

平成29年3月22日

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋 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28年2月5日付け消食表第83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「松谷のミニビスケット」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

松谷のミニビスケット

2017年3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. 作用機序等	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) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(3) 28 日間反復強制経口投与試験 (ラット)	5
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: 健常者及び便秘傾向者)	6
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: 健常者及び便秘傾向者)	6
4. その他	7
III. 食品健康影響評価	8
<別紙: 検査値等略称>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

- 2016年 2月 5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83号）、関係書類の接受
- 2016年 2月 9日 第594回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 2月 22日 第109回新開発食品専門調査会
- 2016年 11月 21日 第113回新開発食品専門調査会
- 2017年 2月 14日 第638回食品安全委員会（報告）
- 2017年 2月 15日から3月 16日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年 3月 22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>

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝
堀口逸子	堀口逸子
村田容常	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>

(2016年3月31日まで)	(2016年4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 佐藤恭子	石見佳子 酒々井眞澄
磯 博康 酒々井眞澄	磯 博康 林 道夫
梅垣敬三 林 道夫	梅垣敬三 平井みどり
漆谷徹郎 平井みどり	漆谷徹郎 本間正充
奥田裕計 本間正充	奥田裕計 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子	小堀真珠子 脇 昌子
	佐藤恭子

要 約

高架橋度リン酸架橋でん粉を関与成分とし、「おなかの調子を整えたい方や、お通じの気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とするビスケット類である「松谷のミニビスケット」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 28 g 中に含まれる関与成分は、高架橋度リン酸架橋でん粉（食物繊維として）7 g 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、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 28 日間反復強制経口投与試験並びにヒト試験（健常者及び便秘傾向者を対象とした 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、「松谷のミニビスケット」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。

ただし、乳幼児を含む小児が本食品を摂取することの安全性は確立されておらず、このことについて注意喚起表示が必要である。加えて、本食品が菓子（ビスケット類）であること及びその形態を考慮すると、過剰摂取を避けるためのより明確な注意喚起表示が必要である。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：松谷のミニビスケット
(申請者：松谷化学工業株式会社)
- (2) 食 品 の 種 類：ビスケット類
- (3) 関 与 成 分：高架橋度リン酸架橋でん粉（食物繊維として）7g
- (4) 一 日 摂 取 目 安 量：1袋（28g¹）
- (5) 特 定 の 保 健 の 用 途：おなかの調子を整えたい方や、お通じの気になる方に
適する

2. 関与成分

本食品の関与成分である高架橋度リン酸架橋でん粉は、タピオカでん粉に高度のリン酸架橋を施した加工デンプンであり、食物繊維を75%以上（酵素 - 重量法）含有している。高架橋度リン酸架橋でん粉について申請者は、2008年に食品添加物に指定された「リン酸架橋デンプン」に相当するとしている。

食品安全委員会は添加物評価書において、リン酸架橋デンプンを含めた11種類の加工デンプンについて、「添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量を特定する必要はない」と評価している（参照1）。

なお、本食品の関与成分である高架橋度リン酸架橋でん粉は、特定の保健の用途に資する栄養成分として評価されるべきであり、添加物の「リン酸架橋デンプン」としての評価がそのまま適用されるものではない。

3. 作用機序等

高架橋度リン酸架橋でん粉は、未加工のタピオカでん粉と比べヒトの体内で消化も発酵も受けにくいことが示唆されている（参照2）。申請者は、高架橋度リン酸架橋でん粉が便の総量を増大させ、増量した便が腸管内壁を物理的に刺激することで腸管の蠕動運動を活性化し、排便回数を増加させるとしている。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

評価に値する食経験に関する資料はない。参考情報ではあるが、関与成分である高架橋度リン酸架橋でん粉は2009年から申請者より販売されている。申請者は、これまでに健康被害は報告されていないとしている。

¹ 製品1袋当たりの重量

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

高架橋度リン酸架橋でん粉について、*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、代謝活性化系 (S9mix) の有無にかかわらず、結果は全て陰性であった (参照 3)。

(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)

CrI:CD (SD) ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (高架橋度リン酸架橋でん粉 : 0、2,000 mg/kg 体重) による単回投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び剖検所見に被験物質投与による異常は認められなかった。LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上であるとされた (参照 3)。

(3) 28 日間反復強制経口投与試験 (ラット)

CrI:CD (SD) ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口投与 (高架橋度リン酸架橋でん粉 : 0 (対照群)、500、1,000 mg/kg 体重/日) による 28 日間反復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、摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。

尿検査において、ごく軽度又は軽度の潜血が少数例認められたが、用量依存性はなく、他の検査項目で泌尿器系への影響が認められていないことから、いずれも偶発的な変化であるとしている。

血液学的検査では雌の 500 mg/kg 群での赤血球数及び白血球分類の好酸球比率において対照群と比較して有意な高値が認められ、血液生化学的検査では雄の 1,000 mg/kg 群の総ビリルビンにおいて対照群と比較して有意な高値が認められた。これらの所見は、対照群と比較してわずかな変化であり、赤血球数及び白血球分類の好酸球比率は用量依存性のない変化であることから、いずれも被験物質投与による影響ではないとしている。

器官相対重量において雄の 500 mg/kg 群の脳並びに 500 及び 1,000 mg/kg 群の精巣で対照群と比較して有意な低値が認められたが、剖検所見に異常は認められないこと、絶対重量に有意差が認められないこと及び背景データの範囲内であることから、いずれも被験物質投与による影響ではないとしている。

病理組織学的検査では、1,000 mg/kg 群で、肺にごく軽度の血管壁の鉍質沈着 (片側) が雌雄各 1 例に、並びに空腸のパイエル板にごく軽度の鉍質沈着が雄 4 例及び雌 2 例に認められたが、びまん性の変化ではないこと、随伴所見がないこと、対照群にも認められていること及びラットで通常認められる背景病変であることから、いずれも被験物質投与による影響ではないとしている。

以上の結果から、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日以上であるとされた (参照 3、4)。

3. ヒト試験

(1) 12週間連続摂取試験（対象者：健常者及び便秘傾向者）

健常者及び便秘傾向（一週間の排便回数が3～5回以内）の成人男女24名を対象に、本食品又は対照食（高架橋度リン酸架橋でん粉非配合食品）を一日1袋（28g）、12週間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。なお、試験途中で1名が試験を中止したため、試験完了被験者は23名であった。

その結果、体脂肪率、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数において、摂取前と比較して有意な変動が散見された。これらはいずれも軽微な変動であり、临床上問題となる変動ではないとしている。さらに、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化については、検査時期による季節変動と考えられるとしている。

血液学的検査において、本食品群の摂取8週間後のヘモグロビン、摂取12週間後の白血球数及び赤血球数、摂取12週間後及び後観察2週間後の血小板数において摂取前と比較して有意な高値が認められた。また、血液生化学的検査において、摂取12週間後のAST及びALPで摂取前と比較して有意な高値、摂取4及び8週間後並びに後観察2週間後のNa及びClでは摂取前と比較して有意な低値が認められた。これらは基準値内の変動であること及び軽微な変動であることから、いずれも临床上問題となる変動ではないとしている。

尿検査において临床上問題となる変動は認められなかった。

有害事象として、本食品群で感冒症状（2例）、感冒症状による咽頭痛等の炎症症状が原因と考えられる白血球数上昇、一過性の頭痛及びぎっくり腰と診断された腰痛（各1例）が認められたが、試験担当医師は試験食との因果関係を否定している（参照5）。

(2) 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：健常者及び便秘傾向者）

健常者及び便秘傾向（一週間の排便回数が3～5回以内）の成人男女24名を対象に、高架橋度リン酸架橋でん粉（食物繊維として21g/袋）を含有する食品（試験食）又は対照食（高架橋度リン酸架橋でん粉非配合食品）を、一日1袋（47g）、4週間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、血液学的検査において、後観察2週間後のヘマトクリット値には摂取前と比較して有意な高値、摂取4週間後の赤血球数及びヘモグロビン値には摂取前と比較して有意な低値が認められた。血液生化学的検査において、摂取4週間後の総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールで摂取前と比較して有意な低値が認められた。これらは基準範囲内の変動であること、及び軽微な変動であることから、いずれも临床上問題となる変動ではないとしている。

尿検査において临床上問題となる変動は認められなかった。

有害事象として、試験食群で感冒症状、齲歯と診断された歯痛及び齲歯の影響と考えられる頭痛（各1例）が認められたが、試験担当医師は試験食との因

果関係を否定している（参照 5）。

4. その他

（1）摂取対象者について

本食品は、菓子（ビスケット類）であり小児の摂取が想定される。

本食品と同じく整腸作用を表示している既許可の特定保健用食品や小児向けの食品として食物繊維を配合した菓子類や飲料等の一般食品が販売されているが、申請者は、これまでに小児が摂取し腸閉塞症等を引き起こしたというような重篤な健康被害は報告されていないとしている。しかし、非重篤な有害事象の実態については不明である。

また、乳幼児を含む小児における本食品摂取の安全性に関するデータ（食経験を含む。）は示されていない。

なお、食品安全委員会の添加物評価書「加工デンプン」では、EUにおいては、加工デンプンのうち 9 種類について、乳幼児向け食品に対し、5%の使用制限を設けているとしている（参照 1）。

以上を踏まえ、食品安全委員会新開発食品専門調査会は、乳幼児を含む小児が本食品を摂取することの安全性は確立されておらず、このことについて注意喚起表示が必要と判断した。

（2）注意喚起表示の明確化について

申請者は、本食品を摂取する上での注意事項として、「摂り過ぎあるいは体質・体調によりおなかがはったり、ゆるくなることがあります。多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。」との注意喚起表示を行うこととしている。

本食品は、一日摂取目安量である 1 袋（28 g）が個包装されているが、菓子（ビスケット類）であること及びその形態による過剰摂取が懸念される。そのため、食品安全委員会新開発食品専門調査会は、過剰摂取を避けるため注意喚起をより明確に表示することが必要と判断した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「松谷のミニビスケット」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高架橋度リン酸架橋でん粉は、タピオカでん粉に高度のリン酸架橋を施した加工デンプンである。

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28日間反復強制経口投与試験並びにヒト試験（健常者及び便秘傾向者を対象とした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、「松谷のミニビスケット」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。

ただし、乳幼児を含む小児が本食品を摂取することの安全性は確立されておらず、このことについて注意喚起表示が必要である。加えて、本食品が菓子（ビスケット類）であること及びその形態を考慮すると、過剰摂取を避けるためのより明確な注意喚起表示が必要である。

<別紙：検査値等略称>

ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
HDL	高比重リポタンパク質
LD ₅₀	半数致死量
LDL	低比重リポタンパク質

<参照>

1. 食品安全委員会 添加物評価書 加工デンプン（アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン及びリン酸架橋デンプンに限る。） 2007
2. Tachibe M, Ohga H, Nishibata T and Ebihara K: Digestibility, fermentability, and energy value of highly cross-linked phosphate tapioca starch in men. *J Food Sci.* 2011; 76(6): 152-155
3. 立部誠, 三輪洋司, 岸本由香: 高架橋澱粉の急性毒性、亜慢性毒性並びに変異原性に関する検証 *ルミナコイド研究* 2014; 18(1): 35-42
4. パインスターチ RT のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 2013 (試験報告書)
5. 北川真知子, 岸本由香, 西端豊英, 立部誠, 坂野克久, 海老原淑子: 高架橋澱粉配合ビスケットの長期摂取および過剰摂取における安全性の検討 *薬理と治療* 2014; 42(10): 791-799

「松谷のミニビスケット」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29年2月15日～平成29年3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 1通
4. 意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答

頂いた意見・情報の概要※	新開発食品専門調査会の回答
<p>◆ヒト試験 12週間連続摂取試験（対象者：健常者及び便秘傾向者） ⇒PPSの被験者症例数が23例と統計学的に明らかに不足している。 この症例数だと検出力（パワー）がなく、科学的に有意差があるとは言えない。</p> <p>◆ヒト試験 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：健常者及び便秘傾向者） ⇒安全性試験を2重盲検法で検証しているが、群間比較試験であるかぎりFASとPPSの被験者症例数が統計学的に不足している。</p> <p>◆総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールが優位な低値とあるが、3カ月以内の試験の場合には、医薬品治験でも同様に試験参加によるに被験者意識が向上し、通常は下がるのが普通である。</p> <p>◆実施体制について情報が不足している。 UMI N登録はされているのか。 倫理指針を遵守できているのか。 倫理審査委員会の議事録の公開はどうなっているか。 監査、モニタリングの体制はどうなっているのか。 臨床試験のCRC体制はどうなっているか。</p>	<p>特定保健用食品の申請資料については、消費者庁の特定保健用食品の表示許可等に関する通知においてヒト試験に関する項目（被験者数や試験実施体制等）が定められています*。食品安全委員会新開発食品専門調査会は、消費者庁がこれらの項目について確認を行った申請資料を用いて食品健康影響評価を行いました。頂いた御意見は、特定保健用食品の制度を所管している消費者庁に伝えます。</p> <p>（*： 特定保健用食品の表示許可等について（平成26年10月30日消費者庁次長通知） http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhi_n1345.pdf （別添2）特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項 http://www.caa.go.jp/foods/pdf/syokuhi_n1567.pdf 第2 審査申請書の留意事項 2 審査申請書の添付資料 （5）食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料 イ ヒト試験等</p> <p>食品安全委員会新開発食品専門調査会においては、ヒト試験だけでなく、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単</p>

頂いた意見・情報の概要※	新開発食品専門調査会の回答
<p>企業依頼者がCRC業務をしていないか。 データの改ざん、ねつ造していないとする信頼性の担保方法は。</p>	<p>回強制経口投与試験及び 28 日間反復強制経口投与試験を用いて総合的に安全性の評価を行いました。</p> <p>なお、ヒト試験（4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）において、摂取 4 週間後の総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、LDL-コレステロール及び HDL-コレステロールが摂取前と比較して有意な低値を示していますが、これらについては、基準値範囲内の変動であること、及び軽微な変動であることから、いずれも臨床上問題となる変動ではないとしています。</p>

※ 頂いたものをそのまま掲載しています。