

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 84 回会合議事録

1. 日時 平成 24 年 2 月 21 日（火） 15：21～17：13
2. 場所 食品安全委員会大会議室（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
 - ・コタラエキス
 - ・キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>
 - ・キシリトール オーラテクトガム<スペアミント>
 - (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、尾崎専門委員、小堀専門委員、酒々井専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、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、畑江委員、村田委員
 - (事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、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 1 評価対象食品の概要
 - 資料 2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○山添座長 それでは、時間となりましたので、第 84 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。清水先生は御都合により 84 回を欠席です。

本日の議事ですが、本年 1 月 20 日付で消費者庁から特定保健用食品としての安全性に関する評価の依頼がありました。新規品目であるコタラエキス、キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>及び<スペアミント>についてです。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いします。

○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。

本日は議事次第、座席表、本専門調査会の名簿、資料 1 として評価対象品目の概要、資料 2 として専門委員からのコメントを配付しております。

なお、今までの評価書と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。

○山添座長 それでは、議事 1 の審議に入りたいと思います。まずはコタラエキスについてです。

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、申請者が作成しましたこのコタラエキス①という、すみません、資料が配付し切れていなかったらすぐ対応いたしますので、少々お待ちください。

申しわけございませんでした。それでは、説明をさせていただきます。

まず、こちらのタグ 2 の表示見本というところをお開きください。

商品名、コタラエキスでございます。食品の分類が粉末清涼飲料、許可を受けた表示の内容は本製品をコタラヒムブツ由来チオシクリトール（ネオコタラノールとして）を含んでおり、食後の糖の吸収を穏やかにすることが特長です。食後の血糖値が気になる方の食生活改善に役立つ商品です。関与成分のコタラヒムブツ由来チオシクリトールはネオコタラノールとして 1 包当たり 0.448 mg 含んでおります。

摂取する上での注意事項につきましては、本製品を多量に摂取することにより、疾病が治癒するものではございません。糖尿病の治療を受けておられる方などは、医師などの専門家に御相談の上、御利用ください。また、●●ということで、1 日当たりの摂取量目安

量は、1日2回を目安として、食事とともに1包をコップ1杯程度のお湯または水に溶かしてお飲みくださいというものでございます。

続きまして、少し飛んでいただいて、タグ4の4ページをお開きください。

一番上のほうからになります。当該食品「コタラエキス」は、グルコシダーゼ阻害作用を有する関与成分、コタラヒムブツ由来チオシクリトールを含有しており、食事とともに摂取することで、小腸のグルコシダーゼ阻害作用を介して食後血糖の上昇を抑制します。また、長期摂取することにより、日々における食後の血糖変化を穏やかにすることから、糖尿病予防につながるということが期待されますというものでございます。

続きまして、6ページになります。①関与成分に関する検討というのがございまして、3ポツ目になるのですが、コタラヒムブツに含まれる各阻害成分の活性寄与率を比較検討、実施したところ、コタラヒムブツ由来チオシクリトールが最も高い寄与率を示した。次のポツになります。ラットへの糖質負荷試験を実施したところ、マルトース及びスクロース負荷後に用量依存的な血糖上昇抑制効果が確認された。一方、デンプン負荷試験では血糖上昇抑制は見られるものの用量依存性はなく、さらにグルコース負荷試験では、血糖値に対して影響は見られなかった。このことから、当該成分は小腸で二糖類分解酵素を阻害することにより、血糖上昇を抑制することが明らかになった。

2ページほど飛んでいただいて、8ページの一番上ですが、当該食品のヒトに対する食後血糖上昇抑制効果は、少なくともコタラヒムブツエキス散の含有量が●●で見られたことから、1回当たりの摂取量を●●に設定いたしましたというものでございます。

また、すみません、少し飛んでいただいて13ページになります。

食経験に関する資料の文献ごとの要約ですが、②になります。スリランカの現地調査の結果ですが、原産地スリランカにおいてスーパーなどでティーバッグや●●といった形態で販売されており、一般的にハーブティーとして利用されている。ほかには●●においておかゆとしても日常的に食べられており、煮出す方法により調理されたものが利用されているというものでございます。

次のページの④で日本および外国での利用状況というのがございます。コタラヒムブツの日本における流通量や関連商品の市場調査を実施した結果、10年以上の食経験が確認された。4行目になるのですが、「また」以降、弊社のコタラヒムブツエキス含有食品については、2004年9月より販売開始して、少し飛んで、顧客の反応を直接観察してきましたが、副作用を訴える顧客は確認されておりませんというものでございます。

⑤になります。栄養成分並びに混在物に関する定量分析及び文献調査を実施した結果、

ヒトが摂取する上で、健康上問題になる可能性は低いと考えられましたということでございます。

続きまして、15 ページになります。 *in vitro* および動物を用いた *in vivo* 試験でございますけれども、①Ames 試験です。Ames 試験で、コタラヒムブツエキス散を 5,000 µg/plate の最高用量で試験を実施し、有意な増加は見られなかった。②で染色体異常試験ですが、こちらでもコタラヒムブツエキス散で 5,000 µg/mL で陰性であった。③で急性毒性試験ですが、コタラヒムエキス末ですが、5,000 mg/kg 投与で死亡例は見られず、剖検においても異常は見られませんでした。こちらには書いておりませんが、原著のほうを見ますと、直後から 3 日間で少し異常が出ております。

続きまして、最後のポツですが、コタラヒムブツエキス散を 2,000 mg/kg でやっております、死亡例は見られず、剖検においても異常は見られなかったということでございます。

次のページですが、抗原性および光毒性試験でございます。雄のモルモットで経口及び皮下投与でやっております、両方とも特に問題はなかったということでございます。

反復投与毒性試験でございますが、まずはコタラヒムブツエキス散を SD ラット雌雄に最高用量が●●混餌で 13 週間やっております。最高用量群の雌で体重低下が見られましたが、●●。また、●●ということでございます。

次のポツですが、SD ラットで 1,000 mg/kg のコタラヒムエキス末を 13 週間経口投与しております、特に問題はなかったということでございます。

次のポツですが、コタラヒムブツエキス散について雌雄の SD ラットで●●混餌を最大用量で 52 週間やっております、これに書いてあるように、特に異常はなかったとしておるのですが、●●が見られております。

続きまして、最後のポツですが、コタラヒムブツエキス散で雌雄の SD ラットでこちらは●●混餌飼料で 13 週間やっております。一般状態では 5%群の雌雄で軟便が散見されると。また、●●が見られたということでございます。

次のページでございますが、13 週間の反復投与試験で●●について、●●の器質的障害を伴わない酵素漏出の結果であり、被験物質の●●に対する毒性を示唆するものではないということを第三者に評価してもらっております。

最後の段の⑦になりますが、薬剤併用時の影響ということで、Wistar ラットへのコタラヒムエキス末にボグリボースによるデンプン負荷試験を実施した。その結果、血糖上昇抑制は見られましたが、その結果はコタラヒムブツの単独投与の場合と同程度であったとい

うことでございます。

次のページ、18ページからヒトを対象とした試験でございます。

①で4週間の過剰摂取試験が書かれています。健常者及び境界型、軽症2型糖尿病患者を対象にプラセボ対照二重盲検法で4週間の過剰摂取を実施しております。朝夕各3包ずつ摂取しておりますして、臨床検査値の異常変動は見られず、当該食品摂取に起因する有害事象は見られなかったとしております。

②で単回および長期摂取でございます。ここには長期摂取のみが記載しております。空腹時血糖値正常高値者、境界型及び軽症2型糖尿病患者を対象にプラセボ対照二重盲検法による12週間摂取試験をやっております。朝夕各1包ずつ摂取しておりますして、各臨床検査値は生理的変動の範囲内で推移しており、プラセボ群と比較しても差は見られず、当該食品に起因する有害事象は見られなかったとしておりますが、中の原著を見ますと腹部症状が本食品の影響と否定はできないが、期間中消失しており因果関係が判断できなかったという有害事象がございました。

以上でよろしくお願いたします。

○山添座長 それでは、今説明がありましたコタラエクスにつきまして、先生方の御意見をいただきたいと思うのです。今回のところのコタラエクスについては、専門委員からのところでの御指摘で参考資料がついております。それが資料2のところ、奥田先生のほうからですが、先生、ちょっと御説明いただけますでしょうか。

○奥田専門委員 では、説明させていただきます。

たまたまなのですけれども、このサラシアをインターネットで検索していたところ、梅垣先生のところから出されている健康食品の素材情報データベースというもので引っかかりまして、そのもの、それから **Natural Standard**、そのものとその2つが大きな評価したものとして、文献として出てきました。その中で気になった部分が幾つかありまして、例えば健康食品のところの実は2ページ目、安全性という部分、そのところの危険情報の下から3つ目、動物実験やサラシア摂取により流産の起こることが報告されているため、妊娠中のサラシア摂取は恐らく危険と思われる。それからその下、授乳中の安全性については信頼できる情報が十分ではないため、使用を避けるというところが気になりまして、一応 **Natural Standard** のほうも見ましたところ、同じような言い方がされておまして、それはちょっと今省いちゃいますけれども、その妊娠中のほうの危険性に関しての文献がついこの間手に入りまして、それに動物実験の細かいことが書いてありました。ただ、動物の実験の規模はかなりの匹数、妊娠雌 26 匹ぐらい使った試験ではあったので

すけれども、試験の内容もそれなりのものでした。ただ、結果が相当シビアな結果が出ておりまして、妊娠中の着床してからの死亡の率であるとか、数もそうですけれども、減るあるいは当然生まれてきた子供の数が少ないとか、あと生存性がよくないとか、そういうかなり強い影響の出るものなのかなという印象を持っています。それであって、危険性のところに入っていると。それから、NMCD というデータベースの中でもセーフティのところには実は pregnancy and lactation で insufficient reliable information available; avoid using となっていますから、妊娠中あるいは授乳中のこれは避けたほうがいだろうという結論を出していますので、そのもの自体通常健康な人が飲む分には、動物実験のほうを一応詳細見てみましたが、特に影響はないと思うのですけれども、私の気になったところはこの妊娠中のものということになります。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。この奥田先生が見ていただいたベースが梅垣先生のところであったということで、梅垣先生からもちょっとコメントいただければと思うのですが。

○梅垣専門委員 うちのデータベースは妊娠中とか授乳中で安全であるというデータがなければ摂取しないように、と書いています。ほとんどの情報がそうなっているのですけれども、今回の場合は、手元の参考資料の 20 ページの 38 番、先ほど奥田先生がおっしゃった論文で、実際に動物実験をして胎児の数が減るという問題が明らかに出ているので、ほかの素材情報とはちょっと取扱いが違います。明らかに有害事象が出ているというのだったら、摂らないほうがいい、摂るなというイメージです。

このコタラの場合はコタラヒムブツと言ったりコタラエキスと言ったり、いろんな呼び方をしています。この参考資料 20 ページの 38 という論文では、*Salacia reticulata* の根を加熱して、それで調製していますから、多分今回の評価する素材の中にも、問題となる成分が入っている可能性はあると思います。でも、原材料がどうつくられていて、ロット管理がどうされているかというのは全くわからない。ここは非常に問題ではないか思っています。

○山添座長 今回の問題で審議する際に、事前にお調べをいただきまして、こういう情報が出てきたわけですが、今回のコタラエキスの場合は幹、皮ということですね。それから来ているものということ、そして、子供に対する影響というものは根の抽出物から来ているということで、1 つは同じ *reticulata* と書いてありますから、ほとんど同じ種、種としては同じものと一応仮定できるとは思いますが、その際の部位が違った場合のデータをどう

取り扱うかということ、それから、もう一つは今回のこのチオシクリトールというものを有効成分としているわけですが、これらの安全性の懸念がこのチオシクリトールによって出てきたものなのか、あるいはそうでないのかということで判断がかなり変わってくるといことになるのではないかとこのように想像はされますが、どういふに考えるべきなのかということについて先生方のほうで御意見がありますでしょうか。

山崎先生、すみません。

○山崎専門委員 山添先生がおっしゃったように、これは天然物の抽出物なので、抽出法が変わるともう成分が変わってしまうのですね。今回の資料の中で非常に理解しにくいところなのですが、抽出法が違ふ抽出物の名称を微妙に変えています。抽出物の名称が違っていると、もう含有成分が変わってしまう可能性があると考えた方がよい。これは表記事項の説明のところに書いてあるのですが。

○北村課長補佐 事務局ですけれども、タグ4の3ページでよろしいですか。

○山崎専門委員 そうです、それです。タグ4の3ページのところに表記事項の説明というのがありますが、そこで原料としてコタラヒムブツエキスと「ブツ」が入っているのが上から2つありますね。最後の漢字が「末」になっているものと「散」になっているもの。エキス末のほうがより濃いもので、「散」というのは、賦形剤で薄めたものですね。紛らわしいのはそのすぐ後ろにあるコタラヒムエキス。「ブツ」というのが入っていないものが2つ並んでいます。これらは抽出方法が「ブツ」が入っているものとは異なるので、成分が違っていると考えたほうがいい。含有成分にある程度の共通性はあると思うのだけれども、必ずしも同じとは限らない。今回の資料の毒性実験報告には、この両方を使っているものがあるので、どちらのものかということをしかり確認した上で御判断いただきたい。

それから、抽出法が違ふと抽出物中の含有成分が違ってしますので、この当該商品の配合原料に使っているコタラヒムブツエキス散またはコタラヒムブツエキス末を使った実験は、この食品の評価資料として検討に値しますけれども、それ以外の抽出物での実験データは参考データにはなるけれども、直接の評価資料にはならないだろうと。安全性を考える場合に、こういう物質が入っている可能性があるので注意する必要があるという意味で、奥田先生が今回紹介してくださった文献というのは、原料植物中の成分に関する参考情報としては非常に重要だけれども、そのデータだけでこの食品の安全性評価を直接することはできないでしょうと考えます。

○山添座長 ありがとうございます。どうしても天然物の場合にはこのことを注意しない

といけないことになろうかと思いますが、今回の製品に用いるものに関してのデータで判断をする必要があります、どうも注意しなければいけない項目の一つかと思います。その場合に、例えば先ほど出てきましたが、胎児に対する影響等のものについては、そのままのデータを適用することはできないとなると、どういうふうに対応すればいいのかということになってきますね、懸念に関して。

はい、奥田先生。

○奥田専門委員 言われることはわかるのですが、ただ、これが製品として市販されたときに消費者がコタラヒムブツかコタラヒムなのか、その判断、同じようなものが横に並んでいた場合に、同じものという判断をとってしまうということの可能性があります。それから、先ほど言いました **Natural Standard** ではもうそういうことをすべて含んだ状態で考えていますので、考えているというか。

○山添座長 取扱っている。

○奥田専門委員 そうですね。ということでいけば、どこまで分類して評価していくかというそれを考えないとだめだとは思いますが。

○山崎専門委員 奥田先生のおっしゃることはもっともなので、このコタラヒムブツの原木に入っている成分の中には、胎児に対して影響を及ぼす物質があることは間違いない。エキス末をつくる製造法によっては、そういう物質が大量に含まれる可能性があるということはあると思うのですね。そういう意味で、この委員会で胎児に対する影響を議論すべきだと思います。

それからもう一点、今回の申請資料のタグ 8 のところを見ていただきたいのですが、原料の管理がどのようにされているかを見ていただきたいのですが、原木そのものの種が間違いないことを現地で確認していると言っていますが、その後、エキス末をどうやって品質管理しているかということになりますと、エキス散中の関与成分量と α -GI 活性を見ていますが、これは有効性のほうだけの評価なのですね。有効成分以外の物質に関しての管理がどうなっているかは全くわからない。抽出方法次第で安全にもなり得るし、有害性を持つ物質が入り得る余地もあるということかなと思います。

○山添座長 今、山崎先生のほうからあくまでもミクスチャーであり、混合物の形でできていると。ですから、その製造方法によって混在する物質の量も違うだろうし、その成分が安全性を懸念させるような作用をしている可能性は否定ができないと。有効成分だけを見てはわからないのではないかということだろうと思います。少なくとも奥田先生、梅垣先生の御意見もありましたように、この抽出物といいますが、クルードの抽出物の中に

は安全性を懸念させるようなものが入っている可能性は十分にあって、実際にそういう報告があると。この抽出の方法あるいは分画の方法によってそのものが確実に除けているかどうかということが保障される必要があるということ、多分山崎先生がおっしゃるのはそういうことだろうと思います。そういうことを踏まえてどう扱うのかということですね。このものを判断していく必要があるのかなと思いますが。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 先ほどの紹介された論文は 2003 年の論文です。いろいろなところでこの情報が出ているはずなのに、1 つも提出された資料の中にはそのたぐいのものは入っていないというのは非常に不思議です。使用部位も恐らく根の皮か何かを使っている。これは資料の 4 の 13 ページのところのコタラヒムブツについてというところに、使用部位は根部の皮が紹介されています。その最後に糖尿病において有効であると記載されているので、恐らく同じ部位を使っている可能性があります。妊娠ラットの論文の場合も考慮して、まず申請品の使用部位をきっちり特定して整理してもらわないと、データが全く読めないという状況です。

それと、コタラヒムブツの散というと何となく薬剤みたいなきっちりコントロールされているイメージを持つのですが、本当にそうなのかというところもしっかり資料を整理してもらったほうがいいと思います。

タグ 4 の 3 ページ、先ほど山崎先生が御紹介された中の真ん中にコタラヒムエキス散、最後のほうに本申請食品に使用されるコタラヒムブツエキス散とは異なると書いてありながら、資料が 1-11、2-23、1-12、2-24 とついているわけです。だから資料自体が理解できないという状態です。先ほどの妊娠ラットの論文に対する対応、それから提出資料全体をきっちり整理してもらわないと評価は全くできないと思います。

○山添座長 今、梅垣先生のほうからは資料が本来、今回申請に直接関係するものと参考資料程度になるものが混在しているということで、資料そのものをもう一度見直していただいて、それをきちっとした形で本来の申請に値する資料としてのものと、それから、後の周辺の参考資料というものを区別した形でもう一度ちゃんと出してほしいという御意見がございましたが、いかがでしょうか。

はい、奥田先生。

○奥田専門委員 同じ意見です。試験自体は先ほど梅垣先生が紹介されましたように、根っこをボイルして、そこから抽出したものというつくり方もちゃんと 60 g のパウダーのルーートを 1,920 mg で distilled water に入れてぐつぐつ 3 時間煮てというつくり方もちゃん

としていますので、ものとしてはこの文献、非常に有用な文献と思います。

それから、今回私が出しました参考文献の中でも使っていない文献がかなりこの申請書類の中にあるというか、使っていないものが相当あることもわかってきましたので、そういうことを含めてもう一度資料の整理と、それから文献検索をしていただきたいというのが意見です。

○山添座長 すなわちもう既に世の中に公知の事実として報告されているものもきちっとこの中に入れられていないと。そういうものを含めてもう少し全体を充実してほしいと、そういう形でアレンジしろということだろうと思いますが、ごもっともな御意見かと思いますが。

○山崎専門委員 動物を使った中期毒性試験の中では、餌の中に被験物質を何%混ぜたかという数字を見ていただきたいのですが、コタラヒムブツエキスに関するものでは、濃度の高いものとしては●●入れた試験が1つだけあるのですね。資料2-16なのですが、これは直接参考になるかなと思います。これは、実を言うと、消費者委員会で指摘をして●●混餌の追加実験をやってもらったものなのです。これを見ていただいて、毒性の専門家の先生に御意見をいただければありがたいなと思います。

それから、これは消費者委員会にお願いをするというのですが、過去消費者委員会の調査会でどのような指摘を出したかということは、この安全委員会にとっても多分有用な情報になると思うのです。可能な範囲内で、必要な情報はもらうといいかなと思います。

○山添座長 ということは消費者庁の段階でもかなりの指摘をなさっているようなことがあったということだと推察いたします。そうしますと、そこでの追加等の資料の請求等があれば、それを踏まえた形で全体をもう一度見直して、その上で欠けている事項をこちらから指摘するという方向でいくのが妥当かなという気がします。

ちなみに今回の有効性の本体とされていますチオシクリトールという形になってくると、通常の場合にはグルコースと同じように吸収をする機構が働かないといいますが、そういうトランスポーターというものが栄養摂取と同じようなトランスポーターが働かない限りにおいては吸収されないだろうというふうな構造をしていることは確かだろうと思います。したがって、懸念をされるような安全性の問題は当然体内に取り込まれた後に作用すると考えられますので、有効性成分そのものが安全性を懸念する作用をしているとはダイレクトには結びつかない現象なので、今回の場合についてはどういう分画できちっととってきているかということがやはり安全性を見る場合には必要な項目かなというふうに感じます。そういうことも踏まえて、どうしましょうか。消費者委員会のほうから指摘を出した資料

というのは、事務局のほうで集めることは可能ですかね、その得られた追加の資料。どういう指摘をしたかというのは。

○新谷評価専門官 消費者委員会の事務局のほうと相談させていただきたいと思います。

○山添座長 そういう形で、では相談をしていただきまして、得られた項目をちょっと委員の先生方に送っていただいて、それを見ていただいた上でもう一度ストーリーがつくれるかどうかと、審議のための。そういうことを見ていただくということにはどうかと思います。先生方のほうでどなたか方策について御意見ございますでしょうか。

もし御異論がなければ、事務局のほうでちょっと問い合わせをしていただきまして、その資料を見ていただいた上で必要なことについて。はい、どうぞ。

○新谷評価専門官 こちらで消費者委員会事務局と打ち合わせをさせていただくと同時に、先生方の言われたことについては指摘事項としても消費者庁を通じて申請者のほうに通知してしまってもよろしいのでしょうか。

○山添座長 時間的なことを考えれば、当然今日の御意見というものを踏まえて、やはりもともとの起源の材料ですね、そのものの特定とかそういうものについてはどういうふうを考えているかというのは重要なことですので、それは進めていただければと思います。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 片仮名の名前じゃなくてラテン名で利用した原材料を特定して、使用部位も特定してもらわないとわかりません。サラシアは何種類かありますので、出来るだけラテン名で、特定していただくというのが必要だと思います。

○山添座長 それでは、こういう生薬材料と言うのですか、生薬も含めてそうなのですが、幹についてはそれほど季節変動ないのですけれども、根の成分に関しては季節変動が結構大きいのです、成長期とそうでないときがあるので。それなので、懸念しているのは、根を外しているというのはそういうことを踏まえた上で外しているのか、幹だけにしているのか、その辺のところも踏まえて、どうして幹にして根ではないのかとか、そういうことももし情報として何か申請者のほうから情報が得られれば、それも判断の一つの材料になるかと思います。

それでは、とりあえずこの指摘のことを踏まえて問い合わせをしていただくということで、その結果を見て次に進めるということにさせていただきたいと思ひまして、一応このコタラエクスについては、本日の議論は、はい。

○山崎専門委員 指摘をするのでしたらば、もう少し。

○山添座長 はい、では先生、どうぞおっしゃってください。山崎先生、この際。

○山崎専門委員 山本先生、お先にどうぞ。

○山本専門委員 ちょっと今と全然違う点なのですからけれども、今言うべきかどうかちょっとよくわからないのですけれども、タグ4の10ページの真ん中、パラグラフの4番目ぐらゐの食経験のところ、現在までに弊社、この会社の商品を●●の方に食べてもらって、それで、そのうちの●●と書いてあるのですけれども、恐らくこの数字までわかっているということは、通信販売だか何かでお売りしているのでしょうかけれども、それで、その●●の人たちに●●で訴える顧客は確認されなかったとか、何か本当かうそかというか、●●も聞いたらそれは何か言う人がいると思うのですよね。それが、これが原因となるものではなかったという判断をされているのでしょうかけれども、ちょっと余りに記述が不十分なので、後ろのほうもちょっと余りそれについては同じようなことしか書いていないので、何かもしこれを書くのだったら、どういう調査をしてどういうのが出たとか、先ほどのこの商品というのは、このエキスと書いてありますけれども、先ほどのお話と同じで、それも分けて幾つか出しているのだったら書くべきだろうし、ちょっと余りにこれでもって証拠とするには記述が不十分だと思うので、例えばほかのこれまでやってきたもので食経験があって特に被害はないみたいなもっと緩い書き方をしているものはいっぱいありますけれども、逆に数字を出しているだけにもうちょっと何をどうやったのかということがちょっと報告はしていただきたいなというふうに思いました。

○山添座長 消費者庁のほうでは、こういうことの問い合わせの結果については何かシステムとしてこういうレスポンスを酌み上げるようなシステムはあるのですか。事務局のほうでそういうのは把握していますか。あくまでも自主的なこういうシステムにとどまっているのかもしれないのですけれども。

○新谷評価専門官 この製品が特に特保として販売されているわけではないので、特保でしたら消費者庁が何かいろいろやっていたり、申請者に対してそういうことをやりなさいということは言うておりますが、こういった製品については、多分申請者が自らやっているものだと思います。

○山添座長 あと、こういう何らかの身体的な影響といっても、重要度の判別で、薬ならばいろんなところで頭痛とか腹痛とか軽いものから身体、生命に及ぶものまでいろいろグレードを分けた形で表記をしていると思うのですけれども、こういうものについて提供が可能かどうかというのを一回問い合わせて、もし可能ならば情報をもらうということが望ましいかなと思うのですが。

○北村課長補佐 恐らくこの書きぶりですと、申請者が何らかの方法で調査をしていると

思われますので、情報をいただけるように指摘をしたいと思います。

○山添座長 一応問い合わせをしていただければと思います。

そのほか、先生方のほうでございませうか。山崎先生。

○山崎専門委員 指摘を出していただくのでしたらぜひお願いしたいことがあって、1つは、この品質確保をするために企業が見ているのは有効性確保の観点からの品質管理なのですね。ですから、 α -GI 活性を持つあるいは α -GI 活性に高い寄与率を持つ成分に関して品質管理をしているのですが、コタラヒムブツ抽出物中にはそれ以外の成分もたくさん含まれていますので、お願いしたいのは、チオシクリトール類以外のものも含めてコタラヒムブツの中にどのような成分があるかを文献調査していただきたい。それらの成分に対しての生理活性がどのようなものが報告されているかということも一緒に調査をして考察していただきたい。それによって先ほどの胎児に対する影響に関わる成分も何か見えてくる可能性はあるかなと思います。

それからもう一つは、ここでチオシクリトールと言っているのですが、チオシクリトールはこの類の化合物の総称です。括弧して（ネオコタラノールとして）と書いてあるのですが、ここで指標成分としているのが、チオシクリトール類のうちのネオコタラノールなのですね。この化合物だけを指標にしていますが、ネオコタラノール以外のチオシクリトール類もコタラヒムブツの中にはたくさん入っています。ですから、配合原料にしているコタラヒムブツ抽出物中のチオシクリトール類の組成データも追加で出していただくほうがよろしいかと思います。これも実を言うと、サラシア属植物では文献がかなりあるのですが、*Salacia reticulata* 以外のものがかなりあって、*Salacia reticulata* そのもの、しかも、この当該製品に使っているコタラヒムブツ末の中の組成というのはこの企業でないとわからないので、そういうデータはぜひ出していただきたいと思います。

それから、チオシクリトールには硫酸化されたものと硫酸基の外れたものの両方があります。それが消化管内で腸内細菌によって、または消化管から生体に吸収されて、何らかの代謝を受けると思うのですが、消化管からの吸収と代謝に関する文献が何かあるかないかというのもぜひ調べていただければと思います。硫酸化されているチオシクリトールが生体に吸収されたとしても、その硫酸基が外れる可能性もありますし、あるいは逆に硫酸基が外れているネオコタラノールのようなチオシクリトールが、生体内で硫酸抱合を受けることがあるかないか、つまり硫酸化されたものと硫酸化されていないものが生体に吸収された際に違いを生じるのかということです。文献的に何か情報があるか調べていただければいいかなと思うのですね。ネオコタラノールとコタラノールが生体内では同じ化合物

として存在し同じ作用を示すかもしれないし、別の化合物として存在し別の作用を示すかもしれない。コタラノールというのは硫酸基がついているものです。ネオコタラノールは硫酸基が外れているものです。

それからもう一点は、動物を使った毒性試験なのですが、これは餌に混ぜた量がコタラヒムブツエキス散として何%というふうに書いてあるのですが、そのもとになるコタラヒムブツエキス末の量としてどれくらいかということが大事です。「散」の中には賦形剤が入っていますから、賦形剤は動物に対しては実益に影響ないので、この毒性評価をする場合はエキス末としてどれだけかということが大事なので、その数字もわかるように資料にちょっと書き加えていただければと思います。それだけです。

○山添座長 今指摘の際に追加の事項について御説明をいただきました。そういうふうに言っていくといっぱい実はありまして、例えば今回の資料 4-1 というのですか、1-1 のところにコタラヒムブツの α -Glucosidate Inhibitor という文献が今回の資料のところにあるのですが、これは資料の 1-1 とタグが入っているところで、今コタラノールの話が出ましたけれども、そこに Compound 1 という構造決定がありまして、別の化合物に強い α -グルコシダーゼの活性の阻害と、これは有効性のほうなので今日は言わなかったのですが、そういうもののほうが強いという文献もそこに実際には書いてあります。そういうことで、その有効性についても今回申請者が言っている成分が本当に主体なのかどうかということも含めて本当は議論が要るところになるかもしれないなというふうにはちょっと思っています。

すみません、非常に広範囲なところの指摘になってしまったのですけれども、ちょっと後で相談をしてまとめてするというにしていきたいと思います。

○廣瀬委員 ちょっとついでによろしいですか。毒性に関するところなのですけれども、タグ 4 の 10 ページの下から 5 行目ぐらいにこのグルコシダーゼ阻害剤服用時の副作用として肝機能低下が知られているということが書いてあるのですね。それで、今回提出された動物試験の結果を見ると、この 13 週の試験ですけれども、やはり●●がかなり個体差はあるのですけれども、かなり上がっている例があるのですね。それで、その理由が先ほどのタグ 4 の 17 ページの 2 段落目に書いてありますけれども、これは●●の器質的障害を伴わない酵素漏出の結果であって、被験物質の●●に対する毒性ではないということが書いてありますけれども、こういうことが実際起こり得るのかどうか、私聞いたことがないのでですね。

それから、その理由としてもう一つ、評価対象食品の概要という資料 1 ですね。資料 1

の7ページの1段落目の下から2行目、3行目ぐらいですけれども、被験物質の α -グルコシダーゼの阻害作用により生体の栄養状態が変化することに起因する二次的な変化であるということも書いてあります。こういうことが見たことも経験したこともありませんので、実際にこういうことで●●が上がるのかどうかというような文献があれば、これもやっぱり提出してほしいと思うのですけれども。

○山添座長 今の点につきましては、本文の今回の案のところですね。7ページのところ、概要のところの7ページの10行目から15行目のあたりのところですね。このような判断をサポートするようなエビデンスがあれば、それを提出することということですね。

梅垣先生、まだ。おっしゃっていただくならおっしゃってください。後でまた小出しに出すよりはいいと思うので、先生おっしゃってください。

○山崎専門委員 ●●に関しては、消費者委員会の調査会でも議論になっています。何らかの資料が企業から出てきているはずなので。

○山添座長 そうすると、問い合わせの中で。

○山崎専門委員 問い合わせの中に入れていただければいいかなと思います。

○山添座長 梅垣先生も同意見ですか。わかりました。では両先生、それを見た上で判断をすることにさせていただきたいと思います。

では、それをちょっとまとめさせていただきまして、先生方に確認の上問い合わせをするということにさせていただきたいと思います。

それでは、コタラエキスに関しましては、本日のところはこの程度にさせていただきまして、もう一件今日はございまして、キシリトール オーラテクトガムというほうに話を進めたいと思います。この申請に関しましては、本食品の申請書に何と小泉委員長が発表されました論文が資料として用いられているということがあります。それからまた、資料に使われていますものの中に梅垣専門委員が訳者の代表で、石見先生もまた訳者の一人として名前が書かれています。先生方、内容が何かおっしゃったということではないのですけれども、訳を担当されたということがあって、そのときの資料がたまたま使われているということでもあります。これらは申請者から依頼されたものでもございませぬ。かつ安全性の審議には先生方の御意見は必要と考えますので、食品安全委員会における調査審議方法等についての2. (2)に基づき、当該資料に関する御意見も述べていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

では、ということで必要だというふうにさせていただきたいと思います。

それでは、品目について事務局のほうから説明をお願いしますか。

○新谷評価専門官 それでは、申請者が作成しましたキシリトール オーラテクトガム<クリアミント>の 1/2 というこの薄いグレーの資料で説明させていただきたいと思います。お手元、ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、まずタグ 2、表示見本なのですが、何種類か種類がありますので、例えば最後のページをごらんください。こちらの最後のページで御説明させていただきます。

商品名はキシリトール オーラテクトガムでございます。クリアミントとスペアミントがございます。種類はチューインガムでございます。許可表示につきましては、本品はマクロカルパール C (ユーカリ抽出物由来) を配合しているのです、歯垢の生成を抑え、歯茎を健康にしますということで、関与成分はマクロカルパール C (ユーカリ抽出物由来) のものが 10 粒、1 日分当たり 0.48 mg でございます。1 日摂取目安量ですが、1 回に 2 粒を 5 分噛み、1 日 5 回を目安にお召し上がりください。摂取上の注意ですけれども、一度に多量に食べると、体質によりお腹が緩くなる場合がありますというものでございます。

続きまして、文献等の要約というピンクのタグをおめくりください。

1 ページの 2 パラ目になりますけれども、ユーカリ抽出物製剤は、マクロカルパール C を含有し、口腔内の連鎖球菌や歯周病原生菌細菌に対する静菌的な生育抑制効果、グルカン形成抑制効果、蛋白分解酵素阻害効果等の機能を有する。本食品キシリトール オーラテクトガムは、1 日当たりの摂取目安量 10 粒 (15 g) 中に関与成分マクロカルパール C が 0.48 mg 含まれるシュガーレス糖衣粒ガムであるというものでございます。

すみません、ちょっと飛ばしていただきまして、18 ページまで飛ばしていただけるでしょうか。

こちらのほうに安全性に関する資料の要約がございます。まず、本食品のユーカリ抽出物製剤についてということで①になりますが、本食品に配合されているユーカリ抽出物製剤は、●●を使用している。そのパラの下のほうで「また」以降になりますが、●●と規定しています。

次の段ですが、ユーカリ抽出物の成分分析ということで、●●ということでございます。

次のページですが、表で各試験のことが載っております。まず、一番上の段が Ames でございます。5,000 µg/プレートを最高用量としておりまして、陰性ということです。すみません、これ全部ユーカリ抽出物製剤でございます。次の段が染色体異常試験でございます。625 µg/mL を最高用量とした短時間で染色体構造異常誘発能が疑陽性であった。確認試験においても陽性であったということでございます。小核試験におきましては、2,000 mg/kg 体重を最高用量でやっております、陰性であった。

次のページですが、単回の経口でございます。SD ラットで 2,000 mg/kg 体重を最高用量でやっておりまして、投与 6 時間後に下痢等がありますが、翌日以降は消失。死亡例はなく、剖検に異常なしということでございます。反復経口投与でございますが、13 週間、SD ラットでやっておりまして、摂餌量の減少と体重増加の抑制等々がございまして、1% 群でも肝細胞の肥大というのが雌雄 1 匹ずつございました。

次のページでございますが、2 段目になります。経口の強制投与でございますが、SD ラットの雄で血中におけるマクロカルパール C の濃度が投与後 4~6 時間を境に減少傾向が認められたということでございます。最後の段ですが、尿中及び肝臓の濃度の検討ということで、経口の強制でやっておりまして、結果ですけれども、尿中におけるマクロカルパール C の濃度は投与後 6~12 時間を最高濃度として以降減少した。肝臓組織中は、マクロカルパール A は検出限界以下、マクロカルパール C は検出限界に近い数値であったということでございます。

続きまして、23 ページをお願いいたします。

ヒト試験でございます。まず、長期試験でございますが、歯肉に炎症を有する人を対象に行っております。0.4%というのが本食品と同じ濃度でございます。こちらは症状というところになります。試験期間中、口腔内診査、理学的検査、血液学検査、血液生化学検査、尿検査においてユーカリ抽出物製剤に起因する臨床上問題となる変動及び所見はなかった。プラセボ群との間に相関的な連動を伴う有意差もない。腹部症状の発生がユーカリ抽出物製剤を入れたもの、入れていないプラセボ群両方に見られております。

下の文章の 2 パラ目の真ん中あたりになります。試験期間中、グル音、おなら、軟便、お腹の張り等の腹部症状の発生が認められて、その中で下痢を訴えたものが各群 1、2 名認められた。いずれの症状も摂取を中止するほどではなく、一過性で推移した。各群における胃腸症状の発生状況に有意な差は認められなかったことから、これらの症状はユーカリ抽出物製剤に起因するものではなく、糖アルコールの作用及びガム摂取による呑気症によるものと担当医師により判断されたということでございます。

次のページに過剰摂取試験が記載されております。健常者及び歯肉炎症を有するもので、本食品とプラセボを摂取しております。1 回 2 粒を 5 分間、これを 3 回連続で噛むというのが 1 セットで、それを 1 日 5 回やっておりまして、1 日 30 粒でございます。その結果ですけれども、試験期間中に特にユーカリ抽出物製剤に起因する臨床上問題となるものはなかった。こちらのほうでも腹部症状がユーカリ群、プラセボ群両方とも認められております。こちらの腹部症状についてでございますが、25 ページの真ん中あたり、3 パラ目、

「なお」というところになります。試験期間中の自覚症状において、グル音、おなら、軟便、お腹の張り等の腹部症状の発生が認められて、その中で一過性の下痢が数例認められた。これらの原因については、長期摂取試験と同じ理由でございます。

次のページになりますが、このユーカリ抽出物製剤というものについてなのですが、2パラ目になります。近年、ユーカリ葉はキャンディやのど飴に配合されているハーブエキスとしても広く使われているもので、主力商品である「のど飴」には、平成7年より使用されている。その中で、また、ガムとかにも使用されておまして、●●ということでございます。また、キシリトールやマルチトールについてですが、多量に摂取すると下痢を誘発するということが知られておりますが、●●ということでございます。

次のページへ移っていただきまして、27ページになります。

原料のほうに戻りますが、ユーカリ葉については、真ん中辺の⑤というところがございますが、ユーカリ葉は沖縄地方を初め国内では健康茶として用いられており、近年、ユーカリ葉2g程度のティーバッグ形状のユーカリ茶が流通しているということがございます。

⑥で安全性に関する情報ということで、ユーカリ葉及び葉から採取される精油については、食薬区分におきまして医薬品の効能効果を標榜しない限り医薬品として販売しない成分本質（原材料）リストに分類されていると。米国FDAにおいては、ユーカリ葉は食品に使用可能な天然香料になっているということで、次のページの1行目ですけれども、GRASリストでは一般的に安全と認められている植物として掲載されているというものでございます。

また、2パラ目になりますが、ユーカリ葉抽出物は厚生労働省の既存添加物名簿におきまして酸化防止剤ということで昔は天然添加物、その後既存添加物ということになっており、その中で安全性確認作業では、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、基本的に安全であるという評価結果が出ております。ただし、このユーカリ葉抽出物というものは平成23年、昨年に添加物としての流通実績がないとみなされまして、既存添加物名簿からは削除されております。

文献のデータベース等を用いてユーカリの安全性を調査した結果、ユーカリ油（精油）の有害事象に関する報告が認められているということでございます。その下にそれぞれのユーカリオイルでのいろんな報告を記載しております。

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。今キシリトール オーラテクトガム成分について説明をいただきました。これにつきまして先生方のほうで御意見はございますでしょ

うか、何か今の説明に関しまして。はい、山崎先生。

○山崎専門委員 よろしいですか。意見というかちょっとコメントなのですが、厚労省の既存添加物安全性評価でユーカリ葉抽出物を評価したとなっておりますが、このときに使ったサンプルと今回の商品で配合原料としているユーカリ葉抽出物は製造企業が異なります。厚労省で試験をしたときのサンプルの成分は私どもの研究部がかかわっていた研究班の中で分析をしているのですが、今回の申請資料に出ているクロマトグラムと比較すると、成分がかなり違っておりますので、厚労省の結果をもって今回の製品に使っているユーカリ抽出物が安全だということは言えないです。あくまで厚労省が試験をしたサンプルに関しては、厚労省は安全と判断をしたと考えていただければと思います。

○山添座長 今、山崎先生のほうから過去の経緯とその起源植物とのことの説明がありました。本文の文章のところに書く記載については今後注意が必要かと思いますが、今回はその中の特定の成分についての問題になりますので、それはそれとして記載に気をつけるということにしたいと思います。

○山崎専門委員 今回、遺伝毒性試験とラットへの投与試験に使ったサンプルは、資料を見ましたらば、全部ロットが提供したもので、ロットも全部同一ロットを使っていたので、これらに関しては相互の比較をして、総合評価をすることができると思います。

○山添座長 ありがとうございます。ということで一応判断の材料としては耐え得るもののデータであるという御意見かと思います。

そのほか、先生方のほうで御意見ありますでしょうか。

この化合物、非常にアルデヒドの構造をとっているということで、隣にフェノールがあるために一応安定化されているものと、それから、アズレンの基本骨格なのですね。だから、そういうことで多分利用を思いつくというのは自然な物質かなというふうな気がしますが、今この物質についての説明をお聞きになった時点では、一応問題とする点はなかったというふうに判断していいのでしょうかということなのですが。

はい、梅垣先生。

○梅垣専門委員 この GRAS 認定をしているというのは、多分ユーカリの精油じゃないかなと思うのです。この申請品は●●ものです。●●から調製していますから、先ほどの審査品と同じように非常に混乱してしまうのです。使っているものが特定されているということなので、特に大きな問題ではないとは思いますが。

ただ、1つ、動物実験なのですけれども、血糖低下作用があるという記述があります。

○新谷評価専門官 細かい資料につきましては、こちらの 2/2 の厚いほうを見ていただけ

ると。

○梅垣専門委員 Table 9-2 を見ますと、高用量で●●という動物実験結果が出ています。資料 2-31 の Table 9-2 というのが雄で、Table 9-7 が雌です。実際にヒト試験をされていまして、それでは●●への影響はないので、そんな問題はないのですけれども、ちょっとそのところが気になるかなと思います。

○山添座長 今、梅垣先生のほうからは非常に量が多いところだけれども、●●が若干下がっているということだと思います。なかなか機序的にそれを考えるというのはちょっと難しいかもしれないですけれども、アルデヒドなので大量に入れば直接●●と作用する可能性は否定できないことかとも思いますが、多分何らかの別の機序があって作用している可能性も考えられると思います。

はい、脇先生。

○脇専門委員 ヒト試験で下痢とか腹部症状が多いということが含有のほかのキシリトール等の影響ということになっていまして、参考資料 2-33 ですけれども、そのデータを見ますと体重がやはり下がっていると。有意じゃないということで、また群間でも差はないようなのですが、2-33 の表の Table 5 というのが体重ですけれども、これはどれも下がっているから含有成分は関係ないのかもしれないのですけれども、製品としてはちょっとやはり注意が要るかなと思いました。

○山添座長 そうしますと、一応これについての判断を求めたほうがいいですか、先生。

○脇専門委員 もともとやはりちょっと緩めの方とかには厳しいかもしれないですね。

○山添座長 そうですね。一応これ、資料の提出者のところでどういうふうに判断をしたのかということの問い合わせをすることはできるかと思いますが。

○脇専門委員 大抵そういうガムには書いてあること、注意喚起が書いてあることが多いと思うのですけれども、これもその予定でしたでしょうか。

○山添座長 そういうことですよという回答が来るかもしれませんが、ほかのものと特殊なものではないと。一応返事をもっておくということにしたらと思いますが。

○脇専門委員 かなり下痢の頻度が高いということ。

○山添座長 頻度が高いので、そういうふうに少し気になるということがあったけれども。その背景はどういうことが考えられるかということを少し聞くと。

○脇専門委員 先ほどのお話ですと、腸内細菌への関与はないだろうということで、そういう併用する糖の影響ということのようすけれども、少し体重等にまで影響する可能性があるということは注意すべきかと思うのと、これはまたかなり長期にわたって使われる

可能性があるということで、試験は12週間、3カ月ですけれども、長期にわたるときはより注意が必要というふうに考えます。

○山添座長 ありがとうございます。

そのほか先生方のほうで何かお気づきの点がありますでしょうか。

○廣瀬委員 いいですか。今90日試験のデータを見ていて、2-31のTable 8-4、ページ数は書いていないからちょっとわからないのですけれども、見ると●●というようなデータがあるのですが、こういう場合、例えばワーファリン等と一緒に摂取するというので、その作用を増強したりするということはないのでしょうか。それがちょっと心配になって質問したわけですけれども。

○山添座長 これもやはりどういうふうに考えているかというのを一応聞いてみる以外に方法はないかなというふうに思います。ビタミンKとかその辺のところの体内レベルあるいは吸収のところですね。そういうことに影響する可能性が全くないかという、ちょっとないかもしれないので、その辺のところを含めてこの結果をどういうふうに考えているかというのを聞くということによろしいでしょうか。

○廣瀬委員 はい。

○山添座長 では、そういうふうに聞くということにしたいと思います。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 些細なことなのですが、表示見本のラベルなのですが、実はこのボトルの形の表示見本がありますね。これの左上というか、下の長細いラベルの左上の文字なのですが、カラーコピーなので文字、注意書き自体が下地の色の上に、青の上に青なので見づらくなっているのですよね。わざわざというわけじゃないとは思いますが見づらい、右のほうは、品名のところは白く抜いてあるのにというのはちょっとラベルを見たときに気になったのが1つと、それから、マルチトールを甘味料に入れる場合と入れない場合の違いは何か、成分の配合の量によるのかどうか。マルチトール、普通は甘味料の中にキシリトールと横並びで入れているものが多いような気がしたのですが、そこはちょっとこのラベルを見た限りでの疑問点です。

○山添座長 注意深く見ていただきまして、ありがとうございます。

北村さん。

○北村課長補佐 食品衛生法上の取り扱いで、たしかマルチトールは食品扱いになっていたかと思うので、原材料のところに書いてあるのではないかと思います。後で確認します。

○山添座長 そのほかこの製品、マクロカルパールCについても含めて先生方のほうで御

意見がございますでしょうか。

○脇専門委員 すみません、確認です。このラベルで熱量は 32 ですか、3.2 ですか。10 粒当たり 32 kcal ですね。

○新谷評価専門官 表示見本自体はちょっと見づらいのですが、後ろのほうに表がついてありまして、それを見ていただくとわかるのですけれども、10 粒当たりに 32 kcal です。

○脇専門委員 わかりました。

○北村課長補佐 今、表示について何点か御指摘いただいたのですけれども、それについては消費者庁にお伝えするというにさせていただきたいと思います。

○山添座長 そうですね。そういうふうにしていただけますでしょうか。

それで、時間を見るともう 5 時前にはなっちゃったのですが、最初のところで、概要のところの章のところに関与成分あるいは作用機序のところを少し含めて先生方、そのところでコメントありますでしょうかということなのですが、梅垣先生。

○梅垣専門委員 この記述ですが、●●というのを明確に書いたほうが良いと思います。本食品の関与成分であるマクロカルパール C というのが、非常に強調されていますが、これは全体の中の 1 つですから、書き方を変えたほうが誤解を招かないと思います。

○山添座長 梅垣先生が今おっしゃったのは、実際の製品に使っているものは●●をした葉っぱの成分だということがあるからということですか。

○梅垣専門委員 マクロカルパールというのはわかるのですけれども、これは実際には関与成分のほんの 1 つです。葉を●●して得られたもので、その中にマクロカルパールがあるというほうが正確で、正しく関与成分自体が理解できると私は思います。

○山添座長 今、梅垣先生のほうからはそういう御指摘がありました。いかがでしょうか。

○山崎専門委員 山添先生、よろしいですか。梅垣先生のおっしゃったとおりでと思うのです。資料を見ると、この関与成分マクロカルパール C はユーカリ葉抽出物に●●しか入っていないのです。それ以外のものは別の成分ですから、製造法をきちんと書いて、こういう製造法でつくった抽出物ですよということが安全性確保上大事かなと思います。その抽出物中の関与成分はこれですという言い方がふさわしいのではないかと思います。

○山添座長 ということは、この●●したユーカリの葉から得られたユーカリ抽出物で関与成分としてマクロカルパール C を含むというような表現ということのほうが良いのではないかと思います。

そのこのところの表現はいかがでしょうか。関与成分がマクロカルパール C 以外にも実際

にはこの葉の中に含んでいるというふうに判断をしたらいいのですかね、有効性成分としては。単一ではないということですかね。Aもあるわけですね、実際にはユーカリの中に。それも有効性成分としてきいているということと考えるべきなのですかね。それともこのものにはCしか入っていないからCと書いてあるということなのですかね。

山崎先生。

○山崎専門委員 このマクロカルパールのA、B、Cの含量に関しては、資料1-11に出ています。それから、マクロカルパールCの含量に関しては、資料1-12に出ています。

○山添座長 それで、山崎先生としてはどういう表現のほう望ましいというふうに御意見ありますか。

○山崎専門委員 山添先生がさっき総括していただいたような表現のほうがいいのかなと思います。

○山添座長 わかりました。ほかに先生方のほうで御異論がなければ少し表現をそういうふうに変えたほうが実態に即しているということになるのかもしれませんが。作用機序等のところまでぐらいせめて終わりたいと思いますが、そのところで。新谷さん。

○新谷評価専門官 もう時間もきておりますので、まず指摘を申請者のほうに一回出させていただいて、指摘が返ってきて、先生方が回答に納得できるものであって、このものがオーケーということであればまた記載事項についてはさせていただきますので、ほかに指摘を今回出すべきことがありましたら、ちょっと時間は過ぎてしまったのですが、教えていただければと思うのですが。

○山添座長 今、事務局のほうから指摘をほかにすべき項目があれば今発言をお願いしたいということですが、梅垣先生。

○梅垣専門委員 関与成分として抽出物を使っている場合で●●しかないものを関与成分だと言っています。要は抽出物なのです。実験に使っているのもすべて抽出物だから、表現を全体的にもう少し申請者に考えていただいたほうが誤解を招かないと思います。その部分をしっかりしておかないと、例えばこのマクロカルパールCというものだけを合成して添加することだってできます。それで、この評価書を見てマクロカルパールCというのは安全なのだと誤解する人もでます。これはあくまでも抽出物として評価したものであることがわかるようにしたほうがいいと思います。

○山添座長 有効性に関して言えば、このマクロカルパールCが実際に含まれている濃度でその作用をしていれば主な関与成分として、有効性成分としては表記することはいいのではないかと思います。ただ、そのときに安全性とかそういう観点からすると、実際のも

のの剤の中身のきちっとしたことがわかるような表現にしておかないとできないということで、その辺のところをちゃんと明確にわかるような形で記載してほしいということだろうと思います。それは確かにあると思いますので、その辺のところも誤解を招かないような表現が要るのかなと思います。それは評価書の案をつくっていく中のところで我々が後で見ながら指摘をするなり表現を変えるという形にしていくほうが具体的だと思います。

脇先生、どうぞ。

○脇専門委員 別件でよろしいですか。素朴な疑問をちょっと申請者にお伺いしたいのですけれども、1回に2粒じゃないとだめということで5回ですよ。これは例えば1回1粒で、5粒で1日量が済めば下痢も少ないかなと思うのですけれども、そういうつくり方にしていない、2粒にしているということについて。それから、2粒を5回で10粒ということでも、1回1粒で10回じゃだめなのかとか、5粒にして糖アルコールを減らして下痢を減らす試みは無駄なのかとか、そういう下痢をできるだけ少なくする方法としてとり方あるいは製剤のつくり方、何らかの工夫は有効でありましょうか。ちょっと聞いていただきたいです。

○山添座長 今回の脇先生のお話の場合には、つくり方にも製造のことにも関係しているわけですよ。その辺のところ、いわゆる過剰摂取の問題とかそういうふうになると安全を懸念という形で聞けるので、ダイレクトにリンクしているかと思うのですけれども、どういうふうに問いを。

○脇専門委員 そうですね、下痢を催さないためにはできるだけ少量のほうがいいと。一粒ずつで10回の分割摂取ということにしていない理由ですね。一度に2粒ずつにしてある理由ということになります。

○山添座長 なるほど、そういう形で下痢との関係ということで聞くというのは可能かもしれないけれどもね。

○北村課長補佐 質問することは可能なのですけれども、有効性の試験との絡みもあって、試験は恐らく2粒噛んでという状態でやっているの、それを変えていくのはちょっと厳しいかもしれないです。

○山添座長 とうか、2粒とかこういう形で使用した場合においても、その下痢とかそういうものの懸念に変化がないというふうに判断をしたのかどうかということを知りたいわけですよ。

○脇専門委員 有効性に変わりがないのであれば、分割のほうがいいと思うのですよ。わざわざ一度に2つ以上食べないでくださいと書いておいてもいいかなと思ったのですけれど

ども。

○山添座長 ほかに先生方。畑江先生。

○畑江委員 こういう書き方をしていると、これだけやらないと効果がないのかなと、そう思ってもいいのでしょうか。

○北村課長補佐 すみません、繰り返しになるのですがけれども、有効性の試験ではこの方法でやって効果がありましたということを証明しているということです。

○畑江委員 だから、これだけ食べないと効果が期待できない。

○北村課長補佐 ということです。

○山添座長 それでは、もし先生方のほうで御質問の事項がなければ、この件についても本日の議論はこれまでにさせていただきたいと思います。ということで一応またこれに関しましても一度事務局でまとめていただきまして、先生方のほうにメールで、はい、石見先生、最後に。

○石見専門委員 本間委員からのコメントが読まれたかどうか記憶になかったのですが。

○山添座長 変異原のところまでいっていなかったものですから、きょうはもうどうしようかなと思ったのですが、一応ではいただいていますので、本間先生のコメントをちょっと読み上げていただけますか。

○新谷評価専門官 本間先生からのコメントを読み上げさせていただきます。

遺伝毒性の最終的結論は、以下のとおりです。「ユーカリ抽出物製剤では S9 存在下で染色体異常誘発性が観察されているが、すべての陽性反応は本剤が析出する条件下で観察されており、その陽性反応の真の染色体異常誘発性との関連は低い。したがって疑陽性と考えられる。一方、*in vivo* 小核試験においては陰性であることから、仮に染色体異常誘発性が *in vitro* で観察されたとしても、生体 (*in vivo*) での染色体異常誘発性の懸念はないものと判断される。」ということでございます。

○山添座長 一応試験によっては懸念を疑わせるようなデータがありましたけれども、*vivo* においては問題がないというのが本間先生の御意見です。多分アルデヒドが酸化をされてカルボン酸になっていくということで、ほとんど実際には *vivo* の場合には吸収をされないでそのまま出ていってしまうということで、多分変異原を生ずるような形にはならないというのが多分機序だろうというふうには想像されますが、一応本間先生の御意見をいただいたということにさせていただきたいと思います。

小泉先生。

○小泉委員長 私はキシリトールの下痢性についてヒトを対象者として実験したものです

から。その点についてちょっとお話ししたいと思います。このガムは 10 粒当たり 6 g キシリトールが入っています。10 kg の子供が食べると 0.6 g/kg になるのですね。そうすると、文献等の要約の 33 ページにキシリトールの最大無作用量は男性 0.37 と書いてあります。それをオーバーします。この値を出した方と私は同じような実験していたので知っているのですが、文献の 2-35 ですが、量影響関係の線の引き方が全く違うのです。この文献 2-35 の図 1 を見ていただくと、直線を引いています。本来、生体影響の量影響関係はシグモイドカーブを示すというのが常識でありまして、こういう引き方をしませんし、結果は甘めに出るのです。

その次の文献が実は私どもがやりました研究で 2-36 になりますが、私がシグモイドカーブで引いた値ではさらに低くなっています。0.2 ぐらいのところには私は値を出しています。したがって、10 錠を食べた子供は恐らく下痢する可能性が高いと思います。その辺の安全性については、下痢だから大したことないという判断もありますが、量影響関係から見ると、私は male の場合は 0.15、female で 0.3 といったデータを出しました。しかし、なぜかこのロッテは緩いほうのデータを使って 6 g と決めています。ですから、私は下痢の可能性があるのでないかと懸念しております。

○山添座長 多分それも質問事項に加えていただいて、こういう実際にはデータがあると。そういうものについてどう考えるかというコメントをいただきましょう。

それでもしなければ、本日のこれで 2 つ目の議事を終わりたいと思いますが、その他はございますか。

○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 84 回の議事は終了いたしました。

長時間の議論、どうもありがとうございました。