

食品安全委員会新開発食品 専門調査会第37回会合議事録

1. 日時 平成18年5月8日(月) 15:35～16:44

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

・ステイバランスR J

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、及川専門委員

菅野専門委員、北本専門委員、篠原専門委員、長尾専門委員

松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員、脇専門委員

(委員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、見上委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長

中山評価調整官、吉富課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

資料1 安全性試験等の概要について(継続審査品目)

・ステイバランスR J

参考資料 継続品目の指摘事項について

・ステイバランスR J

6. 議事内容

○上野川座長 定刻となりましたので、ただいまから、第37回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。今回は非公開ということになります。

第37回の調査会の議題であります。厚生労働省から意見を求められております、特定保健用食品の許可に係る食品健康影響評価につきまして、御審議いただくこととなっております。

品目といたしましては、継続品目であります、ステイバランスR Jであります。

では、まず最初に議事に入る前に、事務局から配付資料の御確認をいただきたいと思っております。

○中山評価調整官 それでは、着席して紹介させていただきます。

まず議事次第が1枚紙でございます、その次に座席表、これも1枚紙でございます。

続いて、資料1ということで「安全性試験等の概要について（継続審査品目）ステイバランスR J」ということで、これが6ページまでございます。

参考資料として「継続品目の指摘事項について ・ステイバランスR J」。これが前回の御審議で追加資料の提出依頼についてということで、1～5番まで御意見をいただいているところです。

そして、事前にお送りさせていただいておりますけれども、水色の紙のファイルとしまして、ステイバランスR Jのアピ株式会社からの回答書でございます。

資料については以上でございますが、何か落丁・乱丁等がございましたら、御指摘いただければと思います。

また、このファイルにつきましては、調査会終了後、回収させていただきますので、また次回配付させていただきたいと思っております。

○上野川座長 では、早速でありますけれども、継続品目である、ステイバランスR Jについて、審議を行いたいと思っております。これにつきましては、御記憶かと思っておりますけれども、前回の審査で安全性を評価するには資料が足りないということで、必要な書類につきまして、厚生労働省を通じ、申請者に追加資料の提出を指示したところであります。

今般、申請者から追加資料の提出がございましたので、まず初めに事務局から説明をいただきまして、その後、先生方からの御意見を賜りたいと思っております。

では、事務局、よろしく願いいたします。

○浦野係長 それでは、アピ株式会社の方から提出されました、ステイバランスR Jの食品健康影響評価に係る補足資料という水色の表紙に基づいて御説明させていただきます。

まず1ページ目をめくっていただきますと、質問1ということでございまして、当該食品について、薬事・食品衛生審議会新開発食品評価調査会における有効性の審議結果の概要を示すこと。

回答といたしまして、薬事・食品衛生審議会新開発食品評価調査会からの指摘事項及びその回答書を別紙に添付したということでございまして、次のページにその内容が書かれてございます。

内容といたしましては、まず1番は有効性、2番が作用機序、3番が調査会での主な指摘事項でございまして、有効性につきましては、R J ペプチド配合飲料について、血圧が高めの方に対する長期摂取の有効性及び安全性について評価をするため、正常値血圧及び軽症高血圧者を対象に二重盲検による12週間連続摂取試験を実施した結果、有効性が有意に収縮期血圧では摂取6週間後以降、摂取直前値と比較しても有意に低値を示したということでございます。

2番の作用機序にいたしましては、ローヤルゼリーのプロテアーゼ分解物からはアンジオテンシンI変換酵素、ACE阻害ペプチドが単離されており、これにつきまして、ACE阻害活性の低下が見られたということでございます。

調査会からの主な指摘事項といたしましては、まず3つほどございまして、1番につきましてはローヤルゼリー本体における血圧降下作用の有無について、文献等を説明するとともに、作用がある場合にあっては、その作用機序についても説明すること。

2番といたしましては、ローヤルゼリーに含まれているアセチルコリンについて、その含有量及びそれが血圧に及ぼす影響についても説明すること。

3番といたしましては、製品管理において、3種類のペプチドのACE阻害活性を考慮し、管理する方法について検討すること。

4番といたしましては、ビタミンB2 配合理由及び本商品の有用性に対する影響について明らかにすることという調査会からの指摘がございまして、そのような回答については別紙のところということでございます。

以上のことを踏まえまして、当該食品については厚生労働省の薬事・食品衛生審議会新開発食品評価調査会における主に有効性に係る審議は終了し、了承されたということでございます。

質問事項2といたしましては、当該食品を摂取した場合の空咳との関係について、以下の点を考慮して見解を示すことということでございまして、ブランチの質問として1～4というように、そこで4つほど質問をいたしまして、回答を求めています。

ちょっと回答が長いので、まず回答書の6ページを見ていただければ、結果が載っておりますけれども、そこを読まさせていただきますと、その3行目辺りぐらいから、当該食品の摂取によって空咳は認められず、傾向も確認されませんでしたということで、最終的な結論としてはそういう結論が来ております。

戻っていただきまして、では、なぜそのように考察をしたかということでございますけれども、回答の3ページ目のところでございますが、まずヒト臨床試験において実施した3件によって、そのACE阻害剤による副作用の有害事象の発現は、空咳などについてはその意識を持って問診が実施されたということでございます。

その臨床試験でございます、2-16、2-17、2-18の合計の全240名の被験者のうち、風邪症状を呈したと報告した被験者は18名でございます。

そのうち、ローヤルゼリーペプチド、試験食の摂取155名中からは5名の空咳の報告があったということでございます。このうちの4名については症状は一時的であり、風邪薬の服用で回復している例もあることから、医師の診察により感冒と判断されております。

もう一人については摂取2週間後の問診の際に、摂取1週間経過後から、風邪、咳症状が継続しているとの報告がありました。医師の診察により、風邪症状、咳が確認されましたが、その後、摂取4週間後の問診時には風邪症状は特に薬の服用もせず、数日で回復したと報告されております。このため、医師により、試験食との直接的な因果関係は低いと判断されております。

また、実施した試験におきます喫煙者数と非喫煙者数の関係においては、R J ペプチド摂取群において、喫煙者数は32名、非喫煙者数は123名でございます。プラセボ群におきましては喫煙者数は25名、非喫煙者数は60名でございます。

試験食摂取群のうち、試験食群の非喫煙者のうち、有害症状として咳症状を認めた方は上記の表のとおり、123名中5名でありました。いずれも前述のとおり、試験食摂取群によるACE阻害剤の副作用の空咳ではなく、感冒によるものと考えられました。

以上のことから、非喫煙者の空咳出現は123名中0名であり、R J ペプチド摂取による空咳症状が認められる可能性は低いと考察されております。

続きまして、次にR J ペプチドの作用機序について、説明されております。高血圧ラットを用いた試験におきまして、各臓器内のACE活性阻害を測定した結果、腹部大動脈及び肺でのACE活性及び血漿中アルドステロン等の有意な低下が認められました。また、3種類の指標ペプチドも検出されました。この2件からR J ペプチドは消化管吸収後、血中に移行し特定臓器においてACE活性を阻害することによる血圧降下作用が主体である

と考察しております。

続きまして、未知成分の存在とその降圧効果につきましては、次のとおり回答されておりますが、R J ペプチドの製法といたしましては、プロテアーゼ分解によるものでございまして、特殊な製法を用いていないので、代謝時に生じ得ない成分が多量に含まれる可能性は低いと考えております。

ローヤルゼリーそのものの降圧効果については、過去にヒト臨床試験に報告がありますがけれども、これはあくまでも試験管内の *in vitro* の試験においてでございまして、直ちにヒトの血圧低下に結び付けることはできないとしております。

ローヤルゼリーはアセチルコリンを含有することが知られており、その血管拡張作用が影響した可能性が指摘されておりますけれども、当該食品のアセチルコリン含有量を測定したところ、下の表 3 のとおり、含量としては極めて微量であり、速やかに加水分解されるため、消化管吸収はほとんどされないことが判明しております。

以上のことから、アセチルコリンの影響は極めて低いものと考察しております。

ヒト臨床試験及び作用機序から総合的に判断しますと、医薬品であり ACE 阻害剤副作用用途と空咳との関連においては、降圧効果がマイルドであることから、副作用発現の可能性は低いことが予想されております。

文献においては ACE 阻害薬は非喫煙者の女性に空咳発症率は高いとされておりますけれども、当該食品の摂取によって空咳は認められず、傾向も確認されませんでした。

医薬品の場合でも、医薬品ほどの ACE 阻害活性が高いものであっても、継続摂取によりようやく認められる副作用であることを考えると、当該食品による空咳発生の可能性は低いと考えられました。よって医薬品の例と同レベルで比較し、当該食品による空咳の発生頻度について、結論づけるのは困難であるとしています。

既存の ACE 阻害活性をメカニズムとする他社の特保品におきまして、副作用は認められていないように思われます。

以上のことから、当該食品の作用機序は ACE 阻害活性であると考えますけれども、当該食品と空咳との因果関係を完全に否定するのは難しいと考え、摂取上の注意として表示をいたしましたということでございます。

質問の 3 番といたしましては、ローヤルゼリーをプロテアーゼ処理した場合、当該業者が ACE 変換酵素阻害活性を有しているとみなしているジペプチド以外の成分によって、降圧効果が表れる可能性について考察することということでございます。

この回答といたしましては、まずローヤルゼリーの中には、水分、タンパク質、糖質、

脂質、その他といたしまして、ミネラルやアミノ酸で構成されています。このうちの糖質に関しましては、血圧降下に影響を及ぼす可能性は低いと考えております。タンパク質に関しましては、今まで御説明したとおり、プロテアーゼ処理したローヤルゼリーにつきましては、ACE阻害活性があるけれども、処理していない未処理のローヤルゼリーのACE阻害活性は低いとしております。このことから、ローヤルゼリー中のタンパク質を分解して生成されましたペプチド類がACE阻害活性の主な活性成分であると考えております。

次に、脂質に関しましては、数種類の脂質が含まれておりますけれども、このうち代表的なものとしてしましては、デセン酸とデカン酸が脂質の80%を占めている。デセン酸及び2-octenoic acidについては、ACE阻害活性が報告されておりますけれども、この実験結果はあくまでも試験管内の成績なので、直ちにヒトの血圧低下に結び付けることはできないとしております。

また、原料にローヤルゼリー中のデセン酸含有量約1.8%であり、プロテアーゼによる作用を受けないため、プロテアーゼ処理したローヤルゼリー基の濃度の物質が含まれております。

デセン酸のACE阻害活性は、1.38 mg/mLであり、活性寄与率は1%以下とわずかであるとしております。その他の成分といたしましては、アセチルコリンによる血管拡張作用が挙げられておりますけれども、アセチルコリンが血圧に及ぼす影響はないものとしております。

以上の観点から、プロテアーゼ処理、ローヤルゼリーの降圧効果としては、ローヤルゼリー成分中のタンパク質由来ジペプチドに代表されるペプチド類のACE阻害活性が主な作用と結論づけております。

次に9ページの質問4といたしまして、プロテアーゼ処理したローヤルゼリーを含む食品の食経験に関する科学的情報及び考察を示すことということでございます。

当該食品の原料でございますローヤルゼリーにつきましては、これまでも多くの食経験があるということでございます。当該食品の原料として、R Jペプチドにつきましては、ローヤルゼリー中のタンパク質をプロテアーゼNという酵素に分解したものでございまして、これにつきましては、今までこれと同種類の原料が幾つか開発されています。

開発の歴史といたしましては、15年ほど前からタンパク質分解酵素を用いて処理する製法の開発が進められており、実績といたしましては、R Jローヤルゼリーを酸性プロテアーゼ等で処理した原料は4年間の販売実績があり、またR Jペプチドと同一のプロテアーゼ等で処理した原料は1年間の販売実績があるということでございます。いずれも使用目

的といたしましては、糖衣錠等の加工に用いられているということでございます。

続きまして、2枚ほどめくっていただきまして、次のアレルギーの件ですけれども、当該食品を摂取することによるアレルギーを引き起こす可能性について、考察することということでございます。

ローヤルゼリーにつきましては、長い食経験の中で一部のヒトにアレルギーを起こすことが報告されています。特に海外においては、オーストラリアやニュージーランド等でアナフィラキシーショックの症例が報告されております。ぜんそくやアトピーなどのアレルギー性疾患がある場合、ローヤルゼリーにアレルギーを引き起こしている報告が多くあるということでございます。しかし、国内ではローヤルゼリーによる重篤なアレルギー報告はございません。

ローヤルゼリー中のアレルゲンといたしましては、分子量 55 KDa 付近と 47 KDa 付近のタンパク質であると報告されております。当該食品におきましては、ローヤルゼリーペプチドを原料として、それをタンパク質分解処理酵素で処理したもので、ゼリー中のタンパク質が分解され低分子化しています。ローヤルゼリー及びローヤルゼリーペプチドの分子量分布については、SDS-PAGEにおいて、アレルゲンとされる高分子量タンパクが分解されていることが確認されています。

また、動物実験においても、ラットを用いたIgE抗体応答の検討を行い、ローヤルゼリーペプチドの陰性を確認しております。また、更にRJの臨床試験において、過剰摂取試験を含む3試験いずれにおいてもアレルギー症状は観察されております。

以上のことを踏まえまして、RJのアレルゲンタンパクは酵素処理によって分解され、当該食品において、アレルギーを引き起こす可能性は低いと考察されております。

以上が申請者からの報告でございます。

○上野川座長 ありがとうございます。では、回答書の内容について、この回答でいかどうかということに対しまして、御審議いただきたいと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

1つずつやっていきましょうか。それとも、まとめてということだと思いますけれども、特に松井先生、何か前回の記憶によれば。

○松井専門委員 有害事症で被験者の1割が風邪症状ということがあったものですから、本当にそれが風邪症状だったのか、それとも咳だけの症状で風邪と記載されていたのかの確認だけだったんです。回答を見ますと風邪でいいと思います。

○上野川座長 あと、及川先生もたしか何かコメントをされたような記憶がございますけ

れども。

○及川専門委員 今回の咳症状は臨床的に、例えば、薬品でACE阻害剤を投与した場合にも、意識して空咳がありませんかと言いませんと、なかなか浮かび上がってこないことがあります。ですから、特にこういった食品でしたら、副作用のチェックとしては、意識的に調査したデータでないと、なかなかその副作用がないという結論に至るのは難しいのではないかと考えております。

○上野川座長 では、回答でよろしいということですか。

○及川専門委員 これは意識して調査されたものかどうか、ちょっと私はわかりませんでしたので、その咳が風邪症状があるかどうか、後で見直したのか、あるいはプロスペクティブに咳があるかないかということをしつかり聞いて調査された結果なのかと。

単に風邪だったのですか、あるいは咳はありませんか、ではなくて、ACE活性阻害作用のあるものは空咳が出ることがあるので、あなたはそういう症状はありませんかという聞き方をしませんが、患者さんが訴えない場合もあるわけです。言われてみれば確かに朝ちょっと咳が出るとか、そういうことがありますので、本当にそのつもりで調べないとなかなか副作用としては出てこない可能性があるのではないかとということです。

まして活性阻害が弱いということであれば、なおさらそういったことを意識的に調べないと出てこないような気がします。

○上野川座長 そうすると、松井先生の今の御意見と絡み合わせていかがでしょうか。やはりその点を指摘すべき。

○及川専門委員 ただ、添付には注意書きを書くというような回答書があったようなので、それはそれでいいのかなという気がするのですが。

○上野川座長 どうぞ。

○浦野係長 今回の御質問なんですが、3ページ目の回答のところ、当該食品の摂取と空咳との関係につきましては、から始まるACE阻害剤による副作用の有害事象の発現は、当該食品の摂取においても想定されたことから、空咳などについてはその意識を持って問診が実施されましたというように報告されております。

○上野川座長 よろしいでしょうか。

○及川専門委員 はい。

○上野川座長 この件につきまして、ほかに何か。

この関与すると考えられている成分以外にも成分はないのかというようなことにつきましては、この回答ですと、ないというようなお話ですね。

○及川専門委員 アルドステロンが低下したような記載はあったように思ったんですけれども、アルドステロンはレニン・アルギオテンシン系以外にも生成される活性があるというようなことが、最近たしか報告されていたと思うんですが、そのような可能性はないのかということなんです。阻害活性はあるとして、アルドステロンが低下するというところが、ACE阻害活性だけではなくて、ほかの活性から来るところを抑制しはしないのかということなんです。私もその辺は詳しいことはよくわからないんですけれども、たしか別の活性があるような報告も最近あると記憶しておりましたので、そちらへの影響はどうかということが1つです。

作用機序なんですけれども、ここでディスカッションしていいのかどうか、ちょっとわからないんですけれども、もう厚生労働省の審議は済んでおられるということだと思います。

○上野川座長 安全性の視点からということだと思うんですけれども。

○及川専門委員 松井先生はどうですか。

○上野川座長 この点については、今の及川先生の御意見ですと、一応、有効性の分子機構については、厚生労働省の方のあれを通っているの、分子機構について、安全性と関わるという意味では、これ以上詳しいことは必要ないと理解してよろしいですか。

○及川専門委員 念のために、この厚生労働省の会議のときに日大の先生が多分出ておられて、審議されているのではないかと思いますので、井藤先生が委員長の方で審議されているわけですね。

○上野川座長 新開発食品の方のやつですか。

○及川専門委員 久代先生です。おかしいと思いますので、そのアルドステロンの値についてだけディスカッションされているのかということと、安全性の面からその点はどうかということだけ確認していただければいいのではないかと思います。

○上野川座長 わかりました。では、それは事務局の方で確認するということですね。

それから、質問の5のアレルギーを起こす可能性について考察することということにしまして、いかがでしょうか。

○脇専門委員 私が前にアレルギーについての意見を出しましたけれども、この回答で結構かと思います。○上野川座長 わかりました。それ以外に御意見はございませんでしょうか。

○浦野係長 事務局から1点、この回答でよろしいかどうかなんです、確かに今のアレルギーのところなんですけれども、当該食品においてはSDSとIgE抗体応答の検討を

行って、ローヤルゼリーペプチドの陰性を確認していたり、また分子量タンパクが分解されていたことを確認していますという報告は来ているんですが、ただ、その試験の報告が今回添付されていないので、業者が確認をしていればいいのか、それとも試験の結果をいただくのかという、そこを御判断いただければと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。この回答書の中のどこの部分ですか。

○浦野係長 回答書の中の質問5がございますね。ページでいうと11ページ目。

○上野川座長 分子量55 KDaの付近云々のところですか。

○浦野係長 11ページ目の3つ目の段落目で、当該食品においてはローヤルゼリーペプチドを原料としています。このタンパク分解酵素で処理したと始まる場所ですけれども、3行目辺りのおしりの方にSDS-PAGEにてアレルゲンとされる高分子量タンパク質が分解されていることを確認しています。また、動物試験においても、ラットを用いたIgE抗体応答。

○上野川座長 そうすると、このIgE抗体応答の検討を行い、陰性を確認しているデータが出ていないということですね。

どういたしましょうか。そうしますとこのデータの提出を求めて、もしもそれが事実であることを確認した場合には、それでよろしいという、こちらの事務局と座長との確認でよろしいでしょうか。

○中山評価調整官 事務局からでございますが、このデータがないと審議ができないのか、それともこのデータは補完するものに位置づけて、実際の評価書の検討に入れるのかどうか。もし評価書の検討に入れましたら、その後とりまとめで、例えば、パブリックコメントをやっている間に御意見が出てきて、このアレルギーを引き起こすかどうかというデータが出てきて、それを併せてこの場で検討していただくということもできるかと思うんですけれども。

○上野川座長 そうすると、次回に回すということですか。

○中山評価調整官 回せられるのか、それともこのデータがないと、ここでもう審議が進まない話なのか、そこを御検討いただければと思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。私は従来こういう関係の仕事をやってきたので、私なりにコメントさせていただきますと、一応これはアレルゲンとしてローヤルゼリーの中のは55 KDaと47 KDaがタンパク質がアレルゲンであると報告されているという、この論文は多分間違いないわけです。

そうしますと、確かにそれがこの酵素処理によって分解されて破壊されると、少なくとも

もローヤルゼリー中のアレルゲンというのは活性が失われるだろうということは、下にも書いてありますけれども、考えられると思うんです。

むしろ、そういうプロテアーゼによって分解することによって、安全な低アレルゲン乳とか低アレルゲン食など、いろいろなものがつくられているということも事実で、一応もともとはあったけれども、それで分解することによってアレルゲン性が認められなくなったというのは、臨床的には確認されていると思いますので、その点については理屈は合っていると思います。

ただし、I g E抗体応答というのは、多分それと比較して実際にI g E抗体が分解して上がってくるかどうか。それについてのデータと、実際に臨床実験、多分これは動物に食べさせたり、あるいは注射して、やはり応答、アナフィラキシーとかそういうのを見たのかなとも思うんですけれども、そういう試験を行って観察されないということになれば、それは確かにアレルゲン性に関しては、これを解釈すると問題なかろうという結果になるかと思います。

しかしながら、そのデータ自体をやはり出されていた方が、最終的食品安全委員会としては確実だろうというのもあれで、そのデータが実際に消えてなくなって、しかもそれがI g E抗体応答がなくなったという詳細なデータがあれば、よりベターであるというふうには理解します。

それで検討を行い、確認したと言っていますので、基本的には多分そうなんだろうと理解しますけれども、サイエンティフィックには、データを見ないことには最終的に判断できないので、そのデータが正しければ、それを基にして判断するということになるかと思えますし、それがなかった場合には、これはのっけからこの問題に対する回答には全くないだろうかと、私は理解します。

いかがでしょうか。そうすると基本的にはそのデータを見た上で判断するというものでしょうと思うんですけれども、実際にそのデータがきちんと提出されて、なっていれば、それだけで判断して、例えば、ほかの関連の先生方の同意を得た上で、アレルゲン性についても問題ないと判断しても差し支えないのではないかと思います。

○中山評価調整官 そうでありましたら、今、業者の方に食品安全委員会の事務局の方から、このデータの提出を依頼する途中でございますので、それが出てきましたら、また座長と相談させていただいて、関係の委員と御相談させていただいて、取扱いについて検討させていただくということよろしいでしょうか。

○上野川座長 先生方、いかがでしょうか。脇先生、いかがですか。

○國枝評価課長 確認するというので、この評価書そのものについては進めておいていただくということによろしいですか。

○上野川座長 そういうことです。

○脇専門委員 このアレルギーに関する評価をする上で、一番大事なデータになると思いますので、データそのものは委員会で確認する必要があると思います。事務的には進めながら、ということによろしいかと思います。

○上野川座長 わかりました。どうぞ。

○篠原専門委員 上から3行目の文章が気になるんですけども、ぜんそくやアトピー性アレルギー疾患のある人は、ローヤルゼリーでものすごくアナフィラキシーショックを起こす可能性があると書いてありますね。国内ではないと書いてあるんですけども、この下のデータというのが、普通の人を対象にしてやったデータですね。アレルギー性が観察されませんでしたというのは、普通の健康人を対象にしてやられたデータだと思うんですが、もし、ぜんそくやアトピー性の人が高血圧で、これを飲んだとしたときに、何も起こらないのでしょうかということが気になるんです。

○上野川座長 そうですね。ローヤルゼリーのアレルギーの発症率というのがどれぐらいかというのは、私も存じ上げないんですけども、要するに出現の割合等に関しても、ここにはそのデータが出ていない。

ちょっと確認できるかわからないと思うんですけども、それが要するに国によって違うのかどうかという点もやはり問題があるかもしれません。国内ではアレルギー報告はありませんというようなことで、これは臨床的にそういう報告がアレルギー学会誌とかそういうところでないとすると、それを背景にして言っているのかもしれませんが、ということかなと思っているんです。

これは特保ですけども、一般食品の食物アレルギーについては、一般食品にも要するに潜在的というか、自分で確認していないアレルギー、あるいは食品成分の中にそれがあることがわかっていないというようなケースの場合には、御存じのように成分の表示が求められていると。5品目はこれを足して表示が義務づけられていて、あと20品目は勧告されているという状況で、その中にローヤルゼリーは少なくとも入っていないということなんです。よろしいでしょうか。

ほかにいかがでしょうか。そうしますと、これはデータの方を私も見せていただいて、何人かの御専門の先生に確認いただいた上でということ、とりあえず、この項目が確認された場合には、安全性は一応確保されるだろうという形で御了承いただいてよろしいで

しょうか。

そうしますと、続きまして、報告書の精査を行いたいと思います。事務局の方から、審議結果報告書についての御説明をいただきたいと思います。

○浦野係長 それでは、お手元に資料1といたしまして御用意させていただきました、ステイバランスR Jの報告書です。

3枚ほどめくっていただきまして「『ステイバランスR J』に係る食品健康影響評価に関する審議結果」。

4行目から読まさせていただきます。

「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、『ステイバランスR J』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17年12月27日、関係書類を受理）。

2. 評価対象食品の概要。

『ステイバランスR J』（申請者：アピ株式会社）は、関与成分としてローヤルゼリーペプチドを含む清涼飲料水形態の食品であり、血圧が高めの人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2本（100ml/本）であり、含まれる関与成分はローヤルゼリーペプチドであり、指標成分としてイソロイシルチロシン（I Y）、バリルチロシン（V Y）及びイソロイシルバリルチロシン（I V Y）となっており、3成分の合計量、0.84 mg/本（I Yに換算）である。

本食品に用いられるローヤルゼリーペプチドは、ローヤルゼリーをタンパク質分解酵素（プロテアーゼ）で処理して得られるペプチド類の総称であり、本食品1日摂取目安量中には2,400 mg（1,200 mg/本）含有される。このローヤルゼリーペプチドのうち、アンジオテンシンI変換酵素阻害活性（以下「ACE阻害活性」という。）を有するペプチドとして6成分が単離されているが、特に活性が高いI Y、V Y及びI V Yを関与成分の指標としている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

ローヤルゼリーは、ミツバチ（*Apis mellifera*）の働き蜂の下咽頭腺から分泌される、水分約65%、たん白質10~15%、糖質10%前後、脂質5%前後、その他ビタミン類やミネラル類、アセチルコリン等を含む乳白色のクリーム状物質である。（引用文献①2-1）

古来より食品として幅広く利用されており、日本におけるローヤルゼリーの総輸入量は、平成 15 年度では約 636 トン／年であった。

なお、ローヤルゼリーをプロテアーゼで処理する製法は、15 年ほど前から開発が進められており（引用文献：回答書 06, 4, 24 ⑬）、本食品と同一のプロテアーゼで処理した原料は 1 年前より販売され、約 9 トンが糖衣錠等に加工、販売されている。

・ in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験

ローヤルゼリーペプチドについて、哺乳類の培養細胞（CHL 細胞）を用いて染色体異常誘発性の有無を試験した結果、ローヤルゼリーペプチド 1.25、2.5 及び 5 mg/ml の濃度では代謝活性の有無に関わらず、数的異常細胞がなく、また構造的異常細胞の出現率が 5 % 未満であったことから、染色体異常誘発性を有していないと判定された。（引用文献② 2-14）

ローヤルゼリーペプチドについて、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、T A1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、復帰突然変異試験を実施した。その結果、代謝活性の有無に関わらず、ローヤルゼリーペプチド 312.5 ～ 5,000 μ g/plate の濃度において、復帰変異コロニー数の増加は見られなかったことから、変異原性を有していないことが確認された。（引用文献③ 2-15）

雌雄各 10 匹のラットに対し、ローヤルゼリーペプチド 0、0.4 g/kg 体重を単回経口投与し、投与後 14 日間観察したところ、一般状態の異常、死亡例は観察されず、また剖検においても異常所見は見られなかった。（引用文献④ 2-12）

雌雄各 40 匹のラットに対し、ローヤルゼリーペプチド 0、0.3、0.6、1.2 g/kg 体重を 90 日間連続経口投与したところ、一般状態、体重の推移及び剖検において異常は見られなかった。摂餌量は、雄 1.2 g/kg 群で投与後期に有意な低値がみられた。尿検査では、雌雄の全試験群で、Na、Cl の濃度及び 1 日の総排泄量に有意な高値がみられ、雄 1.2 g/kg 群では K の有意な低値、雌 1.2 g/kg 群では尿量の高値がみられた。血液学的検査では、雄 0.6 g/kg 群で血小板数、雄 1.2 g/kg 群で網状赤血球比率の有意な高値がみられた。血液生化学的検査では、雌 0.6 g/kg 群で α_2 -グロブリンの有意な低値及びトリグリセライドの有意な高値がみられ、雌 1.2 g/kg 群で総ビリルビン及びクレアチニンの有意な低値がみられた。器官重量の測定では、雄 0.3 及び 0.6 g/kg 群で肺の絶対重量の有意な高値がみられ、雌 0.3 g/kg 群で腎臓の相対重量の有意な高値、雌 1.2 g/kg 群で腎臓の絶対及び相対重量の有意な高値がみられた。病理組織学的検査では、対照群にもみられている所見、散発的な所見のみが観察され、特段の異常所見は見られなかった。（引用

文献⑤2-13)

雄ラットに対し、ローヤルゼリーペプチド0、5 mg/kg を1日2回投与する28日間反復経口投与試験を実施し、収縮期血圧（以下『SBP』）及び心拍数に与える影響を調べた。その結果、対照群及び投与群のSBP及び心拍数について群内及び群間の差はみられなかった。（引用文献⑥1-5）

雄の高血圧自然発症ラット（SHR）に対し、ローヤルゼリーペプチド0、5 mg/kg を1日2回投与する28日間反復経口投与試験を実施し、SBP及び心拍数に与える影響を調べた。その結果、初期値と比較して、SBPに低下傾向がみられたが、心拍数は投与の前後で群内及び群間の差はみられなかった。また、投与期間を通じて一般状態に異常はみられず、全ての投与群の体重について、群内及び群間の差はみられなかった。（引用文献⑥1-5）

・ヒト試験

正常血圧（血圧値：収縮期血圧130 mmHg未満、拡張期血圧85 mmHg未満）の成人男女68名（男性32名、女性36名）を対象に、本食品2本/日（22名、一日2回に分けて摂取）、6本/日（24名、一日3回に分けて摂取）、又はプラセボ（22名）を用いた二重盲検法による8週間連続摂取試験を実施したところ、いずれの群においても摂取期間を通じて、収縮期血圧及び拡張期血圧、脈拍数、体重、BMIに有意な変動はみられず、血液検査及び尿検査においても、試験食摂取に起因する異常所見は見られなかった。試験期間中、本食品6本/日摂取群の女性1名において発疹が見られたが、自然軽快したことなどから試験食品との因果関係はないものと判断された。（引用文献⑦2-18）

正常高値血圧及び軽症高血圧（血圧値：収縮期血圧130 - 159 mmHg、拡張期血圧85 - 99 mmHg）の成人男女65名（男性21名、女性44名）を対象に、本食品2本/日（22名、一日2回に分けて摂取）、6本/日（22名、一日3回に分けて摂取）、又はプラセボ（21名）を用いた二重盲検法による4週間連続摂取試験を実施（6本/日摂取群は一日3回に分けて摂取）したところ、全ての摂取群において、血圧の有意な低値がみられた。脈拍数、体重、BMI、血液検査、尿検査において問題となる異常な変動はみられなかった。また、試験食摂取と因果関係があると考えられる有害事象は見られなかった。（引用文献⑧2-16）

正常高値血圧及び軽症高血圧（血圧値：収縮期血圧130 - 159 mmHg、拡張期血圧85 - 99 mmHg）の成人男女85名（男性37名、女性48名）を対象に、本食品2本/日（一日2回に分けて摂取）、又はプラセボを用いた二重盲検法による12週間連続摂取試験を実施したところ、摂取群で血圧に有意な低値がみられたが、脈拍数、体重、BMI、血液検査、

尿検査において問題となる異常な変動はみられなかった。また、試験食摂取と因果関係があると考えられる有害事象は見られなかった。（引用文献⑨2-17）

4. その他

○ ACE阻害活性と空咳の関係について

本食品は、ACE阻害活性を有するペプチドとしてIY、VY及びIVYを関与成分の指標としていることから、本食品の摂取後に空咳を誘発する可能性が考えられる。

本食品を用いたヒト臨床試験3報（引用文献：⑦⑧⑨）における試験対象者総数240名（試験食摂取群155名、プラセボ群85名）の内、18名（試験食摂取群11名、プラセボ群7名）が風邪症状を呈した。その内、試験食摂取群の5名（男性1名、女性4名）において咳症状が確認され、4名は問診により痰、発熱、鼻の症状、頭痛等が確認され、症状は一時的であったことから、医師の診察により感冒と判断された。他の1名については、主な症状として咳のみが報告され、医師の診察により風邪症状が確認されたが、薬の服用等をせずに数日で回復したと報告されたこと、及び試験食摂取期間中に回復したことから、医師により試験食との直接的な因果関係は低いと判断された。

なお、試験食摂取群において咳症状が確認された5名は、全員非喫煙者であった。

以上のことから、申請者としては、本食品を摂取した試験において空咳症状はみられなかったとしており、また、本食品に用いるローヤルゼリーペプチドのACE阻害活性は、ローヤルゼリーをプロテアーゼで処理することにより付与される作用であると考えられること、及び本食品のもつACE阻害活性は、医薬品と比較すると弱く副作用発現の可能性が低いと予想されるが、本食品の摂取と空咳との因果関係を完全に否定することは難しいとして、『体質によりまれにせきが出る場合がありますので、医師にご相談ください』との注意喚起表示を行うとしている。

○ アレルギーを引き起こす可能性について

本食品の原料であるローヤルゼリーは、一部の人にアレルギーを引き起こすことが報告されており、特に、オーストラリアやニュージーランドでは、アナフィラキシーショックの症状が、報告されている（引用文献：⑩⑪）。また、喘息やアトピーなどのアレルギー性疾患がある場合に、アレルギーを引き起こしていることが、多く報告されている（引用文献回答書06, 4, 24⑫）。ローヤルゼリー中のアレルゲンとしては、分子量55 KDa及び47 KDaのタンパク質であると報告（引用文献⑩）されているが、本食品に含まれるローヤルゼリーペプチドでは、当該タンパク質が分解されていることをSDS-PAGE法で確認しており、また、ラットを用いた動物試験において、ローヤルゼリーペプチドに対す

る I g E 抗体応答反応の検討を行った結果、陰性であることを確認している。

また、本食品を用いたヒト臨床試験の結果、アレルギー症状は報告されていない（引用文献⑦⑧⑨）。

以上のことから申請者では、本食品を摂取することにより、アレルギーを引き起こす可能性は低いものと考えている。

なお、食品安全委員会 新開発食品専門調査会では、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。

5. 安全性に係る審議結果について

『ステイバランス R J』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。

なお、アレルギー症状については、その発症の可能性を否定できないことから、注意喚起が望まれる」。

「6. 引用文献」は省略します。

○上野川座長 どうもありがとうございました。いかがでしょうか。報告書の内容、構成、文言等について、御審議いただきたいと思います。特に咳の問題とアレルギーの問題について。咳の問題は注意喚起ということによろしいですか。アレルギーの問題につきましては、先ほどのデータの確認ということがあろうかと思えます。

それから、本食品を摂取してアレルギーを起こす可能性は低いと。確かにアレルギーの場合はローヤルゼリーの中に含まれているアレルゲンに対して、非常に感受性の高い人の場合に起こるわけであって、この臨床試験の結果、使われている人がローヤルゼリーのアレルギーでない場合には、アレルギーを起こすことがないのは当然のことだと思います。

しかしながら、ローヤルゼリーの日本におけるアレルギーの患者の数というのは、よくわかりません。しかしながら、外国においては結構高い頻度で起きているということもあるかと思えます。

したがって、先ほどの安全性のアレルゲンについて、アレルゲンがなくなっていれば、かなり安全性は確認されたということを確認したわけですけれども、注意喚起については、例えば、そこに一番最後のところで「アレルギー症状については、その発症の可能性を否定できないことから、注意喚起が望まれる」というような表現について、これを加えるかどうかについて、ちょっと御議論いただきたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

厳密にいうと、ローヤルゼリーに対してアレルギーである人の場合には、その発症の可

能性は否定できないというのが厳密な表現かと思えますけれども、あまり専門的になり過ぎるといかがかと思うんです。注意喚起のこのアレルギー症状についての文言は、これによろしいですか。あまり細かく規定してもあれだということ。

特に御意見はないでしょうか。なければ、先ほどのデータの確認の上で、このような形の評価書にするということで御異議ないでしょうか。

○山本専門委員 今のことではなくて、有効性の方のことなので、今のアレルギーの話が終わってからでいいです。

○上野川座長 今おっしゃっていただいて、勿論結構です。

○山本専門委員 有効性のことで、アレルギーの話ではないんですけれども、きっと我々の責任ではないと思うんですが「3. 安全性に係る試験等の概略」の「ヒト試験」のところですけども、4ページの上の正常高値血圧及び軽症高血圧のところ、85行目「全ての摂取群において、血圧の有意な低値がみられた」と書いてあるんですけども、これを飲んだ群が3つあって、あとプラセボ群があって、すべての群というとプラセボ群も入るような気がしますし、正確にいうと摂取前値に対して血圧の有意な低値が見られたのはあるんですが、例えば、この6本以外のものに関しては、プラセボ群に対しては、その有意な低値は見られていないみたいなんです。

なので、これだと何に対して有意な低値が見られたかわからないので、もうちょっと記述を正確に、摂取前値に対して有意な低値が見られたとかいうふうには書かないと。

○上野川座長 プラセボに対してもですね。

○山本専門委員 そうです。プラセボに対しては、実はあまりないみたいで、有効性を我々は評価しないから、別にそれはいいんですけども、7,200 というのに関しては4週間目に出ているみたいなんですけれども、そのほかの2,400とか1,200に関しては出ていないみたいなので、すべての群でもないみたいなので、ここは事実に合った表記にした方がいいと思います。

○上野川座長 わかりました。

○山本専門委員 一応コメントしておく、摂取前値に比べて下がっても、実はあまり意味がなくて、高い人を連れてくると、ほうっておいても下がることはよく知られていることなので、プラセボに比べ下がっていないと本当は意味がないんですが、多分、値的には下がっているので、サンプルサイズがもうちょっとあれば下がるんでしょうが、有意かどうかということにすれば、厳密に書くと、必ずしもすべての用量において効果が表れているとは言えないという結果だと思います。そこは書く必要はないわけですが、記述を正確

に。

もう一つの正常高値及び軽症高血圧の引用文献2-17の88行目からのところも同じで「摂取群で血圧に有意な低値がみられたが」というところも、何に対してかということと同じように、こちらはプラセボに対しても8週目では出ているみたいなので、同じように正確な記述にした方がいいと思いました。以上です。

○上野川座長 どういたしましょうか。そうしますと、この書類は一応、食品安全委員会です。この審議結果の中の文章につきましては、食品安全委員会が責任を持つわけですね。

○中山評価調整官 これにつきましては、前回十分な議論ができませんでしたので、今回この場で御議論を出していただくということですので、今、山本先生の方から御指摘いただいたものを踏まえて、事務局の方で修正させていただきますので、また山本先生と座長で確認していただきたい。

○上野川座長 よろしいでしょうか。やはりおっしゃるとおりだと思いますので。

○山本専門委員 はい。

○上野川座長 ほかに何かございますか。どうぞ。

○北本専門委員 文言で、同じ4ページが一番下ですけれども、下から2行目のところから読むと「また、喘息やアトピーなどのアレルギー性疾患がある場合に」の次ですけれども「アレルギーを引き起こしていることが、多く報告されている」というその意味について、この文献を確認していただくのがいいと思います。この場合、ほとんどがアレルギーを起こしているようにもとれるので、日本語の文言を正確にするのがいいと思います。

○上野川座長 それから、同様のところで「喘息やアトピーなどのアレルギー性疾患」と書いてありますけれども、アトピーというのは奇妙なという意味なので、これはむしろぜんそくやアトピー性皮膚炎ぐらいに確認していただきたいと思うんですけれども、その点ぐらいですかね。

ほかに何か、いかがでしょうか。どうぞ。

○山崎専門委員 軽微なことなのですが、2ページ目の26行目のミツバチの学名なのですが、これは実際、ミツバチはこの1つの種だけではないということが今わかっていますので、簡単にはミツバチの学名を削除していただいた方がいいと思います。

○上野川座長 この学名だけにした方がいいのではないかとということですか。

○山崎専門委員 属は同じなのですが、複数の種が実際に使われているというのがわかっております。

○上野川座長 そうすると、*Apis mellifera*というだけだとハチだとわからないかもしれません。この次に働き蜂と書いてあるから大丈夫ですか。そういう意味ではないですか。

○山崎専門委員 これだと和名でミツバチと言われているものは、*Apis mellifera*だけを指すということになるんですが、実際に和名でミツバチとして使われているものの中には、*mellifera*種以外のものもあるということです。

○上野川座長 そうすると、どういうふうに変えたらよろしいですか。

○山崎専門委員 ですから、学名を削除してしまえばいいと思います。

○上野川座長 学名を削除するんですね。わかりました。どうも失礼しました。

よろしいでしょうか。ほかに何か御意見をいただけないでしょうか。

では、そういうことで御意見をいただいた部分で確認すべき部分は、事務局と私と御意見をいただいた先生と関係の先生で確認いただいたならば、その上で食品安全委員会の方に報告するという形で意見募集に入るということでよろしいでしょうか。どうぞ。

○中山評価調整官 確認なんですが、今回いただいた御意見の中で、特にアレルギーに関しては、内容について、また専門の先生方に見ていただいて、また座長とも御相談して、そのままパブリックコメントにかけて構わないかどうかの判断を、その専門の先生方や座長と御相談させていただいて、それで差し支えなければ、パブリックコメントにかけるという。

○上野川座長 その点は確認したいと思います。いかがでしょうか。それでよろしいですか。

○中山評価調整官 アルドステロンについては。

○及川専門委員 動物実験のこの報告書を見ましたら、カリウムの動きはアルドステロンと全く逆の動きをしていましたので、問題ないかと思いました。

○中山評価調整官 一応、情報は収集させていただきます。

○上野川座長 では、そういう形で、議題1につきましては、これで終了させていただこうと思いますが、よろしいでしょうか。

では、議題2のその他については、何か事務局の方でございますでしょうか。

○吉富課長補佐 特にございませぬ。

○上野川座長 では、全般的な話題で結構ですけれども、委員の方から何かございませぬか。よろしいでしょうか。

では、これで本日の新開発食品専門調査会のすべての議事を終了いたします。次期開催日はまだ調整した上でということ。

○中山評価調整官　また日程調整をさせていただいた上で。

○上野川座長　お願いしたいと思います。

では、本日はどうもありがとうございました。