

商品名：イミダペプチド

### 安全性評価シート

食経験の評価

<p>①喫食実績 による食経 験の評価</p>	<p>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）</p> <p>当該製品「イミダペプチド」は、機能性関与成分であるイミダゾールジペプチド（カルノシン、アンセリン）を含む鶏胸肉抽出物（CBEX）を配合した飲料で、2009年3月の発売以来、2015年3月までの6年間で、健常成人男女を含む17万人において、のべ950万本の日本国内における喫食実績があり、これまで健康被害は報告されていない。</p> <p>当該製品「イミダペプチド」の機能性関与成分であるイミダゾールジペプチドは牛肉、豚肉、鶏肉などの食肉に多く含まれる。特に鶏胸肉は食肉の中でもイミダゾールジペプチドを豊富に含有しており、当該製品「イミダペプチド」が配合するイミダゾールジペプチドは国産の鶏胸肉由来である。</p> <p>日本において鶏肉が食用とされてきた歴史は古く、明治以降に本格的に食用とされ、平成22年度に総務省が実施した家計調査における国民1人あたり鶏肉の年間消費量は4,400gと広く食されている。</p> <p>イミダゾールジペプチドは、鶏胸肉の湿重量100g当たり約1gが含有されている。従って、当該製品「イミダペプチド」の1日の摂取目安量2本60mLに含まれるイミダゾールジペプチド400mgは、鶏胸肉約40gに含まれる量に相当し、通常の食習慣における摂取量の範囲内といえる。</p> <p style="text-align: right;">※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input checked="" type="checkbox"/>喫食実績なし又は評価が不十分→②へ</p>							
<p>既存情報を用いた評価</p>	<p>②2次情報</p>	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td data-bbox="632 1520 911 1608"> <p>公的機関のデータベースの情報</p> </td> <td data-bbox="919 1520 1348 1608"> <p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="632 1619 911 1805"> <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> </td> <td data-bbox="919 1619 1348 1805"> <p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p style="text-align: right;">※「なし」の場合→③へ</p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="632 1816 1348 1973"> <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>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→③へ</p> </td> </tr> </table>	<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>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 <input checked="" type="checkbox"/>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>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→③へ</p>	
<p>公的機関のデータベースの情報</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>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 <input checked="" type="checkbox"/>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>※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input type="checkbox"/>評価が不十分→③へ</p>								

別紙様式（Ⅱ）

		(データベース名)
	③ 1次情報	1次情報の有無： <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→④へ  (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)  ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input type="checkbox"/> 評価が不十分→④へ
		(参考文献一覧) 1. 2. 3.
		(その他)

安全性試験に関する評価

既存情報による安全性試験の評価	④ 2次情報	公的機関のデータベースの情報	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
		(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	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ※「なし」の場合→⑤へ
		(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) RTECS CAS Registry Number 305-84-0 イミダゾールジペプチドの一つであるカルノシンのマウスにおける50%致死用量(LD <sub>50</sub> )は、単回経口投与毒性試験で14.93g/kg以上、単回腹腔内投与毒性試験で9.087g/kg以上であることが報告されている。 ※ <input type="checkbox"/> 評価が十分→⑧へ、 <input checked="" type="checkbox"/> 評価が不十分→⑤へ	
		(データベース名) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS)	
	⑤ 1次情報 (各項目は	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	

別紙様式（Ⅱ）

	<p>「あり」の場合に詳細を記載)</p>	<p>(調査時期) 2015年3月</p> <p>(検索条件) 検索媒体：PubMed キーワード： ①carnosine anserine toxicity ②carnosine anserine safety</p> <p>(検索した件数) ①が16件、②が2件、のべ17件</p> <p>(最終的に評価に用いた件数と除外理由) 安全性評価が目的ではない文献が16件あったため、最終的に評価に用いた件数は1件であった。</p> <p>(安全性の評価) 「イミダペプチド」の原料であるトリ胸肉抽出物(CBEX™)と機能性関与成分であるイミダゾールジペプチドの安全性の評価をまとめた。「イミダペプチド」の原料であるトリ胸肉抽出物(CBEX™)はラットを用いた単回経口投与毒性試験、90日間反復経口投与毒性試験およびエームス試験の結果からカルノシン、アンセリンの摂取源として安全性が高いことが確認された。またイミダゾールジペプチドに関してネガティブな情報は得られなかった。 ※<input type="checkbox"/>評価が十分→⑧へ、<input checked="" type="checkbox"/>評価が不十分→⑥へ</p>
		<p>(参考文献一覧)</p> <p>1. 文献名：Safety evaluation of chicken breast extract containing carnosine and anserine 著者：Sato M, Karasawa N, Shimizu M, Morimatsu F, Yamada R 出典：Food Chem Toxicol 2008; 46(2): 480-9</p> <p>2. 3.</p> <p>(その他)</p>
<p>安全性試験の実施による評価</p>	<p>⑥ <i>in vitro</i> 試験及び <i>in vivo</i> 試験</p>	<p>1) トリ胸肉抽出物(CBEX™)：カルノシン・アンセリン含有のラットにおける急性経口毒性試験 方法：トリ胸肉抽出物(CBEX™)のラット(雌雄各5匹)</p>

<p>※安全性が評価された場合→⑧へ</p>	<p>における 14 日間の急性経口毒性試験を実施した。試験期間中、生死および一般状態の観察と体重測定を行った。なお、生存例について投与 14 日後に剖検を行った。</p> <p>結果：雌雄ともに死亡例はなく、一般状態は外観および行動等に異常はみられなかった。</p> <p>体重変化は 14 日間順調な増加推移を示した。剖検所見に特記すべき変化はみられなかった。</p> <p>考察：CBEX™の急性経口における毒性影響は認められず、LD<sub>50</sub>は 6g/kg 以上と結論された。</p> <p>（株式会社 薬物安全性試験センター 試験報告書 2004 年 3 月 2 日）。</p> <p>2）トリ胸肉抽出物（CBEX™）：カルノシン・アンセリン含有のラットにおける 90 日間反復投与毒性試験</p> <p>方法：トリ胸肉抽出物（CBEX™）のラット（1 群雌雄各 6 匹）における 90 日間の反復経口毒性試験を実施した。高用量 CBEX 群、低用量 CBEX 群、および対照群（精製水）を設け、試験期間中、一般状態や体重および摂餌量の観察、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、病理学的検査を行った。なお、生存例について投与開始 90 日後に剖検を行った。</p> <p>結果：雌雄ともに死亡例はなく、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、剖検所見および器官重量に変化はなく、血液検査、病理組織学検査にも異常はみられなかった。</p> <p>考察：CBEX の反復投与における毒性影響は認められず、2g/kg/day 用量においても無影響であった。</p> <p>（株式会社 薬物安全性試験センター 試験報告書 2004 年 6 月 10 日）。</p> <p>3）トリ胸肉抽出物（CBEX™）：カルノシン・アンセリン含有の細菌を用いる復帰突然変異試験</p> <p>方法：結果の判定は、被験物質処理群の復帰変異コロニー数が、自然復帰変異コロニー数に対して顕著な増加が認められ（陰性対照の 2 倍を目安とする）、用量反応性および再現性が認められた場合に陽性と判定した。</p> <p>結果：トリ胸肉抽出物（CBEX™）処理による復帰変異コロニー数は、代謝活性化の有無にかかわらず、陰性対照と比較して増加が認められた。この増加は、内因性のヒスチジ</p>
------------------------	--

		<p>ンによるものと考えられた。</p> <p>考察：トリ胸肉抽出物（CBEX™）は、突然変異能を有しないと判断された。</p> <p>（株式会社 ビー・エム・エル 最終報告書 2004年2月20日）。</p> <p>4）鶏胸肉抽出物（CBEX™）の細菌を用いる DNA 修復試験（<i>umu</i>-テスト）－結果報告書－</p> <p>方法：ウムラック AT（（株）蛋白精製工業）を用い、被験物質処理群の吸光度が用量依存的に上昇した場合、<i>umu</i> 遺伝子発現レベルが上昇したとして、変異原性陽性と判定した。</p> <p>結果：CBEX™は用量依存的な <i>umu</i> 遺伝子発現レベルの上昇がみられなかった。</p> <p>考察：変異原性を有しないと判定された。</p> <p>（大阪市立大学大学院医学研究科 COE 生体情報解析学 報告書 2008年3月21日）。</p>
<p>⑦臨床試験</p>		<p>（Ⅱ）③に示した最終製品である当該製品「イミダペプチド」を用いた安全性試験の詳細を述べる。</p> <p>1）過剰摂取試験</p> <p>試験デザイン：ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験</p> <p>試験期間：2007年10月6日～2007年11月17日</p> <p>摂取期間：2007年10月6日～2007年11月2日</p> <p>検査ポイント：摂取開始日、摂取2週間後、摂取4週間後、後観察2週間後</p> <p>検査内容：理学的検査（血圧、脈拍数、体重、BMI）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、問診</p> <p>対象者：健常者44名（男性23名、女性21名 年齢44.4±9.5歳）</p> <p>試験食：当該製品「イミダペプチド」の1日摂取目安量（2本60mL、イミダゾールジペプチド400mg）の3倍量（6本180mL、イミダゾールジペプチド1200mg）</p> <p>結果：いずれの検査においても、試験食に起因したと考えられる検査値の変動や有害事象は認められなかった。</p> <p>結論：当該製品「イミダペプチド」を摂取目安量の3倍</p>

		<p>量を 4 週間連続摂取した場合において安全性が確認された（青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝, 西谷真人. 健常者を対象としたイミダゾールジペプチド（CBEX-Dr）配合飲料の過剰摂取における安全性. 薬理と治療 2008; 36(3): 225-36）。</p> <p>2) 長期摂取試験          試験デザイン：ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験          試験期間：2007 年 8 月 26 日～2007 年 12 月 1 日          摂取期間：2007 年 8 月 26 日～2007 年 11 月 17 日          検査ポイント：摂取開始日、摂取 4 週間後、摂取 8 週間後、摂取 12 週間後、後観察 2 週間後          検査内容：理学的検査（血圧、脈拍数、体重、BMI）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、問診          対象者：健常者 44 名（男性 22 名、女性 22 名 年齢 39.4±8.2 歳）          試験食：当該製品「イミダペプチド」の 1 日摂取目安量（2 本 60mL、イミダゾールジペプチド 400 mg）          結果：いずれの検査においても、試験食に起因したと考えられる検査値の変動や有害事象は認められなかった。          結論：当該製品「イミダペプチド」を摂取目安量の 2 倍量を 12 週間連続摂取した場合において安全性が確認された（青柳さやか, 杉野友啓, 梶本佳孝, 西谷真人. 健常者を対象としたイミダゾールジペプチド（CBEX-Dr）配合飲料の長期摂取における安全性. 薬理と治療 2008; 36(3): 213-24）。</p>
--	--	--

（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

<p>⑧医薬品との相互作用に関する評</p>	<p>（参考にしたデータベース名又は出典）          1. Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine (Fourth Edition). UK, Oxford University Press, 2007; 157-9.</p>
------------------------	--

別紙様式（Ⅱ）

価	2. Kalyankar GD, Meister A. Enzymatic synthesis of carnosine and related beta-alanyl and gamma-aminobutyryl peptides. J Biol Chem 1959; 234(12): 3210-8.
	3. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ( <a href="http://www.info.pmda.go.jp/">http://www.info.pmda.go.jp/</a> )
	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	(参考にしたデータベース名又は出典)
	1. 2. 3.
	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：イミダペプチド

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	田村薬品工業株式会社
	製造所所在地	奈良県御所市西寺田 50
	届出者か否か	<input type="checkbox"/> 届出者 <input checked="" 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	J P
(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 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 type="checkbox"/> 総合衛生管理製造過程 <input type="checkbox"/> 都道府県等 HACCP <input type="checkbox"/> ISO 22000 <input type="checkbox"/> FSSC 22000
	承認書等発行者	
	承認書等番号	
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 checked="" 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。	
		医薬品 GMP の認証機関の認証を取得した方法で 製造および品質を管理。  承認書等発行者 奈良県知事 承認書等番号 29AZ000191

<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> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> (2) ①の認証等に従い実施している。</li><li><input type="checkbox"/> (2) ②の基準に従い実施している。</li><li><input checked="" type="checkbox"/> それ以外（取組状況について下記に記載する。）</li></ul> <p>(2) ③の医薬品 GMP の認証機関の認証を取得した基準に従い実施している。</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）	鶏胸肉抽出物	
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	一般財団法人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（機能性関与成分および安全性を担保する必要がある成分）安全性を担保する必要がある	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
	12ヶ月毎に任意の3ロットを選択し分析を実施す	

	る。			
	安全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		
(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） <input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし	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				