日間観察したところ、投与による影響は認められなかった^{46), 47), 48)}。

イ. 反復投与毒性試験

SD ラット（各群雌雄各 15 匹）に NC-00764、NC-00777 及び NC-00779 の混合物 (NC-00764/NC-00777/NC-00779 がそれぞれ 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) を 4 週間混餌投与したところ、投与による影響は認められなかった⁴⁹⁾。

ウ. 遺伝毒性試験

(ア) 細菌を用いた復帰突然変異試験

NC-00751 又は NC-00764 の細菌 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) を用いた復帰突然変異試験 (50~5,000 µg/プレート) の結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった^{50), 51)}。

NC-00777 又は NC-00779 の細菌 (*Salmonella typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535) を用いた復帰突然変異試験 (10~5,000 µg/プレート) の結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった^{52), 53)}。

(イ) ほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験

NC-00751 又は NC-00764 のほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (625~5,000 µg/mL) の結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった^{54), 55)}。

NC-00777 又は NC-00779 のほ乳類培養細胞 (AS52/XPRT 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験 (NC-00777 : 100~390、NC-00779 : 313~5,000 µg/mL) の結果、S9mix の有無にかかわらず、陰性であった^{56), 57)}。

(ウ) ICR マウスを用いた小核試験

NC-00764 (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) の ICR マウス (各群雌雄各 10 匹) を用いた小核試験の結果、小核の誘発は認められなかった⁵⁸⁾。

NC-00777 又は NC-00779 (500、1,000、2,000 mg/kg 体重) の ICR マウス (各群雌雄各 10 匹) を用いた小核試験の結果、小核の誘発は認められなかった^{59), 60)}。

以上から、ネオチーム分解物 (NC-00751、NC-00764、NC-00777、NC-00779) には遺伝毒性はないものと考えられる。

⑩ヒトにおける知見

ア. 単回投与試験

健常成人男子 (各群 6 名) にネオチーム (0.1、0.25、0.5 mg/kg 体重) をミネラル水に溶解したものを単回経口投与したところ、投与に起因した異常は認められなかつた⁶¹⁾。

イ. 2 週間投与試験

健常成人男女 (各群 12 名) にネオチーム (0、0.5、1.5 mg/kg 体重/日) を 1 日 3 回 2 週間反復経口投与したところ、投与に起因した異常は認められなかつた²³⁾。

ウ. 13 週間投与試験

健常成人男女 (各群 24 名、ただし、最高用量群は各群 23 名) にネオチーム (0、

0.5、1.5 mg/kg 体重/日) を 1 日 3 回 13 週間反復経口投与したところ、投与に起因した異常は認められなかった⁶²⁾。

エ. インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者の 2 週間三期クロスオーバー試験

インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者 (男性 17 名、女性 17 名) にネオテーム (0、0.5、1.5 mg/kg 体重/日) を 1 日 3 回 2 週間反復経口投与する三期クロスオーバー試験を実施したところ、投与に起因した異常は認められず、血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響を及ぼさなかった⁶³⁾。

⑪アスパルチームに関する評価

2005 年及び 2006 年に、イタリアの財団 (European Foundation of Oncology and Environmental Sciences "B. Ramazzini") が、ラットを用いた実験でアスパルチーム投与により白血病などの発生頻度が増加したとの試験結果を公表した^{64), 65)}。ネオテームと構造が類似しているアスパルチームについてこのような情報が得られたことから、これに関する詳細なデータを入手し⁶⁶⁾、評価した。

SD ラット (各群雌雄各 100~150 匹) にアスパルチーム (0, 80, 400, 2,000, 10,000, 50,000, 100,000 ppm ; 4, 20, 100, 500, 2,500, 5,000 mg/kg 体重/日^{※5)} を動物が自然死するまで混餌投与したところ、400 ppm 以上の投与群の雌において、リンパ腫と白血病の総発生頻度が有意に増加した。しかし、その総発生頻度の増加には用量相関性は認められず、かつ、総発生頻度を背景データと比較すると、偶発的に雌対照群において発生頻度が低くなったことに基づく見かけ上の有意差と考えられ、さらに、発生起源の異なる腫瘍を区別して発生頻度をみた場合、有意差は認められなかった。また、対照群でもほぼ 100% に気管支肺炎 (雄 93.3%、雌 96.7%) がみられ、その他に脳膿瘍、髄膜炎、胸膜炎、心嚢炎、肝膿瘍、腎孟腎炎及び腹膜炎が少なからぬ頻度で観察されたことから、本試験では炎症に伴うリンパ球の増生に関連した腫瘍の発生を考慮すべきであり、雌におけるリンパ腫及び白血病の総発生頻度の増加と投与との関連性はないと考えられる。

また、100,000 ppm 投与群の雌で腎孟・尿管癌の発生が有意に増加していたが、これらの腫瘍は刺激性の物質によって石灰化が起り、その結果生じたものと考えられる。このような変化はラットに特異的なものであり、ヒトには外挿できないと考えられる。

その他、投与群に悪性神経鞘腫がみられたが、全体に発生頻度が低く、対照群との有意差はなかった。

以上より、本試験結果からアスパルチームによる腫瘍の誘発はないと評価した。

※5 JECFA で用いられている換算値を用いて摂取量を推定⁶⁷⁾

種	最終体重 (kg)	摂餌量 (g/動物/日)	摂餌量 (g/kg 体重/日)
ラット	0.4	20	50

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孟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. 國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⁾

ネオチ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、ネオチームは、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、ネオチ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 として、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⁾

ネオチ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 として、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⁾

ネオチ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、ネオチ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 として、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)}

ネオチ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、ネオチ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

ネオチームは、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チームに置き換えた場合を仮定し、食品摂取量とネオチームの添加量から算出すると、ネオチームの推定摂取量^{※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、ネオチ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、アスパルチームをすべてネオチームで置き換えた場合を仮定し、摂取量をアスパルチームに対するネオチームの甘味度比 40 倍^{※8}で除すると、ネオチ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⁾のアスパルチームの平均及び 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、ネオチ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チーム添加量を算出している。ネオチームの分解物については、算出したネオチ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チームの甘味度（砂糖の 200 倍）とネオチームの甘味度（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、ネオチームの平均及び90パーセンタイル推定摂取量は、英國で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、ネオチームは、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チ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

ネオチームは、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、ネオチ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、ネオチ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チ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、ネオチ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はネオチ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

ネオチ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ァイオスターゼ（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つたが、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チームの一日常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（アスパルチーム550～600 ppm、ネオチーム17 ppm）の比較から算出している（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つ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 設定にあたつては本試験の 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つた。ただし、ラットを用いた二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、ネオチームの NOAEL は、ラットを用いた二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。

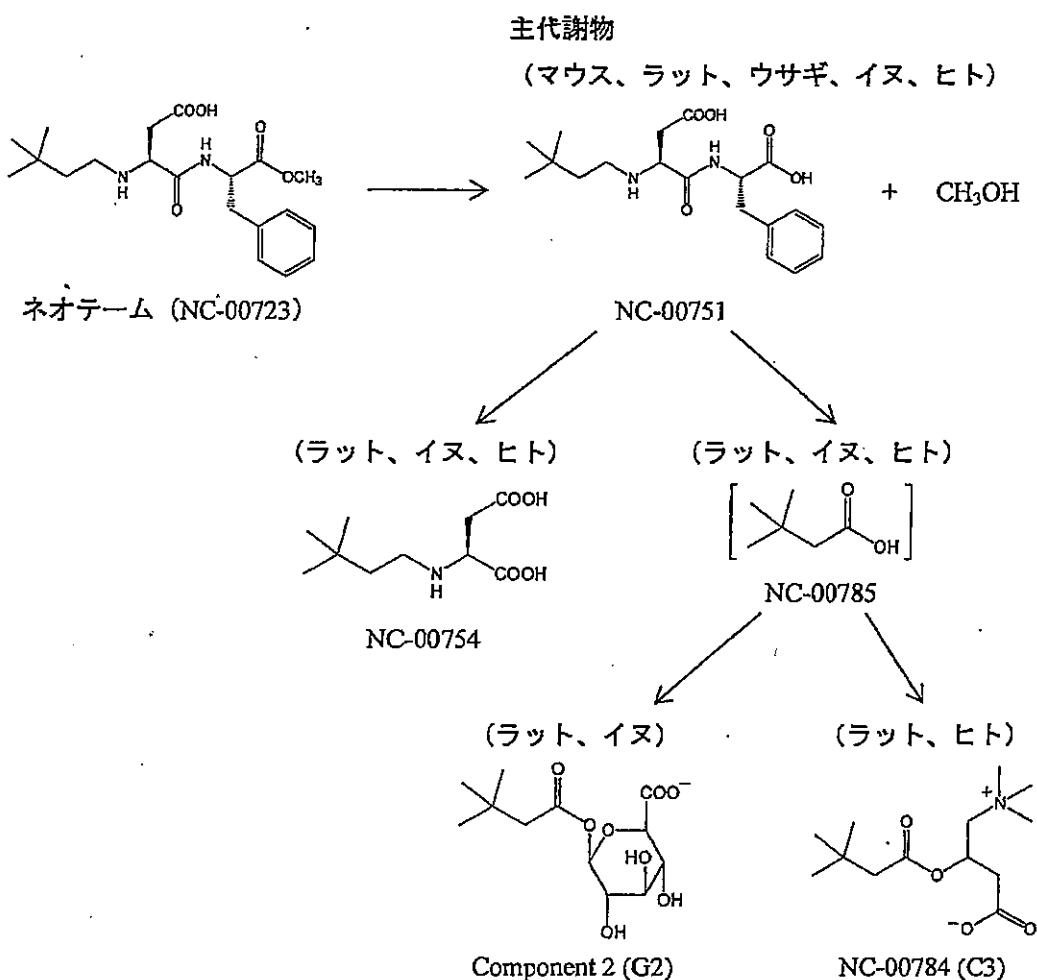
ADI	1.0 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	二世代繁殖試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(NOAEL 設定根拠所見)	F ₁ 児動物の低体重
(NOAEL)	96.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

【表 ネオテーム関連化合物一覧】

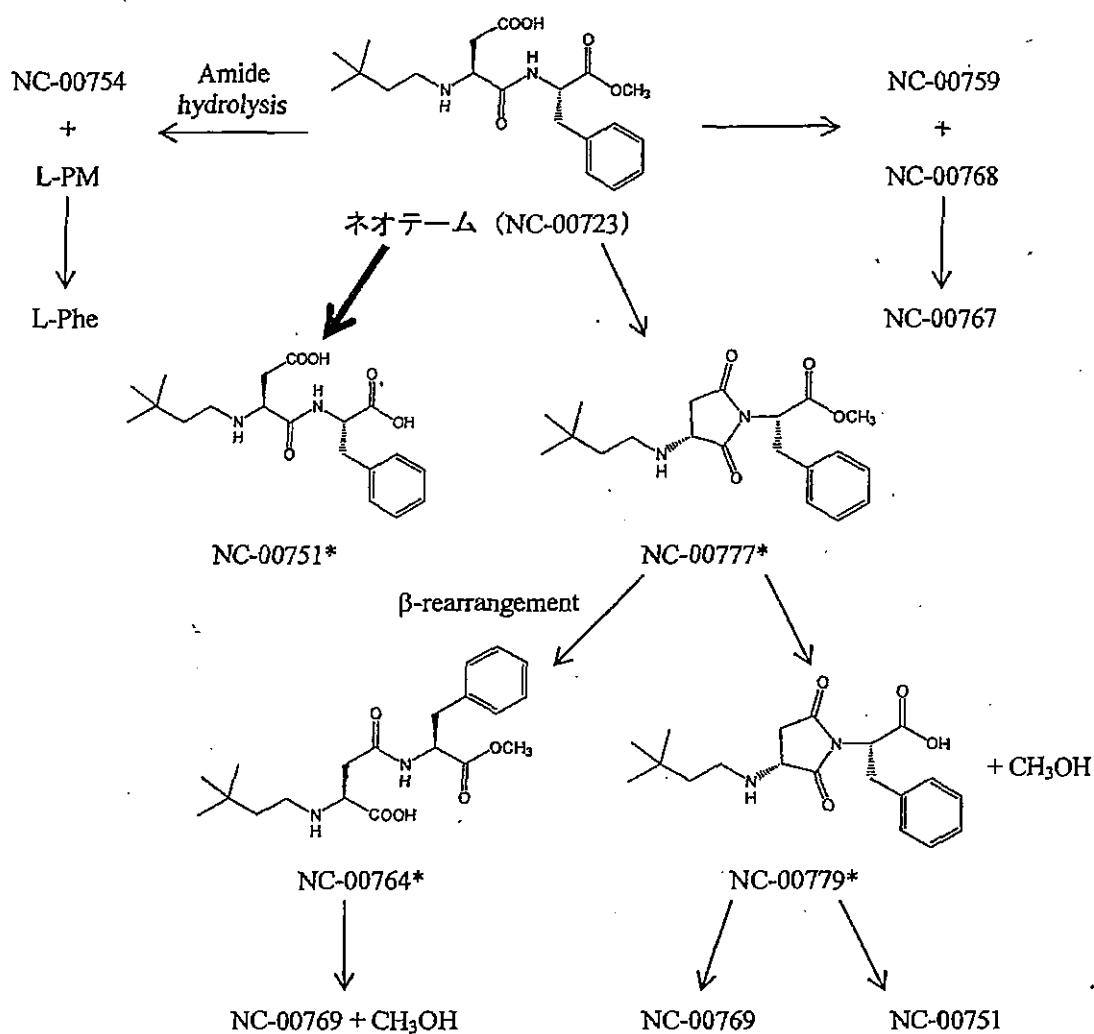
名 称	化学名(一般名)	構 造 式
ネオテーム (NC-00723)	Neoteme N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine 1-methyl ester N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル	
NC-00751	N-[N-(3,3-dimethylbutyl)-L- α -aspartyl]-L-phenylalanine N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニン	
NC-00754	N-(3,3-dimethylbutyl)-L- 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) Brahmbhatt 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) Brahmbhatt 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. ^{14}C -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. ^{14}C -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. ^{14}C -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. ^{14}C -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. ^{14}C -NC-00723 and ^{14}C -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. ^{14}C -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. ^{14}C -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. ^{14}C -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 $[^{14}\text{C}]$ 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 $[^{14}\text{C}/^{13}\text{C}]$ -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 (PCRI213). 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) Algaté 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) Soelter 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、大澤泰イ子、宮崎奉之、毛利孝明、大和康博、玉那霸康二. 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
	イス	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	in utero 暴露/52週間混餌投与及び4週間回復試験	in utero 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
	イス	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	ネオチーム	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	ネオチーム	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	ネオチーム	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	in utero 暴露 /104週間発がん性試験	In utero (F ₀) 混餌	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	ネオチーム	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	ネオチーム	0、0.4 (g/四)	皮膚反応は認められなかつた。	36
遺伝毒性	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、WP2uvrA	ネオチーム	312~10,000 (μ g/プレート)	陰性	37	
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	L5178Y マウスリンバ腫細胞	ネオチーム	100~1,000 (μ g/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	ネオチーム	S9mix 存在下： 250~1,000 (μ g/mL) S9mix 非存在下： 62.5~500 (μ g/mL)	陰性	39	
一般薬理	in vivo	マウス小核試験	強制経口	雌雄各10匹	ネオチーム	500、1,000、2,000 (mg/kg 体重)	陰性	40
		一般症状及び行動 中枢神経系	混餌	雌雄各20or25匹	ネオチーム	0、100、300、1,000、3,000 (mg/kg 体重/日)	影響なし。	27
	イス	一般症状及び行動 中枢神経系	混餌	雌雄各4 or 6匹	ネオチーム	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	ネオチーム	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	ネオチーム	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			ネオチーム	0、20、60、200 (ng/mL)	影響なし。	42
					NC-00751	60、200、600 (ng/mL)		
	イス	呼吸・循環器系及び腎機能	十二指腸内	雄6匹	ネオチーム	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	ネオチーム	5、15 (mg/kg 体重)	影響なし。	44
	ラット	嗜好性試験	混餌	雌雄各14匹	ネオチーム	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チームを混合した餌に対する嗜好性が低下。5,000 ppm 以上濃度では完全に忌避行動を示した。	45
	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
單回投与毒性	ラット	単回投与毒性試験	強制経口	雌雄各10匹	NC-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
	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
反復投与毒性	in vitro	復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	NC-00751	50~5,000 (μ g/プレート)	陰性	50	
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	AS52/XPRT 細胞		625~5,000 (μ g/mL)	陰性	54	
		復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537		50~5,000 (μ g/プレート)	陰性	51	
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	AS52/XPRT 細胞		625~5,000 (μ g/mL)	陰性	55	
	in vivo	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹	NC-00764	500、1,000、2,000 (mg/kg 体重)	陰性	58
		復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535	10~5,000 (μ g/プレート)	陰性	52		
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	AS52/XPRT 細胞	100~390 (μ g/mL)	陰性	56		
	in vitro	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹	NC-00777	500、1,000、2,000 (mg/kg 体重)	陰性	59
		復帰突然変異試験 (+/-S9mix)	TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535	10~5,000 (μ g/プレート)	陰性	53		
		遺伝子突然変異試験 (+/-S9mix)	AS52/XPRT 細胞	313~5,000 (μ g/mL)	陰性	57		
ヒトにおける知見	健常成人男子	マウス小核試験	経口	雌雄各10匹	NC-00777	500、1,000、2,000 (mg/kg 体重)	陰性	60
		単回投与試験	経口	各6名	ネオチーム	0.1、0.25、0.5 (mg/kg 体重)	影響なし。	61
	健常成人	2週間投与試験	経口	男女各12名	ネオチーム	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	ネオチーム	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	ネオチーム	0.5, 1.5(mg/kg 体重/日)	影響なし。	63

ネオチームの食品健康影響評価に関する審議結果
についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成18年9月7日～平成18年10月6日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 3通

4. 御意見・情報の概要及びそれに対する添加物専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>ネオチームの一日摂取許容量(ADI)の設定にあたり採用された試験データにつき、追加説明させていただきます。下記に説明いたしましたように、他の試験データも考慮する必要があると考えます。</p> <p>添加物評価書(案)の「②繁殖試験」(p.11～12)において、NOAELを96.5 mg/kg 体重/日に設定した根拠は、300 mg/kg 体重/日以上の投与群で認められたF₁の生後1日の低体重に基づくと記載されています。</p> <p>「②繁殖試験」では、300及び1,000 mg/kg 体重/日投与群でF₁の生後1日の体重に対照群との間に有意な低値が認められましたが、近時の生後4日の体重、並びにF₂の生後1日の体重においては1,000 mg/kg 体重/日までの投与群に対照群との間に有意な差は認められませんでした。また、F₁の生後1日の体重値は、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で6.2 g、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄と雌でそれぞれ6.1及び5.7 gであり、試験実施施設(Huntingdon Life Science Ltd.)における対照群背景データ値の範囲内(雄6.1～7.0 g、雌5.7～6.6 g; 当該試験近時の6試験分)でした。さらに「①反復投与毒性試験、エ. 暴露雌ラットの児を用いた52週間混餌投与及び4週間回復性試験」及び「④発がん性試験、イ. ラット <i>in utero</i> 暴露/104週間発がん性試験」をも含めて総合的に慎重に判断しました。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」のNOAELについて変更する必要はないと考えております。</p>	<p>評価書(案)の「②繁殖試験」では300及び1,000 mg/kg 体重/日投与群のF₁の生後1日に低体重が認められており、ラット出生児が子宮内でネオチームに暴露されたことに起因している可能性が否定できないこと、また、用量相関的に低体重が認められていること等を総合的に評価し、当該所見を毒性と判断しました。</p> <p>また、当該所見について被験物質による影響かどうかを判断するに当たっては、基本的には当該試験における対照群との比較による有意差を優先的に考慮すべきと考えております。</p> <p>「①反復投与毒性試験、エ. 暴露雌ラットの児を用いた52週間混餌投与及び4週間回復性試験」及び「④発がん性試験、イ. ラット <i>in utero</i> 暴露/104週間発がん性試験」をも含めて総合的に慎重に判断しました。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」のNOAELについて変更する必要はないと考えております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>体重において1,000 mg/kg体重/日までの投与群に対照群との間に有意な差は認められませんでした。</p> <p>以上のことから、「②繁殖試験」の300 mg/kg体重/日以上の投与群で認められたF₁の生後1日の低体重は、偶発的な発現であり、ネオチームの投与に起因したものではないと考えます。</p>	
2	<p>(1) 評価に用いた文献について</p> <p>貴委員会の評価報告を見ると、引用文献95件のうち未発表の資料が79件となっております。2001年から、5年を経過しているにも関わらず、論文を発表していない申請者の姿勢にも疑問を感じます。</p> <p>貴委員会の専門委員が新聞で、ある研究結果について「審査のある科学雑誌に論文が出ていない」と批判されています（毎日新聞2006年9月13日）。たとえ学術雑誌でも元データの信頼性は確認が困難であることが、最近のノーベル賞候補や国内一部大学での不正の発覚で明らかです。過去の公害事件でも、原因企業が意図的に都合の悪いデータを隠した事例が見られます。これらの事から、申請者が提出した未発表の資料だけで審査する場合、不都合なデータを報告していないことの有無の確認は難しいと考えます。</p> <p>こうした問題に関する貴委員会の考え方をお示しください。</p> <p>(2) 安定性に関する記述について</p> <p>評価報告には分解物の安全性に関する記述がありますが、安定性に関しては「はじめに」に「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」という記述しかありません。安定性は安全性にも関わることですので、製造に由来する不純物の含有の有無と合わせて、安定性に関する記述をすべきと考えます。</p>	<p>(1) ネオチームの食品健康影響評価は、全4回にわたり、全て公開で慎重に審議を行いました。この際に用いた資料は、全て事務局において閲覧可能となっております。これらの資料のうち毒性に関するものは、その多くがGLP下で行われたものであり、信頼性が高いものと考えられます。</p> <p>また、申請者が提出した資料のみで審査を行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>したがって、ネオチームの食品健康影響評価は、客観的かつ中立公正に行われたものと考えております。</p> <p>(2) 御指摘の食品中における安定性については、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることになります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>なお、製造に由来する不純物等の安全性については、食品安全委員会において評価を行っております。</p>

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
	<p>(3) アスパルテームに関する記述について アスパルテームとネオテームの構造は類似していますが、代謝が異なり、安全性に関しては異なるものと考えられます。類似した物質に関して安全性が懸念される情報があれば取り上げることは必要ですが、問題ないという評価であればあえて評価報告に入れる必要はないと考えます。</p> <p>アスパルテームについてのラマッツィーニ財団の報告に関するEFSA（欧州食品安全機関）の評価に対して、同財団は反論しているとも聞いております。今の時点でこのような記述をすることは、逆に誤解を与える可能性があるので、削除すべきと考えます。</p> <p>アスパルテームの安全性に関して論じられるのであれば、限られた情報をここに入れるのではなく、改めて文献調査を行なって、アスパルテームの全面的な再評価をしてください。</p>	<p>(3) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームに関する審議を行ったのは、①ネオテームの評価中に発がん性が疑われるとしてB.Ramazzini財団の研究論文が公表され、EFSA（欧州食品安全機関）においても評価が進められていたこと、②ネオテームがアスパルテームの構造に類似しており、発がん性物質と推察されているアスパルテームの代謝物（アセトアルデヒド、メタノール）がネオテームの代謝物にも認められること等に起因しております。</p> <p>このため、ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、審議の結果を評価書に記載したものです。</p> <p>なお、リスク管理機関である厚生労働省から、アスパルテームの食品健康影響評価の要請はなされておらず、また、現時点ではアスパルテームの安全性に疑惑をもたらすような新たな科学的知見に関する報告もないことから、アスパルテームの評価を行うことは考えておりません。</p>
3	<p>既存の人工甘味料アスパルテームと類似のネオテームを添加物として定めることに係る審議結果について、以下のとおり、添加物として定めることに反対の意見を提出します。</p> <p>(1) アスパルテームとの関連について 既存の甘味料アスパルテームとの関連・比較がはじめに述べられ、ネオテームは「既存のものに比べ安定性に優れているとされており、また、通常の保存条件下ではフェニルアラニンを遊離しないとされている」とあります。通常の条件下でない場合はどうなのか。</p> <p>企業が提出したデータ以外の研究報告等の精査が安全評価に欠かせないと考えますが、ネオテームについてそれらの精査がなされたのかは明らかでありません。</p>	<p>食品添加物の指定については、食品衛生法に基づいて厚生労働大臣が定めることになっていることから、頂いた御意見についてはリスク管理機関である厚生労働省にもお伝えいたします。</p> <p>(1) 申請者から提出された資料には、加熱等の過酷条件下における食品中での安定性の試験成績が記載されています。それによると、「焼成工程、瞬間加熱殺菌、乳酸発酵工程など、通常の食品製造工程において化学的に安定である。」旨記載しております。なお、食品中の安定性については、2の(2)にお答えしたとおり、添加物の有効性の観点から、リスク管理機関である厚生労働省において検討されることになります。頂いた御意見は、リスク管理機関である厚生労働省にお伝えいたします。</p> <p>また、2の(1)にお答えしたとおり、審議は申</p>

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p>(2) アスパルテームに関する評価 イタリアで行われたラットを用いた実験においては、20 mgのアスパルテームを与えたラットにもリンパ腫と白血病が増加したとの報告があります。本審査結果はアスパルテームによる腫瘍の誘発はないと評価していますが、米国の消費者団体は、アスパルテームとリンパ腫・白血病の関連性があることが結論付けられたこの実験を支持し、FDAはアスパルテームの安全性を再審査し必要があれば禁止すべきだと述べています。</p> <p>当連盟は国内使用当初から、アスパルテームの禁止を主張しています。</p>	<p>読者が提出した資料のみで行うわけではなく、独自に調査、入手した公表文献等も評価に用いております。</p> <p>(2) アスパルテームは日本を始め欧米においても使用が認められている添加物です。 今回、ネオテームの食品健康影響評価において、一部、アスパルテームの審議を行ったのは、2の(3)にお答えしたとおりです。ネオテームの安全性を評価する上で重要な情報であると判断し、EFSA から詳細なデータ（非公表）も入手して、慎重な審議を行っております。</p>
<p>(3) 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)の上昇について 「毒性的意義は不明である」、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」との実験結果について、「ALPの上昇は一過性のものであり」は疑問が残り納得できません。</p>	<p>(3) 「毒性的意義は不明である」の記載は、オーストラリア／ニュージーランド(ANZFA)における評価内容であり、「再現性、統計学的有意差及び用量依存性が認められた」の記載はJECFA における評価内容です。いずれもイヌ52週間混餌投与試験のALPの上昇に対する評価ですが、我が国では関連する他の試験パラメータに影響がないことから、厳密に毒性と判断するのは困難ですが、より安全サイドに立った考え方により毒性影響と評価し、NOELではなくNOAELと表記しました。しかしながら、いずれの評価機関における評価も我が国の評価の考え方と異なるものではないと考えております。</p> <p>なお、評価書（案）の「9. 評価結果」において、「ALPの上昇は一過性のもの」と評価したのは、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ものです。これは、ADIを設定するにあたり、同様の方法でさらに長期間投与したイヌの52週間混餌投与試験において、200 mg/kg 体重/日投与群で ALP の上昇が認められなかったことを踏まえた判断です。</p>