

別紙様式（Ⅱ）

商品名：「アミール」^{ウォーター} WATER300

安全性評価シート

食経験の評価

① 喫食実績による食経験の評価	喫食実績の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし （「あり」の場合に実績に基づく安全性の評価を記載） 1. 当該食品について 当該食品は清涼飲料水であり、機能性関与成分以外は、喫食実績により安全性が十分に確認された食品および食品添加物を原料とする。また、機能性関与成分も喫食実績により安全性が十分に確認された食品または食品添加物を原料とする。最終製品での喫食経験はないため、類似する食品での喫食実績による食経験および安全性の評価を以下に記す。 2. 類似する食品の喫食経験について 表：「ラクトトリペプチド」を使用した食品の代表例																									
	表：「ラクトトリペプチド」を使用した食品の代表例																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">製品名</th> <th style="width: 10%;">形態</th> <th style="width: 20%;">「ラクトトリペプチド」 由来</th> <th style="width: 15%;">特定保健用 食品許可</th> <th style="width: 25%;">販売年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>「カルピス酸乳／アミールS」</td> <td>飲料</td> <td>発酵乳</td> <td style="text-align: center;">○</td> <td>1997年～</td> </tr> <tr> <td>「アミールS／毎朝野菜」 （「アミール」健康野菜100）</td> <td>飲料</td> <td>カゼイン酵素分解物</td> <td style="text-align: center;">○ —</td> <td>2006年～ 2003年～04年</td> </tr> <tr> <td>「アミール」サプリメント</td> <td>錠剤</td> <td>カゼイン酵素分解物</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>2009年～</td> </tr> <tr> <td>「しなやかケア」</td> <td>錠剤</td> <td>カゼイン酵素分解物</td> <td style="text-align: center;">—</td> <td>2011年～</td> </tr> </tbody> </table>	製品名	形態	「ラクトトリペプチド」 由来	特定保健用 食品許可	販売年	「カルピス酸乳／アミールS」	飲料	発酵乳	○	1997年～	「アミールS／毎朝野菜」 （「アミール」健康野菜100）	飲料	カゼイン酵素分解物	○ —	2006年～ 2003年～04年	「アミール」サプリメント	錠剤	カゼイン酵素分解物	—	2009年～	「しなやかケア」	錠剤	カゼイン酵素分解物	—	2011年～
製品名	形態	「ラクトトリペプチド」 由来	特定保健用 食品許可	販売年																						
「カルピス酸乳／アミールS」	飲料	発酵乳	○	1997年～																						
「アミールS／毎朝野菜」 （「アミール」健康野菜100）	飲料	カゼイン酵素分解物	○ —	2006年～ 2003年～04年																						
「アミール」サプリメント	錠剤	カゼイン酵素分解物	—	2009年～																						
「しなやかケア」	錠剤	カゼイン酵素分解物	—	2011年～																						
	1) 食経験の評価対象 「当該食品と類似する食品」として、当該食品と同じ機能性関与成分「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP）を同等量の1日摂取目安量3.4mg（VPP換算）以上含み、当該食品と比べて、機能性関与成分の消化・吸収過程に大きな影響を与えず、食品中の成分や加工工程により機能性関与成分が変質するような食品でないことが明らかで、「カルピス酸乳／アミールS」、「アミールS／毎朝野菜」、「アミール」サプリメント、「しなやかケア」を評価対象とした。 2) 評価方法 以下の喫食実績の評価項目における健康被害情報より食経験を評価した。 ・摂取集団：すべての評価対象は、日本の成人男女すべてを摂取集団とし、特定保健用食品は「血圧が高めの方」を主な摂取対象の健康状態としている。 ・摂取方法：そのまま、または、水などと一緒に摂取する。 ・摂取形状および1日摂取目安量、目安量あたりの機能性関与成分の含有量																									

製品名	摂取形状	一日摂取 目安量	一日摂取目安量あたりの 機能性関与成分の含有量
「カルピス酸乳／アミールS」	飲料	200ml	3.4 mg (VPP 換算)
「アミールS／毎朝野菜」	飲料	200ml	3.4 mg (VPP 換算)
「アミール」 サプリメント	錠剤	4 粒	3.4 mg (VPP 換算)
「しなやかケア」	錠剤	3 粒	4.8 mg (VPP 換算)

- ・機能性関与成分を含む原料：「カルピス酸乳／アミールS」はラクトバチルス・ヘルペティカスを用いた発酵乳、「アミールS／毎朝野菜」、「アミール」サプリメント、「しなやかケア」は麹菌のタンパク質分解酵素を用いたカゼインの分解物を原料とする。
- ・これまでの販売量：過去18年間で3.9億食、VPP換算1.3t
- ・健康被害情報：因果関係のある健康被害例は確認されていない。

3) 補足

乳酸菌ラクトバチルス・ヘルペティカスを用いた発酵乳やチーズには、機能性関与成分である「ラクトトリペプチド」が含まれており、これらは古来より世界各地で食されている。ラクトバチルス・ヘルペティカスを用いた発酵乳の一種である、カルピス酸乳を用いて調製された飲料「カルピス」は、大正8年（1919年）に発売されてから今日まで約100年の間、日本のほぼすべての年齢層にわたり多くの人々に飲用されてきた喫食実績を有するが、安全性に関わる問題は生じていない。

また、カルピス酸乳およびこれより分離されたラクトバチルス・ヘルペティカスCM4株を用いた発酵乳を主原料とする「カルピス酸乳／アミールS」は、当該食品と同一の機能性関与成分（「ラクトトリペプチド」（VPP、IPP））および1日摂取目安量（3.4mg（VPP換算））より成り、1997年の特定保健用食品許可および発売から約18年間の喫食実績を有するが、同様に安全性に関わる問題は発生していない。

一方、牛乳由来のカゼインを麹菌由来のタンパク質分解酵素により分解して「ラクトトリペプチド」を得る方法が知られている。カゼインは牛乳中に約3.3%含まれる乳タンパク質の約80%を占める主成分で、十分な喫食実績を有しており、麹菌由来のタンパク質分解酵素は、食品衛生法における「既存添加物リスト」に記載され、JECFAによる評価結果では、現在の特定用途（及び摂取量下）での使用は毒性的に問題がないと考えられている。これらを用いて製造された「ラクトトリペプチド」を含むカゼイン酵素分解物を使用した製品（「アミールS／毎朝野菜」など）についても、2003年の発売から約10年の喫食実績を有するが、安全性に関わる問題は発生していない。

別紙様式（Ⅱ）

	<p>3. 結論</p> <p>本届出食品と類似する「ラクトトリペプチド」を含有する食品は、食品としての長く豊富な喫食実績と安全性を有し、特定保健用食品等の実績を通じて、日本国内の成人に対する、一定の摂取量、摂取方法、販売期間における、喫食実績と安全性を有している。しかしながら、その機能性を担保する1日摂取目安量における喫食実績は18年あまりであり、念のため、既存情報を用いた評価も実施することとした。</p> <p style="text-align: right;">※□評価が十分→⑧へ、 ■喫食実績なし又は評価が不十分へ→②へ</p>		
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>②2次情報</p>	<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり ■なし</p>
		<p>(なしの場合) 民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり ■なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→③へ</p>
		<p>(データベースに情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p style="text-align: right;">※□評価が十分→⑧へ、 □評価が不十分→③へ</p>	
		<p>(データベース名)</p>	
	<p>③1次情報</p>	<p>一次情報の有無： ■あり <input type="checkbox"/>なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→④へ</p>	
<p>(1次情報が「あり」の場合：食経験に関する安全性の評価の詳細を記載すること)</p> <p>機能性関与成分に関する食経験について、「当該食品と類似する食品」として、当該食品と同じ機能性関与成分「ラクトトリペプチド」(VPP、IPP)を同等量の1日摂取目安量3.4mg(VPP換算)以上含む、「カルピス酸乳/アミールS」、「アミールS/毎朝野菜」、「アミール」サプリメント、「しなやかケア」を文献検索の対象とした。</p> <p>その結果、7報が抽出された(1)～(7)。それぞれ「当該食品と類似する食品」の摂取集団、摂取形式、摂取方法、摂</p>			

別紙様式（Ⅱ）

	<p>取頻度、1日摂取目安量、機能性関与成分の含有量が記されており、安全性試験において有害事象は確認されなかった旨が報告されており、健康被害情報がないことが確認されたが、販売期間および販売量の報告はなく、食経験による評価の報告としては十分とは言い切れない。</p> <p style="text-align: right;">※□評価が十分→⑧へ、 ■評価が不十分→④へ</p>
	<p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ジャパンフードサイエンス 37, 37-41 (1998) 2. 日本農芸化学会誌 78(5), 44-46 (2004) 3. 栄養評価と治療 23(1), 23-27 (2006) 4. 血圧 13(2), 43-47 (2006) 5. 食品工業 50(18), 72-79 (2007) 6. シーエムシー出版「機能性ペプチドの最新応用技術—食品・化粧品・ペットフードへの展開—」, 223-229 (2009) 7. <i>Anti-aging Science</i>. 1(1), 45-49 (2009)
	<p>(その他)</p>

安全性試験に関する評価

<p>既存情報による安全性試験の評価</p>	④ 2次情報	<p>公的機関のデータベースの情報</p> <p style="text-align: right;">■あり □なし</p>
		<p>(なし)の場合</p> <p>民間や研究者等が調査・作成したデータベースの情報</p> <p style="text-align: right;">□あり □なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→⑤へ</p>
	<p>(データベースに情報が「あり」の場合：安全性に関する評価の詳細を記載すること)</p> <p>「ラクトトリペプチド」</p> <p>《安全性》</p> <p>《危険情報》＜一般＞</p> <p>・健康な成人60名を対象とした単回の過剰摂取試験において、体重60kg当たり酸乳100mLを基準とし、その1～5倍量(500mL)までの5段階の用量では、対照群(未発酵乳)と胃腸症状に有意な差は認められず、酸乳群に下痢は認めなかった(1)。また、同じ飲料を正常血圧者26名を無作為</p>	

		<p>に2群にわけ、毎日8週間摂取させた研究において、血圧、心拍数、体重、血液成分を含めた指標に大きな変化はなかったという報告がある(2)。</p> <p>・軽症および中等症高血圧者30名を対象とした二重盲検試験においても、トクホ製品(VPP 2.53 mg, IPP 1.52 mg 含有)を1日1本160 gの8週間の飲用は、血圧変化以外には心拍数、血液成分、尿成分の変化、および空咳、消化器症状などの副作用はなかった(3)。正常高値血圧者106名を対象とし、トクホ製品(1本150 g; VPP 1.13 mg, IPP 0.74 mg 含有)を1日2回12週間摂取させた研究においても同様の結果が得られている(4)。</p> <p>《禁忌対象者》 調べた文献の中に見当たらない。</p> <p>《医薬品との相互作用》 調べた文献の中に見当たらない。</p> <p>《動物他での毒性試験》 特定保健用食品として許可されている「ラクトトリペプチド」含有発酵乳粉末についてはチャイニーズ・ハムスターの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、ラットにおける単回経口投与毒性試験、ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験で問題のないことが確認されている。</p> <p>《AHPAクラス分類及び勧告》 参考文献中に記載なし。</p> <p>《総合評価》 《安全性》 ・ヒトに対する安全性については、「ラクトトリペプチド」としてのデータは十分ではないが、特定保健用食品では個別に製品毎の安全性が評価されている。</p> <p>《参考文献》 (1) Progress in Medicine. 16, 917-921(1996) (2) 日本栄養・食糧学会誌 54, 347-354 (2001) (3) 日本臨床栄養学会雑誌 23, 26-31 (2001) (4) 健康・栄養食品研究 7(1), 123-137 (2004)</p> <p style="text-align: right;">※□評価が十分→⑧へ、 ■評価が不十分→⑤へ</p> <p>(データベース名) ・独立行政法人 国立健康・栄養研究所『「健康食品」の安</p>
--	--	---

別紙様式（Ⅱ）

		<p>全性・有効性情報』「健康食品」の素材情報データベース ※参考文献の引用間違いを一部修正し、参考文献の番号を改変した。</p>
<p>⑤ 1次情報 （各項目は「あり」の場合に詳細を記載）</p>	<p>1次情報の有無： <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし ※「なし」の場合→⑥へ</p>	
	<p>（調査時期） 2014年12月～2015年1月</p>	
	<p>（検索条件） 1. 英語文献 <Pub Med> lactotriptide and (side effect or toxicity or toxic or safety or emergency or harmful) : 2件 <TOXNET> lactotriptide and (side effect or toxicity or toxic or safety or emergency or harmful): 2件 2. 日本語文献 <J Dream III> ラクトトリペプチド and (安全性 or 毒性 or 有害事象 or 副作用) : 19件 <Google scholar> ラクトトリペプチド and (安全性 or 毒性 or 有害事象 or 副作用) : 16件</p>	
	<p>（検索した件数） 上記の（検索条件）に併せて記した。</p>	
	<p>（最終的に評価に用いた件数と除外理由） 1. 英語文献：2件 2. 日本語文献：10件 日本語文献は、J Dream IIIで検索した19件中、英語文献(2件)、過去の報告の引用に基づく二次文献(8件)を除く9件、およびGoogle scholarで検索した16件中、二次文献(13件)を除く3件(うち2件はJ Dramer IIIと重複)の計10件を評価対象とした。</p>	

		<p>(安全性の評価)</p> <p>(1)(2)の英語文献2件は「ラクトトリペプチド」を用いた動物または細胞試験に関するものであるが、毒性試験の結果、問題なかったことが報告されている。</p> <p>また、10件の日本語文献の内、(3)～(7)の5件はラクトバチルス・ヘルベティカスを用いた発酵乳から得られた「ラクトトリペプチド」、(8)～(11)の4件は牛乳由来のカゼインを麴菌酵素により分解して得られた「ラクトトリペプチド」を含む試験食品を用いたヒト試験であるが、いずれのヒト試験においても血液成分、尿検査等の臨床検査値に異常変動はなく、問題は報告されていない。</p> <p>(12)の「カルピス酸乳／アミール S」(特定保健用食品)を用いた1試験において、咳の出現が1例報告されているが、特定保健用食品の審査における安全性評価において、「体質によりまれにせきがでることがあります。その際は医師にご相談ください。」と摂取上の注意を表示することにより、問題ないものと判断されている。</p> <p>以上より、「ラクトトリペプチド」について、安全性の評価が十分に確認できた。</p> <p style="text-align: right;">※■評価が十分→⑧へ、 □評価が不十分→⑥へ</p> <p>(参考文献一覧)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Food and Chemical Toxicology</i>. 45, 1468-1477 (2007) 2. <i>Food and Chemical Toxicology</i>. 47, 55-61 (2009) 3. 健康・栄養食品研究 4(4), 37-46 (2001) 4. 健康・栄養食品研究 4(3), 63-72 (2001) 5. 健康・栄養食品研究 4(3), 51-61 (2001) 6. 健康・栄養食品研究 5(3), 55-66 (2002) 7. 健康・栄養食品研究 7(1), 123-137 (2004) 8. 健康・栄養食品研究 7(4), 17-30 (2004) 9. 薬理と治療 34, 1107-1117 (2006) 10. 新薬と臨床 56(12), 2039-2047 (2007) 11. 薬理と治療 35, 1249-1260 (2007) 12. 臨床薬理 31(2), 361-362 (2000) <p>(その他)</p>
安全性試験	⑥in vitro 試	

別紙様式（Ⅱ）

の実施による評価 ※安全性が評価された場合 →⑧へ	験及び in vivo 試験	
	⑦臨床試験	

（安全性試験を実施した場合、当該試験の報告資料を添付すること。ただし、文献として公表されている場合には参考文献名を記載すれば、添付する必要はない。）

機能性関与成分の相互作用に関する評価

⑧医薬品との相互作用に関する評価	（参考にしたデータベース名又は出典） 1. 独立行政法人 国立健康・栄養研究所『「健康食品」の安全性・有効性情報』『健康食品」の素材情報データベース 2. 厚生労働省「e-ヘルスネット」 3. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）分担研究報告書，19-24（2007） 4. <i>AM J Clin Nutr.</i> 64 , 767-771（1996）
	相互作用の有無： <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし
	（「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）
⑨機能性関与成分同士の相互作用 （複数の機能性関与成分について機能性を表示する食品のみ記載）	（参考にしたデータベース名又は出典）
	相互作用の有無： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	（「あり」の場合：機能性表示食品を販売することの適切性を詳細に記載すること）

商品名：「アミール」^{ウォーター} WATER300

製造及び品質の管理に関する情報
(サプリメント形状の加工食品、その他加工食品)

(1) 製造者氏名、製造所所在地等情報	製造者氏名又は製造所名	カルピス株式会社 群馬工場
	製造所所在地	群馬県館林市 大新田町 166
	届出者か否か	<input checked="" type="checkbox"/> 届出者 <input type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示される場合はその記号	KC
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制（以下の項目をチェック又は記載。重複可）		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されているか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	種類	<input type="checkbox"/> 国内 GMP <input type="checkbox"/> 米国 GMP (<input type="checkbox"/> 認証を受けている) <input checked="" type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県 HACCP <input type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	厚生労働大臣
	承認書等番号	厚生労働省発関厚 0807 第 3 号
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付けている場合であって、届出食品も当該基準により製造されているか。 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		<input type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP 国名又は地域名
③ <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合 製造施設・従業員の衛生管理等の体制について具体的に右欄に記載する。 <input type="checkbox"/> ①又は②に該当し、さらに特に記載したい事がある場合 右欄に記載する。		

<p>(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p>
<p>(4) その他特記すべき事項</p>	

商品名：「アミール」^{ウォーター} WATER300

製造及び品質の管理に関する情報
(サプリメント形状の加工食品、その他加工食品)

(1) 製造者氏名、製造所所在地等情報	製造者氏名又は製造所名	カルピス株式会社 岡山工場
	製造所所在地	岡山県総社市 真壁 800
	届出者か否か	<input checked="" type="checkbox"/> 届出者 <input type="checkbox"/> 届出者以外
	製造所固有記号で表示される場合はその記号	BC
(2) 製造施設・従業員の衛生管理等の体制（以下の項目をチェック又は記載。重複可）		
① GMP、HACCP、ISO 22000、FSSC 22000 に基づき、届出食品が製造されているか。 <input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	種類	<input type="checkbox"/> 国内 GMP <input type="checkbox"/> 米国 GMP (<input type="checkbox"/> 認証を受けている) <input checked="" type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県 HACCP <input type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	厚生労働大臣
	承認書等番号	厚生労働省発中厚 0106 第 5 号
② 国外で製造される場合において、当該外国内で販売する食品に対し、GMP 又は HACCP の基準に従い製造することを義務付けている場合であって、届出食品も当該基準により製造されているか。 <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ		<input type="checkbox"/> GMP <input type="checkbox"/> HACCP 国名又は地域名
③ <input type="checkbox"/> ①及び②以外の場合 製造施設・従業員の衛生管理等の体制について具体的に右欄に記載する。 <input type="checkbox"/> ①又は②に該当し、さらに特に記載したい事がある場合 右欄に記載する。		

<p>(3) 規格外の製品の流通を防止するための体制等</p>	<p>以下のいずれかにチェック</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。</p> <p><input type="checkbox"/> それ以外（取組状況について下記に記載する。）</p>
<p>(4) その他特記すべき事項</p>	

原材料及び分析に関する情報

第1 生産・製造及び品質管理の体制		
(1) 機能性関与成分を含む原材料名（届出食品が生鮮食品の場合は除く）	「ラクトトリペプチド」含有カゼイン酵素分解物粉末 （一括表示には「カゼインペプチド」と記載）	
第2 食品の分析		
(2) 機能性関与成分の定量試験	試験機関の名称	(一財) 日本食品分析センター
	試験機関の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input checked="" type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(3) 安全性を担保する必要がある成分の定量試験 <input type="checkbox"/> あり （成分名： ） <input checked="" type="checkbox"/> なし	試験機関の名称	
	試験機関の種類	<input type="checkbox"/> 登録試験機関又は登録検査機関 <input type="checkbox"/> 農業試験場等（生鮮食品に限る） <input type="checkbox"/> その他の第三者機関 <input type="checkbox"/> 届出者又は利害関係者
	分析方法を示す資料	<input type="checkbox"/> 標準作業手順書 <input type="checkbox"/> 操作手順、測定条件等できる限り試験方法について具体的に記載した資料
	届出者又は利害関係者で分析を実施する場合、その合理的理由	
(4) 届出後における分析の実施に関する資料（機能性関与成分及び安全性を担保する必要がある成分）	機能性関与成分	
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記	試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び分析機関の種類
	LCMS 法	いずれかにおいて分析を実施 ①アサヒ飲料株式会社：届出者 ②アサヒグループホールディングス株式会社：利害関係者 ③登録試験機関

	安全性を担保する必要がある成分			
	分析方法、代替指標の場合はその成分名を併記		試験機関の名称（あらかじめ規定されている場合のみ）及び分析機関の種類	
<p>(5) 届出後における分析の実施に関する資料（原料の基原の確認方法及び製品の崩壊性試験等を実施する必要がある場合、その方法及び頻度）</p> <p><input type="checkbox"/>あり</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>なし</p>	確認する項目（基原等）及び試験方法	試験機関の名称及び種類	確認の頻度	その他
(6) その他特記すべき事項				