

(案)

特定保健用食品評価書

大人ダカラ

2012年1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
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) 小核試験	5
(4) 単回強制経口投与試験 (マウス)	5
(5) 90 日間反復混餌投与・28 日間回復性試験 (ラット)	5
(6) 104 週間発がん性試験 (ラット)	6
(7) その他	6
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験① (対象者: BMI が高めの者)	6
(2) 12 週間連続摂取試験② (対象者: BMI が高めの者)	6
(3) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者及び BMI が高めの者) ...	7
(4) 24 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が高めの者)	7
4. その他	8
III. 食品健康影響評価	8
<別紙: 検査値等略称>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

2010年 10月 14日 内閣総理大臣より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346号）、関係書類の接受

2010年 10月 21日 第352回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 11月 24日 第70回新開発食品専門調査会

2011年 7月 22日 第78回新開発食品専門調査会

2011年 11月 14日 第81回新開発食品専門調査会

2011年 12月 14日 第82回新開発食品専門調査会

2012年 1月 19日 第415回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理※）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

※2011年1月13日から

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

（2011年9月30日まで）

山添 康（座長）
山崎 壮（座長代理）
石見佳子 小堀真珠子
磯 博康 清水 誠
梅垣敬三 酒々井真澄
漆谷徹郎 本間正充
及川眞一 松井輝明
奥田裕計 山本精一郎
尾崎 博 脇 昌子

（2011年10月1日から）

山添 康（座長）
清水 誠（座長代理）
石見佳子 酒々井真澄
梅垣敬三 本間正充
漆谷徹郎 松井輝明
奥田裕計 山崎 壮
尾崎 博 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子

要 約

ケルセチン配糖体を関与成分とし、「体脂肪が気になる方、お腹周り・ウエストサイズが気になる方、肥満が気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とする清涼飲料水形態の食品である「大人ダカラ」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行った。

本食品一日当たりの摂取目安量 350 mL 中に含まれる関与成分は、ケルセチン配糖体（イソクエルシトリンとして）110 mg 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、マウスを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与・28 日間回復性試験及び 104 週間発がん性試験、ヒト試験として健常者及び BMI が高めの者を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験等を用いた。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「大人ダカラ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：大人ダカラ
(申請者：サントリー食品インターナショナル株式会社)
- (2) 食 品 の 種 類：清涼飲料水
- (3) 関 与 成 分：ケルセチン配糖体（イソクエルシトリンとして）110 mg
- (4) 一日摂取目安量：1本（350 mL 容量）
350 mL（1,000 mL 容量）
- (5) 特定の保健の用途：体脂肪が気になる方、お腹周り・ウエストサイズが気になる方、肥満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ケルセチン配糖体は、マメ科植物のエンジュ（学名：*Sophora japonica linnaeus*）から抽出したルチンを酵素で加水分解しルチン酵素分解物としたものに、デキストリンの存在下で糖転移酵素を作用させグルコースを付加したものであり、イソクエルシトリン又はイソクエルシトリンに1～7個グルコースが α -1,4結合したものである。

3. 作用機序等

本食品の関与成分であるケルセチン配糖体は、経口摂取され小腸に移行される前の段階で、イソクエルシトリン又はイソクエルシトリンにグルコースが1～2個結合したものに集約された後、小腸で加水分解されケルセチンとなり吸収される。

ケルセチンは、小腸上皮や肝臓でメチル化並びにグルクロン酸又は硫酸の抱合体化を受け、循環血中では主にケルセチンの抱合体として存在し、脂肪分解酵素であるホルモン感受性リパーゼを活性化し脂肪細胞からのグリセロール及び遊離脂肪酸の放出を促進し脂肪分解を促進することにより、体脂肪低減作用に寄与するとされている。

ケルセチン配糖体は、摂取量の約6%が速やかに吸収され、その大部分が24時間以内に腎臓から尿中に排泄される（参照1～6）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

ケルセチン配糖体は、酵素処理イソクエルシトリンとして既存添加物名簿に記載されており、主に酸化防止剤として、飲料、デザート、冷菓、菓子、食肉加工品、珍味、水産加工物等に使用されている。また、使用基準はない（参照7）。

ケルセチンは、野菜や果物などに豊富に含まれるフラボノイドの一種であり、その多くが配糖体として存在する。日本人のケルセチン平均摂取量は、9.3、34.6 mg/日等の調査結果がある（参照8～11）。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

ケルセチン配糖体について、*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100 及び TA102 株を用いて、5,000 µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。

その結果、TA97、TA98 及び TA100 株において用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められたことから、陽性と判断された（参照 12）。

(2) 染色体異常試験

ケルセチン配糖体について、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（24 時間処理）で染色体異常試験が実施された。

その結果、短時間処理ではすべて陰性であったが、連続処理において、染色体構造異常又は数的異常を持つ細胞の出現頻度が、2,500、5,000 µg/mL でそれぞれ 5.5、8.5%であったことから、本試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性は疑陽性と判断された（参照 13）。

(3) 小核試験

ICR マウス（一群雄 6 匹）にケルセチン配糖体 2,000 mg/kg 体重を最高用量として、2 日間連続経口投与後（24 時間間隔で 2 回）に骨髓小核試験が実施されており、結果はすべて陰性であった（参照 14）。

(4) 単回強制経口投与試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 5 匹）を用いた強制経口投与（ケルセチン配糖体：0、2 g/kg 体重）による、単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった（参照 15）。

(5) 90 日間反復混餌投与・28 日間回復性試験（ラット）

F344 ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（ケルセチン配糖体：0、0.3、0.625、1.25、2.5%¹）による 90 日間反復混餌投与試験が実施された。また、ケルセチン配糖体 0 及び 2.5%群については 90 日間反復混餌投与・28 日間回復性試験も実施された。

その結果、死亡例はなく、反復投与試験では臨床症状、摂餌量、眼科学的検査、器官重量等に異常は認められなかった。2.5%群の雌雄で体重増加抑制、雄で尿中ケトン体の高値、全投与群で尿色調の黄色化又は黄褐色化、0.625 及び 1.25%群の雌並びに 0.625 及び 2.5%群の雄で網赤血球数の有意な高値、全投与群の雌と 1.25 及び 2.5%群の雄で γ -GTP の有意な高値、1.25 及び 2.5%群の雄で BUN の有意な

1 2.5%は、雄：1,614 mg/kg 体重/日、雌：1,632 mg/kg 体重/日に相当する。

高値、1.25 及び 2.5%群の雌並びに 0.625%以上の投与群の雄で頭蓋骨や大腿骨の黄色化、0.625%以上の投与群の雄で腎臓石灰化頻度の低下が認められた。

これらの変化のうち、2.5%群の雄の体重増加抑制及びケトン体の高値、全投与群の尿色調の黄色化又は黄褐色化、網赤血球数の高値、全投与群の雌における γ -GTP の高値及び BUN の高値に回復性が認められた（参照 16）。

観察された変化のうち 2.5%群の雌雄で認められた体重の増加抑制を有害影響とみなし、本試験における無毒性量は雌雄とも 1.25%（雄で 812 mg/kg 体重/日、雌で 804mg/kg 体重/日）と判断した。なお、この濃度はイソクエルシトリンに換算すると、雄で 324 mg/kg 体重/日、雌で 321 mg/kg 体重/日となる。

（6）104 週間発がん性試験（ラット）

F344 ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（ケルセチン配糖体：0、0.5、1.5%²）による 104 週間発がん性試験が実施された。

その結果、各群の雌雄で、臨床症状、体重、生存率、摂餌量及び摂水量に群間差は認められなかった。相対脾臓重量は、雌雄ともに有意かつ用量依存的に低下したが、病理組織学的な変化は認められなかった。また、腫瘍の発生数に群間差が認められなかったことから、発がん性はないとしている（参照 17）。

（7）その他

酵素処理イソクエルシトリンについて、厚生省の「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」（平成 11 年度調査）において、ラットを用いた単回投与毒性試験、90 日間反復投与毒性試験及び 28 日間回復性試験、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、マウスを用いた小核試験の成績をもとに評価され、直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められないとされている（参照 18）。

3. ヒト試験

（1）12 週間連続摂取試験①（対象者：BMI が高めの者）

BMI が 25 以上 30 未満の成人男女 79 名（1 名の脱落者を除く）を対象に、ケルセチン配糖体（イソクエルシトリンとして 60、110、160 mg）含有飲料又は対照食を一日 1 本（350 mL）、12 週間連続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。

その結果、ケルセチン配糖体含有飲料に起因すると考えられる有害事象はなく、血液検査、尿検査、BMI、血圧等の測定値においても急激な変動や異常値は確認されなかった（参照 19）。

（2）12 週間連続摂取試験②（対象者：BMI が高めの者）

BMI が 24.0～31.0 の成人男女 195 名（1 名の脱落者、4 名の解析除外者を除く）

2 1.5%は、雄：489 mg/kg 体重/日、雌：598 mg/kg 体重/日に相当する。

を対象に、本食品又は対照食を一日1本（350 mL）、12週間連続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。

その結果、血液検査においては、両群ともに摂取12週間後に、摂取開始日と比較して有意な変動が散見されたが、いずれの項目も基準値内の変動であった。尿検査においては、対照食群の男性1例で尿糖の異常変動が観察されたが、試験食との因果関係はないとしている。その他の被験者では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

有害事象として、本食品群では風邪症状（25例）、頭痛（13例）、肩こり（7例）、生理痛（7例）、鼻炎（4例）、花粉症（4例）、胃部不快感（3例）、便秘、腹痛など（各1例）が、対照食群では風邪症状（40例）、頭痛（7例）、生理痛（3例）、鼻炎、歯痛、便秘及び花粉症（各2例）、下痢、胃部不快感、胃痛など（各1例）が認められたが、いずれの有害事象も、発現時期や状況等から試験食に起因すると考えられないと判断され、試験食との因果関係はないとしている（参照20）。

（3）4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：健常者及びBMIが高めの者）

BMIが18.5～30の成人男女48名に、本食品又は対照食を午前中に一日3本（1,050 mL）、4週間連続摂取させる二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、群間比較では、血液検査のカリウムにおいて摂取4週間後に有意差が認められたが、基準値内の変動であった。摂取開始日との比較では、本食品群の体重及びBMIにおいて摂取4週間後及び摂取終了後2週で有意な低下が認められ、対照食群の拡張期血圧において摂取終了後2週で有意な低下が認められた。また、血液検査及び尿検査において両群ともに有意な変動が散見されたが、いずれの値も軽微な変動であり、臨床的に問題となる変化ではないとしている。

有害事象として、本食品群では頭痛（3例）が、対照食群では下痢（2例）、疲労、帯状疱疹、喉頭痛など（各1例）が認められた。下痢については速やかに消失していることから一過性のものであり、臨床的に問題となる有害事象ではないと判断され、他の有害事象は試験食との因果関係はないとしている（参照21）。

（4）24週間連続摂取試験（対象者：BMIが高めの者）

BMIが25以上30未満の成人男女120名に、本食品又は対照食を一日1本（350 mL）、24週間連続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。

その結果、本食品を継続的に摂取しても、体脂肪が過度に減少することはなかった。

有害事象として、本食品群では風邪症状（47例）、頭痛（3例）、歯痛、下痢、インフルエンザ及びストレス性胃潰瘍（各2例）、胃部不快感、胃痛、便秘など（各1例）が、対照食群では風邪症状（24例）、頭痛（11例）、歯痛（5例）、胃部不快感（4例）、胃痛（3例）、腹痛、下痢など（各1例）が認められたが、いずれの有害事象も、発現時期や状況等から試験食に起因すると考えられないと判断され、試験食との因果関係はないとしている（参照22）。

4. その他

・骨代謝等への影響について

本食品の関与成分であるケルセチン配糖体は、正常動物の骨に形態学的及び病理組織学的な変化を及ぼさないことが確認され（参照 17、23～25）、さらに、本食品を摂取した健常者の骨代謝マーカーに有意な変化が認められなかった（参照 26）。加えて、ケルセチン配糖体は、性別や年齢を問わず、幅広い人々に日常的に摂取されている成分であり、本食品のケルセチン配糖体量も通常の食事からの摂取量（参照 8～11）を大きく上回るものではないと考えられることから、申請者は、健常者や対象者以外のヒトが本食品を摂取しても、骨代謝に影響を及ぼす可能性は低いものと考察している。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「大人ダカラ」の食品健康影響評価を行った。

本食品の関与成分であるケルセチン配糖体は、酵素処理イソクエルシトリンとして既存添加物名簿に記載されており、その使用基準はない。

細菌を用いた復帰突然変異試験において陽性、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験においては擬陽性であったが、マウスを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験・28 日間回復性試験及び 104 週間発がん性試験において問題となる結果は認められなかったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。

ヒト試験として、BMI が高めの者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 24 週間連続摂取試験並びに健常者及び BMI が高めの者を対象とした 4 週間連続 3 倍量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。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「大人ダカラ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

<別紙：検査値等略称>

BMI	ボディマスインデックス [体重(kg)÷身長(m) ²]
BUN	(血中) 尿素窒素
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-グルタミルトランスフェラーゼ)

<参照>

1. 立石法史, 江川香, 神崎範之, 北川義徳, 柴田浩志, 木曾良信, 他: ケルセチン配糖体のマウス食餌性肥満モデルに及ぼす影響ーケルセチンの脂肪分解促進作用ー。薬理と治療 2009; 37(2): 123-31
2. ケルセチン配糖体のラット in vivo 脂肪分解促進作用。2008 (社内報告書)
3. 寺尾純二: ケルセチン配糖体の吸収代謝と活性発現機構。Vitamins (Japan) 2005; 79(1): 3-11
4. Tamura S, Tsuji K, Moriwaki M and Murakami N: Metabolic behavior of enzymatically modified isoquercitrin by α -amylase and gastric juices. Drug Metab Dispos. 2005; 33(7): 1036-1043
5. Mullen W, Edwards CA and Crozier A: Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl-, and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. Br J Nutr. 2006; 96(1): 7-16
6. ケルセチン配糖体含有飲料の体内動態確認試験。2011 (試験報告書)
7. 日本食品添加物協会: 既存添加物名簿収載品目リスト注解書。既存添加物名簿収載品目リスト注解書 1999; 240
8. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al.: Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study. Arch Intern Med. 1995; 155(4): 381-386
9. Arai Y, Watanabe S, Kimura M, Shimoi K, Mochizuki R and Kinoshita N: Dietary Intakes of Flavonols, Flavones and Isoflavones by Japanese Woman and the Inverse Correlation between Quercetin Intake and Plasma LDL. J Nutr. 2000; 130(9): 2243-2250
10. 井奥加奈, 奥田豊子, 樋口寿, 小切間美保, 竹井瑤子: 関西在住の中高年女性における食事由来フラボノイド摂取量およびイソフラボン摂取量の推定。大阪教育大学紀要 2008; 56(2): 1-19
11. 渡辺昌, 卓興鋼: ファンクショナル・フードファクター・データベースと食品の安全性。日本補完代替医療学会誌 2005; 2(2): 101-111
12. ケルセチン配糖体の変異原性試験 (Ames test)。2007 (社内報告書)
13. ケルセチン配糖体のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験。2007 (社内報告書)
14. ケルセチン配糖体のマウスを用いる小核試験。2007 (社内報告書)
15. ケルセチン配糖体のマウスにおける単回投与 (急性) 毒性試験。2007 (社内報告書)
16. Tamano S, Hatahara Y, Sano M, Hagiwara A, Nakamura M, Washino T, et al.: 13-Week Oral Toxicity and 4-week Recovery Study of Enzymatically Modified Isoquercitrin in F344/DuCrj Rats. 日本食品化学学会誌 2001; 8(3): 161-167
17. Salim EI, Kaneko M, Wanibuchi H, Morimura K and Fukushima S: Lack of carcinogenicity of enzymatically modified isoquercitrin in F344/DuCrj rats.

Food Chem Toxicol. 2004; 42(12): 1949-1969

18. 黒川雄二：既存添加物の安全性評価に関する調査研究（平成 11 年度調査）。日本食品添加物協会「厚生省 調査研究報告書」2001
19. ケルセチン配糖体摂取による体脂肪低減作用の用量反応試験。2010（試験報告書）
20. 吉村麻紀子, 前田哲史, 竹原功, 阿部圭一, 太田裕見, 木曾良信, 他：肥満傾向および肥満者に対するエンジュポリフェノール（酵素処理イソクエルシトリン）配合飲料の体脂肪低減作用および安全性の検証。薬理と治療 2008; 36(10): 919-930
21. 石倉義之, 藤居互, 榊原裕, 木藤古孝行, 片桐洋子, 沖守：エンジュポリフェノール（酵素処理イソクエルシトリン）配合飲料の肥満者を含む健康成人に対する過剰摂取時の安全性。薬理と治療 2008; 36(10): 931-939
22. ケルセチン配糖体含有飲料の体脂肪低減作用確認試験。2010（試験報告書）
23. Willhite CC: Teratogenic potential of quercetin in the rat. Food Chem Toxicol. 1982; 20(1): 75-79
24. Histopathology review of rat bones and teeth from a 90-day repeated dose toxicity study and 28-day recovery study of enzymatically modified isoquercitrin in F344 rats. 2011（試験報告書）
25. Kanter M, Altan MF, Donmez S, Ocakci A and Kartal ME: The effects of quercetin on bone minerals, biomechanical behavior, and structure in streptozotocin-induced diabetic rats. Cell Biochem Funct. 2007; 25(6): 747-752
26. ケルセチン配糖体含有飲料継続摂取時の血中動態確認試験。2011（試験報告書）