

「アミールS 健康野菜100」に係る食品健康影響評価に関する評価結果（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、「アミールS 健康野菜100」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12月20日、関係書類を接受）

2. 評価対象食品の概要

「アミールS 健康野菜100」（申請者：カルピス株式会社）は、関与成分としてラクトリペプチド（VPP、IPP）を含む清涼飲料形態の食品であり、血圧が高めの方に適することが特長とされている。

1日当たり摂取目安量は200mlであり、含まれる関与成分はラクトリペプチド（VPP、IPP）3.4mg/日となっている。

ラクトリペプチドは、*Aspergillus oryzae*（以下、「*A. oryzae*」という。）由来のタンパク分解酵素（プロテアーゼ）による、乳タンパク（カゼイン又はカゼインナトリウム）分解物中に含まれる。

なお、ラクトリペプチドは、カルピス株式会社の登録商標（商標登録第4259710号）であり、IPP（Ile-Pro-Pro）、VPP（Val-Pro-Pro）の2種類のトリペプチドである。同社では、このラクトリペプチドに、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害活性があることから、本食品が血圧の高めの方に適するとしている。

3. 安全性に係る試験等の概略

・食経験

本食品の関与成分であるラクトリペプチドは、カゼイン又はカゼインナトリウムを*A. oryzae*由来のプロテアーゼにより加水分解して得られたもの（以下、「ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物」という。）に含まれている。原料のカゼイン又はカゼインナトリウムは、牛乳中に約3.3%含まれているタンパク質の主成分である。

*A. oryzae*由来のプロテアーゼは、食品衛生法における「既存添加物リスト」に記載されており、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）における評価の結果においても、*A. oryzae*由来のプロテアーゼのADIについては、現在の使用では毒性学的に問題がないと考えられるとされている。また、米国ではGRAS物質（一般に安全と認められる物質）とされている。（引用文献）

また、これまでに、乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* 発酵乳由来のラクトリペプチドを関与成分とする飲料5品目（5品目とも今回申請品目と関与成分の量は同じ）が既に特定保健用食品として許可されており、そのうち「カルピス酸乳アミールS カロリーオフ」は1997年の発売以降7年間を経過しているが、特に安全性に係る問題は報告されていない。また、本製品（アミールS 健康野菜100）は2003年9月より販売されており、現在までに特に安全性に係る問題は報告されていないとのことである。（引用文献）

なお、本食品（今回申請品目）ではカゼイン酵素分解物が、既許可特定保健用食品5

品目では乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* 発酵乳が原料として使用されており、両者の成分組成、ペプチド含有量等は異なっているものの、いずれも関与成分のラクトリペプチドが含まれている。また、これらは、通常の食経験のある食品成分に由来するものである。

・ *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 (1.25、2.5 及び 5mg/ml) について、チャニーズハムスター肺由来の細胞株 (CHL/IU 細胞) を用いた染色体異常試験を行ったところ、染色体構造異常または数的異常を持つ細胞の出現頻度はいずれの被験物質用量においても 5%未満であったことから、染色体異常誘発性は陰性と判定された。(引用文献)

ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 (500、1000 及び 2000mg/kg) について、SD系雄ラットの骨髄細胞を用いて、小核を有する多染性赤血球の誘発性を調べたところ、骨髄細胞に対する小核誘発作用はなく、変異原性は陰性と判定された。(引用文献)

SD系ラット各群雌雄各 5 匹を対象に、ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 2000mg/kg 体重 (ラクトリペプチド換算で約 16mg/kg 体重) を単回経口投与し、投与後 14 日間一般状態を観察し、15 日目に剖検を行なったところ、雌雄とも死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見にも異常は認められなかった。(引用文献)

SD系ラット各群雄雌各 12 匹を対象に、ラクトリペプチド含有カゼイン酵素分解物 0、40、200、1000mg/kg 体重 (ラクトリペプチド換算で 0、約 0.32、約 1.6、約 8.0mg/kg 体重) を 13 週間強制経口投与したところ、一般状態、体重・摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼科学的検査、剖検及び病理学的検査のいずれにおいても、被験物質に起因すると考えられる毒性変化は認められなかった。(引用文献)

・ ヒト試験

軽症高血圧 (40 名) および正常高値血圧 (104 名) の成人男女 (男性 57 名、女性 87 名) を対象に、本食品あるいはプラセボを 1 日 1 本 (200ml) 12 週間摂取させたところ、試験期間中、両群の BMI (ボディ・マス・インデックス) に大きな変化は見られなかった。尿検査、血液検査、血液生化学検査においては、血圧を除き、統計学的に有意な変化は認められなかった。また、試験群及びプラセボ群の各 5 名に消化器症状が認められたが、一過性で回復したことから試験食に無関係と考えられた。また、試験食に起因すると考えられる空咳、皮膚症状等は見られなかった。(引用文献)

正常～軽症高血圧の成人男女 43 名 (男性 21 名、女性 22 名) を対象に、本食品あるいはプラセボを毎食時 1 本で 1 日 3 本 (3 倍量、600ml) を 4 週間摂取させたところ、摂取期間前後の血液検査の一部に有意差を示した項目が認められたが、基準値内の変動であった。また、尿検査において、試験群及びプラセボ群の女性各 1 名に尿潜血の変動を認められたが、いずれも月経血の混入であると推察された。試験群において尿蛋白や尿ウロビリノーゲンの微細な変動を認められたが、いずれも血液検査における腎機能関連の検査項目等に異常が認められなかったことから、臨床的に問題となる変動ではないと考えられた。また、試験食に起因すると考えられる急激な血圧低下等の循環器症状、胃腸症状、空咳、

皮膚症状等の有害事象は認められなかった。(引用文献)

正常高値血圧～軽症高血圧の成人男女 131 名を対象に、ラクトトリペプチド含有カゼイン酵素分解物配合タブレット 2 錠(ラクトトリペプチド換算で 0、2.4、3.3、4.9mg 含有)を 1 日 1 回、6 週間摂取させたところ、飲用期間中、風邪の症状 9 例(試験群 3、プラセボ群 6)、下痢または軟便 4 例(試験群 2、プラセボ群 2)、便秘 1 例(試験群)、痒み症状 2 例(試験群 1、プラセボ群 1)が認められたが、いずれも飲用期間中に自然軽快したことから、試験食とは無関係であると考えられた。また、空咳、皮膚症状等の症状も認められなかった。(引用文献)

軽症高血圧(7 名:男性 4 名、女性 3 名)、正常高値血圧(8 名:男女各 4 名)の成人男女を対象に、ラクトトリペプチド含有カゼイン酵素分解物を 5.0g(ラクトトリペプチド換算で 37.5mg 含有(本食品の 1 日摂取目安量の約 11 倍量))、単回摂取させたところ、摂取期間前後の血液検査、尿検査等の臨床検査値において問題となる変動は認められなかった。また、試験食に起因すると考えられる空咳、皮膚症状、味覚異常、頭痛、めまい、ふらつき、胃腸症状等の有害事象は認められなかった。(引用文献)

- ・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

「アミール S 健康野菜 100」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)

ラクトトリペプチドおよびラクトトリペプチド含有カゼイン発酵物粉末の、食経験や法令に基づく安全性評価に関する考察:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いる小核試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いた単回経口投与毒性試験:社内報告書(2004)

ラクトトリペプチド含有粉末のラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験:社内報告書(2004)

Effect of casein hydrolyzate, prepared with protease derived from *Aspergillus oryzae*, on subject with high-normal blood pressure or mild hypertension: Nutrition research (投稿中)

「ラクトトリペプチド(VPP、IPP)」を含有する食品の正常血圧者および高血圧者に対する過剰摂取時の安全性:健康・栄養食品研究 7(4), 2004(印刷中)

Antihypertensive effect of casein hydrolyzate with *Aspergillus oryzae* protease by a placebo-controlled clinical study for subjects with high-normal blood pressure and mild-hypertension: The British Journal of Nutrition (印刷中)

「ラクトトリペプチド新規素材」の標準摂取量の 10 倍量単回摂取時の安全性懸賞試験 結果報告書:社内報告書(2004)