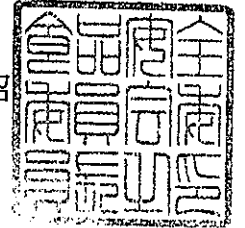




府食第471号
平成17年5月12日

厚生労働大臣
尾辻 秀久 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の通知について

平成15年10月28日付け厚生労働省発食安第1028004号及び平成16年12月20日付け厚生労働省発食安第1220001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、審議結果については、別添のとおりです。

記

商 品 名	申 請 者	審議結果
ラクチトールガムストロングミント	カネボウフーズ㈱	別添1
ラクチトールガムマイルドミント	カネボウフーズ㈱	別添1
アミールS 健康野菜100	カルピス㈱	別添2

(別添1)

「ラクチトールガムストロングミント」, 「ラクチトールガムマイルドミント」
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に基づき、厚生労働省より、「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」の安全性の審査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

「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」(申請者: カネボウフーズ株式会社)は、関与成分として、ラクチトールを含むガム形態の食品であり、歯を健康に保つことが特長とされている。1日の摂取目安量はラクチトールガムストロングミントでは3枚(1枚あたりラクチトールの含有量は1.67g)、ラクチトールガムマイルドミントでは3枚(1枚あたりラクチトールの含有量は1.46g)となっている。

2. 安全性に関連する検査の概略

・食経験

ラクチトールガムストロングミントは「眠気スッキリガム」として、平成12年より販売されている。ラクチトールガムマイルドミントは「歯みがきガム」として平成7年より販売されている。

ラクチトールは、日本では、1989年より菓子類を中心とした加工食品に使用されており、国内需要量は年約1,300tとのことである。(引用文献)

また、ラクチトールは、米国食品医薬品局(FDA)において、チューインガム、ハード及びソフトキャンディー等に低カロリー甘味料として使用される場合について、GRAS物質(一般に安全と認められる物質)とされている。(引用文献)

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

ラクチトールの経口での急性毒性は、ラットで $LD_{50} > 10.0g/kg$ であった。(引用文献)

ラクチトールについて、5種類の試験菌株 (*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) を用いて復帰突然変異試験を実施したところ、S9mix 存在化/非存在化に関わらず変異コロニー数の増加は認められなかったことから、陰性と判定された。(引用文献)

雄雌各30匹のイヌを用いて、ラクチトールを0、5、10、15%食餌濃度で26週間投与した結果、10%及び15%を投与した群で下痢の症状が認められた。また、ラクチトール投与により血中アルカリホスファターゼの低下が認められた他は、体重、食餌摂取量、血液学的指標、臓器機能などに対する影響はほとんど認められなかったとの報告

がある。(引用文献)

雄雌各 50 匹のマウスを用いて 0~10%の食餌濃度でラクチトールを 104 週間投与したところ、一般に良好な耐性を示し、平均体重や死亡率への影響は認められず、発がん等も認められなかった。また、盲腸の肥大が認められたことについては、生理的な適応反応と考察されている。(引用文献)

ラクチトールは、ラットの副腎髄質における好塩基球過形成病変並びに良性及び悪性の好クロム性細胞腫の発生を増加させると報告されているが、これらの発生の増加は、他のポリオールでも認められており、餌中 10%またはそれ以上といった、ポリオールの最高用量レベルの投与においてのみ観察されていることから、ラクチトールの餌中の高含有量に対するラットに特有の反応であると考えられている。また、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議においては、ラット試験における副腎髄質について、ヒトへの毒性的な意義は評価できないとして、「許容一日摂取量(ADI)特定せず」としている。(引用文献)

Wistar 系から派生した Cpb:WU ラット(メス 25 匹)を用いて 0~10%の食餌濃度でラクチトールを投与し、子宮内、出生後、妊娠前 15 週間、妊娠 0~21 日間観察したところ、一般的に良好な耐性を示し、体重増加や食餌摂取量等への影響は認められなかった。10%摂取群の胎仔において観察された腰部肋骨の増加と胸椎部分の不完全な骨化は、ラクチトール投与による母ラットの栄養状態の低下によるものと判定され、ラクチトールには生殖毒性あるいは催奇性形は認められなかったとする報告がある。(引用文献)

Wistar 系ラットに対して 0~10%の食餌濃度でラクチトール、20%の食餌濃度でラクトースを最長 130 週まで投与したところ、10%のラクチトール及び 20%のラクトースの投与群でライディヒ細胞腫の発生率の増加が観察されたとする報告がある。(引用文献)一方、SD 系ラットを用いた 52 週間反復投与試験(ラクチトール投与量として、0.4、2.0、10.0g/kg ;それぞれ 1%、5%、20%に相当)においては、ライディヒ細胞腫の発生は認められなかったとの報告がある。(引用文献)

これらの結果に関しては、ラットの系統によるライディヒ細胞腫の自然発症率の違いもあるが、申請者は、Wistar 系ラットにおけるライディヒ細胞腫の発生原因は、ライディヒ細胞がセルトリ細胞由来の LHRH(黄体形成ホルモン放出ホルモン)によって活性化され続けるという、ラットに特有な内分泌系の回路が存在すること(引用文献)が考えられるとしている。また、ラクチトールが腸内細菌の作用によりプロピオン酸等の短鎖脂肪酸に変換され、肝臓でコレステロール、ステロール類の合成を抑制することが、ライディヒ細胞腫の惹起に関わっていると推測されているが、まだ十分に解明されているとはいえない。他方、ヒトではプロピオン酸等と肝臓でのコレステロール等の合成抑制とは関連がないとする報告もあり、また、ヒトでのライディヒ細胞腫の自然発症率はきわめて低いと報告されている。(引用文献)

以上のことから、ラクチトール摂取により Wistar 系ラットで認められたライディヒ細胞腫については、ヒトには当てはまらないと判断された。

・ヒト試験

男性 5 名、女性 3 名を対象に「ラクチトールガムストロングミント」を 1 回 3 枚連続

(1枚あたり5分間咀嚼)で、1日3回(朝、昼、夕方)計9枚(ラクチトールとして15g)摂取させたところ、腹部のごろごろ感や張りなどの症状が数名に認められたが、一過性であり、翌朝には解消していた。なお、1名が翌朝、下痢を誘発したが、昼には回復した。(引用文献)

ラクチトールを単回経口摂取させ、下痢に対する最大無作用量を求める試験が報告されている。成人男女56人に投与した場合、最大無作用量は、男性0.075g/kg、女性0.15g/kgであったとする報告がある。(引用文献)また、健康な女子学生32人に投与した場合、最大無作用量は0.37g/kgであり、1日の総摂取量が同じでも2~3回に分散して摂取すると下痢発現は減少するとの学会報告もある。(引用文献)

FAO/WHO 合同食品添加物専門会会議(JECFA)の毒性モノグラフにおいて、次のヒト試験が報告されている。健康あるいは糖尿病の人に、24g/日のラクチトールを経口摂取したところ、耐性があり、血中グルコース濃度、血中インスリン濃度には影響はなく、糖尿病患者に下痢を誘発しなかった。また、門脈体循環性脳障害の患者4名に、ラクチトールを36-96g/日の投与量で、3-64週間投与したところ、緩いお腹の張りがみられただけで、下痢は誘発されず、ヘモグロビン、血清グルコース、NaあるいはK濃度にも影響がなかった。(引用文献)

カルシウム代謝への影響について検討するため、20~40g/日のラクチトールを1ヶ月間摂取した男女12名のクロスオーバー試験を実施したところ、ヒトのカルシウム代謝に影響を及ぼさなかった、また、軽度のお腹のごろごろ感と張りはあったが下痢は誘発されなかったとの報告がある。(引用文献)

また、「ラクチトールガムストロングミント」及び「ラクチトールガムマイルドミント」ともに、清涼感の強いミント香料が配合されており、子供の嗜好に合わないように商品設計されているとのことである。

・なお、本調査会では、本食品の有効性に係る試験等については評価していない。

4. 安全性に係る審査結果

「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」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(本食品の評価に当たって、引用した文献)

食品化学新聞.食品化学新聞社.1989.12.14,12.21

糖アルコールの市場動向.食品と開発.(2002)37:58

Food and Drug Administration. *Federal Register*.(1993)58:47746

Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. *Who Food Additives Series*.(1983)18.82-92

Til HP, Bosland MC, Hollanders VMH, Bar A. Subchronic Toxicity Study of Lactitol in Dog. *Journal of the American college of toxicology*.(1992)11:219-232

Til HP, Hollanders VMH, Woutersen RA, Bar A. Chronic toxicity and arcinogenicity study of lactitol in mice. *Journal of the American College of Toxicology*. (1992) 11:209-217

Evaluation of certain food additives and contaminants. : Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Technical Report Series 696 WHO Geneva*(1983)

Senti FR. Health aspects of sugar alcohols and lactose. *Report prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition. Food and Drug Administration*. (1986)

Koeter HBWM, Bar A. Embryotoxicity and Teratogenicity Studies with Lactitol in Rats. *Journal of the American college of toxicology*(1992)11:249-257

Significance of Leydig Cell Neoplasia in Rats Fed Lactitol or Lactose : *Journal of the American college of toxicology*, 11, 2, 1992

LACTITOL(NS-4)のラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験ならびに 9 週間回復試験 : *The Journal of Toxicological Vol.19, Supplement* , 377-404, 1994

Prentice DE, Meikle AW. A review of drug induced Leydig cell hyperplasia and neoplasia in the rat and some comparisons with man. *Human & Experimental Toxicology*. (1995) 14:562-572

歯磨きガム及び眠気スッキリガムの緩下作用に関して. *社内報告書*(2002)

還元乳糖 (ラクチトール) の最大無作用量の推定に関する研究報告書. *兵庫医科大学公衆衛生学教室*(1990)

奥恒行, 中村禎子, 岡崎光子. 難消化性糖アルコールであるラクチトール含有チョコレート摂取方法による最大無作用量への影響. *第46回日本栄養改善学会講演集*(1999):131

Egger B, Lull VB, Lauterburg BH. Effect of one month of lactitol treatment on calcium metabolism in man : *Eur J Clin Pharmacol*. (1989)37:205-207,