

安全性試験等の概要について

- ・ ヘルシープラス 野菜M I Xゼリー
- ・ チチヤス低糖ヨーグルト
- ・ L C 1 ヨーグルト
- ・ リセッタ 健康ソフト

・ヘルシープラス 野菜M I Xゼリー

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」の安全性試験等の概要について

1．当該食品の概要

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」(申請者：理研ビタミン株式会社)は、関与成分としてわかめペプチドを含んだ、ゼリー形態の食品であり、血圧が高めの方に適していることが特長とされている。1日の摂取目安量は1個(40g)であり、含まれる関与成分はわかめペプチド500mgとなっている。

2．安全性に係る試験等の概略

・食経験

わかめペプチドの原料であるわかめは縄文時代より日本人が食してきた海藻である。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

わかめペプチドの変異原性について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、わかめペプチドに遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はみられなかった。以上の結果から、わかめペプチドの変異原性はないと判断された。(引用文献、)

わかめペプチドについてラットにおける急性毒性試験を実施した結果、2000mg/kg を単回経口投与しても、試験動物に死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重推移および剖検においてもわかめペプチド投与による影響は認められなかったことから、単回経口投与による致死量は雌雄ともに 2000mg/kg より大きいことがわかった。(引用文献)

わかめペプチドについてラットを用いて 90 日間の反復投与毒性試験(わかめペプチド 1000 および 2000mg/kg)を実施した結果、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、病理組織学的検査および剖検において、わかめペプチド投与による影響は認められなかった。このことから無毒性量は雌雄ともに 2000mg/kg 以上であることがわかった。(引用文献)

正常血圧のラット(14 週齢)にわかめペプチドを 1000mg/kg 単回経口投与して、経時的に血圧を測定した結果、正常血圧ラットにおいては血圧降下は認められなかった。自然発症高血圧ラット(SHR)において降圧作用を示す量の 10~100 倍量の投与によっても降圧作用を示さなかった。(引用文献)

SHR ラットを用いたわかめペプチド長期摂取試験(7 週齢の SHR にわかめペプチドを 0~1% 含む餌で 10 週間飼育)終了後に、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を摘出し重量測定および剖検を行った。その結果、いずれの臓器においても異常はみられず、群間差もみられなかった。(引用文献)

・ ヒト試験

過剰摂取試験では健常者 11 名(内正常高値者 6 名)を対象にわかめペプチドの 1 日摂取目安量の 3 倍量(1500mg/日：500mg 含有ゼリーを 3 個/日)を 4 週間摂取させた。長期投与試験では、健常者(10 名)および高血圧者(10 名)を対象に、わかめペプチドの 1 日摂取目安量(500mg/日：500mg 含有ゼリーを 1 個/日)を 12 週間摂取させた。両試験に

において、試験食によると推察される有害事象や副作用はみられなかった。血液検査ではいくつかの変動は観察されたが、正常範囲内での医学的問題のない範囲であった。また尿検査においても異常変動は認められなかった。過剰摂取試験では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意ではないが、わずかに下降した（133/78mmHg→131/77mmHg）。また、長期投与試験における健常者群では血圧の大きな変動はみられなかった（121mmHg→123mmHg）。高血圧群では、収縮期血圧が摂取開始 8 週間以降、有意な低値を示した例が認められた（149→137mmHg）。これらのことから、わかめペプチド含有食品の安全性が高いことが確認された。（引用文献）

有効性を検討する目的で実施した 3 群並行群間比較試験にて、わかめペプチド含有（300mg または 500mg）食品またはプラセボ食品を、軽症高血圧者を対象にそれぞれ 18 名ずつ 8 週間摂取させた。その結果、試験食によると推察される血液検査での変化、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められなかった。（引用文献）

正常高値血圧者を対照に行った 2 群比較試験で、わかめペプチド含有（500mg）食品またはプラセボ食品をそれぞれ 30 名ずつ 12 週間摂取させた。その結果、この試験においても試験食によると推察される血液検査での変化、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められず、これらの試験からもわかめペプチド含有食品の安全性が高いことが確認された。（引用文献）

3．引用文献

RK001P の細菌を用いる復帰突然変異試験

RK001P のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

RK001P のラットを用いた単回経口投与毒性試験

RK001P のラットを用いる 90 日間経口投与による反復投与毒性試験

Antihypertensive effects of hydrolysates of wakame (*Undaria pinnatifida*) and their angiotensin - converting enzyme inhibitory activity. : M. Sato, T. Oba, T. Yamaguchi, T. Nakano, T. Kahara, K. Funayama, A. Kobayashi, T. Nakano, Ann. Nutr. Metab., 46, 259-267, 2002

わかめペプチド含有ゼリー状食品の過剰摂取及び長期摂取時における安全性：梶本修身、仲野隆久、加原卓、梶本佳孝、高橋文生、健康・栄養食品研究，5，83-97，2002

わかめペプチド含有ゼリー状食品の軽症高血圧者に対する降圧作用：梶本修身、仲野隆久、加原卓、梶本佳孝、高橋文生、健康・栄養食品研究，5，67-81，2002

わかめペプチド含有ゼリー状食品の正常高値血圧者に対する降圧作用：梶本修身、仲野隆久、加原卓、平田洋、西村明、Health Sciences, 2003, in press

- ・ チチヤス低糖ヨーグルト

「チチヤス低糖ヨーグルト」の安全性試験等の概要について

1．評価対象食品の概要

「チチヤス低糖ヨーグルト」(申請者：チチヤス乳業株式会社)は、関与成分として *Lactobacillus reuteri* (ロイテリ菌)を含むはっ酵乳形態の食品であり、おなかの調子を整えることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は1個(95g)であり、95gに含まれる関与成分は *Lactobacillus reuteri* 1億個以上となっている。

2．安全性に係る試験等の概略

・食経験

「チチヤス低糖ヨーグルト」に含まれる関与成分 *Lactobacillus reuteri* は母乳から分離された乳酸菌で、ヒトの腸管に常在する菌であることが報告されている。

チチヤス乳業株式会社では、*Lactobacillus reuteri* を含んだヨーグルトを1997年より製造販売開始し、これまでの6年間のトータル販売個数は1億2千万食を販売しているが、有害な事象は報告されていない。

・*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

Lactobacillus reuteri を含んだヨーグルトについては、これまで食品としてヒトが摂取してきた経緯が十分にあることから、試験は省略されている。

・ヒト試験

乳児90名に対し二重盲検試験を実施し、*Lactobacillus reuteri* の粉末を20mlの母乳か育児ミルクに溶かし、試験期間30日間で腹部の兆候、便の状態、及び糞便中の *Lactobacillus reuteri* 菌数について検査を行った結果、臨床上問題となる変化はなく、試験期間中に有害事象などは観察されなかったことが報告されている。(引用文献)

健康な成人男性30名を対象に *Lactobacillus reuteri* の1日最大摂取可能量であると考えられる 1×10^{11} CFU/day を投与するため2グループに分けて二重盲検試験を行い、試験期間28日(21日間摂取)で臨床報告、血液生化学、血液学、尿、糞便微生物などについて検査を行った結果、臨床上有意な安全性上の問題はなかった。(引用文献)

Lactobacillus 属で発生したヒト感染症のほとんどが、菌の摂取による感染ではなく、日和見感染症であるとし、また、引用文献で行われた安全性の試験についても取り上げている。(引用文献)

健康な成人男女20名を対象として4週間の連続過剰摂取試験を実施し、臨床症状(問診)、血液学、血液生化学などについて検査を行った結果、臨床上問題となる変化はなく、そのほか、試験期間中に有害な事象は観察されなかった。(引用文献)

健康な成人男女14名を対象として12週間の長期摂取試験を実施し、臨床症状(問診)、血液学、血液生化学などについて検査を行った結果、臨床上問題となる変化はなく、そのほか、試験期間中に有害な事象は観察されなかった。(引用文献)

3．引用文献

Safety and possible antibiarrhoeal effect of the probiotic *Lactobacillus*

reuteri (*L. reuteri*) after oral administration to neonates : A. Karvonen, I. Casas and T. Vesikari、Clinical Nutrition Vol.20, suppl 363 abstract 216, 2001

Safety and Tolerance of *Lactobacillus reuteri* in Healthy Adult Male Subjects : B.W. Wolf, K.A. Garleb, D.G. Ataya and I.A. Casas、Microbial Ecology in Health and Disease Vol 8, 41-50, 1995

Safety of industrial lactic acid bacteria : Martin R.Adams、Journal of Biotechnology, 68 171-178, 1999

ロイテリ菌を含むはっ酸乳の過剰摂取における安全性に関する報告

ロイテリ菌を含むはっ酸乳の長期摂取における安全性に関する報告

- ・ L C 1 ヨーグルト

「LC1ヨーグルト」の安全性試験等の概要について

1. 評価対象食品の概要

「LC1ヨーグルト」(申請者:ネスレ日本株式会社)は、関与成分としてLC1乳酸菌(*Lactobacillus johnsonii* La1株)を含むはっ酵乳形態の食品であり、腸内環境の改善に役立つことが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は1個(120g)であり、120gに含まれる関与成分は、LC1乳酸菌10億個以上となっている。

2. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

Lactobacillus johnsonii (*Lactobacillus acidophilus*の類縁菌)はヒトを含めた動物の腸内に生息する代表的な乳酸桿菌のひとつであり、はっ酵乳への産業的利用は少なくとも1962年には始まっていたことが文献的に示されている。(引用文献 ~)

EU 指導要綱 90/679/EEC(Nov.26,1990)に従い、ドイツ化学産業保険組合が環境中の微生物を感染リスクのレベルにより分類した。結果、*Lactobacillus johnsonii* は、グループ1(ヒトに疾患を引き起こす恐れがないと思われるもの)に分類されている。(引用文献)

*Lactobacillus johnsonii*を含んだヨーグルトは、1994年にフランスで、続いてドイツなどヨーロッパ各国で販売され、我が国でも2001年春から販売されているが、安全性の問題は生じていない。

・*in vitro*及び動物を用いた *in vivo* 試験

6~8週令のオスBALB/cマウスを対象にLC1乳酸菌($0, 5 \times 10^7, 1 \times 10^9, 5 \times 10^{10}$ cfu/day)を14日間摂取させたが、体重増加量や血液学、血液生化学、あるいは、組織学的パラメータの異常等の臨床上問題となる所見は認められなかった。(引用文献)

・ヒト試験

健康な成人12名に、*Lactobacillus johnsonii* La1株(LC1乳酸菌) 10^8 cfu/gを含むはっ酵乳もしくはプラセボはっ酵乳を1日2回、28日間摂取させる二重盲検試験を実施したところ、LC1乳酸菌摂取群で、血清中IgAが有意に増加した。LC1乳酸菌摂取前後で、アルブミンなどの空腸への分泌等に差は認められず、また、腸管における炎症反応も認められなかった。(引用文献)

健康な日本人成人10名を対象として試験食を1日摂取目安量の3倍量である1日3カップ(3×10^9 cfu)を14日間連続摂取させたところ、自覚症状や医師による血液、尿検査で試験食摂取による異常は認められなかった。この結果、過剰量の摂取においても安全性に問題ないことが確認された。(引用文献)

3. 引用文献

乳酸菌アシドフィルスの特性:伊藤敬敏 Jpn J Dairy Food Sci43,A-7-A-16,1994

Taxonomic study of the *Lactobacillus acidophilus* group, with recognition of *Lactobacillus*

gallinarum sp. nov. and *Lactobacillus johnsonii* sp.nov. and synonymy of *Lactobacillus acidophilus* group A3(Johnson et al.1980)with the type strain of *Lactobacillus amylovorus* (Nakamura 1981)

Food microorganisms-health benefits, safety evaluation and trains with documented history of use in foods:Mogensen G, Salminen S, O'Brien J, Ouwehand A, Holzapfel W, Shortt C, Fonden R, Miller GD, Donohue D, Playne M, Crittenden R, Bianchi-salvadori B, Zink R, IDF Bulletin 377, 10-19, 2002

Eingruppierung biologischer agenzien: Bakterien. : Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, BG Chemie Merkblatt B 006, 8/98 ZH 1/346

Probiotic lactic acid bacteria (*Lactobacillus acidophilus* HN017 ,*Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium lactis* HN019)have no adverse effects on the health of mice : Shu Q, Zhou JS, Rutherford KJ, Birtles MJ, Prasad J, Gopal PK, Gill HS, Int Dairy J 9, 831-836, 1999

Effects of intrajejunal perfusion and chronic ingestion of *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on serum concentrations and jejunal secretions of immunoglobulins and serum proteins in healthy humans. : Marteau P, Vaerman JP, Dehennin JP, Bord S, Brassart D, Pochart P, Desjeux JF, Rambaud JC, Gastroenterol Clin Biol 21, 293-298, 1997

Lactobacillus johnsonii La1 株含有発酵乳の摂取によるヒト自然免疫の活性化及び過剰摂取時の安全性に関する検討

・リセッタ 健康ソフト

「リセッタ 健康ソフト」の安全性試験等の概要について

1．評価対象食品の概要

「リセッタ 健康ソフト」(申請者：日清オイリオ株式会社)は、関与成分として中鎖脂肪酸を含むマーガリン形態の食品であり、体に脂肪がつきにくいことが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は14g(大さじ1杯)であり、14gに含まれる関与成分は中鎖脂肪酸4.6gとなっている。

2．安全性に係る試験等の概略

・食経験

中鎖脂肪酸(C8、C10)は、ヒトの母乳中に脂肪酸含量の1.5~2.9%、牛乳等の乳製品中に4.0~4.7%、ヤシ油中に13.9%、パーム核油中に7.1%含まれるきわめて日常的に摂取される食品成分または乳成分である(引用文献、)。

日本人の場合、主に乳製品から1日当たり0.2~0.3g程度を摂取しており、また欧米人は2~3gを摂取している。また、中鎖脂肪酸は、静脈栄養剤や医薬品としても広く用いられているものである。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

中鎖脂肪酸からなるトリグリセリドの主体である炭素数8のカプリル酸のトリグリセリド(トリカプリル酸)を用いて各種の動物試験が行われている。ラット及びマウスを用いた単回経口投与試験の結果、自発運動の低下、軟便等が認められたが、LD₅₀値は10ml/kg以上であるとされている。

ラットを用いた1ヶ月間亜急性毒性試験の結果、一般症状、発育状況は対照群と比較して問題は無く、尿検査でも、対照群との間に差は認められなかったが、血液検査では白血球数、赤血球数、糖、GOT等に変化が見られた。6ヶ月間慢性毒性試験では、一般症状、発育状況は対照群と比較して変化は無かったが、尿、血液、血清について、蛋白の増加、GPTの減少、GOTの減少が見られた。また、尿素窒素、尿素蛋白の変動が見られた。マウス及びウサギを用いた胎仔試験において、母体体重増加、一般症状、総着床数、胎仔重量とも試験群間に著名な差は認められなかった。なお、外形異常、骨格異常はマウスで若干認められたが、対照群とほぼ同程度であり、ウサギでは認められなかった。(引用文献)

ブタを用いた400mg/kg体重の食餌投与では、生殖行動への悪影響、母体毒性、胎児毒性及び催奇形性試験を示すとの結果は得られていない。また、ラットを用いた強制経口投与において、発がん性は認められなかった。(引用文献)

・ ヒト試験

健康成人男性22名に、中鎖脂肪酸トリグリセリドをパンに含有させ、40g/日で4週間摂取させ、同量の長鎖脂肪酸トリグリセリドを与えた群を対照として比較を行った。この結果、血清コレステロール、トリグリセリド濃度、血液、腎機能等に両群で差は認められなかった。また、肝機能検査においては、血清中ALTで有意に位置を示したが、全て正常域内であり、副次的な作用も認められなかった。(引用文献)

健康男女各 10 人に「リセッタ 健康ソフト」を 1 日摂取目安量の 3 倍の 42g を 4 週間摂取させる試験について、血液、肝機能、尿の全ての測定項目は正常値範囲内であり、ケトン体についても正常範囲内であったことを確認した。さらに、試験中に副次作用についてアンケート調査により調べたが、腹痛、下痢等の症状を訴える被験者はいなかった。(引用文献)

3 . 引用文献

- 中鎖脂肪酸含有油脂の脂肪酸組成：日本油化学協会編、油脂化学便覧 改訂三版、1990、p107、p112
- パーム油・パーム核油の生産：加藤秋男、パーム油・パーム核油の利用、1990、p6-p13
- Tricaprylin の毒性、催奇形性および一般薬理試験：大田克美、松岡康夫、市川祐三、山本勝美、応用薬理 4、871-882、1970
- Review of the toxicologic properties of medium-chain triglycerides：Traul K.A., Driedger A., Ingled. L., Nakhasp D., Food & Chemical Toxicology (Review) 38, 79-98, 2000
- Effects of dietary medium-chain triacylglycerols on serum lipoproteins and biochemical parameters in healthy men：Nosaka N., Kasai M., Nakamura M., Takahashi I., Itakura M., Takeuchi H., T Aoyama, Tsuji H., Okazaki M., Kondo K., Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 66, 1713-1718, 2002
- MLCT (中鎖脂肪酸・長鎖脂肪酸トリアルギレール) の体脂肪、血清脂質、肝機能、腎機能に及ぼす影響：Nosaka N., Abe T., Itakura M., Maki H., Suzuki Y., Kasai M., Tsuji H., Aoyama T., Okazaki M., Kondo K., 静脈経腸栄養 17(4)、99-105、2002