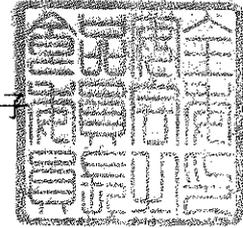




府食第275号
平成24年3月15日

内閣総理大臣
野田 佳彦 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け消食表第41号をもって貴庁から当委員会に意見を求められた「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

また、本食品は血圧に影響するとされている食品であることから、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成19年5月10日付け食品安全委員会決定）の2の（2）に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

なお、本食品は血圧が気になる方に適する旨を特定の保健の用途とするしょうゆ加工品であるが、一日摂取目安量に含まれる食塩相当量は0.7gである。食塩の過剰摂取は血圧の上昇を招くおそれがあることから、リスク管理機関においては、注意喚起表示等により、本食品の摂取が食塩の過剰摂取につながらないように配慮する必要があると考える。

特定保健用食品評価書

まめちから 大豆ペプチドしょうゆ

2012年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 製品	4
2. 関与成分等	4
3. 作用機序	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	5
(1) 復帰突然変異試験	5
(2) 染色体異常試験	5
(3) 小核試験	5
(4) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(5) 90 日間反復経口投与試験：大豆発酵調味液 (ラット)	5
(6) 90 日間反復経口投与試験：本食品 (ラット)	5
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者：I 度高血圧者)	6
(2) 12 週間連続摂取試験 (対象者：正常高値血圧者及び I 度高血圧者)	6
(3) 4 週間連続 4.6 倍過剰摂取試験 (対象者：正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者)	7
(4) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験 (対象者：正常血圧者及び I 度高血圧者)	7
(5) 薬剤との併用について (対象者：高血圧治療薬服用者)	8
III. 食品健康影響評価	8
<別紙：検査値等略称>	9
<参照>	10

<審議の経緯>

- 2010年 2月15日 内閣総理大臣より特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（消食表第41号）
- 2010年 2月18日 第320回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 2月22日 関係書類の接受
- 2010年 3月15日 第66回新開発食品専門調査会
- 2010年 9月13日 第69回新開発食品専門調査会
- 2011年12月14日 第82回新開発食品専門調査会
- 2012年 1月19日 第415回食品安全委員会（報告）
- 2012年 1月19日から 2012年2月17日 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 3月 9日 新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長への報告
- 2012年 3月15日 第423回食品安全委員会（報告）
（同日付け内閣総理大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2011年1月6日まで）

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

（2011年1月7日から）

小泉直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理※）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

※2011年1月13日から

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

（2011年9月30日まで）

山添 康（座長）
山崎 壮（座長代理）
石見佳子 小堀真珠子
磯 博康 清水 誠
梅垣敬三 酒々井真澄
漆谷徹郎 本間正充
及川眞一 松井輝明
奥田裕計 山本精一郎
尾崎 博 脇 昌子

（2011年10月1日から）

山添 康（座長）
清水 誠（座長代理）
石見佳子 酒々井真澄
梅垣敬三 本間正充
漆谷徹郎 松井輝明
奥田裕計 山崎 壮
尾崎 博 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子

要 約

大豆ペプチドを関与成分とし、「血圧が気になる方に適する」旨を特定の保健の用途とするしょうゆ加工品である「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を行った。

本食品一日当たりの摂取目安量 8 mL（小さじ 2 杯弱）中に含まれる関与成分である大豆ペプチドは、グリシルチロシン（Gly-Tyr）として 430 μg 及びセリルチロシン（Ser-Tyr）として 250 μg である。

本食品の評価では、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 90 日間反復経口投与試験、ヒト試験として正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験等を用いた。

上記試験結果等の評価した結果、「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

また、本食品は血圧に影響するとされている食品であることから、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の（2）に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

なお、本食品は血圧が気になる方に適する旨を特定の保健の用途とするしょうゆ加工品であるが、一日摂取目安量に含まれる食塩相当量は 0.7 g である。食塩の過剰摂取は血圧の上昇を招くおそれがあることから、リスク管理機関においては、注意喚起表示等により、本食品の摂取が食塩の過剰摂取につながらないように配慮する必要があると考える。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：まめちから 大豆ペプチドしょうゆ
(申請者：キッコーマン株式会社)
- (2) 食 品 の 種 類：しょうゆ加工品
- (3) 関 与 成 分：大豆ペプチド（グリシルチロシン（Gly-Tyr）として
430 µg 及びセリルチロシン（Ser-Tyr）として 250 µg）
- (4) 一日摂取目安量：8 mL（小さじ2杯弱）
(普通のしょうゆに置き換えて使用)
- (5) 特定の保健の用途：血圧が気になる方に適する

2. 関与成分等

本食品の関与成分は大豆ペプチドであり、アンジオテンシン I 変換酵素（ACE）阻害活性が高く含有量が多い Gly-Tyr 及び Ser-Tyr を指標成分としている（参照 1）。

本食品はしょうゆに大豆発酵調味液等を配合したしょうゆ加工品であり、関与成分である大豆ペプチドは大豆に麴を加え発酵させた大豆発酵調味液に含有¹されている。なお、塩分はこいくちしょうゆ（日本食品標準成分表 2010）に比べ 50%低減されている。

3. 作用機序

本食品の関与成分である大豆ペプチドは、消化管より吸収され血液中に移行し、ACE 活性を阻害することにより血圧の低下に寄与するとされている（参照 2、3）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

しょうゆは約 500 年の食経験を有し、年間約 90 万 kL が出荷されており、平成 18 年国民健康・栄養調査報告によると国民一人あたりの摂取量は一日 17.5 g（15 mL）とされている（参照 4～6）。

本食品に配合される大豆発酵調味液は、しょうゆに類似した発酵分解調味液である。大豆発酵調味液の原料である大豆は、煮豆、豆腐、油揚げ、きな粉、しょうゆ、味噌等、様々な形で長年にわたり食されてきた食品である。さらに、大豆にプロテアーゼを作用させて製造された大豆ペプチドは 1987 年より国内で販売されており、食品等の原料として幅広く使用されている（参照 7）。

なお、本食品の関与成分の指標である Gly-Tyr 及び Ser-Tyr は、しょうゆ、みりん、にんにく等にも微量に含まれている（参照 8）。

1 大豆発酵調味液には大豆ペプチドが 119 mg/mL 以上含まれている。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

大豆発酵調味液について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いて、5,000 µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9Mix の有無に関わらず、結果はすべて陰性であった（参照 9）。

(2) 染色体異常試験

大豆発酵調味液について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株 (CHL/IU) を用いて、5 mg/mL を最高用量として短時間処理法 (+/-S9Mix、6～18 時間処理) 及び連続処理法 (-S9Mix、24、48 時間処理) で染色体異常試験が実施されており、結果はすべて陰性であった（参照 10）。

(3) 小核試験

ddy マウス(一群雄 6 匹)に大豆発酵調味液 2,000 mg/kg 体重を最高用量として、2 日間連続経口投与後(24 時間間隔で 2 回)に小核試験が実施されており、結果は陰性であった（参照 11）。

(4) 単回強制経口投与試験(ラット)

F344 ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた強制経口投与(大豆発酵調味液:20 mL/kg 体重)による単回強制経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に投与による異常は認められなかった（参照 12）。

(5) 90 日間反復経口投与試験：大豆発酵調味液(ラット)

F344 ラット(一群雌雄各 8 匹)を用いた混餌投与(大豆発酵調味液：0、0.05、0.5、5.0%²、食塩水：5.0%)による 90 日間反復経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量、臨床症状観察、眼科的検査、尿検査、血液検査、剖検、器官重量(湿重量、体重比器官重量)及び全身各臓器の病理組織学検査の結果、投与による異常は認められなかった（参照 13）。

(6) 90 日間反復経口投与試験：本食品(ラット)

F344 ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌投与(本食品：0、5.0、8.0%³)による 90 日間反復経口投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量、臨床症状観察、眼科的検査、尿検査、血液検査、剖検、器官重量(湿重量、体重比器官重量)

2 5.0%は雄：3,199 mg (2.741 mL) /kg 体重、雌：3,624 mg (3.105 mL) /kg 体重に相当する。

3 8.0%は雄：5,047 mg (4.717 mL) /kg 体重、雌：5,954 mg (5.564 mL) /kg 体重に相当する。

及び全身各臓器の病理組織学検査の結果、投与による異常は認められなかった（参照 14）。

3. ヒト試験

(1) 12 週間連続摂取試験（対象者：I 度高血圧者）

未治療の I 度高血圧者⁴の成人男女 86 名を対象に、減塩しょうゆ（8 mL 中の大豆ペプチド 0 mg（対照）、190 mg、380 mg、760 mg）を一日 8 mL、12 週間連続摂取させる 4 群間の二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、収縮期血圧が 100 mmHg 以下に低下した被験者は認められなかった。

血液検査において、MCV（6、12 週）及び MCH（12 週）は 760 mg 摂取群女性において、対照群及び摂取期前値と比較して有意に低下したが、いずれも基準値内での変動であり、ヘモグロビン、ヘマトクリット値及び MCHC の有意な変化は認められなかった。また、他の血液検査、尿検査、脈拍、体重及び BMI において、対照群又は摂取期前値と比較していくつかの項目で有意差が散見されたが、対照群にも同様な変化がみられたこと、用量相関性がみられないこと、基準値内での僅かな変動であること等から試験食に起因するものではないとしている。

有害事象として、760 mg 摂取群では鼻水（6 例）、頭痛（4 例）、喉痛（4 例）、380 mg 摂取群では頭痛（3 例）、鼻水（3 例）、喉痛（2 例）、190 mg 摂取群では頭痛（5 例）、喉痛（4 例）、鼻水（3 例）、対照群では胃部不快感（1 例）などが認められたが、いずれも試験食摂取に伴う症状の増強や悪化がないこと、医師診察においてもその他の異常が認められないことなどから、試験食に起因する有害事象ではないとしている。また、ACE 阻害薬に特徴的な副作用とされる空咳は認められなかったとしている（参照 15）。

(2) 12 週間連続摂取試験（対象者：正常高値血圧者及び I 度高血圧者）

正常高値血圧者及び未治療の I 度高血圧者の成人男女 132 名（1 名の解析除外者を除く）を対象に、本食品又は減塩しょうゆ（対照）を一日 8 mL、12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、収縮期血圧が 100 mmHg 以下に低下した被験者は認められなかった。

血液検査において、レニン活性低下（4 週）、HbA1c の低下（8 週）、 γ -GTP の上昇（12 週）及びカルシウム濃度の低下（終了後 2 週）は本食品群において、対照群及び摂取期前値と比較して有意であった。また、他の血液検査及び尿検査において、対照群又は摂取期前値と比較していくつかの項目で有意差が散見されたが、いずれも基準範囲内の変動であった。体重及び BMI に有意差は認められなかった。

有害事象として、本食品群では頭痛（12 例）、鼻水（12 例）、咳（7 例）、対照群では頭痛（10 例）、鼻水（8 例）、咳（4 例）などが認められたが、いずれも

4 日本高血圧学会の定めた「高血圧治療ガイドライン」によれば、「正常血圧」とは、収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満、「正常高値血圧」とは、収縮期血圧が 130～139 mmHg 又は拡張期血圧が 85～89 mmHg、「I 度高血圧」とは、収縮期血圧が 140～159 mmHg 又は拡張期血圧が 90～99 mmHg の場合をいう。

本食品群のみに多くみられた症状でないこと、一過性あるいは試験前からの症状であることから、本食品に起因する有害事象ではないとしている。また、咳症状は認められたが、一過性であり同時に発熱などの症状を伴っていること等から、試験責任医師により感冒症状によるものと判断され、ACE 阻害薬に特徴的な副作用とされる空咳は認められなかったとしている（参照 16）。

（3）4 週間連続 4.6 倍過剰摂取試験（対象者：正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者）

正常血圧者、未治療の正常高値血圧者及び I 度高血圧者の成人男女 22 名を対象に、試験食 12.7 mL を一日 1 回、4 週間摂取させる連続摂取試験が実施された。なお、試験食 12.7 mL には本食品一日摂取目安量の 4.6 倍量の大豆ペプチド（1,750 mg⁵）が含まれる。

その結果、血液検査において、いくつかの項目で有意な上昇又は低下が散見されたが、いずれの変動幅も小さく、基準値範囲内の変動であることから、試験食に起因するものではないとしている。体重、BMI 及び尿検査に有意差は認められなかった。

有害事象として、頭痛（6 例）、生理痛（3 例）などが認められたが、いずれも症状は軽度で試験期間中に消失し回復したため、試験食に起因する有害事象ではないとしている。また、ACE 阻害薬に特徴的な副作用とされる空咳は認められなかったとしている。

また、被験者に含まれていた血圧が低めの被験者（5 名、収縮期血圧：97～103 mmHg）についても、試験食に起因する血圧値及び臨床検査値の異常並びに有害事象は認められなかった（参照 17）。

（4）4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（対象者：正常血圧者及び I 度高血圧者）

正常血圧者及び未治療の I 度高血圧者の成人男女 40 名を対象に、本食品又は減塩しょうゆ（対照）24 mL（一日摂取目安量の 3 倍）を一日 1 回、4 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、血液検査において、MCH（2 週）及び MCHC（2 週）が男性では対照群及び摂取期前値と比較して有意に上昇した。また、他の血液検査及び尿検査において、対照群又は摂取期前値と比較していくつかの項目で有意差が散見されたが、いずれも基準範囲内の変動であった。体重及び BMI に有意差は認められなかった。

有害事象として、本食品群では頭痛（1 例）、対照群では咳（3 例）、喉痛（2 例）、頭痛（1 例）などが認められたが、いずれも試験食摂取に伴う症状の増強や悪化は認められなかったことから、本食品に起因する有害事象ではないとしている。また、咳症状は認められたが、一過性であり同時に発熱などの症状を伴っていること等から、試験責任医師により感冒症状によるものと判断され、ACE 阻害薬に特徴的な副作用とされる空咳は認められなかったとしている。

⁵ 本食品の一日摂取目安量である 8 mL には、大豆ペプチドが 380 mg 含まれる。

なお、本食品群の被験者に含まれていた高齢者（65 歳以上 2 名、収縮期血圧：136.0、143.0 mmHg）の収縮期血圧の変化量はそれぞれ、-8.5、-3.5 mmHg 以下であり、血圧が低めの被験者（2 名、収縮期血圧：95.0、102.5 mmHg）の収縮期血圧の変化量はそれぞれ、20.0、-3.5 mmHg 以下であった（参照 18）。

4. 薬剤との併用について

本食品摂取と薬剤の併用についての影響を確認するため、高血圧治療薬（ACE 阻害薬、ARB、Ca 拮抗薬）を服用している成人男女 86 名を対象に、本食品又は減塩しょうゆ（対照）を一日 8 mL、10 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した結果、本食品摂取による影響は認められなかった。また、有害事象として本食品群では 22 名、対照群では 13 名に感冒症状等が認められたが、いずれも試験責任医師により試験食との関連はないと判断されたことから、申請者は高血圧治療薬服用者が本食品を摂取しても安全性に問題ないとしている（参照 19）。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」の食品健康影響評価を行った。

本食品の関与成分である大豆ペプチドは、大豆発酵調味液に含有されているものである。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、90 日間反復経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。

ヒト試験として正常血圧者、正常高値血圧者、I 度高血圧者を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験の結果、問題となる結果は認められなかった。

上記試験結果等を評価した結果、「まめちから 大豆ペプチドしょうゆ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

また、本食品は血圧に影響するとされている食品であることから、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の（2）に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。

なお、本食品は血圧が気になる方に適する旨を特定の保健の用途とするしょうゆ加工品であるが、一日摂取目安量に含まれる食塩相当量は 0.7 g である。食塩の過剰摂取は血圧の上昇を招くおそれがあることから、リスク管理機関においては、注意喚起表示等により、本食品の摂取が食塩の過剰摂取につながらないように配慮する必要があると考える。

<別紙：検査値等略称>

ACE	アンジオテンシン I 変換酵素
ARB	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
BMI	ボディマスインデックス [体重(kg)÷身長(m) ²]
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-グルタミルトランスフェラーゼ)
HbA1c	ヘモグロビン A1c
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積

<参照>

1. 大豆発酵調味液に含まれるアンジオテンシン I 変換酵素阻害ペプチドの単離・同定。2008 (社内報告書)
2. ラットにおける Gly-Tyr 及び Ser-Tyr の吸収試験。2008 (社内報告書)
3. 大豆発酵調味液を投与したラットの臓器 ACE 活性及び血清アルドステロン含量に関する試験。2008 (社内報告書)
4. 飯野亮一：醤油の歴史③。FOOD CULTURE, 2001 3: 18-21
5. しょうゆ情報センターホームページ：醤油の統計資料 (平成 21 年度版)。2009
6. 厚生労働省：平成 18 年国民健康・栄養調査報告。2006
7. 富士経済、特定保健用食品&有望成分市場：大豆ペプチド。2005; 153-158
8. しょうゆ、みりん、にんにく中の Gly-Tyr および Ser-Tyr の含量。2008 (社内報告書)
9. 細菌を用いる大豆発酵調味液の復帰突然変異試験。2008 (社内報告書)
10. SD 加工品タイプについての染色体異常試験報告書。2008 (社内報告書)
11. SD 加工品タイプについての小核試験報告書。2008 (社内報告書)
12. SD (加工品タイプ) の F344 ラットを用いた強制経口投与による単回投与毒性試験。2007 (社内報告書)
13. SD 加工品タイプのラットを用いた混餌投与による 90 日反復投与毒性試験。2008 (社内報告書)
14. まめちから 大豆ペプチドしょうゆのラットを用いた混餌投与による 90 日間反復投与毒性試験。2010 (社内報告書)
15. 大豆発酵調味液配合減塩しょうゆの血圧低下作用確認試験 (用量相関性確認試験)。2009 (社内報告書)
16. 内田理一郎, 仲原丈晴, 花田洋一, 福原育夫, 竹原功, 矢野夕幾：大豆発酵調味液 (大豆ペプチド含有) 配合減塩しょうゆ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。薬理と治療 2008; 36: 837-850
17. 内田理一郎, 仲原丈晴, 木下恵美子, 花田洋一, 渡邊美和子, 山口英世：大豆発酵調味液 (大豆ペプチド含有) の過剰摂取時における安全性。薬理と治療 2008; 36: 851-860
18. 大豆発酵調味液配合減塩しょうゆの過剰摂取安全性確認試験。2009 (社内報告書)
19. 高血圧治療薬服用者が大豆発酵調味液配合減塩しょうゆを摂取した際の安全性確認試験。2011 (試験報告書)