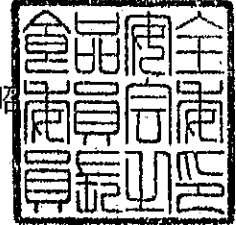




府食第160号
平成16年2月5日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果について

平成15年10月28日付け厚生労働省発食安第1028004号をもって貴省より当委員会に対し食品健康影響評価の意見を求められた食品のうち、下記の食品については、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しましたので通知します。
なお、個別の審議結果については、別添1～3のとおりです。

記

商品名	申請者
プレティオ	(株)ヤクルト本社
マインズ<毎飲酢>リンゴ酢ドリンク	(株)ミツカン
健康博士 ギャバ	大塚製薬(株)

(別添1)

「プレティオ」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（平成15年法律第48号）に基づき厚生労働大臣から「プレティオ」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

「プレティオ」（申請者：株式会社ヤクルト本社）は、関与成分としてγ-アミノ酪酸（GABA）を含む乳製品乳酸菌飲料形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。1日当たり摂取目安量は1本（100ml）であり、100mlに含まれる関与成分はγ-アミノ酪酸（GABA）が10mgとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

「プレティオ」に含まれる関与成分γ-アミノ酪酸（GABA）は、野菜や果物等に広く含まれており、GABAの食経験は十分あると考えられる。（引用文献①）

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

マウスに対する単回経口投与毒性試験において、「プレティオ」のプロトタイプ製品（関与成分量はプレティオと同じ10mg/100ml。以下同じ）を医薬品の急性毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた経口投与での最大投与量である20ml/kg投与しても、死亡例、投与に起因する一般状態の変化は認められず、「プレティオ」のプロトタイプ製品の無毒性量は20ml/kg/日以上であると推測された。（引用文献②）

ラットに対する1ヶ月間反復経口投与毒性試験において、GABAを50mg/kg/日投与しても毒性学的影響は認められず、GABAの無毒性量は50mg/kg/日以上であると推測された。（引用文献③）

ラットに対する1ヶ月間反復投与毒性試験及び3ヶ月間反復経口投与毒性試験において、「プレティオ」のプロトタイプ製品を20ml/kg/日投与しても死亡例、投与に起因する一般状態の変化は認められず、「プレティオ」のプロトタイプ製品の無毒性量は20ml/kg/日以上であると推測された。（引用文献④、⑤）

「プレティオ」のプロトタイプ製品について、細菌によるDNA修復試験（Rec assay）を行ったところ、結果は陰性であり、「プレティオ」のプロトタイプ製品の変異原性は認められなかった。（引用文献⑥）

・ヒト試験

血圧が正常な健常人8名に「プレティオ」を1日1本（100ml：申請品と同量）、8週間飲用させたところ、血圧及び心拍数、血液・尿検査値、腹部症状を含む体調に異常は認

められなかった。(引用文献⑦)

健常人 12 名に「プレティオ」を一度に通常摂取量の 3 倍量 (300ml、GABA として 30mg) 飲用させたところ、市販牛乳 (300ml) の飲用群と比較して排便回数、便性状に差は認められず、両群とも泥状便、水状便は観察されなかった。(引用文献⑦)

血圧が正常な健常人 16 名に「プレティオ」を 1 日 3 本 (300ml/日、GABA として 30mg : 申請品の 3 倍量)、2 週間飲用させても、市販牛乳 (300ml/日) の飲用群と比較して血圧、血液検査値等に差は認められなかった。(引用文献⑦)

また、健常人 12 名に「プレティオ」を 3 本 (300ml、GABA として 30mg : 申請品の 3 倍量)、単回飲用させた別の試験では、対照群とともに軟便等の腹部症状が認められたが、いずれも一過性であり安全性上の問題はないと考えられた。(引用文献⑧)

降圧薬を服用していない境界域高血圧者 35 名に「プレティオ」を 1 日 1 本 (100ml : 申請品と同量)、12 週間飲用させたところ、血圧値の変動は観察されたが、安全性上問題となるものではなく、また、心拍数、血液検査、問診等にも特に問題となる変化は認められなかった。(引用文献⑨)

さらに、1 群 40 名以上の正常高値血圧者と軽症高血圧者、あるいは 1 群 50 名以上の正常高値血圧者を対象とした、「プレティオ」とプラセボ飲料を用いた二重盲検試験において、「プレティオ」を 1 日 1 本 (100ml : 申請品と同量)、12 週間飲用させると、血圧値の変動は観察されたが、安全性上問題となるものではなく、また、心拍数、血液検査、尿検査、問診等でも「プレティオ」の飲用に起因する異常変動や有害事象は認められなかった。(引用文献⑩、⑪)

・その他

γ -アミノ酪酸については、医療用医薬品として「頭部外傷後遺症に伴う諸症状 (頭痛、頭重、易疲労性、のぼせ感、耳鳴り、記憶障害、睡眠障害および意欲低下)」を適応とし、「1 日 3g を 3 回に分服」の用法・用量で、1959 年より販売されているが、これまでに報告された主な副作用は食欲不振 (1%未満)、下痢 (1%未満) であり、その添付文書に「重大な副作用」及び「禁忌」の記載はない。(引用文献⑫)

γ -アミノ酪酸については、「医薬品の範囲に関する基準の改正について」(平成 13 年 3 月 27 日付け医薬発第 243 号) の別添 3 「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質 (原材料) リスト」にその例示として掲げられている。(引用文献⑬)

4. 安全性に係る審査結果

「プレティオ」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. 引用文献

- ① 各種食品中の γ -アミノ酪酸 (GABA) 含量の定量その 1 : 穀類、野菜類、果物類の分析結果
- ② GABA 乳製品のマウスにおける単回経口投与毒性試験
- ③ γ -アミノ酪酸 (GABA) のラットにおける 1 か月間反復経口投与毒性試験

- ④ GABA 乳製品のラットにおける 1 か月間反復経口投与毒性試験
- ⑤ GABA 乳製品のラットにおける 3 か月間反復経口投与毒性試験
- ⑥ GABA 乳製品の細菌を用いる DNA 修復試験 (Rec assay)
- ⑦ γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有はっ酵乳製品の健常成人に対する影響：木村雅行、長南治、高橋理恵、大橋あけみ、新井ゆみ、早川和仁、笠羽恵子、石原知代子、日本食品化学学会誌, 9 (1), 1-6 (2002)
- ⑧ GABA 含有はっ酵乳製品の過量飲用による正常血圧への影響
- ⑨ Blood-pressure-lowering effect of a novel fermented milk containing γ -aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives : Eur. J. Clin. Nut., 57, 490-495 (2003)
- ⑩ GABA 含有はっ酵乳製品の正常高値および軽症高血圧に対する長期摂取時の有効性と安全性：健康・栄養食品研究に掲載予定
- ⑪ GABA 含有はっ酵乳製品の正常高値血圧者に対する降圧効果
- ⑫ 脳代謝促進剤 ガンマロン錠 医薬品取扱説明書 (日本標準商品分類番号 872199)
- ⑬ 医薬品の範囲に関する基準の改正について (平成 13 年 3 月 27 日付け医薬発第 243 号)

(別添2)

「マインズ〈毎飲酢〉リンゴ酢ドリンク」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（平成15年法律第48号）に基づき厚生労働大臣から「マインズ〈毎飲酢〉リンゴ酢ドリンク」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

「マインズ〈毎飲酢〉リンゴ酢ドリンク」（申請者：株式会社ミツカン）は、関与成分として酢酸を含む清涼飲料水形態の食品であり、血圧の高めの方に適していることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は1本（100ml）であり、100mlに含まれる関与成分は酢酸0.75gとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

国内では、食酢は年間42万KL程度が生産、消費されており（うち約3割が家庭用）、これは平均すると国民一人あたり1日約10mlを消費している計算になる。（引用文献①）

また、お寿司や酢の物の一人前に含まれる食酢の量は11～15ml程度であり、多い場合には1日当たりの食酢摂取量は30～45ml程度に達するが、この程度の食酢の摂取（酢酸として1.5～2.3g/日程度）でもこれまで安全性上の問題とはなっていない。（引用文献②）

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

マウスに米酢又は4%酢酸水溶液を5～40ml/kg単回投与し、10日間観察したところ、米酢、4%酢酸水溶液ともLD₅₀は21.5ml/kgであり、死亡例には腺胃部及び小腸上部に重篤な充血、出血及びびらんないし潰瘍がみられたが、10ml/kg以下の容量では消化管の異常は肉眼的に認められなかった。（引用文献③）

ラットに酢酸濃度が0～1%の酢酸水溶液を単回投与、もしくは1ヶ月連続投与したところ、酸度が0.3～1%の低濃度の酢酸溶液は、塩酸＋エタノールの障害から、胃粘膜を保護的に作用することが示された。（引用文献④）

逆に、10～20%の酢酸溶液0.015～0.075mlを漿膜側より胃壁に注入することで穿通性の潰瘍が発生し、50～100%の酢酸を胃または十二指腸の漿膜側に10～60秒間適用することで明白な穿通性潰瘍が2～5日後に発生することが示されている。（引用文献⑤）

・ヒト試験

軽症および中等症の高血圧者（平均で、収縮期血圧が152mmHg、拡張期血圧が90mmHg）に対し、本申請飲料を1本/日、本申請飲料の2倍の酢酸を含む飲料（1本100ml当たり

酢酸を 1.5g 含む食酢飲料) を 1 本/日及びプラセボの 3 群並行間比較試験を 8 週間に渡って行ったところ、BMI (Body Mass Index : 体格指数)、心拍数の有意な変動はなく、血液検査値の異常変動もなく、自覚症状、診察所見において重篤な副次作用は認められなかった。(引用文献⑥)

健康者が、本申請飲料の 2 倍の酢酸を含有する飲料を 1 日 3 本、すなわち 6 倍の過剰量を 4 週間に渡って摂取すると、途中 (2 週間目) を含め、生化学分析で血清カリウム濃度の有意な高値を認めたが、摂取終了直後 (4 週間後) は飲用直前と比較して、血圧、体重に有意な変動はなく、血液検査、尿検査において健康上・医学上、問題となるような変動 (異常値への変動) は特に認められなかった。また、自覚症状、医師による診断でも、消化器症状を含め、異常は特に見出されず、被験者一人一人の検査値も解析したが、健康上特に問題なかった。(引用文献⑦)

4. 安全性に係る審査結果

「マイズ<毎飲酢>リンゴ酢ドリンク」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. 引用文献

- ① 食酢生産量の推移：柳田藤治監修、食酢の知識、国際出版研究所発行、25-28 (1999)
- ② 調理実習：柳田藤治監修、食酢の知識、国際出版研究所発行、65-68 (1999)
- ③ マウスにおける米酢の急性毒性と脂質代謝に及ぼす作用について：日本栄養・食料学会誌 36, 283-289 (1993)
- ④ 急性および慢性的な希酢酸投与のラット胃粘膜に及ぼす影響：Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 28, 473-480 (2000)
- ⑤ 抗潰瘍薬の評価における酢酸潰瘍の有用性：医薬ジャーナル、27, 123-129 (1991)
- ⑥ 食酢飲料の軽症および中等症高血圧者の血圧に及ぼす影響：健康・栄養食品研究
- ⑦ 血圧正常者を対象とする新バーモントドリンク過剰摂取試験について

(別添3)

「健康博士 ギャバ」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（平成15年法律第48号）に基づき厚生労働大臣から「健康博士 ギャバ」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

「健康博士 ギャバ」（申請者：大塚製薬株式会社）は、関与成分としてγ-アミノ酪酸(GABA)を含む錠剤形態の食品であり、血圧の高めの方に適していることが特長とされている。1日当たりの摂取目安量は4粒(1.04g)であり、1.04gに含まれる関与成分はγ-アミノ酪酸(GABA)80mgとなっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

γ-アミノ酪酸(GABA)は、生体内に広く分布する非蛋白構成アミノ酸で、キノコ類、果実類、茶、漬物、玄米など多くの食品に含まれており、GABAの食経験は十分あると考えられる。

・*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験

ネズミチフス菌(TA100、TA98、TA1535、TA1537)及び大腸菌(WP2*uvrA*)を用い、プレート法により、S9mix添加及び無添加条件下で、GABAの50~5000μg/プレートの範囲で処理した復帰突然変異試験を実施した結果、復帰変異の誘発は認められなかった。（引用文献①）

チャイニーズハムスター由来培養細胞(CHL/IU)を用い、GABAの258、515、1030μg/mlの用量を短時間(S9 mix添加及び無添加)及び連続処理(24時間)した*in vitro*染色体異常試験を実施した結果、染色体構造異常及び倍数性の誘発は認められなかった。（引用文献②）

ラット(雌雄)にGABA2000mg/kgを単回強制経口投与した結果、死亡例はみられず、一般状態、体重及び剖検所見に特記すべき変化は認められなかった。OECDガイドラインの算出手順に従い、ラットのLD₅₀値は2500mg/kg以上と推察された。（引用文献③）

ラット(雌雄)にGABA500、1000、2000mg/kg/dayを90日間反復強制経口投与した結果、死亡はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量に影響はみられなかった。2000mg/kg群の雌雄に投与後の一過性の流涎がみられ、病理組織学的検査でごく軽度の前胃粘膜刺激性変化が1000mg/kg以上の群の雌雄に観察されたが、これらはGABA高濃度溶液の直接的な刺激性に対する生体の適応性変化であり、明らかな障害性を示すものではないと考えられ、無毒性量は雌雄とも2000mg/kg/day以上と推察された。（引用文献④）

雄ラットを用い、GABAの500、1000、2000mg/kg/日を1日1回、2日間経口投与した *in vivo* 小核試験を実施した結果、骨髄赤血球に小核の誘発は認められなかった。(引用文献⑤)

・ヒト試験

血圧が高めの成人を対象として、80mg/日を8週間摂取した時の降圧作用に対する安全性をプラセボとの二重盲検比較試験で検討したところ、有害事象は認められなかった。(引用文献⑥)

血圧が高めの成人を対象として、本製品を1日1回4粒ずつ8週間継続摂取させたプラセボを対照とした二重盲検試験では、安全性解析対象49名(GABA群24名、プラセボ群25名)について、試験期間中に有害事象は見られなかった。また、試験食品摂取期間前後での血漿GABA濃度の変動は見られなかった。(引用文献⑦)

健康成人12名を対象に、一日当たりの摂取目安量である4粒(GABA:80mg)、その5倍量の20粒(GABA:400mg)、及び8倍量の32粒(GABA:640mg)を単回摂取させ、収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍数、血液学的検査値、血液生化学検査値、尿検査値、自覚症状および他覚所見を指標として評価した結果、本製品摂取に起因する副次的作用は見られなかった。また、いずれの摂取量でも、摂取後の血圧の経時的な変動を認めなかった。本製品摂取後の血漿のGABA濃度は、本製品20粒および32粒摂取で、摂取1時間後に0時間に比べて摂取量に依存して有意に上昇したが、摂取2時間後には有意差が消失しており、摂取したGABAが速やかに組織に移行または代謝を受け、高濃度で長時間血中にとどまることはないことが示された。(引用文献⑧)

健康成人12名を対象に、「一日当たりの摂取目安量」の5倍量である20粒(GABA:400mg)を2週間継続摂取させ、単回摂取試験の評価項目に体重及び尿検査を加えて過剰摂取時の安全性を評価したところ、摂取2週間後に血漿コルチゾール異常変動が1例にみられ、副次的作用と判定された。この副次的作用は軽度であり、無処置で1週間後には転帰しており、この変動は心理的ストレスに起因した可能性が高いと考えられた。その他の安全性評価項目について副次的作用は認められなかった。(引用文献⑧)

・その他

γ -アミノ酪酸については、医療用医薬品として「頭部外傷後遺症に伴う諸症状(頭痛、頭重、易疲労性、のぼせ感、耳鳴り、記憶障害、睡眠障害および意欲低下)」を適応とし、「1日3gを3回に分服」の用法・用量で、1959年より販売されているが、これまでに報告された主な副作用は食欲不振(1%未満)、下痢(1%未満)であり、その添付文書に「重大な副作用」及び「禁忌」の記載はない。(引用文献⑨)

γ -アミノ酪酸については、「医薬品の範囲に関する基準の改正について」(平成13年3月27日付け医薬発第243号)の別添3「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り食品と認められる成分本質(原材料)リスト」にその例示として掲げられている。(引用文献⑩)

4. 安全性に係る審査結果

「健康博士 ギャバ」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. 引用文献

- ① γ -aminobutyric acid (GABA) : Reverse mutation assay "AMES test" using *Salmonella typhimurium* and *Escherichia coli*
- ② γ -アミノ酪酸 (GABA) のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
- ③ γ -aminobutyric acid (GABA) : Acute oral toxicity in the rat-acute toxic class method
- ④ GABA のラットにおける亜慢性 (90 日間反復) 経口投与毒性試験
- ⑤ γ -アミノ酪酸 (GABA) のラット小核試験
- ⑥ γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有錠剤食品の血圧に及ぼす影響と安全性の評価 : 薬理と治療 30 (11) : 963-972 (2002)
- ⑦ γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有錠剤食品の有効性と安全性の検討 - 血圧が高めの成人を対象とした 1 日 4 錠 (GABA として 80mg)、8 週間継続摂取による二重盲検・プラセボ対照比較試験 -
- ⑧ 健常成人を対象とした γ -アミノ酪酸 (GABA) 含有錠剤食品の過剰摂取時の安全性についての検討
- ⑨ 脳代謝促進剤 ガンマロン錠 医薬品取扱説明書 (日本標準商品分類番号 872199)
- ⑩ 医薬品の範囲に関する基準の改正について (平成 13 年 3 月 27 日付け医薬発第 243 号)