



府 食 第 445 号
平成26年6月12日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

新開発食品専門調査会
座長 清水 誠

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24年9月24日付け消食表第382号をもって内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められた「素肌ウォーター」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

素肌ウォーター

2014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>	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
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序	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	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(4) 90 日間反復強制経口投与試験 (ラット)	5
3. ヒト試験	5
(1) 12 週間連続摂取試験	5
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験	6
III. 食品健康影響評価	6
<参照>	7

<審議の経緯>

2012年 9月 24日 内閣総理大臣から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（消食表第382号）、関係書類の接受
2012年 10月 1日 第448回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 10月 18日 第87回新開発食品専門調査会
2014年 3月 4日 第95回新開発食品専門調査会
2014年 3月 17日 第507回食品安全委員会（報告）
2014年 3月 18日から 4月 16日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 6月 12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

<食品安全委員会委員名簿>

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

(2013年9月30日まで)		(2013年10月1日から)	
清水 誠（座長）		清水 誠（座長）	
尾崎 博（座長代理）		尾崎 博（座長代理）	
石見佳子	平井みどり	石見佳子	酒々井眞澄
梅垣敬三	本間正充	磯 博康	林 道夫
漆谷徹郎	松井輝明	梅垣敬三	平井みどり
奥田裕計	山崎 壮	漆谷徹郎	本間正充
小堀真珠子	山本精一郎	奥田裕計	山本精一郎
酒々井眞澄	脇 昌子	小堀真珠子	脇 昌子
		佐藤恭子	

要 約

グルコシルセラミドを関与成分とし、「肌が乾燥しがちな方に適する」旨を特定の保健の用途とする清涼飲料水である「素肌ウォーター」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実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 340 mL 中に含まれる関与成分は、グルコシルセラミド 1.8 mg である。

本食品の評価では、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 90 日間反復強制経口投与試験並びにヒト試験（健常者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）を用いた。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「素肌ウォーター」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：素肌ウォーター（申請者：株式会社資生堂）
- (2) 食 品 の 種 類：清涼飲料水
- (3) 関 与 成 分：グルコシルセラミド 1.8 mg¹
- (4) 一日摂取目安量：1本（340 mL）
- (5) 特定の保健の用途：肌が乾燥しがちな方に適する

2. 関与成分

本食品の関与成分であるグルコシルセラミドは、こんにゃく芋 (*Amorphophallus konjac*) に含まれるものであり、長鎖塩基（スフィンゴイド塩基）と脂肪酸が酸アミド結合したセラミドが、グルコースとグリコシル結合した糖脂質である。本食品には、こんにゃく芋粉抽出物を乳化したこんにゃくエキス乳化物²が用いられている。

3. 作用機序

動物を用いた試験及び *in vitro* における試験により、摂取されたグルコシルセラミドの一部は、消化管内で、グリコシル結合が加水分解されてグルコースとセラミドとなり、さらにセラミドはスフィンゴイド塩基と脂肪酸に加水分解されるとしている（参照 1～3）。また、グルコシルセラミドの代謝物であるスフィンゴイド塩基によるコーニファイドエンベロップ³の形成促進、セラミド再構築及びタイトジャンクション⁴の機能亢進により、経表皮水分蒸散量⁵を抑制し、皮膚バリア機能を改善することが示唆されている（参照 4～8）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

こんにゃく芋は、サトイモ科の多年生植物で、約 1,500 年前に中国より渡来したといわれている（参照 9）。板こんにゃくの消費量は、一世帯当たり 5.2 kg/年（平成 22 年）である（参照 10）。

グルコシルセラミドは、こんにゃくや米飯に含まれている。

また、本食品の原材料であるこんにゃくエキス乳化物は、食品原料として飲料などに使用されている。

1 1本当たり

2 こんにゃくエキス乳化物：1 mL 中にグルコシルセラミドとして 4.72 mg 含有

3 コーニファイドエンベロップ：角層細胞を包む膜状の構造で、細胞間脂質との界面に位置している。

4 タイトジャンクション：細胞間接着装置。表皮細胞間隙の物質の流通を制御することにより、透過バリアとして働くことが示唆されている。

5 経表皮水分蒸散量：発汗がない状況下で表皮を通してわずかに蒸散する水分のこと。皮膚バリア機能の指標として用いられる。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

こんにやくエキス乳化物について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、5,000 µg/plate を最高用量として復帰突然変異試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 11）。

(2) 染色体異常試験

こんにやくエキス乳化物について、雌チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU) を用いて、5 mg/mL を最高用量として短時間処理法 (+/-S9Mix) 及び連続処理法 (25 時間処理) で染色体異常試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 12）。

(3) 単回強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (こんにやくエキス乳化物: 0、1.0、2.0 mL/kg 体重) 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、体重推移及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった（参照 13）。

(4) 90 日間反復強制経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口投与 (こんにやくエキス乳化物: 0、1.0、2.0 mL/kg 体重/日) による 90 日間反復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、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の結果、前立腺重量の低値及び肝臓での巣状壊死や単核細胞浸潤等の所見が散見されたが、用量依存性を認めないこと、一過性の変化であること、関連する項目に異常を認めないこと、背景データの範囲内の変動であること等から、被験物質投与による毒性変化ではないとされている（参照 14）。

3. ヒト試験

(1) 12 週間連続摂取試験

健常な成人男女 43 名 (肌荒れの自覚症状あり 22 名、なし 21 名) を対象に、本食品又は対照食を一日 1 本 (340 mL)、12 週間連続摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、問診結果に臨床上問題となる所見は認められなかった。また、理学的検査及び血液検査において有意な変動が散見されたが、生理学的変動の範囲内であると判断された。

試験期間中の有害事象として、本食品群では頭痛、胃痛、感冒など (各 1 例) が、対照食群では感冒 (5 例)、湿疹、手湿疹、接触性皮膚炎など (各 1 例) が認められた。いずれも軽度かつ一過性のものであり、本食品との因果関係はないとされて

いる（参照 15）。

（2）4 週間連続 3 倍過剰摂取試験

健常な成人男女 44 名（肌荒れの自覚症状あり 22 名、なし 22 名）を対象に、関与成分 3 倍含有飲料又は対照食を一日 1 本（340 mL）、4 週間連続摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。自己都合により 1 名が中途脱落したため試験完了者は 43 名であった。

その結果、問診結果に臨床上問題となる所見は認められなかった。また、理学的検査、血液検査及び尿検査において有意な変動が散見されたが、生理学的変動の範囲内であると判断された。

試験期間中の有害事象として、本食品群ではめまい（2 例）、感冒及び肩こり（各 1 例）が、対照食群では感冒（2 例）、胃痛、尋常性痤瘡及び腹部膨満感（各 1 例）が認められた。いずれも軽度かつ一過性のものであり、本食品との因果関係はないとされている（参照 15）。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「素肌ウォーター」の食品健康影響評価を実施した。

本食品の関与成分であるグルコシルセラミドは、こんにゃく芋に含まれているものである。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 90 日間反復強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。

また、ヒト試験（健常者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）において、問題となる結果は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「素肌ウォーター」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

<参照>

1. Nilsson A: Metabolism of sphingomyelin in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1968; 164(3): 575-584
2. Nilsson A: Metabolism of cerebroside in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta*. 1969; 187(1): 113-121
3. Schmelz EM, Crall KJ, Larocque R, Dillehay DL and Merrill AH Jr: Uptake and metabolism of sphingolipids in isolated intestinal loops of mice. *J Nutr*. 1994; 124(5): 702-712
4. Hasegawa T, Shimada H, Uchiyama T, Ueda O, Nakashima M and Matsuoka Y: Dietary glucosylceramide enhances cornified envelope formation via transglutaminase expression and involucrin production. *Lipids*. 2011; 46(6): 529-535
5. Ideta R, Sakuta T, Nakano Y and Uchiyama T: Orally administered glucosylceramide improves the skin barrier function by upregulating genes associated with the tight junction and cornified envelope formation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011; 75(8): 1516-1523
6. こんにゃくエキス摂取によるバリア機能改善効果のメカニズム解明 セラミド量の調節 –その1–2008 (試験報告書)
7. こんにゃくエキス摂取によるバリア機能改善効果のメカニズム解明 セラミド量の調節 (スフィンゴシンからの生合成) –その2–2009 (試験報告書)
8. スフィンゴイド塩基のバリア機能に対する効果。2009 (試験報告書)
9. 辻啓介: こんにゃくのこんな話 *食品衛生* 1999; 43(8): 62-67
10. 財団法人日本こんにゃく協会: こんにゃくに関する資料 2011; 45-56
11. こんにゃくセラミド (乳化液タイプ 0.4%) の細菌を用いる復帰突然変異試験 2007 (試験報告書)
12. こんにゃくセラミド (乳化液タイプ 0.4%) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 2007 (試験報告書)
13. こんにゃくセラミド (乳化液タイプ 0.4%) のラットを用いた単回経口投与毒性試験 2007 (試験報告書)
14. こんにゃくセラミド (乳化液タイプ 0.4%) のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 2007 (試験報告書)
15. 内山太郎, 中野祐輔, 中島優哉, 塩谷順彦, 由川英二, 野田章 他: こんにゃく芋粉抽出物配合飲料の健常者に対する長期摂取時および過剰摂取時の安全性の検討 *薬理と治療* 2008; 36(4): 303-314

「素肌ウォーター」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案） についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年3月18日～平成26年4月16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 2通
4. 意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答

No	意見・情報の概要※	新開発食品専門調査会の回答
1	<p>ヒトの4週間連続3倍量過剰摂取試験において発現している有害事象について、明確に関連性が否定出来ている「関連なし」と、明確には否定出来ない「多分関連なし」を区別して、どの有害事象が「関連なし」で、どの有害事象が「多分関連なし」なのかを明確にしておくべきと考える。</p> <p>また、関連性が完全に否定出来ない有害事象（「多分関連なし」の有害事象）は、副作用として注意を促す必要はないのか？</p>	<p>ヒト4週間連続3倍過剰摂取試験における有害事象のうち「多分関連なし」とされているのは、対照食群において認められた「尋常性座瘡」のみであり、本食品摂取に関連する有害事象ではありません。有害事象が本食品の摂取に関係しないことが明確になるように評価書の記載を修正します。</p>
2	<p>通常のこんにやくとエキス乳化物とでは、吸収性が異なると思われます。そこで、「通常のこんにやくとエキス乳化物の体内動態を比較する試験を実施して、吸収性の違いを確認する。」ことが必要だと考えます。</p> <p>また、本製品に使用しているこんにやくエキス乳化物は、食品原料として使用の実績はあるものの、食経験量が豊富とは言い切れない割には、ヒトで安全性を評価した例数が少ないことから、ヒトでの安全性確認試験を追加実施する必要があると考えます。少なくとも、本製品にて実施したヒト安全性試験の例数設定の根拠が妥当かどうか再度専門の委員会で審議した方が良く考えます。</p>	<p>食品安全委員会新開発食品専門調査会においては、食経験だけでなく、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び90日間反復強制経口投与試験並びにヒト試験（12週間連続摂取試験及び4週間3倍過剰摂取試験）を用いて総合的に評価を行っており、食経験のみに基づいて安全性を評価したものではありません。さらに、調査会の審議においては、グルコシルセラミド等のこんにやく芋粉抽出物由来成分の吸収・代謝等についても検討を行いました。</p> <p>その結果、安全性に問題はないと判断しており、御指摘の追加試験や再審議の必要はないと考えております。</p>

※ 頂いた意見・情報をそのまま記載しています。

「素肌ウォーター」に係る食品健康影響評価に関する評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 518 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 507 回会合資料 (変更前)
P5, L↑1	<u>本食品</u> との因果関係はない	<u>試験食</u> との因果関係はない
P6, L↓13	<u>本食品</u> との因果関係は <u>ない</u> とされている	<u>試験食</u> との因果関係は「 <u>関係なし</u> 」若しくは「 <u>多分関連なし</u> 」とされている

※ 訂正箇所は第 518 回会合資料におけるページ数及び行数