



府食第459号

平成18年6月7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号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に対し意見を求められた食品のうち、「ガイオ タガトース」（申請者：アーラフーズイングレディエントジャパン株式会社）の安全性についての審議結果を別添のとおり追加報告します。

特定保健用食品評価書

ガイオ タガトース

2006年6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	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿	1
○ 「ガイオ タガトース」に係る食品健康影響評価に関する審議結果	3
1. はじめに	3
2. 評価対象食品の概要	3
3. 安全性に係る試験等の概略	3
・食経験	3
・ <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	3
・ヒト試験	4
・その他	6
＜肝臓における代謝について＞	6
＜糖尿病治療薬との併用摂取による低血糖症の発現について＞	6
＜遺伝性果糖不耐症患者への対応について＞	6
4. 安全性に係る審査結果	7
5. その他	7
6. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）	10

<審議の経緯>

平成 15 年 10 月 29 日	厚生労働大臣から特定用保健食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価書類の接受
平成 15 年 11 月 6 日	第 18 回食品安全委員会（事項説明）
平成 15 年 12 月 24 日	第 4 回新開発食品専門調査会で審査
平成 16 年 3 月 9 日	第 7 回新開発食品専門調査会で審査
平成 17 年 5 月 23 日	第 23 回新開発食品専門調査会で審査
平成 17 年 9 月 28 日	第 28 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 1 月 16 日	第 31 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 3 月 15 日	第 35 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 4 月 6 日	第 138 回食品安全委員会（報告）
平成 18 年 4 月 6 日～	国民からの意見・情報の募集
平成 18 年 5 月 8 日	
平成 18 年 5 月 30 日	新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
平成 18 年 6 月 1 日	第 145 回食品安全委員会（報告）
平成 18 年 6 月 7 日	新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長に追加報告

<食品安全委員会委員>

委員長 寺田雅昭
委員長代理 寺尾允男
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員>

平成 17 年 9 月 30 日まで

座長	上野川修一	
	池上幸江	篠原和毅
	磯 博康	長尾美奈子
	井上和秀	松井輝明
	及川眞一	山崎 壮
	菅野 純	山添 康
	北本勝ひこ	

平成 17 年 10 月 1 日から

座長	上野川修一	
座長代理	池上幸江	長尾美奈子

磯 博康	松井輝明
井上和秀	山崎 壮
及川眞一	山添 康
菅野 純	山本精一郎
北本勝ひこ	脇 昌子
篠原和毅	

「ガリオ タガトース」に係る食品健康影響評価に関する審議結果

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、「ガリオ タガトース」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

「ガリオ タガトース」(申請者:アーラフーズイングレディエンツジャパン株式会社)は、関与成分として D-タガトースを含むテーブルシュガー形態の食品であり、食事に由来する血糖値の上昇を抑制することが特長とされている。

1 日当たり摂取目安量は 7.5g (1 袋) であり、含まれる関与成分は摂取目安量と同量である。本食品に用いる D-タガトースは、チーズ製造時に分離されるホエー中の乳糖から作られるケトヘキソース(果糖の立体異性体)であり、小腸における二糖類消化酵素活性(α -グルコシダーゼ)を阻害すると考えられている。

本食品は白色結晶であり、ショ糖に比べ、エネルギー量は約 1/3、甘味度は 92%とされている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

牛乳(乳糖)を高温(120°C、6 時間以上)で加熱すると、アミノ・カルボニル反応の進行とともに乳糖の解裂が起こり、数種の糖類が生成するが、そのうちの単糖の一つが D-タガトースであることが確認されている。(引用文献①)このことから D-タガトースは、高温で殺菌された牛乳や、それを用いた乳製品等に存在している可能性があると考えられる。(引用文献②)

D-タガトースは、2003 年より商業生産が開始され、米国等において清涼飲料、菓子、テーブルシュガー等の用途で用いられ、消費量は約 120 トン/年(2004 年、申請者調べ)とされている。

本食品に用いる D-タガトースは、米国食品医薬品庁(FDA)において、申請者による GRAS 届出に基づき、一般に安全と認められる物質(GRAS 物質)として安全性評価が行われていることを確認しており(引用文献③)、FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会(JECFA)においては、ADI(1 日摂取許容量)を特定する必要はない(not specified)とされている。(引用文献④)

・*in vitro*及び動物を用いた *in vivo* 試験

D-タガトースの遺伝毒性について、*Salmonella typhimurium* TA100、TA1535、TA98、TA1537、及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ変異原性試験を行ったところ、代謝活性化の有無に関わらず陰性と判定された。*in vivo* マウス小核試験においては、骨髓の多重染色赤血球の小核に増加はみられず、陰性と判定された。(引用文献⑤)以上の結果により、本試験条件下では D-タガトースには遺伝毒性はないものと判断され

た。

雌雄各 5 匹のラット及び 5 匹の雄マウスに対し、D-タガトース 75%水溶液を 10g/kg 体重を強制経口投与し、14 日間観察したところ、誤投与によると見られるラット 1 例以外に死亡例はなかった。体重の増加および一般・臨床症状に異常は認められなかったが、ラットの 1 例及びマウスの投与後 3～4 日の 1 例で下腹部に汚れがみられた。また、剖検所見において、被検物質の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。(引用文献⑥)

各群 40 匹のラット（雌雄各 20 匹）に対し、D-タガトースを 5、10、15、20%添加した飼料を、90 日間自由摂取させたところ、15、20%の摂取群で軟便がみられ、これらの群の雄及び 20%投与群の雌に有意な体重抑制が認められた。また、10、15、20%摂取群において、肝臓の相対重量が対照群に比べ有意に増加し、また 15、20%摂取群においては、肝細胞の肥大が認められた。これらは D-タガトースの投与による生物学的適応症状であると判断された。5%摂取群(D-タガトース摂取量 2300-6700mg/日/匹)では毒性影響は認められなかったとの報告がある。(引用文献⑦)

各群 20～24 匹の妊娠ラットに対し、妊娠 6～15 日の間 D-タガトース 4、12、20g/kg/日を強制経口投与し、発達に及ぼす影響を検討したところ、投与初期に 12、20g/kg/日投与群において水様便、軟便が認められ、20g/kg/日投与群では体重低下が認められたが、試験後半で回復した。12、20g/kg/日投与群において母動物の肝臓重量に有意な増加が認められたが、病理組織学的所見が認められないことから生物学的適応の一環と考えられた。いずれの投与群においても被検物質に起因する生殖機能への影響は認められず、胎児への影響も認められなかったとの報告がある。(引用文献⑧)

雌雄各 50 匹のラットに対し、D-タガトースを 10%（雌雄で各々約 4 及び 5g/kg 体重/日に相当）飼料混入し、24 ヶ月間投与したところ、雌ラットにおいて肝臓の相対重量の増加が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。(引用文献⑨)

各群 4～5 匹の雌ラットに対し、タガトース 5、15%飼料を 15 日間摂取させ、大腸内発酵への影響について検討したところ、15%飼料群において軟便が認められたが、血糖値への影響は認められず、連続摂取による血中グルコース濃度への影響はないとした報告がある。(引用文献⑩)

・ヒト試験

糖尿病境界型の成人男女 21 名（男性 16 名、女性 5 名）を 2 群に分け、D-タガトースを本食品の 1 日摂取目安量及び 3 倍量である 7.5g、22.5g/日、3 ヶ月間摂取させたところ、血液検査において、摂取前と比較して D-タガトース 22.5g/日摂取群の試験終了時の総タンパクの有意な減少、摂取 1 ヶ月目の総コレステロール値の有意な増加、平均赤血球容積（MCV）の有意な減少が認められた。また、両用量間における総コレステロール値、MCV 及び平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）については有意な変動が認められたが、これらの変動は臨床的に意義のないものと考えられた。また、血糖値、インスリン濃度に有意な変動は認められなかった。試験期間中に認められた自覚症状は 22.5g 摂取群に多く、のどの渇き、鼓腸、放屁、軟便、下痢等であった。22.5g 摂取群にみられた、気分が優れない、悪心、嘔吐感等の症状は、その他の糖アルコールの摂取時と同様、被検物質の腸内発酵によるものと考察されている。(引用文献⑪)

2型糖尿病の成人男女各6名を対象に、12ヶ月間、毎食時D-タガトース15g(45g/日)を摂取させたところ、有意な体重減少及びHDLコレステロールの上昇が認められた。また、D-タガトースへの耐性がなく途中脱落した2名を除いて、観察された胃腸症状は一過性であり、耐性を示し、臨床的に問題となる生化学検査項目の変化は認められなかった。(引用文献⑫)

健常者8名(男女各4名)、2型糖尿病患者8名(男女各4名)を対象にD-タガトース75g/日(25g×3回)を単回摂取及び8週間摂取試験を行った。単回摂取試験において、血漿尿酸値の一過性の増加が認められ、投与後30、あるいは60分でピークにいたるのが観察され、投与後3時間においても初期値には戻らなかった。また基準値内の変動として、血漿リンの低下、マグネシウムの増加が認められたが、臨床的に意義のあるものではないとしている。また、これらの所見は、フルクトース投与時に観察される症状と同様のものであると考察されている。8週間摂取試験において、女性の被験者の血漿尿酸濃度は対照群に比較して有意な差が認められ、これは糖尿病患者に顕著であったが、試験開始時の尿酸濃度の差が大きく、また試験期間中には増加が認められないことから被検物質投与とは無関係であると考察された。健常者、2型糖尿病患者の双方7名に様々な程度の鼓腸が生じ、うち6名に下痢が認められ、これらの症状は試験期間中改善されなかった。なお、試験期間中2名の被験者はスルホニル尿素剤(以下、SU剤と記述)の継続投与を受けていたが、いずれも血糖値の有意変動は見られなかった。(引用文献⑬)

男性健常者12名を対象に二重盲検クロスオーバー試験により28日間に渡りD-タガトースおよびプラセボ(ショ糖)を食事毎に15g(45g/日)摂取させ、肝臓容積、肝臓グリコーゲン濃度及び血漿尿酸濃度を測定したところ、有意な変動は認められなかった。(引用文献⑭)

健常成人日本人女性45名を6群に分け、一晚絶食後、翌朝の朝食直後に、D-タガトース0、7.5、15.0、22.5、30.0g、ショ糖30gを摂取させ、空腹時、及び摂取後30、60、90、120分に血液を採取したところ、D-タガトース30g摂取群と対照群間の血糖値の上昇に有意差が認められたが、インスリン濃度の変動に差は認められなかった。また摂取後、軟便、下痢、放屁等複数の消化器等症状が観察されたが、単回摂取における安全量は下痢の発現を指標として、22.5gであると考察されている。(引用文献⑮)

8名の健常者、8名の2型糖尿病患者を対象に、75gのD-タガトースを単回経口投与したところ、いずれも血糖又はインスリン濃度に変動は認められなかった。なお、被験者全例において消化器症状(下痢、嘔気及び／あるいは鼓腸)が認められた。また、75gのD-タガトースを事前摂取し、その後75gのグルコースによる経口耐糖能試験(OGTT)を行ったところ、2型糖尿病患者において血糖濃度の上昇に有意な抑制がみられ、血糖の曲線下面積(AUC)は容量依存的に減少したが、インスリン濃度には影響しなかった。健常者の血糖濃度に有意な変動は認められなかったが、インスリン濃度の上昇は抑制傾向を示した。一方、2型糖尿病患者5名を対象にした、75gのD-タガトースを事前摂取後75gのショ糖摂取による経口耐糖能試験(OSTT)において、血糖の上昇に抑制傾向がみられたがインスリン濃度には影響しなかった。さらに、2型糖尿病患者10名を対象に、D-タガトースを10~30g単回投与した場合、観察された自覚症状はD-タガトース75g投与時に比べ軽微なものであったとの報告がある。(引用文献⑯)

2型糖尿病患者12名(SU剤投与患者11名:男性9名、女性2名、インスリン投与

患者1名：性別不明）に D-タガトース 7.5g を単回摂取させたところ、血漿尿酸値は 30 分後から上昇を続け 180 分後でも初期値には戻らなかった。180 分後に再度 D-タガトース 7.5g を単回摂取させたところ、血漿尿酸値は、その 30 分後（試験開始時から 210 分後）から更に上昇を続け 60 分後（試験開始時から 240 分後）でも初期値には戻らなかった。（引用文献⑱）

インスリン 2 型糖尿病患者 12 名（男性 8 名、女性 4 名）を対象に二重盲検クロスオーバー試験により D-タガトースおよびプラセボ 7.5g を糖負荷試験(OGTT)時及び 180 分後に再度摂取させたところ、血漿尿酸値は 30 分後から上昇を続け 180 分後には初期値には戻ったが、210 分後から再度上昇し 240 分後でも初期値には戻らなかった。（引用文献⑲）

・その他

<肝臓における代謝について>

D-タガトースは肝臓においてフルクトキナーゼによりリン酸化され D-タガトース-1-リン酸となるが、この物質は蓄積しやすく、肝臓の無機リン酸及びアデノシン三リン酸（ATP）を比較的長期間に渡って低下させることで、プリンヌクレオチド分解を促進させ、結果として、尿酸が増加すると考えられる。

この程度をヒトで明らかにするため、D-タガトース 30g 経口投与時のヒトにおける肝臓代謝への影響を ^{31}P 磁気共鳴分光装置により検討したところ、投与後 30 分において分光に D-タガトース-1-リン酸のピークが認められ、また ATP に有意な低下が認められたが、投与後 150 分には消失していた。また、D-タガトース投与後 50 分において血清尿酸濃度は有意に増加し、230 分後にも初期値には戻らなかった。このことから、D-タガトース 30g 程度の摂取により、リン酸トラップによる肝臓の代謝へ一過性の影響が生じることが示唆されたと考察した報告がある。（引用文献⑳）

<糖尿病治療薬との併用摂取による低血糖症の発現について>

申請者では、2 型糖尿病患者 8 名を対象とした 8 週間の D-タガトース 75g/日摂取試験（引用文献㉑）において、SU 剤の継続投与を受けていた被験者 2 名が低血糖を示さなかったこと、及び SU 剤あるいはインスリン投与を受けている 2 型糖尿病患者 23 名（SU 剤使用者 11 名、インスリン使用者 12 名）を対象としたグルコース負荷直後及び 3 時間後に本食品を各 7.5g 摂取させた試験（引用文献㉒㉓）において、本食品摂取による低血糖症状は認められなかったこと、また、 α -グルコシダーゼ阻害薬(アカルボース)の 1 年間投与によっても低血糖症状は認められなかったとの報告等（引用文献㉔）を示し、これらのことから、本食品の摂取による低血糖症状の発現の可能性は低いものと考えている。

<遺伝性果糖不耐症*患者への対応について>

Food Standards Australia New Zealand(FSANZ：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関)による新食品としての D-タガトースに関する評価書において、遺伝性果糖不耐症患者について検討が行われている（引用文献㉕）。D-タガトースは果糖と同一の代謝経路であることから同様の症状を引き起こす恐れがあり、先天性代謝障害に関わる団

体においては特定の食品表示を求めているが、FSANZ では遺伝性果糖不耐症患者の発生が稀(1/1.2～13 万人)であること、D-タガトースの吸収率が果糖に比べ低い(20%)こと、遺伝性果糖不耐症患者は幼小児期から専門医で治療を受けていること等に鑑み、義務的な注意喚起までは求めず、D-タガトースを含む食品の販売前に、危険性に関して患者や専門医等への情報提供で対応することとしている。

＊遺伝性果糖不耐症：通常、果糖を含む食品に初めて暴露される乳児期に発見される。果糖を摂ると、急性には発汗、めまい、嘔吐、低血糖、意識喪失などをきたし重篤な肝障害・ショックをおこす。慢性には発育不良を呈し、果糖摂取後に悪心、嘔吐、低血糖を生じ、腎、肝障害が重篤かつ不可逆的な状態になり得る。治療は、果糖の完全除去食である。

なお、食品安全委員会新開発食品専門調査会では、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

「ガイオ タガトース」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．その他

ヒト試験において、D-タガトースを摂取することによる血漿尿酸値及び血清尿酸値への影響を下表のとおりまとめた。

<表 1-a D-タガトースの単回摂取試験による血漿尿酸値及び血清尿酸値への影響について>

文献	被験者	試験設計/被検物質	血漿/血清尿酸値の測定時間	結果(血漿/血清尿酸値に関する記載文抜粋)
⑭	健常男性 12 名(21-30 歳)	二重盲検クロスオーバー試験 D-タガトース 15g、 対照としてショ糖 15g 一晩絶食後、軽い朝食と共に	0-7 時 1 時間毎	D-タガトースによる肝容積と肝グリコーゲン蓄積に対する影響をみたが、これらに変化は認められなかった。この検討の中で血漿尿酸値に対する影響も検討されたが、血漿尿酸値は、どの時点においても、朝食と共に与えられた甘味料による影響を受けなかった。

②	健常男性 8 名 (22.9±0.3 歳)	二重盲検クロスオーバー試験 D-タガトース 30g、果糖 30g、又は水のみ 13 時間絶食後、400ml の水と共に	0、20、50、80、120、180、240、昼食、280、300、360、420 分	D-タガトースが血清尿酸値に影響するか否かを確認することを目的とした研究。 血清尿酸値は、摂取後昼食までの間を通じて、D-タガトース摂取により(有意に)上昇し、試験前との比較において AUC も有意に上昇した。果糖の投与によって、血清尿酸値の弱い反応が認められたが、AUC の変化は有意ではなかった。D-タガトース摂取時の AUC は果糖摂取時に比べ有意に大きかった。 昼食後の血清尿酸値には影響しなかった。
⑦	健常男性 5 名 (23-37 歳)	ランダム化二重盲検クロスオーバー試験 D-タガトース 30g、又は果糖 30g 絶食後 400ml の水と共に	0、20、50、80、110、140、170、200、230 分	血清尿酸値は、D-タガトース摂取により上昇し、摂取 50 分後において 0.059mmol/L (=16.6%) 上昇したが、果糖にはそのような作用はなかった。血清尿酸値は 50、80、110、140、170、230 分において果糖摂取時に比べ有意に高く、230 分後においても初期値には戻らなかった。
⑬	健常者：男女各 4(43.6±1.8 歳) 2 型糖尿病患者：男女各 4 名(53.8±4.2 歳)(内 2 名は SU 剤使用)	自己対照試験 12 時間絶食後 D-タガトース 75g 又はブドウ糖 75 g	0、30、60、120、180 分	血漿尿酸値は、健常者、糖尿病患者ともに、摂取後 60 分でピークを示したが、有意差は認められなかった。AUC は、健常者及び糖尿病患者共にブドウ糖摂取時に比べ有意に高かった。血漿尿酸値は、一貫して全ての被験者(1 名の糖尿病女性を除く)で上昇し、概ね 180 分後においても初期値には戻らなかった。
⑱	2 型糖尿病患者 ・SU 剤使用：男性 9 名女性 2 名(55.4±9.5 歳) ・インスリン使用：1 名(男女の別、年齢不明)	二重盲検 3 因子クロスオーバー試験 朝食 5 時間後にブドウ糖 75g+D-タガトース 7.5g、難消化性デキストリン 5.0g、または甘味をつけた水 その 3 時間後に同一物質を単独で摂取	0、30、60、120、180、2 回目の投与、210、240 分	血漿尿酸値は 30 分後から上昇を続け、180 分後でも初期値には戻らなかった。2 度目の投与 30 分後(試験開始時から 210 分)から更に上昇を続け 60 分後(同 240 分)でも初期値には戻らなかった。

①⑨	2 型糖尿病患者 ・インスリン 剤使用：男性 8 名、女性 4 名 (55.8± 2.9 歳)	ランダム化クロス オーバー試験 一晩絶食後、ブドウ 糖 70g と共に D-タガ トース 7.5g、対照と してパルスイート (1.8g) その 3 時間後に同一 物質を単独で摂取	0、30、60、120、 180、2 回目の 投与、210、240 分	血漿尿酸値は 30 分後から上昇を続け、180 分後には初期値に戻った。2 度目の投与 30 分後 (試験開始時から 210 分) から再度上 昇し 60 分後(同 240 分)でも初期値には戻ら なかった。
22*	健常男性 6 名 (22-24 歳)	非対照試験 一晩絶食後、軽い朝 食と共に D-タガトース 30g	-1、0、0.5、 1、1.5、2、3、 4 時	D-タガトースが血漿尿酸値に影響するか否 かを確認することを目的とした研究。血漿尿 酸値は、朝食と共に D-タガトースを摂取し た反応として、6 人全員で上昇した。摂取後 の血漿尿酸値の上昇は、摂取前に比較して有 意であったが、摂取前と 4 時間後の血漿尿酸 値に有意な差は認められなかった。食後の血 漿尿酸値は摂取後 1-2 時間以内にピークを 示し、その差は 0.7-1.2 mg/dl (平均 0.8 mg/ dl)であったが、全員、測定時間内におい て基準値内 (3.0-7.0 mg/dl)であった。
23*	血漿尿酸値が 高い男性 12 名 (57-64 歳)	非対照試験 一晩絶食後、軽い朝 食と共に D-タガトース 15g	-1、0、0.5、1、 1.5、2、3、4 時	D-タガトースが血漿尿酸値に影響するか否 かを確認することを目的とした研究。試験食 摂取後の血漿尿酸値は、0.5-1.0 時間で上昇 を続けた。摂取前との差は、そのピークでも (1.0 時間)0.25 mg/dl、2.5%の上昇と小さ かったが、0.5、1.0、1.5、2.0 時間におい て有意であった。この上昇と、摂取前の 1 時 間における上昇の程度とに違いはなかった。

*：同一研究者による社内報告書

<表 1-b D-タガトースの反復摂取試験による血漿尿酸値への影響について>

文 献	被験者	試験設計/被検物質	血漿尿酸値の 測定時間	結果(血漿尿酸値に関する記載文抜粋)
①④	健常男性 12 名(21-30 歳)	二重盲検クロスオ ーバー試験、 摂取期間各 28 日間 D-タガトース 15g× 3 回/日、対照として ショ糖 15g×3 回/日	各摂取期間の 初日(摂取 前)、及び 29 日目(摂取終 了翌日)に一 晩絶食後	血漿尿酸値(μmol/L):摂取前 364±101→29 日目 365±55

⑬	健常者：男女各 4 名 (43.6±1.8 歳) 2 型糖尿病患者：男女各 4 名 (53.8±4.2 歳) (内 2 名は SU 剤使用)	ランダム化対照試験 摂取期間 8 週間 ・健常者：D-タガトース 25g×3 回/日 (男女各 2 名)、又は ショ糖 25g×3 回(同 2 名) ・糖尿病患者：D-タガトース 25g×3 回/日(男女各 2 名)、又は甘味料を与えない(同 2 名)	0、2、4、6、8 週	血漿尿酸値は、8 週間の試験期間中、各摂取群において有意な変動は認められなかった。群間における有意差は女性においてみられ、糖尿病患者において顕著であった。これは、糖尿病女性の D-タガトース摂取群の摂取前尿酸値(平均 10.3 mg/dl)が、対照群(平均 3.8 mg/dl)より高いことに起因している。健常女性においても、D-タガトース摂取群の尿酸値(平均 5.5 mg/dl)は、ショ糖摂取群(平均 3.6 mg/dl)よりも高かった。これら摂取前の尿酸値の高さは、D-タガトースの摂取期間中上昇しなかった。これらのことから、血漿尿酸値の上昇は、D-タガトースの摂取とは無関係であると判断された。各試験群ともに試験前後の比較における有意な変動は認められなかった。
⑭	2 型糖尿病患者：男性 4 名、女性 4 名(平均 50.7 歳)	非対照試験 摂取期間 12 ヶ月 D-タガトース 15g×3 回/日	-2、0、2、4、6、8、10、12 月	試験期間中に測定された生化学検査の他の項目(尿酸値含む)に変化は認められなかった。

ヒト試験の結果について検討しところ、反復投与試験（引用文献⑫⑬⑭）においては血漿尿酸値が上昇することについて累積性は認められないが、2 型糖尿病患者を対象とした一日摂取量単回摂取試験（引用文献⑮⑯）において、また、血漿尿酸値が正常値より高い者を対象とした本食品一日摂取目安量(7.5g/日)の 2 倍量単回摂取試験（引用文献㉓）において、本食品の摂取に伴い、血漿尿酸値が上昇後初期値に戻る事が確認されていない。

食品安全委員会新開発食品専門調査会においては、このことについて、糖尿病患者や痛風患者等の病態管理や情報提供の観点から、本食品の摂取による尿酸値の上昇に関して、注意喚起表示等他の特定保健用食品への対応との整合性を図りつつ、リスク管理機関である厚生労働省において適切な管理措置を行うべきと考える。講じられた管理措置については、専門調査会あてに報告されたい。

なお、遺伝性果糖不耐症患者への対応としては、我が国における患者発生数が非常に少なく(平成 14、15 年度小児慢性特定疾患治療研究事業での登録者数は 1 人)、義務的な注意喚起をする必要性はないが、リスク管理機関としては、専門医、患者への適切な対応を検討されたい。

6. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）

- ① 足立 達. 乳製品のアミノ・カルボニル反応に関する研究(第 20 報)乳糖解裂の機構(その 2)高温加熱牛乳中の生成糖、タガトースの分離、証明. 農化誌(1958) 32:802-805.

- ② Levin GV, Zehner LR, Saunders JP, Beadle JR. Sugar substitutes: their energy values, bulk characteristics, and potential health benefits. *Am. J. Clin. Nutr.*(1995) 62: 1161S-8S.
- ③ FDA. Agency response letter GRAS Notis No.GRN 000078.(2001).
- ④ Joint FAO/WHO expert committee on food additives sixty-third meeting. Summary and conclusions. [ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa63_summary.pdf](http://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa63_summary.pdf)
- ⑤ Kruger CL, Whittaker MH, Frankos VH. Genotoxicity tests on D-tagatose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (1999)29: S36-S42.
- ⑥ Acute Oral Toxicity Study in rats and mice. (1989).(社内報告書)
- ⑦ Kruger CL, Whittaker MH, Frankos VH, Trimmer GW. 90day oral toxicity study of D-tagatose in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*(1999) 29: S1-S10.
- ⑧ Kruger CL, Whittaker MH, Frankos VH, Schroeder RE. Development toxicity study of D-tagatose in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*(1999) 29: S28-S35.
- ⑨ Lina BAR, Kuper CF. Chronic toxicity and carcinogenicity study with D-tagatose and fructose in Wistar rats : *TNO Nutrition and Food Research*(2002)4533.
- ⑩ 糖質関連食品素材の消化管に及ぼす影響.厚生労働省科学研究報告書(2002)
- ⑪ 飯野 久和, 清水 俊雄, 早川 潤, 坂下 雅春, 萬里小路 直樹, D-タガトースに関する試験(No.3): 糖尿病境界領域被験者に対する 3 ヶ月間摂取試験. *日本臨床栄養学会雑誌*(2005) 26:287-296.
- ⑫ Donner TW, Wilber JF. 1year administration study of D-tagatose in adults with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity and metabolism*. (投稿中)
- ⑬ Sauders JP, Donner TW, Sadler JH, Levin GV, Makris NG. Effect of acute and repeated oral doses of D-tagatose on plasma uric acid in normal and diabetic humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*(1999)29:S57-S65.
- ⑭ Boesch C, Ith M, Jung B, Bruegger K, Erban S, Diamantis I, Kreis R, Bar A. Effects of oral D-tagatose on liver volume and hepatic glycogen accumulation in healthy male volunteers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2001)33: 257-267.
- ⑮ 坂下 雅春, 飯野 久和, 早川 潤, 清水 俊雄, 萬里小路 直樹. D-タガトースが食後血糖反応と鼓腸や排便状況などに及ぼす影響. *日本臨床栄養学会雑誌*(2006)27:267-273.
- ⑯ Donner TW, Wilber JF, Ostrwski D. D-tagatose, a novel hexose : acute effects on carbohydrate tolerance in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. (1999)1: 285-291.
- ⑰ Buemann B, Gesmar H, Astrup A, Quistorff B. Effects of oral D-tagatose, a stereoisomer of D-fructose, on liver metabolism in man as examined by ³¹P-magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*(2000)49: 1335-1339.
- ⑱ 「D-タガトース」の摂取が血糖値に及ぼす影響. 総合健康開発研究所(2005)(社内報告書)
- ⑲ 2 型糖尿病患者における D-タガトース摂取時の血糖上昇抑制効果確認及び安全性確認試験. (株)ティーティーシー(2005) (社内報告書)
- ⑳ Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA, Palmason C, Rodger NW, Ross SA, Ryan EA, Tan MH, Wolever TMS. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann.Intern. Med.*(1994)121: 928-935
- ㉑ Buemann B, Toubro S, Holst JJ, Rehfeld JF, Bibby BM, Astrup A, D-tagatose, a stereoisomer of D-fructose, increases blood uric acid concentration. *Metabolism* (2000)49:969-976.

- ②② Effect of an oral 30g dose of D-tagatose on the plasma uric acid levels of healthy male volunteers. (2001).(社内報告書)
- ②③ Effect of oral 15g dose of D-tagatose on the plasma uric acid levels of hyperuricemic male volunteers. (2002).(社内報告書)
- ②④ Final assessment report application A472, D-tagatose as a novel food. Food Standards Australia New Zealand (2004).

特定保健用食品「ガイオ タガトース」評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会 138 回会合資料	食品安全委員会 146 回会合資料
P3,L26～30	本食品に用いる D-タガトースは、米国食品医薬品庁（FDA）において一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として <u>認定を受けて</u> おり（引用文献③）、FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会（JECFA）においては、ADI（1 日摂取許容量）を <u>設定</u> する必要 <u>はない</u> (not specified)とされている。	本食品に用いる D-タガトースは、米国食品医薬品庁（FDA）において、 <u>申請者による GRAS 届出に基づき</u> 、一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として <u>安全性評価が行われていることを確認</u> しており（引用文献③）、FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会（JECFA）においては、ADI（1 日摂取許容量）を <u>特定</u> する必要 <u>はない</u> (not specified)とされている。
P6,L34～P7,L10		<遺伝性果糖不耐症*患者への対応について> Food Standards Australia New Zealand(FSANZ：オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関)による新食品としての D-タガトースに関する評価書において、<u>遺伝性果糖不耐症患者について検討が行われている(引用文献④)</u>。D-タガトースは果糖と同一の代謝経路であることから同様の症状を引き起こす恐れがあり、先天性代謝障害に関わる団体においては特定の食品表示を求めているが、FSANZ では遺伝性果糖不耐症患者の発生が稀(1/1.2～13 万人)であること、D-タガトースの吸収率が果糖に比べ低い(20%)こと、遺伝性果糖不耐症患者は幼小児期から専門医で治療を受けていること等に鑑み、義務的な注意喚起までは求めず、D-タガトースを含む食品の販売前に、危険性に関して患者や専門医等への情報提供で対応することとしている。 *遺伝性果糖不耐症：通常、果糖を含む食品に初めて暴露される乳児期に発見される。果糖を摂ると、急性には発汗、めまい、嘔吐、低血糖、意識喪失などをきたし重篤な肝障害・ショックをおこす。慢性には発育不良を呈し、果糖摂取後に悪心、嘔吐、低血糖を生

		<u>じ、腎、肝障害が重篤かつ不可逆的な状態になり得る。治療は、果糖の完全除去食である。</u>
P10,L10～L15	なお、 講じられた管理措置については、専門調査会あてに報告されたい。	講じられた管理措置については、専門調査会あてに報告されたい。 <u>なお、遺伝性果糖不耐症患者への対応としては、我が国における患者発生数が非常に少なく(平成 14、15 年度小児慢性特定疾患治療研究事業での登録者数は 1 人)、義務的な注意喚起をする必要性はないが、リスク管理機関としては、専門医、患者への適切な対応を検討されたい。</u>

参考

「ガイオ タガトース」の安全性評価についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間：平成18年4月6日～平成18年5月8日
2. 提出方法：インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況：1通
4. 主な御意見の概要及びそれに対する新開発食品専門調査会の回答案

御意見・情報の概要	専門調査会の回答（案）
『「ガイオ タガトース」に係る健康影響評価に関する審議結果』の「米国食品医薬品局において一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として認定を受けている」との記載は、正確さに欠けた記述であり、「FDAがGRAS物質として届出[notification]を、Arla Foods Ingredients 社から2001年5月11日に受け取り、同年10月25日GRAS Notice No.000078として、同社からの文書が規定に適合する文書である旨の連絡文書をResponse letterとして発信した」とするべきである。 また、食品添加物の安全性評価の方法がD-タガトースに適用されるとの前提で検討すると、あまりにも規制が緩和されていると考えられる。 なお、個人的希望を申し述べると、定量的リスクアセスメントなどの手法の導入による最小の作業による添加物の指定の見直し、栄養成分の過剰摂取や、いわゆる健康食品に起因する疾病の防止、新規物質が健康に及ぼす影響などに重点を置いてもらいたい。	ご指摘のGRAS物質に関する記載については、米国食品医薬品局におけるGRAS届出(notification)制度をふまえ、「米国食品医薬品局(FDA)において、申請者によるGRAS届出に基づき、一般に安全と認められる物質（GRAS 物質）として安全性評価が行われていることを確認しており」に修正いたします。 また、今回の食品健康影響評価は、厚生労働大臣よりD-タガトースを関与成分とする特定保健用食品ガイオ タガトースの許可申請に係る食品健康影響評価要請に基づき、食品安全委員会新開発食品専門調査会において行われたものです。 同専門調査会においては、特定保健用食品の安全性評価を食品安全委員会新開発食品専門調査会の定めた「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」(平成16年7月21日)に基づき、行っております。 ガイオ タガトースについても、同基本的考え方に基づき、(1)食経験、(2)in vitro 及び動物を用いたin vivo 試験等、(3)本食品摂取ヒト試験、(4)その他として本食品の肝臓における代謝及び、糖尿病治療薬との併用摂取の低血糖症の発現について、安全性評価を行いました。 ご指摘の記載については、上記のうち、食経験に関するものですが、食経験については、他に海外における消費量、JECFAにおける評価状況を含めて確認しております。