

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 78 回会合議事録

1. 日時 平成 23 年 7 月 22 日（金） 14：01～16：57

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

（1）特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・大人ダカラ
- ・サラシア 100

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

山添座長、石見専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、奥田専門委員、
小堀専門委員、清水専門委員、酒々井専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、
脇専門委員

（食品安全委員会）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、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 評価対象食品の概要

6. 議事内容

○山崎座長代理 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 78 回新開発食品専門調査会を開催いたします。

本日は座長の山添先生が少し遅れるということですので、山添先生がいらっしゃるまで、私、山崎が代理で司会をさせていただきます。

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、非公開で行いたいと思います。

本日は、磯専門委員、及川専門委員、尾崎専門委員、松井専門委員、山本専門委員が御都合により御欠席です。また、脇専門委員が都合により少し遅れるとの連絡が入っております。食品安全委員会からは小泉先生を初め、委員の先生方に御出席いただいております。

本日の議題ですが、特定保健用食品としての消費者庁から安全性に関する評価の依頼があったもので、継続審査品目である「大人ダカラ」、新規継続品目の「サラシア 100」に関する審議です。

それでは、事務局から配布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布資料について確認させていただきます。配布しましたのは、議事次第、座席表、本専門調査会の名簿、資料として評価対象品目の概要でございます。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。不足等が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 それでは、議題 1 の審議に入りたいと思います。

まずは「大人ダカラ」です。本食品につきましては、昨年 11 月の調査会において審議を行っており、先生方から出された指摘事項について、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、今般、申請者から回答書の提出がありました。

それでは、事務局から回答書の説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、申請者より提出されております回答書に基づき、御説明させていただきます。こちらのグレーのドッチファイルを御覧ください。大人ダカラ指摘事項回答書となっているものでございます。

1 ページ目をお開きください。まず、指摘事項 1 の（1）として、本食品摂取と有害事象との因果関係について指摘を出しております。ヒト試験における有害事象は、試験担当医の判断により試験食摂取との因果関係が否定されているが、その根拠について詳細に報告すること。また、4 週間連続 3 倍過剰摂取試験においては、因果関係は否定されている

が、試験期間中の有害事象として本食品群に 3 例の頭痛が認められており、対照群では頭痛が認められていないことから、本食品摂取と頭痛との因果関係について考察することという指摘を出しております。

回答といたしまして、前段の部分ですが、それぞれの試験における判断理由を表にして提出されております。その表は 3 ページから 14 ページまで 3 試験分の一覧表が提出されておまして、一番右の欄に判断理由が記載されております。また、後段部分の頭痛についてですが、回答の 2 パラ目になります。過剰摂取試験における頭痛 3 件のうち、●●●が原因と考えられ、●●●ことから、本食品との因果関係はないと判断されています。

続きまして、15 ページをお開きください。指摘 1 の（2）有害事象の有無についてでございます。12 週間連続摂取試験において有害事象の有無を再度確認するとともに、有害事象がない場合には、本試験のみに有害事象が発生しなかった理由を考察することということでございます。この申請に対しましては 4 件のヒト試験がございまして、そのうち 3 件については有害事象が認められたのですが、1 件のみ有害事象が全くないということでしたので、このような指摘を出しております。

回答といたしまして試験終了後、有害事象の有無を試験責任医師に確認したところ、有害事象と認められる事象は発現しなかったことを確認しております。今回、再度試験責任医師に有害事象と認められる事象は発現しなかったことを確認しましたということでございます。また、2 パラ目の 2 行目の後半からになりますが、有害事象の定義は試験食との因果関係の有無にかかわらず、試験食品摂取開始後に被験者に生じたあらゆる好ましくないもの、もしくは意図しない兆候、症状又は病気と統一しておまして、各試験間で試験責任医師の有害事象の判断基準に相違はないということでございます。また、一つの試験のみに有害事象が発現しなかった理由につきましては、このヒト試験はすべて社外の医薬品開発業務受託機関（CRO）に試験を委託し、●●●が要因であったと考察しております。

ほかの試験では、●●●。しかし、この有害事象がなかった試験に関しましては、●●●●ということでございました。したがって参加した被験者は、●●●と推察されますということで、このために一つの試験のみに有害事象の発現を認めなかったと考えているという回答でございます。

続きまして、次のページを御覧ください。指摘事項 2 の（1）作用機序等についてでございます。本食品を摂取した場合の吸収作用機序等について、関与成分の吸収率、吸収速度、脂肪分解への寄与等を明確にすること、その際にはルチン、イソクエルシトリンなど

関与成分以外のケルセチン配糖体の吸収・代謝効率を比較しながら考察することと指摘を出しております。

回答といたしまして、本食品を摂取した場合、関与成分である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、摂取量の約 6%が小腸から吸収されるということでございます。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しているということです。循環血中のケルセチン抱合体が脂肪組織において、脂肪細胞に存在する脂肪分解酵素を活性化することで、脂肪分解を促進するというところでございます。吸収されたケルセチンの大部分が腎臓から尿中に排泄され、一部は胆汁とともに消化管へ排泄されると。ケルセチン配糖体は速やかに吸収されまして、摂取 1 時間以内に血中濃度がピークに達し、その後、速やかに消失し、摂取 24 時間以内に摂取量の 5.8%が尿中に排泄されるということでございます。吸収されなかったケルセチン配糖体も便として排泄されるか、大腸において腸内細菌によりフェノール酸と二酸化炭素に分解されるということでございます。

この動きを見るために次のページを御覧いただければと思うのですが、単回摂取体内動態試験を実施しております。この中で血中の総ケルセチン濃度等を測っておりまして、次のページの一番上の表 4 でパラメータ等があるのですが、●●●ということでございます。また、表 5 に排泄率がございますが、その●●●を見ていただければと思うのですが、●●●ということでございます。

さらに、詳細に回答しているのが 19 ページ以降でございます。吸収といたしまして、まず、①の吸収機構ですが、ケルセチン配糖体やイソクエルシトリンのほとんどが小腸で吸収されると、ルチノール配糖体であるルチンは、ほとんどが大腸で吸収されるということでございます。②の吸収速度につきましては、本食品につきましては約 0.5 時間であると。イソクエルシトリンは論文を見ますと 37 分であったと、ルチンについては 6 時間であったと報告があるということでございます。吸収率につきましては、本食品につきましては約 6%が吸収されると考えられるということでございまして、イソクエルシトリンにつきましては約 4%、ルチンにつきましては、これらケルセチン配糖体やイソクエルシトリンの 5 分の 1 程度の吸収率と考えられるということでございます。

次のページに移っていただきまして代謝でございますが、ケルセチン配糖体やイソクエルシトリンを摂取した場合には、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抱合体として存在すると、一方、ルチンにつきましては大腸において吸収された後、肝臓で同じように抱合体化を受け、抱合体として存

在するということでございます。排泄につきましては、本食品については試験によりまして 24 時間以内に 5.8%が尿中に排泄され、その 80%以上が 8 時間以内に排泄されるということであったということでありまして、小腸で吸収されなかったものは便として排泄されるか、大腸においてフェノールと二酸化炭素に分解されるということでございます。

脂肪分解への寄与でございますが、2 パラ目になります。本食品を摂取した際の血中総ケルセチン濃度の最高血中濃度が 997 ng/mL、約 3.3 μmol ということでございまして、脂肪分解促進作用を確認したケルセチンの濃度 1 μmol 以上を上回っていることから、本食品を継続的に摂取することで、脂肪組織において脂肪分解が促進されるということでございます。

続きまして、次のページをお願いいたします。指摘事項 2 (2) でございます。生体内への蓄積等についてでございます。こちらにつきまして、摂食量と血中濃度の関係について明確にし、ヒトが本食品を長期摂取した場合の体内への蓄積や血中濃度の上昇について考察することということでございまして、これも申請者のほうで試験を行っておりまして、その結果からまとめが最初にあるのですが、本食品を継続的に摂取した場合、血中総ケルセチン濃度は 3 日で定常状態に達すると予測される。反復摂取しても動態的な性質は変化せず、反復摂取時の血中濃度は、単回摂取の単純な繰り返しで説明できると考えられるということでございます。ケルセチン配糖体に蓄積性はなく、本食品を継続的に摂取しても血中濃度が上昇し続けることはないと考えているということでございます。

次のページから、反復摂取体内動態試験の概要等がございまして、4 週間、本食品を摂取させて試験を行っております。次の 23 ページにこれらの結果からの詳細な回答がございます。本食品を継続的に摂取したときの体内への蓄積についてということで、本食品の単回摂取体内動態試験及び反復摂取体内動態試験を実施して、その結果、定常状態到達時間及び薬物動態パラメータから反復摂取時の血中濃度は、単回摂取の単純な繰り返しで説明できる。ケルセチン配糖体に蓄積性はないと考えているということでございまして、まず、定常状態到達時間についてですが、まず、単回で先ほども申したとおり、ケルセチン濃度の最高血中濃度到達時間が 0.5 時間であったと。その後、血中から漸減して 24 時間以降は血中濃度の吸収の影響を受けず、消失のみと考えられていると。この場合、●●● ということでございます。●●●摂取 3 日目で定常に達するのではないかとということでございまして、実際に反復摂取をやったところ、摂取 1 週間後、2 週間後、3 週間後、4 週間後はいずれの時点でも同程度であったということでございます。次のページにその図がありまして、まず、予測値と実測値ですが、血中最高濃度が●●●3 日目から定常状態に達

するという申請者の予測でございます。●●●ということでございます。

25 ページに移っていただきたいのですが、●●●ということでございます。こういったことから、単回摂取の単純な繰り返しで説明できると考えられるということでございます。

次のページをお願いいたします。指摘事項 2 の（3）骨等への影響についてでございます。健常者がケルセチンを摂取した場合の骨代謝への影響及び骨への色素沈着との関係について考察することと。また、歯牙への色素沈着の可能性について考察することという指摘を出しております。

回答といたしまして、ケルセチンが卵巣摘出骨粗鬆症モデル動物において、骨密度低下を抑制することが報告されている。しかしながら、ラットを用いたケルセチンの発生毒性試験、また、90 日反復投与毒性試験及び 2 年間反復投与毒性試験では、骨格形成や骨代謝に影響を及ぼさないと報告されていると。実際にヒトに本食品を 4 週間摂取させた反復体内動態試験においても、骨代謝に影響は及ぼさないことを確認している。健常者が本食品を摂取しても、骨代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考えているということでございます。

また、ラットを用いた 90 日反復投与毒性試験で、雄の 0.625%以上及び雌の 1.25%以上の投与群に、頭蓋骨及び大腿骨の黄色化が認められていますが、骨及び歯の組織標本には代謝変動を示すような形態学的変化は認められず、骨代謝と骨の着色との関連はないと考えている。さらにラットで骨の黄色化が認められていない最高摂取量と本食品のケルセチン配糖体量は大きな開きがありまして、本食品摂取による骨及び歯牙への着色の可能性は低いと考えているということでございます。

ちなみに次のページ、27 ページの下の段を見ていただきたいのですが、●●●用量には大きな開きがあるということでございます。

続きまして、指摘事項 3 の（1）でございます。本食品の特定保健の目的以外のヒト、特に未成年者が摂取した際の安全性について考察することということで、回答といたしましてケルセチン配糖体は野菜や果物、飲料などに含まれており、性別や年齢を問わず、幅広い人々に日常的に摂取されている成分であるということでございます。本食品の 24 週間継続摂取試験、こちらは BMI が高めの人ですが、そういった人が摂取した場合、脂肪が過度に減少することなく、本食品に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。また、過剰摂取試験、こちらは BMI が高い人、BMI が通常の人で非肥満者も被験者に加えておりますが、本食品に起因すると考えられる有害事象は認めておらず、本食品を過剰

に摂取した場合も、安全性には問題ないと確認しているということでございます。

申請者といたしましては、2 段落目の最初のパラですが、あくまでも本食品は●●●と考えているということでございます。

最後の指摘事項になりますが、指摘事項3の(2) ケルセチンを多く含む食品に関する資料及び食事由来のケルセチン摂取量に関する資料を追加することということでございまして、申請者のほうで知見をさらに調べまして、まず、含有量につきましては下の表の右側3つが新たに追加して出てきたものでございます。また、●●●でございます。合計として幅はありますが、●●●ということでございます。さらに日本人におけるケルセチンの摂取量ということで、以前、提出されたもの以外にも表9の右側二つ、関西での女性、岩手での男女ということで、新たに知見を出してきておりまして、いずれの摂取量も今まで提出されてきた下が9.3、上が34.6の間でございました。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○山添座長 すみません、遅れてきまして。

今、質問事項に対しての回答説明をいただきました。これにつきまして先生方のほうから御質問、御意見をいただきたいと思いますのですが、最初に1の(1) 本食品摂取と有害事象との関係についてに関しまして、先生方の御意見はございますでしょうか。

山崎先生。

○山崎専門委員 指摘をされた先生が、今日、御欠席なのでかわりに申し上げるのですが、回答を見る限り、この食品と因果関係が密接だというふうには読めないの、一応、このまま了解ということでいいのかなとは思いますが、ただ、臨床試験をする場合に被験者の質というのがやはり問題であり、その質がややよくないと想像できるので、事業者はもう少し被験者の質の管理を考えていただきたいというのが希望ではあります。

○山添座長 今、山崎先生のほうから直接、因果関係があるとは思えないけれども、治験を行う場合の状況というか、被験者等についてももう少し何らかの配慮が必要なのではないかという御意見だったと思いますが、山本先生のほうからは返事をいただいております、やはり回答を見た後、試験責任医師の判断が正しいかどうか、判別がちょっとできかねるというコメントが一つはございます。このことについては何らか、今回もこれまでもルールづくりをしていまして、出てきたものについてコメントする、再指示をするのはちょっと難しいのかなとは思いますが、治験のときにどういう条件でやるのが好ましい等のことをある種のガイドラインというのですかね、何かそんなものを今後、考える必要があるのかもしれないという気もいたします。そういうのが山本先生の御意見です。

そのほか、先生方のほうで御指摘は特にございますでしょうか。

山本先生のほうからは指摘事項の1の(2)について、もう1件ございまして、臨床試験になれた被験者であるということに関しての記述があります。この点は確かに初めてのひとと、こういう試験をずっとやっている人でなれとか、いろんなところの訴え方とか、そういうものもある可能性は、否定はできないとは思いますが。基本的にはコントロールの集団と両方の間で、きちっとしていればいいということになってしまうのですけれども、これも今回、特に何かといって指摘ができるかなという、ちょっと難しいかなという気もいたします。

もしも特に問題がなければ次の項に移りたいと思いますが、次の項のところで作用機序について、先生方、御意見はございますでしょうか。山崎先生、お願いします。

○山崎専門委員 質問の前に、ちょっと回答でおかしいかなと思うところがあったので指摘させていただきたいのですが、18ページの●●●なのです。これが●●●なのです。この値が異常に大き過ぎると感じます。それに対して、似たような試験が22ページにあって、22ページの●●●ですけれども、これは●●●なのです。こちらのほうはリーズナブルな値です。最初の●●●というのは余りに長いので、タイプミスなのではないかなと思います。委員の先生方はそれを頭に入れながら見ていただくとよろしいかと思います。

○山添座長 山崎先生、どうもありがとうございます。確かに先生の御指摘のように、●●●とはちょっとどうしても思えないですね。●●●前の17ページの●●●としても、そんなに長くはないはずですから、多分、何からの間違いとしかちょっと判断ができない。桁ぐらい違う感じのデータになっています。今、山崎先生のほうから記入上のミスがある可能性があるけれども、そのことを配慮した上で、作用機序についての回答ぶりについて、先生方のほうで御意見はございますでしょうか。

●●●の問題はありますが、動態に関しての記述に関しては、それほど一般のこれまでに知られていることと、かけ離れているところはないので、吸収、それから代謝、排泄に関してはそれほど問題ないかと思います。やはり、ここのところで作用機序と関連した場合には、最後のところの脂肪分解への寄与というところと濃度の関係のところになるかと思いますが、このような回答ぶりでもいいかどうかということをお考えいただきたいと思います。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。山添先生がおっしゃられたように、生体内での動態に関しては、私もこの回答は納得できると思います。最後の脂肪分解への寄与のとこ

ろなのですが、動物実験での血中濃度と、あとは *in vitro* の試験での有効性が認められた濃度と直接比較するという、この論法はちょっと納得できないのですが、それしかデータがないということなのかなと思いますと、少なくとも *in vitro* の試験と生体内での血中濃度のオーダーは極端には違っていません。少なくとも±10 倍の範囲内に入っているのであれば一応の説明にはなるかなと。ちょっと不満ではありますが、説明にはなるかなというのが感想です。

○山添座長 ありがとうございます。山崎先生からはちょっと *in vitro* のデータと *in vivo* のデータ、濃度だけで説明するのがいいのかなということですが、確かに濃度的には血中濃度は上回っているのですが、実際に組織の中にこれだけの濃度が本当にいつているかどうかということになると、多少、疑問点もないではないとは思いますが、それに正面切って反するようなデータは、なかなか我々もないというところかなと思いますが、漆谷先生、薬理的に見て、こういうのはどうですか。

○漆谷専門委員 血中濃度と、作用点での濃度を関係させて、あと、持続時間の要素、この例だと一瞬、有効濃度に到達している感じなのですが、それで生理作用が出るのかという話は、一般にきれいに説明されたデータのほうが少ないのではないかなと思っています。オーダーが合っていればいいのではないかなというイメージなのですが。

○山添座長 データの限界というところで作用機序としては一応、説明は成り立つということですかね。先生方のほうで特に問題がなければ、一応、これで了承するというようにしてよろしいでしょうか。

それでは、次の事項は生体内への蓄積と安全性にかかわるところの質問に関して、指摘事項に対する回答ぶりについてはいかがでしょうか。回答書は一応、蓄積性はないということで、また、濃度も定常状態になって、それ以上の濃度に上がるという状況にはないというふうな判断をしています。物質の性質から考えて、それほど確かに類縁物質から見て蓄積性はないというのは、ある程度、納得できるかなと思います。むしろ、この蓄積性に関しては、次の項目の骨等への影響との関連があるかと思っています。

この両方をあわせて、先生方のほうで御意見をいただければと思いますが、骨等への蓄積への影響についてというところでは、歯牙への着色の可能性について考察することという質問事項の記述がありました。それについての回答を含めて、黄色の色が高い動物で若干認められているということについて、その質問に対しての回答ぶり、あるいはそのものに対してどの程度、配慮する必要があるのかということになるかと思いますが、石見先生、お願いします。

○石見専門委員 この質問は私がさせていただいたのですけれども、回答としてはナンバー14の添付資料と8の添付資料になると思います。14につきましては、もう一回、●●●●したということで、14番を見ていただきますと、APPENDIXのところではテーブルが出ています。A-1からA-4まであるのですけれども、例えばA-1を見てみますと、●●●●のところを見ていただきますと、調べているのが●●●●ですとか、次の●●●●のところ、●●●●を見ていただきますと、●●●●ですとか、骨密度や代謝回転等に余り関係のないようなところを見ているのではないかと思います。特に骨の皮質骨ですとか、海綿骨の状態がわかるようなデータはこの中にはないですね。

それから、次のA-2を見ていただきますと、●●●●ですか、若干、●●●●に変化があるというのが少し見えているところです。それからA-3についても特に骨密度等に関するデータはないですね。それからA-4につきましては、●●●●のところでは●●●●ということで、●●●●みたいなことですが、それが少し見られているというところはお出しております。このデータでは色との関係もわかりませんし、骨の代謝にこのデータがどれくらい影響しているのかというのもちょっと判断できない状態です。

それから、ヒト試験のほうはナンバー8ですね。8の資料なのですけれども、代謝マーカーとして8の資料の●●●●を見ています。回答としては●●●●影響はなかったということで、ヒトにおいても4週間の摂取で影響ないという結論です。

見ていただくと、もちろん、●●●●有意差がないので、有意差がないと言われてしまえばそれまでなのですけれども、傾向としては●●●●なのですけれども、●●●●ということで、●●●●という印象を受けるのです。ただ、プラセボ群がないのでプラセボ群があれば、もう少し比較ができたと思うのですけれども、私としてはこれだけでよいと言っていいのかどうか、納得できないところです。ほかの先生の御意見を伺いたいです。

○山添座長 石見先生のほうからは、動物の資料については余り着色に関する骨の関するところで、余り参考になる標本の病理のデータではないということ、それからヒトの場合には若干、●●●●というのですかね、そういう側のほうにいく傾向が若干見えるということをおっしゃっておられますが、ほかの先生方でこれについていかがでしょうか。

歯牙の着色については、化学療法剤のテトラサイクリンなどではよく知られていることで、若年というか、子どもさんの場合にテトラサイクリンを使った場合は、歯牙に着色があって黄色くなるということはよく知られていることです。そのためにテトラサイクリンは子どもに使わないというふうに、今、小児科ではなっていると思いますが、それほどではなくても、このフラボノイドもやはりフェノールキノイドの構造を持っているので、カ

ころに、骨形成や骨代謝に影響を及ぼさないと報告されていますという、これですね。このところでもし具体的なそういう報告があれば、それについて示してほしいということですかね。

○石見専門委員 ただ、その前に 90 日の反復投与毒性試験及び 2 年間反復投与試験ではと書いてあるので、これは、今、示された報告を指しているのかもしれませんが。

○山添座長 しれないですね。

○新谷評価専門官 よろしいでしょうか。90 日の反復投与ですとか、2 年間の投与の毒性というのは、下に記載してあるのですが、こちらは申請書の 2-15 ですとか、2-18 のことを指しております。

○石見専門委員 私の記憶では恐らく形態計測の結果だけで、特に骨代謝マーカーとか、骨密度については記載がなかったように記憶しているのですけれども。

○山添座長 申請者のほうにもしそういうデータを計測しているかどうか、それについて一応聞いてみるということにしましょうか。もしデータがあれば、そういうのを出してほしいということですね。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。石見先生の御指摘でデータを出してもらったときにどう扱うかなのですが、山添先生がおっしゃったように高濃度だと骨に対する影響は多分、出てくるだろうと。だから、リスクはありそうなので、いわば NOAEL に相当するような数字が出せるかどうかという観点で考察なり、データを出してほしいということが必要なのでしょうか。

○石見専門委員 そのとおりだと思います。

○山添座長 基本的には骨の重量とか、そういうものの成績で大きな変化は出ていないわけですよ。ただ、移動といいますか、動き、カルシウムの移動に対しての影響がどの程度あるか、極端になれば多分、骨密度とか、そういうものに影響が出てきて、パラメータに出てきていいわけですよ。だから、一応聞いてみて、その回答ぶりを見て極端な変化がなければオーケーとするということで、確認のためということで質問するという方向でよろしいでしょうか。

○石見専門委員 そこだけは押さえておきたいと考えます。

○山添座長 ということでですね、わかりました。

それでは、骨への影響についてはそれくらいにさせていただいて、次の指摘の 3（１）、未成年等が摂取した際の安全性についてということで、これは松井先生が御質問されたのですが、今日、御欠席なので、ほかの先生方でその回答ぶりについて何か御意見をいただ

けますでしょうか。申請者のほうからは、一応、ケルセチン配糖体はいろんな野菜を含むものに含まれているということ、一方、このものについては●●●ことを記述しています。新谷さん。

○新谷評価専門官 松井先生からは、この回答で了解とするということは伺っております。

○脇専門委員 すみません、よろしいでしょうか。私は前回の審議のときも欠席だったので、ちょっとピンぼけの質問かもしれないのですが、体脂肪が気になる方をメインに出すということではよろしいかと思うのですが、先ほどの骨の代謝マーカーへの影響の議論とも関係するのですが、例えば高齢の閉経後の女性の方とか、やはり体脂肪も気になるけれども、骨粗鬆症も気になるというような方に対しても、かなり骨マーカーへのリスクということは、もう少し評価しておいたほうが良いと思いますので、先ほどの議論に戻りますが、やはり骨マーカーについてはもう少しきっちりしたデータをいただいたほうがよろしいのではないかと思います。といいますのは、提示されている 8 の資料がやはり成人男性を主に対象としたデータということですので、ぜひ、その辺、考察をお願いしたいと思います。

○山添座長　今、脇先生のほうからは、骨のことでやはり一番急激な変化が起きるのである。閉経後の女性のところに関するデータがないということで、一応、骨の動態に対する知見がもしあれば、そのことを聞いておくのがいいのではないのでしょうかという御意見でございます。確かに子どもだけではなくて、閉経後の女性のほうも骨の代謝に対する影響があれば、若干、気になるかと。漆谷先生、どうぞ。

○漆谷専門委員　ちょっと確認していないので変なことを言うかもしれませんが、特保ではなくて健康食品でケルセチンが出ている場合に、骨粗鬆症に効くというようなイメージで売られていたような気がするのですが、違いましたか。何かケルセチンは骨を強くするというようなペーパーも出ていますので、だから、方向性としてはリスクというよりも、ベネフィットの一部を主張していないというふうに私は見ていたのですけれども、ちょっと余りちゃんと確認していないので申しわけありません。

○山添座長 今回の場合は体脂肪のほうで、ただし、エストロゲンの受容体のサブタイプの側に対する親和性はあるはずですね。エストロゲン作用のものがあれば、確かにダイゼインなんかと同じように可能性はあるのですが、具体的にそういうことを標榜しているような健康食品があるかどうかということなののですが、事務局のほうで把握していますでしょうか、その辺のことは。

○北村課長補佐 健康食品の話ではないのですが、回答書の 26 ページの真ん中の四角の、

健常者が本食品を摂取した場合の骨代謝への影響及び骨への色素沈着との関係というところの説明の中で、骨吸収を抑制するという報告ですとか、骨形成を促進する、骨密度の低下を抑制する報告がありますという説明がされております。

○山添座長 一応、そうすると、このところに骨に対しての機能についてのデータが添付資料の 10、11 にあるのですかね。一応、文献的には。

○石見専門委員 この 11 番は卵巣摘出モデルで正常動物ではないのです。

○山添座長 一応、そうですね。確かに先生の御指摘のとおりですが、多分、内因性のエストロゲンの作用を切るために、多分、通常、動物実験ではこういう動物を使うのが一般的に、特にこの実験だけがおかしいということではないとは思いますが、そういう実験があるということですね。ここに、一応、記載はあるのですね。僕も気がつきませんでした。

脇先生。

○脇専門委員 では、一応、この添付資料の回答書を了解しまして、先ほどの発言の追加を求めることは、特に私としては必要ないと思います。

○山添座長 11 番の文献は石見先生の論文も引用している。

○石見専門委員 ですから、特保は健常者の方も摂取しますので、卵巣摘出の動物についてはデータがあるのですけれども、ノーマルの動物でどうなのかというところが私は知りたくて、前回も質問させていただいています。

○山添座長 多分、この手の実験は卵巣摘出の動物を使ってやるのが一般的ですよ、最も多いのは。そうすると、通常の動物でのデータはなかなかないかもわからないですね、確かに。エストロゲンの作用は、アゴニスト作用とアンタゴニスト作用とが結構微妙だから、そのところがきれいに出不いかもしれないですね。

○石見専門委員 ただ、栄養学的な試験をするときに、いろいろな食品成分を摂取させますけれども、卵巣摘出とノーマルをコントロールとして使う、本当はコントロールにも投与しなければいけないので、皆無であるとは思わないのですけれども、探せばある可能性があります。

○山添座長 そうすると質問の内容ですが、これは、一応、骨代謝の機能に対する変換耐性、動物実験にならざるを得ないですよ。そのときに先生としては正常の動物に対しての影響を見たデータがあるかどうかということを知りたいということよろしいですか。

○石見専門委員 ここにもあるのですけれども、それは形態計測だけで、実際の代謝回転等も見えないということです。

○山添座長 機能マーカーへのものがないということですね。機能マーカーについて調べ

たデータがあれば、それを示してほしいということにしましょうか。では、そういうところで、このところ、一応、未成年のことに對しては了承するということにさせていただきたいと思います。

それから、ケルセチンの摂取量に関する資料についてで、これはいろんなところに影響するのですが、タマネギを含めて、結構、いろんなものにケルセチンがあるということは古くから知られていることです。これとの関係についての回答ぶりに対して、先生方のほうでコメントはございますでしょうか。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。これなのですけれども、タマネギにケルセチンが多いですというのは、皆さん、常識で、そのとおりの回答だったです。おそばの中でも韃靼そばが特に高いので、これはちょっと別格として、それ以外の食品ですとタマネギに多いです。タマネギに含まれているケルセチンの量が 100 g 当たり 30～40 mg ぐらいなのですが、タマネギは中玉が大体 150 g ぐらい、大玉だと 300 g ぐらいあって、例えばカレーのレシピを見ると、一皿分でタマネギを大体 50 g ぐらい使うのですよ。そうすると、ケルセチンとして一食当たり 20 mg ぐらいは簡単にとってしまうということで、タマネギをたくさん食べると、多分、一人でも 100 g ぐらいは食べてしまうと思いますので、40 mg ぐらいは一回でとれる可能性が高い量と考えていいのではないかと思います。ですから、摂取量の平均値というよりも、一回で大量にとったときの摂取量がどれぐらいかという観点から見た場合には、それくらいになるだろうと。

今度、審査している対象の食品は、イソクエルシトリンとして 110 mg 入っているというのですが、ケルセチン換算にしますとそれが 72 mg 相当なのですね。この量はタマネギ中の含有量と比較してそんな極端に多い量ではないです。タマネギを頑張って食べたとき、あるいは韃靼そばを食べたとき、通常量は 100 g ぐらいでしょうか、そのときを考えると、審査中の食品からの摂取量はさして多い量ではないので、摂取量としては安全性上問題はない範囲におさまるだろうと考察できると思います。

○山添座長 山崎先生はこれまで我々が日常、とっている食品中のケルセチンの含量との比較で、今回の飲料そのものについては、それほど極端に多いということではないのではないかと、このところでそういう結論が出てきますと、先ほどまでから心配していたことも、一応、起きない範囲というか、通常範囲として余り影響はないのではないということになるのではないかと思います。もちろん、これは成分でアグリコンとしての値になりますので、体内動態としては天然のほうが若干、遅目にゆっくりと上がっていくだろうとは思いますが、こちらのほうが比較的早い可能性がありますから、体内

に入っていくときの血中濃度の推移は若干違うけれども、全体量としてはそんなに変わらないという可能性ですね、そういうパターンかなというふうに予想されますけれども、梅垣先生、何かコメントがありそうな顔をして、違いますか。

○梅垣専門委員 別件で質問なのですけれども、指摘事項の3の1のところで、子どもに勧めないように伝えていきたいということが書いてあるのですけれども、これはこちらの委員会で表示に反映してほしいと申し入れするのでしょうか。そこまでする必要はないのでしょうか。実際に商品に表示をしていなければ、恐らく消費者には理解はできないと思うのですけれども、そこまでこの委員会がするのか、もしくは申し入れをするのかというところが気になります。

○山添座長 その点については、結局、最後のところの食品中に含まれる量とこの飲料との関係で、食品中に含まれる量と余り変わりがないという話になってしまうと、この食品だけを子どもにはだめというのは、なかなか難しいかなという気がします。その辺を含めてどういうふうに考えればいいのかということを、先生方のほうでちょっと御意見をいただければと思いますが、清水先生、お願いします。

○清水専門委員 私はこれを見たときは、この製品にというよりはむしろサントリーのポリシーとして、特保というのは●●●というふうに受けとめましたけれども。

○本間専門委員 名前が「大人ダカラ」です。

○山添座長 今、本間先生からは名前に「大人ダカラ」と書いてあるから大人でしょうという意見があり、なるほど、言われてみるとそうかもしれませんね。

漆谷先生。

○漆谷専門委員 指摘を出したときに私はいなかったのですが、ここのときの議論がわかっていなくて変なことを言うかもしれないのですが、私自身、健康食品の安全性を考えると、その食品自体の代謝とか、そういうのは余りどうでもいいといったらあれですけれども、リスクを考えたときに今までの事例で多いのが薬物相互作用なのです。それで、ケルセチンは明らかに CYP を動かすことがわかっているので、例えばセント・ジョーンズ・ワートのようなあのたぐいのもので、世に出たときに一番問題になるのはそっちではないかというふうには思っていたのです。

それで、この議論のときにケルセチン自体の体内動態は非常に細かく指摘していたのに、酵素誘導とか、そういうのは指摘がなく、ただ、健康食品だから健康な人が取るものであって、医薬品との相互作用は考える必要がないというポリシーであれば仕方がないのですけれども、本当のリスクはそこにあるのではないかというふうに思っておりました。この

最後のデータを見たときに、タマネギを食べている人が CYP 誘導で問題になるのかとか、そういう話のレベルぐらいだったらいいのかなと思うのですが、文献的には明らかにキノロンとの相互作用があるという報告があったと記憶しています。ただ、このポリシーとして今まで医薬品との相互作用みたいなことは扱わずに、あくまでも関与成分の安全性というところを問題にしているというのは私も理解しているのですが、CYP 誘導もしくは抑制のことが全く触れられていなかったのは、当時、どういう議論だったのかなと。

○山添座長 確かに漆谷先生のおっしゃることを見ると、多分、ケルセチンは CYP の 1A2 と阻害のデータはあったかもしれませんが、言われてみると。ただ、*in vivo* でこれまで影響が報告された事例は、僕の知る限りなかったので余り気がつきませんでした。一応、文献的にチェックをしてみますが、多分、*in vitro* だけで、カフェインの代謝のテストがあれば、ヒトでの影響ははっきりしますけれども、ただ、漆谷先生は今、キノロンとの相互作用があるとおっしゃったので、もしも *in vivo* でキノロンとの相互作用があれば、間違いなく 1A2 との相互作用ですので、CYP1A2 との相互作用が出てくる可能性はあります。これだけはちょっと調べるだけ調べたほうが、一応、そんなに *in vivo* で大きくはないと思うのですが、ケルセチンとの実際に臨床の薬とのこれまでの相互作用は僕の知る限りないのですが、それだけちょっと調べたほうがいいかもしれませんね。

○山崎専門委員 普通の食品の場合は、同じ食品を継続してとるということはないのでまだいいのですが、この手の特保の商品は継続的に摂取する可能性が高い。それから薬を飲んでいる人が飲む確率が高いということを考えると、漆谷先生の御指摘は非常に重要で、場合によっては注意喚起を表示にしないといけないぐらいの問題になるかもしれないと私は思うのですが。それはどうしてかということ、一般の食品でもグレープフルーツは影響あるから注意しなさいというのは、医者とか薬剤師は確実に言いますし、添付文書にも書いてあるぐらいですから。食品と同じレベルだから安心とは言えないと思うのです。そういう意味で、今回調べていただくデータでどれぐらいの影響力が認められるのかによって、いいでしょうではなくて、ちゃんと注意をしなさいという指摘を出さないといけないかもしれないということを頭に入れた上で、次回の評価をしたほうがいいと思います。

○石見専門委員 よろしいでしょうか。先ほどから食品と同じ含有量ということなのですが、ケルセチン配糖体は普通、ルチンで、わざわざこれはルチンの酵素分解物をさらにグルコースを付加しているのです。だから、溶解性を高めたりとか、吸収性を上げているのです。だから、普通のタマネギのケルセチンとは違うと思います。さらに液体になっていますので吸収もいいですし、タマネギの場合はいろいろな食物と一緒に摂取す

るので、それほど心配ないと思うのですが、こういう飲料になっていると、おなかやすいときにそれだけを飲む可能性もありますし、吸収性も高いとなると、タマネギ中のケルセチンと量がそんなに変わらないからというのは考える必要がある。この点について考察したほうがいいと思います。

○山添座長 さて、どういたしましょうか。この点、新たなことが出てきてしまったのですが、今の御指摘のところで一応指摘と、もう一度、これについて、影響についてどう考えているのかということを質問しますか。どうするかということですが、必要性があるか。

小堀先生。

○小堀専門委員 タマネギを摂取させたときのケルセチンの血中濃度、体内動態の論文はたくさん出ているので、多分、比較するのは簡単だと思います。そんなに違いはないと思います。

○山添座長 実際にはある程度の濃度が出ていますよね。そうするとその範囲だと、つまり、通常の食品。

○小堀専門委員 そんなに違いはないと思いました。

○山添座長 清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 ケルセチンはこういったフラボノイドの中では研究がかなり多いほうで、今、言われたようなタマネギの中のケルセチン、あるいはほかの食品の中のケルセチンがどういうふうに吸収されているかというデータはあると思います。確かにここでは一度、アグリコンにしてグルコースをつけて溶解性を高めてというのを使っていますけれども、恐らくそんなにものすごく吸収性がオーダーを変えて変わるようなことはないだろうと思うのです。ですから、それほど大きな問題はないと思います。

一方で、フラボノイドは一般に、漆谷先生も言われたように、解毒系酵素を誘導する。それによって特に薬物との相互作用というのが重要になってくるといえるのは、やはり私も重要な問題かなと思います。特にさっき山崎先生が言われた「トクホは継続して食べることがほかの食品と違う」ということは、よく考えないといけないと思います。これは、ただこの商品が、というよりは特保全体の安全性を考える場合に、これから仕組みを考えていかなければいけない問題かなと思います。

それから、私はちょっといろんなフラボノイドの腸における解毒系の酵素の発現誘導の仕事を少しやっているのですが、フラボノイドの構造によって、転写因子の AhR とか、あるいは phase II 酵素の発現を調節する PXR の活性化をする、しないというのは随分違います。そういう情報も集めてくると、この手のフラボノイドを関与成分として使うと

きというのはやはりかなり注意をする必要があるとか、この手のフラボノイドは大丈夫とか、そういった区別ができる可能性があります。そこで非常に解毒系酵素を誘導しやすいようなフラボノイドが使われている場合には、やはり薬物との相互作用ということを注意喚起みたいな形で表示するシステムというのが、必要になってくるかなというふうに思いました。

○山添座長 清水先生のほうからは、物質の構造によってかなり影響のかけ方も違うから、単にフラボノイドだといってどうすることはできないということですが。

脇先生。

○脇専門委員 私も非常にその辺は注意が必要だと思います。それに、この企業の販売の姿勢なのですから、大人だけということですから、家庭用に 2 L の容量も販売するということです、5~6 倍のものを売ろうかということですから、そういう薬物への相互作用ということにはもう少し慎重に対応するべきだと思います。それから、本当に子どもが飲まないということをどういうふうに表示というか、伝達する予定なのかももう少しはっきりしておいたほうがいいと思います。

○山添座長 梅垣先生。

○梅垣専門委員 薬との相互作用は物すごく難しいと思います。どこまで調べるかによります。例えば動物実験でやっても種差の問題が出てきますから、基本的に薬を飲んでいる人は飲まないように、子どもの場合も同じですね。子どもはこれを飲まないようにという表示をするしか、安全性は確保できないのではないかと思います。そういう対応を基本的にするというスタンスを持って、この製品を見るというのでいいのではないかと私は思います。

○山添座長 僕が今、さっと見た限りでは、*in vitro* のデータは幾つかありますが、*in vivo* でケルセチン関係のもので 1A2 との相互作用のデータは今のところ、僕が持っているデータベースの中では出てこない、多分、*in vitro* では幾つかあります。それはありますが、それでは出てこないのだと。恐らく濃度の関係だと思うのですけれども、その辺のところはないのかなと思います。一応、その可能性についてどう考えるかというようなコメントを出したほうがいいですか。その辺のところですね。そのところが微妙なタマネギはどうするのだという議論になってしまうので。お願いします。

○山崎専門委員 石見先生がちょっと言われたのですけれども、タマネギとか、通常の食品に入っているルチンとの違いは、この酵素処理イソクエルシトリンは吸収がとにかく早いということなので、血中濃度がぐんと上がるのですね。30 分から 1 時間で一気に上が

ってしまう。その後は急速に下がるのですが、通常のルチンの場合はこの回答書にもあるように大腸において腸内細菌で分解されて、それでアグリコンになって吸収されるので、吸収の速度が遅いので、結局、血中濃度は徐々に上がっていくはずなのですね。ここが大きく違うので、血中濃度ががんと上がったときには P450 に対する影響も当然、強く出るはずだと予想していいと思うのですよ。それを考えた場合には *in vivo* の試験が食品でないからといって、この酵素処理イソクエルシトリンでも *in vivo* での影響がないかということとはちょっと違う。血中濃度の上がり方が違うからです。そういう意味で、*in vitro* のデータを評価して考えるということが必要なのかなと思います。

○山添座長 今、山崎先生がおっしゃったポイントは、天然のケルセチン由来の成分と、多分、今回、使っている成分の違いで、一過性にかなりの血中濃度で上がって、それで比較的速やかに消えるタイプと、吸収のところが律速でゆっくり上がってゆっくり消えていくタイプのものの場合に、最高血中濃度のところが違うと。そのことで必ずしもこれまでのケルセチンと同じかどうかということがその点については不明で、薬物相互作用について等のことがゼロではないかもしれないと。そういう意味では、天然のものとは必ずしも同じとは言えないということで、それについてどう考えるかということを追加の質問として出しましょうかね。

○小堀専門委員 今、おっしゃったルチンはそばにたくさん入っていますけれども、タマネギのほうはグルコース配糖体なので比較的早く吸収が上がります。たしか多くの代謝産物の血中濃度は 1 時間以内にピーク、今回の製品のほうが早かったと思いますが、そんなに違いはなかったと思います。

○山添座長 タマネギでのパターンとほとんど一緒だと、プロファイルとしては。

○小堀専門委員 かなり近いです。

○山添座長 そうすると経験はしているわけですね。そこのところが難しいわけですが、それで天然のものと同じだからいいとするか、あるいは一応、それに対してどう考えるかということ、もしデータがあれば、それをどうするということになると思うのですが、多分、*in vitro* のデータしかないので、*in vivo* での影響というのを要求するかどうかということになると、ちょっと難しいなと思うのですが、その点についてはいかがでしょうか。梅垣先生。

○梅垣専門委員 どこまでいっても、結局、安全だとは言えないと思います。だれがどう使うかによって安全かどうかは違います。だから、使い方のところである程度、制限をかけるしかないと思います。子どもの場合も、薬を飲んでいる人が同時に薬と一緒に飲

む場合もあり得ると思います。使い方のところできっちり制限をかけるという対応が一番現実的ではないでしょうか。メーカー側が子どもや、薬を飲んでいる人は飲まないでくださいとか、そういう宣伝なりをするしかないのではないかなというふうに思います。

○山添座長 今、梅垣先生のほうからは、使い方を含めてどういう形ですのかということの考え方で、リスクも変わってくるからということなのですが、梅垣先生はそうすると、この用量では問題があるとするのか、ないとするのか、どちらとか。

○梅垣専門委員 普通の人を使う条件では問題ないと思います。ただ、子どもが使ったり、実際に検討されていない対象者が使うとまだわからない部分があるわけですから、それに対してメーカーが注意喚起するなり、何らかの方法をとるしかないと思います。だから、データ自身は、私はこれ以上、何か求めても、断片的にデータは出てくるかもしれませんが、しれで全体的な安全性が確保できるかという、難しいと思います。

○山添座長 そのほかの先生方はいかがでしょうか、この問題については。これまでのタマネギ等の食経験から、類推できる範囲にあるかどうかということですよ。

脇先生。

○脇専門委員 梅垣先生のおっしゃるとおりだと思うのですが、そのときにやはりかなりはっきりと健康な人が用量を守ってくださいと。それ以外の人には健康被害のある可能性があるということの伝達意図をどういうふうにはっきり出すか、それをこちらから求めるかということに対して、その求める根拠ということについては、何かやはり科学的な問題点があるということをしっかり踏まえてでないと、強制力のあるような要求というのはしづらいように思うのですが、やはり私が懸念するのは2Lのボトルが出るという、そこは少しどうしても気になるころではあります。

○奥田専門委員 私も同じ意見になると思いますけれども、一応、リスク評価として個体として違うリスクがあるかもしれないけれども、それを今度、リスク管理のほうへ持っていかなければならない。全体として環境中の濃度をやるわけではないので、それぞれの反応も恐らく個人によって違ってくるということは、この後は管理、リスクコミュニケーションでどういうふうにそれを担保するかという観点で考えたほうがいいかなと思います。

○山添座長 ということは、奥田先生は一応、この内容で、あとは使われ方をどういうふうにコントロールするかと。そういたしますと、使われ方によってかなりの振れが出てくる可能性はある程度あるということで、今後、このものについてどういうふうな注意喚起までいくかどうかはわかりませんが、そういうことをある程度、配慮することが望ましいというようなコメントになるのかなと思いますけれども、そういうことを場合によっては

集団の違いとかで影響が出る可能性も考えられるので、その点の配慮をすることが望ましいというようなことを最後のところに入れるということになりますかね、可能性として。

そうしましたら、今回の回答ぶりのところに関しては、一応、骨への影響については若干、骨のバイオマーカーについての知見があれば、それについて示してほしいということで、一応、もう一度、質問をするということでもよろしいでしょうか。その際には子どもだけではなくて、今回、ありましたように閉経後の女性への影響も考えられるので、その点をも踏まえたことでバイオマーカーに対する影響というもののについて、どう考えているかということを質問するということでもよろしいでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 バイオマーカーについてはヒトの試験が出ているのですけれども、低下傾向が見られるので、念のため、動物でという趣旨なのではございますけれども、そのところはちょっと難しいでしょうか。

○新谷評価専門官 そちらについては、また、指摘事項の案をこちらのほうで、一回、取りまとめしてみますので、それを先生方に見ていただきたいと思います。

○脇専門委員 すみません、よろしいでしょうか。閉経後女性についての先ほどの私の意見はちょっと取り消しさせていただきます。

○山添座長 失礼しました。

あと、もう一つ、指摘がありました薬物との相互作用については、僕の知る限り、フラボノイドで *in vivo* で影響が出た知見はないと思いますが、僕ももう一度、調べてみます。それで、もしも *in vivo* でこれまでにそういう知見があれば、それとの比較の上で先生方のほうにもう一度、どうしましょうかということをしてし、なければ、一応、タマネギと同じということで、今回はそのまま了承という方向にさせていただければと思います。

そうしましたら、一応、今日のこの「大人ダカラ」というものに関しましては、骨に対しての回答を待って、最終的な判断をするということにしたいと、それから、もちろん、相互作用のものですが、それにいきたいと思います。

それでは、続きまして新規の品目の「サラシア 100」のほうの審議に入らせていただきたいと思います。事務局のほうから、説明をお願いします。

○新谷評価専門官 それでは、御説明させていただきます。この厚い「サラシア 100」という資料のタグ2を御覧ください。こちらでざっくりと、まず、タグ2の表示、用量によって何種類もついているのですが、用量以外はほぼ一緒ですので、一番最後の紙、表示事項 90 粒入りというところを御覧ください。

商品名は「サラシア 100」でございます。

申請者、販売者は小林製薬株式会社でございます。

許可表示といたしまして「本品は、●●●を原料とし、食後の血糖値を上昇させる糖の吸収を抑える働きのあるネオコタラノールを含んでいるので、食後の血糖値が高めの方、食事に含まれる糖質が気になる方に適した食品です。」と。一日摂取目安量は「お食事とともに 1 粒を、1 日当たり 3 粒を目安にお召し上がりください。」ということで、摂取上の注意といたしまして、「●●●」。摂取方法の注意としては、「●●●」ということでございます。

成分分析になりますが、その最後、3 行目になります。関与成分でネオコタラノール 663 μg 、これは一日摂取量当たりの量でございます。

そうしましたら、タグ 4 の 3 ページを御覧ください。作用機序のところですが、3 ポツ目になります。サラシアエキス末はマルターゼに対して阻害活性を示したのに対して、 α -アミラーゼに対しては阻害活性がなかった。次のポツになりますが、サラシアエキス末の *in vitro* のマルターゼ阻害活性に対するネオコタラノール等の●●●の寄与率を比較検討すると、ネオコタラノールの寄与率が●●●となった。●●●でも寄与率が●●●と高かったということでございます。

次のページに飛んでいただきまして、関与成分の動態というところでポツ 2 でございます。その 2 行目ですが、ラットにサラシアエキス末を経口投与後、●●●。食後血糖上昇抑制効果は一過的であり、小腸への残留はほとんどないと考えられたということでございます。

次に 6 ページの食経験のところをお願いいたします。サラシア属植物は、日本国内で 10 年以上にわたってティーバッグのお茶、顆粒、錠菓、ドリンクなどさまざまな形態の食品で摂取されているということでございます。また、これらの食品に関して重篤な健康被害の報告は、これまでにされていないということでございます。海外では、タイ、ラオス、インド等で伝統的に飲用に用いられているということでございます。

次に 9 ページ、真ん中辺に②の毒性試験に関する資料というところがございます。その最初のポツでございますが、サラシアエキス末について Ames 試験で 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ を最高用量として実施したところ、TA98 株において S9 非存在下の最高用量 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ のみで、陰性対照の 2 倍を僅かに超えるコロニー数の増加を認めたということでございます。

次のポツでございます。こちらもサラシアエキス末ですが、染色体異常試験でございま

す。こちらは陰性と判定されたということでございます。

次は小核試験でございます。こちらも陰性であったということでございます。

次が急性毒性試験でございます。5 g/kg を単回経口投与して 14 日間の観察を行ったと。死亡例は認められなかったということでございますが、次のページ、一般状態においては軟便、下痢と、それに伴う自発運動の減少等が観察された。投与後 4 日目以降では全例で異常は認められなくなった。体重推移については投与の翌日に増加抑制傾向が認められたものの、3 日目以降は順調に増加した。剖検結果については異常を認めなかったということでございます。

続いて 90 日間反復投与毒性試験でございます。サラシアエキス末をラットに 13 週間、強制経口投与、最高用量が 2,000 mg/kg でございます。結果として摂餌量、血液検査及び尿検査等において有意な変動が散見されたが、その変動は軽微であり、毒性を示すものではないということでございます。ほかの検査項目については、サラシアエキス末の毒性に起因する所見を認めなかったと。また、4 週間の回復期間後でも毒性の残留や後発は認められなかったということでございます。

続きまして、180 日間の強制経口投与でございます。こちらも 2,000 mg/kg を最高用量としております。結果として一般状態、眼科学的検査では異常を認めなかった。雄のみにおいてサラシアエキス末投与による摂餌量の減少と体重増加抑制が認められたが、サラシアエキス末の α -グルコシダーゼ阻害活性に起因するものであり、毒性を示すものではないと判断された。尿検査等におきましては有意な変動が散見されましたが、軽微な変動であること、用量依存性を認めないこと等から、毒性を示すものではないと考えられた。剖検結果及び組織学的検査では幾つかの所見が認められたものの、毒性を示すものではないと考えられたということでございます。

続きまして、1 世代繁殖毒性試験でございます。こちらのほうの結果は、F₀ の雄において有意な体重の増加抑制と摂餌量の減少傾向が認められたが、その他の一般状態や繁殖機能及び F₁ の生存率、体重増加及び器官発達等に異常を認めなかったということでございます。

続きまして、ヒトに対する試験でございます。当該食品を用いた米飯負荷試験の層別解析におきまして、負荷後 1 時間の血糖値が 180 mg/dL 以下の群では、血糖上昇抑制効果は示さなかったということでございまして、このことから正常者に低血糖などの症状を起こす可能性は低いことを示すものと考えられたということでございます。

続きまして、12 週間の試験でございます。サラシアエキス末配合のカプセルでござい

ますが、カプセル又はプラセボを成人男女 34 名に一日 3 回摂取させまして安全性の評価を実施しております。その結果、サラシアエキス末摂取群において空腹時血糖値、HbA_{1c}、グルコアルブミン及び C-ペプチド等の摂取前値に対する有意な低下及び 1,5-AG の摂取前値に対する有意な上昇を認めた。その他、血圧等については摂取前あるいは群間での比較において有意な変動も認められましたが、基準値内であり、生理的な変動の範囲内と考えられた。

有害事象といたしまして、6 倍群の被験者 1 名に腹部膨満感、倦怠感、便秘、1.5 倍量の 1 名に腹痛が発生したが、いずれも一時的かつ摂取試験中に自然消失しており、治験責任医師により被験食品摂取との因果関係はないと判断された。また、6 倍量摂取群の 1 名にはほぼ摂取期間中を通じて、下痢・軟便が認められた。程度は軽度であったのですが、排便回数が一日に 1～2 回ほどで、嘔吐、腹痛、腹部膨満感などは伴わなかったということで、日常生活に支障が出るほどではなかったのも、被験食品の薬理効果に起因する可能性は考えられたものの、試験統括医師により問題ないものとして判断されたということでございます。

続きまして、次のポツでございます。空腹時血糖値正常高値及び糖尿病境界型の成人男女 42 名を対象に、本食品の 12 週間の試験を実施しております。結果といたしましては、血液検査等で有意な変動が散見されたが、いずれも軽微であり、生理的変動の範囲内と考えられた。また、下痢、軟便、腹痛、腹部膨満感等の消化器症状が散見されたが、一過性で摂取期間中に軽快したり、ほかの原因が考えられたりしたため、臨床上、問題となる有害事象ではないと判断されたということでございます。

次のポツでございます。こちらでも空腹時血糖値正常高値及び糖尿病境界型の方の成人男女 41 名、プラセボ対照二重盲検試験でございます。こちらは 5 倍量試験でございまして、4 週間行っております。結果といたしましては、血液検査及び尿検査等で有意な変動が散見されたが、いずれも軽微であり、生理的変動の範囲内と考えられた。自覚症状におきましては、サラシアエキス末配合食品摂取群の 2 名に腹部膨満感等が発生したが、医師により程度は軽度であり、日常生活に支障を来すものはないと判断されたということでございます。

糖尿病患者に対する考察でございますが、サラシアエキス末を配合したカプセル、先ほどもあった試験でございますが、この中で糖尿病型で治療中でない被験者 4 名について影響を検討しております。その結果ですが、血液検査、尿検査等、さらに医師による診察等に試験食品に起因すると考えられる臨床上問題となる所見は認められなかったというこ

とでございます。

少し飛んでいただきまして、15 ページをお願いいたします。4 ポツ目になりますが、当該食品に用いるサラシアエキス末について●●●の分析を行った結果、各ロットの●●●におさまっており、含有成分のロット間差は非常に小さいものだと考えられた。また、重金属についての分析の結果、いずれのロットにおいても不検出であったということです。また、次のポツですが、残留農薬についてもすべて不検出であったということでございます。

以上です。

○山添座長 今、新規品目「サラシア 100」についての概要の説明をいただきました。先生方から、この説明の内容に関して、御質問、御意見をいただけますでしょうか。今回のものは天然植物のサラシア・キネンシスからの抽出物ということで、関与性分は硫黄を含んだポリオールということであります。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。二つあるんですけども、この製品の品質管理指標に使っている指標成分として、ネオコタラノールを挙げているのですが、サラシアエキスの中にはネオコタラノール以外にチオシクリトールが幾つも含まれていますので、ヒトに対する有効性はネオコタラノールを指標とすればいいのしょうけれども、安全性を考える場合は、それ以外のチオシクリトールがどれぐらいの量入っているのかを見る必要があると思います。

それから、あと、チオシクリトール以外にマンギフェリンという物質もかなり含まれているということが報告されていますので、植物体ではなくて、この製品の配合原料であるサラシアエキス末の中に、チオシクリトール、あるいはサラシアという植物に含まれていると報告のある成分がどれぐらい入っているかというデータは出していただく必要があると思います。

それから、サラシア末の原料を見ると●●●と書いてありますので、なおさら品質管理が難しいので、成分管理をどのようにしているのか、できれば過去のある程度の期間の管理状況がわかるデータを出していただいて、きちんと含有成分が管理できていますということを示していただく必要があると思います。その際にはネオコタラノールは有効性には必要なのですが、安全性という意味ではネオコタラノール以外の成分がどれくらい入っているかということも必要なもので、そのデータもあればいただきたいというのが一つです。

それから、もう一つなのですが、今回、使っているサラシアが学名でいうとサラシア・キネンシスと書かれているのですが、サラシアというと、サラシア・レティキュラータを

使うことがかなりあって、学術文献もそちらのものがかなり多いです。今回、いろんな文献が引用されていますが、レティキュラータ、キネンシス、あるいはそれ以外にも一つ代表的な種があったと思うのですが、どの種かによって含有成分が違ってしますので、種の違いをきちんと意識した上で、今までの食経験ですとか、植物成分ですとかのいろいろな考察に関しては、サラシア属としてひとまとめにせずに、種の違いをきちんと考えた上で考察をしていただきたいと思います。特に食経験に関してはレティキュラータが多分多いと思うので、キネンシスの食経験がどの程度あるのかを、きちんとほかの種と区別した上で、改めて考察をしていただくのがいいかなと思います。

○山添座長 今、山崎先生のほうからは、これは●●●でないということで、製品の変動が考えられるということ、それから、この植物には非常にたくさんの当然のことながら天然物が含まれていると。そうすると、薬効面での指標とそれから安全性を考えた上での指標というか、そういうものに対してどういう配慮をされているのかということがメインのポイントかなと思うのですが、その辺のところについて、ほかの先生方、どうお考えでしょうか。梅垣先生、お願いします。

○梅垣専門委員 私も全く同じで、●●●の場合は産地、収穫時期、それから調製法によって全く中身が異なるものが出てきます。この申請者が使った原材料では安全性データがとられているかもしれませんが、原材料がもし変わったとしたら全くデータは信用できないような状態になります。少なくとも使われた原材料をかなり特定するというのが必要だと思います。例えば●●●のものを使っているとか、そういうところもある程度書かないとわかりません。別の産地だと、例えば●●●の場合、呼び名が違うこともありますので、全く違う植物を使う可能性もあります。そういう原材料のところをもう少しきっちり特定するというのが、まず、第一にこの製品でやるべきことだというふうに思います。

○山添座長 それから、先ほど山崎先生の指摘の中に、サラシアの中にも必ずしも完全に均質の植物ではなくて似かよった仲間のものがあって、そのデータが混じっているという御指摘があったのですが、その点については基本的には同じキネンシスのデータだけにすべきというお考えでしょうか、その辺について。

○山崎専門委員 キネンシスだけにするとデータが少なくなってしまうと思うので、これはキネンシスのものです、これはレティキュラータのものであるというのをきちんと分けて書いていただく必要がある。それから食経験の場合は、地域によってどの種を使っているかが多分違うと思います。ですから、食経験の場合でも学名をきちんと書いて、この学名のものをこの地域では摂っていますというふうに書いていただく必要があるかと思

います。

○山添座長　それで、今回のこのデータの中にもサラシアエキスとして書いてあるのですが、どっちか、なかなかわかりにくいデータも確かに含まれていますので、そこもきちんと区別をして示さないとやはりまずいかもしれませんね。起源植物とそれから均質性に関して山崎先生からコメントがあり、梅垣先生からも基本的に同じ考えであるということで、そこら辺のところで、採取の時期によっても植物成分というのはかなり含量が変わりますし、その辺のところの成分のほうをできるだけ均質にするように、どういうことを行っているのかということだと思いますが、その辺のところの内容について質問をするということが1点かなというふうに思います。

それから、山崎先生、さっき、お話になったのですが、関与成分についてもネオコタラノールだけではなくて、同じような薬効を持っているものがほかにも含まれているという御指摘だったのですけれども、基本的に今回、問題になるのはこの成分自身は腸管から体内に吸収、血液側に吸収されないということにしているわけですね、基本的には。そうすると、その辺のところの成分を含めた含量そのもののコントロールによって、影響が変わってくるということになるのかなという気がします。そのほか、先生方のほうで気がつかれた点がございますでしょうか。

奥田先生、お願いします。

○奥田専門委員　動物実験の話になりますけれども、90日試験がタグでいくと2-13になるわけですが、実はこの試験だけが●●●で試験されていて、●●●のGLPで●●●のガイドラインにのっとって試験をされて、●●●の認証まで受けてはいるのですけれども、ただ、スタディレポート自体が非常に誤字脱字はもとより、内容も高い低いが逆転で書いてあったりとか、恐らく申請者はAbstractだけしか恐らく読んでなくて、それを日本語にした状態で、中身を全くチェックをとっていないだろうと。訳したこと自体の文言も間違っていたりはしているのですけれども、全く考察の書きぶりもそうですし、例えばこれだけ実はつけていると附せん紙ばかりになってしまったので、途中で嫌になってつけなくなったぐらい、各1ページにそれぞれ数個ずつあります。

あるいは統計の有意差検定がついていなかったり、表のテーブルが●●●語になっていたり、一部、言えば切りがないというのと、それから、根本的にちょっと動物実験の話だけでいきますと、6ページ、SpeciesがWistar ratはいいのですけれども、ストレインが入手場所は●●●動物の週齢をまず書いてないと。6ページの下から3行目に体重が書いてあるのですけれども、●●●同じ週齢、4週齢、5週齢を使っているとすれば、恐らく

10 g ないしは 20 g 近くの差があるはずなので、それが 7 ページになりますと、1 週間後にグルーピングなのですけれども、これは●●●という。今、一つだけとってそんなところですが、●●●のことは全く書いていなかったりとか、あと、体重でいきますとちょっと変なのが 31 ページ、Table1-2 の●●●これは恐らく何かあったのか、あるいは誤記なのか、その辺はわかりません。

あと、先ほど言いました Table2-2 に関しては表題に漢字が入っていたりとか、笑い話になってしまうかもしれませんが、あと、別個に●●●報告書が実は別添でついていて、同じ中に、その●●●報告書の提出のデイトが、この Final Report の日付より後になっています。●●●日付ですが、●●●の報告が出ているのが●●●になっていますね。そういう齟齬が非常に目立ったというのが印象です。内容に関して 180 日試験が次に 2-14 でちゃんとなっているので、恐らく大きな異常は出ていないと思いますけれども、そういうことがありました。

それから、●●●を恐らくどこでやったかわからないのですが、タグの 2-20 の 7 ページに安全性データというものがあって、そこに●●●、90 日反復投与毒性試験で 1、2 g/kg で毒性なしということは、●●●がどこかにあった可能性があって、それをオミットした理由を聞きたいと思いました。

以上です。

○山添座長 たくさんの御指摘をいただいたのですが、すみません。

○新谷評価専門官 90 日試験についてなのですが、最初に我々のほうでも申請者に質問させていただいたのですが、実はこれを実施した●●●試験検査機関が既に連絡がとれる状況ではないということでございまして、申請者はうちへの資料のときは、一時期、外したいということもあったのですが、●●●からの話がききましたのでつけております。ただ、我々が見てもちょっとという試験結果ではございました。補足でございます。

○山添座長 そうしますと、これについて疑義を出しても●●●のラボからは回答がもらえない。そうすると、申請者は回答を出せないという返答を返してくる可能性もあるわけですね。それについて、一つは一応質問して、それについてどう考えるかと聞くか、あるいはこれをなしとして評価ができるかどうか、●●●でのデータをなしとして判断するのか、そこのところで例えば 180 日の試験があれば、前の●●●のレポートは一応ないものとして、あくまでも参考としてながめてみるというだけで十分判断できるかどうかということについて、奥田先生、どうですかね。

○奥田専門委員 180 日の試験に関しては全くコメントするところがないので、内容も正

確でしたので、この試験の結果があれば私は 90 日は参考程度にしか使わない、あるいは読む必要は全くないと思います。逆につけていること自体が、これを挙げてきたこと自体が申請のスタンスとしておかしいです、実は。あと、28 日試験はどうですかね。それは質問として。

○山添座長 聞き方として、一つは前の●●●のレポートをわざわざ誤記等を含んでいるにもかかわらず出してきた、何か特殊な意図があるのかという聞き方もできますけれども、もしそうすれば向こうがおろすと言って、その部分を除くと言え、それを評価の対象にしないでやるという形もある。こちらでいきなり無視をしてどうのこうのというのは、ちょっと余りそれもよくないかもしれないので、聞き方としては、これについてそういう指摘があるけれども、あえてそういうものを出してきた理由は、何か理由があるのかという聞き方はできるかと思いますけれども。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 3-13 の 42 ページのところを見ると、この試験がどうのこうのというわけではないのですけれども、●●●が上がっていて●●●が増えています。同様に 49 ページもそうですけれども。

○山添座長 3-13。

○梅垣専門委員 2-13 です、すみません。2-14 のところを見ると、2-14 のこの試験の 62 ページのところを見ても、投与量とともに●●●が増えています。ちょっと気になります。●●●を動物に投与したことがあるのですけれども、●●●が増えるというのは、やっぱり何らかの影響があるというふうに考えてもいいのではないのでしょうか。2-13 のデータがだめだとしても 2-14 で同じような値が出ているというのは、多分、もう少し検討したほうがいいのではないかと思います。

○山添座長 山崎先生。

○山崎専門委員 関連してよろしいですか。2-14 の 95 ページを見ていただきたいのですが、95 ページが血液生化学的な検査の雄の結果なのですが、これの●●●の値を見ると、対照群と 1,000 mg/kg 投与群と 2,000 mg/kg 投与群で値がかなりばらついてはいますが、ざっと見ると、対照群と比較して二つの投与群のほうが●●●の値が高目なのです。梅垣先生がさっき言われた●●●が上がっているということと合わせると、やはり何らかの●●●に対する影響が出ていると考えたほうがいいのかなと思うのですが。

○山添座長 それでは、梅垣先生のほうから●●●のマーカーについて若干変化があり、体重にも変化があるということをおっしゃっています。ここでやっぱり気になるのは、関

与性分は多分吸収されにくい、ほとんどされないということの成分なのですね。ところが●●●ですから、関与成分以外のはかなりのテルペノイドを含んでいた複数のものがまじっていますので、吸収されるということ。そうすると、関与成分以外のもが●●●肥大にかかわっていることは、否定はできないということになりますね。

そうすると、関与成分だけで話を進められるのか、関与成分の安全性とかということと、それ以外の成分のものの安全性への関与ということを考えなければいけないのかということになるかと思うのですね。●●●につきものの問題点になるのかなと思います。基本的には今の事項については、これについてどう考えているのかということ質問することになるかなと思うのですが、先生方、どうですかね。

奥田先生。

○奥田専門委員 ●●●に関しては、私も最初、気にはなったのですけれども、ただ、組織の結果を見る限りは、ちょっと何とも言えないところがあったという印象があって、最終的な判断、180 日間、この投与量できたときに最終的にこうなったのか、あるいは 90 日でもっときつく、あるいは 28 日試験ぐらいで本来、ぐっと●●●の重量が上がったところが担保できれば一番よかったのですけれども、90 日試験の●●●重量がそれをあらわしているという見方をするとすれば、90 日の試験の結果、その数値だけは利用価値はあると思います。

○山添座長 後ろのところの資料でいうと 4-7 に相当するのですかね。サラシアの部分に含まれている天然物の構造に関して記載をしているところがありまして、ここでいうと 1052 ページになるのだと思うのですが、文献のページでいうと、4-7 で、ごめんなさい、4-5 でした。すみません、4-5 の論文の 1052 ページに構造式がいっぱい出ていると思います。ここのところでトリテルペノイドのうちのカルボン酸が入ったりしているものがあるって、いわゆるサポニン類がたくさん入っているのではないかなというのがこの構造から推定されます、糖がついていると。

そうすると、溶血性とかが若干あって、吸収されるものがあると、吸収した時点で一過性に●●●の場合、マーカーが動いてもおかしくはないかなと。想像だけなので僕もこういうデータはないので思うのですけれども、これだけの腫瘍性で両親媒性のものがあると、その辺のところは●●●に対してサイトトキシックなものが一時的に入るということは、可能性はあるかなというふうに思います。

余り勝手な推論をするよりは、申請者の側にそれについてどう考えるかというのも一つは聞くということで、一応、長期にした場合の毒性は、それほど出ていないということ

奥田先生はおっしゃっていただいていますのでないのですけれども、一応、そういうメーカーが変化をしているというのは、やっぱり一応、確認の原因として考察をしてもらったほうがいいかなと思うのですけれども。

今日、幾つか御指摘をいただいたところに、それからもう一つは製品規格のところ、ネオコタラノールの下限值だけが定められていて、製品に、上限値がない。そういうことがいいのか。その点はどうしたら、これはさっきの話で●●●ですので恐らく下限値だけでやって、上限というものは決めてもそれほど差がないのか、本来は範囲に入っているべきですね、と思うのですけれども、そういうことで出ていないのかもしれないという気もしますが、むしろ含まれていなくて製品としては、材料としては落ちてしまうものが多くて、ある程度の規格のものだけを集めてくるという形をしているのかもしれないのですが、とにかく、その辺のところの理由も少し聞いたほうがいいかなというふうに思います。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 別件でよろしいですか。そもそも論なのですけれども、小林製薬という製薬会社がつくっている錠剤です。どう見ても薬と勘違いをしてしまうと思います。●●●という、その文言も薬と非常に勘違いをする製品であるということも気になります。

実は緑茶で、海外で肝障害を出した事例が結構あります。それらの事例のほとんどが錠剤です。日本で医中誌を検索しても、日本ではほとんどそういう有害事例が出てこないです。恐らく日本人は緑茶の飲料として飲んでいるからではないかなという推定もできます。この製品の場合の食経験があるから安全だというのは、お茶として飲んでいるから安全だということで、それはわかるのですけれども、このような錠剤の形をして安全かどうかはわからないと思います。消費者がどう使うかによって非常に問題を起こす可能性があるもので、これが本当に特保になじむのかなと、私は個人的には疑問に思います。

○山添座長 漆谷先生、どうぞ。

○漆谷専門委員 私も似たようなことを思って、薬剤師教育をするときに α -グルコシダーゼ阻害薬の服薬指導では腹部膨満感と言うのですが、低血糖発作のときは必ずグルコースを持てとか、そういう指導をするわけですね。薬理的には同じものなのですけれども、アカルボースの場合はちゃんと服薬指導があってコントロールされているのに、これはメカニズム的には同じなのに野放しだというのがよくわからなくて。お茶として飲むのだったらまだいいのですけれども、先ほど言われたように錠剤をかまずに飲むというのは完全に薬ですわ。これは食品か、といたくなるのですけれども、メカニズムがはっきりして

いるだけに、どうしてアカルボースだけがそういうコントロールをしなくてはいけないかという、薬剤師を教えていて根本的な疑問があります。

○山添座長 作用の強さにもよりますが、ただ、錠剤の形ですので、一度に多数のものを飲もうと思えば飲めるというところがありますよね。上限が本人で変更ができてしまうというのは確かにリスク要因で、過剰になった場合にどうなるかというところがどうしても出てきますよね。そうすると、膨満感とか、そういうものの兼ね合いもあるし、その辺のところは確かに過剰摂取耐性か、副作用の発現等に対しての可能性についてはどう考えるかということですかね。

○脇専門委員 よろしいですか。私も糖尿病の患者さんをたくさん診ていて、 α -グルコシダーゼインヒビターを処方している立場から言いますと、全く薬理的な作用も一緒に、効能も一緒に、形態も一緒に、それを食品として売られるということについては、非常に患者さんの立場からしても納得がいかないし、医者立場からしても非常に紛らわしいもので、販売してほしくないものではありません。もちろん、そういう薬効に対しての注意が徹底しないという懸念もありますし、患者さんが勝手にこちらに変えてしまうということも懸念されますし、費用としてどちらがどうなのかはちょっとわからないのですけども、本当に擬似的なものをいろんなタイプで医薬品として売ったり、食品として売ったりということは、非常に問題があるのではないかと思います。

○山添座長 脇先生のおっしゃるのは、ともかく錠剤の形態でやる以上、やっぱり、そのところの問題が発生する可能性はあるという御指摘かと思います。すみません、酒々井先生、どうぞ。

○酒々井専門委員 今の議論に関係するかもしれませんが、9 ページから 10 ページに急性毒性試験のデータがありますが、自発運動の減少等ということが書いてあります。

○山添座長 ページ数を。

○酒々井専門委員 9～10 ページです。

○山添座長 論文は最初のもの。

○酒々井専門委員 最初の部分。この企業では要するに軟便とか下痢が起きているからだという、そういう結論であるわけなのですが、具体的な資料のナンバー2-12 を見てみると、●●●ということが書いてあります。先ほどの議論なのですが、確かに下痢とか、脱水症状が起きているかもしれないのですが、実際には血糖値が下がってしまい、極度に下がって、それで●●●したという、そういう可能性もあり得と考えられるので、このときの血糖値のデータがもしあれば、添付していただくと非常によいと思います。つまり、

血糖値の減少によるものではないというところをルールアウトできる。

先ほどの議論なのですが、飲まれる人は普通の人なので、例えばメーカーの推奨では食べるときに一緒に飲んでくださいということなのですが、食べないときに飲んでしまったらどうなのかなという、血糖値が下がってしまって、こういう症状が出る可能性がないかなという、そういう懸念も若干感じております。

○山添座長 今、酒々井先生のほうからは、動物実験において症状が観察されているときの血糖値のデータを示してほしいということが一つ、直接的な薬効と関連するのかしないのかということとを区別するために必要だろうということを指摘されています。もう一つは何でしたか。

○酒々井専門委員 要するに、間違っ飲んでしまったとき、食べていないときにこれを服用したときに有害作用はどうかということです。

○山添座長 空腹時における影響でしたか。メカニズムとしてはそんなに出ないということで、多分、していないかもしれないけれども、作用の確認というか、作用機序の確認ということになるかもしれませんね。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 急性の限度試験なので、恐らく血糖値は測っていないと思いますし、このレポートを出された●●●は先月、倒産しまして、どういう状態になっているか、今はわからないですけれども、実は。

それはちょっと話を別個にして、標記の「サラシア 100」なのですけれども、もともと結構、ダイエット用にかなり使われているようでして、いろんなインターネットを見てみると、サラシア茶 100 とか、100 という言葉を前面に出してきているのは、恐らくすごく天然で、なおかつ含有成分がいっぱい入っているというような見方を、100 mg からきている数値なのでしょうけれども、見た目として、そういうインパクトを与えるようなものなのかなと。先ほど空腹時での摂取したときというのは、だから、ダイエットされている方がなおかつ錠剤、錠菓として摂取しやすい状態というのも気になりますし、ちょっと100 というのが、最初、何が 100%かなと思って考えたらそうではなかったのも、最初に気がついたところです。

○山添座長 清水先生。

○清水専門委員 このメカニズムからいって、空腹時にとったときはどんなことが懸念されるのでしょうか。

○山添座長 基本的にはグルコースがないわけですね、消化管に。そうすると、それほ

どの変化は起きてこないと考えられますよね。吸収はされない。そうすると、一定の時間後にそのまま排泄されるというだけで、関与成分だけであった場合には、それほど作用は発現しない可能性が高いと思うのですけれども。

○清水専門委員 問題は関与成分以外のものがとにかくいろいろ入っている可能性があって何かをしているということですね。多分、腸管での吸収と吸収以外のことも起こっているかもしれないという意味では、そういった検討も必要かということですね。わかりました。

○山添座長 どうぞ、山崎先生。

○山崎専門委員 このサラシアの食経験が海外では主にお茶だという話があったので、お茶の場合は煮出すわけですよ。そうすると、基本的には水抽出なのですが、このサラシアエキス末が水抽出なのか、それとも有機溶媒抽出なのかというのは全くわからないのですが。もし有機溶媒抽出ですと、先ほど山添先生がトリテルペン類が植物体には非常にたくさん含まれているということを言われていましたが、有機溶媒抽出すると、このトリテルペン類は物すごく入ってくるのです。そうすると、過去の食経験で摂取したことのないような、あるいは大量に摂取したことのないような成分が有機溶媒抽出物の中には入ってきますので、エキスの製造法を概要でいいので確認した上で、食経験が使えるかどうかの判断が必要かなと思います。

○梅垣専門委員 熱水抽出を乾燥粉末化と書いてありますから、多分、それはないとは思いますが、わかりません。

○山添座長 僕が言ったのは、だから、トリテルペノールの骨格を持っているので、糖がついたサポニン様の物質、両糖がそれが熱水だと水に糖部分がくっついていても入ってくるので、一部、それが効率が悪くても入ってしまうと、さっきのような肝機能にそういう影響が出てくる可能性は否定はできない。実際、天然物、恐らく糖が付加されていますので、幾つ、糖がついているかはわかりませんが、そういう両親媒性になっているだろうと思うのです、そういうことです。

○廣瀬委員 奥田先生にちょっと確認したほうがいいと思うのですけれども、180 日間の経口投与の毒性試験ですけれども、1,000 mg と 2,000 mg で投与していて、1,000 mg でもいろいろ所見が出ていますね。ですから、結局、これは無毒性量がとれないということではよろしいでしょうか。

○奥田専門委員 アドバースととるか、エフェクトととるかにもよりますけれども。

○廣瀬委員 やっぱ、アドバースとしてとらざるを得ないと思うのですね、こういう評

価の場合。体重だとか、軽い貧血があったりとか、ほかの部会では、みんな、毒性とっているわけなのですよね。もし、無毒性量がとれないということになると、事務局に聞いたほうがいいのですけれども、こういう場合には新たに試験を要求することになるのでしょうか。この辺はどうなのでしょう。

○北村課長補佐 もし必要があるのであれば試験を求めることは可能です。ただ、今まで特保の場合、無毒性量を求めてという話ではないので。

○廣瀬委員 こういう動物試験というのはあくまで参考的な試験になるというような。

○北村課長補佐 今までそういった事例はほとんどございませんので。

○廣瀬委員 そうですか。

○山添座長 委員長。

○小泉委員長 180 日間のすべての所見が 2-14 の 8 ページから 9 ページ、10 ページぐらいにすべて出てきます。それを見ますと血球の変化とか、先ほど言われた●●●の変化、それから●●●すべて出ているわけです。このエキスは 1 粒に●●●入っているということで、恐らく一日にきっちり摂取するのであれば●●●だろうと思うのですね。ところが間違っって一日に 3 倍量をとると、こういう症状が出てくるという可能性が非常に高くなるので、そもそもこの特保申請物を評価するに値するかどうかということのほうが問題であると私は思っています。わざわざ出していただいても、こういった所見を無視することはできなくなるわけですね。しかも、かまずにそのまま飲んで、リスクが 3 分の 1 ならいいのですが、3 倍量のときにこういったすべてのあらゆる病理所見でも、いろんな所見が出てくるものを安全とみなすことが可能かどうかは、ちょっと非常に疑問に思います。

○山添座長 やはり、そのポイントはどうしても何も作用がない濃度のところがきちっとデータに出ていないというところは、かなりきついかもしれませんね。そのところで、まずはそれがないと安全について評価ができないという回答になってしまうと思いますね、このままだと。奥田先生、いかがですか。

○奥田専門委員 もっともな意見です。考察を読む限り、その反応はあったけれども、それは正常範囲内であるとか、そういう形で通常毒性試験のコメントの仕方をとっているの、そう強いものではないと思います。先ほどアドバースか、エフェクトかという話になったときに恐らくアドバースではないとは、私はそういう判断をしています。NOEL、NOAEL の数値がない場合には、リスク評価の場合にはその 10 分の 1 のところを、LOAEL という数値を 1,000 mg/kg でとらえれば、その 10 分の 1、100 mg/kg という数値を一つの NOEL、NOAEL の数値という見方に置きかえるという論法もあることはあ

るので。

○山添座長 そうすると、その場合からヒトのほうに持ってくれば、かなり低い数値になってしまいますよね。

○奥田専門委員 なりますよね、今度は。

○小泉委員長 私は先ほどちょっと計算間違いをしまして、1,000 mg/kg なので、これは大人 50 kg に 300 mg ということなので、きっちり NOAEL がとれば安全性は担保できるかもしれません。間違えていました。

○山添座長 先生、いずれにしろ、やっぱり、安全な投与量がこのところではデータとしては、必ずしもここに出ているものでは NOAEL がとれないということですよ。それは指摘してもいいのかなとは思いますが、その辺は病理の先生方のほうでこしらえていただいて、やはり、その点についてはどこのところで、もう少し低い用量のところできちっと影響がなくなるところの用量をきちっと出してほしいということ、そうでないと難しいですよ、この場合。

それと、本間先生、今日は静かなのですが、遺伝毒性は何もないですが。

○本間専門委員 先ほど山崎先生がおっしゃられた、ほかの成分ということは非常に重要で、もちろん、遺伝毒性、Ames 試験が出ていますけれども、高い濃度で非常に出ています。これに関しては特にヒトのリスクとはそんなに関係ないのではないかと思いますけれども、ただ、幾つかの不純物が非常に強い遺伝毒性を示せば、それが発がん性に関することになるかもしれませんので、やっぱり、そういったほかの成分というのがちょっとどのくらいあるのか、当然、医薬品なんかでは不純物の基準値がありますので、それに合わせて評価すればよろしいのではないかと思います。

○山添座長 そうしましたら、ほぼ、先生方の御意見が出たのかなと思うのですが、一つは、今、あったような成分規格の問題ですよ。有効成分とそれから一緒に含まれているもの等を含めてどの程度の範囲に、ちゃんとコントロールにはどういう形を考えているのかということ、それから実際に有効性成分も単独のものだけで説明ができるのかどうかということも、一つは必要な要因かなと思います。

それから、もう一つ指摘があったのは錠剤という形をとれば過剰摂取ということは当然、起こり得るということで、そういうことでリスクについてはどう考えているのかということが当然、出てくるだろうし、それから毒性の所見で見ても NOAEL の値が得られていないと考えると、その点についてはどういうことで、我々としては低い用量のところ有害事象がない濃度をきちっとした形で出されることが望ましいと考えているけれども、ど

ういうふうに提出者のほうは考えているのかということだろうと思いますが。

脇先生。

○脇専門委員 すみません、今の座長のおまとめどおりなのですが、先ほど申しましたように、やはり、非常に実際に使われている薬剤とそっくりだということで、安全性についても同等のきっちりした評価を求めたいと思います。私としては、本当はこういう形態は避けていただきたいというのが基本なのですが、もし出るとしても医薬品と同等のものとして、安全性は、いろんな評価をきっちりしていただきたいと思います。

○山添座長 そうですね。先ほど錠剤という形態だけの問題で過剰摂取というものもあるし、当然、同時に α -グルコシダーゼの医薬品を併用する場合のリスクとか、そういう点についてもどういうふうに考えるのかということ、それで医薬品の事例では、そういうことでいろんな意味での注意というものが指導のもとに飲んでもらっていると、そういう状況がある一方で、このものが特別な安全性が本当にあるのかということ、医師の指導とか、そういうものがなくて、そういうことも含めて少し質問をするということで、かなり厳しいというニュアンスを伝えざるを得ないかなというふうに思います。

○小泉委員長 実は特保でコエンザイム Q10 とか、そういうのをずっとやってきた中で、錠剤とカプセルが特保として認められたのです。そのときにいろいろ食安委でも検討しまして、カプセルとか錠剤でするときには特に血糖と血圧に関するもので、こういった形態のものについては非常に注意することということで、医師に相談することとか、いろんなそういった症状のある人は簡単にそのまま飲んではいけないとかいう基準を決めて、一応は出しているのですが、やはり、そういうことは、だから、ここに書かれているのですよね。医師に相談して飲んでくださいとか、そういうことは書いてあるのですが、基本的には私も危険だと思っています。

○山添座長 錠剤という形態を持つもので、そのリスクは基本的には避けがたいことが可能性としてあると、量の問題として。そのことかなと思うのですが、では、そういうことで、北村さん。

○北村課長補佐 今、いろいろ御指摘をいただいたのですが、もしヒト試験のところでも御指摘があれば、まとめてお願いをしたいと思うのですが、

○脇専門委員 よろしいでしょうか。ヒト試験で腹部症状がいろいろ訴えがあるのですけれども、これは、でも、元文献によると直接、試験食に起因すると考えられないと判断されたという結論になっていまして、この関与成分、この製品が有効だというのであれば、こういう副作用もありえるということは、やはり、ほかに α -GI ではあることですので、

これを否定するような姿勢というのは望ましくないというか、評価が本当に的確にされているか、少し疑問を持たざるを得ないと思います。

○山添座長 臨床で使われている α -GI でも同様の副作用がやはり出てくるということで、この薬剤の有効性にリンクした作用であるという可能性もあるということ、その点についてどういう解釈で関係がないとしたかということをお聞きするを得ないかなと思いますけれども、前田さん。

○前田評価調整官 タグの 2-19 が過剰摂取安全性の検証なのですが、その後ろのほうに表 7 という 1 枚だけ再生紙が入っているペーパーがございます。この資料で被験品等の因果関係の推測というところの欄がございますが、ほとんど因果関係なしということなのですが、2 件、因果関係不明という腹部膨満感の所見がございます。以前に因果関係が否定できないものについて否定的な答えを出した剤もがございますので、そういった点も踏まえた形で、この内容についてどう考えるかということをお議論いただければと思います。

○山添座長 先ほど脇先生もおっしゃっていましたように、このような作用のところというのは、やはり、薬剤の持つ有効性の部分と、直接、リンクしている可能性もあるという、そういう形で指摘をしていただいたらいいのではないかなと思うのですが、そのことについても含めて、同効の作用を持っている医薬品においては、こういうことで因果関係があるということとされているので、その辺のところをどうして不明としたのかということをやっぱり聞かざるを得ないかなと。脇先生、そんな感じでいいですかね。

○脇専門委員 これも私も見たのですが、結構、最後の被験者の方とかもかなり症状が続いています。これも因果関係なしといろいろな自己申告に基づいた理由づけがありますが、疑いがやはり残るのではないかなと思うような事例も入っているので、少しあるものはやっぱりあると書いていただいても、この試験食については問題ないのではないかなと思います。ですので、もう一度、判断をいただきたいと思います。

○山添座長 その場合にこの症状の重篤度なども、そういうのを記述してもらったほうがいいですか。その辺はどうでしょうか。

○脇専門委員 個体差とかがありますから難しいかもしれませんが、そうですね。それから継続時間は書いてあるかと思うのですが、あとは服用できなかった人があったかなかったのかも、ちょっとチェックしていないのですが、そういうことも含めて 3 倍量がトレラブルであったかとか、そういうことも書いていただければとより確かかかと思ひます。

○山添座長 ほかにヒト試験についてのコメントはございますでしょうか。

それでは、一応、今日のところ、かなりたくさんの指摘事項があったと思いますが、その辺のところについて質問の中身をもう一度、文面をつくって、先生方のほうに見ていただいて、それを出すというふうにしたいと思います。

それでは、今日の議題1、2品目についてはこの辺にさせていただきたいと思います。

議題2、その他は何か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 それでは、これで本日の新開発食品専門調査会のすべての議事は終了いたしました。どうもありがとうございました。