

(案)

特定保健用食品評価書

レア スウィート

2015年12月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
<第 107 回・第 108 回新開発食品専門調査会 専門参考人>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序等	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(4) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(5) 34 日間反復混餌投与試験 (ラット)	5
(6) 12 及び 18 か月間反復混餌投与試験 (ラット)	6
(7) ラット中期肝発がん性試験	6
3. ヒト試験	7
(1) 単回摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の人)	7
(2) 12 週間連続摂取試験及び 12 週間連続過剰摂取試験 (対象者: BMI が 25 以上 30 未満の人)	7
(3) 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満 の人)	7
(4) 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が 110~125 mg/dL の人及び糖尿病患者)	8
(5) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 空腹時血糖値が 110 mg/dL 未 満、空腹時血糖値が 110~126 mg/dL 又は HbA1c が 5.9~6.5%の人)	9
4. その他	9
III. 食品健康影響評価	12
<別紙: 検査値等略称>	14
<参照>	15

<審議の経緯>

2013年 8月20日 内閣総理大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（消食表第233号）、関係書類の接受
2013年 8月26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年 9月13日 第90回新開発食品専門調査会
2014年 9月 1日 第100回新開発食品専門調査会
2015年 4月 8日 第105回新開発食品専門調査会
2015年10月29日 第107回新開発食品専門調査会
2015年12月18日 第108回新開発食品専門調査会
2015年12月22日 第589回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

(2013年9月30日まで)	(2015年9月30日まで)	(2015年10月1日から)
清水 誠（座長）	清水 誠（座長）	清水 誠（座長）
尾崎 博（座長代理）	尾崎 博（座長代理）	尾崎 博（座長代理）
石見佳子 平井みどり	石見佳子 酒々井眞澄	石見佳子 佐藤恭子
梅垣敬三 本間正充	磯 博康 林 道夫	磯 博康 酒々井眞澄
漆谷徹郎 松井輝明	梅垣敬三 平井みどり	梅垣敬三 林 道夫
奥田裕計 山崎 壮	漆谷徹郎 本間正充	漆谷徹郎 平井みどり
小堀真珠子 山本精一郎	奥田裕計 山本精一郎	奥田裕計 本間正充
酒々井眞澄 脇 昌子	小堀真珠子 脇 昌子	小堀真珠子 脇 昌子
	佐藤恭子	

<第107回・第108回新開発食品専門調査会 専門参考人>

山本精一郎

要 約

D-プシコースを関与成分とし、「食後の血糖値が気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とする卓上甘味料である「レア スウィート」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 5 g 中に含まれる関与成分は、D-プシコース 5 g である。

本食品の評価では、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、12 及び 18 か月間反復混餌投与試験並びに中期肝発がん性試験並びにヒト試験（空腹時血糖値が正常域、正常高値及び境界域の人、HbA1c が 5.9～6.5%の人、糖尿病患者並びに BMI が 25 以上 30 未満の人を対象とした単回摂取試験、連続摂取試験及び連続過剰摂取試験）を用いた。

上記試験結果等を用いて評価した結果、本食品の一日摂取目安量の摂取による LDL-C の上昇を否定することはできなかった。LDL-C は日常の食生活の変動等で変化することもあり、LDL-C の上昇は直ちに健康に影響を与えるものではないと考えられ、脂質異常症ではなくかつ糖尿病・高血圧・喫煙等の冠動脈疾患リスクのない人が本食品を一日摂取目安量摂取した場合は安全上のリスクは低いと考えられる。しかし、脂質異常症や冠動脈疾患リスクの程度がどの範囲の人ならば安全に摂取できるかについて検討するためのデータは示されておらず、その範囲を示すことはできない。さらに、本食品摂取による LDL-C 上昇に関する情報が全ての医療機関関係者に認識されることは容易ではなく、本食品を摂取した人に対し、治療が適切に行われない可能性がある。そのため、特に高 LDL-C 血症及び境界域高 LDL-C 血症の人は、本食品の摂取に注意が必要であると考えられる。また、本食品の過剰摂取は避けるべきである。

以上のことから、本食品の特定保健用食品としての安全性を確保するためには、少なくとも次の事項について、使用者への情報提供の徹底が必須であると判断した。

- ①本食品を摂取した場合に LDL-C が上昇する可能性があり、特に、高 LDL-C 血症及び境界域高 LDL-C 血症の人は注意すべきこと。
- ②本食品の一日摂取目安量を守り、過剰摂取は行わないこと。
- ③D-プシコースを原材料として含む他の食品との併用は避けること。

なお、本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の (2) に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：レア スウィート（申請者：合同会社希少糖食品）
- (2) 食 品 の 種 類：卓上甘味料
- (3) 関 与 成 分：D-プシコース 5 g
- (4) 一日摂取目安量：1包（5 g）
- (5) 特定の保健の用途：食後の血糖値が気になる方に適する

2. 関与成分

本食品の関与成分である D-プシコース（CAS No.551-68-8、分子式： $C_6H_{12}O_6$ 、分子量：180.156）は、D-フラクトースの立体異性体であり（参照 1）、D-フラクトースから酵素的反応により異性化して製造される。

3. 作用機序等

申請者は、本食品の関与成分である D-プシコースには、小腸における α -グルコシダーゼ阻害作用及び肝臓におけるグルコキナーゼ活性への作用による肝グリコーゲン蓄積の促進によって、食後血糖の上昇を抑制する作用があるとしている（参照 2、3）。

ラットへの静脈投与試験において、投与した D-プシコースの 97-98%が尿中に排泄されること（参照 4）、ヒトにおける経口摂取試験において摂取した D-プシコースの約 7 割が尿中に排泄されること及びヒトにおいて小腸から吸収された D-プシコースはエネルギーに代謝されないことが間接熱量測定法により示唆されたこと（参照 5）から、申請者は、D-プシコースは解糖系に入らないと推察している。

また、腸内細菌 35 菌株（*Bacteroides* 属 6 株、*Bifidobacterium* 属 7 株、*Clostridium* 属 5 株、*Lactobacillus* 属 5 株、その他 12 株）を用いて D-プシコースの発酵性を評価したところ、31 菌株で発酵が認められず、残り 4 菌株の発酵性は弱かったこと（参照 5）から、申請者は、小腸で吸収されなかった D-プシコースは、大腸へ到達するが、D-プシコースは腸内細菌に資化され難いためほとんどが D-プシコースのまま糞便中に排泄されるとしている。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

D-プシコースは、フラクトースを含む食品の加熱調理等により生じる。また、フルーツジュース、ウスターソース、コーラ等に含まれ、日常の食事を想定した一例では一日約 0.2 g の D-プシコースを摂取していると推定される（参照 6、7）。自然界では、食用植物であるズイナの葉に 2.7%の D-プシコースが含まれており、異性化糖中の糖質に対する D-プシコース含有量は 0.1~0.6%である（参照 1）。

また、D-プシコースは米国において GRAS(Generally Recognized as Safe)に相当するとされている（参照 8）。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

D-プシコース（本食品）について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、5,000 µg/plate を最高用量として復帰突然変異試験が実施されており、代謝活性化系（S9mix）の有無に関わらず、結果は全て陰性であった（参照 9）。

(2) 染色体異常試験

D-プシコース（本食品）について、雌チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株（CHL/IU）を用いて、5,000 µg/mL を最高用量として短時間処理法（+/-S9mix）及び連続処理法（-S9mix、24 及び 48 時間処理）で染色体異常試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 10）。

(3) 単回強制経口投与試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いた強制経口投与（D-プシコース（本食品）：8、11、14、17、20 g/kg 体重）による、単回投与試験が実施された。

その結果、投与 2 日以内の死亡が 14 g/kg 群 3 例、17 g/kg 群 3 例及び 20 g/kg 群全 8 例で認められ、生存したラットは 3 日後でも異常は認められなかった。LD₅₀ 値は 16.3 g/kg 体重（Behrens-Karber 法）及び 15.8 g/kg 体重（Litchfield-Wilcoxon 法）と算出された（参照 11）。

(4) 単回強制経口投与試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 5 匹）を用いた強制経口投与（D-プシコース（本食品）：2,000 mg/kg 体重）による、単回投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった。投与 30 分後に雌雄全例で飲水行動の増加が認められたが、この変化は被験物質摂取による一時的行動とされ、毒性学的な意義のない変化とされた。LD₅₀ 値は 2,000 mg/kg 体重以上であると推定された（参照 12）。

(5) 34 日間反復混餌投与試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 7 匹）を用いた混餌投与（D-プシコース（本食品）：0、10、20、30、40%¹）による、34 日間反復投与試験が実施された。

その結果、死亡が 30%群 1 例及び 40%群 5 例に認められた。下痢が 20%以上の群で認められ、30%群及び 40%群においては全 7 例で認められた。体重増加量、摂餌量及び摂餌効率は、D-プシコースの用量依存的に有意な低値が認められた。心臓、脾臓及び腹腔内脂肪の絶対重量は、D-プシコースの用量依存的に有意な低値が認められ、肝臓及び腎臓の絶対重量は、10%群で 0%群及び 30%群と比較して有意な高

¹ 10、20、30、40%は D-プシコースとしてそれぞれ 7,012.3、13,750.5、19,516.5、23,824.6 mg/kg 体重/日に相当する。

値が認められ、盲腸の絶対重量は 20%群及び 30%群において 0%群及び 10%群と比較して有意な高値が認められた。血清グルコース及び TG 値は、30%群で他の群と比較して有意な低値が認められた。肝臓 TG 値は、10%群で 0%群と比較して有意な高値が認められた（参照 11）。

食品安全委員会新開発食品専門調査会は、本試験については、高用量で実施されていること及び病理組織学的検査が実施されていないことから、評価に用いるのは困難であると考え、あくまで食品健康影響評価の参考として扱うべきものと判断した。

（6）12 及び 18 か月間反復混餌投与試験（ラット）

Wistar ラット（雄各群 18 匹；12 か月後に各群 8 匹を屠殺し、18 か月後に各群 10 匹を屠殺）を用いた混餌投与（D-プシコース（本食品）3%又はスクロース 3%²）による、12 及び 18 か月間反復投与試験が実施された。

その結果、18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して体重及び体重増加量の有意な低値が認められた。18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して脳、肺及び脾臓の相対重量の有意な高値並びに腹腔内脂肪組織の相対重量の有意な低値が認められた。12 及び 18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して肝臓及び腎臓の相対重量の有意な高値が認められたが、血液検査の肝機能及び腎機能の指標について、両群間に大きな差は認められていない。また、18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して盲腸内容物重量の有意な高値が認められた。血液検査において、18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して Hb 及び MCV の有意な低値、12 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して MCH の有意な低値が認められたが、いずれも正常範囲内での変動であった。病理組織学的検査において、12 か月後の D-プシコース投与による異常な所見は認められなかった。18 か月後の D-プシコース群で肝臓の軽度の脂肪変性及び褐色色素を伴う軽度の線維症が認められた（参照 13）。申請者は、肝臓におけるこれらの病理組織学的所見について、一般飼料で長期飼育されたラットでも散見されることから D-プシコース投与による明確な毒性変化ではないとしている。

なお、本試験は単一用量で実施されているため、D-プシコースの用量反応性は不明である。

（7）ラット中期肝発がん性試験

D-プシコースの発がん促進作用の有無を確認するため、F344 ラット（雄各群 15 匹、対照群のみ 18 匹）を用いた中期肝発がん性試験が実施された。試験開始日に DEN（200 mg/kg 体重）を単回腹腔内投与し、2 週間後から 6 週間、被験物質を混餌投与（D-プシコース（本食品）：0（対照）、0.01、0.1、1.0%、D-フラクトース 1.0%）した。第 3 週目には肝臓を 2/3 部分切除した。

² D-プシコース 3%は D-プシコースとして 1.28 g/kg 体重/日、スクロース 3%はスクロースとして 1.22 g/kg 体重/日に相当する。

その結果、死亡例が 1.0%群及び 0.1%群で各 2 例、対照群及び D-フラクトース群で各 1 例認められたが、いずれの死因も部分肝切除時の結紮不全に起因するものであり被験物質投与によるものではないと考えられた。1.0%群は対照群と比較して肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められた。

GST-P 陽性肝細胞巢数及び面積については、対照群と比較して有意な差が認められなかったことから、D-プシコースは肝発がん促進作用を示さないとされた（参照 14）。

3. ヒト試験

(1) 単回摂取試験（対象者：空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の人）

空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満（正常域及び正常高値）の成人 8 名を対象に、D-プシコース（本食品）7.5 g のみを単独摂取させる単回摂取試験が実施され、摂取後の血糖値及びインスリン値にはほとんど変化が認められなかった（参照 15）。

(2) 12 週間連続摂取試験及び 12 週間連続過剰摂取試験（対象者：BMI が 25 以上 30 未満の人）

BMI が 25 以上 30 未満の成人男女 48 名を対象に、D-プシコース（本食品）を含有（低用量群：2.5 g、中用量群：5.0 g、高用量群：7.5 g）する飲料又は D-プシコースを含有しない飲料（対照食）を、一日 2 回（200 mL×2 回）、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

血圧及び脈拍数において摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。血液検査において、中用量群及び高用量群で摂取前と比較して LDL-C の有意な高値及び HDL-C の有意な低値が散見された。低用量群においては、LDL-C は摂取前と比較して有意に増加してはいないが、個人データによると LDL-C が上昇している例が認められた。その他の血液検査項目については、3 群ともに摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも生理的変動の範囲内であった。尿検査においては、問題となる所見は認められなかった。

有害事象として、低用量群で風邪（3 例）及び腕の痛み（1 例）、中用量群で風邪、下腿痛及び下痢（各 1 例）、高用量群で風邪（2 例）、尿路感染症及び白血球上昇（各 1 例）が認められたが、医師により試験食との因果関係については「関連なし」と判断されている（参照 16）。

(3) 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の人）

空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満（正常域及び正常高値）の耐糖能に異常を示さない成人男女 18 名を対象に、D-プシコース（本食品）又は D-グルコース（対照食）5 g を一日 3 回、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。本食品群の 1 名が摂取開始後 8 週目の AST、ALT 及び LDH において高値を示しており、試験食摂取を継続して実施した 2 週間後の再検査ではいずれも低下し本食品とは関係のない一過性の上昇と考えられたが、試験責任医師の判断で摂取中止とされた。そのため、解析は 17 名で実施された。

その結果、理学検査、血液検査及び尿検査において有意な変動が散見されるものの、基準値内での変動又は臨床上問題のない変動であった。

有害事象として、本食品群では放屁（5例）、便の回数増加（4例）、膨満感及び腹鳴（各2例）、げっぷ、軟便及び残便感（各1例）が認められた。本食品摂取との因果関係が否定されなかった有害事象は、「多分関係あり」とされた放屁（1例）、「不明」とされた腹鳴、便の回数増加及び放屁（各1例）であった。これらの本食品摂取との因果関係が否定されなかった有害事象は全て1人の被験者で認められた。「不明」とされた理由は、摂取法の不履行、被験者自身の判断による止瀉薬の服用、不規則な生活等が腹部症状を悪化させた可能性があり、試験責任医師による判定が困難なためとされている（参照17）。

（4）12週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：空腹時血糖値が110～125 mg/dLの人及び糖尿病患者）

空腹時血糖値が110～125 mg/dL（境界域）の人及び糖尿病の薬物治療中の2型糖尿病患者の成人男女20名を対象に、D-プシコース（本食品）を一日3回（5g×3回）、12週間摂取させるオープン試験が実施された。試験を中止した被験者は2名であった。中止理由は、1名が試験対象として不適格と判明したため、もう1名（糖尿病の薬物治療を受けている2型糖尿病患者。以下「被験者A」という。）は有害事象発現のため試験責任医師により試験中止と判断されたためであった。そのため試験を完了した被験者は18名であった。

その結果、摂取開始前と比較して、体重、脈拍数及び血圧に有意差は認められなかった。血液検査において、摂取開始前と比較して摂取開始後2、4、8及び12週目においてLDL-Cの有意な高値及びHDL-Cの有意な低値が認められた。また、血液検査において試験責任医師によって異常変動と判定された被験者は2名であった。1名は被験者Aで、摂取開始後4週目に肝機能検査項目である総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT及びγ-GTPの上昇が認められた。急性肝炎の疑いがあったため7日後に中止時検査を行った結果、HA抗体-IgMは陰性であった。被験者Aは中止時検査前日まで試験食品を摂取していたが、中止時検査での肝機能検査項目（AST、ALT及びγ-GTP）は継続して基準値範囲外であるものの回復傾向を認めたことから、申請者は、試験食品以外の要因の可能性が大きいとしている。その後、中止時検査から14及び28日後に追跡検査を行った結果、肝機能検査項目はいずれも基準値範囲内へ回復した。さらに、被験者Aは中止時検査において、空腹時血糖、尿糖定性及びCKの上昇が認められたため、中止時検査から28日後に追跡検査を実施した結果、空腹時血糖は生理的変動と判断され、尿糖定性及びCKは基準値範囲内へ回復した。もう1名は、事後検査でALT及びALPの異常上昇が認められたため、事後検査から13日後に肝機能検査項目（総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH及びγ-GTP）を検査した結果、γ-GTP以外は基準値範囲内であり、γ-GTPは事後検査時の検査値よりも低下しており本食品との因果関係は否定されている。その他の被験者の血液検査及び尿検査においては、基準値範囲からの逸脱や摂取開始前と比較して有意な変動が散見されたが、測定平均値が基準値範囲内

であることや個々の被験者において異常変動は認められなかったこと等から、臨床上問題のない変動と考えられたとしている。

有害事象として、胃痛、胃もたれ、軟便、感冒症状等（各 2 例）、立ちくらみ、便秘、腰痛等（各 1 例）が認められた。いずれも重篤な有害事象ではないとされており、本食品摂取との因果関係が否定されなかった有害事象は、便秘及び被験者 A の肝機能検査値上昇事例としている。なお、便秘が認められた被験者は、糖尿病の薬物治療中の 2 型糖尿病患者である（参照 18）。申請者は、便秘の要因については併用していた薬剤自体の副作用等、肝機能検査値上昇の要因については併用していた薬剤自体の副作用、ウイルス性、飲酒量の変動等の可能性を推察している。

(5) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満、空腹時血糖値が 110～126 mg/dL 又は HbA1c が 5.9～6.5%の人）

空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満（正常域及び正常高値）及び空腹時血糖値が 110～126 mg/dL（境界域）又は HbA1c が 5.9～6.5%の成人男女 14 名を対象に、D-プシコース（本食品）を一日 1 回 15 g、4 週間摂取させるオープン試験が実施された。

その結果、摂取開始日と比較して、空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の人の摂取終了 4 週後で体重が有意な高値を示し、空腹時血糖値が 110～126 mg/dL 又は HbA1c が 5.9～6.5%の人の摂取開始後 2 週目で脈拍数が、摂取開始後 4 週目で拡張期血圧がそれぞれ有意な低値を示した。体重の変化は摂取終了後の変動であることから本食品に起因するものではないとされ、脈拍数の変化は摂取開始後 2 週目のみの変動であること、拡張期血圧は空腹時血糖値が 110 mg/dL 未満の人では逆に上昇していることで一貫性がないこと等から偶発的な変動としている。血液検査において、摂取開始前との比較で摂取開始後 2 週目及び 4 週目に LDL-C の有意な高値及び HDL-C の有意な低値が認められた。個々の被験者において基準値範囲を逸脱する検査項目が認められたが、顕著な変動は認められないことから季節変動又は生理的変動の範囲内としている。尿検査項目の、潜血において基準値からの逸脱（3 例）が認められたが摂取開始前から認められていた 2 例及び摂取終了後のみ認められた 1 例であり、ウロビリノーゲンにおいて基準値からの逸脱（1 例）が認められたが 1 グレード変動であったため、いずれも臨床上問題はないとしている。

有害事象として、咳（3 例）、喉痛（2 例）、腹部違和感、便秘等（各 1 例）が認められたが、医師によりいずれも本食品との因果関係はないと判断されている（参照 19）。

4. その他

・D-プシコース投与による肝臓重量の増加について

動物試験において、D-プシコース（本食品）投与により肝臓重量の有意な増加（参照 11、13、14）が認められたが、申請者は、肝機能指標（ビリルビン、AST、ALT）に影響が認められず、病理組織学的検査においても異常所見が認められていないこと（参照 13）から、D-プシコース投与による肝臓重量の増加は肝臓への悪影響を示していないとしている。また、申請者は、D-プシコース投与による肝臓重量増加の主要

な原因は肝グリコーゲン増加による生理的な適応と推察している。

食品安全委員会新開発食品専門調査会は、申請者から動物試験の病理組織学的検査における肝グリコーゲン野の増加を示す所見は示されていないが、肝臓重量増加の原因が肝グリコーゲンの増加による生理的な適応であり、肝臓への悪影響を示していないとする申請者の考察は妥当であると判断した。

・本食品と糖尿病治療薬を併用した際の肝機能検査値上昇事例について

本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから、糖尿病患者が摂取する可能性が高く、本食品と糖尿病治療薬の併用による影響が懸念される。ヒト試験(12週間連続3倍過剰摂取試験)(参照18)において、本食品と糖尿病治療薬を併用した被験者に肝機能検査値上昇が認められており、本食品摂取との因果関係は完全には否定されていない。

肝機能検査値が上昇した被験者は肝機能検査項目に異常が認められた後も本食品摂取と糖尿病薬服用を継続していたがいずれの検査項目も回復傾向にあったこと、同試験において本食品と糖尿病治療薬を併用していた他の被験者には問題となる所見が認められなかったこと、ラットへD-ブシコースを静脈投与した場合、血中半減期が1時間程度であり(参照20)、D-ブシコースはほとんど代謝されず、腎臓から速やかに排泄されること(参照4)から、申請者は、本食品と糖尿病治療薬の併用により肝機能異常を引き起こす可能性はほとんどないものと考えられるとしている。

一方、申請者は、「血糖値に異常を指摘された方や、現に糖尿病の治療を受けている方は治療方針を考慮し、使用前には医師等に相談の上、治療の妨げにならないことを確認するのが望ましい」と考え、「糖尿病の治療を受けておられる方や、血糖値に異常を指摘された方は事前に医師等にご相談の上ご使用ください」と注意喚起表示を行うとしている。さらに、申請者は、健康被害を防ぐため、「異常が認められた際には医師にご相談ください」等の異常時の対処を示す主旨の注意喚起表示を行うとしている。

食品安全委員会新開発食品専門調査会は、本食品が糖尿病治療薬との併用により肝機能異常を引き起こした可能性は低いと判断した。

・D-ブシコース摂取による脂質代謝への影響について

ヒトでの過剰摂取試験(一日摂取目安量の3倍量又は2倍量)(参照16、18、19)において、摂取前と比較してLDL-Cの有意な高値が認められた。一日摂取目安量(5g)を12週間摂取した試験(参照16)においては、被験者数が少なく(n=12)、摂取前及び対照食群と比較して有意差は認められなかったが、個人データでは摂取前と比較してLDL-Cが上昇している例も認められたことから、本食品の一日摂取目安量の摂取によるLDL-Cの上昇を否定することはできなかった。これらのヒト試験の、LDL-Cの平均値は摂取前と比較して、過剰摂取試験では20mg/dL程度、一日摂取目安量での試験では10mg/dL程度の上昇が認められた。また、個人データにおいては摂取前と比較して、過剰摂取試験では最大で64mg/dL、一日摂取目安量での試験では最大で39mg/dLの上昇が認められた。

LDL-Cの上昇に伴い冠動脈疾患の発症率が上昇するとされている（参照 21）。高 LDL-C血症及び境界域高 LDL-C血症の人の LDL-Cが 10～20 mg/dL 上昇した場合、冠動脈疾患の発症予防や再発予防のための治療に悪影響を及ぼしたり、軽度の症状であり薬物治療を要さなかった人が薬物治療の対象と診断されたり、あるいは投薬中の治療薬を増量される等治療が適切に行われぬ可能性があることから、本食品摂取による LDL-Cの上昇は臨床的には無視することはできない。

また、本食品の長期摂取による影響について、申請者は、過剰量摂取試験で認められた LDL-C/HDL-C比の上昇が摂取開始後 8 週目をピークとして 12 週目では低下していること及び摂取を中止すると LDL-C/HDL-C比が摂取前の値近くまで低下することから、LDL-C/HDL-C比の上昇は一時的な現象であると考察している。また、申請者は、糖尿病ラットを用いて D-プシコースを 60 週間摂取させた試験の報告（参照 22）から、D-プシコース摂取により末梢組織の脂質代謝が亢進し、一時的に末梢で LDL-C が上がる可能性はあるが、長期的には内臓脂肪の低減やインスリン抵抗性の改善により LDL-C は低下していくことが示されていると考察している。しかし、ヒトでは長期摂取により LDL-C が低下していくことが確認できるデータは示されており、高 LDL-C血症及び境界域高 LDL-C血症の人が長期的に本食品を摂取した場合の影響は不明である。

LDL-C は日常の食生活の変動等で変化することもあり、LDL-Cの上昇は直ちに健康に影響を与えるものではないと考えられ、脂質異常症ではなくかつ糖尿病・高血圧・喫煙等の冠動脈疾患リスクのない人が本食品を一日摂取目安量摂取した場合は安全上のリスクは低いと考えられる。しかし、脂質異常症や冠動脈疾患リスクの程度がどの範囲の人ならば安全という範囲を検討するためのデータは示されており、その範囲を示すことはできない。さらに、本食品摂取による LDL-C 上昇に関する情報が全ての医療機関関係者に認識されることは容易ではなく、本食品を摂取した人に対し、治療が適切に行われぬ可能性がある。

そのため、特に高 LDL-C血症及び境界域高 LDL-C血症の人は、本食品の摂取について注意が必要と考えられる。

・ 過剰摂取について

本食品は、個包装（1 包 5 g）形態で、紅茶、コーヒー等に溶かして摂取することを想定された食品であり、本食品の一日摂取目安量は 1 包（5 g）とされている。また、現在、本食品以外にも D-プシコースを原材料として含む他の食品が販売されている。

ヒトでの過剰摂取試験（一日摂取目安量の 3 倍量又は 2 倍量）（参照 16、18、19）において、前述のとおり、摂取前と比較して LDL-C の有意な高値が認められており、本食品の過剰摂取は避けるべきと考えられる。D-プシコースを原材料として含む他の食品を摂取している者が本食品を併用した場合、D-プシコースの総摂取量は本食品の一日摂取目安量を超えてしまう可能性があることを含め、特定保健用食品に係る健康増進法（平成 14 年法律第 103 号）第 26 条第 1 項の許可を行う場合には、過剰摂取とならないよう使用者への情報提供の徹底が必須と考えられる。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「レア スウィート」の食品健康影響評価を実施した。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、12及び18か月間反復混餌投与試験、中期肝発がん性試験において、有害影響を示す結果は認められなかった。なお、ラットを用いた34日間反復混餌投与試験については、高用量で実施されていること及び病理組織学的検査が実施されていないことから、評価に用いるのは困難であると考え、あくまで食品健康影響評価の参考として扱うべきものと判断した。

ヒト試験のうち、空腹時血糖値が110 mg/dL未満の人を対象とした単回摂取試験及び空腹時血糖値が110 mg/dL未満の人を対象とした12週間連続3倍過剰摂取試験において、問題となる結果は認められなかった。

BMIが25以上30未満の人を対象とした12週間連続過剰摂取試験、空腹時血糖値110～125 mg/dLの人及び糖尿病患者を対象とした12週間連続3倍過剰摂取試験並びに空腹時血糖値が110 mg/dL未満の人及び空腹時血糖値が110～126 mg/dL又はHbA1cが5.9～6.5%の人を対象とした4週間連続3倍過剰摂取試験において、摂取前と比較してLDL-Cの有意な高値が認められた。一日摂取目安量(5g)を12週間摂取した試験においては、被験者数が少なく(n=12)、摂取前及び対照食群と比較して有意差は認められなかったが、個人データでは摂取前と比較してLDL-Cが上昇している例も認められたことから、本食品の一日摂取目安量の摂取によるLDL-Cの上昇を否定することはできなかった。LDL-Cは日常の食生活の変動等で変化することもあり、LDL-Cの上昇は直ちに健康に影響を与えるものではないと考えられ、脂質異常症ではなくかつ糖尿病・高血圧・喫煙等の冠動脈疾患リスクのない人が本食品を一日摂取目安量摂取した場合は安全上のリスクは低いと考えられる。しかし、脂質異常症や冠動脈疾患リスクの程度がどの範囲の人ならば安全に摂取できるかについて検討するためのデータは示されておらず、その範囲を示すことはできない。さらに、本食品摂取によるLDL-C上昇に関する情報が全ての医療機関関係者に認識されることは容易ではなく、本食品を摂取した人に対し、治療が適切に行われない可能性がある。そのため、特に高LDL-C血症及び境界域高LDL-C血症の人は、本食品の摂取に注意が必要であると考えられる。

また、本食品の過剰摂取は避けるべきであり、D-プシコースを原材料として含む他の食品を摂取している者が本食品を併用した場合、D-プシコースの総摂取量は本食品の一日摂取目安量を超えてしまう可能性があることを含め、特定保健用食品に係る健康増進法(平成14年法律第103号)第26条第1項の許可を行う場合には、過剰摂取とならないよう使用者への情報提供の徹底が必須と考えられる。

以上のことから、本食品の特定保健用食品としての安全性を確保するためには、少なくとも次の事項について、使用者への情報提供の徹底が必須であると判断した。

- ①本食品を摂取した場合にLDL-Cが上昇する可能性があり、特に、高LDL-C血症及び境界域高LDL-C血症の人は注意すべきこと。

- ②本食品の一日摂取目安量を守り、過剰摂取は行わないこと。
- ③D-ブシコースを原材料として含む他の食品との併用は避けること。

なお、本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成19年5月10日付け食品安全委員会決定）の2の(2)に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

<別紙：検査値等略称>

ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index (肥満指数)：体重(kg) ÷ 身長(m) ²
CK	クレアチンキナーゼ
DEN	ジエチルニトロサミン
GST-P	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ P 型
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HDL-C	高比重リポタンパク質コレステロール
HA 抗体 IgM	A 型肝炎抗体免疫グロブリン M
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL-C	低比重リポタンパク質コレステロール
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	平均赤血球容積
TG	トリアシルグリセロール (トリグリセリド)

<参照>

1. D-プシコースの食経験の調査 2009 (社内報告書)
2. Matsuo T and Izumori K: D-Psicose inhibits intestinal α -glucosidase and suppresses glycemic response after carbohydrate ingestion in rats. *Tech Bull Fac Agr Kagawa Univ.* 2006; 58: 27-32
3. 豊田行康, 森茂彰, 梅村展子, 二村由里子, 井上博貴, 秦毅司, 他: 糖尿病ラットのグルコース負荷試験における D-プシコースの血糖低下作用 薬理と治療 2010; 38(3): 261-269
4. Whistler RL, Singh PP and Lake WC: D-Psicose metabolism in the rat. *Carbohydr Res.* 1974; 34(1): 200-202
5. Iida T, Hayashi N, Yamada T, Yoshikawa Y, Miyazato S, Kishimoto Y, et al.: Failure of D-psicose absorbed in the small intestine to metabolize into energy and its low large intestinal fermentability in humans. 2010; 59(2), 206-214
6. Binkley WW: The fate of cane juice simple sugars during molasses formation. IV. Probable conversion of D-fructose to D-psicose. *Int Sugar J.* 1963; 65: 105-106
7. Oshima H, Kimura I and Izumori K: Psicose contents in various food products and its origin. *Food Sci Technol Res.* 2006; 12(2): 137-143
8. FDA. GRAS exemption claim for D-psicose as an ingredient in foods. GRAS Notice Inventory GRN No. 400. 2011
9. D-psicose の微生物を用いる変異原性試験 2004 (試験報告書)
10. D-プシコースのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 2010 (試験報告書)
11. Matsuo T, Tanaka T, Hashiguchi M, Izumori K and Suzuki H: Effects of oral acute administration and subchronic feeding of several levels of D-psicose in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2002; 48(6): 512-516
12. D-psicose のラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 2004 (試験報告書)
13. Yagi K and Matsuo T: The study on long-term toxicity of D-psicose in rats. *J Clin Biochem Nutr.* 2009; 45(3): 271-277
14. Zeng Y, Saoo K, Yokohira M, Takeuchi H, Li JQ, Yamakawa K, et al.: Dietary D-psicose, a rare sugar, shows no modifying effects in a medium-term liver carcinogenesis bioassay in F344 male rats. *J Toxicol Pathol.* 2005; 18(2): 85-88
15. Iida T, Kishimoto Y, Yoshikawa Y, Hayashi N, Okuma K, Tohi M, et al.: Acute D-psicose administration decreases the glycemic responses to an oral maltodextrin tolerance test in normal adults. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008; 54(6): 511-514
16. D-プシコースの抗肥満効果に対する有効量確認試験ープラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較法ー 2014 (試験報告書)
17. Hayashi N, Iida T, Yamada T, Okuma K, Takehara I, Yamamoto T, et al.: Study on the postprandial blood glucose suppression effect of D-psicose in

- borderline diabetes and the safety of long-term ingestion by normal human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010; 74(3): 510-519
18. 糖尿病の境界型および患者における D-プシコースの長期摂取時の安全性試験 2010 (試験報告書)
 19. D-プシコース入り卓上甘味料の過剰摂取試験 2010 (試験報告書)
 20. Tsukamoto I, Hossain A, Yamaguchi F, Hirata Y, Dong Y, Kamitori K, et al.: Intestinal absorption, organ distribution, and urinary excretion of the rare sugar D-psicose. *Drug Des Devel Ther.* 2014; 8: 1955-1964
 21. 日本動脈硬化学会：脂質異常症の診断基準 動脈硬化性疾患予防ガイドライン (2012年版)，日本動脈硬化学会，東京，2012; 33-36
 22. Hossain A, Yamaguchi F, Hirose K, Matsunaga T, Sui L, Hirata Y, et al. : Rare sugar D-psicose prevents progression and development of diabetes in T2DM model Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9: 525-535