

食 品 安 全 委 員 会 新 開 発 食 品 専 門 調 査 会

第 23 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 17 年 5 月 23 日（月） 14:07～15:47

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

- ・ ガイオタガトース
- ・ リメイクコレステブロック粒
- ・ 燕龍茶レベルケア

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

上野川座長、池上専門委員、井上専門委員、菅野専門委員、篠原専門委員、
長尾専門委員、松井専門委員、山添専門委員

（食品安全委員会委員）

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、本間委員、見上委員

（事務局）

齊藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、福田評価調整官、吉富課長補佐、
浦野係長

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）

- ・ ガイオタガトース
- ・ リメイクコレステブロック
- ・ 燕龍茶レベルケア

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 専門委員からの提出レポート

6. 議事内容

○上野川座長 定刻になりましたので、始めさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ただいまから、第 23 回の新開発食品専門調査会を開催いたしたいと思います。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いております。なお、磯専門委員、及川専門委員、北本専門委員、山崎専門委員につきましては、本日所用のため御欠席です。

菅野専門委員は多分出席ということになっておりましたので、後ほどお見えになるのではないかと思いますけれども、まだお見えになっておりません。

また食品安全委員会の方からは、寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、本間委員に御出席いただくことになっております。

なお、本第 23 回は非公開で議論を行います。

それでは、本日の議題及び資料の確認を事務局の方からお願いいたしたいと思います。

○福田評価調整官 議題と資料の確認をさせていただきます。

その前に、5 月 2 日付けで事務局に人事異動がございましたので、御紹介させていただきます。三木課長補佐の後任で新しく吉富がまいりましたので、よろしくお願いいたします。

それでは、本日の配布資料につきまして、説明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専門調査会（第 23 回）議事次第」という資料を配布しておりますので、御覧ください。

本日予定しております議題ですが、特定保健用食品の許可申請品目 3 品目についての食品健康影響評価を行っていただく予定でございます。

内容は継続審査中のガイオタガトース、リメイクコレステブロック粒、燕龍茶レベルケアの 3 品目の安全性評価について御検討いただく予定でございます。

配布資料は、議事次第、委員名簿、座席表。

ガイオタカドース等 3 品目の審査に関する資料 1。

参考資料 1、参考資料 2 となっております。

なお、参考資料 1、2 以外のものにつきましては、紙ファイルにとじまして、先生方の

机の上に置かせていただいております。本ファイルは調査会終了後回収させていただき、次回また配布させていただきます。乱丁等ございましたら、事務局までお知らせください。

なお、お手元に配布しました資料のほか、委員の皆様には本日御審議をいただく予定の品目についての回答書を事前に送付させていただいております。

それから、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、事前に座長に資料内容の確認をいただきまして、企業の知的財産を侵害する恐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が、国民への説明責任や透明性確保の観点から、開催予定日時等は公開し、会議は非公開であることを明示しております。今後の情報提供といたしまして、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。

次に、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）は専門調査会でのと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。

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、許可等と同時に公開いたします。

以上でございます。

○上野川座長 それでは、早速議題１に入りたいと思います。ガイオタガトース等と審査品目については、回答書が品目別に出てきております。

それでは、初めに事務局からガイオタガトースについての説明をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○吉富課長補佐 それでは、事務局からガイオタガトースの回答書について、御説明をいたします。

こちらのブルーの紙ファイルを事前に委員のお手元の方にお送りさせていただいているかと思いますが、もしお持ちでなければ、おっしゃっていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

こちらのガイオタガトースにつきましては、前回第７回調査会の審査の結果を受けまして、本日の審査が３回目の審査となっております。事務局が前回指摘しましたことは、配布資料の１。参考資料としまして指摘事項が載っておりますが、そのうちの２ページ目のとおりで、１点指摘しております。

その内容ですが、インスリン及びＳＵ剤使用等の糖尿病患者において本食品を摂取した

場合の低血糖などの影響を統計学的に十分な例数をもって確認するようという事でございました。

このことにつきましては、申請企業から回答が来ております。詳しくその内容ですが、申請者の方でSU剤投与を受けている2型糖尿病患者が11名及びインスリン投与を受けている同じく2型糖尿病患者12名を対象としまして、それぞれグルコース負加直後と3時間後に本食品と対象食品をそれぞれ7.5gを摂取させております。また、SU剤投与患者の方は、難消化性デキストリンを陽性対照としております。

その後、●●分後に採血をいたしまして、血糖値とインスリンを分析しております。なお、試験の間、それぞれの治療薬は通常の時間及び用量で投与しております。

試験の具体的な方法等につきましては、資料1及び2に掲載されておまして、結果につきましては、資料3以降に載っております。

結果としまして、インスリン投与患者に対する試験において、●●が見られております。このことについては、●●あることから、この試験に起因するものではないとしています。

そのほか●●低血糖の症状は見られなかったとしています。

説明は以上でございます。

○上野川座長 回答書の内容について、御確認をいただきたいというふうに思いますけれども、いかがでしょうか。

今回の御質問というのは、今日御欠席ですけれども、及川先生と山崎先生から文献等が送られてまいりました。それについて、ちょっと説明していただけますか。

○吉富課長補佐 質問を主に出されました及川先生の方からは、特に意見はございませんというコメントをいただいております。

山崎先生からなんですが、お配りしている資料で参考資料2ということで、「専門委員からの提出レポート」という形で配布させていただいております。お手元でございますでしょうか。

こちらの企業からの回答書の4ページ目に、今回の指摘事項ではないんですが、前回の指摘事項としてJECFAでどのようなになっているかということで、そのJECFAに暫定ADIが示されていることについてと書かれている回答の一番下のポツなんですが、最終的にはJECFAの暫定ADIの設定は解除され、2004年の5月8日～17日の第63回JECFAにおいて、1日当たりの許容摂取量を設定しないと決定されましたということで、これはホームページの方にも書かれております。まだこちらの資料についてはホームページの方でアップはされていないんですが、いずれ公開予定というものです。一番最後

のページを見ていただきますと、13行目で「The fact」から始まる場所なんですけれども、30g かそれ以上D-タガトースを摂取した場合には、ちょっとおなかの方に影響が見られたということが書かれておりまして、この辺について、山崎先生の方でちょっと気になることということで、このレポートをいただいております。

以上です。

○上野川座長 先生方、この回答書について、御意見を賜りたいと思います。

先ほど御説明がありましたように、及川先生が今日は御欠席ですけれども、質問事項については御連絡して、及川先生は一応OKというような御意見でした。

○松井専門委員 一応、糖尿病との関連でSU剤とかインスリンの患者さんにこれらを投与してどういうことになるかということで、実験をなさっておりますけれども、特別影響を及ぼしていないですから、問題はなかったということよろしいと思います。

○上野川座長 どうもありがとうございます。

山崎先生からのレポートについても、とりあえず今どうということではないわけですね。

○吉富課長補佐 そうですね。ちょっとお問い合わせして確認しましたところ、JECFAの会議で、ADIの方はnot specifiedというのはいないんですけれども、一応この文を入れたいというのがその会議の中であったようなので、その辺について、もし御検討いただけるのであればということだったんです。

○上野川座長 松井先生、いかがですか。この部分について、何か。

○松井専門委員 確かにその作用機序として、下痢とかは多少あるのかもわからないんですけれども、はっきり、今ここで有害というのはちょっと答えられないです。

○上野川座長 従来、すべて大体こういったような種類のものについては、おなかが多少緩むということについては、それほど極端な場合でなければ、それほど大きな問題にすることはない状況できているかというふうに思います。

○池上専門委員 今のおなかの緩むというのは、多分この糖はフルクトースの異性体か何かですので、吸収性が多分悪いと思うんです。ですから、大腸まで移行するものがあると、大腸内の浸透圧を上げて下痢様の症状を起こすというのは考えられると。それは私の単なる推測ですけれども、あり得るだろうというふうには思います。

ちょっと私の方からも2、3意見があるんですけれども、よろしいでしょうか。お送りいただいた添付資料3の1ページ目の序のところなんですけれども、これは多分ミスだと思いますけれども、上から2段落目のところの最初に、この「D-タガトースの生理学的熱量」と書いてあって、ショ糖は4.0kcal/gに対して、このタガトースも4.0となっている

んですけれども、これは多分数字の記載ミスだと思いますので、訂正した方がいいだろうと思います。

○長尾専門委員 引用文献で 1.5 となっていますね。

○池上専門委員 そうですね。ですから、これは記載ミスだと思うんです。1 つ置いて、上から行くと 4 つ目の段落のところに、なぜ D-タガトースで血糖値が下がるかというメカニズムについて触れているんですが、これは多分私は間違いだろうというふうに思います。

ここに例で挙げられているのは、血糖値を下げる多糖類なんですけど、グァーガム、 β -グルカン、ファイバーゾル-2 というふうに書いてありますけれども、これらはいずれも高分子の多糖類なんです。高分子のものの中には、溶解したときに粘性を持つものがあって、それが血糖を下げるメカニズムと一応考えられていますけれども、D-タガトースは単糖類ですから、これがここの説明のように粘性を持つとは考えられないんです。

ですから、血糖値の下がるメカニズムは全く違うんじゃないかと思うので、ここはやはりもうちょっときちんと科学的な根拠を明示して、なぜ血糖値が下がるのか。そこを明確にしておいた方がいいのではないかと思います。この部分はきちんと修正してもらいたいというのが私の意見です。

もう一つは、添付資料 5 のところの後ろの方に出ているデータ類なんですけど、ページがちょっと打っていないのでわかりにくいんですが、これは後ろの方にグラフが幾つか載っているんですけれども、尿酸値に対する影響が出ているんですね。これがみんな高めなんです。図 4-1 です。後ろの方にある添付資料 6 に近いところにあります。その次、2 つおいて、図 5-1 というのも、これは高くなっているんです。

それから、図 6-1 も後ろの方にあるんですが、最初 6.3 か 6.2 の人が尿酸値が 7.3 まです上がっているんです。これは 7.3 は正常域からはずれていると思います。

6-3 にやはり図があって、Figure の 5 というのがあるんですが、これも尿酸値が上がっていて、これも有意に上がっているんです。

正常の中で高い人たちを対象にして、タガトース投与で尿酸値の変化を見ているんですけれども、もし尿酸値が 7 を超えるような人があったときにこれは大丈夫なんだろうかと、ちょっと私は心配をしたんですけれども、いかかでしょうか。

○上野川座長 一般に D-タガトースというのは代謝されて尿酸に転換していくんでしょうか。

○池上専門委員 それはちょっと考えられないと思います。

○山添専門委員 これは本文のどこかに理由を説明していました。ATP に再生するのを

抑えるために、再生を抑えて、結局核酸部分を消費するので、乳酸を代謝する。

○上野川座長 確かに有意には有意ですね。でも、こういうのに関して有意差検定をやっているんですか。

○池上専門委員 有意ではない場合もあることはあるんですが、いずれの場合もほとんど上がっているんです。ですから、これはこのままいいというのは問題があるのではないかと、私は懸念をいたしました。山添先生がおっしゃるところまで本文を読んでいなかったもので、要するに核酸の代謝のサルベージ回路のところを障害するということですね。

○上野川座長 今のことについて、いかがでしょうか。

○山添専門委員 これは添付資料4の1ページで、「D-タガトース摂取に起因する乳酸値上昇について（付带的説明）」という項があって、そのところに。

○吉富課長補佐 済みません。よろしいでしょうか。前々回に尿酸値につきまして、質問を投げておりまして、それについて回答がございます。その内容につきましては、資料1として、審議結果案の方をお配りしているんですけれども、それをまとめたものとして、4ページの124行目の「D-タガトースは」で始まるものがその内容になります。

○上野川座長 そうですね。指摘事項2で血漿中乳酸に対する長期摂取の安全性についてという、生理的変動内にとどまるということと、フルクトースに生じた尿酸の上昇と同様であるという回答は出ています。長期摂取しても問題ないという回答にはなっています。

○池上専門委員 そうすると、これは前回にそのことは一応了承されたということなんですか。

○上野川座長 そうです。

ほかに何かございますか。この件につきましては、やはり今の及川先生の言われる、いわゆる糖尿病患者のケースの場合、これは及川先生の方は一応了承していると。乳酸値については一応今の形で生理的な範囲内であるという回答が既に出されているということ。ただし、先ほど池上先生が、確かにこれは作用機作がいわゆる高分子多糖類のケースと同等のものであるということに関しては、これは一般的なこういう研究をやっている人の部分については納得いくものではないということで、現実には明確な説明は実際にはされていないということから、よけいなことを書くと基本的にはほかの人にやはり誤解を招くということで、この点についても説明をもう一回求めてみたいと思いますし、あるいは削除を求めたらいいかというふうには思いますけれども、そんなところでどうでしょうか。

○松井専門委員 添付資料3の5ページ目のところに尿酸値がどうして上がっているかみたいな説明が一応書いてあります。

○上野川座長　いつも繰り返して申し上げますように、作用機作等については有効性相違との関係ということで、基本的にこの委員会では安全を中心にして議論をするということがあって、その安全性の視点からはその作用を更に細かく記すのはちょっとあれですので、一応コメントとして書いておいてということによろしいですかね。

安全性の視点からは、先ほどの尿酸が増えるということですが、それについては一応、生理的範囲内だという回答を得られていることから、あと、先ほどのショ糖 4.0 に対して 4.0kcal になるというのは、これは明らかにミステークですので、その訂正をきちんと求めるということにしたいというふうに思うんですけれども。

○池上専門委員　質問していいですか。今のその尿酸値の件なんですけど、例えば、高尿酸血症の方がこのものを利用されたときに、一過的な尿酸値の上昇程度だったら特に問題にはならないと考えてもよろしいのでしょうか。

○上野川座長　そうした場合には、やはり現実にはかなりこの程度、生理的と書いてあるので専門の先生方にむしろお聞きしたいんですけれども、この程度の要するに乳酸値の上昇や痛風とかほかの病気とか、そういうものと明確な関係があるというような論文が出されたり何かして、一般的な感覚として、これは臨床的に言ってこの程度の変動は。

○松井委員　一応その正常値は男性の場合 7.0 前後が正常値なんですけれども、やはりある食事を取りますと、少し上がることはございますように、それこそ持続すれば、また問題だと思うんです。

大体個人差はありますが 8 を超えると自覚症状が出てきます。痛みとかいうのが出てきて、8.5 を超えると大体の人に症状が出てくると言われていますので、尿酸値がそこまでずっと持続して高いのかどうかと、一時的なもので、またすぐに下がるのかどうかというところが問題だと思います。持続的にずっと高い値であるのは問題で、多分この回答書を見ると一時的には上がるだろうけれども、すぐに下がるから問題ないであろうということを行っているんだと思うんです。

○上野川座長　そうすると御専門の立場から、例えば、安全性という視点から、この D-タガトースをこういったような摂取をした場合に、先ほど申し上げた病気、いわゆる痛風とか病気が起こる可能性というのか。

○松井専門委員　ですから、ふだんから尿酸値の高い方に投与すると、やはりそれは可能性はゼロではないです。そのところが非常に難しい。尿酸値が高いレベルで 7.5 ぐらいの方にこの D-タガトースを投与して、自覚症状がどうなるかというのはやはり見ていないですから、何とも言えないと思います。

○上野川座長 注意書きを要求しますか。

○池上専門委員 やはりこの種のものは1回だけ摂取するという食品ではなくて、継続的に摂取することが前提の商品ですから、もし高尿酸値の方がいらして、継続的に摂取されたらどうなるんだろうというのが。私の懸念したところです。

○上野川座長 これは長期摂取をしても問題ありませんという結論というのは、指摘事項の何だったんですかね。そこら辺のところで向こうが勝手にこれを書いてきたのかな。

いずれにしろ、あとは検討するとして、では、この件については今の訂正を求めて、尿酸値の高い方には注意した方がいいという注意書きを求めるということで、それ以外の点では一応安全性に問題ないという判定でよろしいでしょうか。

そうしたら、それを一応申請者の方にこちらの方から通達して、それについてレスポンスがあった時点で各委員の先生方に確認をさせていただいて、そして、御確認いただければ、一応安全性に問題ないという形で進めていこうというふうに思いますので、それでよろしいでしょうか。

○吉富課長補佐 はい。

○上野川座長 では、それをちょっと確認してください。

○篠原専門委員 この表示のモデルがあるんですけども、ここの糖尿病などの治療を受けておられる方は書いてありますが、などのというのはほかに何があるんですか。糖尿病及び尿酸値の高いとか、そういうのも限定する。

○上野川座長 今度そこに入れるということですね。

○篠原専門委員 そうしたらどうでしょうか。

○上野川座長 この概要についての説明をやりましょうか。

○吉富課長補佐 それでは、ガイオタガトースに係る食品健康影響評価に関する審議結果について確認いたします。

ガイオタガトースは関与成分として、D-タガトースを含むテーブルシュガー形態の食品で、食事に由来する血糖値の上昇を抑制することが特長とされております。1日当たり摂取目安量は7.5gであり、含まれる関与成分は摂取目安量と同量であります。

D-タガトースはチーズ製造時に分離されるホエー中の乳糖からつくられるケトヘキソース、立体異性体でありまして、小腸において二糖類消化酵素活性を阻害すると考えられております。なお、本食品は白色結晶であり、ショ糖に比べてエネルギー量は約3分の1、甘味度は92%とされております。

次に「安全性に係る試験等の概略」でございます。

「食経験」については、本食品のD-タガトースについては牛乳を高温、例えば、120℃、6時間以上で加熱すると、アミノ・カルボニル反応の進行とともに乳糖の開裂が起こり、数種の糖類が生成しますが、そのうちの単糖の1つとされております。ですので、高温で殺菌される牛乳やそれを用いた乳製品等に存在しているものと考えられております。また、2003年よりD-タガトースは商業生産が開始されておまして、アメリカなどで清涼飲料や菓子などの用途に用いられております。消費量は2004年の段階で年に120トンというようになっております。

なお、こちらのD-タガトースについてはFDAにおいてGRAS認定を受けておまして、JECFAにおいてもADIを設定する必要はない、not specifiedということになっております。

次に「*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」ですが、まず最初の遺伝毒性について、復帰突然変異試験、染色体異常試験等々行っておりまして、マウスリンフォーマ変異原性試験において代謝活性化しない場合に弱い細胞毒性が認められた以外は、代謝活性化の有無にかかわらず陰性と判断されております。

in vivo マウス小核試験においては、骨髄の多重染色赤血球の小核に増加は見られず、陰性と判断されております。

以上の結果において、D-タガトースには遺伝毒性はないものと判断されております。その次が、雌雄各5匹、ラット、マウスなどを用いまして、D-タガトース75%水溶液を強制経口投与し、14日間観察したところ、特に臨床症状は認められませんでした。ラット1例、マウス1例で下腹部に汚れが見られております。体重の増加、生存中の症状、剖検では被検物質の投与に起用すると考えられる異常は認められなかったということです。

また次ですが、各群40匹のラットにおいて、D-タガトースを5%～20%添加した飼料を90日間自由摂取させたところ、15及び20%の摂取群で軟便が見られて、これらの群の雄及び20%投与群の雌に有意な体重抑制が見られております。

10、15、20%の群においては、肝臓の相対重量が対照群に比べて有意に増加しており、15、20%群では肝細胞の肥大が認められております。これらは生物学的適応症状であると判断されております。また、5%摂取群では毒性影響は認められておりません。

次に、20～24匹の妊娠ラットに対して、妊娠6～15日の間、D-タガトースを4,000～20,000mg/kg 体重/日を強制経口投与しております。そして、発達に及ぼす影響を検討しておりますが、12,000～20,000mg/kg 体重/日投与群において、水様便、軟便が見られておまして、20,000mg/kg 体重/日群では体重低下が認められておりますが、試験後半で回復し

ております。

ほか、12,000、20,000mg/kg 体重/日では、母動物の肝臓重量に有意な増加が認められていますが、これも生物学的適応の一環としております。また、いずれの投与群でも生殖機能への影響は認められていなく、また胎児への影響も認められておりません。

次が、50匹のラットに対して、D-タガトースを10%飼料混入して、24か月間投与したところ、雌ラットに肝臓の相対重量の増加が認められておりますが、病理学的には特に変化は認められておりません。

次が、4～5匹の雌ラットに対して、D-タガトースを5、15%飼料を15日間摂取させて、大腸内発酵への影響について検討しております。15%飼料群について軟便が認められておりますが、血糖値への影響は認められておらず、連続摂取による血中グルコース濃度への影響はない報告しております。

「ヒト試験」でございますが、初期糖尿病の成人男女21名を2群に分けて、D-タガトースを本食品の1日摂取量目安と3倍量で3か月間摂取させております。血液検査の複数の項目で有意な変動は認められておりますが、臨床的には意義がないものと判断しております。また、血糖値、インスリン濃度に有意な変動はなく、試験期間中に認められた自覚症状は22.5g/日群で多く、のどの渇き、鼓腸等々見られております。

同じ群で気分が優れない等の症状は、そのほかの糖アルコール摂取時と同様、被験物質の腸内発酵によるものと考察されております。

次に、2型糖尿病の成人男女6名を対象に12か月間、毎食時D-タガトースを15g摂取させたところ、有意な体重減少及びHDLコレステロールの上昇が認められております。2名が脱落しておりますが、観察された胃腸症状は一過性でありまして、耐性を示しております。臨床的に問題となる生化学的検査項目の変化は認められておりません。

次が、健常者8名、2型糖尿病患者8名を対象にD-タガトースを毎日75gずつ8週間にわたり摂取させております。女性の被験者で血漿尿酸濃度は対照群に比較して有意な差が認められております。これは糖尿病患者に顕著でありましたが、試験開始時の尿酸濃度の差が大きく、また試験期間中に増加が認められないことから、被験物質投与とは無関係であると考察されております。

健常者、2型糖尿病患者の双方7名には、さまざまな程度の鼓腸が生じて、また下痢も見られております。これについては試験期間中、改善されております。また、試験期間中2名の被験者には、SU剤の継続投与を受けておりますが、いずれも低血糖症ではありませんでした。

次に、男性健常者 12 名を対象に、二重盲検クロスオーバー試験を 28 日間行っておりまして、D-タガトースを食事ごとに 15g ずつ摂取させております。プラセボはショ糖でございまして、肝臓容積、肝臓グリコーゲン濃度等について有意差は認められておりません。

そのほか、D-タガトースを糖尿病患者、健常者に単回摂取させた場合の血糖値、インスリン濃度、尿酸値の変動と影響について、複数の報告が出されております。

健常成人日本人女性 45 名を 6 群に分けて、一晚絶食後、翌朝の朝食直後に D-タガトースを 0、7.5 から 30g、またはショ糖 30g 摂取し、空腹時及び摂取後 30、60～120 分に血液を採取したところ、D-タガトース 30g 摂取群と対照群間の血糖値の有意差が認められております。インスリン濃度の変動に差は認められませんでした。また、摂取後、消化器症状が観察されておりますが、単回摂取における安全量は下痢の発現を指標として 22.5g と考察しております。

8 名の健常者、8 名の 2 型糖尿病患者を対象に 75g の D-タガトースを単回経口投与したところ、いずれも血糖またはインスリン濃度に変動はありませんでした。被験者全員において消化器症状が認められております。

また、75g の D-タガトースを事前摂取して、その後 75g のグルコースによる経口耐糖能試験を行ったところ、2 型糖尿病患者において血糖濃度の上昇に有意な抑制が見られ、血糖の曲線下面積は容量依存的に減少しましたが、インスリン濃度には影響しませんでした。

健常者の血糖などの有意な変動は認められませんでした。インスリン濃度の上昇は抑制傾向を示しております。

また、2 型糖尿病患者 5 名を対象に 75g の D-タガトースを事前摂取し、その後 75g のショ糖による経口耐糖能試験において、血糖の上昇に抑制傾向が認められましたが、インスリン濃度には影響していません。

更に、2 型糖尿病 10 名を対象に D-タガトースを 10～30g 単回経口投与した結果、観察された自覚症状は D-タガトース 75g の場合に比べて軽微でありましたということです。それから、124 行目になりますが、D-タガトースは肝臓においてフルクトキナーゼによりリン酸化され、D-タガトース-1-リン酸となりますが、この物質は蓄積しやすく、肝臓の無機リン酸及びアデノシン 3 リン酸を比較的長期にわたって低下させることで、プリンヌクレオチド分解を促進させ、結果として、尿酸が増加すると考えられております。この程度をヒトで明らかにするために試験を行っておりまして、 ^{31}P 磁気共鳴分光装置により検討したところ、投与後 30 分において分光に D-タガトース-1-リン酸のピークが認められ、また ATP に有意な低下が認められておりますが、投与後 150 分には消失しています。ま

た、D-タガトース投与後 50 分において血清尿酸濃度は有意に増加して、230 分後にも初期値には戻りませんでした。このことからD-タガトース 30g 程度摂取した場合、リン酸トランプによる肝臓の代謝へ一過性の影響が生じると考察されております。

健常者 8 名、2 型糖尿病患者 8 名を対象に、D-タガトースを 75g 単回摂取したところ、血漿尿酸レベルの一過性の増加が認められております。投与後 30 分または 60 分でピークに至って、投与後 3 時間においても初期値には戻りませんでした。また、ほかに基準値内の変動として、血漿リンの低下等が認められておりますが、臨床的に意義があるものではないとしています。これらに見られた所見は、フルクトース投与時に観察される症状と同様であると考察しております。

「その他」といたしまして、申請者では糖尿病治療薬と本食品の併用摂取による低血糖症の発現について、2 型糖尿病患者 8 名を対象として 8 週間の D-タガトース 75g/日摂取試験を行っております。SU 剤の継続投与を受けていた被験者 2 名において低血糖を示していなかったこと。SU 剤あるいはインスリン投与を受けている 2 型糖尿病患者 23 名を対象としたグルコース負荷直後及び 3 時間後に本食品 D-タガトースを各 7.5g 摂取させた試験において、本食品摂取による低血糖症状は認められなかったことや、 α -グルコシターゼ阻害薬の 1 年間投与によっても低血糖症状が認められなかったことの報告等を示して、これらのことから本食品の摂取による低血糖症状の発現の可能性は低いものと考えております。

「安全性に係る審査結果」ですが、ガイオタガトースについては、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判断されるということとしております。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

報告書の構成、文言はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の 2 行目の「*Escherichia coli* W2」の W2 は、WP2。

下から 2 行目の「代謝活性化しない場合に弱い細胞毒性が認められた以外は」というのは、これはこの文章のスタートが遺伝毒性についてですので、ここの今言いました、代謝活性化の点までは要らないので消してください。

それから、このパラグラフの結論が、これはここの審議会の考えをまとめるんだと思うので、引用文献を、1 行目の「陰性と判定された」の最後に持ってきて、それでこの審議

会の意見として、以上の結果より、D-タガトースは遺伝毒性はないと判定されたと。この審議会の意見をまとめたらいいんだと思うんです。

○上野川座長　ありがとうございました。ほかにございませんでしょうか。

では、先ほどの件について、繰り返すようですけれども、申請者の方に通知をして確認した上に、十分修正されていれば、私の方で確認させていただいた上で「食品安全委員会」の方に報告させていただくという手続を取らせていただきたいと思います。

○浦野係長　済みません。ちょっと事務局から1つ御確認なんですけれども、今の長尾専門委員の御発言なんですけれども、40行目の最後の「陰性と判定された」というところに2枚目のパラグラフの引用文献⑤というのを持ってきて、続きは *in vivo* マウスと続けてよろしいということでしょうか。

○長尾専門委員　この括弧のところが変異原性試験、小核試験と全部入っていますので、41行目の最後のところがいいのではないかと思いますんですが、その *in vitro* と *in vivo* の文献を別々にするんでしたらば別々でも結構です。

○浦野係長　わかりました。そうしたら、表示の方は一応事務局の方から申請メーカーの方にこういう表示をされることについてということで、お流しして、各委員の方へ申請メーカーからの回答を流すということによろしいですか。

○上野川座長　長尾先生がおっしゃったのはよろしいですね。これは委員会の結論とすべきであって、「報告がある」となると意味が違ってくるということですね。

○長尾専門委員　はい。

○上野川座長　あとの先ほどのものはいろんな訂正があります。論文の訂正とか今言った表示についてのものを確認をきちんと取った上でということになります。

○池上専門委員　先ほどの私が血糖値の下がるメカニズムについて、今回のこの回答書のところにあった内容はちょっと適切ではないというふうに申し上げたんですが、今の中では、二糖類消化酵素活性の阻害作用によって血糖値が下がるんだというふうに書いてありますね。概要版も二糖類消化酵素活性の阻害であると書かれています。多分これは私が前にいた職場の同室の人たちがやった仕事なんです。今見て名前が当てはまるんです。

ちゃんとこの概要版に書かれているのに、余分なことを今回の回答書に書いてきているので、ここは元の概要版に書かれていることを書いておいていただければ問題はないと思いました。

○上野川座長　小腸における二糖類消化酵素活性を阻害すると考えられると。わかりました。どうもありがとうございました。

では、これで一応、ガイオタガトースについての審議は終わらせていただきたいと思います。

次に、リメイクコレステブロック粒の審査に入りたいと思います。事務局の方で説明をお願いしたいと思います。

○吉富課長補佐 それでは、リメイクコレステブロック粒について御説明いたします。

前回第 17 回調査会の審査の結果を受けまして、事務局から指摘したことは、配布資料の参考資料 1 の 2 枚めくっていただきましたところを書いております。2 点指摘してございます。

1 つ目の指摘の内容は、1 日一度過剰量を摂取した場合の毒性等について確認するため、リメイクコレステブロックの過剰量摂取試験の実施を求めました。

2 つ目については、本食品にされる注意喚起表示について、医薬品と併用することによって医薬品の効果に影響がある可能性について、表示を検討してくださいということでした。

このことについて、申請企業からの回答は、こちらの透明なファイルのものでございます。お手元にありますでしょうか。過剰投与試験につきましては 1 枚めくっていただきましたところの、2 ページ目から書いております。

内容といたしましては、血清総コレステロール値が 180～260mg/dL の健康な成人男女にこの本食品を 42 錠、またはプラセボを 1 日一度に摂取する 4 週間連続の投与試験を行っております。この 42 錠というのは、この四角の中に書かれておりますけれども、1 回摂取目安の 3 倍以上になります。

試験期間中にこちらの本食品を摂取した群では、風邪症状が 2 名、下痢症状が 1 名見られておりますが、そのまま試験を続けて、その後自然軽快しております。詳しくは表になっておりまして、後ろから 4 枚目の表 8 というものがございますが、そちらにそのときの症状等は書かれております。

2 つ目の指摘の回答ですが、もう一枚めくっていただきまして、3 ページに回答が載せられております。括弧として「なお、この食品と医薬品を併用することで医薬品の効果に影響がある可能性がありますので、処方された薬を服用されている方は医師に御相談下さい」という表現を改めるということで、一番後ろにそのラベル、表示の内容については一番後ろのページに付されております。

以上で説明を終わらせていただきます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。こちらの方の質問ですけれども、これは

今日はお見えにならない山崎先生からでしたね。

○吉富課長補佐 山崎先生からは、特にコメントはないということです。山崎先生と及川先生からも具体的な御意見はございませんということです。

○上野川座長 一応質問に対して、最初のことについては実施していただいて、そのとき御質問されていた両先生が今日お見えになっていらっしゃるんですけども、一応確認していただいてよろしいのではないかなという御意見だったということなんですけれども、いかがでしょうか。

もう一つの方は、処方された薬云々については、やはり記述するという事になっているんですけども。

池上先生、いかがでしょうか。

○池上専門委員 今のこの回答書に関しては、特に私も異存はありません。

○松井専門委員 1の医師の処方された薬を服用されている方という表現なんですけど、細かい表現なんですけれども、この食品と医薬品を併用することで医薬品の効果に影響がある可能性がありますので、医師に御相談くださいというぐらいの方が。この表現では何ではちょっと。「処方された薬を服用されている方」とでは、何となくしつこいような感じもしますけれども。

○上野川座長 そこをカットしても十分にわかりますね。では、そういうことで。いい指摘をありがとうございます。

よろしいでしょうか。では、問題がなければ、本品目につきましては、安全性に問題がないと結論をしましたので、報告書（案）の精査を行いたいと思います。事務局から審議結果報告書（案）についての説明をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○吉富課長補佐 それでは、「『リメイク コレステブロック 粒』に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）」につきまして、確認させていただきます。

まず2番目にあります「評価対象食品の概要」でございますが、本食品の関与成分はリン脂質結合大豆ペプチド CSPHP を含む錠剤形態の食品でございます、血中コレステロール値が高めの方に役立つことが特長とされております。

1日当たり摂取目安量は3g、2包14粒でありまして、含まれる関与成分は摂取目安量とほぼ同量でございます。

また、CSPHP は、分離大豆タンパク質をプロテアーゼで処理して得られる分子量8,000を中心に分布するタンパク質部分分解物と、リン脂質、酵素分解レシチンとの結合体でありまして、消化管内において胆汁酸ミセルへのコレステロールの溶解性を抑制する作用を

持つとされております。

次は3の「安全性に係る試験等の概略」でございます。

「食経験」としまして、大豆は豆腐、みそ等の伝統食品として利用されてきていることや日本において大豆消費量は約500万トン。そのうちの100万トンは食品用途になっております。

本食品の原料となります大豆タンパク質及び酵素分解レシチンはいずれも天然の大豆中に含有されている成分でありまして、大豆中のタンパク質含有量は約35%、レシチンは約0.5%とされております。

ちょっと飛ばしまして、なお、本食品の1日摂取目安量3gはタンパク質約2.4g、レシチン約0.6から構成されておりまして、日本人の大豆加工食品からのタンパク質摂取量、約5グラム/日の約半分、レシチンにおきましては、約5分の1であります。そして、これにつきましては、既に同じ食品で粉末飲料になっているものが特定保健用食品として平成12年12月に許可されて販売されております。

この酵素分解レシチンについては米国FDAにおいてGRAS認定を受けております。

次、「*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」です。関与成分でありますCSPHPについて、復帰突然変異試験を実施したところ、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数は、いずれの菌株においても陰性対照と比較して2倍以上には増加しなかったことから、CSPHPは変異原性を有しないと判定されております。

次に、雄ラット5匹に対して、4g/kgの酵素分解レシチンを摂食及び絶食の各条件下で単回投与したところ、いずれにおいても重篤な障害などは認められておりません。また、酵素分解レシチン2g/kgを2週間連続経口投与したところ、問題となる変化は認められておりません。

雌雄各15匹のラットに対して、酵素分解レシチンを500～2,000mg/kgを91日間反復経口投与したところ、いずれの群においても特に特記すべき症状はなく、毒性を示唆する所見は特に認められておりません。

雌雄各10匹のラットに対して、CSPHPを2,250mg/kg/日及び4,500mg/kg/日を90日間反復投与したところ、いずれにおいても特に異常な所見というのは認められておらず、毒性を示唆する所見などは認められておりません。CSPHPをラットに90日間反復投与、経口投与した際の無毒性量は4,500mg/kg/日を超えるとしております。

次に「ヒト試験」に行きます。血清総コレステロール値が220～240mg/dLとなるように成人男女75名を3群に分けて、本食品またはプラセボを投与しております。それがCSPHP

が 0 ～ 3 g を 1 日 2 回、12 週間摂取させたところ、3 g の投与摂取群において、総コレステロール及び LDL コレステロール値が変動したほかは特に異常な所見はありませんでした。

血清コレステロール値が 220mg/dL 以上の成人男性 21 名に対して、0 ～ 6 g を粉末飲料形態で 1 日 4 回、3 か月間投与したところ、3 g、6 g の摂取群において血清総コレステロール値が有意な低値を示して、その効果は用量依存的でありました。LDL コレステロール値には有意な低下は認められず、HDL コレステロール値は上昇を認めておりますので、LDL/HDL の値は低下しております。

血清総コレステロール値が 180～260mg/dL。こちらの試験が先ほど挙げました試験になっております。先ほどありましたとおり、特に有意な変動は認められておらず、いずれも基準値内の変動でありました。

次のページに行きまして、9 ページの上でございます。健常成人男性 91 名を対象に、卵黄を 1 日当たり 2 個分、3 週間摂取させたところ、血清総コレステロール値は非摂取時と比較して有意に上昇しております。そして、このうち卵黄負加に対する応答性が明瞭であった 23 名を 4 群に分けて、卵黄 1 日 2 個と同時に各群に CSPHP を 0 ～ 9 g を粉末飲料で 1 日 3 回 3 週間摂取させたところ、いずれの群においても初発のレベルを維持して、摂取目安量の 3 倍量である 9 g を 1 か月摂取した群においても臨床上問題となる副作用は認められておりません。

血清総コレステロールが 200mg～280mg/dL にある成人男性を 2 群に分けて、CSPHP 換算で 1 日 3 g となるみそ汁、またはプラセボ品を 1 日 1 回、3 か月間摂取させたところ、CSPHP 摂取群で血清総コレステロール値が初発レベルが有意に低下し、LDL コレステロール値は初発等の比較で、1 か月前から有意な低下が認められ、3 か月後には 29.6% 低下しております。

HDL コレステロール値には影響が認められませんでした。試験期間中、特に臨床的な異常や血清分析の結果の影響も認められておりません。

「その他」としまして、本食品の関与成分が有するとされる腸管でのコレステロール吸収抑制作用により、シクロスポリン等脂溶性の医薬品との併用による影響が現れる可能性について、申請者は、本成分が各種脂溶性ビタミンに影響を及ぼさないことを確認しており、脂溶性の医薬品についてもその可能性は少ないと考えているが、念のため、こちらが表示については確認いたしまして、その内容を載せるということで、その内容の表示を行うことを予定しております。

本食品の1日摂取目安量は14粒ですが、7粒を1包として、1日摂取目安量の2包を一つづりとしておりますので、明確に1日摂取目安量を包装によって示すことで、形態面から過剰摂取しにくいようにしているということです。

次のページに行きまして、10ページの上ですが、「安全性に係る審査結果」としましては、リメイクコレステブブロック粒については、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。

なお、本食品と脂溶性の医薬品を併用することで、医薬品の作用は低下させる等の影響が考えられることについて、念のため、注意喚起を行う必要があると考えるので申し添える。

以上でございます。

○上野川座長 何か文言等につきまして、御意見ございますでしょうか。いただきたいとします。

○長尾専門委員 変異原性のところですが、2行目の「復帰突然変異誘」という「誘」を除いてください。

次のページの1行目の変異原性を、ですね。

○上野川座長 余り本質的なことではないんですけども、83行目の卵のところ、「1日当たり2ヶ分」と書いてありますね。こういう報告書の場合「2個分」とかそういう方がよさそうな感じもしたんですが、余り関係ないですかね。

○吉富課長補佐 漢字で表記いたします。

○上野川座長 お願いします。

よろしいでしょうか。では、この件につきましては、座長一任ということで、いただいた意見を踏まえまして、今の点、事務局の方に修正いただいて、私の方で確認した後、「食品安全委員会」の方に報告をさせていただくことにしたいと思います。

では、これでリメイクコレステブブロック粒についての審議を終わりたいと思います。

次に、最後の品目ですけれども、燕龍茶レベルケアの審議に入りたいと思います。よろしくお願ひしたいと思います。

○吉富課長補佐 それでは、事務局から燕龍茶レベルケアの回答について、御説明をいたします。

あと残り1冊かと思いますが、こちらのファイルを事前に委員のお手元のお送りさせていただいていると思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、前回は第 19 回調査会の審査の結果を受けまして、指摘しております。配布資料 1、参考資料 1 の 4 ページにございますとおりになっております。

1 点目の指摘は、食経験の情報について、1 日当たりの摂取量や茶葉の加工方法など、具体的なデータを基に説明をするように求めています。

2 点目の指摘は、本食品の関与成分を特定し、体内動態を詳細に説明するように求め、同時に本食品の動物への投与試験により、本食品のアグリコンであるケルセチンの血中移行に関するデータを求めています。

3 点目の指摘といたしまして、ヒト過剰投与試験を実施し、過剰投与時の一般状態、各種臨床検査値等に問題がないかを確認するように求めています。これらのことについては、先ほどのファイルの方に回答が付けられておりまして、1 枚めくっていただきまして、2 ページに指摘事項 1 に関する回答が載せられております。

食経験については、一番上に①とございまして、本食品の原料である羅布麻茶の 1960 年代～1980 年代の研究等について述べております。

摂取・販売状況については 3 ページの中ほどにございます②に「中国等における摂取・販売状況」などが書かれております。商品形態をティーバッグの製品が主流のようという事で、そのティーバッグを 1 袋 3 g 入りのものを●●飲用するという仮定で摂取量を推定しております。

なお、訂正でございますが、4 ページの③に「米国・豪州市場品と各国政府の対応に関して」ということがございますが、こちらについて申請者により、連絡がございまして、この③の下のパラグラフ「米国政府の F D A から」のところから最後「考察される」までの削除と、下の表 3 の中ほどに「(F D A 関連) 」というのがございますが、この文言を削除したいということでございます。

次に 5 ページで④でございますが、「茶葉加工法・抽出方法の詳細」について述べられております。茶葉の加工については日本用、中国国内用どちらも 1 回目の焙煎工程までは同じですが、この当該商品については味覚の調整のため、日本に入ってからもう一度焙煎を行っていて、抽出については緑茶エキスの場合と変わらないと回答してきております。また、関与成分のうち、ハイペロサイドとイソクエルシトリンについての分析結果については、日本と中国のものにほとんど差がないとしております。

2 点目の、本食品のフラボイドの体内動態等については 6 ページから述べられております。体内動態については、①からございますが、経口摂取されたフラボノイドは胃では消化を受けず、小腸でイソクエルシトリンが吸収されまして、体内循環をされるとしていま

す。ハイペロサイドについては体内動態を確定できるような報告が少ないですが、*in vitro* 試験から小腸で吸収されないことなどから推定して、ルチンと同様大腸で吸収されると推定しています。この体内動態の推定の図が図 2 として、9 ページに掲載されております。

本食品を投与した動物の血中移行については、ラットへのケルセチン-3-グルコシドまたはケルセチン投与試験ではグルコシドの方がアグリコンであるケルセチンより吸収率が高いとしております。

ヒト試験においても同様の結果が出ているとしています。この理由については、イソクエルシトリンについて、小腸でグルコーストランスポーターが特異的にグルコシドを取り組むためとしておりまして、そのずれの説明が 11 ページの図 5 に挙げられております。

降圧作用については、血管の弛緩因子に作用するまでに本食品のフラボノイド代謝物による一定期間以上、一定濃度の血管内皮の暴露が必要と推定しています。そして、ハイペロサイドとイソクエルシトリンの吸収場所に違いによって、その体内循環までの時間差によって、イソクエルシトリン単独より混合物投与の方がフラボノイド代謝物が血中を長時間循環して暴露時間が長くなりまして、降圧作用が起きるとしております。

3 番目の本食品のヒト過剰試験については、18 ページから述べられております。申請者は今回は過剰投与試験を行っておりません。その理由としまして、本食品の 3 倍量となりますと 1,500mL になりますが、これを一度に摂取することは許容範囲を超え、倫理上問題であるということと、3 倍濃縮の場合については苦みが強く摂取が難しいとしております。代わりにケルセチン配糖体を摂取させた試験として、タマネギ及びサプリメントを用いて本食品のフラボノイド含有量。こちらはケルセチン量として換算しておりますが、これを比較しまして、タマネギ及びサプリメントに比べ、本食品の方がケルセチン摂取量として低いからということで、試験報告に問題がなかったということで、ヒトの健康被害にも問題はないとしております。

以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

では、今の回答書のついでの意見を賜りたいと思います。3 つ、食経験と成分の問題、過剰摂取の問題です。いかがでしょうか。

食経験の問題につきましては、池上先生あるいは山添先生は、たしか前回これについての御質問があったように記憶しておりますけれども、覚えていらっしゃるでしょうか。

○池上専門委員 日本国内ではたしか売られていたように思うんですけれども、これを見るとそういうことが書いていないんです。

○上野川座長 少なくとも今回の回答はいかがですか。

○池上専門委員 先ほどの図の部分なんですけれども、9ページのところに一応、分解をしてケルセチンというのができて、それが体内で有効成分として働くと思われます。いろんな化合物が含まれているようですが、ほとんど配糖体で、糖の付く位置が違うとか、あるいは水酸基の位置がちょっと違うとか、そんなような感じのものです。結局体内に吸収されていったら、ケルセチンになるというふうに。あと、そのケルセチンがフリーのものもあるでしょうし、それから抱合体のものがあるというふうに書かれているんですが、資料を見ても、その抱合体がすべて同じように作用するのかどうかというところについては、一切触れていないんです。抱合体については、大豆のイソフラボンで十分、私たちはいろんな文献を読みましたので、全部抱合体が確実に血管内皮細胞に働いてNOを産生するのかどうか。その辺もちょっと触れてほしいというふうに思いました。それが先ほど申し上げたかったところです。

○上野川座長 まだ、抱合体に対しては、わからないんじゃないですかね。形成的な関係は、まだ調べられていないのではないかなと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 イソフラボンで説明をされているんですけれども、本当にこのキョウチクトウ科の由来の成分がイソフラボンで説明が付くという根拠はどこにあるのかというのがちょっと疑問を呈するんです。キョウチクトウ科ですと、結構アルカロイドが入っています。

例えば、チョウジソウもキョウチクトウ科ですし、いろんな生薬にも確かにあることはあるんです。そういうものを考えると本当にイソフラボンでこの作用を説明されていますけれども、本当にそれでよいのかどうかというのはどこで判断するのかというのが、正直言ってこの内容からだとちょっとわからないというのが私の気持ちです。

○上野川座長 要するに、イソフラボンは有効性の問題と安全性の問題が同時に起こったわけです。この場合は今のお話ですと、一応有効性の。

○山添専門委員 いえ、私の方は安全性に関わるときにアルカロイドが結構キョウチクトウ科で、例えば、キョウチクトウ科は今、有害植物として、学校などでは植えてはいけないというふうになってしまっている。私は花がきれいでいいと思うんですけれども、そうになってしまっていますね。

そういうアルカロイド等を含んでいますので、むしろ安全性という意味で、それをその成分を中に取り込むということの量的な問題。むしろ安全性でそういう有害成分を取り込

む可能性はないのかどうか。説明は有効性についてはイソフラボンということで、そのことに関してだけの動態とか、そういう安全性についての説明だけで終わってしまっているわけです。

実際は混合物ですから、ミスクチャーとして入ってきている可能性があって、むしろその側に問題はないのか。むしろ安全性の側から見れば。

○上野川座長 むしろ、新しい問題の指摘というふうに考えてよろしいですね。アルカロイドについては前は全然出ていなかったもので、再度ということですね。

○山添専門委員 はい。

○上野川座長 わかりました。ほかにございませんでしょうか。今の問題は、御専門の先生からの御質問ですので、やはり重く見て、これは当然のことながら、申請者に対して、回答をもらいたいというふうに思います。

ほかにいかがでしょうか。

○吉富課長補佐 済みません。そうしますと、今の2番の指摘の回答に対して、また新たにということですか。

○上野川座長 そうです。ですから、全く今のフラボノイドの問題は安全性という視点からよりも、有効性の問題ですね。

○池上専門委員 そうですね。私の指摘は有効性かもしれません。

○上野川座長 それについて、これまでの話ですと、その点についても議論があった場合に、向こうの方には一応ここは安全性を主体として議論をするということで、要するにケルセチン抱合体が生成したことに対して、例えば、それが有効性と同時に何か安全性に問題がないかということとして聞いておいた方がいいですか。

○池上専門委員 そうですね。

○上野川座長 それから、もう一つは、やはりアルカロイドですね。

○山添専門委員 今、アルカロイドに限定して申し上げましたけれども、安全性から見て、懸念されるような成分が含まれているかどうかということです。

○上野川座長 例えば、現実には、これはかなり今の問題はこの本質的な問題と関わり合いを持つと思うんですけれども、従来例えば、安全性に関しては *in vitro*、*in vivo* の実験とヒトでの経験をやっていて、あと勿論、毒性。一連のいわゆる定番と申しますか。それでは一応これは見られなかったということになっているわけですね。そういった、従来のいわゆる安全性の方法では、このアルカロイドの毒性というのはいかがなんでしょうか。

○山添専門委員 アルカロイドが変異原性を持つかということ、持つことはなくて。

○上野川座長　ここで問題なのは、要するにアルカロイドの毒性みたいな問題は従来の基本的な考え方というところで提出したもので、要するに、抜けてしまうんじゃないかという点について、ちょっと御意見。今、アルカロイドでそういう夾雑物というのは余り、キョウチクトウというのは、やはり我々は食経験の問題で出てきて、何かの形でこれは恐らくこの話によると、今まで余り出ていなかったとするとか、被害が出ていなかったとされているわけですがけれども、そうすると、いわゆる暴露処理の間でアルカロイドとかそういうものが何かの形で変化するとか、落ち抜けているという可能性もあるわけですね。

それと同時に、もしも入っていれば、この場合これを出しているわけですから、そうするとアルカロイドというのはやはり新しい提起で、この従来の方法で安全性を確認できるかという問題もある。

それは、先生、御専門の立場からどうなのでしょう。

○山添専門委員　食経験で多分これは今まで補ってきたというか、使う量との絡みであったとしても、生体の解毒能の中にあれば問題はないわけです。我々の日常取っている食品も同じ理屈ですね。例えば、セロリなどではフラノクマリンとかであって阻害物質は入っていますけれども、食べているわけです。それは量の問題です。

ですから、このものについて、一応その安全が懸念される成分として。

○上野川座長　一応その視点からの回答を求めると。

○山添専門委員　いただいおくということが。

○上野川座長　おっしゃるとおりだと思います。

○吉富課長補佐　そうしますと、池上先生からのと山添先生から別々の問題として分けてということでしょうか。

○上野川座長　別々の問題だと思います。

○吉富課長補佐　そうしますと、1つとして、ケルセチンの抱合体が有効性でなく安全性の面でも問題は特にないかどうかという形の質問と、燕龍茶の原料にアルカロイドを含むキョウチクトウ科のものであるから、安全性にやはり問題がないかという内容でよろしいでしょうか。

○上野川座長　そうですね。

○吉富課長補佐　あと、3番目の指摘にございます、過剰摂取のものについては。

○上野川座長　過剰摂取について、これは無理だと言っているんですね。

○吉富課長補佐　申請者の方では、こんなに1.5Lも飲めないし、あと苦味が非常に強いのでとても飲めたものではないということを言っております。

○上野川座長 従来では、これについてはやはり過剰摂取を決して、いわゆるヘルシンキ宣言、いわゆる安全性の問題に関してやりなさいということは別に提起されていなくて、エクスキューズというか実際にこちらの方、いわゆる本当に無理だろうと認定した場合には、構わないと言ってはおかしいですけれども、実際論理的に例えば、従来1日3回に分けて3倍量といったようなのは論理的にちょっとおかしかったし、あとは本当に量的にとっても人間の口の中に3倍量を入れることはできない場合とか。この場合は許可してきたとか、実際に実行が可能であるというふうに考えた場合は、それはやはりやってみようということだと思うんですけれども、今の回答だと実行が不可能であるから認めてほしいということと、タマネギ云々とほかのもので傍証しているわけですね。

松井先生、何かいかがでしょうか。

○松井専門委員 やはりタマネギで安全だから安全という言い方は、やはりおかしいと思うんです。この商品の関与成分での実験では無いのでそれはやっていないということになります。やれないということになりますね。

○吉富課長補佐 そうしますと、やり方をもうちょっと検討して、何らかの方法で。

○上野川座長 今のは、苦いのと。

○吉富課長補佐 苦いのと、1.5Lを1回で取るのは倫理上とにかく問題が大きいと。多過ぎて飲み切れないということだと思うんです。

○上野川座長 要するに研究所とか、そういうところでやってくれと言っても、サプライアントが。

○吉富課長補佐 臨床試験審査委員会で避けるべきという見解を示されています。

○山添専門委員 結局、先ほど、アルカロイドの話をしたのも、そんなに3倍になって苦くて飲めないという苦味質の部分です。だから、それは何なのかということがあったので、私はそれまではそう思わなかったけれども、そんなものであれば、ちょっと考えて成分を。

○上野川座長 基本的に、3倍にして苦くて飲めないのは、1倍の量だったら大丈夫なのかということですね。

○山添専門委員 そうなんです。

○上野川座長 それはちょっと何となく筋が通らないような話なので。

○本間委員 蛇足のような質問なんですけれども、これは嗜好性において、濃厚のものとかたっぷり1L飲むというものではないけれども、さっきの回数を分けるじゃないけれども、この頻度を高くして飲み得るような嗜好性のあるものというふうなことはあり得ないんですか。

要するに、しょっちゅうちびちび飲んでいくということになる可能性というのはありませんか。

○上野川座長 そうすると、どういうふうに考えていらっしゃるのでしょうか。少なくとも頻度を高めて計測をやってみなさいということですか。

○本間委員 そういう範囲内でどのぐらいまで。

○上野川座長 要するに1回飲むのはきついとしても回数を高めさいと。

○本間委員 そういうふうな飲まれ方是有り得ないんですかね。

○上野川座長 それは非常に難しいところでして、従来それは認めていなかったんです。例えば、1日の3倍量を1日3回に分けて取った場合に、それを過剰摂取として認めるかという場合に、これまではこの委員会では認めないという意見を出しているんです。やはり先ほど申し上げたように、できる限りの方法で3倍量を工夫してトライしていただくと。

ただし、人権上問題があったりなどする場合には、やはりそれはすべてその限りではないというのが原則論だったというふうに私は理解しています。

○本間委員 では、一定の過剰の方法が決まっているという、そういう中で。

○上野川座長 そうですね。

○本間委員 わかりました。

○上野川座長 ですから、ここで過剰量のデザインができないものは、3倍量ができないものは、それは安全性試験ができないから安全確認できないとすべきなのかどうかということですね。あるいは今おっしゃったように、少し融通を広く考えて、この場合は特例として、少なくとも飲む範囲内の濃度で少し過剰の量で試してみてくださいというふうに指導するのかどうか。

井上先生、いかがですか。

○井上専門委員 このものの作用機序を書いてあるんですけれども、NOを産生しているということになりますと、これはむしろ血圧低下が異常に出てくるケースもあるかと思うんです。そういう検討は一切されていなくて、ですから、今回過剰投与というか、もう少し量を増やすとそういう現象が起きてくるかもしれないという危惧もありますので、3倍量を一度に飲むのは無理としても、もう少し何か工夫をしていただかないとできませんで、安全かどうかわかりませんが認めてくださいと言っているようなものですから、それはちょっここで、それでもいいというふうには言えないんじゃないですかね。

もう少し、その1日当たりの摂取目安量500mLとしてありますので、一度にその3倍量の1.5Lを飲みなさいとは言えないけれども、例えば、3倍量を数時間のうちに飲むとか、

その代わりとなる案をもう少し検討していただくのもいいのではないですかね。

○上野川座長 わかりました。基本的には今のとおりでというふうに思います。やはりこのままでは忍びないから、はい、それで結構ですよというのは、それは余りにも今までのルールから少し外れているのではないかというふうに思いまして、さっきのことも含めて、ほかに方法がないかということをお答えを求めると。

このままでは、今おっしゃったように、過剰量を飲んだ場合に、逆に血圧が下がるようなことも十分に予想されるので、過剰量の摂取量は必要と考えられるということで、ここはこの間の話ですと、例えば、1回に飲めないとしても1日3回、それこそ5～6時間置きに飲むのと、例えば、ここら辺はまた非常に新しいケースだと思うんですけども、今おっしゃったように、30分ぐらい置いて3回、3倍量とするかどうかという、あるいは30分、20分ぐらいでするかどうかということなんですけれども、こういう食べ物の安全性の試験の場合はどうなんですかね。やはり朝昼晩3回に分けて飲むのと連続して、ちょっと時間を置いて飲むとの違いがあるので、少し工夫しなさいということで考えられたらどうでしょうかね。

先生方、もしもそういうやり方で、どうしても飲めないと、人間はやはり限度がありますから、そうした場合には、こういう今御提案のあったような形で少し時間をずらした形で工夫してみないかということが試された場合には、それで一応結果次第ですけれども、認めるような方向で考えてよろしいですか。今までと方向が違いますけれども、致し方ない場合には。

それとも、とりあえずは工夫しなさいという形で回答をしておく。

○吉富課長補佐 そうしますと、例えば、試験方法などを出していただいて、委員の先生方に御確認いただいた上でという形で。

○上野川座長 いずれにしても、このままだとやはり過剰摂取で何かやらないと安全上問題がある可能性もあるので、ほかの方法を少し考えるようにということで提案を求めて、それをこちらの方でチェックした上でということではいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○吉富課長補佐 それはちなみに1回調査会の方でということですか。

○上野川座長 一応、提案を求めて、調査会で1回議論しておいた方がいいような感じの問題だと思います。

○吉富課長補佐 わかりました。

では、3点ということで、先ほどの抱合体の問題、アルカロイドの問題、こちらの過剰

投与試験の問題ということで。

○上野川座長 はい。

○吉富課長補佐 わかりました。どうもありがとうございました。

○上野川座長 どうぞ。

○篠原専門委員 山添先生、アルカロイドというのは、ここに主要成分として出ているイソクエルシトリンとかハイペロサイドのほかもあるということで、自分たちは何かそのアルカロイドということを考えていなくて、こういうフラボノイドを持ってきた。

実際にまた計ってみれば、アルカロイドというのはたくさんあるはずですが、そういうのが出てくる可能性はあるということですか。

○山添専門委員 実際には含量の問題だと思うんです。このフラボノイドの類が多いことで、恐らくその全体の中でこれが薬効であろうというふうにお考えで、多分進められてきているんだと思うんです。

ただ、この3倍量で私が疑問に思ったのは、飲めないというぐらいの苦味があるということであると、どうもこのフラボノイドだけでは説明が付かないのではないかと。

例えば、ケルセチンというのはミカンの中にいっぱい入っているわけです。我々はケルセチンをかなりの量をしょっちゅう取っているわけです。そういうもので、この苦味だけは説明ができないとなると、何らかの苦味質があって、そういうものが実際に量が多ければ、それが作用が強ければ、その薬効を担っている可能性。例えば、コリン作動性のニューロンとかに結合するとか、そういうことがあり得れば、もう効いてしまうわけです。

そういうことを含めて上での考察を一応いただいております。いいのではないかと思います。

○上野川座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。

では、そういたしますと、本品目につきましては、事務局の方で再度追加資料の提出をお願いして、私の方で内容を確認した上で、再度調査会において審査を行うという形にしたいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

では、これで燕龍茶レベルケアについての審議を終わりたいと思います。これについては、また問題がある程度整理ついてから、評価結果については次にやりたいというふうに思います。

○吉富課長補佐 わかりました。

○上野川座長 では、本日3つの課題を行いましたけれども、本日の議題1については、これで終了させていただきたいと思います。

議題の２の「その他」でありますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○吉富課長補佐 特にございません。

○上野川座長 それでは、全般を通じてのことで結構ですけれども、委員の方から何か御発言はございませんでしょうか。なければ、本日の「新開発食品専門調査会」のすべての議事は終了させていただきました。

次回の開催日について、事務局の方から何か御連絡ございますか。

○吉富課長補佐 座長と御相談の後に、各委員の先生に御予定をお伺いしたところ、６月の開催については当初６月の第４週を予定しておりましたが、諸般の事情により変更する必要が出てきました。

次期につきましては、また座長と相談の上、各委員の先生方は御連絡させていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○上野川座長 では、第２４回の「新開発食品専門調査会」の開催日につきましては、事務局と相談の上、決定させていただきたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

では、これで終了させていただきたいと思います。どうもありがとうございました。