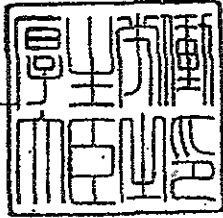


厚生労働省発食安第1017003号
平成20年10月17日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

ネオテームの添加物としての成分規格の一部改正について

平成 20 年 12 月 16 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 20 年 10 月 17 日付け厚生労働省発食安第 1017003 号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、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。

記

ネオテームの添加物としての成分規格の一部改正について

ネオテームの成分規格の一部改正に関する部会報告書

1. 品目名：ネオテーム

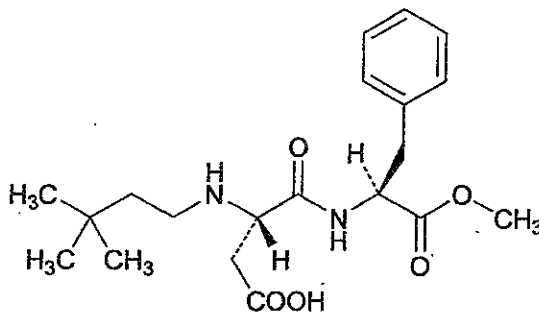
Neotame,

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：



分子式及び分子量：

$C_{20}H_{30}N_2O_5$ 378.46

3. 用途

甘味料

4. 概要

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るジペプチドメチルエステル誘導体であり、アスパルテーム同様、甘味料として用いられる。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30ヶ国以上で食品添加物として甘味及びフレーバ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。

我が国では、食品安全委員会における食品健康影響評価(平成18年10月19日食府第826号)及び薬事・食品衛生審議会におけるネオテームの添加物としての指定の可否について審議を経て、平成19年12月28日に添加物として指定されるとともに、成分規格が定められた。成分規格の「純度試験(4)ヒ素」の項については、指定要請に基づき、類似の化学構造を有するアスパルテームの成分規格を踏まえた規格及び試験法(一般試験法

のヒ素試験法の第1法により検液を調製し、装置Bを用いた方法による試験で「As₂O₃として4.0μg/g以下」が設定された。

しかし、事業者において、添加物としての指定の後にヒ素試験法について検討を行った結果、第1法より第3法の方がより適切な方法であることが判明した。このことから、今般、事業者より「ネオテーム」の成分規格中のヒ素試験法について、以下のとおり検液の調製法の第3法への変更を求める旨の要請書が提出された。

(現行規格)

純度試験 (4) ヒ素 As₂O₃として4.0μg/g以下 (0.50g, 第1法, 装置B)

(改正案)

純度試験 (4) ヒ素 As₂O₃として4.0μg/g以下 (0.50g, 第3法, 装置B)

5. ネオテームにおけるヒ素添加回収試験

事業者におけるヒ素試験法の検討については以下のとおりであり、ヒ素試験法の検液の調製について、第3法が適していることを示している。

(方法)

ネオテーム0.50gにヒ素標準液(1μg/mlの三酸化二ヒ素(As₂O₃)を含む)2mlを添加し、ヒ素試験法の第1法、第2法、第3法により検液を調製し、装置Bを用いる方法により試験を行った。

また、ネオテームと構造が類似しているアスパルテームについて、アスパルテーム0.50gにヒ素標準液(1μg/mlの三酸化二ヒ素(As₂O₃)を含む)2mlを添加し、成分規格*に準じ、ヒ素試験法の第1法により検液を調製し、装置Bを用いる方法により試験を行った。

(結果)

表1に結果をまとめた。

ネオテームでは、第1法、第2法では発色せず、添加したヒ素が回収されなかったが、第3法では標準色と同程度の発色があり、添加したヒ素が回収された。

アスパルテームとネオテームは構造が類似しているが、アスパルテームでは、第1法で、標準色と同程度の発色があり、添加したヒ素が回収された。

両者のヒ素の添加回収試験結果は異なっていたが、このような差異が現れる理由は不明である。

* アスパルテーム：純度試験 (5) ヒ素 As₂O₃として4.0μg/g以下 (0.50g, 第1法, 装置B)

表 1 ヒ素添加回収試験結果

	第1法 装置B	第2法 装置B	第3法 装置B
ネオテーム (Lot. B605177072)	発色せず	発色せず	標準色と同じ
ネオテーム (Lot. B703087169)	発色せず	発色せず	標準色と同じ
ネオテーム (Lot. B704197190)	発色せず	発色せず	標準色と同じ
アスパルテーム	標準色と同じ	—	—

6. 食品安全委員会への意見照会について

本改正案については、規格値の変更を伴わない試験法の改正であることから、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 11 条第 1 項第 1 号に掲げられた食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときへの該当性について、平成 20 年 9 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0919004 号により食品安全委員会に対し照会したところ、以下の回答が平成 20 年 9 月 25 日付けで通知（府食第 1023 号）されている。

照会結果： 食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき厚生労働大臣が食品安全委員会の意見を聴かなければならない場合のうち、以下の場合は、同法第 11 条第 1 項第 1 号の食品健康影響評価を行うことが明らかに必要でないときに該当すると認められる。

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 号第 1 項の規定に基づき定められた、「食品、添加物等の規格基準」（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の「ネオテーム」の成分規格における試験法について、次の改正を行う場合。

(現行規格)

純度試験 (4) ヒ素 As_2O_3 として $4.0 \mu g/g$ 以下 (0. 50g, 第 1 法, 装置 B)

(改正案)

純度試験 (4) ヒ素 As_2O_3 として $4.0 \mu g/g$ 以下 (0. 50g, 第 3 法, 装置 B)

7. 成分規格の一部改正について

ネオテームの食品衛生法 11 条第 1 項の規定に基づく成分規格については、「純度試験 (4) ヒ素」について、試液の調製法を第 1 法から第 3 法に改正することが適当である。(改正後の成分規格は別紙のとおり。)

参考資料

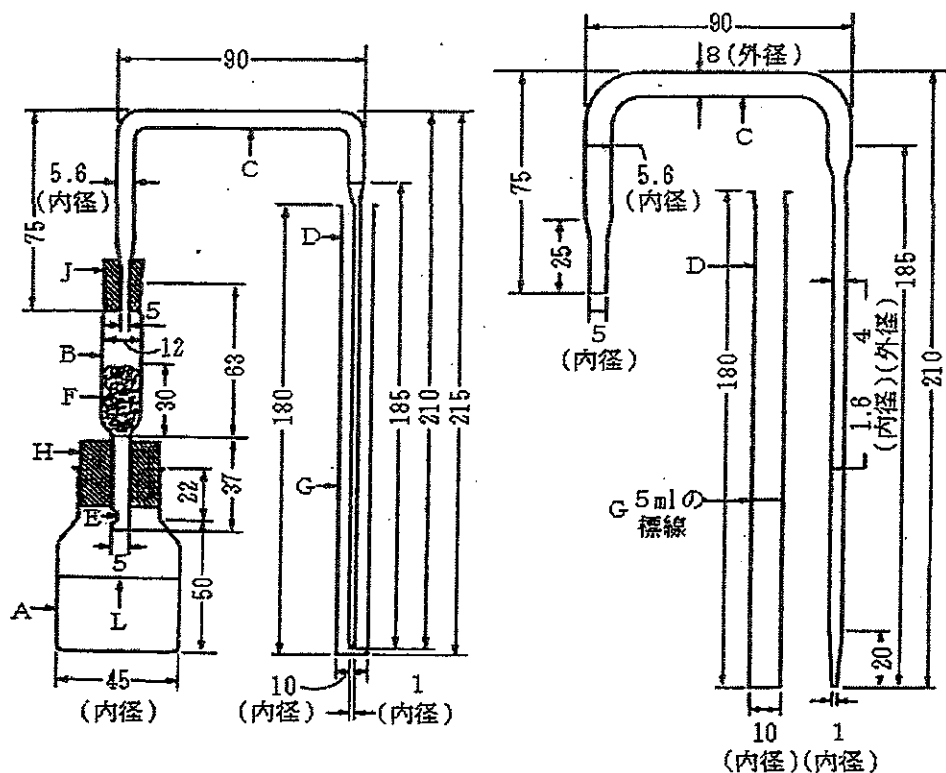
ヒ素試験法

(検液の調製)

- 第1法 別に規定する量の試料を量り、水 5ml を加え、必要があれば加温して溶かし、検液とする。
- 第2法 別に規定する量の試料を量り、水 5ml 及び硫酸 1ml を加える。ただし、無機酸の場合には硫酸を加えない。これに亜硫酸 10ml を加え、小ビーカーに入れ、水浴上で加熱して亜硫酸がなくなり約 2ml となるまで蒸発し、水を加えて 5ml とし、検液とする。
- 第3法 別に規定する量の試料を量り、白金製、石英製又は磁製のるつぼに入れ、硝酸マグネシウムのエタノール溶液(1→50) 10ml を加え、エタノールに点火して燃焼させた後、徐々に加熱して 450～550℃で灰化する。なお炭化物が残るときは、少量の硝酸マグネシウムのエタノール溶液(1→50)で潤し、再び強熱して 450～550℃で灰化する。冷後、残留物に塩酸 3ml を加え、水浴上で加温して溶かし、検液とする。

(装置 B)

概略図



(単位mm)

- A : 発生瓶 (肩までの容量約 70ml)
- B : 排気管
- C : ガラス管 (内径 5.6mm, 吸収管に入れる部分は先端を内径 1mm に引き伸ばす。)
- D : 吸収管 (内径 10mm)
- E : 小孔
- F : ガラス繊維 (約 0.2g)
- G : 5ml の標線
- H 及び J : ゴム栓
- L : 40ml の標線

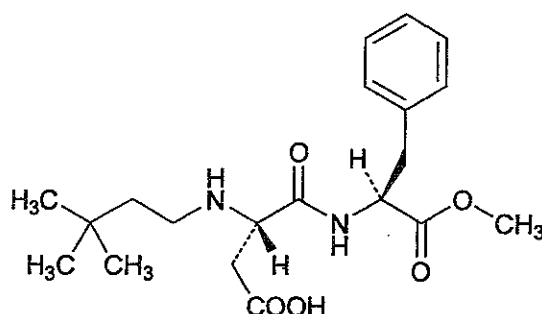
排気管 B に約 30mm の高さにガラス繊維 F を詰め、酢酸鉛試液及び水の等容量混液で均等に潤した後、下端から弱く吸引して、過量の液を除く。これをゴム栓 H の中心に垂直に差し込み、B の下部の小孔 E は下にわずかに突きでるようにして発生瓶 A に付ける。B の上端にはガラス管 C を垂直に固定したゴム栓 J を付ける。C の排気管側の下端はゴム栓 J の下端と同一平面とする。

(別紙)

1. 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 pH5.0~7.0(1.0g, 水 200ml)

(3) 鉛 Pbとして1.0 $\mu\text{g/g}$ 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 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 As_2O_3 として 4.0 $\mu\text{g/g}$ 以下 (0.50g, 第 3 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。

$$N(3,3\text{-ジメチルブチル})\text{-}L\text{-}\alpha\text{-アスパルチル}\text{-}L\text{-フェニルアラニンの含量} \\ = \frac{W \text{ (mg/ml)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times 5 \quad (\%)$$

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

$$= \frac{\text{無水物換算した定量用ネオテームの採取量 (g)}}{\text{無水物換算した試料の採取量 (g)}} \times \frac{A_{\text{sum}}}{A_{\text{s}}} \times 100 \quad (\%)$$

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 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。

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 $C_{19}H_{28}N_2O_5$ 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 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 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 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。

(参考)

これまでの経緯

- 平成20年9月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価が明らかに必要でないときに該当するかについて照会
- 平成20年9月25日 第255回食品安全委員会
食品安全委員会より食品健康影響評価結果が明らかに必要でないときに該当すると認められるとの回答
- 平成20年10月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成20年10月22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20年10月現在）

[委員]

氏名	所属
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※	慶應義塾大学薬学部客員教授
堀江 正一	埼玉県衛生研究所 水・食品担当部長
米谷 民雄	静岡県立大学 食品栄養科学部 客員教授
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	青森県立保健大学健康科学部 栄養学科長 公衆栄養学教授
由田 克士	独立行政法人国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー

※部会長

—
答申（案）

ネオテームの食品衛生法 11 条第 1 項の規定に基づく成分規格については、「純度試験(4)ヒ素」について、検液の調製法を第 1 法から第 3 法に改正することが適当である。