

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成15年10月28日、平成16年1月19日及び平成16年5月28日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価依頼があった食品のうち、「ヒアロモイスチャーS」、「タケダ健茶園TACC茶」、「DHA入りリサーラソーセージ」の計3食品については、平成16年8月30日に開催された第15回新開発食品専門調査会（座長：上野川修一）において、食品健康影響評価に関する審議結果（案）が取りまとめられた。

また、本審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 「ヒアロモイスチャーS」等3品目の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

「ヒアロモイスチャーS」、「タケダ健茶園TACC茶」、「DHA入りリサーラソーセージ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成16年9月9日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成16年10月6日(水)までの4週間

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

「ヒアロモイスチャー S」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「ヒアロモイスチャー S」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 15 年 10 月 29 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「ヒアロモイスチャー S」(申請者：キューピー株式会社)は、関与成分として鶏冠由来のヒアルロン酸を含むカプセル形態の食品であり、肌の乾燥が気になる方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 2 粒(540mg)であり、540mg に含まれる関与成分はヒアルロン酸 120mg となっている。本製品に使用されるヒアルロン酸の平均分子量はおよそ 50～100 万である。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

ヒアルロン酸は、ムコ多糖類の一つであり、ブタの皮膚や多くの動物の結合組織(眼球の硝子液、関節の滑液、靱帯、腱、心臓の弁等)に存在していると報告されている。このため、食肉の摂取を通し、ヒアルロン酸の食経験は長いと考えられる。(引用文献、)

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

関与成分であるヒアルロン酸の消化、吸収、排泄の体内動態等について、これまでの試験結果を基に申請者は次のとおり考察している。(引用文献 ～)

- ・経口摂取されたヒアルロン酸は、胃液中でわずかに低分子化し、腸管から約 90% が吸収され、残りは糞中に排泄される。
- ・吸収されたヒアルロン酸は血中に移行し、肝臓で代謝された後、N-アセチル-D-グルコサミン等を含む代謝物等が血中を通じて一部が皮膚に移行する。
- ・グルコサミン等が皮膚組織に取り込まれてヒアルロン酸が合成される。
- ・さらに、皮膚で分解されたヒアルロン酸の代謝物は体内循環後、主に肝臓で代謝され、最終的には分解され、呼気または尿中に排泄される。
- ・ヒアルロン酸そのものや、その構成糖は元来生体内に存在する物質であり、安全性上問題となる蓄積性はない。

マウス、ラット、ウサギでのヒアルロン酸ナトリウムの経口急性毒性を調べた結果、LD₅₀ 値はマウスで 2400mg/kg 以上、ラットで 800mg/kg 以上、ウサギで 1000mg/kg 以上と推定された。なお、これら最大摂取量においても、全ての個体において死亡例はなく、毒性症状は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

・ヒト試験

日頃、乾燥肌で肌荒れ傾向のある健常成人 22 名(女性 19 名、男性 3 名; 26.7±6.6 歳)を対象に、二重盲検法により、1 日 240mg のヒアルロン酸含有錠剤食品を 6 週間摂取させる試験を行った結果、摂取期間を通じてヒアルロン酸摂取群での副作用あるいは

摂取に起因すると考えられる症状（有害事象）は認められなかった。（引用文献 ）

本食品の1日摂取目安量の3倍量（1日360mg）のヒアルロン酸を「慢性的に肌乾燥や肌荒れに悩んでいる者」17名（女性11名、男性6名）に4週間摂取させる二重盲検試験を実施したところ、摂取前後での血液検査結果で、LDHが上昇し、総コレステロール、HDLコレステロール及び尿素窒素が低下する等、一部の成分について有意な変動が認められたがいずれも正常範囲内での変動であり、安全性上の問題はないと考えられた。（引用文献 ）

・その他

1994年より、医薬品としてヒアルロン酸が販売されており、眼内手術用補助剤や関節注射剤として使用されているが、これまでアレルギーに係る問い合わせはないとのことである。

また、ヒアルロン酸の皮内投与によりヒトがヒアルロン酸に対する抗体を有する場合があることが報告されている。本食品の摂取が急激なアレルギー反応をおこすことは考え難いが、個人差を考慮し、その旨注意喚起の表示を行う予定とのことである。

・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4．安全性に係る審査結果

「ヒアロモイスターS」については、食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5．引用文献(本食品の評価に当たって引用した文献)

THE MUCOPOLYSACCHARIDES OF SKIN: J. Biol. Chem., 138, 491-499 (1941)

THE ACID MUCOPOLYSACCHARIDES OF CONNECTIVE TISSUE: Biochim. Biophys. Acta., 21, 506-518 (1956)

¹⁴C-ヒアルロン酸の動態試験：社内報告書（2002）

ヒアルロン酸の人工胃液、腸液中での安定性について：社内報告書(1998)

ラット腸管内吸収試験：社内報告書(1999)

Sodium Hyaluronate (SPH) の体内動態(第2報)¹⁴C-SPH のウサギ静脈内投与における分布、代謝ならびに排泄：応用薬理 28(3) 421-431 (1984)

Degradation of Newly Synthesized High Molecular Mass Hyaluronan in the Epidermal and Dermal Compartments of Human Skin in Organ Culture: The Journal of Investigative Dermatology vol197 No.1 July(1991)

Sodium Hyaluronate (SPH)の急性毒性試験：薬理と治療 12(12), 37 (1984)

乾燥肌に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果：新薬と臨床 50(5), 90 (2001)

キューピーヒアルロン酸含有食品乾燥肌および肌荒れに対する有用性及び安全性の検討：社内報告書（2002）

「タケダ健茶園 TACC 茶」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1．はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「タケダ健茶園 TACC 茶」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

2．評価対象食品の概要

「タケダ健茶園 TACC 茶」(申請者：武田食品工業株式会社)は、関与成分として TACC 成分(ビタミン B₁(Thiamin)、アルギニン(Arginine)、カフェイン(Caffeine)、クエン酸(Citric acid)の混合物)を含む粉末清涼飲料形態の食品であり、体脂肪や中性脂肪が気になる方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 4g(1 包)であり、4g に含まれる TACC 各成分量は 1.1、1240、52、540mg となっている。

3．安全性に係る試験等の概略

・食経験

TACC の各成分の、ビタミン B₁ 及びクエン酸は「指定添加物」として、カフェイン(抽出物)及びアルギニンは「既存添加物」として認められており、いずれも食品添加物として広く市販、使用されていることから、長い食経験があるといえる。(引用文献)

また、これら成分は食品中にも広く含まれており、国民 1 人 1 日当たりのビタミン B₁ 摂取量は 1.17mg、アルギニン摂取量は概算で約 4.2g、クエン酸摂取量は約 2200mg となっている。さらに、カフェインも茶、コーヒー等に 20～160mg/100ml 含まれる他、医薬部外品のドリンク剤には無水カフェインとして 50mg/1 日用量が含まれているものもある。なお、カフェインは 1000mg 以上の大量摂取では動悸、不眠、悪心等の有害事象が報告されている。(引用文献 、 ～)

「タケダ健茶園 TACC 茶」の 1 日当たりの摂取目安量中に含まれる各成分の量は、ビタミン B₁ が医薬部外品に使用されている量の約 1/10、アルギニンが 1 日の平均摂取量の約 1/3～1/4、クエン酸が 1 日の平均摂取量の約 1/4～1/5、カフェインが大量摂取で有害事象が報告されている量の約 1/20 となっている。

また、TACC を配合した清涼飲料水については、TACC として、それぞれ 0.2～0.5、270～410、14～31、150～400mg 含まれた 4 品目が販売されており、延べ約 9470 万本以上の販売実績があるが、これまで TACC と因果関係が認められた有害事象の報告例はない。

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

各成分がいずれも食品添加物として認められているものであること等から、本食品の安全性に係る in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験の資料は省略されている。また、当専門調査会でも、本食品については、これまでの食経験及びヒト試験の結果をもって評価が可能であると判断した。

・ヒト試験

本食品(TACC 含有量各 1.1、1240、52、540mg/包)を用いて、健常成人男女 29 名(年

齢 24～59 歳)を対象に、1 日 1 包、12 週間摂取の無作為割付プラセボ対照盲検化試験を行い、血液生化学成分、血球成分および尿検査を行ったところ、TACC 投与群ではこれらの測定値に変化はなく、また、TACC 摂取と因果関係を有すると考えられる有害な事象は認められなかった。(引用文献)

健常成人男性 13 名(年齢 26～43 歳)を対象に、1 日当たり摂取目安量の約 3 倍量の本食品(TACC 含有量各 2.52、3600、150、1500mg/包)を 1 日 1 回、4 週間摂取させたところ、血清成長ホルモン、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数は、初日の摂取前と 4 週目の摂取後で有意な差はなく、被験食の摂取に起因する健康状態の低下も認められなかった。(引用文献)

・その他

<TACC 成分の一つであるカフェインの摂取について>

カフェインを過剰に単回摂取させた場合、血圧が一過性に上昇するが、50mg の場合には血圧への影響はほとんど見られないとの報告がある。(引用文献)

健常成人男女 29 名を対象に、52mg のカフェインを含有した本食品を 12 週間摂取させたところ、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍への影響はなく、有害事象も認められなかった。(引用文献)

健常成人男性 13 名(26～43 歳)を 2 群に分け、1 日当たり摂取目安量の約 3 倍量の本食品(TACC 含有量各 2.52、3600、150、1500mg/包)あるいは同量のカフェイン(約 150mg)を含むインスタントコーヒー(通常の 2 杯分)を午前中に 1 度に摂取させるクロスオーバー試験を行ったところ、摂取 2 時間後の血圧及び心拍数について、2 群間に有意差は認められなかった。(引用文献)

<TACC 成分の一つであるアルギニンの摂取について>

閉経後の健常女性 10 名を対象に、アルギニンを 9g/日、4 週間経口摂取させ、早朝の空腹時に採血、測定したところ、成長ホルモンの血中レベルは臨床検査値の正常範囲内で増加したが、インスリンは変化せず、また、成長ホルモンの上昇で危惧される血中脂質のプロファイルの悪化も認められなかったとの報告がある。(引用文献)

健常男女 20 名(19～33 歳、平均年齢 22.1 ± 0.9 歳)を対象に、アルギニンを 3.5～4.0g 摂取させたところ、摂取後の血清成長ホルモン濃度の曲線下面積(GH-AUC)は、非摂取時の GH-AUC と差がなく、また、運動により増加する GH-AUC をアルギニン摂取がさらに上昇させることもなかったとの報告がある。(引用文献)

・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4．安全性に係る審査結果

「タケダ健茶園 TACC 茶」については、食経験及びヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5．引用文献(本食品の評価に当たって引用した文献)

L-アルギニン、クエン酸、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩：第 7 版 食品添加物公定書解説書、D84-D85、D364-D368、D906-D914、株式会社廣川書店(1999)

既存添加物名簿（平成七年厚生省告示第百六十号）：厚生省生活衛生局食品化学課，食品添加物規制の見直しと既存添加物名簿、115-116、日本食品添加物協会（1995）

五訂日本食品標準成分表 2002：女子栄養大学出版部(2002)

新指定医薬部外品(大衆薬辞典 一般医薬品集 2000-01、第7版)：p.628-644、編集 日本大衆薬工業協会(2000)

栄養素等摂取状況について（平成12年国民栄養調査結果の概要）：厚生労働省ホームページ

カフェイン：第十二改正 日本薬局方解説書 p.C799-C806、株式会社廣川書店（1991）

Effects of intake of a mixture of thiamin, arginine, caffeine and citric acid on adiposity in healthy subjects with high percent body fat. : Biosci. Biotechnol. Biochem., 67,2325-2333(2003)

過剰量の「タケダ健茶園 TACC 茶」を継続摂取したときの健康影響に関する報告書：社内報告書(2004)

The acute physiological and mood effects of tea and coffee : the role of caffeine level : Pharmacology Biochemistry and Behavior,66,19-28(2000)

タケダ健茶園 TACC 茶を過剰摂取した後の血圧変化測定に関する報告書：社内報告書(2004)

Endocrine and lipid effects of oral L-arginine treatment in healthy postmenopausal women : J. Lab. Clin. Med.135,231-237(2000)

Oral Arginine Does Not Stimulate Basal or Augment Exercise-Induced GH Secretion in Either Young or Old Adults : Journal of Gerontology Medical Sciences ,Vol.54A,No.8,M395-M399(1999)

「DHA 入りリサーラソーセージ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)

1. はじめに

食品安全委員会は食品安全基本法に基づき、厚生労働省より、「DHA 入りリサーラソーセージ」の安全性の審査に係る食品健康影響評価について意見を求められた。(平成 16 年 5 月 28 日、関係書類を接受)

2. 評価対象食品の概要

「DHA 入りリサーラソーセージ」(申請者：マルハ株式会社)は、関与成分として DHA (ドコサヘキサエン酸)および EPA (エイコサペンタエン酸)を含むソーセージ形態の食品であり、中性脂肪が気になる方に適することが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は、50g (1 本)であり、50g あたりの関与成分は DHA が 850mg、EPA が 200mg となっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

関与成分である DHA 及び EPA はマグロ、ハマチ、イワシ、カツオなどの魚類に豊富に含まれる多価不飽和脂肪酸であり、日本人における平均摂取量は DHA0.6g/日、EPA0.4g/日と申請者は試算している。

本食品の関与成分は、マグロ・カツオ由来の精製魚油を供給源としており、使用される種類はメバチマグロが主である。また魚油は、マグロ・カツオの頭部より煮沸法にて搾油後、油層分離、脱口ウ・脱色・脱臭等の工程を経て精製される。(引用文献)

また、関与成分は同じであるが含有量が異なる食品(清涼飲料形態、関与成分の 1 日摂取量は DHA260 mg、EPA600 mg)が平成 15 年 3 月に特定保健用食品として許可され、販売されている。

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

本食品に用いる DHA・EPA 含有精製魚油(DHA22%以上、EPA4.0~7.0%含有)について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 や、TA1537 および *Escherichia coli* WP2uvrA の 5 菌株を用いてプレート法で復帰突然変異試験を実施した。被検物質の用量は非代謝活性化法および代謝活性化法ともに、156.3~5000 µg/plate の公比 2 で 6 段階としたところ、代謝活性化の有無にかかわらず、5 菌株には精製魚油による復帰変異コロニー数の増加は認められず、陰性と判定された。5000 µg/plate までの濃度で試験菌株に対する生育阻害は認められなかった。(引用文献)

雌雄各 5 匹のラットを対象に、本食品に用いる DHA・EPA 含有精製魚油 2000mg/kg (DHA440mg/kg、EPA80~140mg/kg)を単回経口投与したところ、2 週間の観察期間中、死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検においても全例で異常は認められなかった。(引用文献)

・ヒト試験

摂取前の血中トリグリセリド値が 150~330mg/dl の者 16 名と、150mg/dl 未満の者 7 名の計 23 名の健常男女を対象に、本食品を 1 日 3 本(1 日当たり摂食回数の指定なし、

DHA2733mg、EPA645mg)、4週間摂取させたところ、出血時間、血液凝固系、血液生化学、血液学的検査に問題となる変化は認められなかった。プロトロンビン国際標準化比は有意に増加したが、基準値内の変動であり、活性化部分トロンボプラスチン時間等には有意な変化は認められなかった。また、試験期間中の自覚症状として、下痢症状(1名)、風邪症状(4名)があったが、担当医師により試験食との因果関係はないと判断されている。(引用文献)

摂取前の血中トリグリセリド値が100~330mg/dlの者64名を2群に分け、本申請食品を1日1本(DHA850mg、EPA200mg)又はプラセボ品を摂取させる二重盲検試験を12週間実施したところ、酸化LDL、ケトン体、血糖値、インスリンには有意な変化は認められず、臨床上の問題は無かった。また、プロトロンビン時間の国際基準比では、12週目で32名中25名が、基準値の範囲内で延長が見られたものの、活性化部分トロンボプラスチン時間等には有意な変化は認められなかったことから、担当医師により臨床上の問題は考えにくいと判断された。(引用文献)

この他、DHA及びEPAを用いた試験がいくつか報告されている。

健常男性6名(30~41歳)にEPA-EE(純度93%イコサペンタエン酸エチル)6g/日を6週間、その後4週間経過後18g/日を6週間摂取させたところ、いずれの摂取期間においても血小板減少は認められなかった。なお、18g/日の用量を摂取させた期間では被験者全員が下痢を訴え、脂肪下痢へと進行したとの報告がある。(引用文献)

若年および老年の健常者25名に、魚肉缶詰(1缶あたり2.3gEPA+3.3gDHA含有)を一週間摂取させ(若年者8名:缶詰1個/日、若年者9名:缶詰2個/日、老年者8名:缶詰1個/日)、血清脂質、血漿脂肪酸構成、血小板凝集能、出血時間に及ぼす影響について検討したところ、全群においてみられた血漿EPA/AA(アラキドン酸)比の増加と血小板凝集能の低下との間には有意な相関が認められたが、出血時間には明らかな変動は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

虚血性心疾患、高脂血症、家族性の虚血性心疾患患者365名(男性304名、女性61名、18~76歳)を対象に、魚油製品(12.1%DHA+18.6%EPAを含む濃縮魚油)を、初年EPA3.6g+DHA2.4g/日、次年以降EPA1.8g+DHA1.2g/日で7年間投与したところ、血液学的指標とその他血液生化学的指標はいずれも悪影響を受けず、血小板数も有意に変化しなかったとの報告がある。(引用文献)

- ・ その他

EPAについては、医薬品(EPA製剤 商品名「エパデールカプセル300」)として承認されており(成分名は、イコサペンタエン酸エチル)、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍及び冷感の改善、および高脂血症を効能・効果として、1日当たり1800mg(600mg(2カプセル)×3回)の服用となっている。

なお、止血が困難になるおそれがあるため、出血している患者へのEPA製剤の投与は禁忌とされている。また、イコサペンタエン酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤ワルファリンや血小板凝集を抑制する薬剤(アスピリンやインドメタシン等)との併用は、出血傾向をきたすおそれがあるとして併用注意となっている。(引用文献)

- ・ なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4．安全性に係る審査結果

「DHA入りリサラーソーセージ」については、食経験、in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

5．引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

DHA の食品への利用：New Food Industry Vol.34 No.10(1992)

DHA-22 の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(1995)

DHA-22 のラットにおける単回経口投与試験：社内報告書(1995)

ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響（ ）ドコサヘキサエン酸用量の設定試験、及び過剰摂取安全性の検討試験：日本臨床栄養学会 25- 4 (2004)

ドコサヘキサエン酸含有魚肉ソーセージの血中脂質に及ぼす影響（ ）3 ヶ月間の長期摂取による効果確認試験と安全性の確認試験：日本臨床栄養学会 25-4(2004)

High dose eicosapentaenoic acid ethyl ester: effects on lipids and neutrophil leukotriene production in normal volunteers: Br.J.clin.Pharmac.30,187-194 (1990)

エイコサペンタエン酸（EPA）に関する研究 - EPA に富む魚肉の血清脂質、血漿総脂質の脂肪酸構成、血小板凝集能および出血時間におよぼす影響について - ：動脈硬化 9(2)、281-289(1981)

Changes in Blood Lipids and Fibrinogen with a Note on Safety in a long Term Study on the Effects of n-3 Fatty Acids in Subjects Receiving Fish Oil Supplements and Followed for Seven Years：Lipids, 27(7), 533-538(1992)

EPA 製剤「エパデールカプセル 300」添付文書（日本標準商品分類番号 873399）