

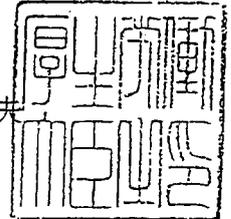
厚生労働省発食安第1120003号

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

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（案）

1. 品目名

ネオテーム

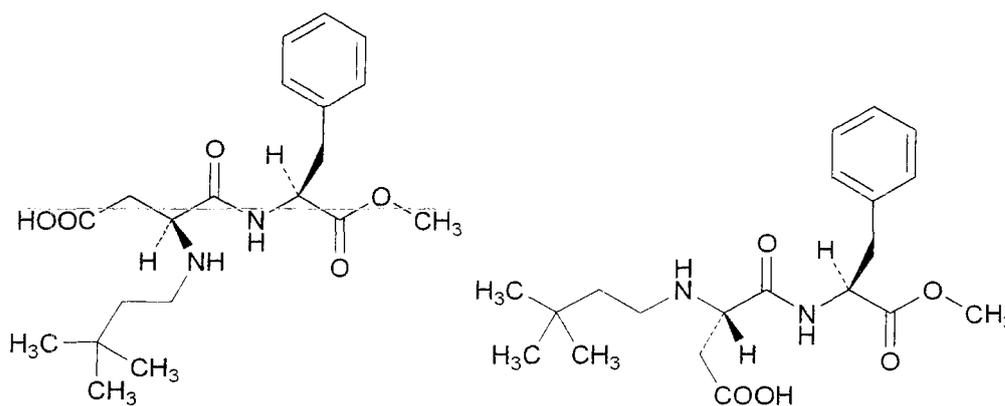
Neotame

Methyl *N*-(3,3-dimethylbutyl)-1- α -aspartyl-1-phenylalaninate

CAS 番号 : 165450-17-9

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式



(3*S*)-3-(3,3-dimethylbutylamino)-3-[(1*S*)-1-(methoxycarbonyl)-2-phenylethyl]carbamoylpropanoic acid

分子式 $C_{20}H_{30}N_2O_5$

分子量 378.46

CAS 番号 : 165450-17-9

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。その甘味度甘みは、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倍であると報告されている。

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。

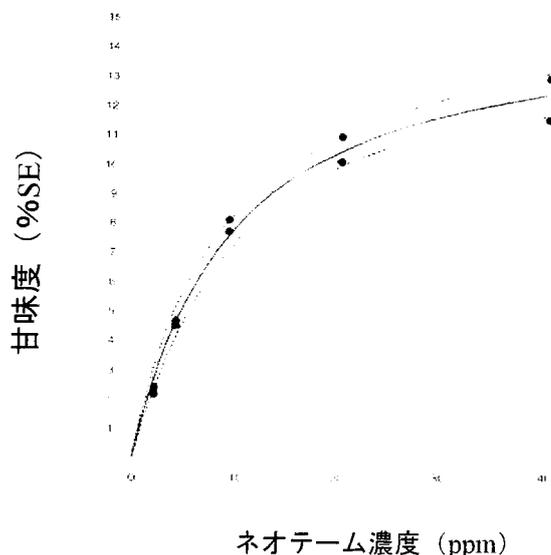


図1 ネオテームの砂糖等価甘味度曲線

● : 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²¹⁾。

また、ネオテームの食品中のとアスパルテームの安定性に関する報告はついで比較したところ、以下に示すとおりであった。ネオテームはアスパルテームと比較して安定であった。

1) アスパルテームとの安定性の比較

① 熱安定性

1%ミルク (1%脂肪、pH6.5) にネオテーム (25 ppm)、またはアスパルテーム (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²³⁾。

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)

同様に、ヨーグルト製造工程中において、85°C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^{3,4)}。

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）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^{4,5)}。

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°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%であった^{3,4)}。

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°C、相対湿度 60%RH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^{4,5)}。

2) 高温保存時の安定性

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°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。

3) 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 (pH 約 3.2)、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-

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七十二度以上で一五秒以上殺菌する方法)

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。

4) 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。

5) 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

#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 と比べ、苦味及び苦味の後味が少なく^{10) 5)}、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味質特性を示した^{6) 11)}。

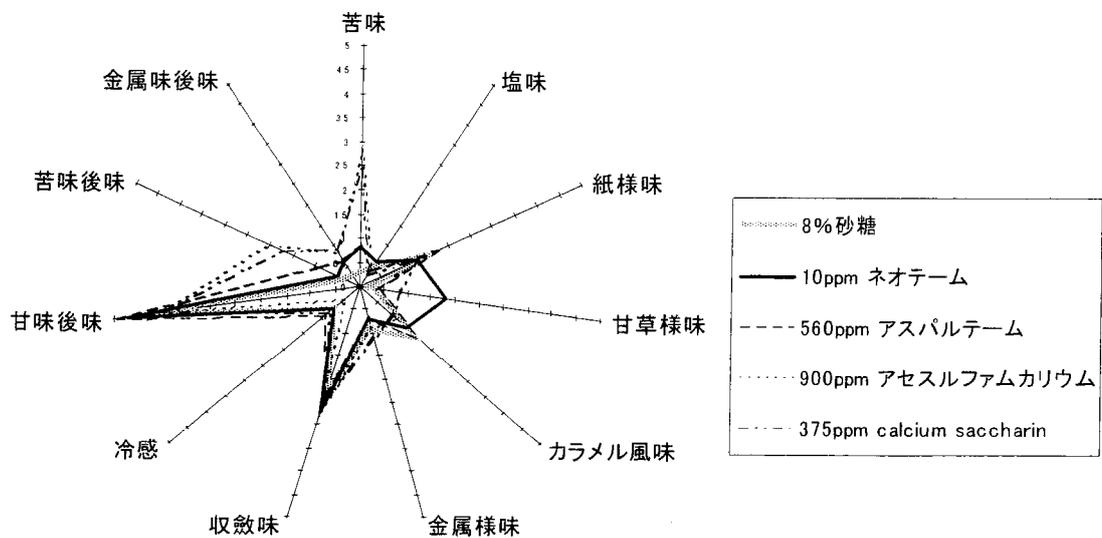


図2 味質特性の比較

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^{7) 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、

[※] 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

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 μ g/kg 体重/日、0.136 μ g/kg 体重/日及び 0.021 μ g/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条一のカ）。ネオテームはアスパルテームの類似化合物であり、アスパルテームと同様の表示の必要性については、ネオテームが人の健康を損なうおそれがないとする上で必要な検討事項と考えられる。よって、当該事項を添加物部会において検討した。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。

8.9. 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、オーストラリア、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. ~~(添付資料 4-1)~~
- 2) Roefler W. Five-year stability of bulk chemical NC-00723.(2002) Study Number(NP 96-015). Unpublished Report from The NutraSweet Kelco Company.
- 32) 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. ~~(添付資料 4-21)~~
- 34) 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. ~~(添付資料 4-24)~~
- 45) 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.
- 6) Nofre C. and Tinti J-M. Neotame. discovery, properties, utility. *Food Chemistry* (2000) 69:245-257
~~(添付資料 4-30)~~
- 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.
- 105) 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. ~~(添付資料 4-2)~~
- 116) 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. (~~添付資料 4-4~~)

- 712) 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.

