

ネオテーム 指定要請添付資料概要
(抜粋)

添付資料 1-1

・ 大日本製薬株式会社

ニュートラスイート・カンパニー

第1章 資料概要

	(頁)
1 品目名.....	1
2 構造式、分子式及び分子量.....	1
3 用途：甘味料、香料.....	1
4 起源又は発見の経緯及び使用状況等.....	1
5 物理化学的性質及び成分規格.....	2
6 有効性.....	3
7 安全性.....	3
8 体内動態.....	6
9 一日摂取許容量の設定.....	7
10 一日摂取量に関する考察.....	7
11 使用基準.....	8

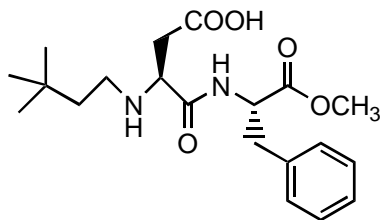
第1章 資料概要

1 品目名

ネオテーム (neotame)

2 構造式、分子式及び分子量

構造式：



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

分子式及び分子量：C₂₀H₃₀N₂O₅ 378.46

3 用途：甘味料、香料

ネオテームは、清涼飲料、炭酸飲料、粉末飲料、デザート、チューインガムなどの菓子類、卓上甘味料など、様々な食品に、甘味料及び香料（フレーバー増強剤）として使用される。

4 起源又は発見の経緯及び使用状況等

ネオテームは、性能の優れた高甘味度甘味料の開発を目的とした、長年にわたる研究開発の結果、発明された。フランスの科学者、クロウド・ノフレとジャン-マリー・ティンチは、1990年代に、既存甘味料のアスパルテームをN-アルキル化して得られるネオテームが、安定性に優れ、しかもアスパルテームの数十倍の強い甘味を有することを見出した^{1),2)}。

上記のとおり、ネオテームは、わが国で既に甘味料として使用されているアスパルテームの、還元アルキル化により合成されるジペプチドメチルエステル誘導体である。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、アスパルテームの約30～60倍であり、砂糖の7,000～13,000倍である^{3),4)}。

ネオテームは、オーストラリア及びニュージーランドにおいて、それぞれ2001年8月と9月に甘味料として認可された⁵⁾のをはじめ、米国食品医薬品局（FDA）において、2002年7月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る⁶⁾など、2004年6月現在、19カ国において使用が許可されている。なお、2003年6月に開催されたFAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）においてネオテームの安全性評価が行われた⁷⁾（表1.1）。

現在、飲料を中心とした食品に、食品添加物（甘味料及びフレーバー増強剤）として使用されている。

5 物理化学的性質及び成分規格

(1) 物理化学的性質及び定量法

ネオテームは、等モルのアスパルテームと 3,3-ジメチル-ブチルアルデヒドとの一段階反応で製造される、ジペプチドメチルエステル誘導体である。本品は白色～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⁸⁾。ネオテームの 0.5%水溶液は弱酸性を示し、20℃における比旋光度は 41.5°（乾燥物換算）であった⁸⁾。

また、高速液体クロマトグラフィー法による、ネオテーム及び分解物の定量法を定めた⁹⁾。

(2) ネオテームの安定性

ネオテームの主分解経路は、メチルエステル基の脱離による N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチル]-L-フェニルアラニン（NC-00751）の生成であった。水溶液中、苛酷条件下におけるネオテームの分解物は 11 種であるが、その大半は通常の保存条件では検出されず、炭酸飲料（コーラ飲料）を想定した模擬飲料における、現実的な保存条件下（pH3.2、20℃、8 週間保存）において生じた分解物は、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-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-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00764）、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00777）及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン（NC-00779）のみであった¹⁰⁾。ただし、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00764）、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル（NC-00777）及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン（NC-00779）は通常の使用条件下では検出限界以下である。

長期保存試験（25℃ / 相対湿度 60%、260 週間（5 年間））、加速試験（40℃ / 相対湿度 75%、52 週間）、苛酷試験（光安定性試験、熱安定性試験）を行った。ネオテーム粉末は、加速試験（40℃ / 相対湿度 75%）で 26 週間保存後に観察された色調の変化を除き、温度、湿度及び光のいずれの条件でも、ほとんど変化は認められなかった^{11), 12)}。また、長期保存試験においても、260 週間を通してほとんど変化は認められず安定であった¹¹⁾。以上の事から、ネオテーム粉末を密閉容器中で保存する場合、通常の環境下では長期安定である。

(3) 食品中でのネオテームの分析

ネオテーム及び不純物（分解物）の定量を行うために開発した高速液体クロマトグラフィー法をもとに、卓上甘味料¹³⁾、炭酸飲料¹⁴⁾、粉末飲料¹⁵⁾、ヨーグルト¹⁶⁾、焼き菓子¹⁷⁾、チューインガム¹⁸⁾及び紅茶飲料¹⁹⁾中のネオテームの分析法を開発した。分析対象食品によって、移動相の緩衝液組成及び pH などの分析条件を調整することにより、あらゆる食品中のネオテーム分析が可能であった。

(4) 成分規格案

ネオテームの成分規格案を FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)²⁰⁾及び Food Chemicals Codex (FCC) の規格²¹⁾と比較し、表 1.7 に示した。

6 有効性

ネオテームは、甘味料及びフレーバー増強剤として、様々な食品に使用される。わが国で甘味料として既に使用が認められているものには、食品衛生法施行規則別表第 1 において、アスパルテーム、グリチルリチン酸二ナトリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、アセスルファムカリウム、スクラロースなどがあり、厚生省告示第 120 号の既存添加物名簿において、ステビア抽出物、カンゾウ抽出物などがある。しかしながら、サッカリンナトリウム、ステビア抽出物、カンゾウ抽出物、アセスルファムカリウムには、それぞれ特有の苦味、渋みがある。また、アスパルテームは中性あるいはアルカリ性水溶液中での保存安定性や、加熱安定性が劣っている。

ネオテームは、砂糖やアスパルテームに似た甘味を持ち、すっきりとした良質な甘味を有する²²⁾。また、アスパルテームと比較して中性域での安定性が改善されている²³⁾。約 200 ppm ネオテームを含む炭酸飲料 (コーラ飲料) を想定した模擬飲料 (pH=3.2) について、88 、30 秒間殺菌処理を行ったときのネオテーム残存量は 99.9% であり²⁴⁾、20 で 8 週間保存した後のネオテームの残存量は 89.3% である¹⁰⁾。

また、ネオテームには、フレーバーを増強させる効果^{25), 26), 27)}及び、その他の甘味料と併用することにより相乗的に甘さを増強させる効果²⁸⁾がある。

7 安全性

(1) 反復投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて 13 週間の、また、イヌを用いて 52 週間の混餌経口投与毒性試験を実施した^{29), 30), 31), 32)}。更に、胎生期から *in utero* でネオテームに暴露させた F₁ ラットを用いて 52 週間の混餌経口投与毒性試験を実施した³³⁾。毒性試験における唯一の共通所見は、体重増加抑制であったが、ネオテームを添加した飼料の嗜好性が低下したことに起因する摂餌量の減少に付随したものであった^{34), 35)}。また、イヌにおける毒性試験において、肝由来の血清アルカリホスファターゼ (ALP) 値の上昇が 600 mg/kg 体重/日以上投与群で見られたが、他の関連検査項目には変動がなく、肝に病理組織学的変化も観察されなかったことから、毒性を示唆するものではないと考えられた^{31), 32)}。上記以外には特記すべき所見は認められなかった。

これらの成績より無毒性量はマウス 13 週間：8,000 mg/kg 体重/日²⁹⁾、ラット 13 週間：3,000 mg/kg 体重/日³⁰⁾、イヌ 13 週間：600 mg/kg 体重/日³¹⁾、ラット 52 週間：1,000 mg/kg 体重/日³³⁾及びイヌ 52 週間：800 mg/kg 体重/日³²⁾と判断された。

(2) 繁殖毒性試験

ラットを用いて混餌経口投与二世世代繁殖毒性試験を実施した結果、1,000 mg/kg 体重/日の用量で二世世代にわたって混餌投与しても、親動物及び次世代の繁殖能力に影響は認められなかった³⁶⁾。

(3) 催奇形性試験

ラットを用いて混餌経口投与催奇形性試験を、また、ウサギを用いて強制経口投与催奇形性試験を実施した。その結果、ラットには 1,000 mg/kg 体重/日の、また、ウサギには 500 mg/kg 体重/日の用量で投与しても母動物の妊娠経過及び胎児の発生に影響は認められなかった^{37), 38)}。

(4) がん原性試験

マウス及びラットを用いてがん原性試験を実施した。マウスには 4,000 mg/kg 体重/日までの用量で 104 週間にわたり混餌投与した。ラットの試験では、胎生期から *in utero* でネオテームに暴露させた F₁ ラットに 1,000 mg/kg 体重/日までの用量で 104 週間にわたり混餌投与した。その結果、いずれの試験においても腫瘍は誘発されなかった^{39), 40)}。

(5) 抗原性試験

モルモットを用いて皮膚感作性試験を実施した結果、0.4 g/匹の皮膚貼付用量でも感作性は認められなかった⁴¹⁾。

(6) 変異原性試験

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験⁴²⁾、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異誘発試験⁴³⁾、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験⁴⁴⁾及びマウスにおける小核試験⁴⁵⁾を実施した。その結果、いずれの試験も陰性を示した。

(7) 一般薬理試験

中枢神経系⁴⁶⁾、自律神経系⁴⁷⁾、呼吸・循環器系⁴⁸⁾、腎機能又は消化器系⁴⁹⁾のいずれにもネオテームの影響は認められなかった。

(8) 嗜好性試験

ラットを用いてネオテーム添加飼料に対する嗜好性を検討した。その結果、ネオテームを 50 ppm 以上の濃度で添加すると嗜好性が低下し、また、5,000 ppm 以上の濃度では、明らかな忌避行動が認められた⁵⁰⁾。

(9) 分解物の毒性試験

ネオテームの分解物である N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -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- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (NC-00764)、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル (NC-00777) 及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン (NC-00779) の安全性を検討した。これらの分解物のうち N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) はマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの主代謝物であり、血漿中に検出されていることから、ネオテームの種々の *in vivo* 試験において N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) の安全性も同時に評価されているものと判断された。また、モルモットの摘出回腸を用いて自律神経系に対する作用を検討した結果、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) の影響は認められず⁴⁷⁾、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) の *in vitro* 復帰突然変異試験及び *in vitro* 遺伝子突然変異試験はいずれも陰性を示した^{51), 52)}。N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -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) については、ラットにおけるそれぞれの単回経口投与毒性試験^{53), 54), 55)}及びこれら分解物を混合した 4 週間混餌投与毒性試験⁵⁶⁾に加えて、それぞれの *in vitro* 復帰突然変異試験^{57), 58), 59)}、*in vitro* 遺伝子突然変異試験^{60), 61), 62)}及びマウスを用いた小核試験^{63), 64), 65)}を実施した。その結果、どの分解物においても影響又は変異原性は認められなかった。

(10) 代謝物の毒性試験

ネオテームのヒトにおける主代謝物である N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) は、安全性評価に用いた動物種の主代謝物でもあるため、ネオテームの *in vivo* 試験で N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) の安全性は評価されている。N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパラギン酸 (NC-00754) 及び N-(3,3-ジメチルブタノイル)-L-カルニチン (NC-00784) はそれぞれヒトの糞中に 4.9%及び尿中に 3.21%検出される代謝物である⁶⁶⁾が、N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパラギン酸 (NC-00754) はラット及びイヌの糞中及び尿中に^{67), 68)}、また、N-(3,3-ジメチルブタノイル)-L-カルニチン (NC-00784) はラットの尿中に検出される代謝物である⁶⁹⁾ことから、同様に、ネオテームの *in vivo* 試験においてこれらの代謝物の安全性は評価されたものと考えられた。

(11) 臨床試験

健常者において単回、2 週間及び 13 週間の反復投与試験を実施した^{70), 71), 72)}。これらの試験のうち、単回及び 2 週間反復投与試験では体内動態を合わせて検討した。その結果、ネオテ-

ムの 1.5 mg/kg 体重/日でも有害事象は見られなかった。また、ネオテームは速やかに吸収され、投与量の増加に伴って血漿中濃度が上昇後、速やかに血漿中から消失すること、代謝物 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) もネオテームの投与量の増加に伴って上昇し、速やかに血漿中から消失することが示された。更に、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者において血漿中のグルコース又はインスリン濃度に及ぼす影響を検討した結果、有害事象は認められず、血漿中のグルコース又はインスリン濃度にネオテームの影響は認められなかった⁷³⁾。

(12) 考察

ネオテームについて実施した種々の毒性試験において (表 1.8) ネオテームは何ら毒性を惹起することはなく、また、繁殖毒性、催奇形性、抗原性、変異原性又はがん原性を示さなかった。更に各試験の成績を総合的に評価した結果、ネオテームは免疫毒性、神経毒性、行動異常又は乳汁を介した毒性を引き起こすものではないことが確認された。一般薬理試験においても、中枢神経系、自律神経系、呼吸・循環器系、腎機能又は消化器系に対する影響は認められなかった。高用量投与群における体重増加抑制及びイヌにおける肝由来の血清アルカリホスファターゼ値の上昇が見られたが、毒性を示唆する所見ではなかった。また、ネオテームの分解物についても毒性試験を実施し、いずれの分解物も変異原性又は毒性を惹起しないことが確認された。

臨床試験についても、健常人において反復投与試験又は体内動態試験を実施し、安全性が確認された。更に、インスリン非依存性糖尿病患者において血漿中のグルコース又はインスリン濃度に及ぼす影響を検討した結果、ネオテームの影響は認められず、ここでも安全性が確認された。

以上の成績とヒトの推定一日摂取量 (0.0769 mg/kg 体重/日) を比較すると、毒性試験に用いた各動物種における安全域はマウスで 52,000 倍以上、ラットで 13,000 倍以上、ウサギで 6,500 倍以上、イヌで 10,400 倍以上と考えられる。これらの動物種に見られた大きな安全域に加えて、臨床試験で確認された安全性はネオテームの甘味料としての可能性を強く支持するものであると考えられた。

8 体内動態

ラット及びイヌにおいて、ネオテーム経口投与後の吸収 (血漿中濃度)、分布、代謝、排泄を検討した。また、一部の試験は、静脈内投与後についても実施した。更に、ヒトにおいて、単回及び反復経口投与後の吸収 (血漿中濃度)、代謝及び排泄を検討した。これらの動物及びヒトにおける体内動態試験成績より、ネオテームの経口吸収は、完全ではないものの、速やかで、また、その消失は主代謝物 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン (NC-00751) への脱エステル化により、速やかに起こることが示された^{66), 67), 75), 76)}。ネオテーム及び脱エステル体 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラ

ニン（NC-00751）の血漿中濃度の半減期は短く、速やかにかつ完全に消失した^{66), 67), 75), 76)}。¹⁴C-標識ネオテームを用いて組織分布を検討した結果、経口投与後 1 時間で、大部分の組織において放射能濃度は、最高となり、血漿中濃度より低かった⁷⁴⁾。その後、組織中放射能濃度も速やかに消失した。また、経口投与後、放射能の主たる排泄経路は、糞中であつた^{66), 67), 68)}。

このように、ネオテーム及び脱エステル体 N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン（NC-00751）の消失は速やかであり、反復投与時にも、問題となるような蓄積は生じないことが証明された。更に、ヒトにおけるネオテームの代謝物で投与量の 1% 以上存在するものはすべて、毒性試験に用いられた動物種に存在することが示され、代謝物の安全性が確認された。これらの知見は、動物における安全性試験により、ネオテームのヒトでの安全性が適切に予測できることを確認するものであつた。

主な体内動態試験を表 1.9 に示した。

9 一日摂取許容量の設定

ネオテームは、実施した種々の毒性試験及び臨床試験における全ての投与量において毒性所見または有害事象は見られなかった。毒性試験における唯一の共通所見は、体重増加抑制であつたが、ネオテームを添加した飼料の嗜好性が低下したことに起因する摂餌量の減少に付随したものであつた^{35), 36)}。また、イヌの毒性試験 600 mg/kg 体重/日以上投与群で観察された肝由来の血清アルカリホスファターゼ（ALP）値の上昇は毒性を示唆するものではないと考えられた^{32), 33)}が、この ALP 値の上昇を影響量として考慮し、ネオテームの一日摂取許容量（ADI）を次のように考えた。

無影響量	200 mg/kg 体重/日
動物種	イヌ
投与量 (200 mg/kg 体重/日)	雄：5,171～7,183 ppm 混餌投与 雌：4,667～7,826 ppm 混餌投与
投与期間	1 年間（52 週間）
試験の種類	反復投与毒性試験
安全係数	100
以上よりネオテームとして	
ADI	2.0 mg/kg 体重/日

10 一日摂取量に関する考察

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添加量からネオテームの推定摂取量を求めたと

ころ、ネオテームの一日推定摂取量は 3.84 mg であった（表 1.10）。日本人の平均体重 50 kg で除すると、食品中の砂糖をすべてネオテームで置き換えた場合、一日あたりのネオテーム推定摂取量は 0.0769 mg/kg 体重/日と推定された。高甘味度甘味料を使用した食品を好まない人もおり、食品中の砂糖をすべてネオテームで置き換えることは過剰な見積もりである。よって、本推定値はネオテームの一日最大摂取量に相当すると考えられる。また、ネオテームの分解物 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）、N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-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）及び N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L-アスパルチミド]-L-フェニルアラニン（NC-00779）の一日推定摂取量は、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/日と推定された（表 1.11）。

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（閾値以下）で使用されることが推定される。香料としての用途は、甘味料として使用される場合と同様の食品に対して少量使用された場合に限定されると考えられる。よって、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る。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、香料としてネオテームを使用することはないと考えられることから、上記の一日あたりのネオテーム推定摂取量（0.0769 mg/kg 体重/日）は、香料としての一日推定摂取量が包括されていると考える。

11 使用基準

ネオテームの安全性試験より評価された、一日摂取許容量（ADI）は、2 mg/kg 体重/日であり、食品中の砂糖をすべてネオテームで置き換えた場合を想定したネオテームの一日推定摂取量は ADI の 4% 以下である。また、イヌの反復投与毒性試験の無影響量（NOEL）200 mg/kg 体重/日と一日推定摂取量（0.0769 mg/kg 体重/日）を比較した安全マージンは 2,601 であり、大きな安全幅を確保できる。また、ネオテームの甘味特性より、過量摂取の可能性は低いと考えられる。よって、使用基準は特に設ける必要はないと考える。

[引用文献]

- 1) ノフレ, クロード、ティンチ, ジャン-マリー 特許 2818032 号 (1998 年) [添付資料 2-1]
- 2) Nofre C. and Tinti J-M. Neotame: discovery, properties, utility. *Food Chemistry* (2000) 69:245-257
[参考文献 7-1-4]
- 3) 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]
- 4) Parkash I, Corliss G, Ponakala R, Ishikawa G. Neotame: the next-generation sweetener. *Food Technology* (2002) 56:36-40 [参考文献 7-1-5]
- 5) ANZFA. Inquiry report and regulatory impact statement. Permission for use of neotame. (2001) [添付資料 2-2]
- 6) U.S. FDA. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption; neotame. *Federal Register* Vol.67, No.131 (2002) 45300-45310 [添付資料 2-3]
- 7) 第 61 回 JECFA. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 52 (2004) 85-135 [添付資料 2-10]
- 8) Schroeder SA. Determination of the physicochemical properties of NC-00723. (1997) Study number (NP96-004). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-2]
- 9) Brahmabhatt D, Strong S. HPLC assay for the analysis of NC-00751 and NC-00723 for release testing of NC-00723 bulk chemical. (1997) Study number (AS-V-97-010B). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-3]
- 10) 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. [添付資料 3-6]
- 11) Roefer W. Five-year stability of bulk chemical NC-00723. (2002) Study number (NP 96-015). Unpublished report from The NutraSweet Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-7]
- 12) Lui PY. Chemical stability of NC-00723 in dry form. (1998) Study number (94S-004). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-8]
- 13) Brahmabhatt DV, Collins W, McDonald L. HPLC assay for the analysis of NC-00723 and NC-00751 in table top sweetener. (1997) Study number (AS-V-96-016B). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-9]

- 14) Brahmhatt DV, Strong S, Sumera N, Wang R. HPLC assay for the analysis of NC-00723 in carbonated soft drink stability samples. (1997) Study number (AS-V-97-005A). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-10]
- 15) Strong S, Chi B, Brahmhatt DV. HPLC assay for the determination of NC-00751 and NC-00723 in lemonade flavor powdered soft drink mix. (2000) Study number (AS-V-96-009B). Unpublished report from The NutraSweet Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-11]
- 16) Maciaszek M, Roefer W, Solawetz A, Strong S. Method for the analysis of NC-00723 and NC-00751 in strawberry yogurt samples. (1998) Study number (AS-V-98-002A). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-12]
- 17) Brahmhatt DV, Maciaszek M, Solawetz A, Sumera N. HPLC assay for the analysis of NC-00723 and NC-00751 in yellow cake samples. (1997) Study number (AS-V-97-019A). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-13]
- 18) Brahmhatt DV, Strong S, Sumera N. HPLC assay for the analysis of NC-00723 in chewing gum samples. (1998) Study number (AS-V-97-008B). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-14]
- 19) Brahmhatt DV, Maciaszek M, Sodemann E, Strong S, Solawetz A. HPLC assay for the analysis of NC-00723 in hot packed lemon tea samples for stability. (1998) Study number (AS-V-97-006B). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 3-15]
- 20) 第 61 回 JECFA Compendium of food additive specifications. Addendum 11 (2003) [添付資料 3-18]
- 21) Food Chemical Codex Draft Monograph [添付資料 3-19]
- 22) 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]
- 23) 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]
- 24) 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. [添付資料 4-20]
- 25) 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. [添付資料 4-3]
- 26) Woytek B. Sensory evaluation Report for sensory study #3354(01)(02) neotame peppermint chewing

- gum flavor sparing study-descriptive profile panel results. (1999) Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 4-6]
- 27) Hatchwell LC. Neotame as a flavor enhancer at sweetening levels. (1999) Study number (NR 99-00085). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 4-7]
- 28) Booth B, Gibes K, Pajor L, Vevang A. Sensory evaluation report-neotame binary blends with aspartame, sucrose, saccharin and acesulfame K - synergy, descriptive profile and time-intensity results. (1998) Study number (NR 99-00075). Unpublished report from The NutraSweet Kelco Company, Mt. Prospect, IL, U.S.A. [添付資料 4-5]
- 29) 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. [添付資料 5-1-1]
- 30) 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. [添付資料 5-1-2]
- 31) 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. [添付資料 5-1-3]
- 32) 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. [添付資料 5-1-5]
- 33) 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. [添付資料 5-1-4]
- 34) Mayhew DA, Comer CP, Stargel WW. Food consumption and body weight changes with neotame, a new sweetener with intense taste: differentiating effects of palatability from toxicity in dietary safety studies. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* (2003) 38: 124-143. [参考文献 7-1-1]
- 35) Flamm WG, Blackburn GL, Comer CP, Mayhew DA, Stargel WW. Long-term food consumption and body weight changes in neotame safety studies are consistent with the allometric relationship observed for other sweeteners and during dietary restrictions. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* (2003) 38: 144-156. [参考文献 7-1-2]

- 36) 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. [添付資料 5-1-6]
- 37) 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. [添付資料 5-1-7]
- 38) 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. [添付資料 5-1-8]
- 39) 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. [添付資料 5-1-9]
- 40) 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. [添付資料 5-1-10]
- 41) Sorenson SR. Dermal sensitization study of NC-00723 in guinea pigs - closed patch technique. (1999) Study number (PCR1213). Unpublished report from Covance Laboratories Inc., Madison, WI, U.S.A. [添付資料 5-1-11]
- 42) 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.[添付資料 5-1-12]
- 43) 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. [添付資料 5-1-13]
- 44) 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. [添付資料 5-1-14]
- 45) 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. [添付資料 5-1-15]
- 46) 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. [添付資料 5-1-16]

- 47) 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. [添付資料 5-1-17]
- 48) Algate 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. [添付資料 5-1-18]
- 49) 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. [添付資料 5-1-19]
- 50) Nicholls IM. NC-00723: dietary preference study. (1997) Study number (PCR 1150). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Eye, Suffolk, England, U.K. [添付資料 5-1-20]
- 51) 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. [添付資料 5-1-25]
- 52) 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. [添付資料 5-1-26]
- 53) 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. [添付資料 5-1-21]
- 54) 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. [添付資料 5-1-22]
- 55) 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. [添付資料 5-1-23]
- 56) 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. [添付資料 5-1-24]
- 57) 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. [添付資料 5-1-27]
- 58) 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. [添付資料 5-1-30]
- 59) 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. [添付資料 5-1-33]
- 60) 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. [添付資料 5-1-28]
- 61) 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. [添付資料 5-1-31]
- 62) 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. [添付資料 5-1-34]
- 63) 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. [添付資料 5-1-29]
- 64) 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. [添付資料 5-1-32]
- 65) 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. [添付資料 5-1-35]
- 66) Holt PR, Kirkpatrick D. A pharmacokinetic study of [¹⁴C] NC-00723 in healthy male subjects. (1997) Study number (PCR 1039). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K. [添付資料 5-2-19]

- 67) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Nicholson J, Saxton JE, Harris K. ¹⁴C-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. [添付資料 5-2-8]
- 68) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Nicholson J, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723: metabolism in the rat. (1997) Study number (PCR 1027). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K. [添付資料 5-2-13]
- 69) Kirkpatrick D, Aikens PJ, Harris KE. ¹⁴C-NC-00723: metabolite isolation from the rat. (1998) Study number (PCR 1214). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K. [添付資料 5-2-14]
- 70) 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. [添付資料 5-1-36]
- 71) 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. [添付資料 5-1-37]
- 72) 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. [添付資料 5-1-38]
- 73) 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. [添付資料 5-1-39]
- 74) Hawkins DR, Kirkpatrick D, Aikens PJ, Saxton JE. ¹⁴C-NC-00723: tissue distribution in the rat. (1995) Study number (PCR 0959). Unpublished report from Huntingdon Life Sciences Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, England, U.K. [添付資料 5-2-9]
- 75) 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. [添付資料 5-2-7]
- 76) 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. [添付資料 5-2-20]

表 1.1 ネオテームの他国及び国際機関における評価結果

国名	許認可	用途	使用基準	一日摂取許容量 (ADI)	添付資料
オーストラリア/ ニュージーランド	2001年8月	甘味料 フレーバー増強剤		2 mg/kg 体重/日	2-2
米国 (FDA)	2002年7月	甘味料 フレーバー増強剤	適正製造基準 (GMP)	0.3 mg/kg 体重/日	2-3
メキシコ	2002年10月	甘味料			
ルーマニア	2002年10月	輸入許可			
中国	2002年11月	甘味料			
チェコ	2002年12月	甘味料	表 1.2		2-4
コスタリカ	2002年12月	食糧省により登録			
ポーランド	2003年1月	甘味料	表 1.3		2-5
スロバキア	2003年4月 (有効期間1年 ^{#1})	甘味料	表 1.4		2-6
グアテマラ	2003年5月	甘味料 フレーバー増強剤			
ロシア	2003年6月	甘味料 フレーバー増強剤			
フィリピン	2003年7月	甘味料			
ブルガリア	2003年8月	甘味料	表 1.5		2-7
グルジア	2004年3月	甘味料			
コロンビア	2004年3月	甘味料			
フランス	2004年5月 (有効期間2年)	甘味料		0.6 mg/kg 体重/日	2-8
ペルー		規制なし			
トリニダード・ドバコ		輸入許可 (FDA に準じる)			
エクアドル		輸入規制なし			
FAO/WHO 合同 食品添加物専門家会議 (JECFA)	2003年6月	甘味料 フレーバー増強剤	CCFAC で 評価中 表 1.6	2 mg/kg 体重/日	2-9 ~ 2-11

: 設定されていない

^{#1}EU に加盟したため、更新されていない。

表 1.2 チェコにおける使用基準（添付資料 2-4）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたフレーバー飲料、これらの飲料を作るための濃縮品（製造者の指示に従って希釈）	15
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにした飲料及び果汁をベースにした飲料、これらの飲料の濃縮品（製造者の指示に従って希釈）	15
ノンアルコールビール	15
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、フルーツ及び野菜をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、卵をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、シリアルをベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、油脂をベースにしたデザート	25
澱粉及び木の実をベースにしたフレーバースナック	13
低カロリー-或いは無加糖のアイスクリーム	20
低カロリー-或いは無加糖のコンポート	25
低カロリーのフルーツスプレッド	25
低カロリーの果実及び野菜調理品	25
フルーツ及び野菜の甘酢漬け	8
無加糖菓子	25
低カロリー-或いは無加糖の、ココア、乾燥果実、木の実をベースにしたキャンディー	50
低カロリー-或いは無加糖の、澱粉をベースにしたキャンディー	50
低カロリーの、ココア、ミルク、乾燥フルーツ-或いは油脂をベースにしたスプレッド	25
無加糖チューインガム	140
リンゴ酒及びペリー酒	15
アルコール含量 1.2% (v/v)のビール 酸度が 30m 当量 NaOH/L 以上のビール 初期麦芽濃度 6% (m/m)未満のビール	15
冷ソース	10
マスタード	10
柔らかく長持ちするベーカリー製品、特別な栄養上の使用目的の菓子製品	43
甘酸っぱい缶詰製品及び魚介類のピクルス	8
特別な医療目的の食品	25
ダイエット食品	20
テーブルトップ	適量
低カロリー-或いは無加糖の、食物繊維 15%以上、ふすま 20%未満を含む朝食用シリアル	25
低カロリースープ	3
無加糖の清涼菓子	150
無加糖のフレーバー清涼剤	50
低カロリービール	1
ビール、リンゴ酒、ペリー酒、リカー-或いはワインの混合物を含有する飲料	15
アルコール分 15% (v/v)未満のアルコール飲料	15

表 1.3 ポーランドにおける使用基準（添付資料 2-5）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリービール	1
低カロリースープ	4
果実及び野菜の甘酸っぱい保存加工品	10
魚類の甘酸っぱい保存加工品及び半加工品、及び魚類、甲殻類動物及び軟体動物等のマリネ	10
ソース類	11
Feinkastsalst	11
スナック：フレーバー付けした、既製の、包装された、乾燥した、風味ある澱粉製品及びコートされた木の实	16
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたフレーバー飲料	20
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品或いはフルーツジュースをベースにした飲料	20
リンゴ酒及びペリー酒	20
アルコールを含まないビール或いはアルコール含量が 1.2%(v/v)を超えないビール	20
“Obergriges Einfachbler”を除くテーブルビール（初期麦芽汁含量 6%未満）	20
最低酸度が NaOH で 30m 当量のビール	20
“out bruin”タイプの褐色ビール	20
液体フードサプリメント / 食事療法補完剤	20
ノンアルコールビールとビール、リンゴ酒、ペリー酒、酒精或いはワインの混合から成る飲料	20
アルコール含量が 15%未満の酒精飲料	20
一日の総食事摂取量或いは個々の食事を置換することを意図したウェイトコントロールのための完全な処方	26

表 1.3 ポーランドにおける使用基準（添付資料 2-5）（つづき）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリー-或いは無加糖の氷菓	26
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたフレーバーデザート	32
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにした調理品	32
低カロリー-或いは無加糖の、果実及び野菜をベースにしたデザート	32
低カロリー-或いは無加糖の、卵をベースにしたデザート	32
低カロリー-或いは無加糖の、シリアルをベースにしたデザート	32
低カロリー-或いは無加糖の、油脂をベースにしたデザート	32
無加糖の菓子	32
低カロリー-或いは無加糖の、ココア、乳、乾燥果実或いは油脂ベースのサンドイッチ	32
低カロリー-或いは無加糖の、ジュース及びネクターを除く缶詰或いはビン詰果実	32
低カロリーのジャム、ジェリー及びママレード	32
低カロリーの果実及び野菜調理品	32
マスタード	32
医師の管理下で使用される完成した処方或いは栄養サプリメント	32
低カロリー-或いは無加糖の、15%以上の食物繊維及び20%未満のふすまを含む朝食用シリアル	32
特別な栄養上の使用のためのきめが細かいベーカリー製品	55
低カロリー-或いは無加糖の、ココア或いは乾燥果実をベースにした菓子	65
低カロリー-或いは無加糖の、澱粉をベースにした菓子	65
固形フードサプリメント / 食事療法補完剤	65
ビタミン及び / 或いはミネラル成分をベースにしたフードサプリメント / 食事療法補完剤	65
無加糖の、フレーバーの強い喉用清涼剤	65
無加糖の、息清涼用小粒キャンディー	195
無加糖チューインガム	250
加糖チューインガム	250
テーブルトップ甘味料	適正製造基準 (GMP)

表 1.4 スロバキアにおける使用基準（添付資料 2-6）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたフレーバー飲料及びこれらの飲料を作るための濃縮品（製造者の指示に従って希釈）	15
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにした飲料及び果汁をベースにした飲料、及びこれらの飲料の濃縮品(製造者の指示に従って希釈)	15
ノンアルコールビール	15
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、乳をベースにしたデザート及び乳製品	25
低カロリー-或いは無加糖の、果実及び野菜をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、卵をベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、とうもろこしをベースにしたデザート	25
低カロリー-或いは無加糖の、油をベースにしたデザート	25
澱粉及び木の実をベースにしたフレーバースナック	13
低カロリー-或いは無加糖のアイスクリーム、冷凍クリーム	20
低カロリー-或いは無加糖のコンポート	25
低カロリーのフルーツバター	25
低カロリーのフルーツ及び野菜調理品	25
甘酸っぱいピクルス液に漬けたフルーツ及び野菜	8
無加糖菓子	25
低カロリー-或いは無加糖の、ココア或いは乾燥果実、木の実等をベースにした菓子	50
低カロリー-或いは無加糖の、澱粉をベースにした菓子	50

表 1.4 スロバキアにおける使用基準（添付資料 2-6）（つづき）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリー-或いは無加糖の、ココア、乳、乾燥果実、或いは油脂ベースのクリーム	25
無加糖のチューインガム	140
リンゴ酒及びナシ酒	15
アルコール含量が 1.2 % (v/v) までのビール 最低酸度が (NaOH で) 30m 当量のビール 初期麦芽濃度が 6 % (m/m) 未満のビール	15
冷たいソース	10
マスタード	10
きめが細かく、長持ちする、特別な栄養目的のペーストリー、菓子	43
魚類、甲殻類動物、軟体動物の甘酸っぱい缶詰及び半加工缶詰及びマリネ	8
特別な医療目的の食品(医師の管理下で摂取)	25
減量ダイエット用食品	20
卓上甘味料	使用基準なし
低カロリー-或いは無加糖の、食物繊維 15% 以上、20% 以上のふすまを含むコーンベースの朝食	25
低カロリースープ（固形）	3
無加糖の、息の清涼用菓子	150
無加糖の、フレーバーが強い、息の清涼用錠剤	50
低カロリーのビール	1
ノンアルコール飲料とビール、リンゴ酒、ナシ酒、酒精或いはワインの混合から成る飲料	15
アルコール含量 15 % (v/v) 以下のアルコール飲料	15

表 1.5 ブルガリアにおける使用基準（添付資料 2-7）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
ノンアルコール飲料	
低カロリー-或いは無加糖の、水をベースにしたフレーバー飲料	20
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにした飲料或いは果汁をベースにした飲料	20
デザート及びその類似製品	
低カロリー-或いは無加糖の、乳及び乳製品をベースにした調理品	32
低カロリー-或いは無加糖の、果実及び野菜をベースにしたデザート類	32
低カロリー-或いは無加糖の、卵をベースにしたデザート類	32
低カロリー-或いは無加糖の、シリアルをベースにしたデザート	32
低カロリー-或いは無加糖の、油脂をベースにしたデザート類	32
スナック：フレーバー付けした、既製の、包装された、乾燥した、風味ある澱粉製品及びコートした木の实	32
菓子	
無加糖菓子	32
低カロリー-或いは無加糖の、ココア或いは乾燥果実をベースにした菓子	65
低カロリー-或いは無加糖の、澱粉をベースにした菓子	65
低カロリー-或いは無加糖の、ココア、乳、乾燥果実或いは油脂をベースにしたサンドイッチ用スプレッド	32
無加糖チューインガム	250
リンゴ酒及びベリー酒	20
アルコールを含まないビール或いはアルコール分が 1.2% (v/v)を超えないビール	20
テーブルビール（初期麦芽含量が 6%を超えない） ObergSriges Einfachbier を除く	20
NaOH 30m 当量以上の酸度を有するビール	20
“oud bruin”タイプの褐色ビール	20
低カロリー-或いは無加糖の氷菓	26

表 1.5 ブルガリアにおける使用基準（添付資料 2-7）（つづき）

用途	最大使用量 (mg/L 又は mg/kg)
低カロリー-或いは無加糖の缶詰或いはビン詰果実	32
低カロリーのジャム、ジェリー及びマーマレード	32
低カロリーの果実及び野菜調理品	32
甘酸っぱい果実及び野菜保存加工品	10
甘酸っぱい魚類の保存加工品及び半加工品、及び魚類、甲殻類動物及び軟体動物のマリネード	10
ソース	11
マスタード	32
特別な栄養上の使用目的のためのきめが細かいベーカリー製品	55
一日の総食事摂取量或いは個々の食事を置き換えることを意図したウェイトコントロールのための完成した処方	26
液体フードサプリメント / 食事療法補完剤	20
固形フードサプリメント / 食事療法補完剤	65
シロップ或いはチュアブルタイプのビタミン及び / 或いはミネラル成分をベースにしたフードサプリメント / 食事療法補完剤	
低カロリー-或いは無加糖の、15%以上の食物繊維及び少なくとも 20%のふすまを含有する朝食用シリアル	32
低カロリースープ	4
無加糖の、小粒の息清涼菓子	195
無加糖の、強いフレーバーの喉用清涼剤	65
低カロリービール	1
ノンアルコール飲料とビール、リンゴ酒、ペリー酒、蒸留酒等の混合から成る飲料	20
15%(v/v)未満のアルコール分を含有する蒸留酒	20
低カロリー-或いは無加糖の、朝食用シリアル或いはシリアルベースの製品	32
低カロリー-或いは無加糖の、きめが細かいベーカリー製品	35

表 1.6 CCFAC における使用基準案 (添付資料 2-11)

食品分類 No.	用途	最大使用量 (mg/kg)
01.1.2	フレーバーを付けた或いは醗酵した乳ベースの飲料 (例、チョコレートミルク、ココア、エッグノッグ、飲むヨーグルト、ホエイベース飲料)	20
01.2	食品分類 01.1.2 (乳ベース飲料)を除く、醗酵させ、レンネット処理した乳製品 (プレーン)	65
01.3.2	飲料用ホワイター	適正製造基準 (GMP)
01.4.1	低温殺菌したクリーム (プレーン)	適正製造基準 (GMP)
01.4.2	高温殺菌 (UHT) した、ホイップ前或いはホイップ後のクリーム、及び低脂肪クリーム (プレーン)	適正製造基準 (GMP)
01.4.3	クロテッドクリーム (プレーン)	適正製造基準 (GMP)
01.4.4	クリーム類似製品	33
01.5.1	ミルクパウダー及びクリームパウダー (プレーン)	適正製造基準 (GMP)
01.5.2	ミルク及びクリームパウダー類似製品	65
01.6.1	非熟成チーズ	33
01.6.5	チーズ類似製品	33
01.7	乳ベースのデザート (例、プリン、フルーツヨーグルト或いはフレーバーを付けたヨーグルト)	100
02.3	混合或いはフレーバー付けされた製品を含む、主に o/w 型の乳化油脂	10
02.4	食品分類 01.7 の乳ベースのデザート製品を除く、油脂ベースのデザート	100
03.0	シャーベット及びソルベットを含む、氷菓	100
04.1.2.1	冷凍フルーツ	100
04.1.2.2	乾燥フルーツ	100
04.1.2.3	酢、油、或いは塩水漬け果実	10
04.1.2.4	缶詰或いはビン詰 (殺菌) 果実	33
04.1.2.5	ジャム、ジェリー及びマーマレード	33
04.1.2.6	食品分類 04.1.2.5 の製品を除く、果実ベースのスプレッド (例、チャツネ)	65
04.1.2.7	砂糖漬け果実	65
04.1.2.8	果肉、ピューレー、フルーツトッピング及びココナッツミルクを含む、果実調理品	100
04.1.2.9	果実風味の水をベースにしたデザートを含む、果実ベースのデザート	100
04.1.2.10	醗酵果実製品	65
04.1.2.11	ペーストリー用フルーツフィリング	100
04.1.2.12	果実の調理品	65
04.2.2.1	冷凍野菜 (キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む)、海藻、及び木の実及び種子	33
04.2.2.2	乾燥野菜 (キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエヴェラを含む)、海藻、及び木の実及び種子	33

表 1.6 CCFAC における使用基準案（添付資料 2-11）（つづき）

食品分類 No.	用途	最大使用量 (mg/kg)
04.2.2.3	酢、油、塩水、或いは醤油に漬けた野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）及び海藻	10
04.2.2.4	缶詰或いは瓶詰（殺菌後）或いはレトルトパウチの野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）及び海藻	33
04.2.2.5	野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）海藻、及び木の実及び種子のピューレ及びスプレッド（例、ピーナッツバター）	33
04.2.2.6	食品分類 04.2.2.5 以外の、野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）海藻、及び木の実及び種子の果肉及び調理食品（例、野菜デザート及びソース、砂糖漬け野菜）	33
04.2.2.7	醗酵させた野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）及び海藻製品	33
04.2.2.8	調理した或いは揚げた野菜（キノコ及び菌類、根及び塊茎、豆類及び豆科植物、及びアロエを含む）及び海藻	33
05.1.1	ココアミックス（粉末）及びココアマス/ケーキ	100
05.1.2	ココアミックス（シロップ）	33
05.1.3	フィリングを含む、ココアベースのスプレッド	100
05.1.4	ココア及びチョコレート製品	80
05.1.5	イミテーションのチョコレート、チョコレート代替製品	100
05.2	食品分類 05.1、05.3 及び 05.4 以外の、ハード及びソフトキャンディー、ヌガーその他を含む菓子	330
05.3	チューインガム	330
05.4	デコレーション（例、きめが細かいベーカリー製品用）、トッピング（無果実）及びスウィートソース	33
06.3	オート麦製ロールパンを含む朝食用シリアル	80
06.5	シリアル及び澱粉ベースのデザート（例、ライsprin、タピオカプリン）	33
07.1	パン及び通常のベーカリー製品	70
07.2	きめが細かいベーカリー製品（甘い、塩辛い、香りの良い）及びミックス	80
08.2	加工された肉、家禽、及び狩猟動物の全体或いはカット	10
08.3	加工、細碎された肉、家禽、及び狩猟動物	10
09.2	軟体動物、甲殻類動物、及び棘皮動物を含む、魚類及び魚類製品の加工食品	10
09.3	軟体動物、甲殻類動物、及び棘皮動物を含む、魚類及び魚類製品の半保存加工食品	10
09.4	軟体動物、甲殻類動物、及び棘皮動物を含む、魚類及び魚類製品の完全保存加工の缶詰或いは醗酵食品	10
10.2.3	乾燥或いは熱により凝固した卵製品	33
10.4	卵ベースのデザート（例、カスタード）	33
11.4	他の砂糖及びシロップ（例、キシロース、メイプルシロップ、シュガートッピング）	100
11.6	高甘味度甘味料のものを含む、テーブルトップ甘味料	適正製造基準 (GMP)

表 1.6 CCFAC における使用基準案（添付資料 2-11）（つづき）

食品分類 No.	用途	最大使用量 (mg/kg)
12.2	ハーブ、スパイス、調味料（塩代替品を含む）及び薬味（例、即席麺用調味料）	65
12.3	酢	12
12.4	マスタード	12
12.5	スープ及びブロス	20
12.6.1	乳化ソース（例、マヨネーズ、サラダドレッシング）	65
12.6.2	非乳化ソース（例、ケチャップ、チーズソース、クリームソース、褐色グレイビーソース）	65
12.6.3	ソース及びグレイビーソース用ミックス	12
12.6.4	クリアーソース（例、醤油、魚醤）	12
12.7	食品分類 04.2.2.5 及び 05.1.3 のココア及びナッツベースのスプレッドを除く、サラダ（例、マカロニサラダ、ポテトサラダ）及びサンドイッチスプレッド	33
13.1.3	幼児及び小児用を含む、特別な医療目的のためのダイエット食品	25
13.3	大人用特別医療目的のためのダイエット食品（食品分類 13.1 の食品を除く）	33
13.4	痩身及び減量目的のダイエット処方	33
13.5	食品分類 13.1 - 13.4 の食品を除く、ダイエット食品（例、ダイエット目的に使用する補完食品）	65
13.6	フードサプリメント	90
14.1.2.2	野菜ジュース	65
14.1.2.4	濃縮野菜ジュース	65
14.1.3.2	野菜ネクター	65
14.1.3.4	濃縮野菜ネクター	65
14.1.4	“スポーツ”、“エネルギー” 或いは“電解質” 飲料及び粒状飲料を含む、水をベースにしたフレーバー飲料	33
14.1.5	コーヒー、コーヒー代替品、茶、薬草煎じ茶、及びその他ココアを除くシリアル及び穀物飲料	50
14.2.1	ビール及びモルト飲料	20
14.2.2	リンゴ酒及びペリー酒	20
14.2.4	ワイン（ぶどう以外）	23
14.2.5	はちみつ酒	23
14.2.6	アルコール分 15%以上を含む蒸留アルコール飲料	23
14.2.7	芳香を付けたアルコール飲料（例、ビール、ワイン、及び冷却タイプのアルコール飲料、低アルコール清涼飲料）	33
15.0	既製のセイバリー料理	16

表 1.7 ネオテームの規格案及び国際規格との比較

	規格項目	規格案	JECFA の規格	FCC の規格
性状	外観	白色～灰白色の粉末	白色～灰白色の粉末	白色～灰白色の粉末 で甘味がある
	におい			
	味			
	溶解性	エタノールに極めて 溶けやすく、水に やや溶けにくい ^{#1} 。	水にやや溶けにく く、アルコールに 溶けやすい。	水にやや溶けにく く、アルコールに 溶けやすい。
	液性		0.5%水溶液の pH は 5.0～7.0	0.5%水溶液の pH は 5.0～7.0
確認試験	赤外吸収 スペクトル	参照スペクトルと 比較する。	参照スペクトルと 比較する。	参照スペクトルと 比較する。
純度試験	融点		81～84	
	比旋光度	40.0°～43.4° (0.5%水溶液、乾燥 物換算)	40.0°～43.3° (0.5%水溶液、乾燥 物換算)	40.0°～43.4° (0.5%水溶液、乾燥 物換算)
	液性	水溶液(1/200)の pH は 5.0～7.0		
	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		
	NC-00751 ^{#2}	1.5%以下	1.5%以下	1.5%以下
	その他の 不純物	2.0%以下	2.0%以下	2.0%以下
水分		5.0%以下	5.0%以下	5.0%以下
強熱残分		0.2%以下	0.2%以下	0.2%以下
含量		97.0～102.0% (乾燥物換算)	97.0～102.0% (乾燥物換算)	97.0～102.0% (乾燥物換算)

^{#1} 食品、添加物等の規格基準（厚生省告示第 370 号）の表現に準じた。

^{#2}NC-00751：N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン

表 1.8 毒性試験一覧

資料番号	試験	動物	投与方法	投与量または処置濃度	成績	試験機関 (報告年)	
5-1-1 (PCR0989)	反復投与 毒性	13 週間	マウス	混餌	100、1,000、4,000、8,000 mg/kg/日	無毒性量 8,000 mg/kg/日	HWI (1995)
5-1-2 ^{#1} (PCR0988)		13 週間	ラット	混餌	100、300、1,000、3,000 mg/kg/日	無毒性量 3,000 mg/kg/日	HLS (1995)
5-1-3 ^{#1} (PCR0990)		13 週間	イヌ	混餌	60、200、600、2,000/1,200 mg/kg/日	無毒性量 600 mg/kg/日	HWI (1995)
5-1-4 ^{#1} (PCR1011)		52 週間	ラット	<i>in utero</i> /混餌	10、30、100、300、1,000 mg/kg/日	無毒性量 1,000 mg/kg/日	HLS (1997)
5-1-5 ^{#1} (PCR1017)		52 週間	イヌ	混餌	20、60、200、800 mg/kg/日	無毒性量 800 mg/kg/日	CLI (1997)
5-1-6 ^{#1} (PCR1001)	繁殖	F ₀ : 交配前～F ₁ 出生まで 14 週間 交配前～F ₁ 離乳まで 10-11 週間 F ₁ : 離乳～F ₂ 出生まで 15-16 週間 離乳～F ₂ 離乳まで 17-20 週間	ラット	混餌	100、300、1,000 mg/kg/日	繁殖毒性なし 無毒性量 1,000 mg/kg/日	HLS (1997)
5-1-7 ^{#1} (PCR0999)	催奇形性	交配前 28 日間・交配期 間・交配後 20 日間	ラット	混餌	100、300、1,000 mg/kg/日	催奇形性なし 無毒性量 1,000 mg/kg/日	HLS (1996)
5-1-8 ^{#1} (PCR1023)		妊娠 6～19 日の 14 日 間	ウサギ	経口	50、150、500 mg/kg/日	催奇形性なし 無毒性量 500 mg/kg/日	HLS (1996)
5-1-9 ^{#1} (PCR1014)	がん原性	104 週間	マウス	混餌	50、400、2,000、4,000 mg/kg/日	がん原性なし	CLI (1997)
5-1-10 ^{#1} (PCR1000)		104 週間	ラット	<i>in utero</i> /混餌	50、500、1,000 mg/kg/日	がん原性なし	HLS (1997)
5-1-11 ^{#1} (PCR1213)	抗原性	皮膚感作性	モルモット	閉塞貼付	0.4 g/匹 (感作、誘発暴露)	感作性なし	CLI (1999)
5-1-12 ^{#1} (PCR0963)	変異原性	復帰突然変異	サトウシロ菌: TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 大腸菌:WP2 <i>uvrA</i>		312、625、1,250、 2,500、5,000、10,000 μg/プレート	変異原性なし	SRI (1994)
5-1-13 ^{#1} (PCR0965)		遺伝子突然変異	L5178Y マウス ^h 腫細胞		100、200、400、600、 800、1,000 μg/mL	変異原性なし	SRI (1994)
5-1-14 ^{#1} (PCR0964)		染色体異常	チャインズ・ハムスター CHO 細胞		直接法 62.5、125、250 μg/mL 代謝活性化法 250、500、1,000 μg/mL	変異原性なし	SRI (1994)
5-1-15 ^{#1} (PCR1026)		小核	マウス	経口	500、1,000、2,000 mg/kg	変異原性なし	EHL (1997)
5-1-16 ^{#1} (PCR1168)	一般薬理試験	中枢神経系 睡眠延長	ラット	経口	5、15 mg/kg	影響なし	HLS (1997)
5-1-17 ^{#1} (PCR1170)		自律神経系	モルモット 摘出回腸	<i>in vitro</i>	ネオテーム 20、60、200 ng/mL NC-00751 60、200、600 ng/mL	影響なし	

試験機関： HLS: Huntingdon Life Sciences, Ltd.、 HWI: Hazleton Wisconsin, Inc.、 CLI: Covance Laboratories Inc.、
SRI: SRI International、 EHL: Environmental Health Laboratory, Monsanto Company #1 : GLP 対応

表 1.8 毒性試験一覧 (つづき)

資料番号	試験		動物	投与方法	投与量または処置濃度	成績	試験機関 (報告年)		
5-1-18 ^{#1} (PCR1167)	一般薬理試験	呼吸・循環器系 及び腎機能	イヌ	十二指腸	5, 15 mg/kg	影響なし	HLS (1997)		
5-1-19 ^{#1} (PCR1169)		消化器系	ラット	経口	5, 15 mg/kg	影響なし			
5-1-20 (PCR1150)	嗜好性	5日間×4期	ラット	混餌	50, 150, 500, 1,500, 5000, 15,000 ppm	材料-4 50ppm 混合飼 料で嗜好性低下			
5-1-21 ^{#1} (PCR1134)	単回投与毒性	NC-00764	単回	ラット	経口	0.6, 2, 6 mg/kg	無毒性量 6 mg/kg	EHL (1998)	
5-1-22 ^{#1} (PCR1189)		NC-00777	単回	ラット	経口	0.6, 2, 6 mg/kg	無毒性量 6 mg/kg		
5-1-23 ^{#1} (PCR1199)		NC-00779	単回	ラット	経口	0.3, 1, 3 mg/kg	無毒性量 3mg/kg		
5-1-24 ^{#1} (PCR1186)	反復投与毒性	NC-00764 NC-00777 NC-00779 混合	4週間	ラット	混餌	NC-00764/NC-00777 /NC-00779: 0.2/0.2/0.1 mg/kg/日 0.6/0.6/0.3 mg/kg/日 2 / 2 / 1 mg/kg/日 6 / 6 / 3 mg/kg/日	無毒性量 6/6/3 mg/kg/日	MSE-N (1998)	
5-1-25 ^{#1} (PCR1137)	変異原性	NC-00751	復帰突然 変異	糲糸細菌:TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537		50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/プレート	誘発性なし	EHL (1997)	
5-1-26 ^{#1} (PCR1138)			遺伝子 突然変異	AS52/XPRT 細胞		625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/mL	誘発性なし		
5-1-27 ^{#1} (PCR1086)		NC-00764	復帰突然 変異	糲糸細菌:TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537		50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/プレート	誘発性なし	EHL (1998)	
5-1-28 ^{#1} (PCR1087)			遺伝子 突然変異	AS52/XPRT 細胞		625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/mL	誘発性なし		
5-1-29 ^{#1} (PCR1090)			小核試験	マウス	経口	500, 1,000, 2,000 mg/kg	誘発性なし		
5-1-30 ^{#1} (PCR1191)		NC-00777	復帰突然 変異	糲糸細菌:TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535		10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 µg/プレート	誘発性なし	MSE-P (1998)	
5-1-31 ^{#1} (PCR1192)			遺伝子 突然変異	AS52/XPRT 細胞		100, 150, 200, 240, 260, 280, 300, 350, 370, 390 µg/mL	誘発性なし	MSE-N (1998)	
5-1-32 ^{#1} (PCR1196)			小核試験	マウス	経口	500, 1,000, 2,000 mg/kg	誘発性なし	MSE-P (1998)	
5-1-33 ^{#1} (PCR1201)			NC-00779	復帰突然 変異	糲糸細菌:TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535		10, 50, 100, 500, 1,000, 5,000 µg/プレート	誘発性なし	MSE-P (1998)
5-1-34 ^{#1} (PCR1202)				遺伝子 突然変異	AS52/XPRT 細胞		313, 625, 1,250, 2,500, 5,000 µg/mL	誘発性なし	EHL (1998)
5-1-35 ^{#1} (PCR1206)	小核試験	マウス		経口	500, 1,000, 2,000 mg/kg	誘発性なし	MSE-P (1998)		

NC-00751, NC-00764, NC-00777, NC-00779 : 分解物

試験機関 : HLS: Huntingdon Life Sciences, Ltd., CLI: Covance Laboratories Inc.,

EHL: Environmental Health Laboratory, Monsanto Company., MSE-N: Monsanto Safety Evaluation-Newstead

MSE-P: Monsanto Safety Evaluation-Parkway

#1 : GLP 対応

表 1.8 毒性試験一覧 (つづき)

資料番号	試験	被験者	投与方法	投与量	成績	試験機関 (報告年)
5-1-36 (PCR1035)	単回忍容/体内動態	健常成人	経口	0.1、0.25、0.5 mg/kg	有害事象なし。 ネテムは速やかに吸収され、投与量の増加に伴い血漿中濃度が上昇した後速やかに血漿中から消失した。代謝物 NC-00751 も投与量の増加に伴って上昇し、 $T_{1/2}$ は約 2 時間を示した。	HLI (1997)
5-1-37 (PCR1113)	2 週間忍容/体内動態	健常成人	経口	0.5、1.5 mg/kg/日	有害事象なし。 ネテムは投与後の翌朝には検出されなかった。代謝物 NC-00751 は投与量の増加に伴って上昇し、初回投与後 72 時間で定常状態に達した。	HLI (1998)
5-1-38 (PCR1114)	13 週間忍容	健常成人	経口	0.5、1.5 mg/kg/日	有害事象なし。	HLI (1998)
5-1-39 (PCR1115)	2 週間忍容	NIDDM 患者	経口	0.5、1.5 mg/kg/日	有害事象なし。 血漿中グルコース及びインスリン濃度に影響なし。	BKCA (1998)

NIDDM：インスリン非依存性糖尿病

試験機関： HLI:Harris Laboratories, Inc.、BKCA:Bio-Kinetic Clinical Applications, Inc.

表 1.9 体内動態に関する試験一覧表

試験項目		動物種	性	被験物質	投与経路	投与量	資料番号
吸収	血漿中濃度 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-7 ^{#1}
	単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1028)
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-13 ^{#1}
		イヌ	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1027)
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-8 ^{#1}
				雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg
分布	臓器・組織内濃度 単回投与	ラット	雄	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-9 ^{#1} (PCR0959)
	全身オートラジ オグラフィ	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-10 ^{#1}
			雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	(PCR0958)
	胎盤・胎児移行性 単回投与	ラット	雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-11 ^{#1} (PCR1031)
	血漿たん白質と の結合	ラット イヌ イヌ ヒト	-	¹⁴ C-NC-00751	in vitro	100、1,000、10,000 ng/mL	5-2-12 ^{#1}
			-	¹⁴ C-NC-00723	in vitro	1、10、100 µg/mL	(PCR1208)
			-	¹⁴ C-NC-00751	in vitro	1、10、100 µg/mL	
			-	¹⁴ C-NC-00723	in vitro	10、100、1,000 ng/mL	
			-	¹⁴ C-NC-00751	in vitro	50、500、5,000 ng/mL	
血球への分配 単回投与	ラット	雄	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-9 ^{#1} (PCR0959)	
	イヌ	雄雌 雄雌	¹⁴ C-NC-00723 ¹⁴ C-NC-00723	経口 静脈内	15、120 mg/kg 15 mg/kg	5-2-8 ^{#1} (PCR1029)	
代謝	血漿中代謝物 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-7 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1028)
		イヌ	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-8 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1029)
	尿中代謝物 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-13 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1027)
	反復投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg (8時間間隔2回投与)	5-2-14 ^{#1} (PCR1214)
	単回投与	イヌ	雄雌 雄雌	¹⁴ C-NC-00723 ¹⁴ C-NC-00723	経口 静脈内	15、120 mg/kg 15 mg/kg	5-2-8 ^{#1} (PCR1029)

#1 : GLP 対応

表 1.9 体内動態に関する試験一覧表（つづき）

試験項目	動物種	性	被験物質	投与経路	投与量	資料番号	
代謝	糞中代謝物 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-13 ^{#1} (PCR1027)
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	
		イヌ	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-8 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1029)
	胆汁中代謝物 単回投与	ラット	雄	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-15 ^{#1} (PCR0957)
	肝薬物代謝酵素系に対する作用 反復投与	ラット	雄雌	NC-00723	経口	100、300、1,000 mg/kg/日（14日間）	5-2-16 ^{#1} (PCR1032)
胃液、腸液中での安定性			¹⁴ C-NC-00723	in vitro		5-2-17 ^{#1}	
			¹⁴ C-NC-00751	in vitro		(PCR1218)	
排泄	尿中排泄 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-13 ^{#1} (PCR1027)
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	
		イヌ	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-8 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1029)
	糞中排泄 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-13 ^{#1} (PCR1027)
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	
		イヌ	雄雌	¹⁴ C-NC-00723	経口	15、120 mg/kg	5-2-8 ^{#1}
			雄雌	¹⁴ C-NC-00723	静脈内	15 mg/kg	(PCR1029)
胆汁中排泄 単回投与	ラット	雄	¹⁴ C-NC-00723	経口	15 mg/kg	5-2-15 ^{#1} (PCR0957)	
その他	代謝物（NC-00751）投与後の体内動態						
	吸収 代謝 排泄 単回投与	ラット	雄雌	¹⁴ C-NC-00751	経口	15 mg/kg	5-2-18 ^{#1} (PCR1119)

#1 : GLP 対応

表 1.10 平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量（総数）より推計した、ネオテーム及び砂糖の一日推定摂取量

食品名	食品摂取量 (g)	砂糖推定 摂取量(g)	ネオテーム 添加量(%)	ネオテーム推定摂取量	
				(mg)	(mg/kg体重/日)
穀類	464.1				
米・加工品	356.3				
米	351.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
米加工品	4.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
小麦・加工品	99.6				
小麦粉類	4.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
パン類（菓子パン除く）	33.8	2.03	0.0000	0.0000	0.00000
菓子パン類	6.3	1.58	0.0040	0.2520	0.00504
うどん、中華めん類	36.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
即席中華めん	4.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
パスタ類	10.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の小麦加工品	4.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の穀類・加工品	8.1				
そば・加工品	5.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
とうもろこし・加工品	0.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の穀類	2.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
いも類	63.0				
いも・加工品	61.3				
さつまいも・加工品	7.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
じゃがいも・加工品	31.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他のいも・加工品	22.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
でんぷん・加工品	1.7	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
砂糖・甘味料類	7.2	7.13	0.0125	0.9000	0.01800
豆類	57.2				
大豆・加工品	55.3				
大豆（全粒）・加工品	2.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
豆腐	36.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
油揚げ類	8.3	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
納豆	6.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の大豆加工品	1.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の豆・加工品	2.0	0.10	0.0000	0.0000	0.00000
種実類	2.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
野菜類	279.4				
緑黄色野菜	93.6				
トマト	15.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
にんじん	20.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
ほうれん草	22.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
ピーマン	4.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の緑黄色野菜	32.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の野菜	162.2				
キャベツ	21.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
きゅうり	10.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
大根	39.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
たまねぎ	27.7	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
はくさい	18.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の淡色野菜	43.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
野菜ジュース	5.7	0.00	0.0000	0.0000	0.00000

表 1.10 平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量（総数）より推計した、ネオテーム及び砂糖の一日推定摂取量（つづき）

食品名	食品摂取量 (g)	砂糖推定 摂取量(g)	ネオテーム 添加量(%)	ネオテーム推定摂取量	
				(mg)	(mg/kg体重/日)
漬け物	18.0				
葉類漬け物	6.3	0.28	0.0010	0.0630	0.00126
たくあん・その他の漬物	11.7	1.05	0.0020	0.2340	0.00468
果実類	132.0				
生果	116.8				
いちご	0.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
柑橘類	36.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
バナナ	12.7	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
りんご	25.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の生果	41.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
ジャム類	0.9	0.45	0.0065	0.0585	0.00117
果汁・果汁飲料	14.4	0.72	0.0010	0.1440	0.00288
きのこ類	14.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
藻類	13.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
魚介類	94.0				
生魚介類	61.1				
あじ、いわし類	12.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
さけ、ます	3.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
たい、かれい類	7.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
まぐろ、かじき類	6.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の生魚	11.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
貝類	5.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
いか、たこ類	6.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
えび、かに類	7.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
魚介加工品	32.9				
魚（塩蔵、生干し、乾物）	18.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
魚介（缶詰）	2.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
魚介（佃煮）	0.3	0.03	0.0002	0.0006	0.00001
魚介（練り製品）	11.2	0.22	0.0002	0.0224	0.00045
魚肉ハム、ソーセージ	0.6	0.01	0.0002	0.0012	0.00002
肉類	76.3				
畜肉	53.8				
牛肉	11.3	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
豚肉	30.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
ハム、ソーセージ類	11.1	0.11	0.0001	0.0111	0.00022
その他の畜肉	0.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
鳥肉	20.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
鶏肉	20.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の鳥肉	0.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
肉類（内臓）	1.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の肉類	0.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
鯨肉	0.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の肉・加工品	0.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
卵類	36.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000

表 1.10 平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量（総数）より推計した、ネオテーム及び砂糖の一日推定摂取量（つづき）

食品名	食品摂取量 (g)	砂糖推定 摂取量(g)	ネオテーム 添加量(%)	ネオテーム推定摂取量	
				(mg)	(mg/kg体重/日)
乳類	170.0				
牛乳・乳製品	170.0				
牛乳	105.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
チーズ	2.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
発酵乳・乳酸菌飲料	19.7	2.17	0.0017	0.3349	0.00670
その他の乳製品	42.4	0.85	0.0003	0.1272	0.00254
その他の乳類	0.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
油脂類	11.3				
バター	1.3	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
マーガリン	1.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
植物性油脂	8.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
動物性油脂	0.1	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の油脂	0.0	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
菓子類	26.7				
和菓子類	12.2	3.05	0.0030	0.3660	0.00732
ケーキ・ペストリー類	7.0	2.45	0.0055	0.3850	0.00770
ビスケット類	1.6	0.40	0.0040	0.0640	0.00128
キャンデー類	0.2	0.20	0.0100	0.0200	0.00040
その他の菓子類	5.8	1.45	0.0050	0.2900	0.00580
嗜好飲料類	509.3				
アルコール飲料	93.5				
日本酒	13.9	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
ビール	59.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
洋酒・その他	20.5	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の嗜好飲料	415.8				
茶	300.8	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
コーヒー・ココア	63.4	1.90	0.0000	0.0000	0.00000
その他の嗜好飲料	51.5	1.55	0.0005	0.2575	0.00515
調味料・香辛料類	83.5				
調味料	83.3				
ソース	2.5	0.25	0.0015	0.0375	0.00075
しょうゆ	18.4	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
塩	1.6	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
マヨネーズ	3.4	0.07	0.0003	0.0102	0.00020
味噌	13.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
その他の調味料	44.3	2.22	0.0006	0.2658	0.00532
香辛料・その他	0.2	0.00	0.0000	0.0000	0.00000
合計	2041.4	30.26		3.84	0.0769

表 1.11 平成 13 年国民栄養調査成績の食品群別摂取量（総数）より推計した、ネオテーム分解物の一日推定摂取量

	ネオテーム推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	製造後及び保存後の推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)				
		ネオテーム	NC-00751 ^{#1}	NC-00777 ^{#2}	NC-00764 ^{#3}	NC-00779 ^{#4}
菓子パン類	5.040	4.963	0.036			
砂糖・甘味料類	18.000	17.777	0.737			
葉類漬物	1.260	1.254	0.015			
たくあん・その他の漬物	4.680	4.656	0.057			
ジャム類	1.170	1.027	0.094		0.011	
果汁・果汁飲料	2.880	2.527	0.232		0.026	
発酵乳・乳酸菌飲料	6.698	6.516	0.182			
その他の乳製品	2.544	2.538	0.013			
和菓子	7.320	5.555	1.002			
ケーキ・ペストリー類	7.700	5.844	1.054			
ビスケット類	1.280	1.057	0.116			
その他の菓子類	5.800	5.770	0.030			
その他の嗜好飲料	5.150	4.598	0.378	0.042	0.050	0.021
その他の調味料	5.316	4.665	0.429		0.049	
合計	74.838	68.747	4.375	0.042	0.136	0.021

^{#1} NC-00751 : N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン

^{#2} NC-00777 : 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

^{#3} NC-00764 : N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル

^{#4} NC-00779 : 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