



資料 4-6

府食第1219号
平成19年12月18日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 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18年4月20日付け厚生労働省発食安第0420001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた食品「モーニングバランス」に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

特定保健用食品評価書

モーニングバランス

2007年12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
I. 評価対象品目の概要.....	4
II. 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) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①.....	4
(3) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②.....	4
(4) 13 週間反復強制経口投与試験 (ラット)	5
3. ヒト試験.....	5
(1) 単回摂取試験 (対象者: 健常者)	5
(2) 単回摂取試験 (対象者: 未治療の境界型糖尿病者及び健常者)	5
(3) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病者及び健常者)	6
(4) 4 週間連続 2 倍過剰摂取試験 (対象者: 未治療の境界型糖尿病者及び健常者) ..	6
(5) 2 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病者及び健常者)	7
III. 食品健康影響評価.....	7
<参照>.....	8

<審議の経緯>

2006年 4月 20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 0420001 号）、関係書類の接受

2006年 4月 27日 第 141 回食品安全委員会（要請事項説明）

2006年 6月 19日 第 38 回新開発食品専門調査会

2006年 8月 4日 第 39 回新開発食品専門調査会

2006年 9月 25日 第 40 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）

2007年 11月 8日より 2007年 12月 7日 国民からの御意見・情報の募集

2007年 12月 18日 新開発食品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2006年 12月 21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	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、関与成分として難消化性再結晶アミロース（ α -1,4 グルカン会合体として）を含み、食後の血糖値の上昇が気になる人に適する旨を特定の保健の目的とする食パン形態の食品である「モーニングバランス」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 6 枚切り食パン 2 枚（約 140g）中に含まれる関与成分は難消化性再結晶アミロース（ α -1,4 グルカン会合体として）6g 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、単回強制経口投与試験（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者及び未治療の境界型糖尿病患者等を対象とした単回摂取試験、12 週間連続摂取試験、4 週間連続 2 倍過剰摂取試験及び 2 週間連続 3 倍過剰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、「モーニングバランス」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。

また、本食品は難消化性再結晶アミロースを含有し、血糖値に影響する食パン形態の食品であることから、事業者において、健康被害情報の収集・情報提供、医師等への相談及び多量摂取による消化器症状の発現の可能性についての注意喚起の表示を行う必要があるとした。

I. 評価対象品目の概要

「モーニングバランス」（申請者：山崎製パン株式会社）は、関与成分として難消化性再結晶アミロースを含むパン形態の食品であり、食後の血糖値の上昇が気になる人に適することが特長とされている。

一日摂取目安量は6枚切り食パン2枚（約140g）であり、含まれる関与成分は難消化性再結晶アミロース（ α -1,4グルカン会合体として）6gとされている。

本食品は、食パンの消化性糖質の一部を、小腸で消化吸収されにくい糖質である難消化性再結晶アミロースに置き換えていることから、インスリン作用不足により食後血糖が上昇しやすい人においてはその程度が穏やかになるものと考えられている。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

食パンの年間生産量は、農林水産省総合食料局の食料需給表によれば、昭和51年以降、60万トン以上で推移している。（参照1）

本食品に用いられるC☆ActiStar11700は、難消化性再結晶アミロース（ α -1,4グルカン会合体として）を約50%含有する粉末であり、原料であるタピオカ（南米原産のキャッサバ）でんぷん（年間輸入量約11万トン、用途は主として増粘剤等の食品用途）を脱分枝酵素（イソアミラーゼ）で処理することによりアミロース含量を高め、老化させることにより難消化性でんぷんを増加させ生体内の消化酵素に対する消化耐性を高めたものである。世界各国で販売されており、2001年からこれまでの販売量は約500トンである。（参照2,3,4,5）

難消化性再結晶アミロースは、過熱後冷却したジャガイモ、パン、コーンフレーク等にも含まれている。（参照6）

2. *in vitro*及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

C☆ActiStar11700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7）

(2) 単回強制経口投与試験（ラット）①

SDラット（一群雌雄10匹）を用いた強制経口（C☆ActiStar11700:0,2,000mg/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、体重推移及び剖検結果に異常所見は認められなかった。（参照8）

(3) 単回強制経口投与試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた強制経口（C☆ActiStar11700：0、6,000、12,000mg/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、体重の推移、剖検結果に異常所見は認められなかった。一般状態の観察では、投与後 4 時間までに 12,000mg/kg 体重群雄に軟便（1 例）、投与翌日には軟便（対照群雄 1 例、雌 2 例、6,000mg/kg 体重群雄 2 例、雌 1 例、12,000mg/kg 体重群雌雄各 2 例）、白色便（6,000mg/kg 体重群雄 1 例、12,000mg/kg 体重群雄 4 例、雌 1 例）が認められた。軟便については全群でみられており、投与後 2 日には回復したことから、絶食後に被験物質を大量投与したことによる一過性の変化であると考えられた。白色便については、被験物質を大量投与したことにより、糞中に排泄されたものと考えられ、投与後 2 日以降の一般状態に変化はみられず、体重推移が対照群と同様であり、剖検結果に異常が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。（参照 9）

（4）13 週間反復強制経口投与試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 20 匹）を用いた強制経口（C☆ActiStar11700：0、5,000、10,000mg/kg 体重/日）投与による 13 週間連続強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例は観察されず、一般状態の異常は認められなかった。強制経口投与の影響によると考えられる摂餌量の低下、及びそれを反映した尿中カリウム（K）排泄量の低値が認められた。その他の尿検査、血液生化学検査、剖検、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 10）

3. ヒト試験

（1）単回摂取試験（対象者：健常者）

健常者 41 名を対象に、C☆ActiStar11700（0～120g：難消化性再結晶アミロース（ α -1,4 グルカン会合体として）0～60g）の摂取試験が実施された。

その結果、3 名は 80g、8 名は 100g、30 名は 120g まで摂取しても、吐き気、腹鳴、腹痛、ガス、下痢等の消化器症状は認められなかった。（参照 11）

（2）単回摂取試験（対象者：未治療の境界型糖尿病患者及び健常者）

予備試験時において空腹時血糖値（FBG）100～140mg/dl を呈した、未治療の境界型糖尿病患者 12 名及び健常成人 8 名を対象として、本食品 2 枚及びプラセボ（市販品相当の食パン 2 枚）を用いた二重盲検単回摂取クロスオーバー試験法による試験が実施された。各摂取期前の被験者の FBG は、本食品摂取期では 110.0 ± 9.7 mg/dl、プラセボ摂取期では 109.3 ± 7.9 mg/dl であった。

FBG 111mg/dl 以上の被験者では、本食品摂取後の血糖及びインスリンはプラセボ摂取後と比較して有意に低値を示した。FBG 110mg/dl 以下の被験者では有意な差は認められなかった。血液検査において、プラセボ摂取後と比較して本食品摂取後の平均赤血球容積（MCV）に有意な高値が認められたが、基準値範囲内の群間差異であった。医師による問診では、消化器症状、皮膚症状、中枢症状等の有害事象は認められなかった。（参照 12）

(3) 12 週間連続摂取試験 (対象者：未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病患者及び健常者)

予備試験時においてFBG110mg/dl以上を呈した未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病患者 16名 (2名の脱落例を含む) 及び健常成人男女 16名をランダムに2群に分け、本食品 (境界型糖尿病患者 8名：FBG 130.3 ± 26.7 mg/dl、健常者 8名：FBG 94.8 ± 9.5 mg/dl) 又はプラセボ (市販品相当の食パン) (境界型及び糖尿病型糖尿病患者 8名：FBG 127.4 ± 13.3 mg/dl、健常者 8名：FBG 96.6 ± 12.0 mg/dl) を1日1回2枚、12週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

その結果、摂取期前値と比較して、境界型及び糖尿病型糖尿病患者では、両群ともに体重及びボディ・マス・インデックス (BMI) が有意に低下した。健常者ではプラセボ群の体重及びBMIが有意に低下し、収縮期血圧は有意に増加した。血液検査の結果、健常者のプラセボ群でインスリンが有意に低下した以外は、両群においてFBG、糖化ヘモグロビン (HbA_{1c})、グリコアルブミン、フルクトサミンに有意な変動は認められなかった。その他の血液検査項目及び尿検査結果に、臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、境界型及び糖尿病型糖尿病患者ではプラセボ群に痛風発作 (1名) がみられたが、被験者の自己判断により使用薬剤を中断したことによる発作であった。試験担当医師の診察においてその他の異常所見が認められなかったことから、試験の継続が可能であると診断されたが、本人の意思により脱落した。脱落者のうち残りの1名は、境界型及び糖尿病型糖尿病患者のプラセボ群の被験者で、糖尿病治療に専念するため本人の意思により脱落した。(参照 13)

(4) 4 週間連続 2 倍過剰摂取試験 (対象者：未治療の境界型糖尿病患者及び健常者)

未治療の境界型糖尿病患者 1名、健常成人 44名 (脱落者 2名を除く) を2群に分け、本食品 4枚/日 (男性 12名、女性 12名、FBG 92.9 ± 8.3 mg/dl)、又はプラセボ (市販品相当の食パン) 4枚/日 (男性 13名、女性 9名、FBG 93.1 ± 5.8 mg/dl) を用いた二重盲検並行群間比較法による4週間連続摂取試験が実施された。

本試験の結果、両群ともに、血圧、脈拍数、体重及びBMIは摂取期間前後の有意な変動は認められなかった。血液検査では、摂取期前値と比較して、両群ともにHbA_{1c}、グリコアルブミンが有意に増加したが、FBG及びインスリンに有意な変動は認められなかった。その他の血液検査項目に、本食品が原因と考えられる異常変動は認められなかった。尿検査の結果、ウロビリノーゲン及び潜血に摂取前後で各群に変動が認められたものの、いずれの被験者も血液検査値、問診結果に相関するものでなかった。

試験期間中に観察された有害事象として、下痢 (各群 1名)、便秘 (本食品群 1名) が認められたが、いずれも軽度かつ一時的なものであり、通常的生活により起こりうる範囲のものであると推察された。また、下痢については両群で観察されたことから、本食品との因果関係は低いものと判断された。(参照 14)

(5) 2週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病患者及び健常者）

前記3.(4)のヒト試験において、本食品の保健の用途を踏まえた被験者である境界型糖尿病患者等に対する本食品の摂取による安全性の確認が十分ではないことから、以下の試験が実施された。

予備試験時において FBG 110mg/dl 以上を呈した未治療の境界型及び糖尿病型糖尿病患者 15名（1名の脱落例を除く）及び健常成人男女 16名を2群に分け、「本食品の関与成分を3倍量添加した食パン」（以下、「3倍量添加パン」という。）

（境界型及び糖尿病型糖尿病患者 8名：FBG 116.3 ± 16.3 mg/dl、健常者 8名：FBG 87.8 ± 5.4 mg/dl）又はプラセボ（市販品相当の食パン）（境界型及び糖尿病型糖尿病患者 7名：FBG 117.6 ± 10.7 mg/dl、健常者 8名：FBG 86.0 ± 9.0 mg/dl）を1日1回2枚、2週間摂取させる二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が実施された。

その結果、摂取期前値と比較して、体重、体脂肪率、血圧及び脈拍は両群ともに有意な変化は認められなかった。血液検査の結果、境界型及び糖尿病型糖尿病患者のプラセボ群ではインスリンが有意に増加し、HbA_{1c}、フルクトサミンが有意に低下した。健常者では3倍量添加パン群の HbA_{1c} が有意に低下し、プラセボ群ではフルクトサミンが有意に増加し、HbA_{1c} が有意に低下した。両群ともに FBG に有意な変化は認められなかった。その他の血液検査項目及び尿検査の結果に、臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、境界型及び糖尿病型糖尿病患者では、3倍量添加パン群で放屁（1名）、放屁及び便秘（2名）、便秘及び白色便（1名）がみられた。健常者では、3倍量添加パン群で放屁（2名）、腹痛（1名）、プラセボ群で放屁（1名）、痒み、倦怠感、下痢、イライラ、生理痛、吐き気及び頭痛（1名）がみられた。放屁については関与成分を過剰に摂取したことによるものと考えられ、白色便については、関与成分が消化されずに便中に排泄された可能性が考えられたが、下痢症状がみられず、また医師の診察により異常が認められなかったことから、臨床上問題となる所見ではないと判断された。（参照 15）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「モーニングバランス」の食品健康影響評価を行った。

本食品の関与成分である難消化性再結晶アミロース（ α -1,4 グルカン会合体として）及び関与成分を含む食品の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、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び13週間反復強制経口投与試験、ヒト試験として健常者及び未治療の境界型糖尿病患者等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、本食品は、食後の血糖値の上昇が気になる人に適する旨を特定の保健の目的とする食パン形態の食品であることから、境界型及び糖尿病型糖尿病患者に対する

影響や過剰摂取による影響について確認するため、ラットを用いた試験において適切な用量設定に基づいた 13 週間反復強制経口投与試験、ヒト試験において未治療の境界型糖尿病患者等を対象とした 2 週間連続 3 倍過剰摂取試験が追加実施され、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、「モーニングバランス」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。

ただし、本食品は血糖値に影響する食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 に該当することから、事業者において、①健康被害情報の収集・情報提供を行うこと、②医師等への相談について注意喚起の表示を行う必要があると判断された。

また、本食品は食パン形態であること、過剰摂取（投与）試験において消化器症状が認められていることから、本食品の消費者及び医療従事者への情報提供の観点から、本食品を多量に摂取することによる消化器症状の発現の可能性についての注意喚起表示についても行う必要があると判断された。

<参照>

- 1 食料需給表、農林水産省総合食料局 2004
- 2 C☆ActiStar11700 の販売実績(社内報告書)
- 3 でん粉需要分析。日本スターチ・糖化工業会 2003
- 4 高橋禮治：でん粉製品の知識。幸書房 1996;29-30, 154-156.
- 5 特開平 8-56690 デンプン生成物の製造方法。公開特許広報 1996
- 6 Hans N Englyst, John H Cummings. Digestion of polysaccharides of potato in the small intestine of man. *American Society for Clinical Nutrition* 1987; 45:423-431.
- 7 C☆ActiStar11700 の細菌を用いる復帰突然変異試験。株式会社新薬開発研究所 2004(社内報告書)
- 8 C☆ActiStar11700 のラットにおける単回経口投与毒性試験(限度試験)。株式会社新薬開発研究所 2004(社内報告書)
- 9 難消化性再結晶アミロースのラットにおける単回経口投与毒性試験。株式会社新薬開発研究所 2007(社内報告書)
- 10 難消化性再結晶アミロースのラットにおける 13 週間反復投与毒性試験。株式会社新薬開発研究所 2007(社内報告書)
- 11 Brouns F, Kettlitz B, Arrigoni E. Resistant starch and “the butyrate revolution”. *Trends in Food Science & Technology* 2002;13:251-261.
- 12 Yamada Y, Hosoya S, Nishimura S, Tanaka T, Kajimoto Y, Nishimura A *et al.* Effect of Bread Containing Resistant Starch on Postprandial Blood Glucose Levels in Humans. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005;69:559-566.
- 13 健常者および境界域者における難消化性再結晶アミロース配合食パンの長期継続摂

取による安全性の検討-二重盲検無作為化プラセボ対照試験-。株式会社メディサイ
エンスプランング 2007 (社内報告書)

14 「難消化性澱粉配合パン」の過剰摂取時の安全性試験。2004 (社内報告書)

15 難消化性再結晶アミロース配合食パンの過剰摂取安全性確認試験。株式会社新薬開
発研究所 2007 (社内報告書)

「モーニングバランス」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）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19年11月8日～平成19年12月7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. 御意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
1	<p>試験の基準として、なぜ12週間連続摂取や4週間連続2倍過剰摂取の基準になったのでしょうか。食パンなどは毎日摂取するものなので、もっと長い期間の試験が必要なのではないでしょうか。この基準になった理由なども報告に載せていただきたいと思います。</p>	<p>特定保健用食品の安全性評価については基本的考え方[*]に基づき、ヒト試験は原則として、継続して摂取した場合の影響、過剰に摂取した場合の影響について評価できるデータとしていますが、食品や関与成分が多岐にわたることから、個別食品ごとにケースバイケースで評価を行うこととしています。</p> <p>本食品については、</p> <ul style="list-style-type: none"> ①動物や細菌を用いた試験において影響が認められていないこと、 ②関与成分が腸内で消化吸収されにくいものであり、長期的な影響は考えにくいこと、 ③ヒト試験における12週間連続摂取、4週間連続2倍過剰及び2週間連続3倍過剰試験においても、臨床上問題となる所見は認められなかったこと <p>から、提出された試験期間でも安全性に問題はないと判断したものです。</p> <p>[*]：「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月新開発食品専門調査会）</p>