

<http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm084104.htm>

- ・ NTIS ウェブサイト :

<http://www.ntis.gov/>

- ・ GRAS Notice Inventory :

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/fcnNavigation.cfm?rpt=grasListing>

- ・ FDA 情報公開請求ウェブサイト :

<http://www.fda.gov/regulatoryinformation/foi/default.htm>

(4) FSANZ

オーストラリア/ニュージーランドでの食品添加物の安全性評価は、オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関 (Food Standards Australia New Zealand; FSANZ) が行っており、安全性の評価結果は Approval Report として公表されている。

- ・ FSANZ ウェブサイト : <http://www.foodstandards.gov.au/code/applications/Pages/default.aspx>

(5) 食品安全委員会

食品安全委員会の食品健康影響評価の結果は、評価書として公表されている。

- ・ 食品安全委員会ウェブサイト :

<http://www.fsc.go.jp/fsciis/evaluationDocument/list?itemCategory=000>

(記載例)

JECFA における評価

1966 年の第 10 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0~1 mg/kg 体重/日の conditional ADI (条件付 ADI) を設定したが、1973 年の第 17 回会合において、この物質が腸間膜リンパ節などの細網内皮系細胞に取り込まれて体内に貯留する可能性についての懸念からこれを撤回した。その後、1981 年の第 25 回会合において、それまでの研究データを審査して暫定 ADI (0~1 mg/kg 体重/日) を復活させた。

1983 年の第 27 回会合において、JECFA は、添加物「ポリビニルピロリドン」に関する毒性データを再調査したところ、長期毒性試験において明らかな有害影響がみられないことから、暫定 ADI を 0~25 mg/kg 体重/日に変更した。

1985 年の第 29 回会合において、PVP を反復投与したイヌを用いた免疫機能に関する研究が審査され、細網内皮系細胞に蓄積しても有害影響は惹起されないと判断された。またこの会合では、PVP に極めて微量に混在するヒドラジンの発がん性が問題になったが、PVP を 100 g/kg 飼料の濃度で添加した飼料によるラットの 2 年間投与試験で腫瘍の誘発がなかったことから、食品添加物としての通常の使用条件においてヒトに対する発がんの懸念はないとされ、暫定 ADI 0~25 mg/kg 体重/日を維持するとされた。

さらに 1986 年の第 30 回会合において、現状での添加物「ポリビニルピロリドン」中のヒドラジンの混入濃度が 1 mg/kg 以下であるとの情報に基づき、添加物「ポリビニルピロリドン」について 0~50 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

5. 物理化学的性質

(1) 構造式等、(2) 製造方法、(3) 成分規格^{*1}、(4) 食品添加物の安定性及び(5) 食品中の食品添加物の分析法について記載する。

(1) 構造式等

①構造式又は示性式

有機化合物については食品添加物公定書を参考に記載する。

②分子式又は組成式及び分子量

食品添加物公定書の通則に準拠して記載する。なお、混合物の場合は、含有する成分それぞれについて、分子式及び分子量等の情報を記載する。

(2) 製造方法

フローチャート等を用いて製造工程を簡明に記載する。

危害要因の除去工程も記載する。

(3) 成分規格

当該食品添加物の安全性、有効性に関し、一定の品質を担保するために必要なものを設定する。

①成分規格案

成分規格案には、食品添加物の名称、含量（純度）、化学的・物理的特性（確認試験、示性値）、不純物の許容レベル、純度測定の方法に関する情報を示す。

なお、成分規格案の各項目の解説は、iv. 成分規格案を参照のこと。

^{*1}①成分規格案、②成分規格案と既存の規格（国際機関によって設定された成分規格、諸外国の成分規格、医薬品等の規格等）との対照表、③成分規格案の設定根拠及び④試験法の検証データ及び試験成績が含まれる。

(留意点)

- ・ JECFA の Combined Compendium of Food Additive Specifications、アメリカの Food Chemical Codex (FCC)、EU の法令を適切に引用すること。
- ・ 日本薬局方等で成分規格が設定されている場合は、必要に応じて引用すること。
- ・ 既存の規格がない場合には、当該食品添加物の成分規格案を新たに設定すること。
- ・ 参考とした法令等は表中に参考規格番号で示し、該当箇所を引用文献として添付すること。
- ・ 原則として、食品添加物公定書の一般試験法に設定された試験法を用いること。

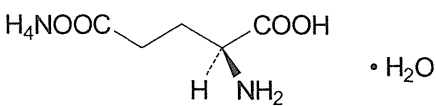
JECFA、FCC、EU の成分規格は、以下のウェブサイトで確認が可能である。

JECFA : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/>

EU : http://ec.europa.eu/food/food/faEF/additives/specifications_en.htm

FCC : <http://www.usp.org/store/products-services/food-chemicals-codex-fcc> (有料)

(記載例)

| 項目 ^a | 成分規格案 | 参照規格 |
|-------------------|---|------|
| ① 名称 | L-グルタミン酸アンモニウム | |
| ② 英名 | Monoammonium L-Glutamate | 1 |
| 英名別名 | — | — |
| ③ 日本名別名 | — | — |
| ④ 構造式 |  | 1、2 |
| ⑤ 分子式又は組成式 | $C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$ | 1 |
| 分子量又は式量 | 182.18 | 1 |
| ⑥ 化学名 | Monoammonium monohydrogen (2 <i>S</i>)-2-aminopentanedioate monohydrate | 3 |
| ⑦ CAS 登録番号 | [139883-82-2] | 3 |
| ⑧ 定義 ^b | — | |
| ⑨ 含量 ^c | 本品を乾燥物換算したものは、L-グルタミン酸アンモニウム ($C_5H_{12}N_2O_4 \cdot H_2O$) 99.0%以上を含む。 | 1 |
| ⑩ 性状 | 本品は、無～白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 | 1 |

| | | |
|---|--|-------|
| ⑪ 確認試験 | (1) 本品の水溶液（1→200）を検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム-水和物溶液（1→200）を対照液とする。・・・ | 1 |
| | (2) 本品は、アンモニウム塩の反応を呈する。 | 1、2 |
| ⑫ 比旋光度 ^c | $[\alpha]^{20}_D = +25.4 \sim +26.4^\circ$ （10g，塩酸（1→6），100mL，乾燥物換算） | 1 |
| pH | 6.0～7.0（1.0g，水20mL） | 1 |
| ⑬ 純度試験 | (1) 鉛 Pbとして1 μ g/g以下（4.0g，第1法，比較液 鉛標準液4.0mL，フレイム方式） | 1、2 |
| | (2) ヒ素 Asとして3 μ g/g以下（0.50g，第1法，標準色 ヒ素標準液3.0mL，装置B） | 2 |
| | (3) ピロリドンカルボン酸 本品0.50gを量り，水に溶かして100mLとし，検液とする。別にL-グルタミン酸ナトリウム-水和物0.50g及びDL-2-ピロリドン-5-カルボン酸2.5mgを量り，水に溶かして正確に100mLとし，対照液とする。検液及び対照液をそれぞれ2 μ Lずつ量り，1-ブタノール/水/酢酸混液（2：1：1）を・・・ | 1、2、4 |
| ⑭ 乾燥減量 ^c | 0.5%以下（50 $^\circ$ C，4時間） | 1、2 |
| ⑮ 強熱残分 ^c | 0.1%以下（800 $^\circ$ C，15分） | 1、2 |
| ⑯ 微生物限度 | — | — |
| ⑰ 定量法 ^c | 本品約0.15gを精密に量り，ギ酸3mLを加えて溶かし，酢酸50mLを加え，0.1mol/L過塩素酸液で滴定する。終点の確認は，・・・ | 1、2 |
| ⑱ 保存基準 | — | — |
| <p>参照規格</p> <p>1：JECFA Combined Compendium of Food Additive Specifications（引用文献○）</p> <p>2：第8版食品添加物公定書（引用文献○）</p> <p>3：Food Chemical Codex Ninth Edition（引用文献○）</p> <p>4：医薬部外品原料規格2006（引用文献○）</p> | | |

^a 項目については、①～⑱のうち、当該食品添加物の安全性、有効性に関し、一定の品質を担保するために必要なものを設定する（iv. 成分規格案を参照）。

^b 定義については、当該添加物が動植物、微生物の抽出物、鉱物等に由来する場合は、基原、製法、本質、混在物等を記載する。

例：⑧定義：本品は、デュナリエラ（*Dunaliella bardawil*又は*Dunaliella salina*）の全藻から得られた、 β -カロテンを主成分とするものである。食用油脂を含むことがある。参考規格：JECFA monograph Carotenes (Algae)。学名根拠：NCBI Taxonomy

^c ⑨、⑫、⑭、⑮、⑰には、設定する項目を記載する。

②成分規格案と既存の規格との対照表

国際機関によって設定された成分規格、諸外国の成分規格、医薬品等の規格等と成分規格案との対照表を添付する。

(記載例)

対照表

| | 本規格案 | JECFA | FCC | EU |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| 含量 | 99.0%以上 (乾燥物換算) | 99.0%以上 (乾燥物換算) | 98.5~101.5% (乾燥物換算) | 99.0~101.0% (乾燥物換算) |
| 性状 | 無~白色の結晶又は白色の結晶性の粉末である。 | 白色のほとんどに白いのない結晶又は結晶性の粉末。 | 白色の自由に流れるような結晶性の粉末。 | 白色のほとんどに白いのない結晶又は結晶性粉末。 |
| 確認試験 | | | | |
| 〇〇酸塩 | 陽性 (TLC: ニンヒドリン発色) | 陽性 (TLC: ニンヒドリン発色) | — | 陽性 (TLC) |
| △△塩 | 陽性 | 陽性 | — | 陽性 |
| 溶解性 | 設定しない | 水に良く溶ける | — | — |
| 赤外吸収スペクトル | 設定しない | — | 参照スペクトルと一致 | — |
| (示性値) | | | | |
| 比旋光度 [α] _{20D} (乾燥物換算) | +25.4~+26.4° (10w/v%, 塩酸(1→6)) | +25.4~+26.4° (10w/v%, 2 N HCl) | +25.4~+26.4° (10w/v%, 2 N HCl) | +25.4~+26.4° (10% soln., 2 N HCl) (確認試験) |
| pH | pH6.0~7.0 (1.0g, 水 20 mL) | pH6.0~7.0 (1 in 20) | pH6.0~7.0 (1:20) (Description) | pH6.0~7.0 (5% solution) (確認試験) |
| 純度試験 | | | | |
| 鉛 (Pb) | 2 µg/g 以下 | 1 mg/kg 以下 | 5 mg/kg 以下 | 2 mg/kg 以下 |
| ヒ素 (As) | 3 µg/g 以下 | — | — | — |
| ××酸 | 陰性 (TLC) | 陰性 (TLC) | — | 0.2%以下 |
| 乾燥減量 | 0.5%以下 (50℃, 4時間) | 0.5%以下 (50℃, 4時間) | 0.5%以下 (50℃, 4時間) | 0.5%以下 (50℃, 4時間) |
| 強熱残分 | 0.1%以下 (800℃, 15分) | 0.1%以下 (800℃, 15分) | 0.1%以下 (800℃, 15分) | 0.1%以下 (800℃, 15分) |
| 定量法 | 非水滴定 試料量 0.15 g 0.1 mol/L 過塩素酸液 | 非水滴定 試料量 200 mg 0.1 N 過塩素酸液 | 非水滴定 試料量 250 mg 0.1 N 過塩素酸液 | 操作方法は未掲載 |

③成分規格案の設定根拠

成分規格案の項目番号順に、設定根拠（その項目を設定した理由、出典、反応の原理等）及び試験法検討の概要を示す。

（留意点）

- ・国際規格あるいは他国の規格に設定されているが、本規格では採用しなかった項目がある場合には、採用しなかった理由を記載すること。
- ・新たに開発した試験方法や標準試験法を変更して利用している場合は、食品添加物公定書の一般試験法が適用できない理由と共に試験方法の詳細な説明を示すこと。

④試験法の検証データ及び試験成績

試験法の検証データ及び試験成績を示し、本成分規格案で規定する含量（純度）、化学的・物理的特性（確認試験、示性値）、不純物の許容レベル等の規格値に適合していることを示す。

（留意点）

- ・設定した試験法の妥当性を示すために、試験法の検証データ（例えば、添加回収試験）を示すこと。
- ・当該食品添加物が本成分規格案で規定された規格値に適合していることを示すために、適切な数のロットの分析（例えば、1製品につき3ロット、各3回の測定）の結果を示すこと。

（4）食品添加物の安定性

食品添加物の安定性について、分解物の検索を含め、検討を行う。

（5）食品中の食品添加物の分析法

原則として、食品添加物を使用する可能性の高い食品につき、当該食品の化学分析等によりその添加を定性的及び定量的に確認できる方法を設定する。ただし、使用基準を設定する必要がない場合又は食品中に残留しない場合にあっては、食品中の食品添加物の分析法のうち、定量法の設定を省略することができる。

（留意点）

- ・使用基準を設定する場合は、原則として記載すること。
- ・同様の目的をもつ他の食品添加物等との分離定量を考慮すること。

6. 使用基準案

食品添加物の安全性、有効性、摂取量推計並びにコーデックス基準及び諸外国での使用基準等を総合的に検討し、使用基準案設定の必要性を検討すること。

(留意点)

- ・ 使用基準案は、コーデックス基準等、諸外国の基準を提案する場合であっても、既に設定されている他の食品添加物の使用基準を参考に作成すること。
- ・ 使用基準案は、必要に応じて表を活用すること。
- ・ 使用基準改正の場合は、改正部分を下線や取り消し線等で明示すること。

(1) 使用基準案

食品添加物の安全性及び有効性を総合的に検討し、使用基準を設定する必要があると判断した場合には、当該使用基準案を記載すること。

(留意点)

- ・ 使用基準案は、既に設定されている他の食品添加物の使用基準を参考に作成すること。

(2) 使用基準案の設定根拠

外国における使用状況、有効性に関する資料及び安全性に関する資料等に基づき、使用基準案の設定根拠を記載し、設定根拠として引用した資料は引用文献として提出すること。

(留意点)

- ・ コーデックス基準や諸外国での使用基準を提案する場合であっても、安全性試験の結果及び摂取量推計の結果を踏まえ、安全性上問題ないかどうかを考察すること。

7. その他

その他必要な事項があれば記載する。

ii. 有効性に関する知見

食品添加物の使用が、次のいずれかに該当することが実証又は確認されること。なお、対象となる食品の製造又は加工の方法の改善・変更が比較的安価に実行可能であり、改善・変更した結果、その添加物を使用しないですむ場合を除く。

- (1) 食品の栄養価を保持するもの。ただし、(2)に該当する場合又はその食品が通常の食事の中で重要なものでない場合には、食品中の栄養価を意図的に低下させることも、正当と認められる場合がある。
- (2) 特定の食事を必要とする消費者のための食品の製造に必要な原料又は成分を供給するもの。ただし、疾病治療その他の医療効果を目的とする場合を除く。
- (3) 食品の品質を保持し若しくは安定性を向上するもの又は味覚、視覚等の感覚刺激特性を改善するもの。ただし、その食品の特性、本質又は品質を変化させ、消費者を欺瞞するおそれがある場合を除く。
- (4) 食品の製造、加工、調理、処理、包装、運搬又は貯蔵過程で補助的役割を果たすもの。ただし、劣悪な原料又は上記のいずれかの過程における好ましからざる手段若しくは技術(非衛生的なものを含む。)の使用による影響を隠ぺいする目的で使用される場合を除く。

有効性に関する資料

- (1) 有効性に関する試験については、食品添加物の用途ごとに期待する効果があることを裏付ける試験を行う。例えば、酸化防止剤については、対象食品に関する抗酸化効果が添加量及び時間経過との関係において明らかになるような試験を行うべきであり、保存料については、対象食品に対する保存性向上の効果が明らかとなるような試験を行う必要がある。
- (2) 既に指定されている同様の用途の食品添加物がある場合は、それらの食品添加物と効果を比較することが望ましい。
- (3) 食品添加物の食品中における安定性に関する試験を行う。なお、安定でない場合は、主な分解物の種類及び生成程度について検討すること。
- (4) 食品添加物の食品中の主要な栄養成分に及ぼす影響についても検討する。

有効性を実証する有効性データの試験方法と提示方法のポイント

- ・食品添加物が意図した効果を有することを実証して、食品添加物の利用目的を明確化するために、適切に設計された試験による有効性に関する根拠の提供が要求される。
- ・これらの試験は、食品中の食品添加物の量を段階的に設定して実施することが望ましい、また、段階ごとの効果を記録し、食品添加物なしの場合と比較することが望ましい。
- ・試験結果については、有意差検定など適切な統計処理を行うことにより有効性を明らかにすることが望ましい。これらのデータは有効性の実証に用いるだけでなく、最小有効利用量の算出にも利用することが望ましい。

- ・結果を分かりやすく解説するため、表や図を用いて表現することが望ましい。例えば、食品添加物の様々な使用基準による効果を図で表現すれば、食品添加物の最小有効使用量を判断できる。
- ・有効性のデータは科学論文に掲載受理され、客観的に評価されていることが望ましい。

(留意点)

- ・使用基準案の対象食品の一部に対応するデータのみが添付されており、他の食品を省略可と考えた理由についての説明がないことがあるので、他の食品を省略可とする場合には説明を付すこと。
- ・海外で広く使用されている、とだけ記載されている場合があるので、最低限の基本的な有効性のデータは添付することが望ましい。
- ・同様の用途の既使用可能な添加物と比較し、違い（長所）を説明することが望ましい。
- ・用途について、作用機序、反応機構、データ等を用いて具体的に説明することが望ましい。

日本、欧州及びオーストラリア・ニュージーランドで公開されている情報より5例を以下に示した。日本の事例は、厚労省のホームページで「新規指定の可否に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会報告」として見ることができる。オーストラリア・ニュージーランドの事例は、FSANZのホームページで「Approval Report」として見ることができる。欧州の事例は、EFSAのホームページで「食品添加物の安全性評価に関する科学意見（Scientific opinion）」として見ることができる。

(実例、記載例)

例1. ポリソルベートの食品添加物の指定に関する添加物部会報告より抜粋（日本）

(1) 乳化剤としての特性

乳化剤は一つの分子に親水基と親油基を持つ物質で、水と油の間、水と空気の間などに配列することによって、乳化を容易にし、また安定化させる。乳化には、水の中に油滴がある O/W 型と油の中に水滴がある W/O 型があるが、ポリソルベート類は親水性が強く、親水基と親油基のバランスの指標である HLB*1 が 10・17 の O/W 型の乳化剤である。既存の乳化剤の多くは親油性が高い低 HLB 若しくは中 HLB である。ショ糖脂肪酸エステルとグリセリン脂肪酸エステルは、それぞれエステル化度やグリセリンの重合度、脂肪酸の種類を変えることによって広い範囲の HLB の乳化剤を作ることができるが、ポリソルベート程高い HLB を得ることは難しいとされている。ポリソルベート類やその他の乳化剤の HLB について以下の表にまとめる（引用文献○）。

*1 HLB(Hydrophilic Lipophilic Balance)：油と水への親和性の程度を表わすもの。0 から 20 までの値を取り、0 に近いほど親油性が高く 20 に近いほど親水性が高くなる。

| 名 称 | HLB |
|-------------------|----------------------|
| ポリソルベート類 | 10 - 17 ^a |
| 脂肪酸モノグリセリド | 3 - 4 |
| シヨ糖脂肪酸エステル | 3 - 15 |
| ソルビタン脂肪酸エステル | 2 - 8 |
| プロピレングリコール脂肪酸エステル | 3 - 4 |
| 植物レシチン | - |

^a ポリソルベート 20: 16.7; ポリソルベート 60: 14.9;
 ポリソルベート 65: 10.5; ポリソルベート 80: 15.0

(2) O/W 系での乳化力試験

大豆油 50 g、水道水 450 g の配合に乳化剤を添加しないものを対照区とし、ポリソルベート 60 やグリセリン脂肪酸エステルなど表に掲げる乳化剤を 5 g ずつ大豆油又は水道水に添加したものを試験区とした。大豆油、水、乳化剤（試験区）を T.K ホモミキサーで、60℃、10,000 rpm、5 分間乳化し、次いで、乳化試験管に移し、室温に放置して、経時的に油層の分離量を測定した。その結果、ポリソルベート 60 を用いた試験区では 24 時間後の油の浮上は見られなかった。しかし、グリセリン脂肪酸エステルやレシチンではゲル状になり均一乳化できなかったほか、ソルビタン脂肪酸エステルやプロピレングリコール脂肪酸エステルでは、24 時間後に油が 100% 浮上した。シヨ糖脂肪酸エステルについては、24 時間後に油滴が存在し、乳化力としては不十分であった（引用文献○）。

| 乳化剤 | 油層の分離量 | | | | 添加方法 | HLB |
|-------------------|--------|------|------|-----------------|--------|------|
| | 0. 5h | 1h | 2h | 24h | | |
| なし | 100% | 100% | 100% | 100% | - | - |
| ポリソルベート 60 | 0% | 0% | 0% | 0% | 大豆油に添加 | 14.9 |
| グリセリン脂肪酸エステル | ゲル化 | ゲル化 | ゲル化 | ゲル化 | 大豆油に添加 | 3.8 |
| シヨ糖脂肪酸エステル | 0% | 0% | 0% | 0% ^a | 水に添加 | 11 |
| ソルビタン脂肪酸エステル | 100% | 100% | 100% | 100% | 大豆油に添加 | 4.7 |
| プロピレングリコール脂肪酸エステル | 10% | 40% | 60% | 100% | 大豆油に添加 | 3.4 |
| レシチン | ゲル化 | ゲル化 | ゲル化 | ゲル化 | 大豆油に添加 | - |

^a 表面に油滴が浮上

例2. ケイ酸カルシウムの食品添加物の指定に関する添加物部会報告書より抜粋（日本）

(1) 基礎的性質

①成形性

腸溶性コーティングを行ったアスピリン顆粒：賦形剤：崩壊剤＝1：2：1の重量比の混合物（400 mg）を打錠（打錠圧 100 MPa）し、約 5 kgf の硬度の錠剤を得るために必要な打錠圧を測定した。その結果、賦形剤としてケイ酸カルシウムを用いた場合にもっとも打錠圧が低く、良好な成形性を示した（引用文献○）。

| 賦形剤 | 硬度 (kgf) | 打錠圧 (MPa) |
|------------------|----------|------------|
| ケイ酸カルシウム | 5.9±0.17 | 6.8±0.07 |
| 合成ヒドロタルサイト | 6.0±0.28 | 46.9±0.06 |
| 結晶セルロース | 5.2±0.21 | 49.9±0.05 |
| メタケイ酸アルミン酸マグネシウム | 5.4±0.14 | 56.2±0.12 |
| 乾燥水酸化アルミニウムゲル | 5.5±0.32 | 74.7±0.23 |
| コーンスターチ | 5.0±0.58 | 100.5±0.05 |

表1 約 5 kgf の硬度の錠剤を打錠するために必要な打錠圧

②吸液性

油状物質としてフタル酸ジブチルを用いて JIS K-6220, 26（1977）の方法により、ケイ酸カルシウムと他の賦形剤（3 種類のケイ酸塩類、結晶セルロース、コーンスターチ、リン酸一水素カルシウム）の吸液量を測定した。ケイ酸カルシウムの吸液量は自重の約 7 倍量であり、軽質無水ケイ酸を除く他の賦形剤の約 4～14 倍の液体保持能力を示した（引用文献○）。

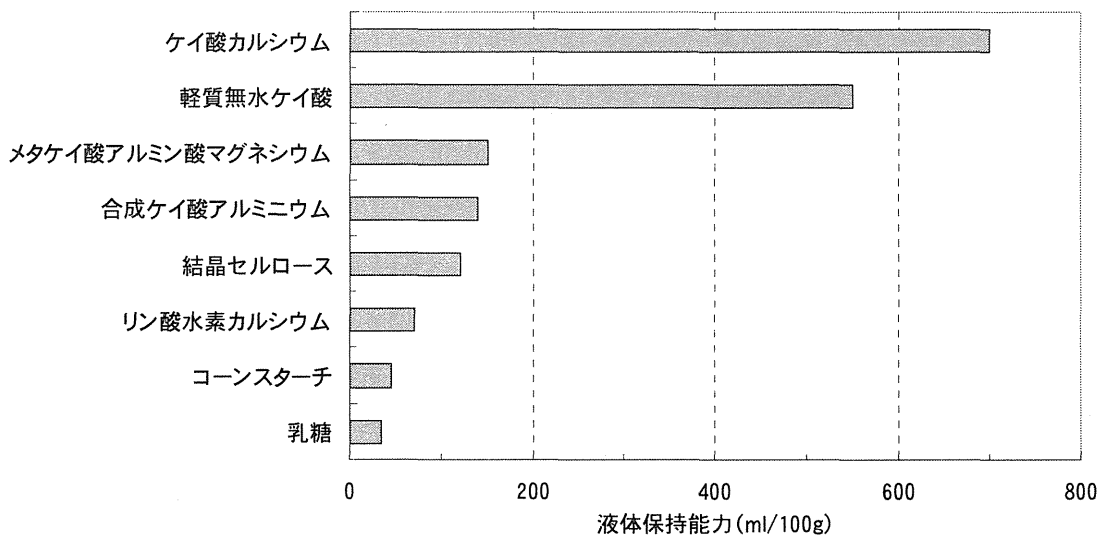


図1 ケイ酸カルシウムと他の賦形剤の液体保持能力

(2) 食品等への使用実態

米国では、アイスティー、クリームスープ、ココアなどの粉末飲料や、ポークスパイス、シナモン、ポークグレイビーなどの調味料、甘藷糖、アスパルテームなどの甘味料に対して固結防止剤として用いられている（引用文献○）。また、吸油性、成形性を有することから、脂溶性ビタミンであるビタミンE製剤の粉末化剤、顆粒化剤、錠剤の賦形剤として医薬品の分野で国内でも使用されている（引用文献○）。

例3. 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より抜粋（日本）

(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（引用文献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。

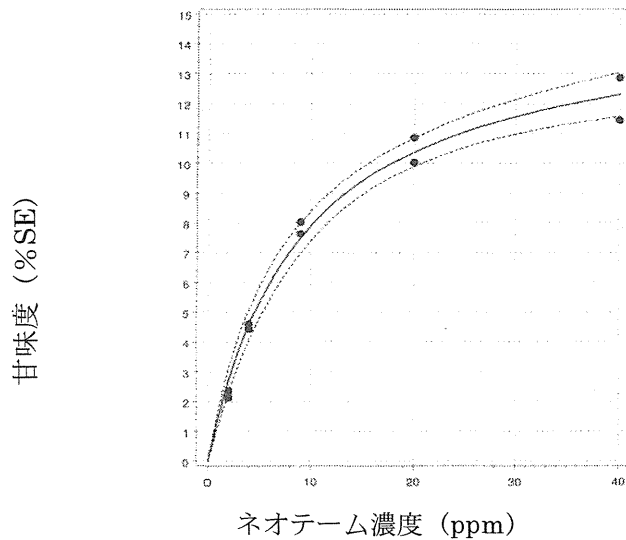


図1 ネオテームの砂糖等価甘味度曲線

●：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 (引用文献 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 (引用文献 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。

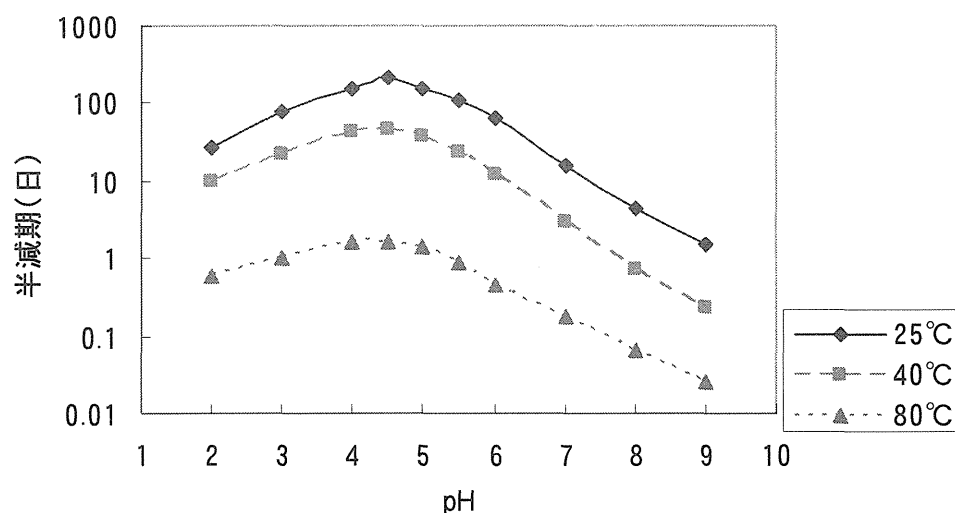


図 2 ネオテームの安定性に及ぼす pH と温度の影響

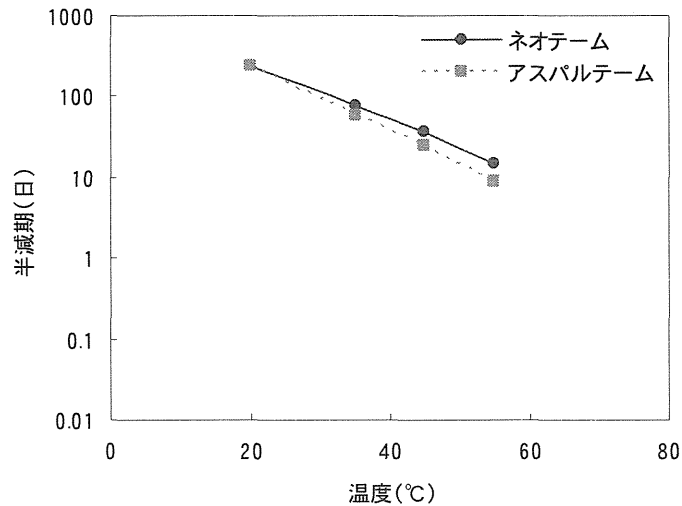
ネオテームの安定性に関するアスパルテームとの比較及び食品中の安定性に関する報告は以下に示すとおりであった。

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

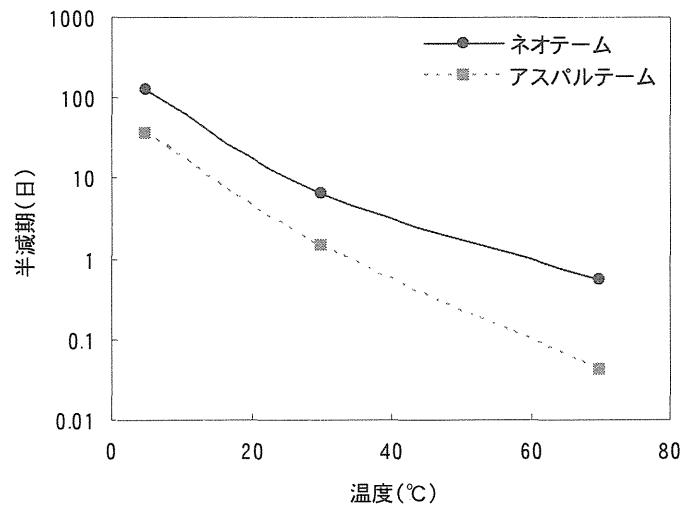


図3 ネオテームとアスパルテームの半減期の比較

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UHT*1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

*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）

の残存率は 91.0%、アスパルテームは 69.0%であった（引用文献 3）。

同様に、ヨーグルト製造工程中において、85℃で 40 秒間の HTST^{*1}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（引用文献 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（引用文献 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（引用文献 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（引用文献 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（引用文献 5）。

| 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 ^b (%) |
|-------------|----------------------------|---------|-----|------|----------|------|--------|------------------|--------|------------------|---------------------------------|
| | | | | | | | ppm | %SE ^a | ppm | %SE ^a | |
| UHT 処理 | ミルク (1%脂肪) ^c | ネオテーム | 6.5 | 142℃ | - | 8 秒 | 25.0 | 11.0 | 22.8 | 10.8 | 97.4 |
| | | アスパルテーム | 6.5 | 142℃ | - | 8 秒 | 500.0 | 7.7 | 345.0 | 6.1 | 80.2 |
| HTST 処 理 | ヨーグルト (乳) ^d | ネオテーム | 6.5 | 85℃ | - | 40 秒 | 24.0 | 10.9 | 23.7 | 10.9 | 99.6 |
| | | アスパルテーム | 6.5 | 85℃ | - | 40 秒 | 519.0 | 7.8 | 464.5 | 7.3 | 94.0 |
| 焼成 | イエローケーキ ^e | ネオテーム | - | 177℃ | - | 30 分 | 35.1 | 12.0 | 29.9 | 11.5 | 96.5 |
| | | アスパルテーム | - | 177℃ | - | 30 分 | 2624.7 | 13.8 | 1556.1 | 12.2 | 88.5 |
| 発酵 | ヨーグルト ^c | ネオテーム | - | 40℃ | - | 6 時間 | 23.7 | 10.9 | 20.8 | 10.5 | 96.3 |
| | | アスパルテーム | - | 40℃ | - | 6 時間 | 464.5 | 7.3 | 260.3 | 5.1 | 69.2 |
| 保存 | イエローケーキ ^e | ネオテーム | - | 25℃ | 60% | 5 日間 | 29.9 | 11.5 | 28.3 | 11.4 | 98.7 |
| | | アスパルテーム | - | 25℃ | 60% | 5 日間 | 1556.1 | 12.2 | 1306.0 | 11.6 | 94.9 |
| 保存 | ヨーグルト ^d | ネオテーム | 4.4 | 5℃ | - | 8 週間 | 20.8 | 10.5 | 20.8 | 10.5 | 100.0 |
| | | アスパルテーム | 4.4 | 5℃ | - | 8 週間 | 260.3 | 5.1 | 254.0 | 5.0 | 98.3 |

^aネオテーム及びアスパルテームの濃度（A ppm）より、下記の式（砂糖等価甘味度曲線（引用文献 2））を用いて計算

ネオテームの砂糖等価甘味度（%SE）＝ 15.1 / (9.18 × 1/A + 1)

アスパルテームの砂糖等価甘味度（%SE）＝ 17.1 / (610 × 1/A + 1)

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

^c引用文献 5

^d引用文献 6

^e引用文献 7

^{*1} 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）

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℃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 (引用文献 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(200ppm)を 20℃で 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℃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 (引用文献 8)。

8 週間後の残存濃度は 6.14 ppm (初期量の 77%)、26 週間後の残存濃度は 4.09 ppm (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℃、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 (引用文献 9) (表 2)。

(1) 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 ^a | 222.2 ^b | 192.0 ^b | 149.9 ^b | 103.5 ^b |
| 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 |

a : 繰り返し 18 回の平均、b : 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。

例4：カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC）の安全性評価書より抜粋（オーストラリア・ニュージーランド）

3.1 技術的な正当性

3.1.1 ワインと発泡ワインへの添加物の使用

本申請は、ワインの貯蔵中に酒石酸塩の結晶化に起因する沈降形成と濁りを防ぐ方法として、ワインと発泡ワインの製造工程で使うことができるように、CMC の使用拡大を求めるものである。酒石酸塩は、ワイン中に自然に生じ、主にはカリウム塩だが、カルシウム酒石酸塩も同様に存在する。運輸中の保存温度の変化により、酒石酸塩はワイン中で結晶化し、多くの消費者にとって望ましくない沈澱物で濁ったワインをもたらす。オーストラリアで、ワインの酒石酸塩の結晶化を制御するために使われる現行法は、2つのカテゴリーに分けられる：1) 結晶の成長を促進し、速め、ろ過で結晶を除去する、2) 結晶の生成を抑制すること。

本申請書は、当該添加物はワイン中における結晶成長を抑制的に作用することを説明している。当該添加物は、保護コロイドとして、酒石酸塩結晶の種形成と、引き続いて起こる沈殿形成を阻害する。CMC は他の既存の酒石酸塩結晶制御法とは異なり、低温化やろ過の工程が不要であり、ワイン生産の最後に使われる。

申請者によると、メタ酒石酸と対照的に、当該添加物の有効性は、温度に依存せず、貯蔵や運輸の間で生じる温度変化の影響を受けずに結晶の安定性が得られることにある。しかしながら、ある特定の状況下、例えば、高品質のワイン、即ち、酒石酸塩が高度に飽和したワイン、あるいは高レベルのカルシウム酒石酸塩が存在するワインでは、他の現行の結晶制御法が適している。

最高使用レベル（100 mg/L）が本申請書で提案されている。申請者によると、酒石酸塩結晶の沈澱生成時間の程度に関する試験結果から、提案された CMC レベルの使用が効果的であることが示されたと FSANZ においてもみなされている。

3.1.2 ワイン中の添加物の有効性の証拠

申請者は、オーストラリアを含めた幾つかの大手会社による試験で、メタ酒石酸処理あるいは、無処置のワインと比較して、CMC 処理されたワインの安定性が上昇したとしている。

当該添加物で処理したワインを 17℃で 10 カ月間、そして、引き続き、-4℃で 8 日間貯蔵しても、結晶沈澱の生成は視覚的に確認されなかった。この分析法は、酒石酸塩結晶に関する、OIV が了承した安定性を見る試験法である。添加物処理したワインを 17℃で 10 カ月間貯蔵後、minicontact 法を使っ

て導電率の変化をチェックしたところ、メタ酒石酸処理あるいは無処置（コントロール）と比して、導電率の変化は小さかった。申請者は、導電率の変化が小さいことは、酒石酸塩の高い安定性を意味するとする論文を提供している。この情報は、当該添加物で処理されたワインの長期にわたる安定性を実証するものとして、申請者から提供された。

3.1.3 コストと環境の利点

上記セクション3.1.1で示されたように、酒石酸塩の結晶制御のための CMC 使用は、エネルギーに依存する低温化やろ過を伴わない。申請者は、CMC を利用したワイン製造ではこれらの工程が不要であり、他の既存の制御法と比べ、環境への利点と共に、より費用効果が高いプロセスであると説明する。

例5：アドバンテームの安全性評価に関する科学意見書より抜粋（欧州）

アドバンテームは、現行の EU 法規上、高感度甘味料が使用可能な食品のカテゴリーに添加できる高感度甘味料である。甘味度を評価する研究により、アドバンテームはショ糖の約 37,000 倍甘いことが示されている。アドバンテームの添加が可能な食品と使用量は表 2 に提案されている。

表 2: 申請者が提案するアドバンテームの使用食品と最大使用量（抜粋）

| カテゴリー番号 | 食品 | 制限／例外 | 最大使用量 (mg/L or mg/kg as appropriate) |
|---------|---|--|---|
| 1.4 | Flavoured fermented milk products including heat-treated products | only energy-reduced products or with no added sugar | 20 |
| 3 | Edible ices | only energy-reduced or with no added sugar | 16 |
| 4.2.2 | Fruit and vegetables in vinegar, oil, or brine | only sweet-sour preserves of fruit and vegetables | 6 |
| 4.2.3 | Canned or bottled fruit and vegetables | only fruit energy-reduced or with no added sugar | 20 |
| 4.2.4.1 | Fruit and vegetable preparations excluding compote | only energy-reduced | 20 |
| 4.2.5.1 | Extra jam and extra jelly as defined by Directive 2001/113/EEC | only energy-reduced jams jellies and marmalades | 20 |
| 4.2.5.2 | Jam, jellies and marmalades and sweetened chestnut puree as defined by Directive 2001/113/EEC | only energy-reduced jams, jellies and marmalades | 20 |
| 4.2.5.3 | Other similar fruit or vegetable spreads | only dried-fruit-based sandwich spreads, energy-reduced or with no added sugar | 20 |
| 5.1 | Cocoa and Chocolate products as covered by Directive 2000/36/EC | only energy-reduced or with no added sugars | 40 |
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only cocoa or dried fruit based, energy reduced or with no added sugar | 40 |

| | | | |
|-----|---|--|-----|
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only cocoa, milk, dried fruit or fat based sandwich spreads, energy-reduced or with no added sugar | 20 |
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only starch based confectionery energy reduced or with no added sugar | 40 |
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only confectionery with no added sugar | 20 |
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only breath-freshening micro-sweets, with no added sugar | 120 |
| 5.2 | Other confectionery including breath refreshing microsweets | only strongly flavoured freshening throat pastilles with no added sugar | 40 |
| 5.3 | Chewing gum | only with added sugars or polyols, as flavour enhancer | 200 |
| 5.3 | Chewing gum | only with no added sugar | 400 |

iii. 安全性に係る知見

1 体内動態試験

体内動態試験は、ヒトにおける体内動態や有害作用の発現等を推定するため、被験物質を動物に投与してその吸収、分布、代謝及び排泄等体内動態に関する情報を得ることを目的としている。毒性試験あるいはその結果の評価に資する考察が可能であれば、併せて記載する。

食品安全委員会の評価指針において、以下のとおり記載されている。

平成8年厚生省ガイドラインの「体内動態試験」に準じるほか、以下のとおりとする。

- (1) 被験物質には、添加物又はその同位元素標識体を使用する。なお、同位元素標識体については、標識核種、標識位置等を明確にする。
- (2) げっ歯類1種以上（通常、ラット）及び非げっ歯類1種以上（通常、イヌ）の合計2種以上で実施することが望ましい。
- (3) 投与経路は、原則として経口投与とする。単回投与及び反復投与を行った上、体内での吸収、分布、代謝及び排泄を推定する。なお、正確な吸収率算出等のため、必要に応じて、静脈内投与等による試験を補足する。
- (4) 吸収、分布、代謝、排泄の各段階についての検討に当たっては、有効成分の血中濃度、尿・糞等への排泄量、各臓器内濃度の継時的変化、生体内代謝産物、各段階に影響する要因等についての試験資料が必要である。
- (5) 吸収、分布、代謝及び排泄の結果（最高血漿中濃度、各臓器内濃度の継時的変化、消失半減期等）から、毒性試験において標的となり得る臓器を推定する。その際、動物種差及び種特異性を考慮し、ヒトへの外挿可能性について考察する必要がある。
- (6) 被験物質がラセミ体である場合には、それぞれの光学異性体の体内動態についても、毒性との関連において必要があれば検討することが望ましい。
- (7) 原則として、ヒトで特徴的に生じる代謝物の有無を検討し、必要に応じて、その毒性試験を行う。

本試験には平成8年厚生省ガイドラインに沿って実施されたものが含まれる。ただし、被験物質の性質に応じて適切な方法を考慮し、OECDガイドライン、ICHガイドラインに準拠した試験など、試験の目的に沿うように、適宜取舍選択、又は他の方法に置き換えても差し支えない。また、被験物質の体内動態に関する適切なデータが毒性試験から得られた場合には、これを利用してよい。