

新開発食品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められたヴァームスマートフィットウォーターに係る食品健康影響評価(平成30年8月31日付け消食表第462号)については、平成31年2月6日に開催された第119回新開発食品専門調査会において審議結果(案)が取りまとめられた。

審議結果(案)については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. ヴァームスマートフィットウォーターに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果(案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成31年3月26日(火)開催の食品安全委員会(第736回会合)の翌日の平成31年3月27日(水)から平成31年4月25日(木)までの30日間

2) 受付体制

電子メール(ホームページ上)、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、新開発食品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

特定保健用食品評価書

ヴァーム
スマートフィットウォーター

2019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
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) 遺伝毒性試験.....	5
(2) 単回投与試験.....	5
(3) 13 週間反復経口投与試験 (ラット)	5
(4) 5 週間反復経口投与試験 (糖尿病ラット)	6
3. ヒト試験.....	7
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が 25 以上 30 未満の人)	7
(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者: BMI が 18.5 以上 30 未満の人)	8
.....	8
4. その他.....	8
(1) 糖尿病への影響について.....	8
(2) 注意喚起表示について.....	8
(3) 腎機能への影響について.....	9
III. 食品健康影響評価	10
<別紙: 検査値等略称>	11
<参照>	12

<審議の経緯>

- 2018年 8月31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462号）、関係書類の接受
- 2018年 9月11日 第711回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年10月 4日 第117回新開発食品専門調査会
- 2019年 2月 6日 第119回新開発食品専門調査会
- 2019年 3月26日 第736回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

佐藤 洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

清水 誠（座長）
脇 昌子（座長代理）
石見佳子 玉腰暁子
梅垣敬三 林 道夫
奥田裕計 平井みどり
尾崎 博 本間正充
小堀真珠子 山本精一郎
佐藤恭子 和田政裕
酒々井眞澄

要 約

アラニン、アルギニン及びフェニルアラニンを関与成分とし、「身体活動による脂肪の分解と燃焼する力をより高めるので、脂肪の代謝を上げ、体脂肪を減らすことをさらに助ける」旨を特定の保健の用途とする清涼飲料水である「ヴァームスマートフィットウォーター」について、申請者作成の資料等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 1 本 (500 mL) に含まれる関与成分は、アラニン 375 mg、アルギニン 375 mg、フェニルアラニン 750 mg (3 種類のアミノ酸混合物として 1,500 mg) である。

本食品の評価では、食経験、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、ラットを用いた小核試験、単回経口投与試験及び 13 週間反復経口投与試験、自然発症糖尿病モデル ZDF ラットを用いた 5 週間反復経口投与試験並びにヒト試験 (BMI が 25 以上 30 未満の人を対象とした 12 週間連続摂取試験、BMI が 18.5 以上 30 未満の人を対象とした 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、「ヴァームスマートフィットウォーター」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：ヴァームスマートフィットウォーター
(申請者：株式会社 明治)
- (2) 食 品 の 種 類：清涼飲料水
- (3) 関 与 成 分：3種類のアミノ酸（アラニン 375 mg、アルギニン 375 mg、フェニルアラニン 750 mg）
- (4) 一日摂取目安量：1本（500 mL）
- (5) 特定の保健の用途：身体活動による脂肪の分解と燃焼する力をより高めるので、脂肪の代謝を上げ、体脂肪を減らすことをさらに助ける。体脂肪が気になる方に適する。

2. 関与成分

本食品の関与成分は、アラニン、アルギニン及びフェニルアラニン¹のアミノ酸であり、身体活動を併用した際に脂肪分解能が高い重量比（1:1:2）で混合されている。

3. 作用機序等

ヒト試験において、身体活動と併用することで、血中グルカゴン濃度の上昇、それに伴う血中グリセロール及びケトン体濃度が上昇することにより、脂肪の分解と消費する力を高める働きがあると示唆されている（参照 1、2）。なお、グリセロール及びケトン体は脂肪の分解を評価する指標である。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

L-アラニン及びL-アルギニンは「既存添加物」、L-フェニルアラニンは「指定添加物」として認められており、調味料又は強化剤として広く使用されている。また、日本人が食事から摂取するアミノ酸の一日あたり平均摂取量は、アラニン 4.28 g、アルギニン 5.04 g、フェニルアラニン 3.77 g とされている（参照 3）。申請者は、本食品とはアミノ酸比率が異なる（アラニン 570mg、アルギニン 1,200mg、フェニルアラニン 470mg を含む 17 種類のアミノ酸混合物）清涼飲料水及び粉末清涼飲料について、2014 年から 2016 年度末までの間に約 1 千万食以上の販売実績があり、これまでに健康被害は報告されていないとしている。

¹ 評価書に記載のアラニン、アルギニン及びフェニルアラニンはすべて L 体を示す。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 遺伝毒性試験

3 種類アミノ酸²を被験物質とした *in vitro* 及び *in vivo* 試験の概要は、表 1 のとおりであった。

表 1 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	313、625、1,250、2,500、5,000µg/plate (+/- S9) (48 時間処理)	陰性	4
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	1,250、2,500、5,000 µg/mL (+/- S9、6 時間処理) 625、1,250、2,500、5,000 µg/mL (- S9、24 時間処理)	陰性	5
<i>in vivo</i>	小核試験 SD ラット (骨髄細胞) (一群雄各 6 匹)	1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性	6

(2) 単回投与試験

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 3 種類アミノ酸の強制経口投与 (0(対照群³)、400、1,200 及び 4,000 mg/kg 体重/日) 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、一般状態及び体重に異常は認められなかった (参照 7)。

(3) 13 週間反復経口投与試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた 3 種類アミノ酸の強制経口投与 (0(対照群³)、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重/日) による 13 週間反復投

² 評価書に記載の 3 種類アミノ酸はすべて、アラニン、アルギニン及びフェニルアラニンを 1:1:2 (重量比) で含む混合物を示す。

³ 0.5% メチルセルロース溶液

与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態及び体重に異常は認められなかった。雌の 2,000 mg/kg 体重/日投与群において、投与 28 日以降、摂餌量が対照群と比べて有意に低値を示した。血液化学検査及び尿検査では、雄の 2,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比べて血漿中尿素窒素の有意な高値、尿中ナトリウム排泄量の有意な低値を示した。同群雄 10 中 7 匹において、尿中リン酸塩の析出が認められているが、弱陽性であること及び病理組織学検査では尿細管障害や尿路結石等の異常は認められていないことから、申請者は、毒性学的意義は低いと考察している。また、対照群と比べて、雌の 600 mg/kg 体重/日投与群において尿中ナトリウム排泄量の有意な高値が、雌雄の 600 mg/kg 体重/日投与群において尿中カリウム及びクロール (Cl) 排泄量の有意な高値が示されたが、いずれも用量反応は認められず、病理組織学検査 (対照群及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群のみ実施) では異常が認められていないことから、偶発的変動であるとしている (参照 8)。

(4) 5 週間反復経口投与試験 (糖尿病ラット)

自然発症糖尿病モデル ZDF ラット (一群雄各 5 匹) を用いた 3 種類アミノ酸の強制経口投与 (0 (対照群⁴) 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 5 週間反復投与試験が実施された。軽い運動を併用するため、水泳運動を週 3 回、継続的に 5 週間負荷させた。

その結果、1,000 mg/kg 体重/日投与群の体重、各臓器、筋肉、脂肪重量、血糖値及び HbA1c 濃度では、対照群と比べて有意差は認められなかった。

血液生化学検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群は対照群と比べて投与 1 週間後に総ケトン体濃度の有意な高値を示したが、投与 2 週間以降では有意差は示していないことから、申請者は、一過性の変化であると考察している。また、いずれの群においても、投与開始時と比べて投与終了時の血中グルカゴン濃度が有意に上昇したが、1,000 mg/kg 体重/日投与群と対照群の間に有意差は認められなかったことから、申請者は、ZDF ラット特有の現象であると考察している。

したがって、申請者は、被験物質摂取と軽い運動の併用は、ZDF ラットの高血糖状態を悪化させることはないと考察している (参照 9)。

⁴ 0.1%カルボキシメチルセルロース溶液

3. ヒト試験

(1) 12週間連続摂取試験（対象者：BMIが25以上30未満の人）

① 750、1,500及び3,000 mg/日摂取試験

運動習慣のないBMIが25以上30未満の成人男女35名を対象に、3種類アミノ酸を含有する飲料（低用量：750、中用量：1,500、高用量3,000 mg）又は含有しない飲料（対照食）を1日1本（500 mL）、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。試験食の摂取に伴い、身体活動の啓発として歩数増加を目指した指導が実施された。なお、脱落者等を除く試験完了被験者は、低用量群8名、その他の群は各9名であった。その結果、低用量群及び中用量群の腹部全脂肪面積について、対照食群と比べて減少傾向が示された。

有害事象として、発熱や頭痛等の重篤でない事例が34件、血圧測定及び空腹時採血の結果が基準範囲外となる事例が29件認められたが、対照食群を含めた各群の間に差は認められていないことから、試験責任医師により、いずれも試験食との因果関係はないと判断された（参照10）。

② 1,500 mg/日摂取試験

BMIが25以上30未満の成人男女200名を対象に、3種類アミノ酸を1,500mg含有する飲料又は含有しない飲料（対照食）を1日1本（500 mL）、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。試験食の摂取に伴い、身体活動の啓発として歩数増加を目指した指導が実施された。なお、脱落者等を除く試験完了被験者は、3種類アミノ酸含有飲料群95名、対照食群99名であった。その結果、3種類アミノ酸含有飲料群の腹部全脂肪面積及び腹部皮下脂肪面積について、対照食群と比べて有意な減少が示された。

また、血液学検査及び血液生化学検査では、対照食群と比べて、3種類アミノ酸含有飲料群の赤血球数、ヘモグロビン、総ビリルビン、尿素窒素、カルシウム及び血清鉄は有意な高値を、AST及びALTは有意な低値を示したが、試験責任医師により、いずれも臨床上問題はなく、試験食との因果関係はないと判断された。

栄養調査では、3種類アミノ酸含有飲料群において、エネルギー摂取量が摂取前と比べて有意に低値を示しているが、申請者は、3種類アミノ酸による影響ではなく、偶発的な変化であると考察している。

有害事象として、3種類アミノ酸含有飲料群で70件、対照食群で63件認められたが、試験責任医師により、いずれも試験食との因果関係は「なし」「多分なし」と判断された（参照11）。

(2) 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：BMIが18.5以上30未満の人）

BMIが18.5以上30未満の成人男女30名を対象に、3種類アミノ酸を1,500mg含有する飲料又は含有しない飲料（対照食）を1日3本（500mLを任意のタイミングで3本）、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。なお、脱落者等がいなかったため試験完了被験者は各群15名であった。

その結果、血液学的検査及び血液生化学検査では、対照食群と比べて、3種類アミノ酸含有飲料群の好塩基球（BASO）及び尿素窒素が有意な高値を、クロール（Cl）（摂取開始時）が有意な低値を示したが、基準値内の変動であった。また、摂取開始時と比べて、3種類アミノ酸含有飲料群のナトリウムは有意な高値を、尿酸は有意な低値を示したが、基準値内の変動であった。

尿検査では、いずれの項目においても有意な変動は認められなかった。

栄養調査では、試験期間を通して、エネルギー摂取量に有意な差は認められなかった。

有害事象として、3種類アミノ酸含有飲料群で9件、対照食群で6件認められたが、試験責任医師により、いずれも試験食との因果関係は「なし」と判断された（参照12）。

4. その他

(1) 糖尿病への影響について

本食品の作用機序として、血中グルカゴンを上昇させるとしているが、グルカゴンには血糖値を上昇させる作用が知られており、インスリン分泌能が正常でない糖尿病への影響が懸念されたことから、ZDFラットを用いて、軽運動を併用した試験が実施された（参照9）。その結果、申請者は、糖尿病における血糖状態を悪化させないとしている。

(2) 注意喚起表示について

申請者は、本食品がフェニルアラニンを含むことから、本食品摂取により、その代謝に障害のあるフェニルケトン尿症への影響が懸念されるため、フェニルアラニンを含有する旨の表示を複数箇所に行うこととしている。また、遅発性ジスキネジアの症状を伴う統合失調症の患者がフェニルアラニンを摂取することにより、異常不随意運動評価尺度（AIMS）を有意に上昇させることが示されている（参照13）。このときのフェニルアラニンの量は本食品中の量の8倍程度に相当するものではあるものの、申請者は、本食品を摂取する上での注意事項として、「疾病にり患している場合は医師に、医薬品

を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください。」と注意喚起表示を行うこととしている。

(3) 腎機能への影響について

3. (1) ②のヒトでの12週間連続摂取試験(参照11)において、摂取期間を通して、尿蛋白高値を示す被験者(対照食群22名、3種類アミノ酸含有飲料群35名)が認められたが、個票を確認した結果、尿蛋白の変動は軽微であり、尿素窒素、クレアチニン及び尿酸は試験期間を通して正常値で推移していることから、申請者は、主に身体活動に起因する偶発的な変化であると考察している。

また、3. (2)のヒトでの4週間連続3倍過剰摂取試験(参照12)において、クレアチニン高値を示す被験者(3種類アミノ酸含有飲料群2名)の糸球体ろ過量に係る項目(尿素窒素、尿酸)を確認した結果、申請者は、クレアチニン高値とは連動していない又は基準値内の変動であると考察している。同様に、カリウム高値を示す被験者(3種類アミノ酸含有飲料群4名、対照食群4名)の腎機能に係る項目(総蛋白、アルブミン、尿素窒素等)を確認した結果、カリウム高値とは連動していない又は一過性の変化であると考察している。

なお、本食品に含まれるカリウム量(60 mg/500mL)は、市販のスポーツドリンクに含まれるカリウム量⁵(26 mg/100g)の範囲内であるとしている。

⁵ 日本食品標準成分表2015年版(七訂)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料等を用いて、「ヴァームスマートフィットウォーター」の食品健康影響評価を実施した。

3種類アミノ酸を被験物質とした遺伝毒性試験（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及びラットを用いた小核試験）、単回経口投与試験及び13週間反復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。

本食品の作用機序として血中グルカゴンを上昇させることから、糖尿病への影響が懸念されたが、3種類アミノ酸を被験物質とし、自然発症糖尿病モデルZDFラットを用いた5週間反復経口投与試験において被験物質との因果関係が明確な問題となる結果は認められなかったこと、3種類アミノ酸を含有する飲料を用いたヒト試験において明らかな血糖値上昇が認められないこと及び本食品のアミノ酸含量は通常の食事から摂取するアミノ酸レベルであることから、糖尿病患者の血糖値への影響は小さいと判断した。

3種類アミノ酸を含有する飲料を用いたヒト試験（BMIが25以上30未満の人を対象とした12週間連続摂取試験、BMIが18.5以上30未満の人を対象とした4週間連続3倍過剰摂取試験）において、腎機能に係る一部の項目に有意な変動が認められたものの、一過性又は偶発的な変化と考えられた。しかしながら、自覚のない場合も含めて腎機能が低下傾向にある人では、アミノ酸の過剰摂取が腎機能の悪化につながる可能性があることも勘案し、本食品の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。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「ヴァームスマートフィットウォーター」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。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=GPT:グルタミン酸ピルビン酸トランスフェラーゼ]
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=GOT:グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ]
BMI	Body Mass Index (体格指数) : 体重(kg) ÷ 身長(m) ²
HbA1c	ヘモグロビン A1c

<参照>

- 1 Ueda K, Sanbongi C, Takai S, Ikegami S and Fujita S. Combination of aerobic exercise and an arginine, alanine, and phenylalanine mixture increases fat mobilization and ketone body synthesis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017, 81(7), p. 1417-1424
- 2 Ueda K, Sanbongi C and Ikegami S. An arginine, alanine, and phenylalanine mixture increases synthesis of ketone bodies during low-intensity exercise via stimulating glucagon secretion in men with obesity. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine.* 2017, 6(5), p. 325-333
- 3 高橋迪雄：アミノ酸サプリメントの意義と安全性。橋詰直孝監修、堀美智子編集， 科学的根拠に基づくサプリメントの基礎知識（2006年3月改訂版），薬事日報社，2006；p. 133-149
- 4 峯川和之，藤原奈緒美，中村香織，山口典子，山田マミ，高橋昌代，et al. アラニン，フェニルアラニン，アルギニン混合物 A-mix の安全性評価（1）—細菌を用いる復帰突然変異試験—。薬理と治療。2017, 45(4), p. 515-519
- 5 藤原聖，高部道仁，中村真生，佐藤亮佑，高橋昌代，高井祥子，et al. アラニン，フェニルアラニン，アルギニン混合物 A-mix の安全性評価（2）—哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験—。薬理と治療。2017, 45(4), p. 521-526
- 6 石井孝広，三田功二，岡憲吾，高橋昌代，高井祥子，三本木千秋，アラニン，フェニルアラニン，アルギニン混合物 A-mix の安全性評価（3）—ラット骨髄細胞を用いた小核試験—。薬理と治療。2017, 45(4), p. 527-530
- 7 金光弘幸，山本哲弥，花見正幸，岡憲吾，高橋昌代，高井祥子，et al. アラニン，フェニルアラニン，アルギニン混合物 A-mix の安全性評価（4）—ラットを用いた単回経口投与毒性試験—。薬理と治療。2017, 45(4), p. 531-533
- 8 金光弘幸，山本哲弥，中村大地，花見正幸，岡憲吾，高橋昌代，et al. アラニン，フェニルアラニン，アルギニン混合物 A-mix の安全性評価（5）—ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験—。薬理と治療。2017, 45(4), p. 535-548
- 9 田川亮一，上田啓輔，三本木千秋，池上秀二，継続的なアルギニン，アラニン，フェニルアラニン混合物投与と運動負荷の併用が、糖尿病モデルラットの血糖関連指標に及ぼす影響。薬理と治療。2018, 46(2), p. 199-205
- 10 Sasai H, Ueda K, Tsujimoto T, Kobayashi H, Sanbongi C, Ikegami S, et al. Dose-ranging pilot randomized trial of amino acid mixture combined with physical activity promotion for reducing abdominal fat in overweight adults. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017, 10, p.297-309
- 11 Ueda K, Sasai H, Tsujimoto T, Sanbongi C, Ikegami S, Kobayashi H, et al. Randomized trial of amino acid mixture combined with physical activity promotion for abdominal fat reduction in overweight adults. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018, 11, p.23-33

- 12 上田啓輔, 三本木千秋, 池上秀二, 塩谷順彦, 亀岡瑤, 小鮎保雄, 肥満者を含む成人に対するアミノ酸混合物配合飲料の過剰摂取時の安全性—プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験—. 薬理と治療. 2017, 45(12), p. 1977-1987
- 13 Mosnik DM, Spring B, Rogers K and Baruah S. Tardive dyskinesia exacerbated after ingestion of phenylalanine by schizophrenic patients. Neuropsychopharmacology. 1997, 16(2), p. 136-146