

・豆鼓エキス つぶタイプ

(2) 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料の要約

本申請食品は、関与する成分として豆鼓エキス（トリスを関与成分）を含有し、食品としての安全性は高い。以下ではその根拠となる、in vitro試験、動物試験、およびヒト臨床試験の検討結果についてまとめた。

(in vitro試験)

豆鼓エキスの変異原性について、労働省告示第77号（昭和63年9月1日）に準じ、Ames試験を行った。その結果、E. coli WP2 uvrA株およびS. typhimurium TA株4菌株について代謝活性化を含む復帰突然変異試験を、313~5,000 μ g/平板の用量で行ったところ、いずれの場合においても復帰変異コロニー数の増加は認められず、豆鼓エキスの突然変異誘起性は陰性と判断された〔資料No. 2-1〕。

豆鼓エキスが、 α -グルコシダーゼ阻害活性以外の薬理効果やアレルギー性を示すか確認するため、Panlabs社によるファーマスクリーンを行った。その結果、中枢神経系、循環器系、代謝機能、アレルギー・炎症および消化機能に影響を与えないことがわかった。また、抗生物質としての活性も認められなかった。以上の結果、豆鼓エキスは α -グルコシダーゼ阻害活性以外の作用はなく、アレルギーという面についても安全な食品であることがわかった〔資料No. 2-2〕。

(動物試験)

豆鼓エキスをOECD化学物質毒性試験指針(1987)に準拠してマウスにおける急性毒性試験（限度試験）を行った。その結果、豆鼓エキスを5,000 mg/kgで単回経口投与しても、試験動物に異常あるいは死亡例は認められなかったことから、豆鼓エキスのLD₅₀値は雌雄ともに5,000 mg/kg以上であることがわかった〔資料No. 2-3〕。

動物に対する長期投与による安全性については、8週令のKKA^yマウスに、標準飼料及び豆鼓エキスを0.4%含有する飼料（655 mg/kg/day：摂取目安量の40倍量以上）で60日間飼育した結果、平均体重、体長、血液生化学検査（脂質代謝、糖代謝、無機質代謝、肝機能、腎機能）に異常は認められなかった〔資料No. 2-4〕。以上の結果から、豆鼓エキスを動物に対して長期間大量投与しても安全であることがわかった。

(ヒト試験)

以下のヒト試験では、ヘルシンキ宣言にのっとり、本試験の目的、予想されうる副作用等について説明した後、本人の承諾を得て試験を行った。

まず、健常者での単回投与試験を行った。健常者4名に対し、豆鼓エキスを単回で10 g（摂取目安量の30倍量以上）を投与し、その前後での血液生化学試験、自覚症状、他覚症状について観察した。その結果、いずれの項目についても変化はなく安全な食品であることがわかった。さらに、 α -グルコシダーゼ阻害薬投与により、頻発する腹部膨満感、下痢、等を訴えた者はなかった〔資料No. 2-5〕。

次に、長期投与による安全性について検討するため、健常者9名に対し豆鼓エキス錠剤型加工食品の「食前粒（注：本申請食品「豆鼓エキス つぶタイプ」と同一形態の一般食品の名称です）」を毎食事前に7粒（豆鼓エキスとして1 g、摂取目安量の3倍量以上）を12週間連続で投与した。その結果、投与前後で身長、体重、各種血液検査、検尿、自覚症状、他覚症状に異常は認められず、安全であることがわかった。また、投与により腹部の異常を訴えた者はなかった〔資料No. 2-6〕。

糖尿病患者による臨床試験においては、18名に豆鼓エキス錠剤型加工食品の「食前粒（注：本申請食品「豆鼓エキス つぶタイプ」と同一形態の一般食品の名称です）」を毎食事前に0.3 g（摂取目安量）を6ヶ月間摂取させた。その結果、摂取により、身長、体重、各種血液検査、検尿、自覚症状、他覚症状に異常は認められず、安全であることがわかった。また、投与により、腹部の異常を訴えた者はなかった〔資料No. 2-7〕。なお、このうちの9名はスルフォニルウレア剤を併用していたが、低血糖やその他の副作用を訴えた者はなく、医薬品との併用による安全性についても確認された。

実際に、豆鼓エキスを粉末茶に加工した「食前茶」を、18名の境界域、軽症糖尿病患者に対し、豆鼓エキスとして毎食事前に0.3 g (摂取目安量)、3カ月間摂取させた。その結果、摂取により、身長、体重、各種血液検査、検尿、自覚症状、他覚症状に異常は認められず、安全であることがわかった。これまでの臨床試験と同様、本食品摂取により腹部の異常を訴えた者はなかった〔資料No. 2-7〕。大豆には、消化管プロテアーゼに対する阻害剤（特にトリプシン阻害剤）が含まれているため、多量に摂取した場合には下痢を生じることがある。そこで、実際に豆鼓エキスについて、ペプシン、トリプシン、キモトリプシン、膵臓リパーゼおよび α -アミラーゼのそれぞれに対する阻害効果について検討した結果、いずれの酵素に対しても全く阻害作用を示さなかった。このように、他の消化管に存在する酵素を阻害しないことから、消化器症状を生じさせにくいと考えられた〔資料No. 2-7〕。以上の結果から、豆鼓エキスは α -グルコシダーゼを阻害するのみで、安全性の高い食品と考えられた。また、本申請食品の、豆鼓エキス錠剤型加工食品の「食前粒（注：本申請食品「豆鼓エキス つぶタイプ」と同一形態の一般食品の名称です）」での臨床試験では、23名の境界域、軽症糖尿病患者に対し、豆鼓エキスとして毎食事前に0.3 g (摂取目安量)、6カ月間長期摂取させた。その結果、これまでの臨床試験と同様、摂取による、身長、体重、各種血液検査、検尿、自覚症状、他覚症状に異常は認められず、さらに腹部の異常を訴えた者はなかった〔資料No. 2-8〕。

さらに、本申請食品が、錠剤型加工食品であることから、摂取しやすいことを考慮し、長期過剰摂取による安全性について検討した。摂取目安量の5倍量（毎食前に1.5 g、4.5 g/日）で、5週間の摂取させた結果、安全性に関わる項目（血液生化学検査、自覚症状、他覚症状）に異常は認められず、さらに、腹部異常も認められなかった。以上の結果から、安全性についても再確認することができた〔資料No. 2-12〕。

実際に、豆鼓エキス錠剤型加工食品の「食前粒（注：本申請食品「豆鼓エキス つぶタイプ」と同一形態の一般食品の名称です）」は、販売から約3年が経過しており、また2001年に特定保健用食品に認可された、「食前茶」も販売からすでに約1年が経過しようとしている。その間、弊社では通信販売を通じたアンケート調査（上市後調査）を行ってきた中で、これらの食品の摂取との因果関係のある副作用を訴えた方はこれまでにまったくないことから、安全性の高い食品であることは明らかである〔資料No. 2-9〕。

（メルクマールであるトリスの安全性）

豆鼓エキスを含有されるメルクマールのトリスは、1950年代から広く臨床に応用されており、その毒性を含めた安全性データは豊富に存在し、安全性が確認されている〔資料No. 2-8〕。特に血液のアシドーシスの改善に広く利用されており、経口投与のみならず静脈内投与においても安全な物質である〔資料No. 2-10〕。なお、豆鼓エキスとしてのTrisの摂取量は、この様に臨床的に使用されている量の最大許容量：15 mmol/kg/日(1.815 g/kg/日)よりも極めて少ない量であることから（トリスとして0.18 mg/日）、安全性に問題のない摂取量である〔資料No. 2-11〕。

（食経験）

豆鼓そのものは、中国において三国時代から食べられている食品で、現在でも主に調味料的に広く親しまれている食品である。また、日本においても室町時代に僧侶が持ち帰り、現在でも大徳寺、一休寺などの寺納豆として製造されている食品であり、長期摂取による異常の報告はまったくない。また、本食品に含まれる、豆鼓エキス以外の組成物の結晶セルロース等は既に多くの食品に含まれているもので、食経験も豊富である。また、実際の臨床試験や、購入していただいた顧客に対するアンケート調査においても、副作用が認められていないことから、安全性に問題ないものと考えられる。

使用文献一覧表

資料番号	表題又は資料の名称	著者又は試験実施者	掲載誌又は報告書の名称	備考
1-1	対糖尿病食品の開発		社内資料	
1-2 4-1	トウチの示す α -グルコシダーゼ阻害活性の主作用成分について (トウチのラット小腸スクラーゼ阻害成分)			
1-3	Inhibition of Purified Human Sucrase and Isomaltase by Ehtanolamine Derivatives	T. Kano, Y. Usami T. Adachi M. Tatematsu K. Hirano	Biol. Pharm. Bull 19, 341(1996)	
1-4	Inhibition of Sucrase by Tris in Rat and Man, Demonstrated by Oral Loading Tests with Sucrose	W. Puls U. Keup	Metabolism 24, 93(1975)	
1-5	トウチ中のTris含有量について		社内資料	
1-6	Fermented Soybean-Derived Water-Soluble Touchi Extract Inhibits α Glucosidase and Is Antihyperglycemic in Rats and Human after Single Oral Treatments	H. Fujita T. Yamagami K. Ohshima	J. Nutrition 131, 121(2001)	
1-7 2-4	Fermented Soybean-Derived Touchi-Extract with Anti-diabetic Effect via α Glucosidase Inhibitory Action in A Long-term Administration Study with KKAY mice	H. Fujita T. Yamagami	Life Sciences 70, 219(2001)	
1-8 2-6	Efficacy and Safety of Touchi Extract, an α Glucosidase Inhibitor Derived from Fermented Soybeans, in Non-Insulin-Dependent Diabetic Mellitus	H. Fujita T. Yamagami K. Ohshima	J. Nutri. Biochem. 12, 351(2001)	

資料番号	表題又は資料の名称	著者又は実施者	掲載誌の名称	備考
1-9 2-7	Efficacy and Safety of Long-term Ingestion of A Fermented Soybean-Derived Touchi-Extract with an α Glucosidase Inhibitory Action in Border Line and Mild Type-2 Diabetic Human Subjects	H. Fujita T. Yamagami K. Ohshima	J. Nutrition 131, 2105(201)	
1-10 2-8	Long-term Ingestion of Touchi-Extract, an α Glucosidase Inhibitor by Border Line and Mild Type-2 Diabetic Subjects is Safe and Significanty Reduces Blood Glucose Levels	H. Fujita T. Yamagami K. Ohshima	Nutrition Research in press	
1-11 2-9	トウチエキス含有加工食品のアンケート調査	■■■■	社内資料	
1-12	トウチエキス錠剤型加工食品「食前粒」の長期試験結果の層別解析	■■■■	社内資料	
2-1	トウチ水抽出物の変異源性試験	日本食品分析センター ■■■■■■■■■■	日本食品分析センター	
2-2	Pharma Screen Data Report Fermented Soybean Touchi	MDS Panlabs Science Advancing Health ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	MDS Panlabs Science Advancing Health	
2-3	トウチ水抽出物 マウスを用いた急性経口毒性試験	日本食品分析センター ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	日本食品分析センター	
2-5	トウチエキス単回投与ヒト安全性試験	日本サブプリメント (株) 研究開発部	社内資料	
2-10	Tris (hydroxymethyl) amion-methane (THAM) : a Pediatric Evaluation	J. Strauss	Pediatrics 41, 667(1968)	
2-11	Guidelines for the Treatment of Acidemia with Tham	G. G. Nahas, et al.	Drugs 55, 191(1998)	
2-12	トウチエキス錠剤型加工食品「食前粒」の長期過剰摂取によるヒト安全性試験	日本サブプリメント (株) 研究開発部	社内資料	

資料番号	表題又は資料の名称	著者又は試験実施者	掲載誌又は報告書の名称	備考
3-1	トウチエキスの保存安定性の検討	■■■■■ ■■■■■	社内資料	
3-2	食前粒の安定性の検討	■■■■■	"	
4-2	α -グルルコシダーゼ阻害活性測定法	■■■■■ ■■■■■	社内資料	
4-3	Tris含有量分析法	■■■■■ ■■■■■	社内資料	