

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15年10月28日付け及び平成16年1月19日付けで厚生労働大臣より、食品健康影響評価について意見を求められていた食品のうち「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」、「毎日海菜 海苔ペプチド」、「キューピーコントロール」、「キシリッシュプラスEF ナチュラルミント」については、平成16年4月16日に開催された新開発食品専門調査会(第8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. 「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」等4品目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

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」、「毎日海菜 海苔ペプチド」、「キューピーコントロール」、「キシリッシュプラスEF ナチュラルミント」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16年5月6日(木)開催の食品安全委員会終了後、平成16年6月2日(水)までの4週間

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。

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

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、「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」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. 当該食品の概要

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」（申請者：理研ビタミン株式会社）は、関与成分としてわかめペプチドを含んだ、ゼリー形態の食品であり、血圧が高めの方に適していることが特長とされている。1日の摂取目安量は1個(40g)であり、含まれる関与成分はわかめペプチド500mgとなっている。

このわかめペプチドは、わかめをプロテアーゼ処理してアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害活性を指標に最も高い活性を示したペプチド画分であり、主に3種のペプチド（フェニルアラニルチロシン、バリルチロシン及びイソロイシルチロシン）が関与していると考えられている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

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。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

わかめペプチドの変異原性について、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した結果、わかめペプチドに遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性はみられなかった。以上の結果から、わかめペプチドに遺伝毒性はないと判断された（引用文献①②）。

わかめペプチドについてラット雌雄各10匹を用いて急性毒性試験を実施した結果、2000mg/kgを単回経口投与しても、試験動物に死亡例は認められなかった。また、一般状態、体重推移および剖検においてもわかめペプチド投与による影響は認められなかったことから、単回経口投与による致死量は雌雄ともに2000mg/kgより大きいことがわかった（引用文献③）。

わかめペプチドについてラット雌雄各18匹を用いて90日間の反復投与毒性試験（わかめペプチド0、1000および2000mg/kg）を実施した結果、死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、病理組織学的検査および剖検において、わかめペプチド投与による影響は認められなかった。このことから無毒性量は雌雄ともに2000mg/kg以上であることがわかった（引用文献④）。

SHRラットを用いたわかめペプチド長期摂取試験（7週齢のSHRラットにわかめペプチドを0～1%含む餌で10週間飼育）終了後に、心臓、肝臓、腎臓および脾臓を摘出し重量

測定および剖検を行った。その結果、いずれの臓器においても異常はみられず、臓器重量の群間差もみられなかった（引用文献⑤）。

・ヒト試験

過剰摂取試験では健常成人 11 名（男性 7 名、女性 4 名；うち正常高値血圧者 6 名）を対象に、わかめペプチドの 1 日摂取目安量の 3 倍量（1500mg/日：500mg 含有ゼリーを 3 個/日）を 4 週間摂取させた。長期投与試験では、健常成人 10 名（男性 5 名、女性 5 名）および高血圧者 10 名（男性 6 名、女性 4 名）を対象に、わかめペプチドの 1 日摂取目安量（500mg/日：500mg 含有ゼリーを 1 個/日）を 12 週間摂取させた。両試験において、花粉症を除き、風邪症状、下痢などの有害事象が過剰摂取試験で 5 例、長期摂取試験で 4 例認められたが、いずれも試験食による有害事象や副作用ではないと判断された。血液検査では臨床的意義のある検査値の変動は観察されなかった。また尿検査においても異常変動は認められなかった（引用文献⑥）。

有効性を検討する目的で実施した 3 群並行群間比較試験にて、軽症高血圧者を対象にわかめペプチド含有（300mg または 500mg）食品またはプラセボ食品を、それぞれ 18 名ずつ 8 週間摂取させた。その結果、試験食によると推察される血液検査、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められなかった（引用文献⑦）。

正常高値血圧者を対象に行った 2 群比較試験で、わかめペプチド含有（500mg）食品またはプラセボ食品をそれぞれ 30 名ずつ計 60 名に 12 週間摂取させた。その結果、試験食によると推察される血液検査値の異常変動、尿検査における異常変動、有害事象、副作用は認められなかった（引用文献⑧）。

・その他

本食品に含まれるヨウ素は 0.1mg/個/日であり、日本人の所要量の約 2/3、許容上限摂取量の約 1/30 であり、わかめ吸いもの 1 食、海苔 1 枚とほぼ同じ含有量である。

本食品の摂取が、放射線ヨードを用いた甲状腺機能異常の診断や、バセドー病のアイソトープ治療に影響する可能性については、昆布、ひじきや大量のわかめ等の摂取を制限しなければならないとの見解（引用文献⑨）はあるが、「わかめ」という表記がされていること等も含め問題はないものと考えられた。

・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

「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」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）

- ① RK001P の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(2002)
- ② RK001P のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験：社内報告書(2002)

- ③ RK001P のラットを用いた単回経口投与毒性試験：社内報告書(2001)
- ④ RK001P 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：社内報告書(2002)
- ⑤ Antihypertensive effects of hydrolysates of wakame (*Undaria pinnatifida*) and their angiotensin I-converting enzyme inhibitory activity. : Ann. Nutr. Metab., 46, 259-267(2002)
- ⑥ わかめペプチド含有ゼリー状食品の過剰摂取及び長期摂取時における安全性：健康・栄養食品研究, 5, 83-97(2002)
- ⑦ わかめペプチド含有ゼリー状食品の軽症高血圧者に対する降圧作用：健康・栄養食品研究, 5, 67-81(2002)
- ⑧ わかめペプチド含有ゼリー状食品の正常高値血圧者に対する降圧作用：Health Sciences (in press)
- ⑨ 甲状腺疾患診療実践マニュアル(含 副甲状腺疾患) 第2版：文光堂、214-221(1999)

「毎日海菜 海苔ペプチド」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）

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、「毎日海菜 海苔ペプチド」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 16 年 1 月 19 日、関係書類を接受）

2. 評価対象食品の概要

「毎日海菜 海苔ペプチド」（申請者：株式会社白子）は、関与成分として海苔オリゴペプチドを含む顆粒形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。また、海苔オリゴペプチド 100g 中には、活性の主要成分として 37.5mg 以上の AKYSY ペプチド (Ala-Lys-Tyr-Ser-Tyr ペプチド) が含まれている。当該食品の 1 日当たりの摂取目安量は 2g であり、2g に含まれる関与成分量は 1.6g (うち AKYSY ペプチドとして 0.6mg) となっている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

海苔 (*Porphyra yezoensis*, *P. tenera*) は我が国の伝統食品であり千年以上の食経験を有している。現在では、年間で約 100 億枚 (3g/枚) の海苔が生産され、食されている。「毎日海菜 海苔ペプチド」は海苔を原料とするものである。

関与成分の海苔オリゴペプチドは海苔のタンパク質をペプシン分解して調製されたものであり、また、本品の一日当たりの摂取目安量は、海苔約 1.3 枚 (3g/枚) に相当する。

また、本品は既に販売されており、平成 15 年 3 月までに 1500 名以上の方が摂取しているが、有害事象は報告されていない。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

海苔オリゴペプチドの細菌に対する変異原性を S9 mix の存在下及び非存在下で検討した。結果は陰性であった (最高濃度 5000 μ g/plate) (引用文献①)。

海苔オリゴペプチドについて、SD 系ラット雌雄各 5 匹を用いた単回投与毒性試験を行ったところ、海苔オリゴペプチド 5000mg/kg 投与群では、投与後 14 日間の観察期間内においても死亡例は認められず、また、一般状態、体重及び剖検においても特記すべき変化は認められなかった。海苔オリゴペプチドの LD₅₀ 値は 5000mg/kg 以上と推察された (引用文献②)。

・ヒト試験

高血圧者 6 名 (うち 3 名が降圧剤服用者)、健常人 6 名を対象に、海苔オリゴペプチド 2g (AKYSY ペプチドとして 0.84mg 含む) /日の摂取試験を 13 週間にわたって実施し、両群とも臨床検査などにおいて、海苔オリゴペプチド摂取によるものと思われる有害事象はみられなかった。なお、高血圧者 1 名で一時的なめまいが観察されたが、摂取との因果関係はないと判断されている。また、高血圧者群のうち、降圧薬を服用していた者

が3名いたが、いずれも急激な血圧の変動は観察されなかった（引用文献③）。

健常人 18 名を被験者として、プラセボ食を対照とする二重盲験比較試験にて、海苔オリゴペプチド顆粒食品を摂取目安量の3倍量となる1日当たり6g（海苔オリゴペプチド4.8g中AKYSYペプチドとして1.8mg含む）ずつ4週間摂取させ、摂取前、摂取2週間後及び4週間後の計3回、血圧、脈拍数、血液検査、尿検査、自覚症状等の検査を行った結果、両群ともに臨床上問題となる異常変動は観察されなかった。また、プラセボ群で2例、試験食群で1例の下痢が認められているが、いずれも一過性であり、臨床上問題は無いと考えられた（引用文献④）。

降圧剤を服用していない軽症及び中等症高血圧者 38 名を対象に、海苔オリゴペプチド顆粒状食品 2.0g/日（AKYSY ペプチドとして 0.6mg/日）を 8 週間摂取させる二重盲験比較試験を実施したところ、摂取期間中、下痢・軟便が 6 名に、頭痛・発熱が 5 名に認められたが、プラセボ群との群間差はなかったことから、試験食との因果関係は乏しいと判断された。これ以外に、試験食と因果関係があると考えられる副次作用は認められず、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤に見られやすい空咳、皮膚症状も見られなかった。摂取後の観察期間では、海苔オリゴペプチド摂取の中断によるリバウンド作用も観察されなかった（引用文献⑤）。

正常高値血圧者 30 名及び軽症高血圧者 51 名の計 81 名を対象に、海苔オリゴペプチド顆粒状食品 2.0g/日（AKYSY ペプチドとして 0.6mg/日）を 84 日間摂取させる二重盲験比較試験を実施したところ、血液検査、尿検査に関して摂取前後で一部有意な変化が見られたが、群間差がなかったことから臨床上問題となる変動とは考えられなかった。なお、下痢・軟便、風邪症状が試験食群及びプラセボ群で認められたが、いずれも自然軽快しており、また、空咳、頭痛、めまい、皮疹、皮膚搔痒感、味覚障害、ふらつきなどの事象は認められなかった（引用文献⑥）。

正常高値血圧者及び軽症高血圧者 41 名を被験者とし、プラセボ食を対照とする二重盲験比較試験にて、海苔オリゴペプチド顆粒状食品の過剰摂取における安全性について検討し、海苔オリゴペプチド顆粒状食品を摂取目安量の3倍量となる1日当たり6g（AKYSYペプチドとして1.8mg含む）ずつ4週間摂取させ、血圧、脈拍数、血液検査、尿検査、自覚症状等の検査を行った。その結果、海苔オリゴペプチド顆粒状食品摂取群には、過剰な血圧低下や血液・尿検査において臨床上問題となる異常変動は観察されず、試験食との因果関係が疑われる頭痛、めまい、消化器症状等の有害事象も認められなかった（引用文献⑦）。

ACE 阻害剤などの降圧薬を服用している正常高値血圧者が本食品を摂取した場合の影響について抜き出して考察したところ、12 例（うち ACE 阻害剤服用は 5 例）において、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに臨床上問題となるような低下は認められなかった。（引用文献③⑧）

・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

「毎日海菜 海苔ペプチド」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）

- ① NOP の細菌を用いる復帰突然変異試験：社内報告書(1999)
- ② NOP のラットにおける単回投与毒性試験：社内報告書(1999)
- ③ 海苔オリゴペプチドのヒト摂取試験：社内報告書(1999)
- ④ 海苔オリゴペプチドを配合した顆粒状食品の大量摂取が健常人の臨床検査値に与える影響：社内報告書(2001)
- ⑤ 海苔オリゴペプチドの軽症及び中等症高血圧者に対する血圧降下作用：日本臨床栄養学会誌、24、1、30-37(2002)
- ⑥ 「海苔オリゴペプチド含有食品」の長期摂取による正常高値および軽症高血圧者に対する有効性と安全性：日本健康科学学会誌 20(1)91-102(2004)
- ⑦ 海苔オリゴペプチド含有食品の正常高値血圧者および軽症高血圧者に対する過剰摂取時の安全性：斉藤雅信，健康・栄養食品研究 6(2)，113-127 (2003)
- ⑧ 海苔オリゴペプチドの正常及び高血圧者に対する影響：医学と薬学、44(2)、297-306(2000)