

新開発食品専門調査会における審議状況について

1. 審議状況

平成17年12月27日、厚生労働大臣から、特定保健用食品の許可申請に係る食品健康影響評価依頼があった食品のうち、「ステイバランスRJ」については、平成18年5月8日に開催された新開発食品専門調査会（第37回、座長：上野川修一）において、食品健康影響評価に関する審議結果（案）が取りまとめられた。

また、本審議結果（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. 「ステイバランスRJ」の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集について

「ステイバランスRJ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、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18年5月18日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成18年6月16日(金)までの間

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

ステイバランス RJ

2006年5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	1
○ 食品安全委員会委員名簿	1
○ 食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿	1
○ 「ステイバランス RJ」に係る食品健康影響評価に関する審議結果	2
1. はじめに	2
2. 評価対象食品の概要	2
3. 安全性に係る試験等の概略	2
・ 食経験	2
・ <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	2
・ ヒト試験	3
4. その他	4
＜ACE 阻害活性と空咳の関係について＞	4
＜アレルギーを引き起こす可能性について＞	4
5. 安全性に係る審査結果	5
6. 引用文献（本食品の評価に当たって、引用した文献）	5

＜審議の経緯＞

平成 17 年 12 月 27 日	厚生労働大臣から特定用保健食品の安全性の審査に係る 食品健康影響評価書類の受理
平成 18 年 1 月 12 日	第 126 回食品安全委員会（事項説明）
平成 18 年 1 月 16 日	第 31 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 5 月 8 日	第 37 回新開発食品専門調査会で審査
平成 18 年 5 月 18 日～	第 143 回食品安全委員会（報告）国民からの意見・情報の 募集
平成 18 年 6 月 16 日	

＜食品安全委員会委員＞

委員長	寺田雅昭
委員長代理	寺尾允男
	小泉直子
	坂本元子
	中村靖彦
	本間清一
	見上 彪

＜食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員＞

座 長	上野川修一	
座長代理	池上幸江	
磯 博康		長尾美奈子
井上和秀		松井輝明
及川眞一		山崎 壮
菅野 純		山添 康
北本勝ひこ		山本精一郎
篠原和毅		脇 昌子

「ステイバランス RJ」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、「ステイバランス RJ」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 RJ」(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(IY)、バリルチロシン(VY)及びイソロイシルバリルチロシン(IVY)となっており、3 成分の合計量は、0.84 mg/本(IY 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、本食品一日摂取目安量中には 2,400 mg(1,200mg/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 IY、VY 及び IVY 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、ミツバチの働き蜂の下咽頭腺から分泌される、水分約 65%、タンパク質 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：②)、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 5mg/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③)

ローヤルゼリーペプチドについて、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 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 312.5~5,000µg/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④)

雌雄各 10 匹のラットに対し、ローヤルゼリーペプチド 0、4g/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⑤)

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、1.2g/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 1.2g/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 1.2g/kg 群では K の有意な低値、雌 1.2g/kg 群では尿量の高値がみられた。血液学的検査では、雄 0.6g/kg 群で血小板数、雄 1.2g/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 0.6g/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 1.2g/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 0.6g/kg 群で肺の絶対重量の有意な高値がみられ、雌 0.3g/kg 群で腎臓の相対重量の有意な高値、雌 1.2g/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⑥)

雄ラットに対し、ローヤルゼリーペプチド 0、5mg/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⑦)

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、5mg/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⑦)

・ヒト試験

正常血圧(血圧値：収縮期血圧 130mmHg 未満、拡張期血圧 85mmHg 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⑧)

正常高値血圧及び軽症高血圧(血圧値：収縮期血圧 130-159mmHg、拡張期血圧 85-

99mmHg)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、本食品2本の摂取群においては、摂取前値に対し、本食品6本の摂取群においては、プラセボ摂取群及び摂取前値に対し、血圧の有意な低下がみられた。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⑨)

正常高値血圧及び軽症高血圧(血圧値:収縮期血圧130-159mmHg、拡張期血圧85-99mmHg)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、本食品の摂取群において、プラセボ摂取群及び摂取前値に対し、血圧に有意な低下がみられたが、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⑩)

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:⑧⑨⑩)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こと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：⑪⑫)。また、アトピー型喘息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すことがあると、報告されている(引用文献：⑬)。ローヤルゼリー中のアレルゲンとしては、分子量 55KDa 及び 47KDa のタンパク質であると報告(引用文献⑪)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が SDS-PAGE 法で確認(引用文献：⑭)されており、また、ラットを用いたローヤルゼリーペプチドに対する IgE 抗体応答反応試験では、抗体価は極めて低く、感作反応は陰性であった。(引用文献：⑮)

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：⑧⑨⑩)。

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. 安全性に係る審査結果について

「ステイバランス RJ」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(本食品の評価に当たって、引用した文献)

- ① 竹中哲夫、ローヤルゼリーの一般化学成分について、ミツバチ科学(1982)3:69-74.
- ② 特許 3068656 号
- ③ ローヤルゼリー分解物の哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験、(株)日本バイオリサーチセンター羽島研究所(社内報告書)(2003).
- ④ ローヤルゼリー分解物の最近を用いる復帰突然変異試験、(株)日本バイオリサーチセンター羽島研究所(社内報告書)(2003).
- ⑤ ローヤルゼリー分解物のラットを用いる単回経口投与毒性試験、(株)日本バイオリサーチセンター羽島研究所(社内報告書)(2003).
- ⑥ ローヤルゼリー分解物のラットを用いる 90 日間経口投与による反復投与毒性試験、(株)日本バイオリサーチセンター羽島研究所(社内報告書)(2003).
- ⑦ 徳永勝彦、鈴木和道、吉田千絵、丸山広恵、二村芳弘、荒木陽子、三島敏、高血圧自然発症ラットに対する蛋白質分解酵素処理ローヤルゼリーの血圧調節作用、日本食品科学工学会誌(2003)50:457-462.
- ⑧ 梶本修身、丸山広恵、吉田千絵、荒木陽子、三島敏、坂本朱子、梶本佳孝、「ローヤルゼリー分解物配合飲料」の正常血圧者に対する連続摂取時および過剰量摂取時の安全性、新薬と臨床(2005)54:602-619.

- ⑨ 梶本修身、丸山広恵、徳永勝彦、吉田千絵、鈴木和道、荒木陽子、三島敏、坂本朱子、梶本佳孝、平田洋、ローヤルゼリー分解物の正常高値および軽症高血圧者に対する降圧作用の検討、*健康・栄養食品研究*(2004)7:53-71.
- ⑩ 梶本修身、丸山広恵、吉田千絵、荒木陽子、三島敏、坂本朱子、梶本佳孝、ローヤルゼリー分解物配合飲料の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する有効性と安全性、*Health Sciences*(2005)21:229-245.
- ⑪ Leung R,Thien CK,Baldo B,Czarny D. Royal jelly-induced asthma and anaphylaxis: Clinical characteristics and immunologic correlations.*J,Allergy Clin Immunol.*(1995)96:1004-1007.
- ⑫ Thien FCK,Leung R,Baldo BA,Weiner JA,Plomley R,Czarny D.Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly.*Clinical and Experimental Allergy*(1996)26:216-222
- ⑬ Harwood M,Harding S,Beasley R,Flankish PD.Asthma following royal jelly.*New Zealand Medical Journal*(1996)23:325
- ⑭ ローヤルゼリーペプチドの分子量分布について、アピ㈱長良川リサーチセンター(社内報告書) (2005)
- ⑮ ローヤルゼリーペプチドのラット IgE 抗体応答の検討、アピ㈱長良川リサーチセンター(社内報告書) (2004)