

(案)

# 特定保健用食品評価書

## リプレS

2010年12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> .....   | 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 |
| 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 .....         | 4 |
| (1) 復帰突然変異試験 .....  | 4 |
| (2) 突然変異試験 .....  | 4 |
| (3) DNA 損傷試験 .....  | 4 |
| (4) 単回強制経口投与試験 (ラット) .....                                  | 4 |
| 3. ヒト試験 .....   | 5 |
| (1) 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) .....              | 5 |
| (2) 4 週間連続 1.5 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) ..... | 5 |
| (3) 4 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 |
| (4) 4 週間連続 3 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 |
| III. 食品健康影響評価 .....   | 8 |
| <参照> .....  | 9 |

### <審議の経緯>

- 2010年 1月18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173号）、関係書類の  
接受
- 2010年 1月21日 第317回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 2月10日 第65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
- 2010年 11月24日 第70回新開発食品専門調査会
- 2010年 12月16日 第360回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

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

### <食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

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

## 要 約

関与成分としてサーモンペプチドを含み、血圧が高めの方に適する旨を特定の保健の目的とする清涼飲料水形態の食品である「リプレ S」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（製品 1 本：100 mL）に含まれる関与成分は、サーモンペプチド（イソロイシルトリプトファンとして）0.3 mg<sup>a</sup>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及び DNA 損傷試験、ほ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を用いた。

ヒト試験のうち、正常高値血圧者及び I 度高血圧者を対象とした試験の結果、試験食摂取との因果関係が否定できない空咳が 12 週間連続摂取試験（本食品群：60 名中 4 名）及び 4 週間連続摂取試験（高用量群：19 名中 1 名、中用量群：19 名中 1 名、低用量群：19 名中 1 名）において計 7 例認められた。

本食品の関与成分であるサーモンペプチドの ACE 阻害活性は、既に特定保健用食品として許可されている食品に含まれるペプチドと同じ程度であるとされている。一方、ヒト試験において、一部症例の空咳については感冒症状等によるものである可能性も示されたが、複数症例において本食品の摂取との因果関係が否定できない有害事象である空咳が認められている。このため、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はできないが、本食品摂取による有害事象である空咳の発症は無視できないと判断した。

上記試験結果等を評価した結果、「リプレ S」については、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。

---

a 本食品の一日摂取目安量に含まれるサーモンペプチドは 2.0g

## I. 評価対象品目の概要

「リプレ S」（申請者：株式会社マルハニチロ食品）は、サーモンペプチドを関与成分とした、血圧が高めの方に適する旨を特定の保健の目的とする清涼飲料水形態の食品である。

一日当たりの摂取目安量は製品 1 本（100 mL）であり、含まれる関与成分はサーモンペプチド（イソロイシルトリプトファンとして）0.3 mg<sup>b</sup>とされている。

本食品に含まれるサーモンペプチドはサケ（カラフトマス、シロサケ、ベニザケを使用）の肉をたんぱく質分解酵素（パパイン）により分解、加熱乾燥して得られたものであり、アンジオテンシン I 変換酵素（ACE）の活性を阻害し、血圧の上昇の抑制に寄与すると考えられている。サーモンペプチドのうちジペプチドであるイソロイシルトリプトファン（Ile-Trp）が最も活性寄与率が高いとされている。

## II. 安全性に係る試験等の概要

### 1. 食経験

サーモンペプチドはサケの肉をパパインにより処理して得られるものであり、魚醤等にも微量であるが含まれている（参照 1）。

また、サーモンペプチドに含まれている Ile-Trp は、イワシ、かつお節及びワカメの酵素処理ペプチドにも含まれており、これらの酵素処理ペプチドを関与成分とする特定保健用食品がこれまでに許可、販売されている（参照 2、3、4）。

### 2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

#### (1) 復帰突然変異試験

サーモンペプチド（カラフトマス由来）について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100 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、擬陽性と判定されたが、その原因はサーモンペプチドの構成アミノ酸であるヒスチジン（1,000 mg サーモンペプチド中 27 mg）、トリプトファン（同 9 mg）によるものと考えられた（参照 5、6）。

#### (2) 突然変異試験

サーモンペプチド（カラフトマス由来）について、L5178Y/tk<sup>+</sup>-3.7.2C マウスリンフォーマ細胞を用い、5 mg/mL を最高用量として 3 時間処理（+/-S9Mix）及び 24 時間処理（-S9Mix）で突然変異試験が実施されており、結果はすべて陰性であった（参照 7）。

#### (3) DNA 損傷試験

サーモンペプチドについて、*Bacillus subtilis* Marburg H17 (rec<sup>+</sup>) 及び (rec<sup>-</sup>) を用いて 10,000 µg/disk を最高用量とした DNA 損傷試験（Rec-assay）が実施されており、結果はすべて陰性であった（参照 8）。

#### (4) 単回強制経口投与試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 5 匹）を用いた強制経口投与（サーモンペプチド（カラフト

---

b 本食品の一日摂取目安量に含まれるサーモンペプチドは 2.0g

マス由来) 2,000 mg/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異常は認められなかった (参照 9)。

### 3. ヒト試験

#### (1) 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)

未治療の正常高値血圧<sup>c</sup>及び I 度高血圧の成人男女 118 名 (2 名の解析除外者を除く) を対象に、本食品又は対照食を 1 日 1 本 (100 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、本食品群は、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) とともに対照食群及び摂取開始日と比較して、摂取 2 週間後以降、有意な低下が認められたが、対照食群との差は SBP が 4.5~8.1 mmHg、DBP が 3.0~5.9 mmHg、摂取開始日との差は SBP が 12.3~18.7 mmHg、DBP が 7.0~10.7 mmHg であり、過度な血圧の低下は認められなかった (表 1)。体重、BMI、脈拍数、血液検査及び尿検査結果に臨床問題となる変化は認められなかった。

本食品群では空咳が 4 例認められ、3 例に関しては摂取期間中に自然軽快していることから、他の外的要因による可能性が高いとしているが、本食品との因果関係は否定できないとされている。また、1 例に関しては、当該被験者の摂取開始日と摂取 12 週間後の血液検査値を比較すると、好中球が増加しリンパ球が減少しており、その傾向は摂取終了 4 週間後も持続していたため、本人の自覚症状はないものの、何らかの感染症等によって咳症状が出た可能性もあるとしているが、摂取 42 日目より症状が発生し、本食品摂取期間中は空咳が継続して認められ、本食品摂取終了後数日で緩和していることから本食品との因果関係は否定できないとされている。

その他の有害事象として本食品群では下痢 (5 例)、頭痛 (2 例) 等、対照食群では頭痛 (7 例)、全身倦怠感及び食欲不振 (各 2 例) 等が認められたが、いずれも一過性の症状であること又は原因が明確な症状であることから試験食との因果関係はないとしている。また、本試験において低血圧症状を訴えた被験者は確認されなかった (参照 10)。

表 1 12 週間連続摂取試験 (正常高値血圧者及び I 度高血圧者) における血圧の推移

| 試験群 |     | 0 週    | 4 週        | 8 週        | 12 週       | 摂取終了後 4 週 |
|-----|-----|--------|------------|------------|------------|-----------|
| SBP | 本食品 | 135±9  | 126±11**** | 127±11**** | 123±12**** | 130±11    |
|     | 対照食 | 135±11 | 131±10     | 132±11     | 130±12#    | 130±11    |
| DBP | 本食品 | 83±7   | 78±10***   | 79±10***   | 78±8****   | 82±8      |
|     | 対照食 | 83±7   | 84±10      | 83±8       | 83±8       | 82±9      |

単位：mmHg、正常血圧：SBP<130 かつ DBP<85

対照食群との比較：\*  $p<0.05$ 、\*\*  $p<0.01$  0 週との比較：#  $p<0.01$ 、##  $p<0.001$

#### (2) 4 週間連続 1.5 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、未治療の正常高値血圧及び I 度高血圧の成人男女 45 名 (5 名の解析

<sup>c</sup> 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 (SBP) が 130 未満かつ拡張期血圧 (DBP) が 85 未満、「正常高値血圧」とは、SBP が 130~139 又は DBP が 85~89、「I 度高血圧」とは、SBP が 140~159 又は DBP が 90~99 の場合をいう。

除外者を除く)を対象に、サーモンペプチド 1.0 g 配合飲料又は対照食を毎朝 3 本、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、試験食群では摂取 2 週間後の SBP 及び脈拍が対照食群に比較して有意に低下した(表 2-1)。摂取開始日の血圧が正常高値以上の群と正常域の群に層別して解析を行った結果、正常域の群では血圧に有意な変化は認められず(表 2-2)、脈拍は摂取終了 2 週間後において対照食群と比較して有意に低下した。体重、BMI、血液検査及び尿検査結果に臨床上問題となる変化は認められなかった。

有害事象として試験食群では下痢(3 例)、軟便、食欲不振、吐き気、湿性咳及び虫さされによる皮膚症状(各 1 例)、対照食群では下痢(9 例)、軟便(5 例)、吐き気(2 例)、嘔吐、食欲不振及び頭痛(各 1 例)が認められた。下痢、軟便の症状は、摂取終了まで症状が継続し、摂取終了後に軽快が認められたことから、試験食との因果関係は否定できないが、対照食と試験食の両群において認められていることから、その原因は本食品の関与成分であるサーモンペプチドに起因する可能性は低く、両群に配合されたエリスリトールの関与が示唆されるとしている。本試験に用いた試験食は、1 本当たりエリスリトールを 8 g 含有する飲料であり、一度に摂取したエリスリトール量は 24 g となるが、試験食を冷やして飲用するなど、個人差や体調などにより下痢や軟便が散見されたとしている。なお、本食品のエリスリトール配合量は本試験に用いた試験食の半量となっている。

また、本試験において低血圧症状及び空咳を訴えた被験者は確認されなかった(参照 11)。

表 2-1 4 週間連続 1.5 倍過剰摂取試験(正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者)における血圧の推移

| 試験群 |     | 0 週    | 2 週    | 4 週    | 摂取終了後 2 週 |
|-----|-----|--------|--------|--------|-----------|
| SBP | 試験食 | 125±13 | 121±9* | 123±12 | 127±12    |
|     | 対照食 | 128±9  | 127±8  | 128±11 | 130±12    |
| DBP | 試験食 | 78±9   | 76±8   | 77±9   | 79±8      |
|     | 対照食 | 79±6   | 79±9   | 81±8   | 82±10     |

単位: mmHg、正常血圧: SBP<130 かつ DBP<85  
対照食群との比較: \*  $p<0.05$

表 2-2 4 週間連続 1.5 倍過剰摂取試験(正常血圧者)

| 試験群 |     | 0 週    | 2 週   | 4 週    | 摂取終了後 2 週 |
|-----|-----|--------|-------|--------|-----------|
| SBP | 試験食 | 116±8* | 119±9 | 121±9  | 121±10    |
|     | 対照食 | 122±5  | 123±4 | 123±10 | 125±8     |
| DBP | 試験食 | 73±5   | 74±10 | 77±7   | 78±8      |
|     | 対照食 | 76±6   | 76±8  | 80±8   | 77±8      |

単位: mmHg、正常血圧: SBP<130 かつ DBP<85  
対照食群との比較: \*  $p<0.05$

### (3) 4 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)

未治療の正常高値血圧及び I 度高血圧の成人男女 76 名を対象に、サーモンペプチド(1.0 g(低用量群)、2.0 g(中用量群: 本食品)、4.0 g(高用量群))を含む飲料又は対照食を 1 日 1 本(100 mL) 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、中用量群及び高用量群では対照食群及び摂取開始日と比較して血圧の有意な低下が認められ、用量依存性があると認められた(表 3)。体重、BMI、脈

拍数及び血液検査結果に臨床上問題となる変化は認められなかった。

試験食を摂取した各群 1 例（計 3 例）において空咳が認められており、2 名については咽頭不快感（高用量群）、咽頭痛（中用量群）を伴っていたことから感冒症状である可能性があるとしているが、摂取終了後数日で軽快していることから、試験食との因果関係は否定できないとされている。また、残りの 1 名については白血球数の増加が認められていることから、本人の自覚症状はないものの、何らかの感染症等によって咳症状が出た可能性もあるが、試験食との因果関係は否定できないとされている。

その他の有害事象として頭痛（10 例）、風邪症状（5 例）、下痢及びアレルギー性鼻炎（各 2 例）等が各群において認められたが、いずれも一過性の症状であること及び原因が明確な症状であることから、試験食摂取との因果関係はないとしている。また、本試験において低血圧症状を訴えた被験者は確認されなかった（参照 12）。

表 3 4 週間連続摂取試験（正常高値血圧者及び I 度高血圧者）における血圧の推移

| 試験群 |     | 0 週   | 2 週      | 4 週        |
|-----|-----|-------|----------|------------|
| SBP | 高用量 | 136±5 | 129±7### | 126±10*### |
|     | 中用量 | 134±8 | 129±9#   | 127±9*###  |
|     | 低用量 | 136±7 | 131±11   | 131±10     |
|     | 対照食 | 137±6 | 135±9    | 135±9      |
| DBP | 高用量 | 86±7  | 79±6###  | 78±6*###   |
|     | 中用量 | 85±8  | 81±9     | 80±8##     |
|     | 低用量 | 86±5  | 83±6     | 83±7       |
|     | 対照食 | 85±6  | 84±7     | 85±7       |

単位：mmHg、正常血圧：SBP<130 かつ DBP<85

対照食群との比較：\*  $p<0.05$  0 週との比較：#  $p<0.05$ 、##  $p<0.01$ 、###  $p<0.001$

#### （4）4 週間連続 3 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、未治療の正常高値血圧及び I 度高血圧の成人男女 43 名（2 名の解析除外者を除く）を対象に、本食品又は対照食を毎朝 3 本（300 mL）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、本食品群の血圧（表 4-1）、脈拍に有意な変動は認められなかった。また、摂取開始日の血圧が正常高値以上の群と正常域の群に層別して解析を行った結果、正常域の群では有意な変動は認められなかった（表 4-2）。体重、BMI、脈拍数、血液検査結果及び尿検査結果に臨床上問題となる変化は認められなかった。

有害事象として本食品群では便秘（2 例）、血圧上昇、頭痛及び下痢（各 1 例）が認められた。血圧が上がった背景は明らかではないが、約 4 年前から自宅測定で収縮期血圧が 180 mmHg 程度の時があったという申告に加えて、検査日前日は睡眠不足との申告もあり、また摂取開始日と比べて摂取 4 週間後の尿中の Na 及び Cl の排泄量が顕著に増加していることから、食生活において食塩の摂取量が増えたことも血圧上昇の原因として関わっている可能性が高いとしている。

その他の症例についても、本食品摂取との因果関係はないとしている。また、本試験において低血圧症状及び空咳を訴えた被験者は確認されなかった（参照 13）。

表 4-1 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者）  
における血圧の推移

| 試験群 |     | 0 週    | 2 週    | 4 週    | 摂取終了後 2 週          |
|-----|-----|--------|--------|--------|--------------------|
| SBP | 本食品 | 128±17 | 125±15 | 124±15 | 126±15             |
|     | 対照食 | 126±15 | 124±17 | 121±18 | 125±17             |
| DBP | 本食品 | 81±10  | 80±8   | 80±7   | 79±8               |
|     | 対照食 | 83±10  | 80±11  | 79±11  | 78±9 <sup>##</sup> |

単位：mmHg、正常血圧：SBP<130 かつ DBP<85  
0 週との比較：<sup>##</sup>  $p<0.01$

表 4-2 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（正常血圧者）

| 試験群 |     | 0 週    | 2 週    | 4 週    | 摂取終了後 2 週 |
|-----|-----|--------|--------|--------|-----------|
| SBP | 本食品 | 109±12 | 110±11 | 110±12 | 110±10    |
|     | 対照食 | 109±11 | 106±8  | 105±8  | 108±13    |
| DBP | 本食品 | 73±10  | 75±9   | 76±9   | 72±7      |
|     | 対照食 | 73±8   | 70±10  | 71±12  | 70±8      |

単位：mmHg、正常血圧：SBP<130 かつ DBP<85

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「リプレ S」の食品健康影響評価を行った。

本食品の一日摂取目安量に含まれる関与成分は、サーモンペプチド（イソロイシルトリプトファンとして）0.3 mg<sup>d</sup>である。

当該関与成分はサケ肉を酵素により処理して得られるものであることから、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験、ほ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において、問題となる結果は認められなかった。

ヒト試験のうち、正常高値血圧者及び I 度高血圧者を対象とした試験の結果、試験食摂取との因果関係が否定できない空咳が 12 週間連続摂取試験（本食品群：60 名中 4 名）及び 4 週間連続摂取試験（高用量群：19 名中 1 名、中用量群：19 名中 1 名、低用量群：19 名中 1 名）において計 7 例認められた。

本食品の関与成分であるサーモンペプチドの ACE 阻害活性は、既に特定保健用食品として許可されている食品に含まれるペプチドと同じ程度であるとされている。一方、ヒト試験において、一部症例の空咳については感冒症状等によるものである可能性も示されたが、複数症例において本食品の摂取との因果関係が否定できない有害事象である空咳が認められている。このため、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はできないが、本食品摂取による有害事象である空咳の発症は無視できないと判断した。

上記試験結果等を評価した結果、「リプレ S」については、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。

d 本食品の一日摂取目安量に含まれるサーモンペプチドは 2.0g

## <参照>

1. Okamoto (Kainuma) A, Matsumoto E, Iwashita A, Yasuhara T, Kawamura Y, Koizumi Y, et al.: Angiotensin I-converting enzyme inhibitory action of fish sauce. *Food Sci Technol Int* 1995; 1(2): 101-106
2. 関英治, 箴島克裕, 松藤寛, 松井利郎, 箴島豊: 小腸粘膜ペプチダーゼ消化耐性を持つ ACE 阻害ジペプチドの定量分析。日本食品科学工学会誌 1996; 43(8): 967-969
3. Fujita H, Yokoyama K and Yoshikawa M: Classification and antihypertensive activity of angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins. *J Food Sci* 2000; 65(4): 564-569
4. Sato M, Hosokawa T, Yamaguchi T, Nakano T, Muramoto K, Kahara T, et al.: Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides derived from wakame (*undaria pinnatifida*) and their antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *J Agric Food Chem* 2002; 50(21): 6245-6252
5. サケ(カラフトマス)由来ペプチドの細菌を用いる復帰突然変異試験(予備検討)。2005 (試験報告書)
6. サーモンペプチドの分析。2006 (社内報告書)
7. サケ(カラフトマス)由来ペプチドの L5178Y マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験。2005 (社内報告書)
8. サーモンペプチドの Rec-assay。2009 (試験報告書)
9. サケ(カラフトマス)由来ペプチドのラットにおける単回経口投与毒性試験。2005 (社内報告書)
10. 江成宏之, 高橋義宣, 河原崎正貴, 竜田邦明, 竹野隆太, 梶本修身: ランダム化二重盲検試験によるサーモンペプチド配合飲料長期摂取時の血圧降下作用および安全性の検討。薬理と治療 2007; 35(12): 1261-1277
11. 「サーモンペプチド配合飲料」の血圧値が正常またはやや高めの成人男女に対する過剰摂取時の安全性の検討試験。2006 (社内報告書)
12. 江成宏之, 高橋義宣, 河原崎正貴, 竜田邦明, 竹野隆太, 梶本修身: 「サーモンペプチド配合飲料」の正常高値および軽症高血圧者に対する血圧降下作用の用量相関性確認試験。薬理と治療 2009; 37(2): 133-143
13. 「サーモンペプチド配合飲料」の血圧値が正常またはやや高めの成人男女に対する過剰摂取時の安全性の検討試験結果報告書。2007 (社内報告書)