

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 15 回) 会合議事録

1. 日時 平成 16 年 8 月 30 日 (月) 14:00～16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価等について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、井上専門委員、及川専門委員、長尾専門委員、
松井専門委員、山崎専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員長代理、坂本委員

(事務局)

富澤評価調整官、三木課長補佐、岡本係長

5. 配布資料

資料 1 安全性試験等の概要について (継続審査品目)

- ・ラクチトールガムストロングミント
- ・ラクチトールガムマイルドミント
- ・タケダ健茶園 TACC 茶
- ・オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン
- ・ヒアロモイスターS

- ・DHA入りリサーラソーゼージ

資料2 安全性試験等の概要について（新規審査品目）

- ・ガルシニア 1000
- ・ヘルシーゼリー（オレンジ味）
- ・ガルシニアゼリー（マスカット味）
- ・ガルシニアゼリー（アップル&キャロット味）

参考資料1 継続審査品目の指摘事項について

参考資料2 「食品健康影響評価について」（平成15年10月28日付け厚生労働省発食安第1028004号）

参考資料3 「食品健康影響評価について」（平成16年1月19日付け厚生労働省発食安第0119001号）

参考資料4 「食品健康影響評価について」（平成16年5月28日付け厚生労働省発食安第0528002号）

参考資料5 「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」（平成16年7月21日新開発食品専門調査会）

参考資料6 「保健機能食品制度の創設等に伴う特定保健用食品の取扱い等について」の一部改正について（平成15年5月30日付け食発0530007号）〈抜粋〉

参考資料7 ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

参考資料8 エパデールカプセル300添付文書

6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまから「第15回新開発食品等専門調査会」を開催させていただきたいと思っております。

上野川です。どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、8名の委員の先生に御出席をいただく予定になっております。及川先生がまだお見えになりませんが、後ほどお見えになるということです。なお、菅野委員、北本委員、篠原委員、山添委員につきましては、本日は所用のため御欠席ということです。また、食品安全委員会からは、寺尾委員長代理、坂本委員に御出席を賜っております。

なお、第15回は非公開で行うことになっております。

それでは、本日の議題及び資料の確認を事務局からお願いいたします。

○富澤調整官 それでは、議題と資料の確認をさせていただきます。

お手元に「食品安全委員会新開発食品等専門調査会（第 15 回）議事次第」がございますので、それを御覧ください。

本日予定しております議題でございますけれども、「2. 議題」の（1）として「特定保健用食品の食品健康影響評価等について」審査を行っていただく予定です。内容は、継続審査中のもので、指摘事項に対する回答のあった 6 品目、また、新規の審査項目 4 品目、以上について御審議いただく予定でございます。

配布資料でございますけれども、今御覧いただいております議事次第。それから、委員の先生方の名簿、座席表、それから継続 6 品目に関する資料 1。

その次に、資料 2 として新規 4 品目に関するもの。それから、参考資料 1～8 となっております。落丁等ございましたら、事務局までお知らせいただければ幸いです。なお、お手元に配布しました資料のほか、委員の先生方には、本日御審議をいただく予定の品目について資料を事前に送付させていただいております。

それから、議事次第の 1 のところに書いてございますけれども、本日審査を行う品目につきましては、「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、事前に座長に資料内容を御確認いただき、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査を行います。また、会議は非公開となりますけれども、国民の方への説明責任や透明性の確保の観点から、開催日時等は公開し、会議は非公開であることを明示しております。今後の情報提供としては、①として、議事録は、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを削除したものを速やかに公開いたします。②として、審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成することとし、評価書（案）は専門調査会で取りまとめ後に食品安全委員会へ報告して公開いたします。それから③として、原則として企業が作成した資料概要については、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除き、登録と同時に公開いたします。

以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○上野川座長 それでは、早速議題（1）に入りたいと思います。

本議題では、これまで新開発食品等専門調査会で審査いただきました品目のうち、本日現在で回答がありました 6 品目につきまして、回答書の内容を踏まえ審議を行いたいと思います。また、新規品目で、ガルシニア由来のヒドロキシクエン酸が関与成分の 4 品目について審査を行

いたいというふうに考えております。

まず、「ラクチトールガムストロングミント」、「ラクチトールガムマイルドミント」について、指摘事項に対する回答書の内容についての安全性の審査を行います。本 2 品目につきましては、関与成分が同一のいわゆる風味違いですので、回答書が同じであり、一括して審査を行いたいと思います。では、まず事務局のほうから回答書等の概要の御説明をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○三木課長補佐 それでは、事務局のほうから、カネボウフーズから厚生労働省に申請をされておりますラクチトールガムについての回答について御説明をさせていただきます。先生方のお手元には青いファイルを事前に送付させていただいていたかと思えますけれども、これを参考に、御説明を簡単にさせていただきたいと思えます。

こちらの調査会のほうから御指摘をいただいていたのは、このラクチトールガムについては、過剰摂取の試験で下痢の発生が多く認められているということで、委員のほうからも安全域が少し狭過ぎるのではないかというふうな御指摘をいただいております。あと、ほかの糖アルコールを含む、既に認められている特定保健用食品等と比較をしたほうがいいのではないかというふうなコメントをいただいております。これについて向こうのほうから回答があったというものでございます。

指摘としては、もう 1 点、ラットの投与試験でライディヒ細胞腫瘍の発生増加というのがありましたので、これについて具体的に考察をするようにというふうな御指摘でございます。大きくは 2 点だというふうに思っております。

1 点目の下痢については、向こうのほうでもいろいろと考察をしてくまして、1 つは、一日摂取量を半分にしてきたということがございます。これは、小泉委員からも御指摘がありまして、下痢の観点からの最大無作用量で多過ぎるというような御指摘でございますので、それを 1 日 6 枚から 1 日 3 枚に落としてきたということがございます。この 1 日 3 枚については、一応、申請者のほうでは食後に 1 枚ずつを 1 日 3 回ということ想定しているということでございました。回答にもありますように、3 枚になりますと、含まれるラクチトールの量は、マイルドミントのほうで 4.4g、ストロングミントのほうで 5.0g ということになりますので、この点を見ても、最大無作用量というか、下痢の観点からは問題はないのではないかというふうな考察がなされております。あと、既に特定保健用食品に許可をされているものと比較をしてくまして、その 1.8 倍量の過剰摂取の試験と比べても、このラクチトールガムについて

は下痢の観点からは問題がないというふうな回答が付いてきております。あと、子どもが食べるとうかというふうな御指摘もございますけれども、非常にミントの清涼感が強いので、子どもの嗜好には全く合わずに、食べてもすぐ吐き出してしまうという商品設計であるというふうな御回答でございます。下痢については大体以上でございます。

あと、ライディヒ細胞腫瘍の発生率の増加についても一応検討はしております、ラットの種類によってこの発生率が違う。SDとか、Wistarとか、Fischerの各系統で発生率が異なっているという点で、この発生率がばらつきのあるラットの種類を使ってしまったのが原因であるというふうな考察もありますし、あと、ラクチトールを52週間投与したSD系のラットでは、精巢のライディヒ細胞腫瘍の発生率の増加は見られなかったということや、マウスでは、そういう精巢のライディヒ細胞腫瘍の増加は見られないということからも、今回の腫瘍の増加についてはラクチトールの毒性によるものではないというふうな考察がされてきております。

回答については以上でございますが、菅野先生からコメントがございまして、ライディヒ細胞腫瘍の発生率の増加という点については、この説明ぶりでは少し不十分ではないかというふうな御意見がきております。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。2つ論点があったということで、1つは下痢の問題。これは小泉委員のほうから御指摘があったかと思っておりますけれども、先ほどの御報告のように、量を半分に変更したこと等で、これについては同委員の御了解も既に得ているというお話を聞いております。

あともう1点は、ラットでのライディヒ細胞腫瘍に対する回答でありますけれども、これにつきましては、前回のこの委員会でもいろいろ議論があったかと思っております。特に菅野委員からの点について御指摘があったかと思っておりますが、本日は御欠席でございますが、やはりこれではまだ十分ではないのではないかというお話も一方ではあるわけです。この点につきまして、御指名で恐縮ですが、御専門でいらっしゃる長尾先生、何かコメントをいただけないでしょうか。ラクチトールストロングミントのライディヒ細胞腫瘍、これは自然発生率が高いものですね。それを使ってやって増加という方向があつて、これを実際にヒトに当てはめた場合に。

○長尾専門委員 私は、これは系統によって出るのと出ないのがあつて、バックグラウンドが高い系統だけで発生率が高いので特に問題だとは思わなかったのですが、菅野先生の指摘はどういうことでしょうか。

○上野川座長 前はどうかだったのでしょうか。基本的には、やはりそこら辺の自然発生率の高い系で使って上がるということについての説明が十分ではないということですね。

○長尾専門委員 この表にいろいろな系統の結果が出ていますが、コントロールが高いのはラクチトールを与えてドーズレスポンスに上がっていますね。

○三木課長補佐 恐らく表 2 を御覧いただいているかと思いますが、コントロールが 48 分の 2 で、ラクチトールが 2%、5%、10%というので、50 分の 2 とか、49 分の 4 とか、11 というふうに多少上がっていて、ラクトース（乳糖）では 50 分の 12 となっているのですけれども、この辺はラクチトールで用量を多くすると数が多少上がっているという点についてのコメントだったかと思います。

○長尾専門委員 そうですね。

○三木課長補佐 それが、下痢の観点から説明をされるか、あとはホルモンの観点からの説明とか、何らかの納得できるような説明がないとまずいのではないかというふうな御意見だったかと思います。

○上野川座長 このときも、いわゆるラクチトールだけではなくて、ラクトースという、これはミルクや何かでも比較的増加している傾向と見てよろしいと思うのですが、20%になっていますが、これは間違いですか。

○長尾専門委員 ラクトースですね。

○上野川座長 ラクトースと書いてありますね。そうすると、いわゆる普通のお砂糖でもライディヒ細胞腫の場合はやはり増加傾向にある。こういうのを、いわゆる腫瘍学とか、腫瘍発生学とか、そういう立場からどう解釈すべきなのか。例えば、似たような構造を持つナチュラルにあるようなものでも、ライディヒ細胞腫を用いた場合にはこういう傾向になってしまうのかどうか。それを果たして発がん性があると、極端なことですが、そういうふうに解釈すべきなのかどうか。あるいは、そうでなくて、もう少し多くの実験をやってみて、その中で総合的に解釈すべきかどうか。そういう議論ではないかと私は理解させていただいているのですけれども。

○長尾専門委員 例えば、普通に食べている油で乳がんのインシデンス（発生率）が上がれば、それは乳がんと関係があるというふうにそのデータは読めますね。そういう意味ですと、ラクトースでコントロールに比べて確かに上がっていれば、やはりラクトースがライディヒセルの腫瘍を増加させているデータとしてこれは読めますね。

○上野川座長 同時に、ラクチトールもそうですね。

○長尾専門委員　そうですね。けれども、ここではラクチトールはほかの系統で調べてはいないんですよ。

○上野川座長　そういった意味で、まだこの委員会としてその辺の判定を考慮しても、菅野先生の場合はまだ。ただ、一般的な背景として、例えばラクトースのような食経験がきちんとエスタブリッシュされているものでもやはり上がってきている。そうすると、牛乳を飲むとラクチトールによって、この実験結果から実際に。

○長尾専門委員　食経験があっても、結局、油の場合も乳がんとの関係というのは、疫学でいろいろやってポジティブに出たり、ネガティブに出たりということで、まだ何だかわからないところがあるのですが、このデータだけでは何とも言えないというのは確かにそうですね。例えば、ほかの系統で、これはコントロールのバックグラウンドは決して高い系統ではないですよ。それがかなり上がっていますので、どうしたらネガティブだというふうに言えるかというのは問題です。

○三木課長補佐　青いファイルの資料8のところ、SD系のラットを使ってラクチトールを投与した結果が示されていて、資料8を御覧いただきますと、強制経口投与したラットでは増加はあまり認められなかったというような経過が出ていますという御報告があります。

○上野川座長　ほかの系統だとそういうことがあるわけですね。

○長尾専門委員　そうですね。

○上野川座長　この件につきまして、ほかの先生は御意見いかがでしょうか。

○磯専門委員　私、そこら辺は素人なのでわからないのですが、なぜライディヒ細胞腫瘍を発症する系統を実験に用いるのでしょうか。人間にはほとんど外挿できないような、人間には非常に少ない、感受性も人間の場合は非常に低いという腫瘍に関して、なぜ動物実験をされるのでしょうか。基本的なことですが。

○長尾専門委員　動物実験では、別に何ができるかわからないで食べさせたら。

○磯専門委員　たまたまということですか。

○長尾専門委員　はい。

○磯専門委員　問題は、それが人間に外挿できるかどうかという点ですね、今の段階では。

○上野川座長　そういうことです。

○長尾専門委員　しかも、系統による差があるとしたら、用いた系統で出たり出なかったりということでしたら、一応、問題にしなくていいという考え方もできないことはないですよ。

○磯専門委員 そうですね。ただ、ライディヒセルについては問題ないけれども、ほかのまだやっていないものについて何か問題があるという推論ですか。そうしたら、そこが問題になってきますね。

○長尾専門委員 そういうときは、臓器を見ますから、その他の臓器はネガティブで、ポジティブに見えたのは、Cpb という系統でライディヒセルだけが問題になって、ほかのものは肉眼的に見て腫瘍をつくっているようなものはなかったと。私は、バックグラウンドは系統によっていろいろな感受性の臓器が違うということもあるのですけれども、このライディヒセルをヒトに外挿するときはどういうふうに考えたらいいかというのは、私、ちょっと知識がないのでわからないのですが。

○上野川座長 逆に、発がんとか、そういうことを抑える場合に、細胞レベルに、我々は振り替え実験と言っていますけれども、そういうことでやったデータは、実際の生体レベルで、実際の動物なり人間で外挿できるかということも 1 つ問題はあって、この場合も逆の意味で発がん性がこのままヒトに外挿できるかということもあるかと思えますけれども、基本的には動物実験という形で安全性を確かめていくということですね。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 そして、いろいろな判定が出た場合、前回もそうだと思うのですが、その程度が実際にここで見られることが人間のがんの発生にポジティブに働くかどうかということの判断というのは今までやられてきているわけですね。こういう実験でポジティブに出ても、人間では大丈夫だろうということも基本的にはずいぶんあるわけですね。

○長尾専門委員 そうですね。文献的に、この評価はできるのではないかと思うのです。文献をサーベイすることによって、違う系統では、そういうタイプの化合物の発がん性というのはどうだと。

○上野川座長 おっしゃるとおりですね。多分、菅野先生のお考えですと、この報告書でこのままでは、このポイントについて安全性があるということに対して十分に説得できるようなデータの提示がないと。要するに、説明不足というのはそういうことだと思うのですが、そういう印象だということだと理解させていただいていますけれども、長尾先生もそういうことでよろしいですか。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 そうすると、決してここではライディヒ細胞腫瘍がこういう形で出たとしても、

それは発がん性があるということとイコールではないけれども、安全であるということを示すためには、もう少し説明責任があるというふうに考えるということで、そういう御意見ですね。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。

○池上専門委員 それでいいと思います。

○磯専門委員 具体的には資料7、8が文献だと思うのですが、もっといろいろなエビデンス（証拠）が必要だということになりますでしょうか。要するに、資料7、8の英文文献にそういうことが書かれているのですけれども。

○上野川座長 よろしいですか。

○長尾専門委員 そうですね。説明としてはラクトースを使った説明で、8のほうはどうなんですか。

○磯専門委員 要するに、この文献7、8の資料が一応レビューですけれども、人間には外挿できないというレビューのエビデンス以外にも。

○上野川座長 もう少しポジティブなどうか。

○磯専門委員 もっとたくさんいろいろなエビデンスが必要ではないかと。

○上野川座長 そういうことですね。今私が申し上げたのは、これ以外にも納得できるというか、食品安全委員会として安全だろうということはこの委員のメンバーが納得できるデータの提出が欲しいという意味で申し上げたのですが、先生もそういうことですね。

○長尾専門委員 ええ。もしそういうデータがあるのでしたら、そのほうが。8は何と比べているのですか。

○磯専門委員 例えばライディヒセル・トゥモアズ・イン・メンと書かれてあって、人では非常に少ないとか、そういったことが書いてあるので。それで、文献8の最後のパラグラフのところには、人間とラットとの比較ということで、今までの議論と同じようなことが書かれているのですが。

○上野川座長 そうですね。今日は御欠席ですけれども、菅野先生はこれだけでは納得できないという御意見だったんですね。具体的には何も御連絡いただいていないのですか。

○三木課長補佐 お電話で聞いただけなので具体的には。説明ぶりがよろしくないというお話でございました。

○上野川座長 もう少し明快に科学的に、安全なら安全ということできちんと論理的に展開して

ほしいということですね。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 そういうことも明快な説明がされていないということだと思うので、この報告書でもう少しきちんと論理を展開して、安全なら安全であるという方向でまとめてほしいということですね。

○三木課長補佐 恐らく、資料 11 にも、これは FDA が GRAS で認めたときの関連の資料が出されていますけれども、その中でも、ライディヒ細胞腫瘍の発生率の低さというのは、ラクトースがヒトでの発がん性が重要でないことを示しているという結論は書いてあるのですが、その辺も含めて、なぜこういう結論になったのかということをもう一度整理をしていただくと。

○上野川座長 要するに、ネガティブなデータをもう少しきちんと、なぜそうなるのかと。だから、このデータのほうでも、それを考えてもきちんと安全であると。安全であるならば、そういうことをもう少し論理的に展開してほしいということですね。

○三木課長補佐 わかりました。

○上野川座長 では、そういう意味で、この件につきましては、今申し上げた点から、少なくとも下痢のほうにつきましてはノー・プロブレムという結論にさせていただけようと思いますけれども、ライディッヒ細胞腫瘍については、いわばラクトースも増えているわけで、また、そう出ないというようなデータも出ているわけで、そこら辺を両方合わせた上で、やはり科学的に、安全であることの論理を構築して提出してほしいというふうに思います。それでよろしいでしょうか。

それで、この件につきましては、事務局のほうで今の点について御指摘いただいた資料を見ていただいて、私のほうで内容を確認させていただいて、調査会において再度審査を行うということで、この点について慎重に検討させていただくということにさせていただこうというふうに思います。よろしいでしょうか。ほかの先生方、よろしいですか。

○井上専門委員 つまらないことですが、「Wister」のスペルが違ってしまっていて、「er」ではなくて「ar」なので、正式な回答をするときにはそこを訂正しておいてください。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 そこら辺のところにも若干不信を感じると。

○井上専門委員 そこまでは言いませんけれども、あまり慣れていない方がまとめられたのかなという感じがします。

○上野川座長 菅野先生のおっしゃることも、多分そういうことだと思うのです。

○池上専門委員 今回の資料 11 などは、FDA の GRAS でちゃんとそういうことが書かれているのですから、これもきちんと引用して説明されればもう少し説得力のある内容になるので、やはり書き方が少しぞんざいですね。

○上野川座長 そうだと思います。我々もそれを基盤にして判断するわけですから、そういうあやふやなことを基盤にして我々も判断できないというのがこの委員会の立場ですし、食品安全委員会は安全性についての科学的な根拠を与えるというのが基本的な話になっているわけで、その点でやはり科学的でない我々も判断できないというふうに思いますので、おっしゃることはそのとおりだというふうに思います。井上先生、それでよろしいですか。

○井上専門委員 菅野先生の御指摘は、たしかメカニズムについて触れなさいですよ。だから、そこら辺は今、企業の回答では全然なされていないので、そこをポイントに企業には説明したほうがいいと思うのです。ただし、そうなったとき、また問題がちょっと難しくなるような気が私はするのです。いかなる理由か知りませんが、ラクチトールでもしも摂取量がガタンと落ちた。そのためにライディヒ細胞腫瘍の発生が高率になった。そこには因果関係を我々は認めたことになりますから、それを今度はどう考えるのか。そのときに、ヒトでの外挿については、アメリカの場合はほとんど意味がないというようなデータがたくさんあるから現実的には問題にならないだろうというような記述までしていただかないとあまり意味がないと思います。

○上野川座長 私たちが求めようとしているのは、基本的にはそういうことですね。

○長尾専門委員 はい。ヒトでのインシデンス（発生率）が、具体的に 100 万分の 1 であるというような数字が入っていると、それでも問題にならないというふうに考えられますので、その辺をしっかりと回答していただければと思います。

○上野川座長 そうだと思います。メカニズムについては、まだその辺はわかっていないとすれば致し方ないというふうに、それは菅野先生にも御理解いただくということになると思いますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。ほかの先生はよろしいですか。

○松井専門委員 とにかく、ヒトで安全だという記載が抜けているのが一番の問題だと思います。あと、投与量について、変更があれば下痢の状況、有効性がまた変わってくると思うので、そちらのほうをやはり検討しなければいけないと思います。

○山崎専門委員 菅野先生の質問の中で、試験にも使用されるラットの種に違いはあるものの、キシリトールやマルチトールなどの他の糖アルコールでは発生率が低いと。要するに、ラットの

種によるばらつきが確かにあるけれども、ある特定の種でやっても、糖アルコールの種類によって発生率に差がある。それに関しても説明しなさいというのがあるのですが、今回の回答書の中ではその説明が全くないですね。ですから、それは追加で説明をしていただかないと、指摘事項に対する回答として答えていないということに多分なってしまうのではないかと思います。

○上野川座長 そのとおりだと思います。その点のところは、今日の御発言を整理した上で、この申請者に対しても、こういう視点での指摘があったので、そういう御指摘に対して十分答えられるような形での回答書が欲しいと。人間では安全だというようなことを明快に記載した、あるいは断定した形での回答書が欲しいということでもよろしくお願ひしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に「タケダ健茶園 TACC 茶」について、事務局から回答書等についての概要を御説明をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○三木課長補佐 それでは、事務局のほうから、「タケダ健茶園 TACC 茶」についての回答を御説明をいたします。

この点については、調査会のほうから 2 点御指摘をさせていただきまして、1 つは、この TACC 茶の中の成分の 1 つであるアルギニンについて、これが成長ホルモンの分泌に与える影響についてということで考察をされていたのですが、ヒトの血中の成長ホルモン濃度については、日内間変動や日中でも時間帯によって大きく変動するというふうなことがあるので、そのように正常域内で増加をしたが問題ないとした根拠を示されたいと。もう 1 点、それに関連して、閉経前の女性でアルギニン投与の成長ホルモン濃度に対する影響について、文献などを報告されたいというのが 1 点。

もう 1 点は、これは一度に 3 倍量の摂取をさせた試験というのがなかった。1 日 3 回に分けて、トータルで 3 倍量を摂取していたというふうな試験でしたので、一度に 3 倍量程度を摂取した場合の過剰摂取の安全性データを示されたいという 2 点を指摘しておりました。

それで、武田のほうからは、回答書を紙ファイルでお配りしているかと思いますが、この回答の中で、1 点目は、通常、血清成長ホルモン濃度の測定の基準は早朝空腹時を測定しますと。大手の各臨床検査機関でもそのように測定をしていて、いわゆる女性とか男性の測定値の正常域の幅というのを回答書の中で示しております。この正常域の測定幅等も勘案して、早朝空腹時に採血、測定された値というのは問題ないというふうに判断をしたという回答でございます。あとは、いわゆる閉経前というか、若い女性を対象とした試験については、女性 9 名を含む若

者 20 名を対象とした試験のデータが参考文献の 5 として示されておりますし、あと、女兒 20 名を含む健常低身長児 31 名を用いた試験というのが引用文献の 6 で示されておりますけれども、いずれもアルギニン摂取後の成長ホルモン濃度の曲線下面積（AUC）は非摂取時と比べて大きな差はなく、問題なかった、基準値の範囲内であったというふうな結果が出ているということでございます。

2 点目の、一度に過剰量を摂取させたときの安全性ということについては、武田食品のほうで健常人 13 名を用いて、1 日 1 回、3 倍量を 4 週間摂取させるという試験をやってきてございます。これが引用文献の 7 として後ろのほうに添付されてございます。さらに補足として、引用文献 8 として、この 3 倍量を飲んだときに、カフェインも入っていますので、通常 2 倍量のカフェイン程度と比べてどうかということも見ておりますが、血圧とか、血清成長ホルモンの値と心拍数、あと健康状態について異常は認められなかったというふうな回答でございます。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。委員の先生方、御意見いかがでしょうか。

○三木課長補佐 言い忘れておりましたけれども、山添先生からは、今回の TACC の回答ぶりについては問題ないというコメントをいただいております。

○上野川座長 わかりました。いかがでしょうか。この申請商品については、1 日 3 回飲んで 3 倍量としていいかどうかという点が、それ以外のいろいろな製品についてもずいぶん波及した出発点になったものかと思いますが、それについては、1 日で一度に 3 倍量を飲ませて、それで問題ないというような結果だということでもあります。いかがでしょうか。よろしいですか。

御意見がなければ、この件につきましては、一応安全性が認められた、問題ないというふうに考えて、先に進めさせていただいてよろしいでしょうか。したがって、本品目につきましては、指摘事項に対する回答書の内容を審査した結果、安全性については特に問題ないと結論されたということで、審議結果報告書（案）の精査を行いたいと思います。事務局のほうからよろしくをお願いします。

○三木課長補佐 それでは、事務局のほうから御説明をさせていただきますと、お手元の資料 1 を御覧いただければと思うのですが、本日お配りしております資料 1 の 7 ページになります。武田の TACC 茶に係る食品健康評価ということで作成してございまして、7 ページから 10 ページになりますが、「安全性に係る試験等の概略」というところで、食経験の部分と、in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験の部分、これについては各成分いずれも食品添加物として

認められておりますので、資料は提出をされていないということでございます。

あと、ヒト試験におきましては、当該製品を用いて 12 ヶ月の試験を行った結果、さらに、今回提出をされてきました 1 日当たり 1 回 3 倍量を飲ませた試験というのが 8 ページの 63 行目から書いてございますし、もう 1 つ、カフェインの関係の試験については 76 行目から書いてございます。さらに、今回、引用文献として提出されたアルギニンの血清成長ホルモンに関する関連する文献については、9 ページの 87 行目から書いてございます。

概要については以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今の報告書の文案はいかがでしょうか。御意見をいただきたいと思えます。

では、なければ、事務局と私のほうでこれを取りまとめさせていただくということで進めさせていただきますと思えます。

では、次に移りたいと思えます。次は「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」につきまして、回答書の内容につきまして御説明をいただきたいと思えます。よろしくお願ひします。

○三木課長補佐 それでは、事務局のほうから「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」の回答書について御説明をさせていただきます。

これについて、調査会からの指摘については、参考資料 1 の 3 ページからわたるものですが、基本的にこちらのほうから指摘をしているのは、欧米などを含めたイソフラボンとか、イソフラボンアグリコンに関する研究論文なども含めて幅広くデータを収集整理をして、大豆イソフラボンアグリコンの安全性について考察をされたいというのが 1 点でございます。

もう 1 つは、申請資料の 2-10 で、血液中の 25-OH-ビタミン D の濃度が上がっているということで、血中カルシウム濃度に影響しないのかどうかという点。これは山添委員からの御指摘だったと思えますけれども、この 2 点をサンスターのほうに御指摘をしたということでございます。

回答書は青い紙ファイルできておりますが、まず 1 つ目のイソフラボン関係についてのデータの収集整理ということでございますが、先般、池上先生からいただいたイソフラボンについての安全性評価のレビューというものをお送りさせていただいたと思えますが、この申請者においても、2003 年の文献ですけれども、同じこのレビューの文献をもとにデータの整理を行っているというものでございます。この回答の 2 ページ目以降が向こうの回答ですけれども、日本人

の摂取量についていろいろ考察をしていて、回答の 3 ページの表 1 にありますような日本人のイソフラボンの摂取量を文献ごとに、アグリコンとか配糖体でどのぐらい摂取されているのかというのをまとめてございます。

そして、4 ページ以降に、イソフラボンのホルモン様作用ということで、閉経前の女性とか閉経後の女性と男性、こういったヒトの成人においての影響というのを論文としてまとめておりますし、あと、乳児の発達について、どういうふうな論文があるのかという整理をしております。また、このほか、7 ページ以降は動物試験を主体とした生殖・発達毒性ということで整理をしておりますし、こういったヒト試験とか動物試験の結果を踏まえて、8 ページ以降にこれまでの研究結果に関する考察ということで、この会社の安全性についての考察をしているというふうな回答になってございます。

8 ページ以降は会社の考察でございますが、閉経前女性については、月経周期の変化とか、いろいろ報告はあるということですが、イギリスのフード・スタンダード・エージェンシー（FSA）のレビューにおいても、臨床試験デザインが不十分なものもあるとか、いろいろな問題が指摘をされているというふうなことが書かれてございます。

あと、閉経後の女性については、女性ホルモンへの影響は閉経前女性の結果と比較すると小さいとか、同じく 9 ページですけれども、男性について、イソフラボンの影響はきわめて小さいと考えられるというふうな考察がなされております。同じく 9 ページの下のほうには、乳児の発達について、イソフラボンの母親からの胎盤輸送が認められていることから、影響の可能性が示唆されているということで、無作用量は今のところ不明ということでありまして。あと、妊娠中に経口摂取をさせた場合は胎児への影響は認められなかったというふうな報告もあるようですし、そういったことが考察をされているということでありまして。

10 ページに、動物試験を主体とした生殖・発達毒性ということで整理をしておりますが、いろいろ動物で認められている影響について、種差等の関係で、ヒトにおいても起こり得るかどうかということは今のところ不明というような考察がされてなされておりますし、イソフラボン経口摂取の場合は消化管と肝臓とグルクロン酸抱合されて失活をして、その一部は腸肝循環により全身循環血には入らないということで血中濃度は高まらないということや、グルクロン酸抱合されたものについては、ホルモン様の作用が認められないというふうなことがここに書かれております。

ただ、総合すると、げっ歯類で認められた結果について、ヒトでのリスクを推測することには

限界があるということで、現状でヒトの研究で蓄積した情報による判断を重視すべきであるということ、いろいろ考察をしているということをごさいます、11 ページ以降は、そのレビューに載っていた文献をもとに、アグリコン換算でどのぐらいの摂取で、どのぐらいの影響があるかということ、文献としての整理を表の形でしているということをごさいます。

16 ページは、配糖体とアグリコンの関係ということで、吸収とか血中移行について考察をしておりますけれども、17 ページにあります図 1 のような●とか◆がアグリコンの摂取の場合で、○と□がイソフラボンの配糖体の場合で、このような血中濃度の変化が報告をされているということで、これは錠剤でございますけれども、これと今回のオーラルヘルスタブレットを比較をしていくと、単純比較は難しいとありますが、血中移行に大きな差はないのではないかとというふうな考察がなされております。

16 ページの最後のところで、イソフラボンの肝臓での代謝、グルクロン酸抱合の関係で、継続摂取しても血中濃度は一定のレベルで保たれるということで、長期残存性については問題ないと考えられるというふうな考察がなされてございます。

それで、最後の 18 ページに安全性の考察ということで 3 点ほど書いてございますが、こういった考察の結果、問題はないものとするというふうな考察になってございます。

19 ページは、指摘の 2 つ目の血中カルシウム濃度の影響についての可能性ということで、ビタミン D の平均的な摂取量を踏まえて、この試験において 25-OH-VD については上昇するけれども、活性型ビタミン D レベルの上昇が起こったとは考えにくく、ほかの研究例でもこの 25-OH-VD レベルは上がったものの、活性型ビタミン D とか血中カルシウム濃度には変動はなかったということから踏まえると、継続摂取をした場合についても問題はないのではないかとというふうな考察がなされてございます。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。先生方、今の回答に対しまして御意見を賜りたいと思いますが、いかがでしょうか。これにつきましては、過去 3 回ほど議論をされているものでございます。それだけに、いろいろと議論の内容について複数の異なった視点からの意見が出されてきているという案件でもございます。いかがでしょうか。回答書は今御説明があったと思うのですが、非常に大部のいろいろなものを引きながら、かなり長い回答書が寄せられておりますが、池上先生、いかがでしょうか。

○池上専門委員 いろいろなデータ類のまとめ方としては、現時点ではこのあたりの結果が妥当

なところだろうと思います。これを見ると、確かにヒトへの影響が皆無だとは言いきれないということは事実だと思うのですが、ヒトへの影響のメカニズムを考えたときに、有効性のメカニズムと全く同じなんですよね。やはりこれをもってこのものを否定するということは難しいのではないかと思うのです。ですから、現時点では、このところで安全だというふうには言いきれないかもしれませんが、やむを得ないのではないかと私は判断いたします。

ただ、例えば妊娠期とか、乳児への影響というのは、必ずしもデータは十分にそろっていないわけで、その辺については、やはり製造者の責任という点で今後もデータ収集に努める。現時点ではそのデータはまだ十分にあるわけではないので、データ収集に努めていくというようなことでどうだろうかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 これですら許可されると、結局、いろいろな食品にも次々と出てくる可能性がありますけれども、それはリスクマネジメントになるのだろうと思うのですが、それは、ここからリスクマネジメントをしていただきたいというような要望を出すということはできるのですか。

○上野川座長 恐らくできるわけですね。

○長尾専門委員 これが許可になると、今後いろいろな食品に。

○上野川座長 ほかのものでは、既にこれは許可されているのですね。

○長尾専門委員 アグリコンがですか。

○上野川座長 失礼しました。アグリコンではないですね。イソフラボンとしては既に許可されているわけですね。

○三木課長補佐 配糖体としては、フジッコの清涼飲料水に添加された例がありまして、これは特定保健用食品として許可されております。アグリコンは初めてなので、今回、アグリコンの含まれている製品についてどうかという話になるかと思えます。ただ、これが認められたからといって、では、これを清涼飲料水に入れて認めるかというのと、それはまた別の話なので、そこはまたこちらのほうで必要に応じて判断をするということになるかと思えます。

○松井専門委員 やはり配糖体と違って、アグリコンというのは、より吸収が多いですね。これは確かですね。

○上野川座長 はい。倍ぐらいでしょうか。

○松井専門委員 倍ぐらいの吸収で、吸収の速度も速いということもあり、このところはある程度注意深く見守っていかないとまずいのかなとは思っています。ただ、いろいろなデータを今回示されていて、特に、ケチをつけるわけではないですけども、まだ 100%安全とは言いきれ

ないと思うのです。

○上野川座長 現時点のデータでは、例えば量的な注意書きをきちんとするとか、そういうことですか。子どもの場合はどうのこうのという場合、そこまで入れるかどうかという問題ですけれども、やはり食品安全委員会のこの専門調査会としては、より安全だという立場はもちろんだと思うのですけれども、そのためにどこまで注意を喚起しておくかということと、それからもう1つ重要なことは、現時点ではそれを安全でない、危険であるというような証拠はそれほど強くない。したがって、そういうものに対して、今後、製造者の責任できちんとそれは追跡調査して、その都度、リスクをマネジメントすべきであるということですね。結局、一番重要なポイントというのは、リスク&マネジメントというか、きちんと製造者責任というものがありますよということを食品安全委員会のほうで言って、それは実際に科学的議論をやるわけですね。それに対して厚生労働省のほうで、そういう指導はできるわけですね。要するに、以前にも後でずっと追跡調査してほしいというようなことはたしか出たと思うのですけれども、その後どうなっているかということだと思いますが、それは食品安全委員会としては、やはり追跡調査が必要であるということを書いて、それで厚生労働省のほうに返すということですね。

○三木課長補佐 それは恐らく可能だと思うのですけれども、食品安全委員会としては、このものが通常食べられて安全かどうかというのを判断するだけなので、ただ、安全かどうかという根拠がはっきりしないのを認めていくことがどこまでできるかというのは1つあるかと思いますが、そこは十分議論がされていて科学的には問題ないということで、さらに調査が必要ということであれば、自ら行うか、管理機関側に求めるということではできると思います。

○上野川座長 食品安全委員会としては、現時点では確実に何かの形で支障がある、健康障害が出るという証拠はないと判定したという意見でもよくないわけですか。基本的には、食品安全委員会だから、安全であるということを書きこんで押さないといけないわけですね。

○三木課長補佐 事務局がこう申し上げるのも何ですけれども、先ほど池上先生が言われた科学的データがないとか、論文があまりないという部分についても、一応の合理的な説明というのは向こうに求めて、それで現時点での問題がないということをご判断いただくのかなという気はいたしますけれども。

○山崎専門委員 今回問題になっているのは、池上先生がおっしゃったように、有効性と有害性とが同じメカニズムだということだと思うのです。そういうふうなものだということを書き、この食品安全委員会から出す報告書に一文書くことが可能であれば、それは書いていただいたほうがい

いと私は思うのです。

それからもう 1 点は、今度は、その作用メカニズムを考えた場合に、閉経前の女性と閉経後の女性と、あとは胎児とか子どもとか、そういうリスクを考えた場合のグループごとに、この食品の摂取対象者を制限する必要があるのかないのかです。全般的に見て制限する必要がなければ、通常の報告書の形態でいいと思うのですが、専門家の目で見ると、例えば胎児に安全上の確認できるデータが今は不十分なので不確定ですということをあえて書く必要があるというのであれば、そこはきちんと書いて、そういう人たちが食べることは好ましくないというような積極的な表現を盛り込む必要があると思います。そこまで踏み込んでおけば、マネジメント側の厚労省は、こちらの判断に応じてマネジメントをしていただけるのではないかと思います。

○上野川座長 今までの話ですと、基本的にタブレットというか、アグリコンであるということと、乳幼児への問題ですね。基本的には、そういう量的な問題と、ある特定な人への問題ということですね。

それからもう 1 つ、こういう場合には、例えば医薬品でいくとホルモン剤のような問題とか、副作用ということなのではないでしょうか。量的にバランスが崩れて大量になってしまうと、よくない方向にいく可能性もゼロではないということです。ただ、ここのところでもう 1 つは、食の立場から考えると、これは豆腐とか大豆とか、大豆製品にも同様に含まれていて、実際には、ここに書いてあるデータを見ますと、そういう日常的に食べているものとあまり差はない。そうすると、そこら辺のところは、イソフラボンのこういう問題を出した場合に、では、実際に妊婦の方はあまり豆腐を食べるなどか、豆腐を 10 丁も 20 丁も食べる人はいないと思うけれども、そこら辺の問題とも重なり合いがあるような気がするので、こういう特殊な人の場合、実際に豆腐をあまり食べてもいけないという考え方もでてきているわけですね。そういうことを言う人もいるわけですね。そうすると、そこら辺は非常にきわどいというか、非常に難しい判断を我々はせざるを得ないという状況でもあると思うのです。ただし、現実には豆腐は食べられていて、その程度の量というか、その前後のオーダーの量だった場合には、一方では保証されているという科学的根拠にならなくはないというふうに考えますけれども。

○池上専門委員 積極的な安全性を担保するデータにはなっていませんけれども、先生が御指摘のように、東南アジアの大豆製品を多食しているところで、特に子どもとか妊婦に大きな影響が出ているというデータはないわけですから、反面では、そういうものを食べている地域はそれなりに安全ではないかという推論にもつながっていているわけですね。その辺を評価するかとい

うところが難しいところだと思います。それを大きく評価するか、あるいは個別にきちんと投与して、実証されていなければ安全だとは言えないというふうに考えるのか。そこが判断の分かれるところではないかと思います。

○上野川座長 ほかに何か御意見ございませんでしょうか。安全委員会の先生方、この点につきまして何か御意見は。

○寺尾委員長代理 今、先生がおっしゃいました豆腐を、ある特別な状況にある人にあまり食べるなという、そういう意見はあるのですか。

○上野川座長 そういう一般的な風評というか、サイエンスとしてはどうなのでしょう。これはあまり食べてはいけないということを使う人も、論文として見たときにはないわけですけども、だからといって、別に豆腐を食べてはいけないということにはならないと思いますけれども。

○寺尾委員長代理 だから、これはタブレットになったものをどれぐらい食べるかという問題だろうと思うのです。

○上野川座長 そうですね。現実的には、やはり量的にある程度きちんとした表示と、それから、特に先ほどの議論から、乳幼児ですね。その点について、この問題は、やはり注意書きというものをきちんとするという形の方向でいかがでしょうか。

○寺尾委員長代理 それしか手がないという感じですね。だめだという理由もないですね。だけど、野放しにすると何か影響が出る人がいるかもしれないということですから。

○坂本委員 そういうふうな考え方でいきますと、例えば高齢者に対しては、食べるときに制限したほうがいいのか、多く食べないほうがいいのか。あるいは乳幼児の場合には、これを注意しなさいと言えるのですが、この文献を見ていると、すべてのライフステージ別に何か、健康影響がありそうな雰囲気があるので、何歳の人はどうしなさい、高齢者はどうしなさい、幼児はどうしなさいというようなただし書きを全部つけて出すのが食品と言えるのかどうか。

○上野川座長 従来には、ある程度の注意書きは出しているのは幾つかあると思いますけれども。

○坂本委員 あります。マグネシウムするときも、それはお願いして出していただいたと思います。

○上野川座長 それを総括して、例えば量的な注意書きというのは、例えば何錠以上は錠剤の量を減らすとか、あるいは、それはあまり大量には摂取しないというぐらいでそれをまとめてしまおうかというところだと思いますけれども。

○長尾専門委員 私、この件に関しては、量を規制することでいいと思うのです。いろいろな形で、いろいろな食品にこれが入るようになってきますと、トータルでどのぐらい、こういうケー

スでは大体これ以下に抑えたほうが良いという目安があれば、それを提示して、トータルでこうなるよという考え方ができるのですが、そのラインも、それを出すのはちょっと難しいのかな、出せるのかなという感じがしますので、いろいろな食品に入ってきたときに、トータルで何か規制することを考えておくというのではないかと思ったものですから、それで、リスクマネジメントという立場から、その辺のことを考えてほしいと。1つ1つのケースで、ここで全体を判断するのはちょっと大変過ぎるので。

○上野川座長　そうですね。では、これについては、例えば専門家の話をもう一度聞いて、量的な問題でどのぐらいかとか、これはむしろ申請者側にこういう議論があったということで、量的なものについてのより厳密なデータを、もう出してきていると思うのですけれども、それを踏まえた上で、どれぐらいが安全なのかということをお説得するようなものをまず出していただくということが1点と、ここでは、どのぐらいまでが良いかというのを議論するのは時間的にも無理なので、場合によっては、事務局と私、あるいは、この中の御専門の先生と相談させていただいた上で、そういうことをまとめていくということによろしいでしょうか。

○坂本委員　蛇足になるかもしれませんが、今、お豆腐というものに対して、栄養士さんたちの指導の中では、植物性タンパク質として大変いいものだと言って推進について啓発しているわけですね。もし風評で、お豆腐をたくさん食べるとこういう障害があるとか、あるいは、イソフラボンというのは多分そういう概念でも皆さん捉えられているだろうと思うので、こういうのをたくさん摂ってはだめですよと言われながら、一方ではお豆腐は摂取が好ましいというような矛盾したことが同時に出ていくというのは、消費者にとっては非常にコンフューズすることではないかと思います。それから、教育が大変かなというふうに憂慮いたしますけれども。

○上野川座長　そうすると、先生のお考えでは、どのようにいたしましたらそこら辺は。実際に栄養学的、食品学的にも非常に優れた食品であるというのは世界中で認められていることだと思うのです。そういう意味では、この安全委員会では食経験ということでそれをカバーしていると思うのですけれども、例えばその中に含まれているイソフラボンは日常的に食べている。その日常的に食べる量では安全ですよというか、問題はありませぬよということだと思うのですけれども、それを安全委員会で、それを食べ過ぎるとおかしくなるよというような言い方はおかしいと。これは非常に重要な問題ですね。そうすると、先生はいかががよろしいわけですか。

○坂本委員　結局、アマメシバの例や、コンフリーの例から言いましても、日常、グリーン野菜で食べているうちには何の異常もないものが、抽出されたり、あるいは濃縮されて粉末になっ

て、濃縮されたものを食べたときに健康障害が出てきたという例が過去にあるわけなので、例えばイソフラボンは大変いいものだということがわかっているけれども、日常の食品の中では問題ないけれども、濃縮されたときには何が出てくるかわからないという杞憂がある場合に、やはり考えておく必要があるのではないかとちょっと憂慮します。

○上野川座長　そうですね。特保自体の概念というのが、ほとんどがそういうところにきていると思うのです。要するに、日常的に不足している、だから必要なのだ。あるいは、ある特定の体質の人には必要なのだという考え方でできているというふうに思いますので、そこら辺のところは特保全体の考え方、概念と重なり合うところで難しいところもあるかと思います。だからといって、今の問題が出てきて、このまま問題なしですよというわけにもいかないのではないかとこのように安全委員会では思うわけです。そうすると、やはりある程度量というのは食べ過ぎないようにとか、そこら辺のところは基本的にアピールというか、食品安全委員会の専門調査会としてアピールすべきではないかというふうには思うのですけれども。

やはり骨粗しょう症とか、ホルモンのことは非常に重要な問題で、注意書きも含めて、そういう量的な問題を特に考えるという方向で進めていくということでもよろしいでしょうか。

では、本品目につきましては、事務局に内容を確認いただき、さらに、今のことに関する議論をして、私のほうも内容確認をさせていただいた上で各委員に御確認を求めるという格好でこの問題は進めさせていただくということでいかがでしょうか。

○井上専門委員　一般的な質問をしてよろしいでしょうか。例えば、この製品は特保として認めなくても、メーカーが売り出そうと思ったら売り出せるのですよね。

○上野川座長　そうですね。

○井上専門委員　そこにあえて特保ですよお墨付きを付けるかどうかという話ですね。

○上野川座長　そうですね。要するに、それは国で認めたか、認めないか。初期の頃の特保ではそれほどかもしれませんが、現在では商品価値というのがかなりということもあると思うのです。先生方を含めて、厚生労働省の行政側も含めて、そのお墨付きというのは現在、製品の売上に大きな影響持ってくる時代になってきているというのが背景にあるかというふうに思われます。既に世の中では、例えばよく言われることで、1兆円くらいの産業になりつつあるとか、そういう背景があって、逆に、これが付いていないと全く売れないという状況もあるというのは現実にあるかと思えます。

○井上専門委員　いつも思っていることですが、普通の生活では摂取しにくいものを特保として

出すことは一般消費者にとっては非常に便利で役に立つだろうと思うのですが、今回のケースのように、豆腐などで非常に簡単に我々は摂取できるものを、あえて安全性について完全に大丈夫ですと言い切れない製品について、国が特保ですよとわざわざ認める必要などないと私は思うのです。しかし、出してきたら、それを否定する根拠がないと今度はなかなか否定できないから、結局、いつも煮え切らない判断をしなければいけないのですけれども。だから、私は、本当だったらこんなものは特保にしなくていいかなという気がします。

○上野川座長 我々には、特保にするなどと言う権限は全くない。やはり我々は安全性を検査するということですね。

○富澤調整官 先生がおっしゃることはごもっともでございますが、やはり食品安全委員会では安全性の部分について求められておりますので、その効果とか、その食品を特保として認めるとか、そこら辺は厚生労働省の問題になってきますので、先生のおっしゃりたいことはこちらのほうも本当によく身にしみているわけでございますが。

○上野川座長 それは多分、井上先生も十分御存じで、第 1 回のこの専門調査会からこの議論は延々と続いておりまして、私もいろいろと対応に苦慮するところであります。

○井上専門委員 それで、今回、私が思ったことは、こういうように一般消費者が極めて摂りやすいものについては、より安全性のクライテリアを厳しくしてもいいかなと思ったのです。今回提出された資料では、「やはりどうしても安全性について疑念を払拭できるだけのデータがない」という表現をすべきではないかと思うのです。あと、ハンドリングについては厚生労働省に任せるとして、ここで安全であろうと言えるだけの資料については、特に比較的容易に摂取できるものについては、もう少しクライテリアを高めてもいいかなと思っています。

○上野川座長 ただ、安全性という視点から考えると、やはり安全である場合には、この委員会としては安全であると言わざるを得ない。いつもの繰り返しですけれども。

○井上専門委員 だから、安全とは言えないのではないかということです。

○上野川座長 でも、これは安全でないとは言えないわけですよ。

○井上専門委員 安全でないとは言えないけれども、安全ですとは言えないと言っているわけです。

○上野川座長 そこら辺は結論を出さなければいけないので、座長として判断に困るわけですが。

○山崎専門委員 イソフラボンそのもの自体は私は安全だと思っています。配糖体という形で我々はたくさん食べていますし、その有効性は十分証明されていると思っています。問題なの

は、アグリコンの場合は配糖体と比べて吸収速度が非常に速いので、血中濃度がすぐに上がる。ですから、別の言い方をすると、医薬品ほどではないけれども、医薬品により近い切れの良さを持っているといえますか、扱いがちょっと難しいというだけだと思っております。そうした場合には、池上先生が先ほどからおっしゃるように、量の制限をきちんとつけてやれば、有効性というのはきちんと担保できているわけですので、別に有害になるほどの摂取にもならないだろうということとは私は言い切って構わないのではないかと思います。そこで、その上限を超えないようにするのにどうしたらいいかをしっかり考えなさいと。そこを超えると、薬と同じように有害になりますよと。いわばそういう問題をここが提起すれば十分ではないかと思っております。

○長尾専門委員 私は、安全性があると切り切れないデータの報告の量からいっても決して多くないし、どのぐらい信頼度があるかとか、いろいろ問題があるけれども、全面的にそれがオーケーだということではないと思っております。そういうのが出てくる量があるから、ある条件があるから、私は手放しにオーケーと言うわけにはいかないところがあって、安全量が有効性とどういうふうに関係しているのかという話になって、そこがモヤモヤになるという感じがしているのですが。

○山崎専門委員 そういう意味で言うと、この食品は、通常の特保のような 1 日摂取目安量というあいまいな表現よりは、もう少しきつい縛りをしないと問題を生じる食品になり得ると思います。そういう意味では、長尾先生の御指摘は私も同感です。

○上野川座長 私も、その点はそのとおりでと思います。したがって、ある程度注意書きをつけてやれば、有効性はここで議論すべきではないかもしれませんが、十分に役に立つという特保の性格を考えて、そういう視点からの御判断をさせていただこうというふうに思うわけです。

これ以外にも、今のような特保の内容についてというか、特保の存在自体に対する議論はいろいろあるかと思いますが、これにつきましては、先ほど申し上げましたように、安全性の委員会ということでいかがいたしましょうか。

○磯専門委員 先ほど代謝に非常に違いがあるということで、私の意見としても、少なくとも妊婦と小児にはこれは避けるようにという形の表示が必要ではないでしょうか。そこについて安全とするデータはないということで。

○上野川座長 わかりました。では、多くの先生方がそういうふうにお考えになるということで、そういう方向で、先ほどちょっと申し上げたように進めさせていただこうと思っております。

では、次の議題に移らせていただきたいと思います。次もまた、引き続き、既に初回から 3

回の審査が続いている品目であります。御意見を賜りたいと思いますけれども、「ヒアロモイスチャーS」であります。事務局のほうから御説明いただきたいと思ひます。

○三木課長補佐 それでは、事務局のほうから「ヒアロモイスチャーS」の回答について御説明をいたします。

黄色いファイルを事前にお送りさせていただいているかと思ひますけれども、こちらの調査会のほうからの指摘は、関与成分であるヒアルロン酸が皮膚に移行するというふうなお話でしたので、体内動態を明確にすること。その間でヒアルロン酸とか代謝物がどういふ影響を与えるかということをはっきりとされたいというふうな御指摘でございました。

それで、向こうのほうからの回答は、簡単にいいますと、経口摂取をされたヒアルロン酸については、一部胃液で消化をされるものの、ほとんどが腸管から吸収をされて、肝臓で代謝を受けて、低分子のものとか、さらに代謝物になって、それが血中循環をする。その循環する中で真皮に移行して行って、真皮の細胞の中でヒアルロン酸の代謝物が、いわゆる皮膚ではヒアルロン酸の再合成が行われていますので、その再合成のもととなるものに供給をされて、再合成のスピードが速くなって、そういう効果が出るというふうな説明でござひます。

それで、この回答を6枚ほどめくっていただきますと、「経口摂取後排泄されるまでの流れ」といふ表がござひますが、これが向こうからの回答ということにござひます。向こうの回答ぶりの中では、ヒアルロン酸は体内成分であるN-アセチル-D-グルコサミンと、D-グルクロン酸の2つを基本とする低分子というものにまで分解をされてしまうといふことを言っておりますし、代謝物については、体内のタンパク質等に結合したようなものであるため、これらについては、いわゆる毒性といふか、健康に影響を与えるようなものではないといふふうなことを言っております。こちらは体内蓄積についても、こういったものでは問題はないので、問題があるとは言えないといふふうな回答ぶりでございます。体内動態については、簡単ですけれども以上でござひまして、前回の調査会では、まず体内動態が明らかになってから、もし問題があるようであれば指摘をするといふふうな経緯になっていると考えております。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございます。今の御回答に對しまして、先生方、いかがでしょうか。何かござひませんかでしょうか。

この問題は、今御説明がありました要点は、1つは食べてお肌とか皮膚とか、そういうものに役立つかといふお話だと思ひます。これにつきましては、果たしてそういった効果がきちんと実証

されているのかという御議論があったかと思えますけれども、もう一方、安全性という意味では、ヒアルロン酸というのは生体に入ってどういう動態を示すのか、代謝形態なのかというお話で、それについては回答が来ていて、そして、先ほどから議論がありますけれども、有効性云々についてはこの委員会で結論を出すわけではないので、主として安全性のほうからこれを考えた場合に、健康障害等をヒトで起こすかどうかという視点になろうかと思えますけれども、それにつきましては、現在の回答から見ますといかがでしょうか。ヒアルロン酸というものが体の中に入ってきて、効くかどうかというのは別問題として、有害であるという証拠はあまりないというようなお話ではないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

そうした場合に、何かございますでしょうか。この「ヒアロモイスチャーS」というのは、安全委員会として安全性に限っては問題ないというようなことで返答というか、回答を出すことについて御意見を伺いたいと思えます。ただし、このときに有効性については、安全性と絡めてかなり議論があったので、それについては、やはり回答の中に厚生労働省側にこういう議論が強くあったということを、先ほどの議論ですけれども、それについて意見を持っていくことに関しては、いわゆる安全性の委員会としても可能なことだろうというふうに思うわけで、安全だから有効だろうと思われるとは思いませんけれども、そういう展開になることは避けたということで、行政的な配慮が欲しいということになろうかと思えます。

○山崎専門委員 体内動態に関しては、食べたヒアルロン酸の大部分が吸収されて、肝臓で分解されて、かなりの量がCO₂にまで分解されてしまう。それで、一部が皮膚にいくという報告ですが、皮膚に移行したものがどういう形態なのかは今回の報告書では依然わからない。報告書でも「代謝物」という表現を使っていますが、その代謝物がもう一度ヒアルロン酸類に再合成されているのかを示すデータも全くございませんし、そういう意味で、代謝に関しては、とにかく分解されて、一部の代謝物が皮膚を含めて幾つかの臓器にいつているということしかわからないということです。それでも、一応、どこか特定の臓器に集中して蓄積しているという結果がないことと、ヒアルロン酸自身は生体成分ですので、その点では安全性はとりあえずは大丈夫かなというふうに思われます。

それからもう1点は、ヒアルロン酸自身は医薬品として使われております。1つは関節に直接注入するという方法、あるいは目の手術の際に保護剤として使う方法がございます。体内に直接注入しても、そこで特に著しい問題は生じていないということからいって、大体安全だろうというふうに思われます。ただ、今回の回答書になかったのですが、前回、山添先生が御指摘された、

ヒアルロン酸に対する抗体を持つ人が一部ですが報告されているということに関しては、企業からの射た回答がなかったはずで、抗原性の問題ではなくて、既に抗体を持っている人が少数ですがいますよという指摘に対することだったのですが、それに関しては、現在、ヒアルロン酸が手術的というか、関節や目の手術の際に医療用のものとして積極的に使われているという実績がありますので、それは経口的にではなくて、体内に直接入れてしまう方法ですから、人によっては抗体ができるというのはあり得るわけで、むしろ抗体を持っている人が食べて問題がないのかというのがちょっと気にはなります。

○上野川座長 そうですね。その点について、申し上げておきたいのは、経口的に与えた場合は、ほとんどのものがそれに対してトレランス（耐性）が成立しますけれども、通常の 100%ではなくて、例えば 98%とか、95%ぐらいの抗体産生とか、それ以後の免疫応答はいわゆる寛容状態になるというのが知られていて、では、それで果たして過敏による炎症が起こるかどうかとなると、それは、普通の人には一応抑えられているという状況だと思うのです。ヒアルロン酸というのは生体の中に比較的普遍的に存在する物質であるということから、抗原性は少ないし、通常は食べて抗体ができたとしても、それが悪さすることはないだろうというのが一般的な理解ではないでしょうか。

例えばアレルギーの場合は、アレルゲンのようなものが1つの分子と1つの花粉だったら、1つの粒子でも非常に過激な免疫応答を起こすというのが知られているわけですが、人によっては、例えばヒアルロン酸アレルギーがないかということ、これは何とも言えないですが、報告例ですと非常に少ないだろうというのはあるというふうに理解しているわけです。そういう意味では、免疫学的にはそんなに危険なものではないというふうには理解しています。

○山崎専門委員 私の言ったのは、経口摂取によって、それが抗原となってアレルギーなり免疫反応を起こす、という意味ではなくて、先生がおっしゃったように、それは多分ほとんど気にする必要はないと思うのですが、体内に直接注入することによって。

○上野川座長 注入というのは、食べるという意味ですか。

○山崎専門委員 違います。注射です。注射で体内に直接入れることによって、それによって抗体ができる人がいるのではないかと。そういう人の場合に、後で経口的にヒアルロン酸を摂った場合に、何らかの免疫過剰反応が起きないだろうかという意味です。

○上野川座長 要するに、最初にいわゆる普通の免疫をしておいて、さらに経口的にやると免疫応答が増幅されるのではないかとということですね。

○山崎専門委員 ええ。

○上野川座長 そうすると、ヒアルロン酸を、例えば美容整形などに使うのですか。そうではなくて、治療に使うのですか。

○松井専門委員 関節とか目の濁きなどですね。ただ、この前、お話ししたと思うのですけれども、血中濃度というのは肝臓の線維化が起こりますと通常の血中濃度の 20 倍、30 倍のヒアルロン酸が血中濃度に移行します。肝で代謝されないものですから。それでも、まず有害な作用はないです。だから、安全性に関しては問題ないと思います。20 倍、30 倍にヒアルロン酸の血中濃度が上がっても、それほどみずみずしい皮膚にはならないということで、有効性については疑問ですが、安全性については安全だと思いますけれども。

○上野川座長 私もそういうふうに理解しておりますが、そんなところでよろしいですか。したがって、これについては安全性は問題ないだろうということだと思っております。ただし、だからといって、そういう誤解は決して厚生労働省側もしないとは思いますが、一般の人もしないと思いがたけれども、有効性についてはやはりいろいろな議論が安全性と絡めて出たということが 1 点と、それから今後、これの有効性が認められないとしても、安全性は認められたというふうなお墨付きをその製品にこの申請者が書いてしまうのは、これは法的にどうなのかよくわかりませんが、その点は注意されたほうがいいのではないかと思うのですけれども、その点を斟酌して、一応、有効性についてはあれだけでも、安全性については問題ないのではないかという形で結論を出したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○井上専門委員 その前にちょっと質問があります。この資料の⑥で「経口摂取後排泄されるまでの流れ」というチャートがあって、糞中に排泄が約 10%であって、その後、呼気、尿中に 90%とあるのは、吸収されたものの 90%という意味ですか。元資料を探したのですけれども、見つからなかったのです。

○上野川座長 そうですね。

○井上専門委員 この数値の確認をひとつお願いします。

○上野川座長 よろしいでしょうか。あとは厚生労働省に、今の井上委員の御意見は皆さんの意見でもあるかと思っておりますので、そういうふうに回答することで、一応安全性はということ。

○三木課長補佐 1 つだけ、山崎先生の、抗体ができていない人がいることについてというのは、前回、的を射た回答ではなかったけれども、最終的には前回のところで、そういった可能性は少ないながらも否定できないので、表示で担保すればいいのではないかというふうな御結論だった

というふうに認識しておりますが、それでよろしいでしょうか。

○上野川座長 それでよろしいですね。

○山崎専門委員 はい。

○上野川座長 では、次に移りたいと思いますけれども、次は「DHA 入りリサーラソーセージ」です。事務局から、回答書等についての御説明をいただきたいと思います。

○岡本係長 それでは、「DHA 入りリサーラソーセージ」につきまして、提出された回答書の説明をいたします。

前回の審査の結果、事務局から厚労省に指摘しましたことは、配布資料のうち参考資料 1 の 7 ページのとおりです。内容は、関与成分である DHA、EPA の保存変性、酸化、それから下痢症状、重金属、出血への影響等についてです。これらのことについては、申請者からの回答は黄色の表紙の補足資料のとおりでございます。

まず、指摘事項 1 の回答ですが、回答書の 1 ページですが、指摘しました内容は、精製魚油の純度について、本関与成分以外の脂質成分のデータであるとか、含まれる過酸化脂質の量とか、また、保存状態により変性を起こす可能性についてです。回答の内容ですが、回答書の 1 ページ目で、まず精製魚油の純度ですが、純度につきましては、回答資料の添付資料 1 というタグの付いたところを書いてございますが、赤線が引っ張ってございます分析試験成績表というところで、質については 100%とのことです。

もとに戻りまして、脂肪酸組成については 1 ページ目の真ん中の表のとおりですが、精製魚油のうち DHA が 25%、EPA は 6%程度含まれているとのことです。それ以外の脂肪酸についても、オレイン酸であるとか、パルミチン酸を多く含むとのことです。一般的に食用の動植物油に含まれる脂肪酸で構成されているとのことです。

また、含まれる過酸化脂質の量とか、保存状態により変性を起こす可能性につきましても書いてございまして、本精製魚油においては、包装材で空気との接触を防ぎまして、さらにビタミン E を添加することで酸化を防止しているとのことです。常温で保存しましても 180 日間変性しないとのことで、開封後は使い切りとしているとのことです。

また、過酸化脂質の発生についての安全性試験も実施しておりまして、回答書のタグのついてます添付資料 2 のとおりですが、ここの保存試験結果という表ですが、過酸化物質で 15 ケ月間変化してきていないということを報告してきております。また、本食品の品質保持期間が 90 日間ということで、十分に安全性を確保していると回答してきております。

次に、指摘の 2、酸化防止剤の使用の件ですが、2 ページ目になります。ここに書いてございますとおり、審査申請書での提出資料については、酸化防止剤を使用しているものと、その点が確認できないものがあるとのことです。

次に、指摘 3 の下痢症状の有無の件ですが、同じく 2 ページ目の真ん中あたりからになります。本食品の 1 日摂取目安量から得られる DHA は 850mg、EPA は 200mg とのことで、サンマを 1 匹食したのと比較して DHA で約 3 分の 2、EPA で約 4 分の 1 の量ということで、日本人の食習慣から問題となる量ではないと回答してきております。また、副作用の下痢症状の件ですが、以前お出しいただいている審査申請書の資料 2-3 の過剰摂取試験で、申請企業の社員を被験者とた 3 倍量、4 週間の試験実施期間中、1 名、下痢ぎみを訴えたとのことです。そのことについては、同じく回答書の添付資料 3 のとおりです。添付資料 3 の表のうち、ID ナンバー 49 の方が体調についての記載という欄で「16、腹痛」となっているのですが、これは 16 日目に多少の下痢を訴えたとのことです。申請企業によれば症状は軽微だったとのことで、事務局には本試験の日誌であるとか、審査結果報告書を別途お送りいただきますとともに、腹痛やその他風邪等の症状も出ているのですが、本試験の責任医師から、それらの有害事象については試験食品との関連性が認められるものではないとの回答をレターでいただいております。

また、同じく回答書の添付資料 4、次のページですが、ここでは EPA の摂取の試験ですが、1 日 6g で下痢を起こさなかったとの記述があるとのことです。その他、ラットの単回投与試験であるとか、がん患者への試験から、本関与成分による下痢発生の可能性は低いと回答してきております。

次に、指摘 4 の重金属の測定結果の件ですが、回答書の 3 ページに戻っていただきまして、重金属の測定結果は 5ppm 以下とのことで、なお、本食品の精製魚油の規格では、これは審査申請書のほうに書いてあるのですが、製品仕様書によれば重金属 10ppm と設定しているとのことです。

最後に、指摘 5 の回答書の 3 ページの下ですが、出血傾向のある人への注意喚起の必要性についてですが、審査申請書の資料 1-15 で、本食品を 12 週間摂取させた試験を行っておりまして、その際に、8 週目と 12 週目でプロトロンビン時間で有意な高値を示したとの報告はあったのですが、いずれも基準値内の上昇で、プラセボ等との統計的な有意差は見られなかったとの報告をいただいております。次に、審査申請書の 2-3 ですが、本食品を 3 倍量で 4 週間摂取させたところでも、プロトロンビン時間国際標準化比は増加しましたが、基準範囲内の変化だったと

の報告をいただいております。

これらの試験結果から、本食品摂取による出血について、健康への影響は特に影響ないと申請企業では判断したとのこと。また、特に本食品は DHA の含有量に比較して、EPA の一日摂取量は少なく、既に許可されている特保の清涼飲料に比較して 3 分の 1 のことです。申請者は、DHA については、EPA に比較して、TXA₃（トロンボキサン A₃）への変換に時間がかかるので、EPA に比較して出血時間を延長させる可能性は低いと考察してきております。また、EPA の一日摂取量が本食品の 3 倍量である既許可の特保の清涼飲料水においても出血時間の延長は報告されていないということで、注意喚起をする必要はないと考えていますと報告してきております。

以上が回答書の内容です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今の御説明に対して、何か御意見ございませんでしょうか。

一応、前回の質問に対しまして、異常あるものは異常ない、それから、説明で下痢等につきましては、それは本製品と関係ないとか、そこら辺のところの回答をいただいているわけですが、いかがでしょうか。これは、山添先生は今日はお見えになっていないけれども、山添先生から何か指摘があったような気もしたのですけれども。

○三木課長補佐 山添先生は、一番最後の出血傾向の人についてはどうかということで御指摘いただいていたのですけれども。

○上野川座長 これは文献を引用して。

○三木課長補佐 はい。山添先生からはまだコメントが取れていないというか、御確認はいただいているのですが。

○上野川座長 よろしいでしょうか。

では、後で山添先生に確認した上でですけれども、基本的には安全性に問題がないというふうに判断させていただいて作業を進めさせていただこうというふうに思っております。審査報告書のほうは、後で山添先生の御意見を聞いた上で。あらかじめ御理解いただいておりますか。どうしますか。手続上、審査結果報告書の案をここで一応見ておいていただけますか。

○三木課長補佐 それでは、簡単に。

○上野川座長 そうですね。それで、後で問題がなければそのままということで、もしもこの件でまた問題があれば再度確認するというので、一応ごく簡単にやっておいていただければと思

います。

○岡本係長 報告書の内容についてですが、配布しました資料1の19ページ目から21ページ目のおりです。前回の審査で記述内容につきましては一応御確認をいただいております、今回は前回からの追加記述箇所について確認させていただきます。なお、追加の記述の内容につきましては、今回の提出いただきました回答書の内容に基づくものでして、まず1ヶ所目が資料1の20ページ目の48～50行目のところですが、ヒト試験のところ引用文献の④ということで、プロトンビン国際標準化比の増加の件と、下痢症状の発生について追加記述を行っております。

次に2ヶ所目ですが、今回提出された資料の中から、追加資料4というタグのついていたものですが、過剰摂取試験の結果に血小板の減少は認められなかったものの、1日18g摂取でEPAを摂取させた分下痢へ移行したとの報告について、20ページの60～65行目について使いの記述を行っております。以上、2点でございます。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。では、先ほど申し上げたような形で進めさせていただこうと思います。

では、引き続きまして、5月28日付けで新たに評価依頼を受けました品目のうち、4品目について審議を行いたいと思います。これについては今回が初めての審査となります。4品目につきましては、錠剤ものが1品目ありますが、関与成分が同じですので、まず一括して審査をしたいと思います。「ガルシニア1000」、「ヘルシーゼリー（オレンジ味）」、「ガルシニアゼリー（マスカット味）」、「ガルシニアゼリー（アップル&キャロット味）」について審査を行いたいと思います。事務局のほうから概要の御説明をお願いいたします。

○三木課長補佐 では、事務局のほうから御説明をさせていただきます。品目としては4品目ございますが、「ガルシニア1000」というタブレット状のものと、あと「ヘルシーゼリー（オレンジ味）」、「ガルシニアゼリー（マスカット味）」、「ガルシニアゼリー（アップル&キャロット味）」ということで、この味違いということでございます。関与成分につきましては、ガルシニア由来のヒドロキシクエン酸、表記としては「HCA」という表記がなされておりますが、これが含まれているということで、このものについては、4品目とも同じものということでございますので、まずはヒドロキシクエン酸を中心に御説明をするというふうな形をとらせていただければと思います。

モノとしては、体脂肪や肥満の気になる方に適することが特徴というものでございます。これは、いずれもそういうものでございます。「ガルシニア 1000」につきましては、一日摂取目安量が 1,000mg/日ということで、1 日当たり大よそ 9 錠摂取を目安としていくというものでございます。ゼリーにつきましては、いずれもゼリー飲料という形でございますけれども、大体 1 袋 200g 入りのものを、1 袋当たり 250mg ヒドロキシクエン酸が含まれているというので、これを 1 日当たり 1~3 袋程度を食べるといようなものでございます。このヒドロキシクエン酸については、ガルシニア・カンボジアという果物のようものの果皮に含まれているというものでございまして、アセチル CoA を抑えるということで、脂肪の分解を促進するというのが機序として考えられているということでございます。

概要表を見ていただくと、いろいろ多岐にわたりますので、資料 2 を御覧いただければと思うのですが、「ガルシニア 1000」を中心に御説明させていただこうと思ひまして、いろいろ表を付けてございますが、資料 2 の 7 ページを御覧いただければと思うのですが、ここに評価に係る資料のまとめのような形で書かせていただいております。食経験につきましては 7 ページの真ん中ぐらいからありますが、ガルシニア・カンボジアは、ゴラカともいって、インドの西部に自生しているもので、食用として使用されていた。熟した皮を魚とともに塩漬けにして保存食としたり、スパイスとして使われたり、いわゆるカレーのスパイスの 1 つとして使われてきたといようなものでございます。典型的な例では、1 食当たり 750~1,500mg のヒドロキシクエン酸が入っているカレーがあるといようなことも言われているといことでございます。それで、一部のカレーの中にはこれが入っていて市販をされている例もあるといことでございます。

通常、ガルシニアのパウダーの形でつくられているカルシウム型というのがございまして、これが通常用いられているといことでございます。このほかに、ガルシニアエキスというのもございますが、これはカルシウムが含まれていないとい形になっているものも使われているといことでございます。

それで、*in vitro* と動物を用いた *in vivo* 試験とか、ヒト試験については、いろいろな報告がございまして、それを事務局のほうで今のところ簡単にまとめさせていただいているのが、資料 2 を 1 枚めくっていただくと、動物試験の一覧で、さらにそれにくっついてヒト試験の一覧といことで、表が 6 ページぐらいにわたりますけれども、まとめてございます。この見方については、表の左側のカラムでは、試験番号といことで①、②と書いてございますが、①が一番

左側で、この「ガルシニア 1000」という錠剤の資料に付けられている資料番号で、②がゼリーのほうで、これは 2 社ほど申請しておりますけれども、ゼリーのほうに付けられている資料番号ということで、ちょっと資料番号は違いますけれども、中身の資料としては同じものが付けられているということでございます。

動物の試験を簡単に御説明をさせていただきますと、まず一番左端で 2-9 とか、2-12 という急性毒性試験がございます。その下に 28 日間反復投与試験ということで 3 つほど書いてございます。この中で、HCA が 2%含有飼料とか、あと、0~3.31%まで振った試験というのがやられております。このうちの 2-16 という番号が振られている試験が国立医薬品食品衛生研究所でやられた試験ということでございます。これは、委員会のときにも、厚生労働省の御説明であるとか、御指摘がございましたけれども、この HCA が 3.31%含まれるラットの群において、精巣上体の実重量の低下であるとか、セルトリ細胞の生殖細胞の減少であるとか、あと、次のページになりますけれども、組織病理学的な異常が認められているということがまず 1 つございます。

ただ、同じ 1 ページ目の 2-15 でやられている試験においては、精巣上体の絶対重量の有意低値というのがありますけれども、ここには書いていませんが、病理組織学的な所見等については異常がなかったというふうな報告もございます。

2 ページ目になりますと、2-14 というのがアメリカのある大学で行われた試験でございますけれども、これも 5%添加したような飼料を用いたところ、精巣重量の有意差は認められなかったというふうな報告がございます。

2-17、2-18 という試験においては、いわゆるここに書いてございますような精巣毒性が発現したとか、あと、精巣の精細管の萎縮があったというふうな所見が認められているというふうなものでございます。

最後の 3 ページ目の 52 週間反復投与試験、これも国立医薬品食品衛生研究所で行われた試験でありまして、この 3 行目に書いてあります、いわゆる雄 5%群で精巣に両側性の浮腫及び萎縮。精巣の実重量、比重量の低値。ただ、何行か下に、雌の卵巣に異常所見は見られなかったというふうな所見があったということでございます。

続きまして、さらにヒト試験が 4 ページ目からずっとございまして、2-23 の 12 週間の試験であるとか、2-32 にありますような長期摂取試験というものも基本的には行われております。

さらに 1 ページめくっていただきますと、二重盲検摂取試験と書いてございますが、8 週間や

12 週間の試験や、さらに過剰摂取試験として 10 日間に加えて、一番下の 2-37 とありますけれども、12 週間の過剰摂取試験、これは 1 日摂取目安量が 1,000mg です、その大体 3 倍ということで、3,000mg を飲ませて 12 週間やったときの試験結果ということでございます。男性とか女性の所見はここに書かれているとおりでございますが、結論としては、大きな問題はなかったというふうな結論が出されているということでございます。その次のページにも、過剰摂取なり、期間は短いですが、ヒトの試験がいろいろ行われているということでございまして、こういうふうな試験が申請資料のほうに添付をされているということでございます。

それで、そもそも経緯について御説明をすべきでしたけれども、このガルシニアの 4 品目については、既に厚生労働省のほうには申請がなされておりまして、厚生労働省のほうの調査会で一度審議がされているということであります。その際に、いろいろお送りさせていただいた資料に付けさせていただいておりますけれども、1 つは長期過剰摂取試験について、先ほどお話ししました 10 日間の試験しか行われていなかったのも、そこをもっと長くした試験のデータを出すべきというふうな指摘が厚生労働省からされておりまして、その結果、被験者が 48 名でございまして、先ほどお話ししました 3 倍量で 12 週間飲ませた試験をやってきたというものでございます。

そのほか、委員会のほうでも、これを厚生労働省のほうから説明されたときにいろいろと御意見が出ましたのは、例えばラットの精巣に影響が出るというような指摘もあるけれども、例えば若い女性が食べることを踏まえて、卵巣とか、女性の生殖器に影響が出ないかどうかということを確認するとか、あと、過剰摂取によって精巣毒性が出る可能性があるのも、そのあたりについてとか、そういったことについて調査会のほうでも十分検討してほしいというふうな御意見が委員会からも出されているということでございます。

○上野川座長 委員会からというのは。

○三木課長補佐 済みません、食品安全委員会のほうで、厚生労働省から説明があった際にご意見があったものです。

○上野川座長 以前にですね。

○三木課長補佐 はい。

事務局の説明は以上でございます。

○上野川座長 今の時系列というか、以前に厚生労働省のほうの薬事・食品衛生審議会のほうで審議されたということですね。

○三木課長補佐 時系列のところは、これは既に厚生労働省のほうに申請されて、厚生労働省の中の調査会で何度か議論されています。

○上野川座長 それはいつ頃だったのでしょうか。

○三木課長補佐 平成 13 年 7 月とか、そういった時期かと思いますが、そこで議論されていて、その中で有効性の観点からの御指摘はもちろんあるのですけれども、安全性の観点からは、リバウンドが認められたような結果がありまして、リバウンドについて安全性試験をやって確認をすることというふうな御指摘とか、あと、先ほどお話ししましたような過剰摂取試験が 10 日間ぐらいしかやられていなかったの、そこをもっと長くやるよというふうな御指摘を厚生労働省の調査会のほうからしています。その結果、向こうのほうからは、3 倍量の摂取で 12 週間やった結果が提出されているということでございます。

○上野川座長 こちらの食品安全委員会のほうにそのまま継続として入ってきているということですか。

○三木課長補佐 それも含めて資料を整理をして、こちらのほうにきているということでございます。

○上野川座長 要するに、一回向こうへ出たけれども、これに対応してお互いのレスポンスがあって、それが、こちらのほうに安全委員会ができたので、こちらのほうにも、どうですかという話で回ってきたということですか。

○三木課長補佐 そうです。

○上野川座長 わかりました。厚生労働省のほうでは、有効性どうのこうのとか、安全性について一度議論はされているということですね。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 わかりました。では、今の「ガルシニア 1000」、それから類似品につきまして、新規ということで御議論をいただきたいと思っておりますけれども、新規の審議の場合にいつもやっていることですが、食経験、in vivo、in vitro、それからヒト試験等につきまして、先生方の御意見を賜りたいというふうに思っております。いかがでしょうか。

○山崎専門委員 三木さんからの説明の中にあつたのですが、一度、厚生労働省が動物試験をやりまして、長期毒性試験の結果から、ガルシニアの主成分であるヒドロキシクエン酸自身に毒性が懸念されるので、いわゆる健康食品に関しては摂取を注意するよという通知を出しているんですね。ですから、厚労省がそこまで通知を出しているの、動物試験をこの安全委員会で全

部再評価し直さないといけないのではないかという気がするのですが、それが現在のメンバーだけで可能なかどうかというのも含めて議論する必要があるのではないかと私は思うのです。

○上野川座長 そうですね。実は、先ほどのような御意見を申し上げたのは、そこら辺の事情は若干存じておまして、そのとおりだというふうに思いますけれども、これはいろいろ議論の多かったものであるということですね。安全でないという意味ではなくて、いろいろ意見があって、それで 13 年に提出されたものですがけれども、御存じのように、平成 16 年までにそれに対してレスポンスがあって、決着がつかないというわけではないわけですね。私、そこらまで事情は知らないのですけれども。

○山崎専門委員 厚労省が動物実験をやった後、さらに動物実験が別のところでも追加されていますので、そういう実験結果も含めて、新たに動物実験の再評価を全般的にし直す必要があるのではないかという意味合いでした。

○上野川座長 要するに、こちらのほうにげたが預けられ、このメンバーだけで正確に議論できるかどうかということですね。

○長尾専門委員 繁殖試験も、催奇形性試験も行われていないですね。遺伝毒性に関しましてもサルモネラだけですし、こういう問題のものにしては実験が足りないと思うのですが。

○井上専門委員 菅野先生からは特に御指摘はなかったですか。

○三木課長補佐 菅野先生からは、精巢毒性について、メカニズムも含めて検討が必要であるというコメントをいただいています、山崎先生が今おっしゃられた国立医薬品食品衛生研究所以外でやられた毒性試験について詳細に検討すべきということで、とりあえずは試験概要だけ付いていたり、そういう論文だけ付いていたりというのがありますから、試験研究報告書の提出を求めて、病理切片も含めて、必要に応じて生データを提出してもらって精査すべきではないかというふうな御意見はいただいております。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。

○寺尾委員長代理 最近、いろいろ論文があるのではないですか。だから、そういう事情でしたら、それも含めて議論したほうがいいのではないのでしょうか。最近、どこかで見ましたよ。どこかの国が評価したのか、論文だったのか覚えていませんけれども、もう少し文献を集めたほうがよろしいのではないのでしょうか。

○上野川座長 ほかに指摘すべき点というか、まだ第 1 回目ですので、やはり十分にできるだけ御意見をいただいて。

○池上専門委員 今の精巢毒性に関しては、メカニズムというのが全くわかっていませんよね。文献的にはないのかもしれないのですが、これが安全かどうかという判断をするのに、ほかへの影響も精巢毒性のメカニズムから判断していかなければいけないと思います。その点で、このものの有効性のメカニズムとは多分違うメカニズムでこれは毒性が出ているはずですから、その辺の文献がもしあれば、出していただいたほうがいいのではないかという感じがします。

○上野川座長 ほかの委員の先生はいかがですか。

○磯専門委員 基本的なことですが、日本人が普通に摂取しているヒドロキシクエン酸というのはどのぐらいかというデータが今回出されているのでしょうか。出されていなければ、資料として必要だと思うのです。というのは、11 ページのその他のところで、1.5g を超える場合には、その目安量を減少させるように通知しているとあるのですが、もしこの商品を普通に食べると 1 日 1g 入ってきますので、もし日本人が平均で 0.5g 摂っているようであれば、半分の方がその目安量を超えてしまうということになります。そこで実際に普段摂っている量がどのぐらいあるかというところの資料が必要かと思います。また、もし多くの市販のカレールーの中にヒドロキシクエン酸が含まれているのであれば、カレーをほぼ毎日食べるような人がこの食品を摂れば、ゆうに目安量の 1.5g を超える可能性があると思いますので。

○上野川座長 ほかに御指摘ございませんでしょうか。

○井上専門委員 2 点あります。1 点は、国立医薬品食品衛生研究所で中間報告が出ていますが、これはどこの部でされたのでしょうか。

○三木課長補佐 毒性部です。

○井上専門委員 その最終報告というのは出ていますか。

○三木課長補佐 出ています。

○井上専門委員 では、菅野先生に御出席いただいて、そこら辺の経緯を聞いてください。

それともう 1 点、関与成分の作用機序を見てみると、非常に都合よく使われなかったアセチル CoA だけが細胞質に出ていくと。出ていくときにクエン酸の形になって出て行って、それがサイトゾールで再び ATP クエン酸リアーゼによってアセチル CoA にまたなるらしいのですけれども、そんな都合よくいくのか。私は、TCA サイクルに何らかの影響を及ぼしていると思うのです。そこのいろいろな酵素系に対してというか、セレクトイビティー (Selectivity) をどこかで担保している実験があれば、その資料を提出していただきたい。もしなければ、やはりそれはやっていただきたいですね。エネルギー産生に係るととても大切なところですので、それで副作用

がいろいろ出ている可能性もあると思いますので、ぜひそれはお願いします。

○三木課長補佐 先ほどの最終報告書ですけれども、すいません、間違っていて、平成 14 年 12 月 19 日に出しております。いずれも安全性生物試験研究センターとして出されています。

○井上専門委員 その結果はどうなったのですか。安全なんですか。

○池上専門委員 実際に精巢毒性の出ているレベルはかなり高いので、これが本当にそのまま安全性評価として、ヒトにそこまで言えるのかというところはちょっと判断が難しいと思います。

○井上専門委員 それは、やはり実験の担当者に聞いてみたいところですね。

○池上専門委員 今出ているのは 5% ぐらい餌に混ぜたレベルと、もう少し低いレベル、それ以下のレベルですとほとんど出ていないんですよ。だから、かなり高濃度に投与しないとこの現象は出ていないのです。その点だけで、ヒトが実際に摂取する量だったらこういう現象は出ないというふうに単純に割り切っていいかどうかというところが私は引っかかって、実際にこういう現象の出るメカニズムがもう少しわかっていると、ほかの安全性への判断ができるのではないかと思ったのです。その中に、井上先生が御指摘のように、TCA サイクルというのはわりあい物質が出たり入ったり、そういうところはフレキシビリティーの高い代謝ですよ。ですから、1ヶ所が動いたら、ほかのところは全く無影響というのはちょっと考えにくいのです。その点で、リバウンドが出ないかという御指摘が以前にあったのかもしれないのですが、先生がおっしゃるように、ほかの酵素系や物質の移動が、クエン酸だけでなく、リンゴ酸などもミトコンドリアから出ていくことができるわけですから、そういったところにどういう影響があるのかというところはやはり見ておいたほうがいいのではないかという感じがします。

○長尾専門委員 3 ページですけれども、0.2% で生殖細胞の消失とここでは記載されています。しかも、ここで評価しているのは、ラットのデータをそのままヒトに当てはめて安全性を云々しているのですが、やはり種差とか個人差ということを考慮した安全値というものをこういうデータから考える必要があるなと思いました。

○山崎専門委員 この物質は、いわゆる食品添加物などの安全性評価と同じような考えで、複数の動物実験のデータを、できれば生データを評価できる先生に入っていて、どの影響は問題で、どの影響は無視して大丈夫かという、あるいは井上先生がおっしゃるようなメカニズムまで全部考えて、いわゆる ADI が設定できるような影響なのか、あるいは発がん性のように ADI が設定できないような毒性なのかというのを評価しながら、もし ADI が評価できるのだったら ADI を設定する。それに基づいて、実際に人間が摂取する量と ADI との比較で、これは安全か

どうかというやり方で評価しないと難しいような物質ではないかと思えます。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

○井上専門委員 ヒトでの副作用というか、自覚症状でも、たかだか推奨用量の 3 倍を摂っただけで、下痢、便秘、腹痛、膨満感、頭痛とさまざま出ていますね。これまで調べてきたものから比較すると、そういった好ましくない症状が多発しているように見受けられるのです。これはちょっと困るのではないかと思えますが。

○上野川座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。

○磯専門委員 細かい点ですが、10 ページの下から 3 行目に「肥満度Ⅰ～Ⅲ」と書いてあるのですが、説明がないようですが。

○上野川座長 先生は御専門でもないのですか。

○磯専門委員 こういう記述は一般的ではありません。

○上野川座長 松井先生、いかがですか。これは BMI か何かでやるのですか。

○松井専門委員 そうだと思いますが、私もこのような分類をするのかわかりかねます。

○磯専門委員 多分どこかからそのまま記述を説明なしで取ってきたのかもしれませんが。

○上野川座長 片方は「肥満度 15～45%」とか、いろいろと表現があるようですけれども、ほかにございませんでしょうか。

今の先生方の御意見ですと、やはりこの説明だけでは十分に安全であるということでもそのまま了承するわけにはいかない、理解できないという御意見ではないかというふうに私は受け取らせていただいております。それから、この問題については、本日欠席の先生方の意見等をお伺いして、トータルで事実上、今までのいろいろないきさつもあるようですので、慎重に検討すべきであらうというふうに思います。したがって、とりあえず今の御意見をまとめていただいて、それを先生方に御覧いただいて、回答を求めるという形で進めさせていただこうと思えますけれども、時間もまだございますので、もしこれについて御意見があれば、この場でさらにお伺いしておきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。

日本人が摂取するとすれば、やはりカレーからということになるわけですね。これについては、どの程度の摂取量かというのは、食経験という意味からもあるでしょうし、それから、CoA というのは、こういう理系の人間が生化学を習おうとすると一番最初にやるのはここになるのかもしれないけれども、やはりエネルギー代謝の最終的な段階として、生命の基本的なプロセスであることはもちろん誰も疑わないことでありまして、それに対して、それをインフュージョン

(infusion) するという事で、もしもかなり強いインフュージョンがあるとすれば何らかの影響は出るだろうということ、これもまた先生方の共通した御意見だと思いますし、それから、先ほどの先生方のいろいろな御質問も、当然、我々が理解する上ではきちんとした回答書が欲しいというふうに思いますので、今までの御意見をまとめていただいて、回答を求めるという形よろしいでしょうか。まだほかにありましたら。

○三木課長補佐 食経験については、事務局のほうでも、これではよくわからなかったので直接聞いてみたところ、確かにカレールーとか、レトルトカレーには入っているという話で、どんなものかというのを確認したのですけれども、あまり知らなかったようなカレールーにしか入っていないようですので、例えば通常のスーパーにあるようなカレールーには入っていないようです。そのほかには、日本人の食経験ということで聞いたところ、セイロン料理の店で使われていますよとか、そういうふうな答えですので、一般的にはあまり食べられていないというふうに御理解いただいているのではないかと思います。

○上野川座長 わかりました。これは薬というとな変ですけれども、普通は CoA をインフュージョンするような薬剤というのはあるのですか、それを薬として使っているケースは。要するに、これは酵素阻害剤活性剤ということですね。いずれも、そんなところまで含めて回答を求めるといことがとりあえず私としては妥当なところかと思っております。

○井上専門委員 インドの方で精巢の萎縮が見られる例があるのですか。

○上野川座長 そのカレールーもインドで食べられているのですか。わからないですね。

○三木課長補佐 たしか、インド国内とか、スリランカなどでは食べられていると思いますが。

○上野川座長 ほかによろしいですか。

○長尾専門委員 安全性に係る動物実験で、参考資料 3 の 10 ページにあるテーブルの○印のついているいろいろな項目に関する試験が行われていないですし、変異原性試験もバクテリアしか行われていませんので、これを評価するといっても、そのデータがそろわないと。

○上野川座長 そうですね。カプセル錠剤ですからね。特に今まで経験されていたものでもないということで、おっしゃるとおりだと思います。

○長尾専門委員 私も、ADI を設定するぐらいのつもりでなければいけないと思います。

○長尾専門委員 あと、体内動態のデータがないと。

○山崎専門委員 長尾先生の意見を別の言い方をしますと、この食品は食経験が不十分ですというふうなことだと思うのです。そうすると、錠剤に類するもの場合は、フルスペックの安全性

評価データをすべて出せということになるのですが、かなりそれに近いデータが出てこないと多分評価できないのではないかという気がするのですが。

○上野川座長 その御意見も付け加えていただけたらいかがでしょうか。

では、この件につきましては、再度追加資料を入手していただいて、専門調査会のほうでもう一度審議させていただくという形にしたいと思っておりますけれども、もしもその間にまた何か御意見がございましたら事務局等にお申し出いただければありがたいと思っております。

では、「ガルシニア 1000」以下、類似品の安全性の審査はこれで終わらせていただきたいと思います。

(2)の「その他」ですけれども、事務局のほうから何かございますでしょうか。

○三木課長補佐 事務局のほうからは特にございません。

○上野川座長 わかりました。では、本日の新開発食品等専門調査会のすべての議事はこれで終了させていただきました。

次の開催日につきまして、事務局のほうの予定ではいかがでしょうか。9月27日だったでしょうか。

○三木課長補佐 次回の調査会は、こちらのほうでいろいろと先生方の日程調整をさせていただきましたところ、9月27日の月曜日ですけれども、午後2時からということで御都合がよろしいのではないかとこのように思っていますので、また正式な開催通知等を送らせていただきますけれども、よろしく願いいたします。

○上野川座長 では、次回の調査会は9月27日、月曜日の14時からということで、先生方、万障繰り合わせて御出席のほどお願い申し上げたいと思っております。

本日は、どうも御苦労さまでした。どうもありがとうございました。