

「プリトロール」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、「プリトロール」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

「プリトロール」（申請者：小林製薬株式会社）は、関与成分としてキトサンを含む錠剤形態の食品であり、尿酸値が高めの方に適することが特徴とされている。

1 日当たり摂取目安量は 9 錠(2g)であり、含まれる関与成分はキトサン 1.83g/日（ポリグルコサミンとして 1.76g/日）となっている。

3．安全性に係る試験等の概略

・食経験

キトサンは、カニ、エビなどの甲殻類の殻から得られる天然の食物繊維を原料として生成される。また、食品添加物(増粘安定剤)として使用されており、使用制限はない。

キトサンを配合した食品は、1986 年から販売され始め、現在までに、キトサンを配合したビスケット（1 日摂取目安量 / キトサンとして 1.0g）、スナックめん（同 1.0g）、魚肉ねり製品（同 0.8g）などが特定保健用食品として許可されている。また、1995 年より、（財）日本健康・栄養食品協会の健康食品規格基準にキトサン食品が加えられ、2004 年現在では、49 品目のキトサンを配合した食品（同 0.5～1.0g）が認定されている。

キトサンの供給量はいわゆる健康食品向けでは年間約 200t とのことであるが、キトサンを配合した食品による健康被害に関する報告はされていない。

・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

非加熱のキトサン粉末、200 で 15 分間加熱したキトサン粉末、及びキトサン添加ビスケットから分離された食物繊維残渣について、細菌を用いた変異原性試験（Ames テスト）を行った結果、いずれの試験も陰性であり、変異原性はなかったとの報告がある。

（引用資料）

キトサンを飼料中に 0、1、5%添加し、C3H/He マウスに 10 ヶ月間自由摂取させ、発育、死亡率、解剖所見、病理所見を調べたところ、死亡は認められず、また、肝臓、腎臓の肥大など、いずれの異常も認められなかった。飼料摂取量から算定したキトサンの無毒性量は 4g/kg 以上と推測されているとの報告がある。（引用文献）

各群 5 匹のマウスを対象に、0、20、30、50g/kg 体重換算のキトサン、キトサン酢酸塩、及びキトサン蟻酸塩を飼料に混合し、水で練ったものを 19 日間自由摂取させ、死亡率、生存日数、残飼量、平均摂取量、病理解剖所見、肝臓/体重比、腎臓/体重比を調査した。その結果、20g/kg 体重混合群では、キトサン酢酸塩投与の 5 匹中 2 匹が死亡した他、剖検において、キトサン投与の 1 例に腺胃部の急性小潰瘍が、キトサン蟻酸塩投与の 1 例に膵臓の局所的変性が認められたと報告されている。これらの症状は摂取量から

換算した実際の試験物質摂取量がキトサン 18g/kg 体重、キトサン酢酸塩 14g/kg 体重、キトサン蟻酸塩 16g/kg 体重を超えると発生すると考えられ、その摂取量はデキストロース、サッカロースを犬に経口摂取させたときの致死量といわれている 8~12g/kg 体重よりも多量となることから、これより毒性は少ないと考えられた。また、いずれのマウスにも肝臓、腎臓の肥大は認められなかった。(引用文献)

食品工業の廃水中からタンパク質を回収する用途で使用される凝集剤用のキトサンを 0、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0% 添加した飼料でラット 60 匹 (各群 10 匹) を 58 日間飼育した結果、添加 5% 以下では対照群と変わらなかったが、それ以上では体重の減少が認められ、また、15% 群 (16.5g/kg) では肝臓、腎臓の腫大が認められたが、添加 10% (7.2g/kg) 以下では、肝臓、血液の各種生理検査値に影響は無かったとの報告がある。なお、15% 群で肝臓、腎臓の肥大が見られた原因としては、キトサンを大量かつ長期間給与したことによりもたらされた低栄養状態によりラットの成育に必要なエネルギーが不足し、体重も、肝臓、腎臓重量も低下したものの、体重全体の減少割合の方が高かったことにより、結果的に肝臓、腎臓の腫大という結果となったと考察されている。(引用文献)

キトサン製造工程では、甲殻類の殻から灰分を除去するために、希酸による処理が行われている。この工程で、たんぱく質を加水分解した際に生成される可能性のある変異原性物質 3-クロロ-1,2-プロパンジオールについて調べたところ、キトサン粉末試料中からは検出されなかった。(引用文献)

4 種の飼料 (キトサン 0.5% 添加飼料、カルシウム添加飼料、キトサン及びカルシウム添加飼料又はプラセボ飼料) を各群 6 匹のラットに与え、ミネラルの吸収への影響について調べたところ、キトサン 0.5% 添加飼料によりカルシウム、マグネシウム、亜鉛、リンの吸収阻害は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

・ヒト試験

高血清尿酸値 (血清尿酸値の平均値が 7.3mg/dl) の成人男性 44 名を対象に、キトサン含有錠剤食品 (キトサン 1.83g/日、キトサン 1.22g/日) あるいはプラセボを 4 週間摂取させた。その結果、キトサン摂取群において、血清尿酸値以外の検査項目に臨床上問題となる変動や、有害事象は認められなかった。(引用文献)

血清尿酸値の平均値が 6.6 ± 1.9 mg/dl である成人男女 48 名 (男性 26 名、女性 22 名) を対象に、キトサン含有錠剤食品 9 錠 (キトサンとして 1.83g/日相当) あるいはプラセボを 12 週間連続摂取させた。その結果、キトサン摂取群において、血清尿酸値以外の臨床検査項目、医師による検診、脂溶性ビタミン類 (ビタミン A、ビタミン D、ビタミン E) 及びミネラル類としての血清電解質 (Fe、Na、K、Cl、Ca、P、Mg) に臨床上問題となるような検査値の変動や有害事象は認められなかった。(引用文献)

血清尿酸値が高め (6.7mg/dl 以上) の成人男性 10 名に対し、キトサン含有錠剤食品 (キトサンとして 2.1g) を 4 週間にわたり毎日摂取させたところ、1 名の被験者が便秘症状を訴えた。食品摂取終了後に便通は改善したことからキトサン摂取による影響と考えられたが、その他特に問題となるような随伴症状はなかった。(引用文献)

成人男女 34 名 (20~50 代) を対象に、カプセルに充填したキトサン粉末 (3、6、9g/日 (1 日摂取目安量の約 1.6~5 倍)) 又はプラセボを 1 日 3 回に分けて単回摂取させ、

その後便性状と胃腸症状を3日間観察した。その結果、いずれの調査項目においても、プラセボ群とキトサン群との間で有意な差は認められなかった。さらに、8名の成人男性(20~23歳)にキトサンを添加したビスケット(キトサン1.5~3.0g/日)を2週間摂取させたところ、糞便中のキトサン量は、摂取したキトサン量とほぼ同値を示し、ヒトにおいてキトサンは消化吸収されずに糞便中にほぼ全量が排泄されることが明らかになったとの報告がある。以上のことから、キトサンの最大無作用量は9gと推定された。(引用文献)

成人男子8名を対象に、キトサンを配合したビスケットを4週間摂取させ(キトサン摂取量:1週目0g/日、2週目1.5g/日、3週目3.0g/日、4週目0g/日)、各試験期の最終日にその日に排泄された全糞便を採取し、その中に含まれる腸内細菌叢及び腸内細菌によって産生される腐敗性物質の量を調べた。その結果、キトサン摂取によって腸内菌叢について問題となるような変化は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

男性8名(50~58歳)に粉末キトサン1.5gを1日3回、計4.5gを2週間摂取させ、摂取前後ならびに摂取最終日に採血し血中成分への影響を調べた。その結果、キトサン4.5gを摂取することにより血中脂質類とグルコース、尿酸、 Cl^- が有意に低下したが、その他の成分(総蛋白、GOT、GPT、 Na^+ 、 K^+)ならびに体調等に変化は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

・その他

キトサンは消化管内で胆汁酸と結合し排泄することで血中コレステロール低下作用を有することが報告されており、イオン交換樹脂剤と同様の作用メカニズムを有している。

キトサンと医薬品との併用による影響と、医薬品の吸収への影響を確認するため、わが国での使用頻度が高いワルファリン(抗凝固薬)、プラバスタチン(高脂血症用薬)、トリクロルメチアジド(降圧・利尿薬)、アロプリノール(尿酸合成阻害薬)の4薬剤について、ビーグル犬を用いて、ヒト体重(50kg)換算で、薬剤単独及び本食品の1日摂取目安量、並びにその5倍量との組み合わせで同時投与したところ、4薬剤の血中薬剤濃度推移に大きな違いは認められず、薬物動態パラメータ(C_{max} 、AUC)にも有意な差は認められなかった。(引用文献)

以上から、キトサン摂取による医薬品の吸収阻害等の可能性は低いと考察されている。

なお、申請者は、酸性物質を吸着するというキトサンの作用機序と、試験を行なった4薬剤以外の薬剤に関するデータはないことから、念のため、本食品の摂取に当たって、「多量に摂取すると、医薬品の吸収を抑制する可能性がありますので、摂取目安量を守ってください」との内容の注意喚起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

「プリトロール」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)

細菌を用いる変異原性試験報告：社内報告書(1992)

C3H/He マウスによるキトサンの長期給与試験：理化学研究所報告 (1998)

キトサンの毒性について：東海水研報， 56， 89-94(1968)

Effects of chitosan -a coagulating agent for food processing wastes- in the Diets of rats on growth and liver and blood composition : Bull. Environ. Contam. & Toxicol. ,15(1976)

クロロプロパンジオール (MCP) 含量の測定：社内報告書(1992)

ラットのミネラル利用に及ぼすキトサンの影響について：東京都立短期大学研究紀要(1997)

キトサン配合食品の軽度及び境界域高尿酸血症に対する影響と安全性：健康・栄養食品研究 Vol.4 No.3 103-112(2001)

キトサン配合錠剤食品の軽度及び境界域高尿酸血症者に対する長期摂取の影響と安全性：日本健康・栄養食品研究 vol.7,no.1 (2004)

キトサンの血清尿酸値改善効果確認試験：社内資料 (2000)

キトサンの過剰摂取における糞便性状への影響ならびにヒトにおける消化吸収性：健康・栄養食品研究 Vol.3 No.2(2000)

Effect of dietary chitosan on faecal microbiota and faecal metabolites of humans : Microbial Ecology in Health and Disease,8(1995)

キトサン摂取による人の血液成分への影響：BIO INDUSTRY Vol.13 No.3(1996)

キトサンの薬物相互作用に関する検討 - ビーグル犬の血中薬剤濃度に及ぼすキトサン同時摂取の影響 - 社内資料 (2004)