

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 70 回会合議事録

1. 日時 平成 22 年 11 月 24 日（月） 13:59～17:11

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について

- ・ポリフェノール茶
- ・リプレ S
- ・大人ダカラ

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

山添座長、山崎座長代理、石見専門委員、梅垣専門委員、奥田専門委員、
尾崎専門委員、小堀専門委員、酒々井専門委員、松井専門委員、山本専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、北村課長補佐、新谷評価専門官、
中村技術参与

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

資料 2 専門委員からのコメント

資料 3 （平成 22 年度）食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件候補を
選定するための案件一覧

資料 4 （平成 22 年度）食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件の候補
について【抜粋】

6. 議事内容

○山崎座長代理 定刻になりましたので、ただいまから第 70 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。本調査会は議事次第にありますように「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行います。

本日は御都合により山添座長が少し遅れて来られることですので、それまでの間、私が議事を進めさせていただきます。また、本日は磯専門委員、漆谷専門委員、清水専門委員、本間専門委員、脇専門委員が御都合により御欠席です。及川専門委員は急遽御欠席との連絡がありました。また、食品安全委員会の委員の先生方にも御出席いただいております。

本日の議題ですが、継続審査品目でありますポリフェノール茶、リプレ S、新規審査品目である大人ダカラに関する審査です。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、議事次第に基づきまして配付資料について確認させていただきます。

本日の配付資料は議事次第、座席表、本専門調査会の名簿。

資料 1 「評価対象品目の概要」。

資料 2 「専門委員からのコメント」。

資料 3 「（平成 22 年度）食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件候補を選定するための案件一覧」。

資料 4 「（平成 22 年度）食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件の候補について【抜粋】」となっております。

なお、今までの評価書等その他の参考資料につきましては、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。不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○山崎座長代理 説明ありがとうございました。

それでは、議題 1 の審議に入りたいと思います。最初はポリフェノール茶についてです。本食品については昨年 7 月の調査会におきまして審議を行っておりますが、先生方から出されました指摘事項に基づいて、厚生労働省及び消費者庁を通じて申請者に回答を求めているところですが、申請者から回答書の提出がありましたので、それについて審議をした

いと思います。

では事務局から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、申請者から提出されております回答書、右肩に平成 22 年 9 月 24 日となっているポリフェノール茶提出資料、アサヒ飲料株式会社からの資料でございます。こちらの回答書に基づきまして御説明させていただきます。

2 ページ、指摘事項は全部で 2 件ありまして、まず指摘事項の 1 件目でございます。四角枠内の最後の 2 行目ですけれども「リンゴ由来プロシアニジンが消化管機能に及ぼすさまざまな作用と、安全性に関する考察を『文献等の要約』に追記すること」という指摘を出しております。

この回答といたしまして、真ん中辺から追記内容がございます。③-a、③-b、③-c を追記しております。

まとめにつきましては修正前と修正後という形で、少し修文をして提出されております。これをまとめたものにつきましては 4 番目のタグになりますが、文献の要約別冊にこちらの回答を追記もしくは修文したものが記載されております。

指摘事項 1 については以上になります。

続きまして指摘事項 2 についてです。ラットにアップルフェノンを 90 日間強制経口投与させた試験において認められた種々の所見は、毒性とも判断される所見でもあることから、毒性学的な意義や原因、再現性を確認し、無毒性量について再考することという指摘を出しております。

こちらについて申請者の方では、90 日間の反復混餌投与の毒性試験を第三者機関で実施いたしております。回答の 2 つ目の段落になりますが、リンゴポリフェノールを SD 系雌雄ラットに 90 日間摂取させた結果、死亡例はなく、毒性所見と考えられる変化は認められなかった。また、90 日間強制経口投与において認められた種々の所見は、再現性は認められなかったということで、その段落の最後の方ですが、下から 3 行目になりますけれども、90 日間混餌投与試験におけるリンゴポリフェノールの無毒性量は雌雄ともに 5%、雄で 3,214 mg/kg、雌で 3,621 mg/kg と判断しました。

この 2 つの試験の結果の差に関する考察ですが、5 ページの最後の段落になります。強制経口投与試験と混餌投与試験における、1 日当たりのリンゴポリフェノール量を比較すると、混餌投与試験では最高用量 5% 群において雄 3,214、雌 3,621 mg/kg であり、強制経口投与試験の最高用量である 2,000 mg/kg を上回る量でした。両者の試験結果の違いにつきまして、以下のように考察しましたということで、6 ページの 2 つ目の段落になります。

す。

強制経口投与試験では被験物質の濃度を算出しますと、それぞれ 5、10、20%となり、混餌投与試験における投与濃度と比べて、より高濃度のリンゴポリフェノールが試験期間を通じて消化管に暴露され続けたことと、混餌投与試験では 1 日を通して餌とともに徐々に被験物質が摂取されることを踏まえ、強制経口投与試験における被験物質の暴露濃度は極めて高かったものと考えられます。当該食品中に含まれるリンゴポリフェノール濃度は約 0.18%であることから、90 日間強制経口投与試験における投与濃度は、ヒトが当該食品を摂取する際の消化管における暴露状態とは、乖離した条件であったと考えます。

リンゴポリフェノールの 90 日間強制経口投与試験において認められた種々の所見は、被験物質の消化管への高濃度暴露によってもたらされた、毒性学的意義を示唆する所見であったこと、食品添加物の指定及び使用基準に関する指針に準拠して実施した混餌投与試験では、最高用量 5%群でも毒性学的所見が認められなかったことを総合的に考察し、ヒトが当該食品を摂取する場合においては、被験物質の高濃度暴露が原因と考えられる種々の影響が現れる可能性はないものと考えておりますという回答でございます。

以上でございます。

○山崎座長代理 ありがとうございます。それでは、指摘事項 1 の回答、指摘事項 2 の回答と順番に審議をしていきたいと思います。

まず回答書の 2 ページ目からあります指摘事項 1 の件ですが、リンゴ由来のプロシアニンが消化管機能に及ぼすさまざまな作用と、安全性に関する考察についてです。これを指摘したのは山添先生と私ですが、最初に指摘者から意見を述べさせていただいてよろしいでしょうか。

山添先生がいらっしゃらないので、私が意見を申し上げます。③-a～③-c まで説明がされていますけれども、その説明については妥当な説明であろうと思えます。ですから、これを踏まえて食安委としての評価書をまとめればよいと思えます。文言に若干言い足りないと感じられるところはあるんですが、それはそれとして、評価書では適切にまとめればよいと思えます。

そのほかに委員の先生方から御意見はありますか。特にございせんか。梅垣先生、どのようにお思いになられますか。

○梅垣専門委員 特に問題はないと思えます。

○山崎座長代理 今回の回答で何か問題がある、あるいは更に指摘をする必要があるとい

う御意見をお持ちの先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

ほかに御意見はないので、調査会としては、これを了承したとさせていただきます。

では 2 番目の毒性試験の結果についての指摘事項なんですが、これは廣瀬先生と菅野先生が御指摘をされました。菅野先生は御退任されていますけれども、廣瀬先生、何か御意見はございますでしょうか。

○廣瀬委員 思い返せば大分前のことになるんですが、たしか最初は強制経口投与でリンゴポリフェノールを投与して、それで病理組織学的にまず粘膜の固有層に褐色の色素を貪食したマクロファージがたくさん浸潤していたという所見と、好中球がかなり有意差を持って増加していて、その増加が最低用量でも認められたという変化があって、当初申請者は影響であって毒性とはとらないという意見だったと思うんですけども、我々の方で判断した結果、やはり毒性とした方がいいという意見で返したんです。

それに対して、今回このような強制経口投与ではなくて混餌投与の試験が行われてきて、その結果何も毒性影響が現れなかったということで、結局投与方法の違いでこれだけどうして影響が出るのかということが一番問題になると思うんですが、申請者は先ほどの 5～6 ページに書いてあるように、強制経口の場合は胃の中で、一遍にとるわけですからどうしても濃度が高くなる。確かに我々毒性試験をしていて、強制経口投与の方が混餌投与に比べて毒性が高くなるという経験はありますので、混餌投与をやると毒性が出なかったのではないかという想像はできるんですけども、それならどうして最初から混餌投与にできなかったのかなとか、いろいろ疑問点は出ますが、摂取形態を考えるとこういう剤は強制経口というよりも混餌投与に近い摂取形態をとりますので、混餌投与で毒性が出ないということであれば、この試験はネガティブだということから、この剤について毒性的な問題はなかろうかというのが私の意見です。菅野先生から何かコメント等がありましたらおっしゃっていただければと思います。

○山崎座長代理 ありがとうございます。菅野先生からは特に御意見はありません。では、奥田先生、何かコメントはございますでしょうか。

○奥田専門委員 私はこれに関わっていなかったのですが、こういう試験のときに血中濃度を測って、相対比で強制経口投与では血中濃度が高かったからと反論することはあるんですけども、ただこれは消化管での直接的な影響という見方をしておられるみたいなので、混餌投与でのネガのデータは妥当だと判断してもいいと思います。

○山崎座長代理 ありがとうございます。ほかの委員の先生で御意見ございますでしょうか。お二人の先生から強制経口投与の試験結果では毒性所見が出ているんだけど、

混餌投与毒性試験の結果で有意な毒性は認められなかったことから、その結果を評価に採用していいでしょうという御意見が出ましたが、それに対して何か御意見はございますでしょうか。よろしいですか。

では、そのような判断で了承されたとさせていただきます。

指摘事項に関しての審議は終わりにしますが、本食品全般につきまして安全性に特に問題はないということによろしいでしょうか。何か全般的に御意見があればお願いいたします。よろしいですか。

それでは、本食品については安全性に特に問題はないと判断できますので、評価書（案）についての確認に移りたいと思います。それでは、事務局から評価書（案）の説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官　それでは、評価書（案）について説明をさせていただきます。資料1をお開きください。1ページからポリフェノール茶の評価書（案）が載っております。

3 ページ目を御覧ください。審議の経緯のところですが、この品目につきましては厚生労働省が特保を所管のしていたときに評価要請がありまして、特保の所管が厚生労働省から消費者庁に移りましたので、一度厚生労働省から取り下げがあり、その後、消費者庁から再度評価要請があったというものでありますので、今までの品目の審議の経緯と少し違った書き方をしております。

5 ページ目「Ⅰ．評価対象品目の概要」を記載しております。こちらには関与成分ですとか特定の保健の目的、1日当たりの摂取目安量、関与成分の含量、関与成分の製法、体内動態、作用機序等について記載しております。

「Ⅱ．安全性に係る試験等の概要」です。1．食経験にはりんごの消費量、1日当たりの平均摂取量、その後にはりんごに換算するとどのぐらいですとか、関与成分の販売量、用途、また、今まで使用されていて特に問題は生じていないということを記載しております。

2．*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験になります。（1）として復帰突然変異試験です。こちらでは 500 µg/plate を最高用量にして Ames で試験が行われておりますが、直接法では TA98 株においてのみ 2,500 µg/plate 以上で陽性で、S9Mix による代謝活性化法では、すべて陰性であったという結果を記載しております。

6 ページ（2）染色体異常試験でございます。こちらでは短時間処理法は 0.313 mg/mL を最高用量、連続処理法は 0.039 mg/mL を最高用量として試験がされておまして、すべて陰性であったという結果を記載してあります。

(3) 小核試験でございます。2,000 mg/kg 体重を最高用量として試験がされておりまして、陰性であったという結果を記載しております。

(4) コメットアッセイでございます。こちらも 2,000 mg/kg 体重を最高用量として試験が実施されておりまして、すべて陰性であった。

(5) 単回強制経口投与試験でございます。SD ラットで 2,000 mg/kg 体重の単回強制経口で、死亡例はなく、一般状態、体重、剖検にも異常は認められなかった。

(6) 単回強制経口投与試験②としてありますが、Wistar ラットを用いて濃度は 5 g/kg 体重でございます。こちらの結果では投与後 6 時間で肛門周囲の汚れ、投与液と同色の着色糞が認められたが、死亡例はなく、体重、剖検に異常は認められなかったとしております。

(7) 88 日間反復混餌投与試験でございます。これは肥満モデルのラットに最高用量 1% で 88 日間混餌投与をしております。その結果としまして摂餌量、体重増加量、糞便の性状に異常は認められなかったという記載をしております。

7 ページ (8) 90 日間反復強制経口投与試験は、SD ラットに 2,000 mg/kg 体重/日を強制経口で 90 日間実施した試験でございます。死亡例はなかったのですが、色素貪食細胞の集簇等を認めております。こちらの結果を記載しております。

(9) 90 日間反復混餌投与試験、今回の回答で新たに提出された試験の結果でございます。こちらは SD ラットを用いて 5% 投与で 90 日間でございます。結果としては死亡例の発生はなく、90 日間反復強制経口投与試験において被験物質投与の影響が示唆された所見等の再現性は、認められなかったという旨を記載しております。

3. ヒト試験でございます。(1) 単回過剰摂取試験でございます。これはリンゴポリフェノールを含有した錠剤 30 錠、りんご由来プロシアニジン B2 として 825 mg を単回投与後、2 週間のウォッシュアウトを設けて更に今度は 40 錠、プロシアニジン B2 として 1,100 mg を摂取した試験でございます。この結果は特に問題はなかったという旨を記載しております。

(2) 10 日間連続 3 倍過剰摂取試験でございます。本食品または対照食を 1 日 3 回、10 日間摂取させる試験でございます。血圧、脈拍、血液検査、尿検査結果には臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象も幾つかございますが、例えば軟便、下痢等は試験中に消失したことによりまして、臨床上問題になる変化は認められなかったとしております。

(3) 4 週間連続 2.5 倍過剰摂取試験でございます。こちらはリンゴポリフェノール含

有の錠剤でございます。1日9錠というものですが、それぞれ濃度がありましてアップルフェノンのりんご由来プロシアニジン B2 として 55、110、275 mg/日でございます。それとプラセボを1日3回に分けて4週間摂取させた試験でございます。こちら結果としては特に問題は認められなかった。有害事象も臨床上問題となる変化ではなかったという形でございます。

(4) 4週間連続3倍過剰摂取試験でございます。こちらは本食品と対照食を1日3本、3回に分け4週間摂取させる試験でございます。こちら臨床上問題となる変動、変化は認められなかったとしております。

9ページ、(5) 4週間連続約4倍過剰摂取試験でございます。こちらはリンゴポリフェノール含有の錠剤を20錠、りんご由来プロシアニジン B2 として 458 mg/日を1日2～3回に分けて4週間摂取させた試験でございます。こちら臨床上問題となる変動、変化等はございませんでした。

(6) 4週間連続5倍過剰摂取試験でございます。こちらリンゴポリフェノール含有錠剤20錠で、りんご由来プロシアニジン B2 として 550 mg/日を1日1回4週間摂取させる連続摂取試験でございます。こちら臨床上問題となる変動はございませんでした。有害事象についても摂取1週目で発症し、数日で消失している等のことから、因果関係はないとしております。

(7) 12週間連続摂取試験でございます。こちらは本食品と本食品の半量のリンゴポリフェノールを含有している飲料、または対照食を1日1本12週間摂取させる試験でございます。こちら臨床上問題となる変動、変化はございませんでした。有害事象についても試験食に起因するものはなかったとしております。

10ページ、(8) 12週間連続摂取試験でございます。こちらはリンゴポリフェノール含有カプセル、りんご由来プロシアニジン B2 として 110 mg/日、ポップポリフェノール含有カプセル、または対照食を1日1回12週間摂取させた試験でございます。こちら血圧、脈拍、血液検査結果に問題となる変動は認められなかったということと、有害事象についても試験食摂取に起因する有害事象ではないとしていることを記載しております。

4. その他でございます。(1) 脂溶性ビタミン及びミネラル等の吸収抑制の可能性についてということで、脂溶性ビタミンですとかミネラル等の吸収阻害の可能性について、申請者の方で検討している。こちらの2パラ目の最後の方になりますが、本食品摂取による安全上の懸念にならないものと考えられた。その下につきましては今回の申請の試験結果のちょっとした概要を載せております。

(2) 腹部症状発現の可能性についてということで、申請者の方で本食品摂取による下痢等腹部症状の発現の可能性について検討しております。ヒト試験でこういった下痢等の可能性があったのですが、結果といたしましてはすべての試験においても一過性のものであって、試験担当医により臨床的な問題はないと判断されておりまして、関与成分による腹部症状発現の可能性は低いものと考えられたとしております。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」でございます。これはすべて読ませていただきます。

参照に掲げた資料を用いてポリフェノール茶の食品健康影響評価を行った。本食品の関与成分であるリンゴポリフェノール（アップルフェノン）は、りんご未熟果の搾汁を酵素処理、精製して得られたものであり、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験、コメットアッセイ及び単回強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。

ラットを用いた 90 日間反復強制経口投与試験においては、被験物質に影響と考えられる色素貪食細胞の集簇等を認めたが、90 日間反復混餌投与試験においては問題となる結果は認められなかった。ヒトが本食品を摂取する際は、胃内容物により希釈され、一時的に大量に暴露される強制経口投与試験より、混餌投与試験の方が摂取形態に近いことから、90 日間反復混餌投与試験の結果で評価できると判断した。

ヒト試験として健常者、コレステロールが高めの人及び BMI が高めの人を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験等の結果、安全性に懸念を生じさせる有害事象は認められなかった。

上記試験結果等を評価した結果、ポリフェノール茶については提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。

以上でございます。

○山崎座長代理　ありがとうございました。それでは、評価書案について逐次審議をしていきたいと思います。最初に 5 ページ目の概要の部分に関して、御意見やコメントがありましたらお願いをいたします。

○村田委員　質問をしてよろしいですか。上から 5 行目にプロシアニジンが 110 mg 含有と書いてあって、下に a でリンゴポリフェノール量は 600 mg と書いてあるんですが、これはプロシアニジン以外のポリフェノールが、それだけ実際は入っているという意味でよろしいでしょうか。

○山崎座長代理 事務局、何か情報はありますか。

○新谷評価専門官 原材料としてはリンゴポリフェノールを 600 mg 入れておりまして、その中でいわゆる関与成分の含有量を測るものとして、プロシアニジン B2 を設定しております。それが 110 mg。ですから確かにプロシアニジン B2 以外のもので、残りの 490 mg が含有されているという形になります。

○村田委員 それはここには全然関与しないと思ってよろしいわけですね。

○新谷評価専門官 関与成分としてはりんご由来プロシアニジンですが、あくまでも量の指標としてプロシアニジン B2 を使用しているというのが、今までの特保だとか、そういう形でございます。

○村田委員 換算したという意味ではないわけですか。B2 が 110 mg 入っているという意味なんですか。

○新谷評価専門官 リンゴポリフェノールの関与成分の原材料の中に、B2 として 110 mg 入っているという形でございます。

○山崎座長代理 よろしいですか。そのことは私から補足説明をさせていただきたいんですが、申請資料を見た範囲内では、リンゴポリフェノール量は、UV 280 nm の吸収で見て測定していると書いてあるんですけども、具体的にどういう方法でリンゴポリフェノール量を測っているかというのは、申請資料中には書いていなかったようです。もし事務局で見つけられていたら御指摘ください。

このリンゴポリフェノール量というのは、要するに UV 280 nm の吸収を持ついろいろな有機化合物全般を見ていると解釈した方が私はいいと思います。ただ、このアップルフェノンを製造する際に、いわゆるポリフェノール画分を抽出精製する製造工程をとっていますので、そこにはポリフェノール画分が濃縮されていると判断できると思います。

110 mg の根拠なんですけど、これは蛍光検出による HPLC 分析を行いましてプロシアニジンのダイマー以上のもののピーク面積を全部合計したと書かれております。その際に何か標準物質がないと検量線が書けませんので、プロシアニジン B2 は市販されていますので、それを使って検量線を引いたということです。ですから、ここで言うりんご由来プロシアニジンというのは、プロシアニジン B2 だけではないんです。あくまで検量線の標準品として使いましたというだけです。

○村田委員 そうすると、これはプロシアニジン全部入っていると思ってよろしいわけですね。

○山崎座長代理 ここでのプロシアニジン量にはダイマー以上は入っていると解釈できる

と思います。

○廣瀬委員 1 つ伺っていいですか。そうするとリンゴポリフェノールというのはりんご自体にカフェ酸がたくさん入っていますね。そういうカフェ酸についても含有量は上がっていると考えべきなのですか。

○山崎座長代理 カフェ酸の類がどれだけ入っているかというのは、製品成績書の中にその資料がないので私も判りません。

○廣瀬委員 聞いているのは、カフェ酸は天然の中に入っている発がん物質ということで知られています。発がんの用量というのは非常に高用量ですからヒトに外挿はできないと思いますけれども、念のために聞いたんです。

○山崎座長代理 ほかに何か御意見はございますでしょうか。司会をやっている私からでよろしいですか。

概要のところで幾つか気になった点がありまして、1 つは先ほど村田先生から御指摘がありましたけれども、括弧書きでプロシアニジン B2 としてという表現があるんですが、これはあくまでこれを使って定量値を出しましたということなので、もしこの括弧書きを書く場合には、110 mg の後ろに書くならば意味があると思いますが、今の場所を書いておきますと、りんご由来プロシアニジンのメインのものがプロシアニジン B2 という意味になってしまいますので、これは場所を変えた方がいいと思います。

そのちょっと後の行に、プロシアニジンを●●%含有していると書かれているんですが、今日の回答書の別冊の文献の概要という中にも、この文言が入っていて、それは申請資料 3-1 が根拠文献になっているんですけれども、3-1 の文献を見ましても●●%ということがどこにも書いていないようでした。概要の中には書かれているが、根拠がはっきりしないので、評価書の中からは削除した方がいいと考えます。

66 行目「脂肪の分解及び吸収阻害によるものである」はいいんですが、「リパーゼ活性阻害による」ということが書かれていますけれども、今回の回答書でもリパーゼ活性阻害によるものだけではないということですので、この「リパーゼ活性阻害による」という部分に関しては、今回の回答を反映させて修正するか、あるいはリパーゼ活性阻害は主な作用の 1 つだという言い方に変えるか、何らかの修文が必要と感じました。意見としてはその 3 点です。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。

○石見専門委員 細かいことなんですけれども、64 行目ですが「血液中に微量に吸収され」という書きぶりは誤解を招くのではないか。ちょっとここの書きぶりは改訂していただき

たいと思います。

○山崎座長代理　そうですね。ほかにございますか。

それでは、概要に関しては意見が出たということで、その次に移りたいと思います。

5～7 ページの「Ⅱ．安全性に係る試験等の概要」の「1．食経験」から「2．*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験について」まで、御意見、コメントがありましたらお願いいたします。

ここはこれでよろしいですか。では皆様に御了承いただけたと判断をして、その次に移りたいと思います。

7～10 ページ「3．ヒト試験」について御意見、コメントがございましたらお願いいたします。よろしいですか。

それでは、ここも御了承いただけたということで、10～11 ページの「4．その他」までいかがでしょうか。ございませんか。

すみません、また私から 1 つよろしいですか。279 行目なのですが、ミネラル類の吸収阻害は観察されていないと記載されていますけれども、この部分は本当に吸収阻害があったかどうかは判らないと私は思うんです。観察されているのは血中濃度なので、血中濃度の低下で有意な低下はなかったとは言えると思うんですが、吸収阻害があったかどうかというのは必ずしも判らないだろう。どうしてかと言うと生体のホメオスタシスがありますので、若干の吸収阻害があったとしても生体内の血中濃度の恒常性は維持されているだろうと判断するというのが理由です。

何か御意見ございますでしょうか。なければ一応ここも御了承をいただけたということで、最後の「Ⅲ．食品健康影響評価」の部分に関して御意見、コメントがございましたらどうぞ。

○梅垣専門委員　ちょっと前のところですけども、私が理解できないからかもしれないですが、272 行目でビタミン E については血中濃度を調整する体内機構が存在することからというところ、普通の調整機能は多く投与したら一定になる、もう増えないという意味であって、少ないときの意味ではないと思うんです。前の段落は吸収阻害を言っているわけですから、何か前の説明と合わないような気がするんですが。

○山崎座長代理　栄養の専門の立場からですと、ここはどのように修正したらよろしいでしょうか。

○梅垣専門委員　前文で「阻害の可能性について」と言っているから、吸収が阻害されたら問題だと言っているように思うんです。そうすると調整する体内機構、特別な機構があ

るというところが何となく気になります。体内機構という表現でなくある程度阻害されてもそれほど影響を受けないという感じにするかどうかです。普通ビタミン E はほとんど欠乏を起こさないと思うんです。そういうことを考えて調整という意味だったら判りますけれども。

○山崎座長代理 判りました。この部分はこの場では明確な修正の仕方が決まらないと思いますので、別途検討して若干の修正をさせていただくことでよろしいでしょうか。

○新谷評価専門官 この部分につきましては、梅垣先生などに相談させてもらって、もう一度事務局で修正案を考えさせていただきたいと思います。

○山崎座長代理 ほかにございますでしょうか。

○奥田専門委員 さかのぼりで追加をお願いしたいのが、動物実験のところでの投与量の書き方が、投与自体はパーセントで全部書かれているんですけども、実際の摂餌量から換算したケミカルインテイクの量を併記で、先ほどの毒性試験の 90 日間の説明では三千何 mg という説明があったんですが、それを入れておいていただければ強制経口投与の量との比較も容易になるのかなと思います。

以上です。

○山崎座長代理 事務局でその部分の修正をお願いしますでしょうか。

○新谷評価専門官 90 日間の反復投与について、最高用量の 5% についてはページの下の方に「5%は」ということで注釈を付けておるのですが、ほかの 1.25 だとか 2.5% も付けた方がよろしいでしょうか。

○奥田専門委員 実際はこの文章の中に書かれている方が見やすいかなという気もしますし、6 ページの 88 日間のところももしできれば、データとしてあればですけども。

○新谷評価専門官 実は 88 日間の方はデータとして何 mg というのが申請書に出ていなくて、こちらは併記できませんでした。90 日間の反復混餌投与については書き方をもう少し考えさせていただいて、場合によっては奥田先生と御相談させていただいて、記載させていただきたいと思います。

○奥田専門委員 判りました。

○山崎座長代理 ほかにございますか。よろしいですか。幾つか評価書（案）の修正事項が出ましたけれども、評価書の内容の本質に関わるものではない割と軽微なものだと判断できますので、事務局で修正をした上、必要に応じて委員の先生方に問い合わせをする。あとは座長と事務局で調整をして、評価書（案）のとりまとめをしたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。もし何か軽微な点で追加の御指摘などありましたら、事務局に

御連絡をいただきたいと思いますので、お願いいたします。

それでは、ただいま委員から出されました意見や確認事項を事務局で反映させた評価書修正案を先生方に御確認いただいた上で、評価書（案）とさせていただきます。

それでは、この品目に関しては審議を終了させていただきます。座長の山添先生がお見えになりましたので、司会を引き継がさせていただきます。どうもありがとうございました。

○山添座長 遅れて来ましてどうもすみません。山添でございます。山崎先生どうもありがとうございました。新しく入る前に先ほどの件でビタミン E の件なんです、私もデータをきちんと見ていないので正確ではないかもしれませんが、血中濃度の変動が直ちに体内のレベルのリザーバーがあるということで、体内の濃度の変動に反映するものではないという意味ではないかと思うんです。多分脂溶性のデポジットがあつて、そのところの部分が効いてくるということではないかと思うんですけれども、一応事務局で確認をしていただければと思います。

それでは、次のリプレ S に入りたいと思います。リプレ S につきましては前回も審議をいただきまして、安全性のところでは若干の懸念があるという結果でございます。それでは、事務局から説明をお願いできますか。

○新谷評価専門官 それでは、こちらにつきましては前回の審議結果を受けまして評価書案を作成いたしましたので、評価書案について説明させていただきます。資料 1 の 13 ページからがリプレ S についての評価書（案）でございます。

17 ページ「Ⅰ．評価対象品目の概要」が記載されております。関与成分、特定の保健の目的、1 日当たりの摂取目安量、関与成分の製法、作用機序について記載しております。

「Ⅱ．安全性に係る試験等の概要」でございます。1．食経験としてサーモンペプチドが一般にどんな食べられ方をされているかとか、サーモンペプチドに含まれるイソロイシルトリプトファンが、今まで許可しております特定保健用食品にも含有されていることが記載されております。

2．*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験でございます。（1）復帰突然変異試験です。こちらは関与成分について 500 µg/plate を最高用量として Ames をやっておりますが、擬陽性と判定されております。ただ、その原因としては構成アミノ酸であるヒスチジンですとか、トリプトファンによるものと考えられております。

（2）突然変異試験でございます。こちらは 5 mg/mL を最高用量として実施されております。結果はすべて陰性であるとしております。

（3）DNA 損傷試験でございます。こちらは 10,000 µg/disk を最高用量として Rec-assay

が実施されておりまして、結果はすべて陰性であった。

(4) 単回強制経口投与試験でございます。こちらは 2,000 mg/kg 体重で試験が実施されておりまして、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかったとしております。

3. ヒト試験でございます。(1) 12 週間連続摂取試験でございます。対象者は正常高値血圧者及び I 度高血圧者でございます。本食品または対照食を 1 日 1 本 12 週間摂取させた試験でございます。こちらで有害事象としまして 131 行目からになりますが、空咳が 4 例認められて、3 例に関しては摂取期間中に自然軽快していることから、ほかの外的要因による可能性は高いとしているが、本食品との因果関係は否定できない。また、1 例に関しては好中球が増加しリンパ球が減少しており、その傾向が摂取 4 週間後も持続していたため、感染症等によって咳症状が出た可能性もあるが、こちらは摂取 42 日目に症状が発生し、摂取期間中は空咳が継続して認められておりまして、本食品摂取終了後数日で緩和していることから、本食品の因果関係は否定できないとされておるということを記載しております。

(2) 4 週間連続 1.5 倍過剰摂取試験でございます。対象者は正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者でございます。サーモンペプチド 1.0g 配合飲料、本製品の半分の配合量でございます。または対照食を毎朝 3 本 4 週間摂取させた試験でございます。こちらでは試験食もしくは対照食両方に下痢、軟便等の有害事象がございまして、これの原因としまして 164 行目からになりますが、本食品の関与成分であるサーモンペプチドに起因する可能性は低く、両群に配合されたエリスリトールの関与が示唆される。最終製品はエリスリトールの量を、この試験食より半量にしているということを記載しております。

(3) 4 週間連続摂取試験で、対象者は正常高血圧者及び I 度高血圧者でございます。こちらの試験はサーモンペプチドを 1.0、2.0、4.0 g を含む飲料または対照食を 1 日 1 本 4 週間連続摂取させる試験でございます。試験食を摂取した各群 1 例において空咳が認められておりまして、高用量群、中用量群の 2 名については咽頭不快感や咽頭痛を伴っていたことから感冒症状である可能性があるが、こちらでも摂取終了後数日で軽快していることから、試験食との因果関係は否定できないとしています。残りの 1 名については、自覚症状はないんですが、何らかの感染症等によって咳症状が出た可能性もあるけれども、試験食との因果関係は否定できないとしていると記載しております。

(4) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験で、対象者は正常血圧者、正常高値血圧者及び I 度高血圧者でございます。本食品または対照食を毎朝 3 本 4 週間摂取させた試験でございます。

す。こちらは本食品摂取との因果関係があった有害事象はないとしております。ヒト試験についてはいずれも特に低血圧症状を訴えた人はいませんでしたということは、記載させております。

「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。こちらもちまたすべて読ませていただきます。

参照に掲げた資料を用いてリプレ S の食品健康影響評価を行った。

本食品の関与成分であるサーモンペプチドは、サケ肉を酵素により処理して得られたものであることから、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験及び DNA 損傷試験、ほ乳類培養細胞を用いた突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかった。

ヒト試験のうち、正常高値血圧者及びⅠ度高血圧者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続摂取試験の結果、試験食摂取との因果関係が否定できない空咳が計 7 例認められた。

本食品の関与成分であるサーモンペプチドの ACE 阻害活性は、既に特定保健用食品として許可されている食品に含まれるペプチドと同様の強さであるとしており、一部症例の解析については感冒症状等によるものである可能性も考えられなくもないが、複数症例において本食品の摂取との因果関係が否定できない空咳が認められている。本食品の関与成分の摂取に起因して空咳が発症したと断定はできないが、本食品摂取による空咳の発症は無視できないと判断した。

上記試験結果等を評価した結果、リプレ S については提出資料の範囲において安全であるとは確認できなかったとしております。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。それでは、先生方から御意見、コメントをお願いしたいと思います。最初に 17 ページの記述についてコメントをいただければと思いますが、どなたかいらっしゃいますでしょうか。ジペプチドの食経験は既に許可をされているものであるという記載があります。ですから関与成分については既に評価がされているものであろうと思います。

2 番目の *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験で、変異原性についてはここに記載がありますように、ヒスチジンが入っていれば陽性にサルモネラは出てきますので、この結果は十分考えられる結果であろうかなということであろうと思います。変異原性試験と DNA 損傷試験で一応保障という形で、こちらが否定されているので問題がないかなと。遺伝毒

性についてはそのところで否定ができるのではないかという結果です。(4)の強制経口投与で一応体重等の異常はないという結果になっています。最初の安全性に関わる試験の食経験から動物実験のところまでについてはよろしいでしょうか。

それでは、3. ヒト試験に行って、ここのところから前回も指摘がございましたように、この食品との因果関係を否定できないとされている空咳の問題があります。これについて先生方のコメントをいただけますでしょうか。

ちなみに、これまでに評価をしたジペプチド系のもので、空咳の因果関係というのは有意なものはあったんでしょうか、なかったんでしょうか。事務局の方で判りますか。

○新谷評価専門官 空咳と因果関係を否定し切れなかったものは、評価したものにはございません。本食品が初めてでございます。

○山添座長 今回が初めてということですね。18 ページの表 1 を見ていただきますと、比較的シストリックな血圧です。集中期の血圧が割と本食をとった分ではちゃんと時間に比例して下がっているんです。その意味では効いている可能性があるところかなと思います。多分この効きは今までのものに比べると有意差があるのではないかと思います。過去の評価したものでは試験ごとに下がったものもあるけれども、下がっていないものもあるというのがあったんですが、1 度高血圧者で 2 つデータがこれと、もう一つ 20 ページ表 3 にもあるんですけれども、そのところで 4 週間のときでは下がっているデータになっています。

○山崎専門委員 例えば 18 ページの表 1 なんですが、確かに統計学的には下がっているんですけれども、被験者数を見ていただくと 118 名とこの手の臨床試験としてはかなり人数が多い方です。ですから、人数が多いということで有意差が出てきたと判断できるのではないかと思います。平均値の差を見るとそれほど大きくないんです。この差はほかのペプチド類と似たり寄ったりの値だろうと私は解釈しております。

○山添座長 山崎先生は、この作用として見ればほかのものとそれほど大差がないのではないか。だけれども、今回については空咳という問題で否定し切れないケースが多いということで、それをどう理解するのかということなんです。非常に悩ましい結果ですが、否定し切れないものがきちんと出ている。それで多分今回の指摘事項の中で、このものが一番重要な指摘のポイントかなと思いますので、これを後で議論するというので、次のところに進ませていただいて、(2)で質問指摘事項 2 というのがありまして、指摘事項 2 は。

○新谷評価専門官 山添先生すみません、こちらは指摘事項の回答ではなくて、前回指摘事項の回答があつて。

○山添座長　そうか、すみません。それで（２）のエリスリトールに関しては２分の１量にしているし、今のところは前回の意見でも問題はないだろうということになっていきます。もう一つ意見があったミネラルの問題も、これは了承することにたしかになっていたと思います。そうすると、最初の空咳の問題をどう扱うかだけが焦点になっているということですね。

21 ページの食品健康影響評価の 238～240 行目にかけてありますように、ヒト試験のうち正常高値血圧者及びⅠ度高血圧者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続摂取試験の結果、試験食摂取との因果関係が否定できない空咳が合計で 7 例認められているということ、どう評価するか。

○石見専門委員　すみません、ここの記述で確認したいんですけども、ここの書きぶりで例えば 12 週間連続摂取試験何名中とか、人数を入れた方がいいと思うんです。4 週間連続摂取の結果、これも 1.5 倍、3 倍とありますので、もう少し詳しく書いていただいた方がいいかなと思います。

7 例と言うのですけれども、私が今ここで確認する限り、12 週間連続投与で 4 例が認められという記載があって、（２）の 4 週間 1.5 倍のところでは空咳を訴えた被験者は確認されなかったという記載になっていて、次の 4 週間連続摂取試験では 1 例という記載があって、（４）の 4 週間 3 倍では確認されなかったという記載があるので、7 例という記載を教えてください。

○新谷評価専門官　（３）の 4 週間連続過剰摂取試験で、試験食を摂取した各群 1 例という記載にしてしまっておりまして、これは低用量群、中用量群、高用量群各群 1 例ということで記載したのですが、もしこの辺の記載の仕方が判りにくいということであれば、修正いたします。

○山添座長　各群について 1 例、計 3 例という形で書いていただければと思います。

○石見専門委員　あと、その試験のトータルの人数も入れておいた方が親切かと思います。

○山添座長　そうですね。被験者数を出してください。

臨床の松井先生、いかがですか。

○松井専門委員　やはり空咳をどう評価するか。安全と評価するのか。ブラジキニンがたまれば咳は出ます。そこの評価をどうするのか。今までのものは空咳と因果関係はないと言われているので、この製品だけ空咳を良しとする評価は、ちょっとおかしいかなと思います。ほかにもっと違う製品もあるわけですので、空咳のことに関しては安全に問題があると理解します。

○山添座長 今、松井先生がおっしゃってくださいましたように、ほかのものに比べて血圧の低下が非常に強いということであれば、空咳がこれだけ出てくるというのも、このジペプチドに由来するという薬理作用と一緒に出てくるとも考えられるんですが、この下がり方は山崎先生が先ほどおっしゃってくださいましたように、あまり変わらないということが1つあります。この場合に空咳の原因をブラジキニンに関わるジペプチドに由来すると考えるのか、あるいは単一物質ではありませんので、共存している混合物の中のものも寄与をして出ている可能性も否定はできないということになったわけです。それでこの空咳の問題をこれだけに出ているというのを、どう評価するかということにたしかになったと思いますので、それを踏まえて判断をしなければいけないのかなと思います。

多分、医薬品であれば当然薬理効果に伴って出てくるのは使い方というか、そういう形でいいのかもしれないですが、ここは食品である上で空咳をどう評価するかということになるかと思います。

○山本専門委員 否定できないは否定できないでいいのではないのでしょうか。でないところのデータの意味がなくなってしまうので、松井先生が言われたみたいに、その上で安全かどうかという判断はあり得ると思います。

○山添座長 判りました。確かに山本先生がおっしゃったように、このデータとしては否定できないのは否定できない。データから見ても、その辺について先生方異論はないですか。この上で、この例数で空咳が出ているということについて、食品としての安全性を担保できるかどうかということになるかと思いますが、それについてはどうでしょうか。前回のときから大体否定的な意見が結構あったんですけども、当初は薬理作用に基づく問題があるという意見も確かにあったかと思います。それは薬理効果としては確かにあってもいい。だから食品としてのものにこういう空咳が出ていいのかどうかということになるかと思います。今、松井先生からは、やはり安全性について完全には懸念を払拭できないというコメントがありました。

○松井専門委員 我々臨床医は降圧剤として ACE ブロッカーを使いまして、咳が認められる患者さんには薬の種類を変えます。咳をそのまま放置することはしません。

○山添座長 という御意見なんですが、ほかの先生方からはどなたか御意見ありますか。

○山崎専門委員 今までのペプチド系の食品で空咳が出た例がない。少なくとも審査書類の中にはないということ。それから、*in vitro*でのペプチド類の ACE 阻害が医薬品と比べてけた違いに弱いということは間違いはないんです。そうした場合にこの製品にだけ強い ACE 阻害活性があったとは推測はできない。ただし、この臨床試験での空咳は否定できな

い。そう考えた場合に、この臨床試験の被験者の質が悪かったという可能性を考えざるを得ないのかなと思うんです。やはり松井先生がおっしゃるように、この結果を見る限りは空咳がペプチドに由来するものではないと言い切れないので、臨床試験の質が悪かろうと、あるいは何であろうと、やはり問題は残ると判断せざるを得ないのかなと思います。ですから、この臨床試験結果に関して問題があるのであれば、やはり臨床試験のやり直しをせざるを得ないと私は思います。

○山添座長 ありがとうございます。リプレ S そのものもありますが、提出された書面からは否定はできないということではないかと思います。ほかの先生で別の意見をお持ちの先生はいらっしゃいますでしょうか。

今、山崎先生がおっしゃっていただいた意見が大体の意見で、報告書を見てこのものの安全性に懸念がないと、なかなか判断し切れないということではないかと思います。こういう結論になってしまうんですけれども、先生方これでよろしいでしょうか。今までのものでは、このままですと先ほどの 21 ページの 49 行目からありますように、リプレ S については提出された資料の範囲において、安全であるとは確認できなかったという文言を結論にする以外にないかなと思いますが、この方向でよろしいでしょうか。

そうしますと、先ほど御指摘がありましたように、空咳については被験者何人についてどれだけという、頻度が判るような記載の仕方にするにさせていただきたいと思いますが、結論は今、申し上げましたように、安全であるとは確認できなかったとさせていただきたいと思います。

○石見専門委員 21 ページの 234 行目では、これまでに十分な食経験があるとは認められなかったという書きぶりなのですけれども、17 ページ 87 行目からにおいては必ずしもそういうような書き方ではないんです。ここの意味を食経験ありととった場合には、21 ページの 234 行目とは矛盾することになると思います。

○山添座長 確かに若干ニュアンスの違う表現になっています。先生の御意見ではどちらからふさわしい表現と判断しましょうか。サーモンペプチドそのものは食べていると思うんです。パパイインによる処理というのは人為的なものです。そこのことなのかなと思います。

○石見専門委員 サーモンとパパイインの組み合わせは食事の中であまりないので、ここで言うジペプチドは食経験がないのではないかと考えておまして、最初はそのような形で安全性評価がされたと思うんです。十分でないから DNA 損傷試験ですとか突然変異の試験等をやっているということで、最初はそういうことでスタートしたと思うんですけれども

も、17 ページのところでは、いずし等にも含まれていると書かれているので、そこは私は情報がなかったものですから、ここの部分に関しては、私は判りません。

○山添座長 突然変異試験等は処理をした全体の混合物として評価をしています。ですから活性の有効成分と考えられるイソロイシン、トリプトファンについては含まれている。それはいいということなんですね。

安全性に関しては切れたもの、すべてのものを一括して評価をするためにこれを行っているとは私は理解をしたんですが。

○石見専門委員 安全性の評価については問題ないと思いますけれども、ここの書き方です。

○山添座長 そうですね。

○山崎専門委員 最初の方の食経験の部分は量に関して何も触れていないのです。ほかの食品の場合でも全部そうですが、量が多いか少ないかということは無視をして、とにかく微量でも食べている、あるいは食経験があればここに書いてあるわけです。

それに対して健康影響評価のところは、文が一部省略されているとは私は理解していたのですが、これまでに十分な食経験があるとは認められなかったというのは、これを関与成分とする食品の十分な食経験はないという意味と理解しています。「この物質を主成分とするような食品は」ということが省略されているとは私は解釈をしていたのです。もしも、石見先生がおっしゃったように理解しにくいのであれば、少し言葉を足せばいいのではないかと思います。

○山添座長 それに関して 17 ページの 87～88 行目にかけて、魚醤、いずし等にも含まれているというのは、特定すると何が含まれているという本来の記載だったのでしょうか。これがイソロイシン、トリプトファンは魚醤、いずし等にも含まれているということなんのでしょうか。日本語がそうしないとつながらないかなと。

○奥田専門委員 リプレ S の最初のところで、サケの食文化が古くて魚醤やいずしに加工食品として使われているという記載と、古来より食経験が豊富なサケ肉というもので、サケは皆さんいっぱい食べる。でもその中で含まれているペプチドに関しては、ペプチドとパペインを組み合わせないと、たしかこの最初の話のときには出てこないということで、ここは言葉が端折ってあるので、サーモンペプチド自体はサケというものですけれども、ちょっと書きぶりだけの問題だと思います。

○山添座長 判りましたか。

○新谷評価専門官 それでは、17 ページの食経験の部分について代案をこちらで作成して、

また御確認をお願いしようと思います。

○山添座長　ここの修正は本質的なところに関わらないので、もしできれば事務局と私の間で相談させていただいて、後ででき上がったものを先生に見ていただくということによってよろしいですか。では、そういうことにさせていただきたいと思います。

そういたしますと、やはり安全であるとは確認できなかったということで結論にさせていただきたいと思います。この点につきましてはこういうことでいきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。そうしましたら、事務局の方で文章をつくっていただくということをお願いします。

次に行っていいですか。もう一つの今日のところの大人ダカラに入りたいと思います。こちらの説明をお願いできますか。

○新谷評価専門官　それでは、申請者が作成しました大人ダカラという申請書に基づきまして御説明させていただきます。

まずタグ2を御覧ください。こちらの製品は4種類ほど用量がございます。中身は入っていない空容器になりますが、回させていただいております。

商品名は大人ダカラでございます。形態は清涼飲料水でございます。

許可表示につきましては「体にたまった脂肪は、一度分解しないと消費できません。本品は、脂肪分解酵素を活性化させるケルセチン配糖体の働きにより、体にたまった脂肪を分解するのを助けます。体脂肪が気になる方、お腹周り・ウエストサイズが気になる方、肥満が気になる方に適しています」。

関与成分はケルセチン配糖体で、イソクエルシトリンとして110 mgが1日当たりの摂取目安量350 mlの中に入っております。

摂取上の注意ですが、●●。

350 mlのペットボトルにつきましては、1日1本を目安にお飲みくださいとしております。1 Lと2 Lのペットボトルにつきましては、1日350mlを目安にお飲みくださいとしております。

タグ4の3ページを御覧ください。まず作用機序に関するところでございます。*in vitro*の方ですが、成熟脂肪細胞を用いて試験をやっております、0.1 μ M ノルアドレナリン存在下においてケルセチンを添加することにより、ケルセチン用量依存的にホルモン感受性リパーゼのリン酸化が促進された。

更に次のパラになりますが、ケルセチン濃度依存的に脂肪分解が促進されたとしております。

4 ページの点線の四角内でございますが、ケルセチンは *in vitro* 評価系において、脂肪分解酵素であるホルモン感受性リパーゼを活性化することにより、脂肪細胞からのグリセロール及び遊離脂肪酸の放出を促進し、脂肪分解促進作用を示すことを確認したとなっております。

6 ページ、安全性の背景ということで、まず食経験でございます。7 か国 16 コホートの男性 12,763 名を対象にフラボノイドの摂取量を調査した結果、平均摂取量は 2.6~68.2 mg/日であった。日本におけるフラボノイドの平均摂取量は、福岡県の田主丸というところで 60.8 mg、熊本県牛深の試験では 68.2 mg であった。このうちケルセチンの平均摂取量は 27.2 mg、34.6 mg であった。

続きまして、一番下のパラです。北日本在住の日本人女性 115 名を対象に、フラボノイド摂取量を調査した結果、総フラボノイドの平均摂取量は 16.7 mg/日であり、ケルセチンについては 9.3 mg/日であった。その主要な摂取源はタマネギ、モロヘイヤ、緑茶であったことが書かれております。

7 ページ、最初のパラの 2 行目になりますが、ケルセチンはタマネギ、ブロッコリー、リンゴ、お茶に多く含まれており、食品・飲料及び果物を通して日常的に摂取されている成分である。

点線の四角の中の下から 3 行目になりますが、本製品の関与成分であるケルセチン配糖体は、酵素処理イソクエルシトリンとして既存添加物名簿に収載されており、飲料を始め各種食品に広く使用されている食品素材であることが記載されております。

体内動態につきまして 9 ページの点線四角の中でございます。経口摂取されたケルセチン配糖体は、小腸でケルセチンへと加水分解され吸収される。吸収されたケルセチンは小腸上皮や肝臓でメチル化やグルクロン酸、硫酸の抱合体化を受け、循環血中では主にケルセチンの抱合体として存在する。その後、その大部分が 24 時間以内に腎臓から尿中に排泄されるとされております。

10 ページ、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験でございます。まずは厚生省の平成 11 年度の調査であります「既存添加物の安全性評価に関する調査研究」の結果でございます。こちらではまず単回投与毒性試験がやられておりまして、急性毒性 LD₅₀ はラットで 25 g/kg 以上と考えられる。

90 日間反復投与毒性試験並びに 28 日間回復性試験は、混餌投与で 2.5% が最高用量で 90 日間やられておりまして、無毒性量は 0.625%、雄で 394、雌で 397 mg/kg/日と考えられるとされております。

3) 変異原性試験で、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は、高用量域で陽性との報告もあるが、陰性との報告もあり、陽性結果の再現性が認められない。哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では、最高用量の 48 時間連続処理のみにおいてわずかな異常細胞の増加が観察されたが、用量反応関係も認められず、生物学的に意味のあるものとは考え難い。また、マウスを用いた小核試験の結果が陰性であることを考え合わせると、生体にとって問題となるようなものではないと考えられる。

以上の結果より、酵素処理イソクエルシトリンについて、現時点で直ちにヒトへの健康影響を示唆するような試験結果は認められず、新たな安全性試験を早急に実施する必要はないものと考えられたとなっております。

今度は申請者独自の試験の変異原性試験でございます。Ames でやられておりまして、下の 5 行目から結果が書かれております。TA97、TA98 及び TA100 株において濃度依存的な復帰突然変異コロニー数の上昇が認められたことから、ケルセチン配糖体への変異原性は陽性と判断されております。

11 ページは染色体異常試験でございます。こちらは雌のチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いて実施されておりまして、その結果、ケルセチン配糖体は本試験条件下においては擬陽性と判断されております。

次がマウス小核試験でございます。ICR 系雄のマウスを用いて骨髓細胞における小核試験を実施しておりまして、その結果は一番下の行ですが、本試験条件下におけるケルセチン配糖体の小核誘発性は、陰性と結論したとされております。

12 ページ、単回投与の急性毒性試験でございます。4 週齢の雄のマウスを用いまして単回投与で毒性試験が実施されております。その結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見においても異常は認められなかったとされております。

90 日間反復投与毒性試験並びに 28 日間回復性試験でございます。こちらは 4 週齢の Fischer の雌雄ラットを用いて試験がされております。最高用量が 2.5% 混餌でやっておりまして、無毒性量は雌雄ともに 0.3% 群、雄で 188、雌で 190 mg/kg/日であることが示されたとなっております。

この試験について次のページでレビューがありまして、レビューの結果ですが、2 段目のパラの最後にレビュー結果に対する回答ということで、無毒性量は 1.25% 濃度、雄で 812、雌で 804 mg/kg/日とするのが妥当と判断するというふうに、著者が回答をしております。

こちらは最近の文献によれば、被験物質による単なる着色に関しては投与による毒性影

響ではないと考えるということが、判断の変化の違いのようでございます。

14 ページ、104 週間反復投与毒性の発がん性試験でございます。こちらで 5 週齢の雌雄の Fischer 系ラットを使って試験が実施されておりまして、下の 2 行目のところですが、結論として酵素処理イソクエルシトリンの発がん性は認められなかった。ただし、無影響量は飼料中 0.5%、雌雄で約 170~200 mg/kg/日未満であったとされておるのですが、こちらにもレビューがまたありまして、これはレビューの結果なのですけれども、最後の行から 2 行目になります。無毒性量は飼料中 1.5%濃度、雄で 489、雌で 598 mg/kg/日と判断されたとなっております。

15 ページ、ヒトを対象とした試験でございます。まず過剰摂取試験としまして BMI が 18.5~30 の 20~64 歳までの男女 48 名を対象に、被験飲料とプラセボ飲料を午前中に 1 日 3 本 1,050 ml を 4 週間連続させております。その結果ですが、身体測定、バイタルサイン及び血液・尿検査において、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、被験飲料との因果関係を示す有害事象は認められなかったとしております。

用量反応試験ですが、BMI が 25~30 の 20 歳以上 65 歳以下の男女 80 名で、ケルセチン配糖体を 60、110、160 mg 含有する飲料、またはプラセボを用いて、いずれかの飲料を 1 日 1 本、こちらは 350 ml ですが、12 週間継続摂取させております。その結果、試験期間中の有害事象は発生しなかったとされております。

続きまして有効性検証試験となっておりますが、こちらの試験では BMI が 24.0~31.0 の 20~65 歳の男女 200 名に被験飲料または対照飲料を 1 日 1 本、こちらにも 350 ml を 12 週間継続摂取されております。その結果、被験飲料に起因すると考えられる有害事象は認められておりません。

ヒト試験の最後ですが、24 週間継続摂取試験でございます。BMI が 25 以上 30 未満の 20~65 歳の男女 120 名に、ケルセチン配糖体含有飲料を 24 週間継続摂取させて、体脂肪に対する影響について検討しております。その結果、継続的に摂取しても脂肪が過度に減少することがないことが示された。更に試験食品と因果関係のある有害事象は認められなかったとしております。

その後、安定性ですとか保存性について試験がされておりまして、賞味期間を制定しております。

説明は以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。今回の大人ダカラについて今、説明をいただきました。このものはホルモン感受性リパーゼに作用するという事で、フラボノイド

配糖体を酵素処理したものが成分であるということです。今回のものについて先生方の御意見をいただきたいと思います。

文章の記載の中にケルセチン配糖体とエンジュ何とかというのが書いてありますね。それがどう一緒に、どう違うのかというのはどこかに記載はありましたか。

○新谷評価専門官 申請書タグ4を開いていただくとまず原材料の名称で、添付書類によっていろんな名前の使い方をされておりますので、原材料の名称として酵素処理イソクエルシトリン製剤から●●というものまであるんですが、上記は同じものを指しますという形になっておりまして、続きまして次のページにケルセチン配糖体の名称ということで、ケルセチン配糖体、酵素処理イソクエルシトリン、エンジュポリフェノールは同じものを指しますという記載があります。

その次のページに関与成分量の表記ということで、それぞれ文献によって表記の仕方が違いますので、換算量が記載されております。

○山添座長 多分酵素処理イソクエルシトリンというのが、厳密さとしてはこの中では一番厳密に指定していると思うんですけども、エンジュポリフェノールとかケルセチン配糖体といろんなものがあるので、我々がこの評価書で使うときはどういう形にするか、そのところは統一した方がいいかもしれません。これは後でいいと思います。

先生方の方で今、説明があったところの有効性物質の作用等について、何か御質問はございますか。

○石見専門委員 このケルセチン配糖体については変異原性試験、Amesテストで陽性で、染色体異常試験では擬陽性で、マウス小核試験では陰性ということだったのですけれども、今までも恐らくほかのポリフェノール、カテキンとか重合ポリフェノールとかあったと思うのですが、その辺りも同じような結果だったのでしょうか。

○山添座長 私が言っているかどうかよく判らないのですが、フラボノイド、ケルセチンなどの変異原性は昔から、多分廣瀬先生はよく御存じだと思うんですけども、有名でよく知られていて、変異原性は結構強く出るんですが、発がん性の試験が随分行われてきて、すべてネガになっていることのバックグラウンドとしては、データはあると思います。したがって、ケルセチンは配糖体の付くものによっていろんな化合物の名前が変わりますが、一応はAmesではよく出ることは知られている事実です。

○石見専門委員 ただ、特保として許可されたものについて申請書に同じような記載があったのかどうかというところも、知りたいと思います。

○山添座長 なるほど、記載があったかどうかは確認していただけますか。ただ、柑橘類

とかいろいろなものの成分が入ったものを実際には食品として使っていて、そういうものに本来は含まれているはずなので、そのところはテストされていることになるかと思います。

○山崎専門委員 ケルセチン配糖体は、特保の中では、●●というものが認められています。これはケルセチン配糖体の中の関与成分としては 2 つ挙げられているんですが、1 つはイソクエルシトリン。もう一つはハイペロサイドといって、ケルセチンにガラクトースがついた配糖体です。その 2 つの配糖体が一緒に存在することによって有効性を発揮するという商品です。

○新谷評価専門官 もしよろしければ机上配付の資料、参考資料の青のタグの 42 番を御覧ください。こちらに●●の評価書が記載されております。こちらの 4 ページに *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験が記載されておりまして、Ames は陽性でございます。

○山添座長 石見先生、よろしいですか。

○石見専門委員 前例があるということで、了解いたしました。

○山添座長 そのほか先生方から質問はありますでしょうか。

○尾崎専門委員 オレンジのタグ 2 の摂取上の注意のところで、●●という表現があります。そして緑タグ 4 の 15 ページのヒトを対象とした試験、過剰摂取試験では、上から 6 行目に被験飲料との因果関係を示す有害事象は認められなかったとあるんです。●●という表現も判りにくいのですが、要するに下痢を指していると思うんですけども、下痢はなかったにもかかわらず、こういう注意書きがあることになってしまうので、この辺りはどのように考えたらいいか。

評価書を見ると 30 ページの 208 行目辺りに書いてありますが、対照食群では確かに下痢はあるのですけれども、本食品群のところでは下痢のことについては触れられていないんです。多分臨床試験では下痢はなかったと判断したんだと思うのですが。

○北村課長補佐 申請者によりますと、この飲料には●●が含まれておりますので、念のためその可能性があるので記載をしたということで聞いております。

○尾崎専門委員 ●●という表現はよろしいのですか。今までもこういった表現を使っていたのでしょうか。

○北村課長補佐 このような表現はございます。

○山添座長 そのほか先生方からコメントはございますか。

○山本専門委員 今の尾崎先生のコメントにも関係するのですけれども、ヒト試験の報告が 4 つあって、2-21 は「副作用及び有害事象は発生することなく」と書いてあるんですが、副作用というのはサイドエフェクトなので起因するものということだと思っ

れども、有害事象は関係なく有害事象だと書いてあると思うんですが、それ以外の 20 とか 22 とか 23 でいっぱい出ているんです。これだけ 1 つも出ていないと書いてあって、ちょっとおかしいなと思うのと、20 も 22 も 23 もたくさん出ているんですけれども、全部因果関係は認められなかったと一言で終わってしまっているんですが、そんなのでいいのかなという感じがあります。

そう書いてあるから信じるしかないのかもしれませんが、1 つは重篤な有害事象が出た人がいて、その人を外して、だけれども、それはもともとあったからみたいなことになっていたりもするので、調査の結果を信じるとそういうふうになってしまうんですが、それ以上どうしようもないのかなと思ったんですけれども、ちょっと気になったのでコメントさせていただきました。

○山添座長 今、山本先生が疑問に思われた点については、コメントを提出者に説明を求めた方がいいですか。その点についてはどうですか。

○小泉委員長 恐らく含まれている●●だと思うのですが、先ほどのリプレ S でもその話が出ました。リプレ S では結局●●g 以上にするとかかなり下痢が出てくると思います。だから●●g だったら大丈夫ということですね。そうすると、これにも●●がどれだけ入っているのかを見る必要があります。摂取量 350 ml の中に何 g 入っているのですか。

○山添座長 どこかに●●の量がありましたか。不純物の量はいっぱい記載があるんですけれども。

○新谷評価専門官 タグ 11 に表示許可申請書の写しというものがあまして、こちらの 5 枚目に原材料の配合割合がございます。

○山添座長 100 kg 当たりで書いてあるから、どう換算すればいいのかなということですね。

○新谷評価専門官 あとはタグ 6 の 2 枚目に分析結果がございまして、こちらにも 100 ml 中の●●量がグラム数で記載されております。ですから 1 食当たりですと、これを 3.5 倍していただければという形でございます。

○山添座長 ●●g ですね。あまり濃度は高くないと判断していいのかなと思います。そうすると、なることがありますというのは表現が強いから心配になるかもしれません。これは消費者庁が表現をどうするのかということになるかもしれませんが。

○尾崎専門委員 先ほどの評価書の 208 行目の、有害事象として本食品群では●●3 例と出ています。これは●●で説明ができるのでしょうか。

○小泉委員長 それはできません。

○尾崎専門委員 そうすると、ここの青のタグの記載で有害事象はないとはっきり言っているけれども、それはまずい表現ではないかと思います。

○山添座長 場合によっては直接因果関係として説明できるものがなかったのも、無理矢理強引に関係はなかったと言っているのかもしれないですね。だから、そういうことが必要と考えられれば、どうして因果関係がないと判断したのかと質問することも可能だと思います。

○尾崎専門委員 ほかの事象については対照食群と比べているのですね。でも対照食群には●●は出ていないので、3例という事象をどう受け取るかということは少し議論した方がいいかなと思います。

○山添座長 これについては一応提出者の方に判断した理由について、問い合わせをする方向でいいですか。

○山本専門委員 今の御意見に賛成なんですけれども、3つに関してはすべて有害事象があるが、因果関係はないと判断されたという一言で終わっているのも、もう少し根拠が判るように示してくださいというのと、それぞれ数十件出ているんですが、用量反応試験だけ有害事象が発生していないと書いてあるので、あまりに違い過ぎるのではないですかと。

○山添座長 用量反応試験のところだけ記述が素っ気ない。

○山本専門委員 用量反応試験のところは定義がしてあって、有害事象は臨床上好ましくないもので、そのうち因果関係が認められるものは副作用とすると自分できっちり書いてあるんですけれども、どちらもゼロだと書いてあるので、なぜそんなに違っていたのかという説明を求めてほしいと思います。

○山添座長 事務局よろしいですか。該当するものは判りますか。

○新谷評価専門官 はい。本当に有害事象がなかったのか一応聞いてはおりまして、なかったという回答は得ているんですけれども、今度はなぜほかのものと違うのかということのを正式に聞きたいと思います。

○山添座長 結局それを判断した根拠を、できればもう少し詳しく記述してくださいとお願いをしてください。

後の方でレビューによって無毒性量が変わっているという記載もあるんですが、その点については毒性の先生方がいかがですか。

○奥田専門委員 ここをこの委員会でどう判断するかというところですね。原著論文自体はレビューされてのものであるので、それで発表されたものに対して後で新たにレビューをして、著者がそれに対応して NOAEL をこう変更したという、そのところを実際出回

っている原著論文と、この委員会に出された資料、これもいずれ出ることになるかもしれないんですけども、そこの違いが顕著というか、NOAEL の判断自体が違うので、原著の方を重視するのがいいのか。私もこの取扱い自体どうするのかなという疑問を持っています。

○山添座長 こういう病理のときはたまたまこういうものが起きたりして、例えば写真ですね。文字とかいろんなものを実際に提出してもらって、先生方に見ていただいたこともたしかあったような記憶があります。廣瀬先生、こういうものはどうしたらいいのでしょうか。

○廣瀬委員 どういう方がレビューしたかということまでは、企業秘密ということではなかなか出てこないんです。

○新谷評価専門官 今回は両方ともレビュアーの資料も付いています。●●のレビューをした●●です。

○廣瀬委員 そうですか。普通レビューというと何人かでするんですが、1 人だけということでしょうか。

○北村課長補佐 資料は 2-16 と 2-19 にピアレビューの結果ということで添付がされてございます。

○廣瀬委員 以前もたしか●●にピアレビューをしてもらって、それで調査会としては却下しているわけです。なので、恐らくこの●●と申請者とはかなり面識があるとか、そういうこともあると思うので、利益相反がどうかということもちゃんと確認しておかないといけないと思うんです。

本当でしたら、調査会としても無毒性量がレビュアーの言うとおりと判断していいかということも、調査会で一応確認した方がいいと思います。

○山添座長 この問題は、用量を上げていったときの指標を毒性と見るか見ないかということで、その値がずれていることになるんだと思います。この変化をどうとらえるのかを含めて一応この場で議論をして、この場でそれを毒性と見るか見ないかを踏まえて、どちらの判断を採用するかになるのが一般的な道筋かなと思うんですが、ほかに例えばそれ以前に何かの提出を求めるとか、そういうことが毒性の先生方で必要であれば、それをまずしておく必要があるかなと思うんです。どうするのがよろしいでしょうか。

○奥田専門委員 一応レビューされて、それに対応して著者が着色に関しては最近の研究論文を引用して、アドバースなエフェクトではないという結論に達していますので、その点に関しては評価をしてもいいのかなと。私の今の意見でいけば、そういうことになりま

す。レビューされたものを使うという判断でいけば、そういうことになりますし、使わないとなれば、もともとの原著だけで判断する必要があるのかなと。ただ、その原著自体もそこに書かれていることすべてが全く正しいと判断するのも、この委員会の中での議論するマターではあるとは思っています。

○山添座長 今、奥田先生からコメントをいただいたわけですが、廣瀬先生、どうぞ。

○廣瀬委員 腸管の着色は特に毒性ととらなくていいと思います。たしか BUN あるいは γ -GTP が軽度増加していることも書いてありましたけれども、それについてもほかの見がなければ、それも毒性にとる必要はないと思うんですが、やはりその辺は原著を見ないと何とも言えませんので、念のために確認された方がいいのかなという気はします。

○山添座長 奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 その点に関しては原著を読みまして、私は強いアドバイスではないですが、エフェクトがあるということで考えれば、原著自体の内容で出された NOAEL というのは割といい値というか、適正な値だとは原著を読んだ限りでは思っています。

○山添座長 黄色化のところで骨の黄色化が出ています。先生方に質問なんですけれども、1 つにはカルシウムに対して親和性が高いと判断すればいいんでしょうか。メカニズムとしてはどう考えればいいんですか。

○奥田専門委員 すみません、そのところはよく判りません。私はほかの BUN とか廣瀬先生が言われた γ -GTP であるとか、この辺の出方の方が毒性としてはとらえていいような判断をしていますので、着色に関しては、私は判りません。

○小堀専門委員 こちらの体内動態で書いていなかったんですけれども、ごく微量なんですけど、動物実験で各組織に蓄積するという結果があって、骨にも蓄積するという結果がありましたので、これだけ高濃度だと骨にいつているのかなと。この被験物質そのものの色かと思います。

○石見専門委員 ケルセチンに関しましては、骨吸収抑制ということでもたくさんの論文が出ていて、骨代謝に関しては影響することは広く知られています。ですから、ケルセチンが何らかの影響を骨に及ぼしている可能性はあると思います。

例えばヒト試験はあまりやられていないと思うんですけれども、卵巣摘出の骨粗鬆症モデル動物等に投与すると骨吸収が抑えられるということで、破骨細胞の活性化を抑えるというメカニズム的なところまで出ています。ですから、骨代謝が特に異常でない健常人に対して、あるいはノーマルな動物に対してケルセチンがどのような影響を及ぼすかということを、おさえておく必要はあると思います。着色は恐らくそれ自体の色かもしれないで

すけれども、骨に移行していることはたしかであると思います。

○山添座長 石見先生がおっしゃられたことに関係して質問したんですが、結局骨吸収の低下で代謝のターンオーバー、カルシウムのターンオーバーが遅れることで入れ変わらないので、ケルセチンがカルシウムの部分で、キレートでくっ付いてしまう。ちょうどテトラサイクリンの抗生物質で骨が黄色くなるのとありますね。それと同じような現象を、代謝の回転が遅くなっているために起きている現象と関連するのかが知りたかったものですから、そういう可能性があるのでしょうか。

○石見専門委員 恐らくその可能性は否定できないと思います。骨吸収を抑えて、その結果代謝回転が落ちて骨形成も落ちるということで、このような結果になっている可能性はあると思います。

○廣瀬委員 ケルセチンですけれども、色は真っ黄色です。ですから、それが骨に蓄積してもおかしくはないと思います。もし骨に対して毒性があるんでしたら病理で例えば破骨細胞が増えているとか、骨芽細胞がどうかとか、それもチェックしていますので、そういう異常所見がないことを考えると、恐らく毒性はないのではないかと。勿論動物に対してですけれども、そういうことは言えると思うんです。

○石見専門委員 骨切片まで切っていますか。

○廣瀬委員 切っています。大腿骨だとか胸骨は見ています。

○山添座長 質問をしたもう一つの理由は、テトラサイクリンを子どもさんに投与しないんです。成長期に歯牙の着色で黄色くなる。そういう問題があつたしか抗生物質のときにテトラサイクリンを子どもに使わなくなったということがあります。ですから食品として扱っている量で着色などを及ぼさなければいいと思うんです。そここのところの判断が1つは要るのかなと思うんです。

○松井専門委員 お聞きしますけれども、大人ダカラということですが、対象は大人しか飲まないということですか。子どもの場合、特に女性の中学生、小学生で全然太ってもいないのに、もっと痩せたいという方がいらっしゃいますね。その方たちにどういうふうに注意喚起するのかとか、どうなのでしょう。

○新谷評価専門官 現状においては特に年齢制限とか、そういうものはされていないようなので、もし製品の安全性で懸念が残る部分があるのであれば最終的な評価書に追記するとか、事前に指摘事項で向こうにこのことについて申請者の考えを聞くとか、そういうことはできると思います。

○山添座長 先生がおっしゃったのは、どちらかと言うとダイエットで痩せる目的外の使

用に考えられるようなことで使う可能性が1つはあるということ、それから、歯牙の着色等に対してどう考えるかということですね。その辺について一応質問を出すことを考えましょうか。

○山崎専門委員 ケルセチン配糖体はいろんな種類のケルセチン配糖体がありますが、生薬で言ったらエンジュが有名ですが、それ以外でも食品の中に物凄くたくさん入っています。ケルセチン配糖体の食経験は十分にあるのですが、このように食品主成分として大量に摂取したときに、どこまで多かったらヒトで有害事象が出るかというのは、多分判っていないと思うんです。それを確認する手段があるのかというと、多分非常に難しいのではないかなと思うんですが、そこを確認する必要があるかないかというのを、現在提出されているデータを見ながらこの委員会として考える必要があると思います。

量を気にしなければ、イソクエルシトリンの原料になっているルチンも、酵素処理イソクエルシトリンも食品添加物なので、一応厚労省としては大きな健康影響はないという判断をしているんです。ですから、量が少なければ問題はないだろうと思いますが、量が多いときにどうかというのは話が別なので、その部分がこの委員会での審議のポイントになるのかなと思います。

○山添座長 日本人の摂取量が地方別にちょこっと出ていました。その量を通常の商品としてとっている。それに対して今回の食品がどのぐらいの割合を占めるかということが1つの判断基準かなと思います。一応その辺を含めて判断をしていくことになるかなと思います。

多分ケルセチン配糖体の場合は配糖体のままではほとんど吸収されませんので、腸管での糖の加水分解が律速段階になって、フリーになった段階で吸収をされることになっているというのが一般的で、これはこれまでほかにもいろんなものが出てきたので、同じような行動をするだろうと思います。入った中ではほとんどの形がフリーではなくて、すぐにグルクロン酸抱合体ないし硫酸抱合体の形に変換をされて、2つ可能性があって、そのままずっと速やかに排泄されるという考え方と、例えばサルフェートのように中間の極性を持っているものについては、リザーバーみたいな概念がありまして、それが体内での貯蔵のプールになっていて、それで作用するサイトに効いていくという考え方があります。

ただ、この資料提出者についてはほとんど吸収されない。作用点は腸管であるという議論になっていますので、吸収はほとんどないという前提に立って議論をしています。ですから今回の抱合体の形式にしたことが実際には腸管だけに効いて、ほとんど体内に移行しにくい形になっているのかどうかということもあります。そのところが1つ判断しなけ

ればいけない、体内に入る量という問題ではあるかと思います。多分グルコースを付加しているというところで、腸管で作用するということの意味しているのかも判らないので、それだと血中に入らなければいいわけです。

○石見専門委員 血中濃度を調べることを要求はできないんですか。

○山添座長 それは2-7にあるんだそうです。引用文献解説表でラットのデータが資料2-8の文献であると思うんですが、6%が放射能として吸収されているという報告があります。

今、提示された資料について、ほかの点について先生方から何か質問事項等はございますか。

○新谷評価専門官 資料2で遺伝毒性の件なんですが、本日欠席の本間専門委員からコメントをいただいております、読ませていただきますと、本剤 Ames 陽性、染色体異常擬陽性、小核試験陰性である。これらの結果からケルセチン配糖体に生体内において問題はないとしておるが、食品安全委員会、食品添加物専門調査会の基本指針では、微生物を用いる復帰突然変異試験で陽性である場合においては、遺伝子突然変異または DNA 損傷を指標とする *in vivo* 試験（コメット試験、*in vivo* トランスジェニック動物突然変異試験等）の結果を十分考慮し、総合的に判断を行うとされており、この結果から遺伝毒性に問題ないと結論づけることはできない。また、ケルセチンが *in vivo* でわずかであるが、遺伝毒性を誘発することを示唆する 2002 年の論文もあり、ケルセチン配糖体の *in vivo* での遺伝毒性ははっきりしていない。ケルセチンが *in vivo* で遺伝毒性が減弱される理由としてメチル化による解毒が考えられている。

しかしながら、本剤は 1 日 110mg を摂取し、86～96%が吸収されず、胃、小腸、大腸にしばらく存在することから、*in vitro* の条件に匹敵する濃度で、それら粘膜細胞が暴露されることが推測される。この場合、先の解毒が働くかどうかは不明である。したがって、生体での遺伝毒性の可能性を否定することは、それらの組織におけるコメット試験陰性をもって証明することが重要であると考ええる。

一方、ケルセチンは発がん性試験において陰性の報告が複数あること、十分に食経験があり 110 mg の摂取量は、これまでの摂取量はこれまでの食経験を考慮しても特段行摂取量ではない（欧米では 200～300 mg）ことを考えると、本剤は遺伝毒性の陰性、陽性の結果に関わらず、発がん性には関与していないと言える。

したがって、評価書には「以上の結果、復帰突然変異試験は陽性、染色体異常試験は擬陽性、小核試験は陰性と判定された。従って、ケルセチン配糖体の生体内での遺伝毒性の

有無は以上の結果からだけでは判定できない」とすべきである。

もしくは、さきに示したコメット試験を追加試験して遺伝毒性を否定するというコメントをいただいております。

○山添座長 本間先生のコメントを説明いただきましたが、本間先生は遺伝毒性については結論ができない。コメット試験をやった方がいいのではないかというコメントなんですが、どういたしましょうか。多分コメット試験をやって高濃度にすると出る可能性はあるかと思います。

というのは、遺伝子の障害を見る試験ですので、修復が終わった後の変化を見ているわけではないと思うので、コメット試験が好ましいかどうかということにもなるんですが、そのところはコメット試験がいつもつきまとう問題で、ジェノトキシックな物質であるということを知るためにはいいんですけれども、その投与量で本当に問題を起こすかどうかということについては、いつも議論をされる試験ではあるということを念頭に置いて判断する必要があるかなと思います。

問題は本間先生もおっしゃったように、量が通常我々が日常摂取する量よりもかなり多いのではないかということから、どういうことが起きるのか。それが問題となるのであれば考えなくてはいけないし、それは日常我々が食品からなりいろんなもので摂っている量と同じもので処理できるとすれば、それはあまりそのことのみを大きく取り上げる必要はないのかなとは思うんです。

○小堀専門委員 量なんですけれども、日常摂取している量に比べてかなり多いと思います。配糖体ですが、恐らく吸収性は悪くなくて吸収されて速やかに排出される。それで問題がないとか言っていると思うんです。継続して摂取していると血中濃度は徐々に上昇していくので、その辺の血中濃度の上昇とか蓄積性について何か考察していただいた方がよろしいかと思います。

○山添座長 記述の場所を具体的に言っていただけると。

○小堀専門委員 まず体内動態のところ。

○山添座長 資料で言いますと。

○小堀専門委員 9 ページのまとめの部分は、吸収されて 24 時間以内に大部分が排泄されると。

○山添座長 評価書の方ですか。

○小堀専門委員 そうではなくて先ほどの 4 の 9 ページです。評価書の 27 ページも同じなんですけれども、24 時間以内に速やかに腎臓から尿中に排泄されるという記述がありま

して、吸収されるが早く排泄されるというところで終わっているんですが、実際には継続して摂取していると血中濃度は上がっていくと思われるので、動物ではそういう記述もありますし、ケルセチンのサプリメントで 2 週間ぐらい摂取していて、血中のケルセチン代謝産物の濃度が摂取前の 3 倍、4 倍になったという記述もありますので、その辺の血中濃度の上昇とか蓄積性についても考察していただいた方がよいかと思います。

○山添座長 今、先生がおっしゃったのは点々で囲まれたところですね。そこで小腸でケルセチンへと加水分解され吸収される。吸収されたケルセチンは小腸上皮でメチル化等の抱合体化を受けということだと思うんですが、上のところのデータはラットでヒトではないんですけれども、実際には吸収される量的には全部吸収されるわけではないんですね。

○小堀専門委員 はい。吸収される割合は少ないです。

○山添座長 非常に少ないということが 1 つありますね。

○小堀専門委員 短時間 24 時間までの資料しかありませんが、ヒトでは例えばタマネギを 1 日 1 個調理して食べて 1 週間後の血中濃度とか、ケルセチンのサプリメントを 2 週間摂取した後の血中濃度とか、継続的に摂取した後の血中濃度も測定している結果があるので。

○山添座長 それはどこにありますか。

○小堀専門委員 それはここにはないです。そういう論文があります。

○山添座長 多分私の記憶ではフリーのケルセチンとしてではなくて、残っている率はサルフェートの方が若干多くなるんですが、グルクロン酸はすぐ尿中に出ていってしまうので、それで先ほどちょっとリザーバーの話をしたんですけれども、それがほとんどで、実際にはケルセチンとして存在しているのではなかったと思うんです。なのでそれをどう見るかということだと思います。

この点について、先生としてはどういうことを更に明らかにしたらいいとお考えでしょうか。

○小堀専門委員 具体的には、例えば動物では組織への蓄積というのも微量ですがありますし、その辺も加えて考察をしていただければ、その量で問題ないことが後の結果から言えるのかもしれないんですけれども、これは短時間 24 時間以内の話しかしていないので、継続摂取の影響について考察が必要ではないか。

○山添座長 ヒトでこの飲料を長期間摂取した場合に、組織移行がどのようになるかについて一応考察をしてもらうということですね。ヒトにおいてどう考えているかということ考察してもらうということですね。

○梅垣専門委員 このメカニズムが書いてあるのは、結局脂肪を分解するということなので、血液中に入らなければいけないということです。

○山添座長 そこが微妙ですね。腸管の細胞は入るみたいです。

○梅垣専門委員 それを考えると、摂取量と血液中濃度がどういう関係があるかというのを、もう少し整理してもらわないと、いろんなデータが入って収集がつかないので、その部分をきっちり整理してもらった方が私はいいと思います。

動物でもいいですけども、要は1回摂取ではなくて連続摂取したときの血液中濃度がどれくらい上がって、そのときの摂取量はどの程度かというのが判れば全体像が判るんですけども、今の断片的なもので消化管からあまり吸収されないと言っておきながら、脂肪分解するんだというのは何となく理解しづらいところがあるんです。

○山添座長 そのところは確かに先生のおっしゃるとおり、1つのポイントは一方で吸収は最大5%で、腸管内の細胞の濃度でちゃんと効いているのかどうかということですね。それと長期に服用していった場合に効果が上がるように、結局脂肪細胞というと標的がどこにあるかということですね。

○梅垣専門委員 そうですね。その部分もよく判らない部分です。

○山添座長 実際の *in vivo* での標的臓器とその細胞を、どう考えているのかということも聞いた方がいいということですね。多分リパーゼとかその辺のところで効いてくるので、取込みに関して言えば消化管で一番効くんだと思うんです。そこでの阻害が腸から出てくるリパーゼなので、腸管の中で効いてしまえば吸収されなくてもいいわけです。多分吸収されないで効くと言っている以上は、そこで多分効いていると言っているんだと思いますけれども、その段階ではまず糖は切れなければいけないですね。そうすると何が切ってフリーのケルセチンをつくっているのか。つまり腸内細菌なのか、あるいは一旦吸収されたものが一度出て、リパーゼにくっ付き直すのか、いろんなことを確かに梅垣先生がおっしゃるように機序についてはあまり詳しく書いていないんです。

だから実際の作用をしている標的臓器部位、それから、どういう機序でケルセチンが実際にリパーゼと反応しているのかという、そういう点についてもう少し考察をしてほしいということによろしいですか。

○梅垣専門委員 表示も結局脂肪を分解すると書いてあるんです。評価書 27 ページの 77 ~ 79 行目を見ると、脂肪分解酵素であるホルモン感受性リパーゼを活性化し、脂肪細胞からのグリセロール及び遊離脂肪酸の放出を促進すると書いてあるので、どこで作用しているかこんがらがってくるんです。もし体の中に吸収されているんだったら、やはりある程

度の濃度が必要ですし、そのときに飽和するのか、それともかなり蓄積していくのかというのは明確にしていけないと、安全かどうかという判断はできないと思います。

○山添座長 私がちょっと取り違えていたかもしれません。確かにここに脂肪細胞と書いてあるから、一旦吸収されたものの可能性の方が大きいですね。そうすると、吸収されたものだけで効くと考えないと説明がつかないです。

○山崎専門委員 申請書の中の資料を見てみると、 α -アミラーゼで酵素処理イソクエルシトリンが分解されます。要するに、イソクエルシトリンに余分に付けたグルコースの部分は α 結合なので、 α -アミラーゼ処理でほとんど外れるんだけど、最後の糖の1個、2個は残ります。あるいはイソクエルシトリンは残りますと書かれているんですが、その後どれだけ消化管から生体の中に吸収したかという定量的な評価が、きちんとされていないように思えるんです。

この商品ではそこが判らないのですが、先ほど紹介してくださった●●の場合はイソクエルシトリンの吸収と、ハイペロサイドの吸収に関してかなり細かく検討しておりまして、吸収のスピードが2つの化合物によって違う。つまりクエルセチンに付いている糖の種類によって吸収スピードは違うんだけど、最後はかなり吸収される。急速に吸収されるのがイソクエルシトリンで、ゆっくり吸収されるのがガラクトースの付いているハイペロサイドだという実験結果であったと思うんです。

ですから、今回の場合でも吸収効率は正確には判りませんが、とにかく吸収されたものが効果を発揮していると考えざるを得ないと思うんです。そのパーセントがどれくらいかというのは、ヒトでは実験できないのでラットの実験できちんと出す必要があるのでしたらば、指摘事項として出した方がいいとは思いますが。

○山添座長 そうですね。文章から見れば確かに一旦吸収されたものが効くと申請者たちは考えている。そうすると、110 mg を投与しても大半のものは吸収されない。そこが判らないというのがポイントですね。ですから、どの程度実際に体内に入るのか。要は食事で摂取しているような状況と同じように吸収されるのか、それとも濃度を上げると別の飽和が起きるかもしれないし、更に吸収が上がる可能性もあるし、それらについての情報が何らかあるのかどうかということです。そのことで例えば服用したヒトについて実際に測ってみたときに、どの程度のクエルセチンが実際に血中に出ていたのか、データがあればその辺のデータについても見せてほしいということですかね。それで110 mg 服用したときの実際の濃度がどの程度であるからというのと、それで動物実験等の血中濃度とかの対比から判断するという方向にしましょうか。

ではヒトでの服用したときの血中濃度のデータがあれば、そのデータを提出してほしいということ。もしなければ実際にヒトで服用した際の血中濃度についてはどう考えているかということ进行考察して、それを出してほしいということにしましょうか。石見先生もそれでいいですか。

○石見専門委員 最初に申し上げたとおり、やはり血中濃度をチェックした方がいいかと思ひます。

○山崎専門委員 もう一ついいですか。食経験の問題なんですけが、通常の食品の中でケルセチンがたぐさん入っているものとしてタマネギの例を挙げているんですけども、それよりもおそばの方がかなり多いんです。ただ、そばは茹でしまうとケルセチンがそば湯のほうにかなり溶け出してしまうんですが。そばの中でも韃靼そばは苦いんですけども、ケルセチン含有量が高いことが判っています。あれはかなり食経験があります。そばの葉っぱにもケルセチンはかなりあるので、そばの葉を粉にして、それをそばに混ぜるというような食品も実はあるんです。ヒトによってはケルセチンを割と多く摂っている可能性はあると思ひます。

そういうことも含めてそばの研究データを探せば、ルチンを摂取した場合のヒトの血中濃度が判るかもしれません。あるいは今回食経験に関してある程度データが出されていますが、ケルセチンが多い食品はここに出されているもの以外にもまだありますので、それらの食経験に関する資料をもう少し補足していただくと参考になると思ひます。

○石見専門委員 それから判断しますと、私は詳しく食事調査をしてあるか読んでいないんですけども、食事でケルセチンが入っているものを制限して試験をしているとか、その辺りもチェックしていただいた方が、たぐさん食べている人はかなり血中に出る可能性もあるので、押さえておいた方がいいと思ひます。

○山添座長 ヒト試験の際のコントロールの状態ですね。食事の影響分をどのようにコントロールしているかも含めて記述してくださいということです。

○奥田専門委員 ちょっと違う話なんですけれども、オレンジ色の資料7で関与成分の定性定量法がありまして、7ページに3ロットはかったところ、規格は110 mgなんですけれども、3本とも全部●●幾つで、一番下に結論が書いてあって、突出して増減があるものは認められず、ケルセチン配糖体は一定量含まれているということは、●●が常に含まれているものという結論をここにつけていると考えていいのかなと。そうすると110と今まで議論している数値はずれるのかなと考えます。

○山添座長 梅垣先生、それについてどうぞ。

○梅垣専門委員 私の記憶では特保は下限保証なんです。これを下回ってはいけないというので、110 以上入れるというので多分設計されているんだと思います。

○石見専門委員 分析を担当しているんですけれども、今までの経験で大体プラス 20%以内に入っているものがほとんどです。

○山添座長 奥田先生、そういうことだそうです。

○奥田専門委員 動物実験で発がん性試験をするときには 90%の振れで動いているので、ちょっと高いかなと思ったんです。判りました。

○山添座長 そういうことがあるということを踏まえて判断をしましょうということですね。そうしますと一応御意見をいただいたかなと思うんですが、奥田先生、追加でどうぞ。

○奥田専門委員 ラベルにケルセチン配糖体 110 mg と大きく書いてありますけれども、実際ケルセチン配糖体自体は●●g で、換算したものが 110 ということで、裏の細かいラベルはそう書いてありますが、表に出るところは 110 では変です。

○山添座長 最初に質問したことに関係してくるんですけれども、イソクエルシトリンはケルセチン配糖体にあることは間違いないですね。だからそれを意味していると思うんです。そのところはすごくあいまいなんです。

○奥田専門委員 添加物として認められているかどうか。名前としてはこれではないですね。だから関与成分という言い方をする限りは、本当は添加物の呼称をつけておくべきかなという気はするんです。

○山添座長 どうしたらいいかというのは私もすぐに。これは基本的には消費者庁の関与することですね。ですから我々としてこういうことが望ましいとかという意見を付帯して言うことは可能かもしれませんが、最終的な判断は消費者庁でされるのではないかなと思うんです。もし必要があれば、こういうことについてあいまいさがあることを 1 行でも記述して、こちらの意見として出すことは可能かもしれないです。

○石見専門委員 これも安全性の評価ではないんですけれども、ボトルを見させていただいて、摂取目安量は 1 日 350 ml なんです。通常こういうペットボトルにするときは、その倍数になっているんです。これは 350、700 と書いてあるんですが、トータル 1 L なので、残りの 300 でどうするのかという問題があるんです。以前もこういう特保で 1 本で販売するときは 200 ml 以下だったんですけれども、ペットボトルにするときは 250 ml として新たに試験をして 500 ml とわざわざやり直したような例もあるんです。ですから、これは残った 300 はどうなるんだろうというところで、350 ないと結果が保障できないわけですから、その部分はどうするのかというところをサジェスションですけれども、コ

メントをお願いします。

○山添座長 容器の設定の問題ですね。そういうことで薦めている飲む量と必ずしも倍数にきちんとなっていないけれども、それをどう考えているのかという質問ですね。それも本来は基本的に消費者庁が判断することです。だから2本買うか、何本か買ってつじつまを合わせるのか判らないですが、一応我々は推奨された量を判断して、それでの安全性ということで進める方向でいきませんか。最後のときのその点については、こういうこともあるということを消費者庁に伝えるという形で済ませればと思うんです。

そうしましたら、今日ありましたところの意見を提出者の方に投げかけて、回答をもらうことで今後回答が来れば、進めるということにさせていただこうかと思います。新谷さん、先ほどのことで質問の項目は書けそうですか。

○新谷評価専門官 こちらで本日の先生方の御意見をまとめさせていただきまして、先生方にメールで御確認をいただいた後に、消費者庁を通して申請者に指摘事項として送付したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○山添座長 実はもう一件あるんですね。資料3「食品安全委員会が自ら食品健康影響評価を行う案件候補を選定するための案件一覧」を御覧いただきたいと思います。

○坂本評価課長 事務局から資料の説明をさせていただければと思います。資料3と資料4でございますが、今、座長から御説明いただきましたように、食品安全委員会は、リスク管理機関から評価要請を受けて食品健康影響評価を行うほか、ここにありますように自ら評価と呼ばれておりますが、自ら評価の課題を選定して食品健康影響評価を行ってきているところでございます。現在、企画専門調査会で食品安全委員会が自ら評価を行う案件の候補の選定を行っています。これは毎年度行っているものでございまして、本年度も検討しているということでございまして、資料3は9月末に開催されました企画専門調査会の資料を一部改変したもので、資料4はそのときの資料からの抜粋となります。

自ら評価の案件につきましてはパブリックコメントも実施いたしまして、いろいろな案件が自ら評価の案件候補として示されておりますが、企画専門調査会では、これらは消費者や関係者の関心または懸念について、広範にピックアップされたものとしてきちんと受け止めることとするといった御議論をさせていただいているところであります。

資料3の1ページ目を御覧いただければと思いますが、A、B、C等の記載がございます。これは企画専門調査会におきまして、各案件ごとにまずどのように対応すべきか検討、整理がなされた結果を記載したものでございます。企画専門調査会の後に書いたものでございます。ここでCとなっておりますものが、評価に値する知見やデータの有無について、

担当の専門調査会の意見を聞くべきものでございます。

資料3の11ページを見ていただきたいと思いますけれども、その他2でございます。こちらに上記1～13のほか、食品安全委員会で評価されたものについて再評価が求められているものは以下のとおりということで、こちらの(2)にクローン家畜由来食品については評価済みであるということがございます。提案の理由といたしましては、食品安全委員会の評価における健全性の証明に疑問を抱いているためということになっています。

資料4は先ほど申しましたように、企画専門調査会の資料から抜粋したものでございますが、総論的な内容の下のところにありますように、発ガン性等の重要な毒性知見が新たに得られたものでない限りは新たな評価は必要ないと考えられるといった記載も、この資料の中にあるところでございます。

自ら評価を行うべき案件を検討している過程におきまして、先ほど申し上げたクローン家畜関係の御意見が出てまいりまして、企画専門調査会ではできるだけ丁寧な対応をしようという趣旨でこちらに御相談をということになったものと理解しております。当然このものについては適切な評価を行っていただいていると考えておりますが、企画専門調査会に御返事をする必要もございまして、本日御相談をさせていただく次第でございます。御意見をいただければと思っておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○山添座長 今、坂本課長より説明がありましたように、自ら評価でクローン家畜由来食品について以前に審議をされたわけですが、食品安全委員会の評価における健全性の証明に疑問を抱いているためということがあります。この案件につきまして何か御意見がございましたでしょうか。新たに何らか直ちにしなければいけないということで。

○坂本評価課長 よろしいでしょうか。補足的なことですが、本件については、本専門調査会の下にワーキンググループを設けて議論していただきまして、その際にワーキンググループの座長をお願いしていました早川先生はこちらの専門調査会に属されておられませんので、個別に御意見を確認いたしまして、当時入手できるすべての文献を検討したということと、海外でも特に新しい情報はこれについてはないという御意見をいただいております。

○山添座長 その当時もかなり議論をしていただいたと記憶をしております。それでクローンで生まれてから死亡率などに若干、生まれた直後と成熟過程であるけれども、成熟したものについては、基本的に問題はないのではないかという結論になったと記憶をしております。その結果について更にそのことを新たな知見があつて問題とするようなことがあれば、ここで議論をする必要があるかと思いますが、安全性を懸念するような新たな知見が

現時点では先ほど早川先生もおっしゃるようにはない。現時点では状況は変わっていないのではないかとということです。

そういうことで基本的には今後新たな知見があれば、そのことを必要に応じて再検討することが必要だと思いますけれども、現時点では得られている結論というもので特に問題はないということかなと思うんです。

○山本専門委員 提案理由に健全性の証明に疑問を抱いているためとあるんですけれども、健全性というのは何なんですか。

○山添座長 これは客観性ということですか。どういうふうに判断すればいいのでしょうか。

○坂本評価課長 おそらくは先ほど座長がおっしゃられていたように、一定期間生き延びた家畜は健全性があるとする説明では健全性を証明したことにはならないというコメントが、この御意見のときに寄せられていたということです。そこからそういう表現になっていると思われます。

○山添座長 尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 その点は DNA のメチル化の異常ということで、きっちり証明がなされているとワーキンググループでは理解したと思うのです。その後に何かそれを覆すような研究報告が行われたということも聞いておりませんし、私はその必要はないと思います。

○山添座長 ありがとうございます。山本先生、そういうことのようなんですが、それでよろしいですか。

○山本専門委員 はい。

○山添座長 そういたしますと、現時点で新たな知見が出れば検討する必要性があるという趣旨の回答でよろしゅうございますか。現状では大きく変化をしていない。新たなことが出れば検討する方向でということで回答することよろしいですか。

○坂本評価課長 そういたしましたら、企画専門調査会に回答する文章などにつきまして座長と御相談させていただきまして、御確認いただいてから回答するようにしたいと思います。

○山添座長 よろしゅうございますか。では、そういうことで一任させていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

ほかに議題はございますでしょうか。

○新谷評価専門官 特にございません。

○山添座長 そしたら本日の新開発の専門調査会の議事はこれで終了いたしました。どうもありがとうございます。