



## 資料 2

府食第1034号  
平成16年10月12日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

新開発食品専門調査会

座長 上野川 修一

特定保健用食品許可申請食品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成15年10月28日付け厚生労働省発食安第1028004号及び平成16年1月19日付け厚生労働省発食安第0119001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に食品健康影響評価について意見を求められた食品のうち、下記の食品についての審議結果を別添1、2のとおり報告します。

記

商 品 名	申 請 者	審 議 結 果
ヒアロモイスチャーS	キューピー(株)	別添1
タケダ健茶園TACC茶	武田食品工業(株)	別添2

(別添 1)

## 「ヒアルロイスチャー S」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、「ヒアルロイスチャー S」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

「ヒアルロイスチャー S」(申請者：キューピー株式会社)は、関与成分として鶏冠由来のヒアルロン酸を含むカプセル形態の食品であり、肌の乾燥が気になる方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 2 粒(540mg)であり、540mg に含まれる関与成分はヒアルロン酸 120mg となっている。本製品に使用されるヒアルロン酸の平均分子量はおよそ 50~100 万である。

### 3. 安全性に係る試験等の概略

#### ・食経験

ヒアルロン酸は、ムコ多糖類の一つであり、ブタの皮膚や多くの動物の結合組織(眼球の硝子液、関節の滑液、靭帯、腱、心臓の弁等)に存在していると報告されている。このため、食肉の摂取を通し、ヒアルロン酸の食経験は長いと考えられる。(引用文献、)

#### ・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

関与成分であるヒアルロン酸の消化、吸収、排泄の体内動態等について、これまでの試験結果を基に申請者は次のとおり考察している。(引用文献 ~ )

- ・経口摂取されたヒアルロン酸は、胃液中でわずかに低分子化し、腸管から約 90% が吸収され、残りは糞中に排泄される。
- ・吸収されたヒアルロン酸は血中に移行し、肝臓で代謝された後、N-アセチル-D-グルコサミン等を含む代謝物等が血中を通じて一部が皮膚に移行する。
- ・グルコサミン等が皮膚組織に取り込まれてヒアルロン酸が合成される。
- ・さらに、皮膚で分解されたヒアルロン酸の代謝物は体内循環後、主に肝臓で代謝され、最終的には分解され、呼気または尿中に排泄される。
- ・ヒアルロン酸そのものや、その構成糖は元来生体内に存在する物質であり、安全性上問題となる蓄積性はない。

マウス、ラット、ウサギでのヒアルロン酸ナトリウムの経口急性毒性を調べた結果、LD<sub>50</sub> 値はマウスで 2400mg/kg 以上、ラットで 800mg/kg 以上、ウサギで 1000mg/kg 以上と推定された。なお、これら最大摂取量においても、全ての個体において死亡例はなく、毒性症状は認められなかったとの報告がある。(引用文献 )

#### ・ヒト試験

日頃、乾燥肌で肌荒れ傾向のある健常成人 22 名(女性 19 名、男性 3 名; 26.7±6.6 歳)を対象に、二重盲検法により、1 日 240mg のヒアルロン酸含有錠剤食品を 6 週間摂

取させる試験を行った結果、摂取期間を通じてヒアルロン酸摂取群での副作用あるいは摂取に起因すると考えられる症状（有害事象）は認められなかった。（引用文献 ）

本食品の1日摂取目安量の3倍量（1日360mg）のヒアルロン酸を「慢性的に肌乾燥や肌荒れに悩んでいる者」17名（女性11名、男性6名）に4週間摂取させる二重盲検試験を実施したところ、摂取前後での血液検査結果で、LDHが上昇し、総コレステロール、HDLコレステロール及び尿素窒素が低下する等、一部の成分について有意な変動が認められたがいずれも正常範囲内での変動であり、安全性上の問題はないと考えられた。（引用文献 ）

・その他

医療目的で眼内、関節内等にヒアルロン酸ナトリウムを投与することにより、ヒアルロン酸に対する抗体を有するヒトがいることが報告されている。

申請者では、1994年より、医薬品としてヒアルロン酸を販売し、眼内手術用補助剤や関節注射剤として使用されているが、これまでアレルギーに係る問い合わせはないとのことである。

・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

「ヒアロモイスターS」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。

なお、既にヒアルロン酸に対する抗体を有するヒトが本食品を摂取した場合、急激なアレルギー反応をおこすとは考え難いが、個人差があることも考慮して、その旨、注意喚起の表示を行う必要があると考えるので申し添える。

#### 5．引用文献(本食品の評価に当たって引用した文献)

THE MUCOPOLYSACCHARIDES OF SKIN: J. Biol. Chem., 138, 491-499 (1941)

THE ACID MUCOPOLYSACCHARIDES OF CONNECTIVE TISSUE: Biochim. Biophys. Acta., 21, 506-518 (1956)

<sup>14</sup>C-ヒアルロン酸の動態試験：社内報告書（2002）

ヒアルロン酸の人工胃液、腸液中での安定性について：社内報告書(1998)

ラット腸管内吸収試験：社内報告書(1999)

Sodium Hyaluronate (SPH) の体内動態(第2報)<sup>14</sup>C-SPHのウサギ静脈内投与における分布、代謝ならびに排泄：応用薬理 28(3) 421-431 (1984)

Degradation of Newly Synthesized High Molecular Mass Hyaluronan in the Epidermal and Dermal Compartments of Human Skin in Organ Culture: The Journal of Investigative Dermatology vol97 No.1 July(1991)

Sodium Hyaluronate (SPH)の急性毒性試験：薬理と治療 12(12), 37 (1984)

乾燥肌に対するヒアルロン酸含有食品の臨床効果：新薬と臨床 50(5), 90 (2001)

キューピーヒアルロン酸含有食品乾燥肌および肌荒れに対する有用性及び安全性の検討：社内報告書（2002）

(別添 2)

## 「タケダ健茶園 TACC 茶」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、「タケダ健茶園 TACC 茶」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 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受)

### 2. 評価対象食品の概要

「タケダ健茶園 TACC 茶」(申請者：武田食品工業株式会社)は、関与成分として TACC 成分(ビタミン B<sub>1</sub>(Thiamin)、アルギニン(Arginine)、カフェイン(Caffeine)、クエン酸(Citric acid)の混合物)を含む粉末清涼飲料形態の食品であり、体脂肪や中性脂肪が気になる方に適していることが特長とされている。1 日当たりの摂取目安量は 4g(1 包)であり、4g に含まれる TACC 各成分量は 1.1、1240、52、540mg となっている。

### 3. 安全性に係る試験等の概略

#### ・食経験

TACC の各成分の、ビタミン B<sub>1</sub> 及びクエン酸は「指定添加物」として、カフェイン(抽出物)及びアルギニンは「既存添加物」として認められており、いずれも食品添加物として広く市販、使用されていることから、長い食経験があるといえる。(引用文献 )

また、これら成分は食品中にも広く含まれており、国民 1 人 1 日当たりのビタミン B<sub>1</sub> 摂取量は 1.17mg、アルギニン摂取量は概算で約 4.2g、クエン酸摂取量は約 2200mg となっている。さらに、カフェインも茶、コーヒー等に 20~160mg/100ml 含まれる他、医薬部外品のドリンク剤には無水カフェインとして 50mg/1 日用量が含まれているものもある。なお、カフェインは 1000mg 以上の大量摂取では動悸、不眠、悪心等の有害事象が報告されている。(引用文献 、 ~ )

「タケダ健茶園 TACC 茶」の 1 日当たりの摂取目安量中に含まれる各成分の量は、ビタミン B<sub>1</sub> が医薬部外品に使用されている量の約 1/10、アルギニンが 1 日の平均摂取量の約 1/3~1/4、クエン酸が 1 日の平均摂取量の約 1/4~1/5、カフェインが大量摂取で有害事象が報告されている量の約 1/20 となっている。

また、TACC を配合した清涼飲料水については、TACC として、それぞれ 0.2~0.5、270~410、14~31、150~400mg 含まれた 4 品目が販売されており、延べ約 9470 万本以上の販売実績があるが、これまで TACC と因果関係が認められた有害事象の報告例はない。

#### ・in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

各成分がいずれも食品添加物として認められているものであること等から、本食品の安全性に係る in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験の資料は省略されている。また、当専門調査会でも、本食品については、これまでの食経験及びヒト試験の結果をもって評価が可能であると判断した。

## ・ヒト試験

本食品（TACC含有量各1.1、1240、52、540mg/包）を用いて、健常成人男女29名（年齢24～59歳）を対象に、1日1包、12週間摂取の無作為割付プラセボ対照盲検化試験を行い、血液生化学成分、血球成分および尿検査を行ったところ、TACC投与群ではこれらの測定値に変化はなく、また、TACC摂取と因果関係を有すると考えられる有害な事象は認められなかった。（引用文献）

健常成人男性13名（年齢26～43歳）を対象に、1日当たり摂取目安量の約3倍量の本食品（TACC含有量各2.52、3600、150、1500mg/包）を1日1回、4週間摂取させたところ、血清成長ホルモン、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数は、初日の摂取前と4週目の摂取後で有意な差はなく、被験食の摂取に起因する健康状態の低下も認められなかった。（引用文献）

## ・その他

### < TACC成分の一つであるカフェインの摂取について >

カフェインを過剰に単回摂取させた場合、血圧が一過性に上昇するが、50mgの場合では血圧への影響はほとんど見られないとの報告がある。（引用文献）

健常成人男女29名を対象に、52mgのカフェインを含有した本食品を12週間摂取させたところ、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍への影響はなく、有害事象も認められなかった。（引用文献）

健常成人男性13名（26～43歳）を2群に分け、1日当たり摂取目安量の約3倍量の本食品（TACC含有量各2.52、3600、150、1500mg/包）あるいは同量のカフェイン（約150mg）を含むインスタントコーヒー（通常の2杯分）を午前中に1度に摂取させるクロスオーバー試験を行ったところ、摂取2時間後の血圧及び心拍数について、2群間に有意差は認められなかった。（引用文献）

### < TACC成分の一つであるアルギニンの摂取について >

閉経後の健常女性10名を対象に、アルギニンを9g/日、4週間経口摂取させ、早朝の空腹時に採血、測定したところ、成長ホルモンの血中レベルは臨床検査値の正常範囲内で増加したが、インスリンは変化せず、また、成長ホルモンの上昇で危惧される血中脂質のプロファイルの悪化も認められなかったとの報告がある。（引用文献）

健常男女20名（19～33歳、平均年齢22.1±0.9歳）を対象に、アルギニンを3.5～4.0g摂取させたところ、摂取後の血清成長ホルモン濃度の曲線下面積（GH-AUC）は、非摂取時のGH-AUCと差がなく、また、運動により増加するGH-AUCをアルギニン摂取がさらに上昇させることもなかったとの報告がある。（引用文献）

・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

「タケダ健茶園 TACC 茶」については、食経験及び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)

- L-アルギニン、クエン酸、チアミン塩酸塩、チアミン硝酸塩：第7版 食品添加物公定書解説書、D84-D85、D364-D368、D906-D914、株式会社廣川書店(1999)
- 既存添加物名簿(平成七年厚生省告示第百六十号):厚生省生活衛生局食品化学課,食品添加物規制の見直しと既存添加物名簿、115-116、日本食品添加物協会(1995)
- 五訂日本食品標準成分表 2002:女子栄養大学出版部(2002)
- 新指定医薬部外品(大衆薬辞典 一般医薬品集 2000-01、第7版):p.628-644、編集 日本大衆薬工業協会(2000)
- 栄養素等摂取状況について(平成12年国民栄養調査結果の概要):厚生労働省ホームページ
- カフェイン:第十二改正 日本薬局方解説書 p.C799-C806、株式会社廣川書店(1991)
- Effects of intake of a mixture of thiamin, arginine, caffeine and citric acid on adiposity in healthy subjects with high percent body fat.: Biosci. Biotechnol. Biochem., 67,2325-2333(2003)
- 過剰量の「タケダ健茶園 TACC 茶」を継続摂取したときの健康影響に関する報告書:社内報告書(2004)
- The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level: Pharmacology Biochemistry and Behavior,66,19-28(2000)
- タケダ健茶園 TACC 茶を過剰摂取した後の血圧変化測定に関する報告書:社内報告書(2004)
- Endocrine and lipid effects of oral L-arginine treatment in healthy postmenopausal women: J. Lab. Clin. Med.135,231-237(2000)
- Oral Arginine Does Not Stimulate Basal or Augment Exercise-Induced GH Secretion in Either Young or Old Adults: Journal of Gerontology Medical Sciences ,Vol.54A,No.8,M395-M399(1999)

(参考)

「ヒアロモイスチャーS」、「タケダ健茶園TACC茶」の食品健康影響評価の結果について

1. はじめに

平成15年10月29日及び平成16年1月19日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請があった食品(計32食品)の食品健康影響評価依頼を接受した。

このたび、32食品のうち「ヒアロモイスチャーS」、「タケダ健茶園TACC茶」の計2食品について、新開発食品専門調査会での食品の安全性に関する評価を終了した。

2. 審査状況について

本2食品については、厚生労働大臣からの食品健康影響評価依頼を接受後、各専門委員において厚生労働省を通じて提出があった各食品の申請資料のうち、食品としての安全性に関する資料について審査を行い、平成16年8月30日に開催された新開発食品専門調査会(第15回)において食品健康影響評価に関する審議結果(案)が取りまとめられた(座長:上野川修一)。

平成16年9月9日に開催された食品安全委員会(第61回)に本審議結果(案)を報告し、広く国民に御意見・情報を募集することについて承認を得て、平成16年9月9日~平成16年10月6日の4週間、食品安全委員会ホームページにおいて御意見・情報の募集を行ったところ、御意見・情報は寄せられなかった。

3. 審査経緯

平成15年10月29日	厚生労働大臣から健康道場 ヒアロモイスチャーS等16食品の食品健康影響評価依頼を接受
平成15年12月24日	新開発食品専門調査会(第4回) ・ヒアロモイスチャーSを審査
平成16年1月19日	厚生労働大臣からタケダ健茶園TACC茶等16食品の食品健康影響評価依頼を接受
平成16年1月30日	新開発食品専門調査会(第5回) ・タケダ健茶園TACC茶を審査
平成16年2月18日	新開発食品専門調査会(第6回) ・ヒアロモイスチャーSを審査
平成16年4月16日	新開発食品専門調査会(第8回)

- ・ヒアロモイスチャーSを審査
- ・タケダ健茶園TACC茶

平成16年8月30日

新開発食品専門調査会(第15回)

- ・ヒアロモイスチャーSを審査
- ・タケダ健茶園TACC茶

平成16年9月9日

食品安全委員会(第61回)

- ・ヒアロモイスチャーS、タケダ健茶園TACC茶の審議結果(案)を報告

平成16年9月9日

~平成16年10月6日

ヒアロモイスチャーS、タケダ健茶園TACC茶について、御意見・情報を募集