

(案)

特定保健用食品評価書

明治リカルデントTMミルク

2007年11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
．評価対象品目の概要.....	4
．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.....	4
(1) 復帰突然変異試験.....	4
(2) 染色体異常試験.....	4
(3) 小核試験.....	4
(4) 単回強制経口投与試験(ラット).....	5
(5) 28日間反復強制経口投与試験(ラット).....	5
(6) 13週間反復強制経口投与試験(ラット).....	5
3．ヒト試験.....	5
(1) 4週間連続3倍過剰摂取試験(対象者：健常者).....	5
(2) 12週間連続摂取試験(対象者：健常者).....	6
．食品健康影響評価.....	6
< 参照 >	7

< 審議の経緯 >

2006年12月5日 厚生労働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（厚生労働省発食安第1205002号）、関係書類の接受

2006年12月7日 第170回食品安全委員会（要請事項説明）

2006年12月22日 第42回新開発食品専門調査会

2007年10月15日 第48回新開発食品専門調査会

2007年11月8日 第214回食品安全委員会（報告）

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	長尾 拓
長尾 拓	野村一正
野村一正	畑江敬子
畑江敬子	廣瀬雅雄**
本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1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 >

(2007年9月30日まで)	(2007年10月1日から)		
上野川修一（座長）	上野川修一（座長）		
池上幸江（座長代理）	池上幸江（座長代理）		
磯 博康	長尾美奈子	石見佳子	田嶋尚子
井上和秀	松井輝明	磯 博康	本間正充
及川眞一	山崎 壮	漆谷徹郎	松井輝明
菅野 純	山添 康	及川眞一	山崎 壮
北本勝ひこ	山本精一郎	尾崎 博	山添 康
篠原和毅	脇 昌子	菅野 純	山本精一郎
		小堀真珠子	脇 昌子
		清水 誠	

要 約

食品安全委員会は、関与成分としてカゼインホスホペプチド-非結晶リン酸カルシウム複合体 (casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate : CPP-ACP) を含み、歯を丈夫で健康にする旨を特定の保健の目的とする乳飲料形態の食品である「明治リカルデントTM ミルク」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 1 日当たりの摂取目安量 200mL (製品 1 本) 中に含まれる関与成分は CPP-ACP 約 400mg (CPP として 38mg) である。

本食品の評価では、食経験、*in vitro* 試験及び動物を用いた *in vivo* 試験として復帰突然変異試験の成績、染色体異常試験の成績、小核試験の成績、単回強制経口投与試験 (ラット) の成績、28 日間反復強制経口投与試験 (ラット) の成績、13 週間反復強制経口投与試験 (ラット) の成績、ヒト試験として健常成人を対象とした 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験及び 12 週間連続摂取試験の成績を用いた。

資料からは、本食品の十分な食経験は認められなかったが、試験の結果から、安全性に懸念を生じさせる毒性影響や問題となる臨床検査値の変動及び有害事象は認められなかったことから、「明治リカルデントTM ミルク」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断された。

・評価対象品目の概要

「明治リカルデントTM ミルク」（申請者：明治乳業株式会社）は、生乳及び乳製品に關与成分としてカゼインホスホペプチド - 非結晶リン酸カルシウム複合体（casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate：CPP-ACP）を加えたものであり、齒を丈夫で健康にする旨を特定の保健の目的とする乳飲料形態の食品である。

一日摂取目安量は 200ml（製品 1 本）であり、含まれる關与成分は CPP-ACP 約 400mg（-CPP として 38mg）である。

本食品に含まれる CPP-ACP は、カゼインホスホペプチド（CPP）と非結晶リン酸カルシウムの複合体であり、多量のリン酸カルシウムを保持している。本食品を摂取することにより、CPP-ACP が齒の表面に付着し、虫齒の始まりである齒の脱灰（初期う蝕）の抑制及び再石灰化の促進をすると考えられている。

・安全性に係る試験等の概要

1．食経験

CPP-ACP の構成成分の一つである CPP は、牛乳たん白質であるカゼインをたん白質分解酵素により分解して得られることから、カゼインを摂取したヒトの消化管内でも生成されているものと考えられ、本食品 200ml に含まれる關与成分のうち CPP 量は、牛乳約 70ml から生成される量に相当する。

もう一方の構成成分であるリン酸カルシウムは、食品添加物として昭和 32 年に指定されている。

なお、CPP-ACP 約 76mg/日を關与成分とするガム形態の食品 18 品目が特定保健用食品として許可、錠菓形態の食品 1 品目が承認されており（2007 年 10 月 15 日現在）、国内外で広く販売されている。

2．*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

（1）復帰突然変異試験

CPP-ACP について、*Salmonella* Typhimurium TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix の有無に関わらず、結果はすべて陰性であった。（参照 1）

（2）染色体異常試験

CPP-ACP について、チャイニーズハムスター雌肺由来細胞（CHL/IU）を用いて、5mg/ml を最高用量とした染色体異常試験が、短時間処理法（+/-S9Mix）及び 25 時間連続処理法（-S9Mix）で実施されており、結果はいずれも陰性であった。（参照 2）

（3）小核試験

マウスに CPP-ACP 3,000mg/kg 体重/日を最高用量として 2 日間連続経口投与後 24 時間に骨髄小核試験が実施されており、結果は陰性であった。(参照 3)

(4) 単回強制経口投与試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄 10 匹)を用いた、強制経口(CPP-ACP 0、3,000mg/kg 体重)投与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、剖検所見に異常は認められなかった。(参照 4)

(5) 28 日間反復強制経口投与試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄 10 匹)を用いた、強制経口(CPP-ACP 0、1,000mg/kg 体重)投与による 28 日間反復強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態に異常は認められず、体重推移、摂餌量、尿検査の結果は対照群と比較して有意な差は認められなかった。血液検査、剖検による器官・組織の肉眼的観察、器官重量及び病理組織学的検査の結果、被験物質投与による影響は認められなかった。(参照 5)

(6) 13 週間反復強制経口投与試験(ラット)

前記 2 . (5) の追加試験として、SD ラット(一群雌雄 20 匹)を用いた、強制経口(CPP-ACP 0、500、1,000mg/kg 体重)投与による 13 週間反復強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態の異常は認められず、体重推移は試験群の雌雄共に対照群と比較して有意差は認められなかった。摂餌量、尿検査、血液検査、剖検による器官・組織の肉眼的観察、器官重量及び病理組織学的検査の結果、被験物質投与による影響は認められなかった。(参照 6)

3 . ヒト試験

(1) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験(対象者: 健常者)

健常成人男女 45 名(男性 21 名、女性 24 名、3 名の脱落者を除く)をランダムに 2 群に分け、本食品(22 名:37.8±9.3 歳)またはプラセボ(生乳、23 名:37.5±7.2 歳)を午前中に 3 本摂取させる(飲み切れない場合は午前と午後に分けて摂取)ランダム化二重盲検法による 4 週間連続摂取試験が実施された。

その結果、摂取期前値との比較において摂取群の体重、ボディ・マス・インデックス(BMI)、血圧及び脈拍数に有意な変動は認められなかった。血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題のある変動は認められず、本食品摂取による影響の可能性は低いと考えられた。

歯科検診の結果、両群でう蝕判定の悪化が認められたが、いずれも日常レベルで生じ得る変化であるとして、被験食摂取との因果関係はないと判断された。その他、歯石沈着、粘膜の異常など口腔内異常の発生は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、本食品群では下痢(2 名)、風邪症状・頭痛及び

下痢（1名）、プラセボ群では風邪症状（3名）、下痢（2名）、咽頭痛（1名）、頭痛（1名）、頭痛及び歯痛（1名）が認められた。下痢症状については、継続して観察された被験者がいたが、空腹時に過剰量摂取したことによる胃・大腸反射の可能性が考えられ、また継続的な腹痛等の他症状が認められないことから本食品が直接的な原因となって生じた可能性は低いと考察された。その他の症状は一時的なものであり、両群で同様に観察されていることから本食品摂取との因果関係は低いものと判断された。（参照7）

（2）12週間連続摂取試験（対象者：健常者）

前記3.（1）の追加試験として、健常成人男女46名（男性22名、女性24名、2名の脱落例を除く）をランダムに2群に分け、本食品（24名、 38.3 ± 7.9 歳）又はプラセボ（生乳、22名、 37.6 ± 11.1 歳）を1日1本摂取させるランダム化二重盲検法による12週間連続摂取試験が実施された。

その結果、摂取期前値と比較して体重、BMI、拡張期血圧に有意な変化はみられなかった。収縮期血圧は摂取期前値と比較して両群ともに低下し、脈拍数は両群ともに増加したが、生理的変動の範囲内であり、試験飲料摂取による影響ではないと考えられた。血液検査及び尿検査の結果、本食品摂取による臨床上問題となる異常変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、本食品群では風邪症状（4名）、腹痛（2名）が認められた。プラセボ群では風邪症状（7名）、風邪症状及び口内炎（1名）、風邪症状及び味覚異常（1名）、感冒による食欲不振・胃腸症状（1名）が認められた。腹痛が認められた2名について、1名は生活習慣の乱れが原因であると推察された。残りの1名については、胃腸が弱い上に多量の飲酒とストレスが原因となったと考えられたが、いずれも試験期間中に軽快したことから本食品摂取との因果関係は低いものと判断された。また風邪症状が散見されたが、医師によりCPP-ACP摂取との因果関係はないものと判断された。（参照8）

・食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「明治リカルデント™ ミルク」の食品健康影響評価を行った。

本食品は、これまでに特定保健用食品に用いられている関与成分であるCPP-ACPの含有量を超えて配合された飲料形態の食品であることから、十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28日間及び13週間強制経口投与試験、ヒト試験として健常者を対象とした継続摂取試験及び連続過剰摂取試験において問題は認められなかった。

特に、本食品の食経験が十分ではないことから、ラットを用いた13週間強制経口投与試験、ヒト試験として本食品の12週間連続摂取試験が追加実施され、その

結果、本食品摂取による異常は認められなかった。

上記試験結果を評価した結果、「明治リカルデントTM ミルク」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断された。

<参照>

- 1 CPP-ACP の細菌を用いる復帰突然変異試験.(2006). (社内報告書)
- 2 CPP-ACP のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験.(2006). (社内報告書)
- 3 CPP-ACP のげっ歯類を用いる小核試験.(2006). (社内報告書)
- 4 CPP-ACP のラットにおける単回経口毒性試験.(2006). (社内報告書)
- 5 CPP-ACP のラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験.(2006). (社内報告書)
- 6 CPP-ACP のラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験.(2006). (社内報告書)
- 7 「CPP-ACP 配合飲料」過剰摂取安全性評価試験.(2005). (社内報告書)
- 8 「CPP-ACP 配合乳飲料」の長期摂取安全性評価試験.(2007). (社内報告書)