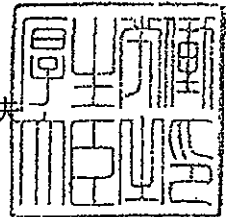


厚生労働省発食安第1120003号
平成18年11月20日

薬事・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 問 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、貴会の意見を求めます。

記

ネオテ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テ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。

ネオテ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

ネオテーム

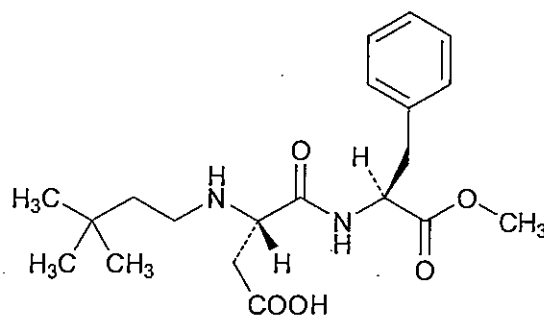
Neotame

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 $C_{20}H_{30}N_2O_5$

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

ネオテームは、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

ネオテームの甘味度を砂糖等価甘味度で評価した¹⁾。ネオテームの各濃度(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、ネオテ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)を与えるネオテームの濃度は10.3 ppmであった。

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

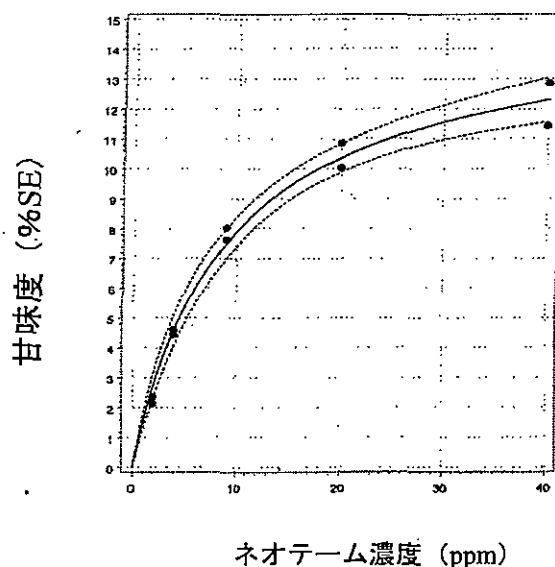


図1 ネオテームの砂糖等価甘味度曲線

●：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℃/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⁶⁾。pH4.5におけるネオテームの半減期は、25℃で約30週間、40℃で約45日、80℃で約40時間であった。また、pH7における半減期は、25℃で約2週間、40℃で約3日、80℃で約4時間であった。

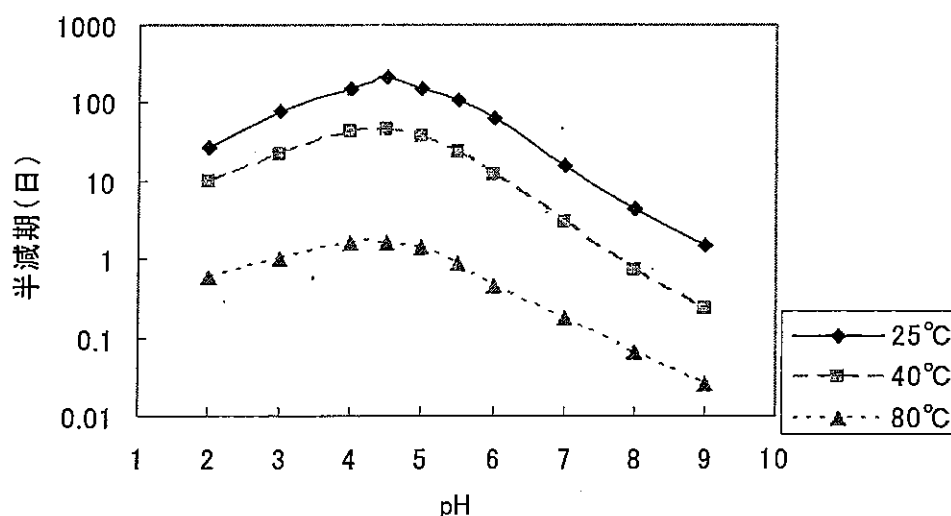


図 1 ネオテームの安定性に及ぼす pH と温度の影響

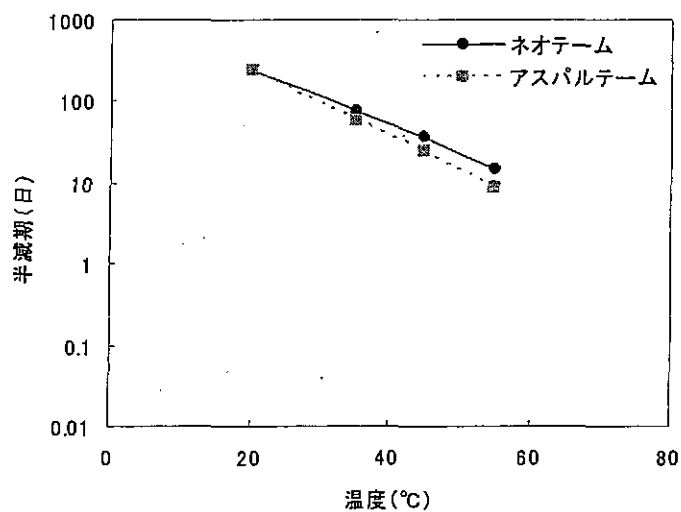
ネオテームの安定性に関するアスパルテームとの比較及び食品中の安定性に

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テームとアスパルテームの半減期の比較を以下に示す。以下の条件下では、ネオテームの半減期の方が長く、ネオテームはアスパルテームに比べ同等以上に安定であると言える。

(a) pH3.2



(b) pH7

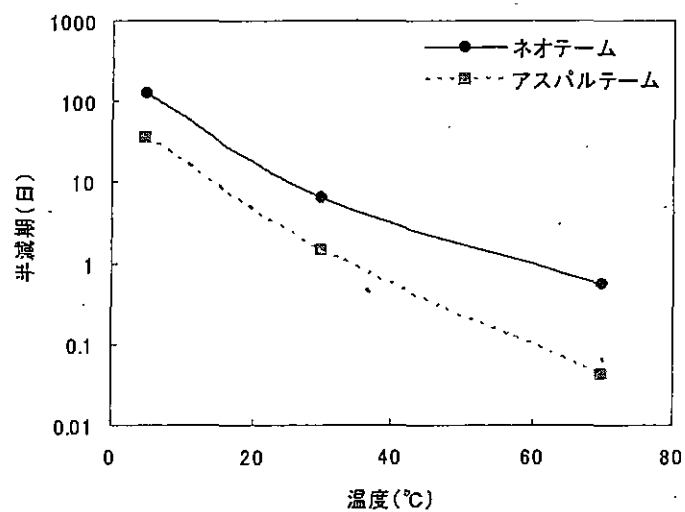


図4 ネオテームとアスパルテームの半減期の比較

①熱安定性

ミルク（1%脂肪、pH6.5）にネオテーム（25 ppm）、アスパルテーム（500 ppm）を各々添加し、均質化後、142℃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処理がネオテームの安定性に及ぼす影響を検討した。その結果、UHT処理後のネオテームの残存率は91.0%、アスパルテームは69.0%であった³⁾。

同様に、ヨーグルト製造工程中において、85℃で40秒間のHTST²処理後のネオテーム（25 ppm）とアスパルテーム（525 ppm）の安定性を比較した。その結果、ネオテームの残存率は98.7%であり、アスパルテームの残存率は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、ネオテーム（35 ppm）とアスパルテーム（約2,700 ppm）の安定性を比較したところ、ネオテームの残存率は85.1%であり、アスパルテームの残存率は59.3%であった⁵⁾。

②発酵耐性

ネオテームとアスパルテームについて、ヨーグルトの発酵工程（40℃、6時間）における安定性を比較したところ、発酵工程中のネオテームの残存率は87.9%であり、アスパルテームの残存率は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、ネオテーム、アスパルテーム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℃、相対湿度60%で5日間保存したとき、ネオテームの残存率は94.6%であり、アスパルテームの残存率は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)	ネオテーム	6.5	142°C	-	8 秒	25.0	11.0	22.8	10.8	97.4
		アスパルテーム	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)	ネオテーム	6.5	85°C	-	40 秒	24.0	10.9	23.7	10.9	99.6
		アスパルテーム	6.5	85°C	-	40 秒	519.0	7.8	464.5	7.3	94.0
焼成	アイスクリーム ⁷⁾	ネオテーム	-	177°C	-	30 分	35.1	12.0	29.9	11.5	96.5
		アスパルテーム	-	177°C	-	30 分	2624.7	13.8	1556.1	12.2	88.5
発酵	ヨーグルト ⁶⁾	ネオテーム	-	40°C	-	6 時間	23.7	10.9	20.8	10.5	96.3
		アスパルテーム	-	40°C	-	6 時間	464.5	7.3	260.3	5.1	69.2
保存	アイスクリーム ⁷⁾	ネオテーム	-	25°C	60%	5 日間	29.9	11.5	28.3	11.4	98.7
		アスパルテーム	-	25°C	60%	5 日間	1556.1	12.2	1306.0	11.6	94.9
保存	ヨーグルト ⁶⁾	ネオテーム	4.4	5°C	-	8 週間	20.8	10.5	20.8	10.5	100.0
		アスパルテーム	4.4	5°C	-	8 週間	260.3	5.1	254.0	5.0	98.3

※1 ネオテーム及びアスパルテームの濃度 (Appm) より、下記の式 (砂糖等価甘味度曲線²⁾) を用いて計算

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

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

※2 甘味度の残存率 (%) = 処理後の甘味度 (%SE) / 初期の甘味度 (%SE) × 100

以上の実際に食品に使用した結果からも、ネオテームは類似の甘味料であるアスパルテームと、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

ネオテームを 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、保存期間中のネオテ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⁷⁾。

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 (ネオテ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、アセスルファミウムや 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った味質特性を示した¹¹⁾。

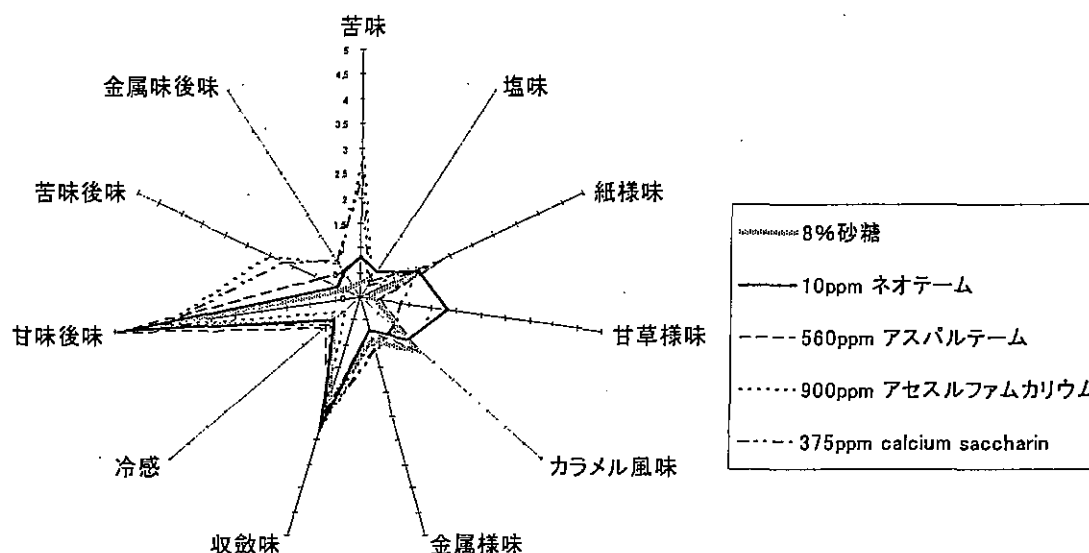


図2 味質特性の比較

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あ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。

ネオテームの各種動物試験やヒトへの投与試験データを評価した結果、催奇形性、遺伝毒性及び発がん性はなく、本物質の摂取による主な影響は、高用量投与群でみられた体重増加抑制と血清アルカリフォスファターゼ（ALP）の上昇であった。このうち、イヌやラットで認められた ALP の上昇については、他の酵素活性は変動せず、かつ、病理組織学的検査等においても投与による影響は認められなかったが、ヒトへの影響を必ずしも完全に否定できるわけではないという安全サイドに立った考え方により、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/日以上投与群でみられた ALP の上昇を根拠に NOAEL 59.7 mg/kg 体重/日が得られたが、同様の方法でさらに長期間投与したイヌ 52 週間混餌投与試験では、200 mg/kg 体重/日投与群で ALP の上昇は認められなかったこと及び本物質には蓄積性がないことから、イヌ 13 週間混餌投与試験の 200 mg/kg 体重/日投与群でみられた ALP の上昇は一過性のものであり、ADI 設定にあたっては本試験の NOAEL は考慮しないと評価した。

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

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

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

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

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。

ネオテームは、甘味料として様々な食品に使用されることが推定される。

平成13年国民栄養調査成績の食品群別摂取量（総数）をもとに、食品中の砂糖をすべてネオテームに置き換えた場合を仮定し、食品摂取量とネオテームの添加量から算出すると、ネオテームの推定摂取量は3.84 mg/ヒト/日（体重50kgとして0.0769 mg/kg 体重/日）となる。同様に、年齢別の食品群別摂取量より、1～6歳は3.54 mg/ヒト/日（0.225 mg/kg 体重/日）、7～14歳は4.45 mg/ヒト/日（0.118 mg/kg 体重/日）と推定される。また、ネオテーム摂取に伴う分解物NC-00777、NC-00764及びNC-00779の一日推定摂取量は、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、アスパルテームをすべてネオテームで置き換えた場合を仮定し、摂取量をアスパルテームに対するネオテームの甘味度比40倍で除すると、ネオテームの推定摂取量は0.146 mg/ヒト/日（0.00292 mg/kg 体重/日）となる。同様に、英国及び米国のアスパルテームの平均及び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、ネオテームの平均及び90パーセンタイル推定摂取量は、英国で0.01及び0.05 mg/kg 体重/日、米国で0.04及び0.10 mg/kg 体重/日となる。

なお、ネオテームは、フレーバー増強剤（香料）として、様々な食品に甘味の発現しない低濃度（閾値（4.1 ppm）以下）で使用されることが推定されるが、香料として使用される量は、甘味料として使用する量と比較して著しく少ないと推定され、また、既に甘味料としてネオテームが使用されている食品においては、香料として使用することはないと考えられることから、上記の一日推定摂取量には、香料としての一日推定摂取量が包括されると考えられる。

8. 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

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条一の力）。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した。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。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のが前提であり、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]

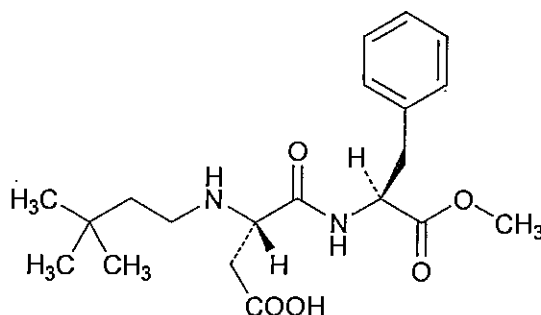
- 1) Ziegler J, Study of sweetness potency of NC-00723 compared to aspartame in water and flavor profile of NC-00723. (1997) Study number (NP 97-019). Unpublished report from Duke University, Durham, NC, U.S.A.
- 2) Roefer W. Five-year stability of bulk chemical NC-00723.(2002) Study Number(NP 96-015). 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) Brahmhatt 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) Brahmhatt 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 μ g/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 μ 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 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。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。検液のネオテーム、*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} 及び標準液のネオテームのピーク面積 *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、ネオテームの保持時間の1.5倍までとする。

その他の不純物の量

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

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 (C₂₀H₃₀N₂O₅) 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 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	ネオテ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 主としてネオテ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「ネオテーム」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 1 ml 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 「ネオテーム」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 (C₂H₅)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 C₇H₁₅NaO₃S 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きとする。

0.1 mol/L 水酸化ナトリウム液 1 ml = 20.23 mg C₇H₁₅NaO₃S

ネオテーム, 定量用 C₂₀H₃₀N₂O₅ 主としてアスパルテームと 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 cm⁻¹, 2,960 cm⁻¹, 1,730 cm⁻¹, 1,690 cm⁻¹, 1,590 cm⁻¹, 1,210 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。

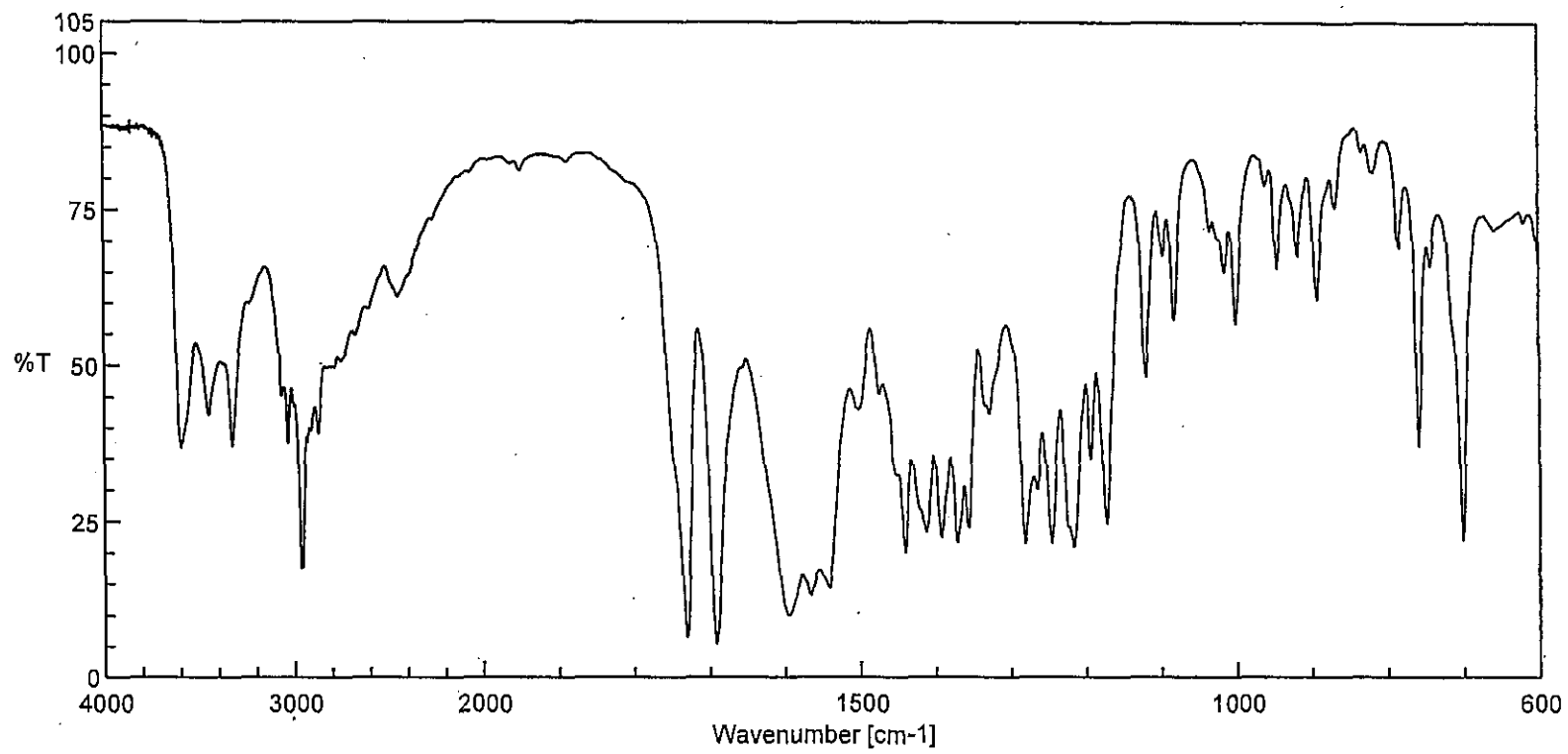
純度試験 類縁物質 本品約 0.1 g を「ネオテーム」の定量法中の移動相と同一組成の液移動相 100 ml に溶かし、検液とする。この液 1 ml を正確に量り、移動相と同一組成の液を加えて正確に 100 ml とし、比較液とする。検液及び比較液をそれぞれ 25 μl ずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行い、ピーク面積を測定するとき、検液の主ピーク以外のピークの合計面積は、比較液の主ピーク面積より大きくない。ただし、面積測定範囲は、溶媒ピークの後ろから主ピークの保持時間の 1.5 倍までとする。

操作条件 「ネオテーム」の定量法の操作条件を準用する。

定量用ネオテーム

ネオテーム, 定量用を見よ。

ネオテーム



ネオテ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、ネオテーム ($C_{20}H_{30}N_2O_5$) 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 μ g/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「As₂O₃ として 4.0 μ g/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	—	—
	ジメチルプ チルアスハ ルチル フェニラ 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	

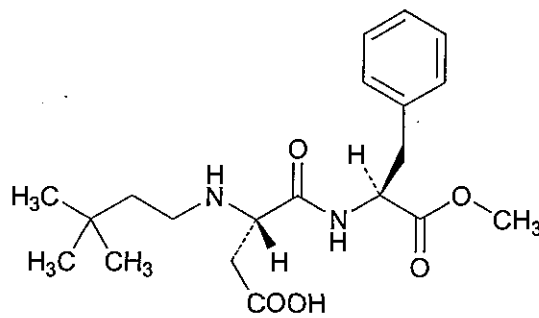
答申(案)

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



$C_{20}H_{30}N_2O_5$

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 μ g/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℃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。検液のネオテーム, *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} 及び標準液のネオテームのピーク面積 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, ネオテームの保持時間の 1.5 倍までとする。

その他の不純物の量

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

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

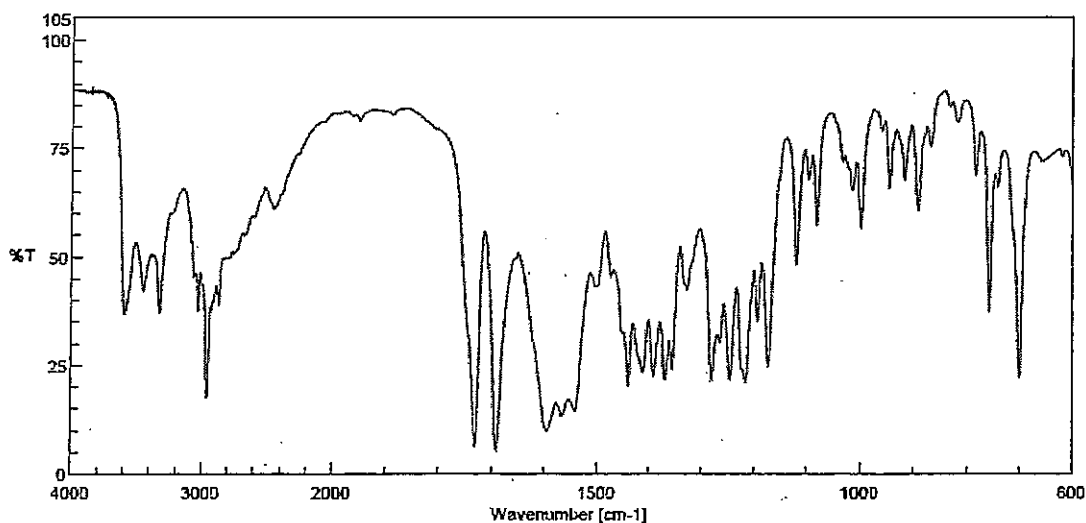
カラム温度 45 $^{\circ}$ C付近の一定温度

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。

参照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)
	食品安全委員会より食品健康影響評価結果が通知
平成18年11月20日	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 恭子	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

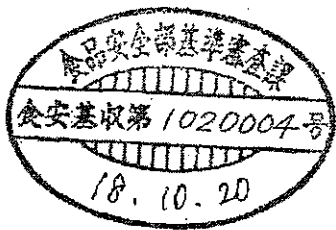
(○：部会長)

●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]

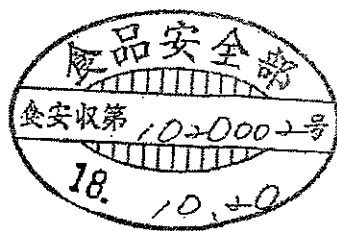
	石田 裕美	女子栄養大学教授
	井手 速雄	東邦大学薬学部教授
	井部 明広	東京都健康安全研究センター
	北田 善三	畿央大学健康科学部教授
	佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
	棚元 憲一	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
○	長尾 美奈子	共立薬科大学客員教授
	堀江 正一	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
	米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
	山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
	山川 隆	東京大学大学院農学生命科学研究科准教授
	山添 康	東北大学大学院薬学研究科教授
	吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画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

(○：部会長)

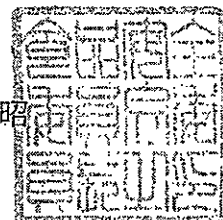


府食第826号
平成18年10月19日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿



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テ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

ネオテームのADIを1.0 mg/kg・体重/日と設定する。

添加物評価書

ネオテーム

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	本間 清一
	坂本 元子	見上 彪
	中村 靖彦	

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	畑江 敬子
	長尾 拓	本間 清一
	野村 一正	

〈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	西川 秋佳
	今井田 克己	林 真
	江馬 眞	三森 国敏
	大野 泰雄	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	中島 恵美
	井上 和秀	西川 秋佳
	今井田 克己	林 真
	江馬 眞	三森 国敏
	大野 泰雄	吉池 信男
	久保田 紀久枝	

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。

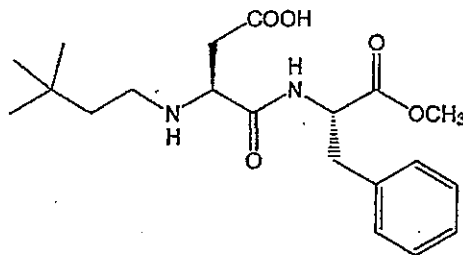
4. 名称等

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：C₂₀H₃₀N₂O₅

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

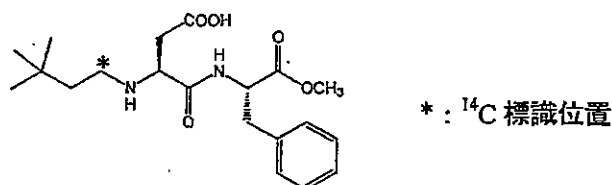
(ア) ラットにおける ^{14}C 標識ネオテーム単回投与試験

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



※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 AUC_{24} は、投与量の増加率をやや上回って増加した。経口投与後、ネオテームは半減期 0.2~0.3 時間（低用量）又は 0.4 時間（高用量）で減少した。ネオテームは、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 AUC_{24} 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、ネオテ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布することが示唆された。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、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 ^{14}C 標識ネオテーム (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。その他の組織では、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 ^{14}C 標識ネオテーム (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 ^{14}C 標識ネオテーム (イヌ 1~100 $\mu\text{g/mL}$ 、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、ネオテ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、ネオテーム濃度 1~10 $\mu\text{g/mL}$ で 84~92%、100 $\mu\text{g/mL}$ 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

¹⁴C 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 (¹⁴C 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った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 (¹⁴C 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、ミクロゾ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ankレアチン) 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ankレ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ankレ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⁾。

エ. 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¹⁰⁾。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¹⁰⁾。

(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)