

「リプレS」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成22年12月16日～平成23年1月14日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 5通

4. 御意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
1	過去に特保の許可を受けているワカメペプチドの評価では、「わかめペプチドの原料であるわかめは、縄文時代より日本人が食してきた海藻であり、十分な食経験があるといえる。」との見解がある。また、「サケの食経験は認めつつもサケ肉とパパインを組み合わせた食がない」（新開発食品専門調査会第70回会合議事録）ということで、食経験がないと判断されている。ワカメペプチドとサーモンペプチドは、原材料の食経験や製法に大きな相違はなく、単に酵素処理しただけのものである。また、サーモンペプチドの活性成分である Ile-Trp はワカメペプチドにも認められる成分であり、従来を踏襲すれば、サーモンペプチドの食経験は十分にあり安全性は高いと判断すべきである。	「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」（平成16年7月21日新開発食品専門調査会）において、食経験は、原料、製造・加工法等を变えることなく、同じ製品（関与成分）が食生活の一環として長期にわたって食された実績があると社会一般的に認められる場合としており、これまでヒトによる十分な食経験がない場合、又は乏しいと判断される場合には、 <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験により、安全性について十分評価する必要があります。よって、当該食品の関与成分については、ご指摘のように一部食経験はあるものの、十分な食経験があるとは認められなかったことから、 <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験を用いて安全性を評価しております。
2	食品安全委員会新開発食品専門調査会第70回会合議事録ではサケの食経験については認めつつも、サケ肉とパパイんという組み合わせがないということで、食経験がないと判断されている。しかし、パパイんの由来であるパパイアとサケと一緒に調理することは一般的であり、書籍やインターネット等でも確認することができる。また、魚醤油の製造過程においてサケ肉にパパイんを加えて風味を増す等、多くの食品において併用され、実用されている。さらに、サケを使った伝統的な「なれ寿司」である「いずし」は、乳酸菌や酵母等に含まれるプロテアーゼが魚肉に作用して独特な風味を与えるこ	なお、わかめペプチドについては、原料のわかめには十分な食経験があるといえますが、わかめペプチドはこれまでにヒトによる十分な食経験があると認められ

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
	<p>とが知られている。このように、サケ肉にプロテアーゼが作用した食品の食経験は豊富であると考えられる。</p>	<p>なかったため、本食品と同様に <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験も用いて安全性評価を行っております。</p>
3	<p>下痢の発症率は安全性に問題なしと判断されているが、咳の発症率は安全性に懸念があるというのには疑問を覚える。また摂取の中止により軽快しており、リスクとしての重要度は低いかと考える。</p> <p>また、この主成分であるサーモンペプチドの ACE 阻害活性は低く、この咳は ACE 阻害によるものとは考えにくいのではないかと。質問方法などによるプラセボ副作用の可能性はあるのではないかと。</p>	<p>食品安全委員会では、科学的知見に基づき、客観的かつ中立公正に食品の安全性評価を行っており、効果との兼ね合いや市場へ影響を考慮して評価を行うことはありません。また、申請のあった食品毎に個別に評価を行うものであり、過去の許可食品との比較により評価を行うものでもありません。</p>
4	<p>今回見られた空咳は試験食の摂取を継続してでる軽度なものであり、整腸トクホの下痢と比べてもクオリティオブライフの低下は軽微である。</p> <p>過去の類似血圧トクホが認められた時の臨床試験は質が低かったのに比して、この試験では因果関係が否定できない有害事象をきちんと評価している。もし、今回の臨床試験でこれまでに報告されていなかった副作用が認められたことから安全でない、トクホとならないということになれば、今後トクホの試験で二度と正しい副作用評価はなされなくなる。</p> <p>本来 ACE 阻害作用で血圧が下がっているのであれば、作用機序から考えて空咳は生じるはずである。もし本当にこれまでの ACE 阻害ペプチドが関与成分のトクホで空咳が出ていないのであれば、メカニズムや臨床試験結果を全て見直したほうが良いと思う。</p> <p>以上の点に関して勘案していただき、また効果の面との兼ね合いから適切な評価を望む。</p>	<p>ヒト試験における有害事象については、下痢や感冒症状であっても必要に応じ、その症状、原因、試験食との因果関係等について詳細な報告を求め、専門調査会において審議して判断しています。</p> <p>本食品の場合、試験食摂取群で因果関係が否定できない空咳が合計7例認められました。さらに4名については感冒症状等の可能性も示されていますが、試験終了後数日で軽快しており、本食品摂取との関係が疑われています。</p> <p>申請者に対しては、空咳の原因について説明を求めましたが、本食品摂取との因果関係を否定する根拠は示されませんでした。因果関係が否定できない空咳の発生は無視することができず、本食品の安全性を確認できなかったとしたものです。</p>
5	<p>今回の判断について、単に申請者が本食品の摂取と空咳との因果関係を完全に否定できないと正直に記載されていたか、完全に否定することは難しいにも拘らず因果関係は低いと記載したかの違いで、</p>	<p>また、評価書（案）に記載した</p>

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
	<p>判断が左右されている印象を受ける。専門家であれば、完全否定が非常に困難であることは常識的に理解でき、今回の申請者の記載は科学的に適切である。少ない情報の中で公平に評価することは困難と察するが、評価書（案）にも記述があるように、咳症状が見られた被験者を個別に評価すると、感冒症状や感染症が疑われる科学的根拠も示されており、何れも因果関係が否定できると考えられる。</p> <p>さらに、サーモンペプチドの用量確認試験において、空咳とサーモンペプチドの摂取量に用量相関性は認められていない。また、サーモンペプチド摂取群とプラセボ群で空咳発症の有無を統計処理した場合においても、両群で有意な差は認められない。これらのことから、本試験において被験食の摂取と空咳の因果関係は否定できると考えるのが妥当である。</p> <p>一方、サーモンペプチドの長期摂取試験においても、空咳が認められた3例は試験期間中に症状が消失しており、一般的に考えて因果関係はないとするのが妥当である。残る1例について、上記試験と同様にサーモンペプチド摂取群とプラセボ群で空咳発症の有無を統計処理した場合、両群で有意な差は認められない。これらのことから、本試験においても被験食の摂取と空咳の因果関係は否定できると考えるのが妥当である。</p> <p>過去の食品安全委員会において、サーモンペプチドと同様にACE阻害活性を作用機序とし、ローヤルゼリーペプチドを関与成分としたステイバランスRJの評価で、試験食摂取群155名中5名に咳症状が見られていたが、「当試験食の摂取と空咳との直接的な因果関係は低いと考えられるが、完全に否定することは難しい」としながらも、注意喚起の表示で特定保健用食品として許可されている。</p> <p>一方、本評価書（案）に記載のヒト試験から見られたサーモンペプチド配合飲料を摂取した被験者の空咳の発症例は全被験者160例中7例であり、その発症率は4.4%である。この発症率は、既許可品のステイバランスRJの発症率と比較して、統計的に</p>	<p>とおりに、本食品の関与成分の摂取に起因して空咳が発症していたと断定しているわけではありません。ご指摘のように、アレルギー等の可能性を否定しているものではありません。</p> <p>提出されるデータについては、「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」（平成16年7月21日新開発食品専門調査会）及び「特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について」（平成17年2月1日付け食安新第0201002号：現在は消費者庁所管）に示されているように、信頼性が十分確保されたものでなくてはなりません。安全性評価のために、有害事象等は適正に報告されるべきものです。また、安全性に関するヒト試験の実施における試験デザインには十分注意を払い、科学的に評価できる資料を提出する必要があります。</p> <p>信頼性に疑義が生じる事例があれば、食品安全委員会として厳正に対応します。また、いただいた御意見については、担当である消費者庁に御連絡します。</p> <p>既に評価が終了した（特定保健用食品）「ステイバランスRJ」では、ヒト試験において試験食摂取群の5名に咳症状が確認され、4名は問診により痰、発熱、鼻の症状、頭痛等が確認され、症状が一時的であったことから、医師の診</p>

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
	<p>有意な差は認められない。さらに、本評価審（案）記載以外にもサーモンペプチドを用いたヒト試験が実施されている。当論文によれば、正常高値および軽症高血圧症の被験者を対象に、サーモンペプチド1 g配合飲料とプラセボ飲料を12週間摂取させて血圧の推移を評価しているが、空咳は確認されていない。この試験を考慮すると、空咳の発症率は216例中7例となり、既許可品のステイバランスRJの発症率と同じである。</p> <p>単にサケ肉をパパイア由来のプロテアーゼで分解させただけの食品であり、それを摂取することが食品として問題視することは、他のプロテアーゼ処理食品についても問題の可能性あることを意味していると捉えられる。</p> <p>以上のことから、今回申請されたリプレSは過去の許可食品と比べて何ら相違は無いと考えられ、本食品だけが安全でないとの判断は理解できない。リプレSについても既許可品と同様に、注意喚起表示によりリスク回避は可能と考えられる。今一度、再評価されることを願う。</p>	<p>断により感冒と診断されました。他の1名については、主な症状として咳のみが報告され、医師の診断により風邪症状が確認されましたが、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ております。一方、「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」の注意喚起表示は、本試験の成績に基づくものではなく、理論的にはACE阻害活性による副作用の可能性を完全に否定することは難しいため、注意喚起表示を行うとされているものです。</p> <p>これまでに安全性評価を行った特定保健用食品において、市販後の有害事象の発生など安全性に係る新たな知見が報告された場合には、改めて安全性評価を行うこととしています。</p>
6	<p>専門調査会の中で議論されていた通り、食品の示すACE阻害活性は医薬品と比べて非常に弱く、ACE阻害により空咳が生じる可能性は極めて低いと考えられる。それゆえに、本食品で見られた咳症状が、食品の摂取と因果関係があるとは一般的に考えにくいと言える。</p> <p>申請者はヒト投与試験報告書の担当医意見として、因果関係が必ずしも否定できないと書かれている資料を使っているが、何れのケースにおいても感冒症状や感染症など示唆されるデータが提示されており、因果関係は否定できると考えられる。否定できない理由として、摂取終了後に軽快したためとあるが、評価書案Ⅱ3（3）のヒト試験では、4週間と短いために摂取期間中で感冒症状や感染症が治癒しなかったとも解釈できる。また、評価書案Ⅱ3（1）のヒト試験では、3例は摂取期間中に軽快しており、発症期間が4日間のみという症例もある。</p>	

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
	<p>1例についても感染症が疑われるデータが示されており、一般的には因果関係は低いとするのが適当ではないかと考える。</p> <p>仮に因果関係が否定できないとしても、咳症状を示す原因として食物アレルギーがある。サケは食物アレルギーを示すことが知られており、特定原材料等として表示が推奨される食品リストに提示されている。サケの主要アレルゲンは他の魚類アレルゲンと同様にパルブアルブミンであり、各種魚類間で抗原交差性があることが知られている。つまり、サケ以外の魚類でアレルギー症状を示す方は、サケを摂取した特にアレルギー症状を起こす可能性が高いことを示している。</p> <p>厚生労働省の食物アレルギー調査研究班が行った調査によると、魚類の食物アレルギーは成人においてエビ・カニに次いで多い食品であり、臨床症状としてアトピー性皮膚炎のような皮膚症状や、気管支喘息のように咳症状を伴う呼吸器症状、粘膜症状などとして現れることが報告されている。このように、リプレSを摂取して咳症状を示した被験者は、本人が魚類アレルギーであることを知らずに摂取したために認められたとも考えられる。</p> <p>とはいえ、何れの症例も軽症であり、摂取の中止により軽快しており、特段に問題視することではないと思われる。空咳の重篤な症状として呼吸困難の可能性もあるが、これは下痢症状から脱水症状を想定するのと同程度に、過剰なリスク評価を行っていると考えられる。</p> <p>これらのことから、本食品についてもACE阻害活性を作用機序とする既許可品と同様に摂取上の注意喚起の表示によりリスクの回避は可能であり、今回の評価は過剰にリスク評価していると考えられる。</p> <p>現在日本人のおよそ4人に1人、50歳代では5割弱、60歳代では6割が高血圧症に罹患している。今後高齢者人口の増加に伴い、その割合は比例するものと考えられ、高血圧症予備群を対象とする特定保健用食品の果たす役割は大きいと考える。そのため</p>	

No	御意見・情報の概要	新開発食品専門調査会の回答
	<p>には市場が活性化し、消費者に選択の権利が与えられることが重要であり、医療費の抑制に貢献する為にも、本食品の安全性について再度ご検討をお願いします。</p>	
7	<p>当該物質が体内に取り込まれた際の代謝がどのようなになっているのか。</p> <p>過去にトリプトファンは、人で筋肉の病気を引き起こす重篤な副作用が提起された。もちろん高血圧に効果はあるが、予期せぬ副作用の誘発のために、大問題になった経緯があるので、当該物質の取り扱いには、委員会としては、十分な配慮を必要とするのではないかと。</p> <p>従って、特定保健用食品登録のための最低限の毒性試験項目がどのようなになっているのか、大変気になるところで、十分な注意を払う必要を感じたと思います。</p>	<p>特定保健用食品の審査申請資料は、申請者が「特定保健用食品の審査申請における添付資料作成上の留意事項について」（平成17年2月1日付け食安新発第0201002号：現在は消費者庁所管）に基づき作成することとされていますが、その中で <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験、ヒト試験により安全性の確認を行うこととされています。</p> <p>当該食品については、評価書に記載したとおり、細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA損傷試験、哺乳類培養細胞を用いた突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、ヒト試験として連続摂取試験及び連続過剰摂取試験を用いて、評価を行いました。</p> <p>評価した結果、本食品については、ヒト試験の結果から、提出された資料の範囲において安全であるとは確認できなかったものです。</p>