

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日及び平成16年12月20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、「ラクチトールガム ストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」、及び「アミールS 健康野菜 100」については、平成17年2月28日に開催された新開発食品専門調査会（第20回、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. 「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」、「アミールS 健康野菜100」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
- 「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」、「アミールS 健康野菜100」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17年4月7日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成17年5月4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・情報等を取りまとめ、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、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

「アミールS 健康野菜100」に係る食品健康影響評価に関する評価結果（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、「アミールS 健康野菜100」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12月20日、関係書類を接受）

2．評価対象食品の概要

「アミールS 健康野菜100」（申請者：カルピス株式会社）は、関与成分としてラクトトリペプチド（VPP、IPP）を含む清涼飲料形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。

1日当たり摂取目安量は200mlであり、含まれる関与成分はラクトトリペプチド（VPP、IPP）3.4mg/日となっている。

ラクトトリペプチドは、*Aspergillus oryzae*（以下、「*A. oryzae*」という。）由来のタンパク分解酵素（プロテアーゼ）による、乳タンパク（カゼイン又はカゼインナトリウム）分解物中に含まれる。

なお、ラクトトリペプチドは、カルピス株式会社の登録商標（商標登録第4259710号）であり、IPP（Ile-Pro-Pro）、VPP（Val-Pro-Pro）の2種類のトリペプチドである。同社では、このラクトトリペプチドに、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害活性があることから、本食品が血圧の高めの方に適するとしている。

3．安全性に係る試験等の概略

・食経験

本食品の関与成分であるラクトトリペプチドは、カゼイン又はカゼインナトリウムを*A. oryzae*由来のプロテアーゼにより加水分解して得られたもの（以下、「ラクトトリペプチド含有カゼイン酵素分解物」という。）に含まれている。原料のカゼイン又はカゼインナトリウムは、牛乳中に約3.3%含まれているタンパク質の主成分である。

*A. oryzae*由来のプロテアーゼは、食品衛生法における「既存添加物リスト」に収載されており、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価の結果においても、*A. oryzae*由来のプロテアーゼのADIについては、現在の使用では毒性学的に問題がないと考えられるとされている。また、米国ではGRAS物質（一般に安全と認められる物質）とされている。（引用文献）

また、これまでに、乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* 発酵乳由来のラクトトリペプチドを関与成分とする飲料5品目（5品目とも今回申請品目と関与成分の量は同じ）が既に特定保健用食品として許可されており、そのうち「カルピス酸乳アミールS カロリーオフ」は1997年の発売以降7年間を経過しているが、特に安全性に係る問題は報告されていない。また、本製品（アミールS 健康野菜100）は2003年9月より販売されており、現在までに特に安全性に係る問題は報告されていないとのことである。（引用文献）

なお、本食品（今回申請品目）ではカゼイン酵素分解物が、既許可特定保健用食品 5 品目では乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* 発酵乳が原料として使用されており、両者の成分組成、ペプチド含有量等は異なっているものの、いずれも関与成分のラクトリペプチドが含まれている。また、これらは、通常の食経験のある食品成分に由来するものである。

- ・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物（1.25、2.5 及び 5mg/ml）について、チャニーズハムスター肺由来の細胞株（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験を行ったところ、染色体構造異常または数的異常を持つ細胞の出現頻度はいずれの被験物質用量においても 5%未満であったことから、染色体異常誘発性は陰性と判定された。（引用文献）

ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物（500、1000 及び 2000mg/kg）について、SD 系雄ラットの骨髓細胞を用いて、小核を有する多染性赤血球の誘発性を調べたところ、骨髓細胞に対する小核誘発作用はなく、変異原性は陰性と判定された。（引用文献）

SD 系ラット各群雌雄各 5 匹を対象に、ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 2000mg/kg 体重（ラクトリペプチド換算で約 16mg/kg 体重）を単回経口投与し、投与後 14 日間一般状態を観察し、15 日目に剖検を行なったところ、雌雄とも死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。（引用文献）

SD 系ラット各群雄雌各 12 匹を対象に、ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 0、40、200、1000mg/kg 体重（ラクトリペプチド換算で 0、約 0.32、約 1.6、約 8.0mg/kg 体重）を 13 週間強制経口投与したところ、一般状態、体重・摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検及び病理学的検査のいずれにおいても、被験物質に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。（引用文献）

- ・ ヒト試験

軽症高血圧（40 名）および正常高値血圧（104 名）の成人男女（男性 57 名、女性 87 名）を対象に、本食品あるいはプラセボを 1 日 1 本（200ml）12 週間摂取させたところ、試験期間中、両群の BMI（ボディ・マス・インデックス）に大きな変化は見られなかった。尿検査、血液検査、血液生化学検査においては、血圧を除き、統計学的に有意な変化は認められなかった。また、試験群及びプラセボ群の各 5 名に消化器症状が認められたが、一過性で回復したことから試験食に無関係と考えられた。また、試験食に起因すると考えられる空咳、皮膚症状等は見られなかった。（引用文献）

正常～軽症高血圧の成人男女 43 名（男性 21 名、女性 22 名）を対象に、本食品あるいはプラセボを毎食時 1 本で 1 日 3 本（3 倍量、600ml）を 4 週間摂取させたところ、摂取期間前後の血液検査の一部に有意差を示した項目が認められたが、基準値内の変動であった。また、尿検査において、試験群及びプラセボ群の女性各 1 名に尿潜血の変動を認めたが、いずれも月経血の混入であると推察された。試験群において尿蛋白や尿ウロビリノーゲンの微細な変動を認めたが、いずれも血液検査における腎機能関連の検査項目等に異常が認められなかったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。

また、試験食に起因すると考えられる急激な血圧低下等の循環器症状、胃腸症状、空咳、皮膚症状等の有害事象は認められなかった。(引用文献)

正常高値血圧～軽症高血圧の成人男女 131 名を対象に、ラクトトリペプチド含有カゼイン酵素分解物配合タブレット 2 錠(ラクトトリペプチド換算で 0、2.4、3.3、4.9mg 含有)を 1 日 1 回、6 週間摂取させたところ、飲用期間中、風邪の症状 9 例(試験群 3、プラセボ群 6)、下痢または軟便 4 例(試験群 2、プラセボ群 2)、便秘 1 例(試験群)、痒み症状 2 例(試験群 1、プラセボ群 1)が認められたが、いずれも飲用期間中に自然軽快したことから、試験食とは無関係であると考えられた。また、空咳、皮膚症状等の症状も認められなかった。(引用文献)

軽症高血圧(7 名:男性 4 名、女性 3 名)、正常高値血圧(8 名:男女各 4 名)の成人男女を対象に、ラクトトリペプチド含有カゼイン酵素分解物を 5.0g(ラクトトリペプチド換算で 37.5mg 含有(本食品の 1 日摂取目安量の約 11 倍量))、単回摂取させたところ、摂取期間前後の血液検査、尿検査等の臨床検査値において問題となる変動は認められなかった。また、試験食に起因すると考えられる空咳、皮膚症状、味覚異常、頭痛、めまい、ふらつき、胃腸症状等の有害事象は認められなかった。(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. 引用文献(本食品の評価に当たって、引用した文献)

ラクトトリペプチドおよびラクトトリペプチド含有カゼイン発酵物粉末の、食経験や法令に基づく安全性評価に関する考察:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いる小核試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いた単回経口投与毒性試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験:社内報告書(2004)

Effect of casein hydrolyzate, prepared with protease derived from *Aspergillus oryzae*, on subject with high-normal blood pressure or mild hypertension: Nutrition research (投稿中)

「ラクトトリペプチド(VPP、IPP)」を含有する食品の正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性:健康・栄養食品研究 7(4), 2004(印刷中)

Antihypertensive effect of casein hydrolyzate with *Aspergillus oryzae* protease by a placebo-controlled clinical study for subjects with high-normal blood pressure and mild-hypertension: The British Journal of Nutrition (印刷中)

「ラクトトリペプチド新規素材」の標準摂取量の 10 倍量単回摂取時の安全性懸賞試験 結果報告書:社内報告書(2004)

「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」
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、「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」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

「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」(申請者：カネボウフーズ株式会社)は、関与成分として、ラクチトールを含むガム形態の食品であり、歯を健康に保つことが特長とされている。1 日の摂取目安量はラクチトールガムストロングミントでは 3 枚(1 枚あたりラクチトールの含有量は 1.67g)、ラクチトールガムマイルドミントでは 3 枚(1 枚あたりラクチトールの含有量は 1.46g)となっている。

2. 安全性に関連する検査の概略

・食経験

ラクチトールガムストロングミントは「眠気スッカリガム」として、平成 12 年より販売されている。ラクチトールガムマイルドミントは「歯みがきガム」として平成 7 年より販売されている。

ラクチトールは、日本では、1989 年より菓子類を中心とした加工食品に使用されており、国内需要量は年約 1,300 t とのことである。(引用文献)

また、ラクチトールは、米国食品医薬品局(FDA)において、チューインガム、ハード及びソフトキャンディー等に低カロリー甘味料として使用される場合について、GRAS 物質(一般に安全と認められる物質)とされている。(引用文献)

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

ラクチトールの経口での急性毒性は、ラットで $LD_{50} > 10.0g/kg$ であった。(引用文献)

ラクチトールについて、5 種類の試験菌株(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538)を用いて復帰突然変異試験を実施したところ、S9mix 存在化/非存在化に関わらず変異コロニー数の増加は認められなかったことから、陰性と判定された。(引用文献)

雄雌各 30 匹のイヌを用いて、ラクチトールを 0、5、10、15% 食餌濃度で 26 週間投与した結果、10% 及び 15% を投与した群で下痢の症状が認められた。また、ラクチトール投与により血中アルカリホスファターゼの低下が認められた他は、体重、食餌摂取量、血液学的指標、臓器機能などに対する影響はほとんど認められなかったとの報告がある。(引用文献)

雄雌各 50 匹のマウスを用いて 0~10% の食餌濃度でラクチトールを 104 週間投与した

ところ、一般に良好な耐性を示し、平均体重や死亡率への影響は認められず、発がん等も認められなかった。また、盲腸の肥大が認められたことについては、生理的な適応反応と考察されている。(引用文献)

ラクチトールは、ラットの副腎髄質における好塩基球過形成病変並びに良性及び悪性の好クロム性細胞腫の発生を増加させると報告されているが、これらの発生の増加は、他のポリオールでも認められており、餌中 10%またはそれ以上といった、ポリオールの最高用量レベルの投与においてのみ観察されていることから、ラクチトールの餌中の高含有量に対する特異的な反応であると考えられている。また、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議においては、ラット試験における副腎髄質について、ヒトへの毒性学的な意義は評価できないとして、「許容一日摂取量 (ADI) 特定せず」としている。(引用文献)

Wistar 系から派生した Cpb:WU ラット (メス 25 匹) を用いて 0~10% の食餌濃度でラクチトールを投与し、子宮内、出生後、妊娠前 15 週間、妊娠 0~21 日間観察したところ、一般的に良好な耐性を示し、体重増加や食餌摂取量等への影響は認められなかった。10% 摂取群の胎仔において観察された腰部肋骨の増加と胸椎部分の不完全な骨化は、ラクチトール投与による母ラットの栄養状態の低下によるものと判定され、ラクチトールには生殖毒性あるいは催奇性形は認められなかったとする報告がある。(引用文献)

Wistar 系ラットに対して 0~10% の食餌濃度でラクチトール、20% の食餌濃度でラクトースを最長 130 週まで投与したところ、10% のラクチトール及び 20% のラクトースの投与群でライディヒ細胞腫の発生率の増加が観察されたとする報告がある。(引用文献) 一方、SD 系ラットを用いた 52 週間反復投与試験(ラクチトール投与量として、0.4、2.0、10.0g/kg ; それぞれ 1%、5%、20% に相当) においては、ライディヒ細胞腫の発生は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

これらの結果に関しては、ラットの系統によるライディヒ細胞腫の自然発症率の違いもあるが、申請者は、Wistar 系ラットにおけるライディヒ細胞腫の発生原因は、ライディヒ細胞がセルトリ細胞由来の LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン) によって活性化され続けるという、ラットに特有な内分泌系の回路が存在すること(引用文献) が考えられるとしている。また、ラクチトールが腸内細菌の作用によりプロピオン酸等の短鎖脂肪酸に変換され、肝臓でコレステロール、ステロール類の合成を抑制することが、ライディヒ細胞腫の惹起に関わっていると推測されているが、まだ十分に解明されているとはいえない。他方、ヒトではプロピオン酸等と肝臓でのコレステロール等の合成抑制とは関連がないとする報告もあり、また、ヒトでのライディヒ細胞腫の自然発症率はきわめて低いと報告されている。(引用文献)

以上のことから、ラクチトール摂取により Wistar 系ラットで認められたライディヒ細胞腫については、ヒトには当てはまらないと判断された。

・ヒト試験

男性 5 名、女性 3 名を対象に「ラクチトールガムストロングミント」を 1 回 3 枚連続 (1 枚あたり 5 分間咀嚼) で、1 日 3 回 (朝、昼、夕方) 計 9 枚 (ラクチトールとして 15g) 摂取させたところ、腹部のごろごろ感や張りなどの症状が数名に認められたが、一過性であり、翌朝には解消していた。なお、1 名が翌朝、下痢を誘発したが、昼には回

復した。(引用文献)

ラクチトールを単回経口摂取させ、下痢に対する最大無作用量を求める試験が報告されている。成人男女 56 人に投与した場合、最大無作用量は、男性 0.075g/kg、女性 0.15g/kg であったとする報告がある。(引用文献)また、健康な女子学生 32 人に投与した場合、最大無作用量は 0.37g/kg であり、1 日の総摂取量が同じでも 2 ~ 3 回に分散して摂取すると下痢発現は減少するとの学会報告もある。(引用文献)

FAO/WHO 合同食品添加物専門会会議 (JECFA) の毒性モノグラフにおいて、次のヒト試験が報告されている。健康あるいは糖尿病の人に、24g/日のラクチトールを経口摂取したところ、耐性があり、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度には影響はなく、糖尿病患者に下痢を誘発しなかった。また、門脈体循環性脳障害の患者 4 名に、ラクチトールを 36-96g/日の投与量で、3-64 週間投与したところ、緩いお腹の張りがみられただけで、下痢は誘発されず、ヘモグロビン、血清グルコース、Na あるいは K 濃度にも影響がなかった。(引用文献)

カルシウム代謝への影響について検討するため、20 ~ 40g/日のラクチトールを 1 ヶ月間摂取した男女 12 名のクロスオーバー試験を実施したところ、ヒトのカルシウム代謝に影響を及ぼさなかった、また、軽度のお腹のごろごろ感と張りがあったが下痢は誘発されなかったとの報告がある。(引用文献)

また、「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」ともに、清涼感の強いミント香料が配合されており、子供の嗜好に合わないように商品設計されているとのことである。

・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

「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」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)

食品化学新聞：食品化学新聞社、1989.12.14 , 12.21

糖アルコールの市場動向：食品と開発 , 37 , 4

Food and Drug Administration : Federal Register Vol.58, No.174, Friday, September 10, 1993

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES AND CONTAMINANTS. :WHO Food Additives Series, 18, 1983

Subchronic Toxicity Study of Lactitol in Dog. : Journal of the American college of toxicology, 11, 2, 219-232, 1992

Chronic toxicity and carcinogenicity study of lactitol in mice: Journal of the American college of toxicology, 11, 2, 209-217, 1992

Evaluation of certain food additives and contaminants. : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives、 Technical Report Series 696, WHO, Geneva, 1983

Health aspects of sugar alcohols and lactose : Report prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food and Drug Administration. Washington. D.C., under Contract No. FDA

Embryotoxicity and Teratogenicity Studies with Lactitol in Rats : Journal of the American college of toxicology, 11, 2, 1992

Significance of Leydig Cell Neoplasia in Rats Fed Lactitol or Lactose : Journal of the American college of toxicology, 11, 2, 1992

LACTITOL(NS-4)のラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験ならびに 9 週間回復試験 : The Journal of Toxicological Vol.19, Supplement , 377-404, 1994

A review of drug induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man : Human & Experimental Toxicology, 14,562-572 (1995)

歯磨きガム及び眠気スッカリガムの緩下作用に関して : 社内報告書(2002)

還元乳糖(ラクチトール)の最大無作用量の推定に関する研究報告書 : 兵庫医科大学公衆衛生学教室(1990)

難消化性糖アルコールであるラクチトール含有チョコレート摂取方法による最大無作用量への影響 : 第 4 6 回日本栄養改善学会講演集 P131,1999

Effect of one month of lactitol treatment on calcium metabolism in man : Eur J Clin Pharmacol, 37, 205-207, 1989