

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第92回会合議事録

1. 日時 平成25年10月24日（木） 14：30～17：26

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

- ・コタラエキス
- ・サラシア100

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

清水座長、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、佐藤専門委員、酒々井専門委員、林専門委員、平井専門委員、山本専門委員、脇専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、三森委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、池田評価情報分析官、北村課長補佐、後藤評価専門官、中村技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料（コタラエキス）

資料2 食品健康影響評価に関する資料（サラシア100）

資料3 専門委員からのコメント

資料4 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

参考資料 「安全性評価に係る指摘事項」

6. 議事内容

○清水座長 時間となりましたので、ただいまから第 92 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。

本日の議題ですが、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ございました、継続審議品目である「コタラエキス」及び「サラシア 100 についてであります。

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。

○北村課長補佐 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。

本日の資料といたしまして、議事次第、座席表、本専門調査会の専門委員名簿、資料 1 といたしまして「食品健康影響評価に関する資料（コタラエキス）」、資料 2 といたしまして、「食品健康影響評価に関する資料（サラシア 100）」、資料 3 が「専門委員からのコメント」、資料 4 が、「「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について」、参考資料といたしまして「安全性評価に係る指摘事項」となっております。

なお、これら以外の参考資料については、ファイルに綴じまして専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。

不足の資料はございませんでしょうか。不足等ございましたら、事務局までお願いいたします。

○清水座長 それでは、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○北村課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。本日の議事に関しましては、配布資料 4 のとおり、専門委員の先生方からいただきました確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2 の (1) に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上でございます。

○清水座長 ありがとうございます。

既に御提出いただいている確認書について、その後、相違等はありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、審議に入りたいと思います。

まず、コタラエキスについてです。

本食品につきましては、平成 24 年 2 月の調査会において審議を行いまして、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たところでありませんが、今般申請者から回答書の提出がございました。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者より提出されました回答書に基づき、まず指摘事項 1 について御説明させていただきます。

こちらの紙ファイルの回答書を御覧ください。1 ページ目からになります。指摘事項 1 「資料全般について」。

指摘内容としまして、申請資料において、本食品の原料となるコタラヒムブツエクス散と、本食品の原料とは異なるコタラヒムエクス末及びコタラヒムエクス散の資料が混在している。抽出方法等によりその成分も変わると考えられることから、それぞれを区別して整理したものを提出すること。また、*Salacia reticulata* 以外の品種に関する資料がある場合は整理すること。併せて、各種データベースの項目に記述された文献を再度精査し、申請書類の使用文献に遺漏がないか確認すること。という指摘を出しております。

回答です。「申請資料の構成について」というところですがけれども、御指摘に従い、本食品に直接関連する資料のみを「審査申請書」、それから本食品に関連するが直接比較できない（本原料と使用部位や抽出方法等の異なる）原材料に関する資料については「参考資料」として整理しました。という回答です。

それから、「申請書類の使用文献について」というところですがけれども、再度原材料に関する情報を見直し整理しました。具体的には、各種データベースの文献検索を実施しました。キーワードとしては「salacia」を用いて。その結果、有効性・安全性に関連すると考えられる〇〇〇を参考資料として新たに追加しました。こちらの追加資料につきましては、紙ファイルの回答書にあります別表 1 というところの中で赤字にて記載しております。以上、御指摘に従い、文献の記述内容を見直し、関連すると思われる文献を新たに追加したことで、本申請書類内の引用文献に遺漏はないものと考えております。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 まず、指摘事項 1 「資料について」でございますけれども、これは原材料に関する説明が最初の申請書では整理されたものではなかったということの指摘でございます。あとそれに関する文献についても、いささか問題があるということで、〇〇〇、〇〇〇からの御指摘があったものでございます。

まず、〇〇〇から、この回答に関して御意見をお聞かせいただければと思います。

○梅垣専門委員 整理してあるので、この回答でよろしいと思います。

○清水座長 〇〇〇はいかがでしょう。

○奥田専門委員 同じく大丈夫だと思います。

○清水座長 ほかの先生方は、指摘事項 1 に関して何かお気づきの点ございますか。これはよろしいでしょうか。

特に新たな御指摘がないようでございますので、では指摘事項 1 はこれで了承するということで、次に指摘事項 2 について事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、回答書の 3 ページ目になります。

指摘事項 2「原材料について」。

指摘内容は、本食品の原材料として幹を用いているとのことであるが、根を原料とした抽出物も市場において見受けられる。については、本食品には根を使用せず幹のみを用いた経緯を説明するとともに、根を使用しないことを確認すること。という指摘でございます。

回答です。「当社の開発方針」としまして、当社では、これまでの食経験を考慮して、原材料は「幹」が適していると考えており、開発当初より「根」を使用することは考えておりませんでした。新たに実施した、スリランカでの現地調査等からも、コタラヒムブツの現在の利用状況は下記の通りであると確認しております。1 つ目が、日本で、原材料として一般的に利用されているのは「幹」であること。もう一つ目、原産地スリランカでは、「幹」が日常的に食品（お茶やジュース）として利用されていること。3 つ目が、原産地スリランカでは、「根」は一般的に食品（お茶やジュース）として利用されていない。との回答になっております。

続いて、回答の次のページですけれども、本食品に「根を使用しないことの確認」としまして、当社使用の原材料「コタラヒムブツの幹」は、〇〇〇する採取方法をとっており、〇〇〇、当該原材料中に根が混入する可能性はございません。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この原材料「幹」ということですが、「根」が入っていたりしないかという御質問に対する回答でございます。

このときの御指摘は〇〇〇からいただいているようでありますけれども、〇〇〇、この回答に関して何か。

○山添委員 いや、結構です。

○清水座長 よろしいでしょうか。

一応、「根」は入る余地がないような作り方であるという説明になっていることのようにですが、ほかの委員の先生方、追加の御意見等何かございますでしょうか。

それでは、これも特に問題はないということで、了承するという事にさせていただきますと思います。

続きまして、指摘事項 3「関与成分について」でございます。これも事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 5 ページ目になります。指摘事項 3「関与成分について」。

指摘内容ですが、本食品の関与成分であるチオシクリトールには、硫酸基が結合している成分と結合していない成分があります。また、本食品の原材料であるコタラヒム

ブツエクス末にはチオシクリトール類以外の成分も含まれている。ついては、これらの成分について、本食品に用いられるコタラヒムブツエクス末での含有量、生体内での代謝、作用等について整理し、本食品を摂取した際の影響について考察すること。なお、考察の際には生体内においてチオシクリトール類の〇〇〇が起こる可能性についても考慮すること。という指摘でございます。

回答です。1 つ目、「コタラヒムブツエクス末中のチオシクリトール類の組成と含有量について」。本食品の原材料コタラヒムブツエクス末中に含まれるチオシクリトール類は、〇〇〇の結果より、こちらの表 3-1 に示されます〇〇〇、それから〇〇〇の 6 種で構成されていることが示唆されました。含有量についても、表 3-1 に記載されております。

次のページに移りまして、「コタラヒムブツエクス末中のチオシクリトール類以外の組成と含有量について」というところです。チオシクリトール類以外の成分については、文献情報を参考に再度検証しました。その結果、各成分の含有量から算出される一日当たりの摂取量をみましても、本食品を通常に摂取する上ではいずれの成分も〇〇〇と考えられ、生体に対して影響を及ぼす可能性は低いことが示唆されました。こちらにつきましては、回答書の別表 3 というところに表がございまして、成分ごとにどれぐらいの成分が入っているのか。それから一日摂取量に換算してみると、どれぐらいの量になるのかということがまとめられております。

続きまして、回答書 6 ページの「チオシクリトール類の生体内における代謝、作用等について」というところですが、チオシクリトール類の生体内における代謝・作用に関しましては、〇〇〇消化試験の結果から、チオシクリトール類は胃液及び腸液の影響をほとんど受けないことが示唆されました。さらに、〇〇〇透過試験では、チオシクリトール類は透過性を示さず、〇〇〇であることが示唆されました。故に、チオシクリトール類は〇〇〇、生体内で代謝される可能性は低く、〇〇〇と考えられます。

次のページです。チオシクリトール類の骨格は、共通して D-アラビニトールに糖アルコールが結合した構造を有しており、〇〇〇と考えられます。この〇〇〇が考えられます。なお、文献¹⁻⁴⁾より、チオシクリトール類の多くが代謝によって〇〇〇——こちらですけれども、申請資料の中の資料 2-17 というところを御覧いただきたいのですけれども、資料 2-17 の 11 ページ目になります。〇〇〇としております。〇〇〇と考えられます。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

これは、関与成分であるチオシクリトールが体内でどのように吸収されたり代謝されたりして、それが生体に影響を及ぼす可能性がどのくらいあるかということをもう少し考察するようにとの指摘です。

この指摘をなさったのは〇〇〇だったのですが、〇〇〇が御退任になりましたので、この場にはおられません。この代謝、吸収等の問題について何か御意見いただける先生お

られましたら、よろしく願いいたします。いかがでしょうか。

これは〇〇〇ですか。

○山添委員 多分最初のところで出てきました硫酸エステルについては、腸内細菌で恐らく切れて、コタラノール、ネオコタラノールになるということがあると思います。ですけれども、いずれも〇〇〇ということなので、〇〇〇するかもしれませんが、そんなに大きな変化はないのではないかとということで、全体としては回答のとおりで、そんな大きな問題はないのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生、いかがでしょうか。

今の代謝の問題以外にも、ほかに含まれるいろいろな成分の影響がないだろうかというふうなことも聞いているわけですが、その辺の効果についても、かなり詳細な答えがなされているような気はいたしますけれども、ほかにこの問題、御意見ございませんか。

一応ほかの成分は量的に見ても、あるいは活性からみても〇〇〇だろうと。それから〇〇〇、あるいは代謝されたとしても〇〇〇も考えられるし、全体的には代謝産物が生体に大きな影響を及ぼすことはないだろうという、この考察に対して特に問題があるとお考えになる先生方、いらっしゃいますでしょうか。これはよろしいでしょうか。

それでは、特にこの点についても御意見なければ、これもこの回答でよろしいということにいたしたいと思います。

それでは、次の指摘事項に参りたいと思います。

次は、指摘事項 4 でございます。これも事務局からの御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では指摘事項 4、回答書のページ、9 ページになります。

指摘内容ですけれども、「関与成分以外の成分について」。

本食品に用いているコタラヒムブツについて、妊娠中ラットの有害事象等が報告されており、各種データベースにおいては、妊娠中あるいは授乳中の摂取は避けたほうがよいとされているが、提出された資料には、これらに関する情報は無い。ついては、これらの事象に関する文献を収集し、原因となるコタラヒムブツ中の成分について、文献情報を基に整理すること。また、その結果から本食品の安全性について考察すること。という指摘でございます。

回答です。御指摘された内容につき、あらためて文献調査を実施しました。関連する情報として、コタラヒムブツ「根」の熱水抽出物を用いた生殖発生毒性試験に関する文献——こちらは紙ファイルの参考資料の資料 2-5 になりますけれども、というのがございましたが、当社が使用する「幹」に関しては、該当する文献はなく、妊娠中の有害事象の原因となる成分に関する情報も得られませんでした。

なお、コタラヒムブツエキス末に含まれる関与成分以外の成分について、文献情報を参考に再度検証しましたが、その成分組成および一日当たりの摂取量、先ほどの別表 3 になりますけれども、こちらも本食品を通常に摂取する上では生体に対して影響を及ぼす可

能性は低いと考えられました。

このように文献調査を行っているのですけれども、さらに申請者は本原料：コタラヒムブツエキス散を用いて直接評価することが重要と判断し、試験を2つ行っております。

試験①が「ラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験」、試験②「ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する経口投与試験—妊娠及び授乳期投与試験—」という試験を行っております。

次のページになります。これらの検査結果から、妊娠および授乳期間中における本食品の一日当たりの摂取目安量の〇〇〇の過剰摂取は、〇〇〇しましたが、通常に摂取する上で問題になる可能性は低いと考えられます。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、この問題ですが、これは前回御指摘くださったのが〇〇〇とあと〇〇〇、〇〇〇の御三名ですが、〇〇〇はおられません。

まず、この指摘をされた〇〇〇から、この回答について御意見をいただければと思います。

○奥田専門委員 添付というか、参考資料のほうで、根に関しては、生殖発生毒性といっても〇〇〇という形で出てきたものです。

今回新しく試験①と②ということで、①のほうは胚・胎児ですから、子供が器官形成期での影響として発生毒性として、結果としては影響がなかった。帝王切開された子供の〇〇〇にも影響がなかったということで、その期間でのこの物質での影響はなかったと判断できます。

それから、試験②のほうは、妊娠してから、それから分娩して子供が離乳するまでの間ずっと投与されていて、〇〇〇と。その結論としては、〇〇〇によるもの。結局、〇〇〇、結果としては理解できるものです。

ただ、〇〇〇をどういうふうに関今後捉えていくか。〇〇〇、今、世の中で問題になっている妊娠中のダイエットとこじつけるわけではないのですけれども、そういう妊娠初期での子供への栄養的な条件が生まれた後の子供——報告では離乳までの間での子供の成長に関しては、〇〇〇という結論になっていますけれども、今問題になっているダイエットに関しては、その後の子供の肥満であるとか、行動的なものであるとか、そういうところまでに、この結果からは推論するしかなくて、今現在出されている実験の結果だけでいけば、〇〇〇という解釈にしております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、〇〇〇からも御意見をいただこうと思います。

○山添委員 回答を見ると、今〇〇〇がおっしゃったのですが、母体に影響のある量のところで次の世代のところに影響が出ているというので、母体への影響が二次的に出てきた

のかなというふうに判断できるのかなと思います。

○清水座長 ですから、いわゆる生殖毒性とか、そういうふうなものとは全然違うけれども、〇〇〇なことが将来に問題になる可能性ももちろんあると。そういう点では、ある種の問題があるということになるのだらうと思いますが、用量的にはかなり高用量での実験で、これが人にそのまま適用して考えるかどうかというのは別問題のような気もいたしますが、ほかの先生方、御意見いただけませんか。

お願いいたします。

○脇専門委員 余り専門ではないので確認させていただきたいのですが、この追加の試験②では、〇〇〇ということですね。ですから、授乳期に試験食をとることが問題だという結論でよろしいのでしょうか。

ですから、生まれた子を普通の——母体がこの食品を摂取していない状況での乳汁で保育したという試験はないので、出生児が問題を受けていたかどうか、直接受けていたかどうかということは、そういう条件はないので確定ではないのですけれども、生まれたときの状況では問題なかったということでもよろしいのでしょうか。

○清水座長 今の件、どのように理解すればいいかということですが、〇〇〇。

○奥田専門委員 生まれた子供自体には影響は見られていないと。ただし、授乳を通して母体からのもの、あるいはその前の影響も出ているのかもしれないのですけれども、それによって〇〇〇が見られていると。生まれてすぐから少し——「〇〇〇」という言葉がいいのかわからないですけれども、そういう状態が離乳までの間続いていると、そう理解しています。

○清水座長 これは〇〇〇とか、そういうファクターもあるということですか。

○奥田専門委員 そこまでは調べられていないです。

○清水座長 ないのですね。

そのような若干の問題点がこの動物実験では認められておりますけれども、これをもってこの成分の本食品への利用について、どのくらいこれを大きな問題として捉えるかということになるかと思いますが、いかがでしょうか。

若干のそういうラットに及ぼす影響はこの実験では認められているけれども、これをもってこの食品は安全性に問題があるという結論を出すのも、ちょっと難しいような気もいたしますが、その注意喚起で……

○山添委員 というか、非常に高い用量のときに母体への影響を介して恐らくは〇〇〇というふうに一応判断してもよいのではないかと思いますので、これが実際に人で使われるときの用量に直接影響するとは考えなくてもいいのではないかと思います。

○清水座長 〇〇〇からそのような御意見が出ましたが、いかがでしょうか。これはそういう考え方でよろしいでしょうか。御異論のある先生方おられますか。

〇〇〇。

○漆谷専門委員 考え方の問題だと思うのですけれども、ボグリボースの場合は、そうい

うことがきちんと添付文書に書かれると。特保なら無視するののかというのが私にはよくわからない。

○清水座長 これは活性の強さとかという問題ではないのですか。

この〇〇〇というのは、これまでかなり多く使われてきた特保のメカニズムなのですが、最近のこの調査会では、この辺の何かそこに付随して起こるいろいろな問題がにわかに出てきて、ちょっと悩ましい状況になってきておりますけれども。

ですから、あえて言えば、注意喚起事項にこの妊婦というか、授乳期の母親に対する摂取に関する注意みたいなものをいずれは載せるということが出てくるかもしれないと思うのですが、この食品安全委員会では、これが現実的に大きな問題を引き起こすことがなければ——可能性としては、そういう今言ったようなリスクはあるのかもしれませんが、一応了承してもよろしいのかなとも思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、また後で何か思いつかれた方は御意見いただいても結構ですが、現時点では指摘事項 4 に関する妊娠中ラット、あるいは授乳中のラットで見られたある種の問題点というのは人間、人がこの食品をとるときの問題点として特に注視して、問題視するほどのものではないということで、この回答で了承するという形で進めさせていただいてよろしいでしょうか。

〇〇〇。

○梅垣専門委員 問題がないとは言えないと私は思うのです。妊娠中、授乳中は安全とは断言できないですから、「妊娠中、授乳中は適さない」というふうに書くべきで、それを書くというのが前提でいいですよという判断になるのではないのですか。

○清水座長 わかりました。それは、私も特に異存はありません。

○奥田専門委員 同じ意見です。そういう表示、あるいは注意事項の記載がもし可能であるなら——それは特保全体にかかわってくる問題だと思いますので、今ここで結論は出ないかもしれないですけれども、そういうことを示すような物質、そういう関与成分であるということで判断していいと思いますので。

○清水座長 そうすると、消費者庁にそういった意見をつけて、その上で認めるという形で出していくということになるのですか。

事務局。

○北村課長補佐 もし御了承いただければ、後で評価書を審議いただくのですけれども、評価書の最後のところに、「妊娠、授乳中は避けるべきであるという意見がありました」という旨をつけ加えるという形でよろしいでしょうか。

○清水座長 よろしいでしょうか。

では、そういった附帯条件のもとで、指摘 4 は認め、了承するということにしたいと思います。

それでは、続きまして指摘事項 5 に参ります。「食経験について」。

では、事務局からお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項 5、回答書の 11 ページ目になります。

指摘内容は、コタラヒムブツエキスを用いた商品を購入した〇〇〇名を対象とした調査において、有害事象や懸念される事象等が認められなかったとあるが、詳細な調査方法、内容等について報告すること。という指摘です。

回答ですが、調査方法がこのページの真ん中に書いてございまして、「対象者」、当社のコタラヒムブツ配合食品（品名:コタラ・ヒムブツ・ティー）——〇〇〇。その購入歴のある方、〇〇〇名を対象としております。「調査時期」、販売開始～平成 23 年 7 月。「調査方法」、ハガキおよび電話によるアンケート調査。「質問内容」、「コタラ・ヒムブツ・ティーをご利用になって、〇〇〇」。「回答者数」、〇〇〇名。内訳、ハガキ調査が〇〇〇名ぐらい、電話調査は〇〇〇名ぐらいということです。

「回答の内容」ですけれども、全体の約〇〇〇%が「特になし」。多くみられた症状としましては、「便通が良くなった」および「お腹がはった感じになる・便がゆるくなった・おならがよくでる」というものがありました。この「お腹がはった・便がゆるくなった・おならがよくでる」というものについて、日常生活を送る上で特に問題とはなっていないと考えられます。その他、「〇〇〇」、「〇〇〇」などいくつかの症状が報告されましたが、その後医師による診断等から、いずれも調査対象製品の利用との因果関係はないと考えられました。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 前回に出されたアンケートの内容を詳しく報告すること、ということで〇〇〇から御指摘があったのですが、いかがでしょうか。

○山本専門委員 調査方法については、これでわかりました。

○清水座長 ということで、これは内容を明確にしてもらったということでよろしいですか。特に何かつけ加えるべき御指摘ございますでしょうか。

特になければ、これはそういうことであるということで、次の指摘事項 6「動物試験」に参りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○後藤評価専門官 それでは、回答書の 13 ページ目になります。

こちらの指摘事項 6「動物試験について」という指摘内容や回答ですけれども、このコタラエキスの審議の後に審議予定のサラシア 100 の対応方針（案）について御審議いただく際にも関連してくる内容となっております。

それでは、指摘 6 の指摘事項ですが、動物試験において個体差があるものの〇〇〇が高値となっており、これらは、被験物質の〇〇〇、——資料 2-6 となっておりますが、新しい今回の資料では 2-12 のことです。〇〇〇の器質的障害を伴わない〇〇〇の結果——資料 2-17 とありますが、こちら今は 2-13 です。——等の理由から〇〇〇に対する毒性を示すものではないとしている。ついては、これらの事象の根拠となる論文等を整理し提出すること。

まず、「これらの事象」というのがどのような事象だったのかということをお説明いた

します。こちらのコタラエキスの申請資料の中の資料番号 2-13 というところを御覧ください。○○○。

それで、指摘事項のところに戻っていただきまして、回答書の 13 ページですけれども、これらの事象について申請者の考察の根拠となる論文等を整理すること、と指摘しております。回答ですが、1 つ目の「●」、「血中○○○上昇要因とその意義」。○○○は、○○○に関わる酵素でもあり、○○○によって影響を受けます。こちらは、回答書にあります引用文献 6-1、6-2 を引用しております。

続いての「●」で「動物試験でみられた変化について」。血中○○○の有意な上昇および血中○○○の上昇傾向が確認されましたが、全例につき、病理組織学的検査（光学顕微鏡）において病変は観察されておられません。こちらは申請資料の 2-12 です。○○○が上昇した個体については、さらに○○○を用いた病理組織学的検査を実施しましたが、○○○に変化はなく、○○○を示唆する変化は確認されておられません。こちらについては申請資料の 2-13 です。

続いての「●」で、「本試験でみられた血中○○○の上昇と糖質吸収抑制の関係」。○○○に、○○○の上昇がみられないことが報告されております。こちらは回答書の引用文献 6-3 です。これは、○○○と○○○が関連していることを示唆しております。また、○○○させ、○○○を上昇させることが報告されています。こちらは回答書の引用文献 6-2。本試験は混餌投与で実施したことから、混餌投与群は常に○○○を受けることになり、対照群と比較して○○○にあったと推察されます。

以上まとめまして、コタラヒムブツエキス散の○○○の上昇を招いたと考えられます。また、病理組織学的検査（光学および○○○）では病変が観察されないことから、○○○を示す変化ではないと考えられました。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 この 6 の回答において、事務局より若干補足説明があるということですので。

○北村課長補佐 すみません、補足というか確認なのですけれども、○○○ということ で理解してよろしいでしょうか。

○清水座長 事務局からはよろしいですか。

この○○○が高値になったということが毒性学的に意味があることなのか、○○○といったこととつながっているのか、それともそうではない生理的な変化のようなものかというのが実は前回のサラシア 100 のときにも議論になったわけですが、今回この○○○ではみられているけれども、ヒトでは 3 倍量まで投与した試験でも○○○はみられていないということもございます。

人では、○○○による作用が問題になるレベルでないと考えてよいのかということもあわせて議論をする必要があるのかなというふうに思うのですが、一応この問題について臨床の先生方からも少し御意見をいただきたいと思うのですが、○○○、何か御指摘ござい

ますか。

○脇専門委員 実際の臨床で糖尿病の患者さんに○○○をかなり高頻度に使っております。特殊な○○○と考えられるような副作用として○○○が上昇するような非常にまれな——まれというか、時々そういう副作用の方がありますが、それは薬剤性の○○○というふうには考えられるものです。ふだん常用しているときに○○○と申しますか、○○○の上昇というのを臨床的に問題になるようなレベルで経験することはほとんどないと思います。というのは、今議論になっています動物実験で認められているような○○○ということは、臨床上使っている○○○のレベルでは起こっていないと考えられます。実際には食後の血糖が少し上昇の程度が抑制されるというものでありまして、○○○になるとか、そういうものではありませんので、実際にこういう○○○等が起こるといえることはないというふうに思います。

○清水座長 それでは、○○○からも御意見をこの○○○の変化に関して。

○林専門委員 ○○○の御意見におおむね同じなのですが、回答者が言ってきた本食品の大量投与で○○○が上がったという事実を○○○ですとか、それによるものとして回答いただいた議論には違和感を感じます。

理由は幾つかありますけれども、○○○は糖吸収を遅延させる薬剤であって抑制はしない。少なくとも人に使う量においては、そう理解しています。ですから、口から入った糖質栄養素は全て吸収はされる。ただし、食後の短時間に集中豪雨のように吸収されるのではなくて、長時間かけて下部小腸までかけて吸収されるので、少なくとも人の常用量の場合はこの薬を使って口から経口摂取した糖質が吸収されずに、便中、糞中に出るといえることはないと思います。

ただ、この動物実験で非常な高用量使っていますので、その状況下でどうかということについては、私は知識がないです。ないですが、そこまで食べた糖質を全く吸収させないほどの薬効をこの物質が持っているのかについては、ややどうなのかなという気がします。それが1点。

もう一点は、最近糖質制限食というのがはやっております、摂取する栄養のほとんどをタンパク質、脂質にすると。そうすると、体重減少、血糖降下の効果があるというのがはやっています。糖尿病治療の場ではなかなか議論があるのですが、ダイエット目的でこの方法をもてはやす論調がマスコミ等でもにぎわっているのは御承知のとおりです。糖質制限食をマニアックに実行した場合、摂取エネルギーの大半は脂肪、タンパクになりますので、結局体内では○○○するはず。自分の外来の通院患者さんでも何人か極端な糖質制限食を行った人もいますが、そういう人で実際○○○の上昇があったかという、記録がないです。

○○○と言われるものは、一般には飢餓状態です。それこそ「火垂るの墓」みたいな、ああいう状態で初めて起こることなので、それほど激烈な状態が仮に常用量の数百倍とはいえ、この食品を服用したことでラットの体内に起こっているのだろうかという素朴な疑

問を持ちます。

この当該食品の大量摂取によって、ラットのげっ歯類の〇〇〇が上昇したというのは事実なのだと思いますが、その理由を〇〇〇のみに起因させて説明しようというのは、誠実な態度ではないと思います。むしろ、少量では問題にならない〇〇〇を持ったごくごく微量の物質が当該食品中に含まれていて、それが大量摂取によって発現したという可能性も除外すべきではないと考えます。ただ、人の場合に普通にせいぜい——こちらの想定した量の数倍ぐらいで摂取した際に〇〇〇が起こるかということ、それは恐らくないのではないかという感触は持ちますけれども、根拠はありません。

少なくとも申請者がコタラエキスの〇〇〇の機序を〇〇〇のみに求めて論理を展開するというのは、私は余り受け入れたくない回答内容というふうに感じています。

○清水座長 ありがとうございます。

要するに、この回答の内容自身が正しい論理構築ではなくて……

○林専門委員 不誠実な。

○清水座長 不誠実と先生はおっしゃいましたけれども、〇〇〇ですか、そういったものに落とし込んで説明してしまおうということ自体が問題があって、〇〇〇というよりは、何か別のファクターがある可能性もあるのではないかということですよ。ただ、ラットではこれは非常に高用量で摂取をさせてこういう現象が起こっているの、人の場合に問題になるかどうかはわからない。余り問題はないのではないかというふうな御意見だったと思いますが、何か御意見を。

では、〇〇〇。

○三森委員 〇〇〇にお伺いいたします。先生のお話を聞いて、ある面では安心はしたのですが、この血清中の〇〇〇について文献を読みますと、〇〇〇の場合に出てくる〇〇〇は〇〇〇時にミトコンドリア分画から出てくるものとは異なり、〇〇〇の場合にはサイトゾルから出てくるということで〇〇〇のタイプが違うのではないかということが書かれています。臨床上でそのような〇〇〇のタイプ分けはできているのでしょうか。

○林専門委員 私は糖尿病が専門なので、肝臓・消化器病学ではないので即答はできませんけれども、少なくとも外来で患者を診る上で日常診療でルーチンでできる、保険診療でできる検査項目によって〇〇〇のさらに中身、質的な診断をするというのは、実臨床では行われていないと思います。研究室レベルで可能かどうかについては、即答はできません。

○三森委員 そうしますと、今回のラットを用いた毒性試験で〇〇〇が増えていて、これの原因としては、申請者は、〇〇〇に基づくものと言っていますが、断定はできないですね。

むしろ、不純物のようなものも関与して起こっている可能性もあるのではないかという御意見ですね。

○林専門委員 おっしゃるとおりです。

○三森委員 そうなった場合、どのような形でこのところについて審議を進めていくべきか、サジェスションはございますでしょうか。

○林専門委員 人において想定される使用量の範囲内であれば、〇〇〇の変動、逸脱が軽微、もしくは許容範囲であるということであれば、人に使うについてはある程度の根拠にはなると思います。

○三森委員 3倍量までについては、ほとんど異常な動きはしていないということですね。そこはよいのですが、この動物試験については、今後どのように進めていくのか。ここで回答を了承してしまうのか。先生がおっしゃるように「不純物はどうでしょうか」というような追加のコメントを出されたほうがよろしいのか。その辺お伺いできたらと思います。

○林専門委員 先へ進むのもなかなか難しいかとは思いますが、繰り返しますけれども、少なくとも〇〇〇で全てが説明される。それをこの会としても承認したという形が残るのはどうかと思いますので、さらに突き進めろ、追加データを出せということではないにもせよ、その不純物等の可能性については記録なり記載なり、指摘として残しておくべきではないかと感じています。

○三森委員 こだわっているのは、この後サラシア 100 もありますし、さらにこの前審議をいたしました D-プシコースも同じようなことが起こっておりまして、共通事項なのです。

ですから、これからの審議品目にも同じようなことが起こってきますので、動物試験でどのような対応で当専門調査会としていくのか、その辺は少し取り決めをしておいたほうがよろしいのではということ意見申し上げた次第です。

○清水座長 ありがとうございます。

では、〇〇〇。

○酒々井専門委員 〇〇〇のコメントを受けて、動物試験に関して若干コメントしたいと思います。

申請者は〇〇〇による変化の科学的根拠として引用文献の 6-2 を示しています。この文献というのは、ラットを一定の制限食のもとで飼育して、血中の〇〇〇を測定するというものです。〇〇〇が認められています。したがって、申請者の回答書にあるように、恐らくラットは一定の〇〇〇にあったと判断されます。少なくともこの文献ではということです。この状態で制限食群では制限なし群と比較して〇〇〇上昇したというのが実験事実になります。これは、引用文献の Table 4 です。論文のページが 332 ページになっています。緑の回答書についています。それを見ていただければ確認できるかと思います。こういうバックグラウンドを考えて、申請者の主張するような根拠、つまり〇〇〇で〇〇〇が上がったということを主張するような根拠が合理的であるかどうかを判断するためには、コタラヒムブツエキス 13 週間反復経口投与試験でも、ラットが一定の〇〇〇にあったかどうかを確認する必要があると思います。

では、実際にあったかどうかということなのですが、この場合あったかどうかを確認するためには〇〇〇などのパラメータによってある程度判断可能です。これらを見てみると、〇〇〇。というのが結果です。

これらの各パラメータで見られた変化というのは、全て雄の群になっています。これは何を示しているかという、申請者が言うような〇〇〇の影響というのは主に雄に起きていると考えるのが合理的だと思います。少なくともこの試験の中ではということです。

そこで、42 ページと 44 ページに先ほどから問題になっている〇〇〇の所見が載っていますが、これも先ほど事務局から御説明があったとおり、雌だけに見られているということになります。したがって、〇〇〇の高値というのは恐らく〇〇〇以外の原因で起きているという、そういう可能性を否定できないと思います。

つまり、〇〇〇が起きているのではないかという申請者の主張ということなのですが、この所見から考えるに、それは否定的であろうというようにこのエビデンスからは判断しています。つまり、この試験では〇〇〇の状態にあったのは主に雄で、にもかかわらず〇〇〇の変化が起きていたのは雌であったと。そこに乖離が生じていますので、〇〇〇の変化は、〇〇〇の影響ではない、あるいはそれ以外の原因も考えないといけません。

この程度の〇〇〇、つまり雌雄差が出る程度の〇〇〇の状態では、恐らく〇〇〇の上昇というのは、軽度だろうと私は思います。〇〇〇の変化も組織学的にはほとんどない可能性があると思います。〇〇〇に伴う〇〇〇というのは極めて生理的な反応で、〇〇〇の上昇を伴うほどのものではないというような、そういう疑問もあります。

したがって、申請者がここでテストしたコタラヒムブツエキス散とその有効成分について〇〇〇以外に〇〇〇の上昇を伴う変化が起きるかどうか、そういう根拠となるもの、文献等がもしあれば、そういうものを検討するというのが現実的と私は思っておりますが、いかがでしょうか。

○清水座長 動物実験の結果を非常に詳細に解析していただきまして、ありがとうございました。

結局、〇〇〇に伴う〇〇〇等での変化という〇〇〇をそのまま鵜呑みにすることはできなくて、何らかのほかの変化が起きているのではないかというふうなことも見えてきているというお話でしたが、さっき〇〇〇が言われたように、単にそういう〇〇〇の作用で〇〇〇になって〇〇〇が起こって〇〇〇が変化しているという、そういう説明をこの委員会として認めてしまうのは、各種の似たような現象が今いろいろなところで見られているときに適切ではないので、そこは明確なスタンスで認めた場合も認めたという形にしたほうがいいとおっしゃるのはごもっともだと思いますけれども、〇〇〇、何か御意見ございますか。

○山添委員 確かに〇〇〇の状態、あるいは実験動物でのデータをいろいろ見てみますと、〇〇〇した場合、それから糖尿病の状態、それから hydrocortisone の前処置して何らかの処置をするという状態の場合に上昇が見られているという報告が 1959 年から探してみるとかなり出てきました。ですから、これらも〇〇〇をあの状態に持っていることは間違いないので、〇〇〇を極端に活性化させるような条件下では〇〇〇が上がるというのは事実、そういう機序は存在するのは確かだろうと思います。

ただ、〇〇〇とか、そういうところでどの程度上がるかという、2倍上がっていいぐらい、その程度ぐらいのデータが報告をされています。それと、調べた限りでは、〇〇〇を活性化して上げるという機序等が最近になって報告をされています。

ですから、〇〇〇ではなくて、遺伝子の転写を介して上昇させる機序が存在することは確かにあるということもわかってはいますけれども、今日先生方御議論いただいたように、今回の〇〇〇を通した条件下で起きたものを単純に〇〇〇だけで起きたかどうかも判別は正確にできていないし、そういうところで慎重に投与量とこの症状の関係性、実験動物は。それから、ヒトにおいてのそれぞれ個々にきちんとした結果を判断するので、一律に〇〇〇のものを〇〇〇が上がるのは適応応答だというふうに判断するには、まだデータが足りないのかなと思います。

○清水座長 何となく状況は見えてきたのですが、実際にこの食品をこれからどのように処理していくかという場合に、この指摘事項の回答を書き直してもらおうという必要が出てくるわけでしょうか。事務局の考え。要するに、ラットでは有意な変化が起こっているけれども、ヒトでは過剰投与、過剰試験でも何も起こっていないという状況はあるということころまではいいのですけれども、誤った解釈を書かれて、これは問題ないとするのは問題であるという御意見だろうと思うのです。

○池田評価情報分析官 本日の御議論を伝えて、そこの考察について整理をし直してもらおうということはできるかと思いますが。ここでは恐らくそれで結果としてヒトでどう判断するかというところを御議論いただくということになるのかなと思います。それはそれでやっていただいて。

○清水座長 ということで。

〇〇〇。

○三森委員 ヒトで使用する量では起こらないという推測はできると思うのですが、〇〇〇も御指摘になったし、〇〇〇も御指摘になった非臨床試験のラットの試験で雄と雌で矛盾が出ているわけです。〇〇〇によって起こったということではないということまで来て、この製剤の不純物も関与しているのではないかとということまで今とまっているわけですが、このままでよろしいのでしょうか。〇〇〇、どう思いますか。

○酒々井専門委員 このままではよろしくないでしょう。それで、今の動物試験で見られている現象をヒトに外挿したときに——外挿できるかという議論もあるかもしれませんが、ある一定のコメントを与えてヒトに対するリスクを軽減できるとか、あるいは無視できるレベルまでに下げられるということであれば、新たな試験というのは必要ないかもしれませんが、申請者に一定の議論の材料を出していただいて、それをもとに議論はできるかと思います。

○三森委員 例えば、成分の中の成分表示でどういうものがほかに入っているかなどを確認する必要はありますか。

○酒々井専門委員 詳細にやるのであれば、それは必要だと思います。夾雑物ということ

になると思いますが。ただし、もともとが混ざり物なので、なかなかその点も難しいので、有効成分が幾つか分かっているはずなので、多分グループで分けられると思うのです。それぞれについて検討していただくということはできるかと思います。

○清水座長 ○○○。

○尾崎専門委員 今○○○以外のことが原因ではないかという話になりつつあるのですけれども、もう一度ラットのデータを見てみますと、15 ページの表 6-2、文献で言えば 6-2 の文献でしょうが、ここでは摂餌制限をして一日目、3 日目、7 日目というふうにごく初期に起こって、後はもとに戻るのです。これを○○○——先ほど○○○がおっしゃったのは○○○という形で○○○ということの評価されていましたけれども、この場合はこの期間であれば、多分○○○は起こっていないというふうに思いますがいかがでしょうか。

あとこの安全性研究というのは、○○○がどう影響するのかということ調べる実験計画にはなっていないので、必ずしも今の状態でほかのものがすぐに原因だというふうな言い方には、少し問題があるのではないかなという気がします。少なくとも病理検査では○○○というのは認められていないということもありますので、新たな要因を探っていかなければならないということにもなるのではないかなと思うのです。

いずれにしても、この実験が○○○倍量ですので、かなり過酷な条件で出てきているということを考えておくべきです。あるいは先ほどから出ている食経験ということも照らし合わせて、私は余り深刻に考えるデータではないのではないかなという印象を持っています。

○清水座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。

○酒々井専門委員 今生の御指摘は、引用文献の件だと思うのですが、御指摘のとおり、この実験システムはトリートメント (treatment) 群は一日で何時間か、4 時間程度しか餌を食べられない条件にして、それで測定しているというシステムになっています。それで、餌が食べられなかった直後、1 週間以内の変化というのは著しいものです。○○○、○○○も 1 週間以内で起きています。

恐らく○○○の上昇の程度というのは、1 つは○○○の程度です。どの程度○○○ということと、あと○○○を測定する時期です。いつ測定したか。本当に○○○が急激に起きて○○○が上がって○○○を常に回さないといけないうきに、○○○を測っているかどうかというところに恐らくデータの上下がディペンデ (depend) しているのだと思います。

この実験の○○○の変化を考えた場合に、恐らく○○○直後はある程度上がって、その後、体は慣れてきますので、○○○に対する生体システムが働くようになりますので、恐らく○○○はだんだん下がってくるのだと思います。それで、正常値に——正常値まではいかないかもしれないですけども、正常値に近い軽度上昇程度におさまるのだらうと思います。

したがって、先生の御指摘、非常に大事なポイントだと思います。

○清水座長 ○○○。

○奥田専門委員 追加させていただきます。

引用文献 6-2 の〇〇〇が起きていると。同時に、〇〇〇、最初の初期の間に相当少ないという状態、それが如実に〇〇〇と言われるように、あらわれた〇〇〇の傾向かなと思います。

出されたデータでの〇〇〇で出ている〇〇〇の変化の値に関しては、数値としては出ていますけれども、そんなに大きなものではないと。ただ、今まで行われた 180 日の試験は、この物質もそうですし、サラシア 100 のほうもそうですけれども、相当〇〇〇の数値が高い。なおかつ、病理組織学的に変化がない。でも、どうして〇〇〇とか〇〇〇とか、そういう〇〇〇の数値になるかと。

私どもの病理のほうに聞くと、どこか血栓があったのではないか、どこか壊死層があって切るときに、そこがたまたま外れたのかもしれないし、動物の中に確かに数値の高い動物はたまに出てきます。ただ、それが今回投与量によっての変化があるということで基質変化はないとしても、数値的に異常値が出るような高値を出すような、そのメカニズムは何かと疑問点しか浮かんでなくて、ただ、今度それを調べるとなると、方法としては私には今のところアイデアはありません。

○清水座長 ということ、理由を求めていくのがなかなか現時点では無理かなということなのですが、このメカニズムに不明確なところがあるということをもって、この食品を却下してしまっているものかということ、それはこの状況では難しいかなというふうに思いますが。

要するに、一応ヒトの結果等を見て〇〇〇に対する大きな問題はないと認められるけれども、メカニズム的なところ、ラットを使った実験から得られる結果では、単なる〇〇〇というふうな問題ではない、ファクターもあるということをもうちょっとここで説明をして回答書を書き直してもらおうということぐらいしかないかなという気がするのですが、いかがでしょうか。

○山添委員 今先生おっしゃったように、今回の結果から見ると、申請者が言っているような〇〇〇に由来するとは判断できなかったわけです。ほかの可能性として夾雑——マイナー成分のこともあるだろうし、ほかの要因によって起きているという可能性を否定はできなかったということが、ただし、これらの現象は非常に高い用量において起きる現象ということが判断できればいいのではないのでしょうか。通常ヒトが使うような用量ではなく、非常に高い用量でのみ起きるものと考えられたとできるかどうか。それが判断できるならば、そういうふうに記載をしておけばいいのではないかなと思います。

○清水座長 〇〇〇。

○三森委員 コタラエキスですが、提出された毒性試験は 13 週間の反復投与とそれ以外に 52 週間の反復投与試験もありまして、問題になっているのは 13 週間です。52 週間では〇〇〇はありますが、〇〇〇の動きはほとんどないということで、再現性がないですね、52 週間のほうでは。ですから、52 週間投与のほうで特筆すべき毒性が見つからないということで、13 週のほうについては、なぜ〇〇〇が増加したのかについては疑問が残るけ

れども、総合的に評価するという形でいくことも御検討いただけたほうがよいのではないかと思うのです。

○北村課長補佐 念のために補足なのですが、今〇〇〇から御指摘いただいた 52 週間と〇〇〇で値が変化しているものとは、投与量が大幅違います。13 週間で〇〇〇に影響が出た量というのは〇〇〇になっていまして、52 週間のほうは最大でも〇〇〇ということで投与量が〇〇〇ぐらい違います。

○清水座長 ほかに御意見ございますか。

○脇専門委員 私は動物のことは専門外でよくわかりませんが、13 週間の実験の資料 2-12 の試験ですけれども、〇〇〇を起こしていると考えられるのは雌のラットだけということで、〇〇〇の SD を見ますと、かなり大きいもので、ごく一部の動物だけが特殊な〇〇〇を起こしたという場合のようなデータの気もするのですが、その辺についてのそういう〇〇〇を起こした動物の毒性を少し明らかにしていただければ、より安心な材料になるのではないかと思います。

○後藤評価専門官 申請資料の資料 2-13 を御覧いただきたいのですが、こちらの中の参考資料 4 というものがございまして、先ほどの 2-12 の試験で〇〇〇がどちらも上がっているような個体について〇〇〇を用いて観察を行った試験がこちらの参考資料 4 でして、特に問題がないという結果になっております。

○清水座長 13 週で〇〇〇の〇〇〇による所見は特に問題は見られないという追加の御説明でございましたが。

○脇専門委員 体重とかほかのパラメータ、こういう〇〇〇を起こした原因を推測するのに役に立つほかのパラメータももしあれば、ありがたいです。

○清水座長 何か少し整理は進みましたか。

○北村課長補佐 今御議論をいただいていますけれども、指摘事項 6 の回答については〇〇〇でしか説明がされていないので、これは整理していただくということでよろしいでしょうか。

○清水座長 そういうふうに対処するしか今はないかなと思うのですが。

○北村課長補佐 このものにつきましては、ヒトが食べる摂取量では問題ないのではないかという御意見もあったのですが、その結論はいかがでしょうか。

○清水座長 ヒトに関しては、何か問題にするようなデータ出ていないということが一方ではあるので、それをもってお認めしてもいいのではないかというふうな御意見もあったようには思うのですが、何か動物実験のデータの解釈、あるいは書き方について、どうもいろいろな意見が出てきてしまったという状況かなと思うのですけれども。

この動物実験の結果をもって、ヒトでの影響が出ていないということを何かそのまま進めるといふことに抵抗があるというふうなお考えの先生方もいらっしゃるでしょうか。

基本的には、ヒトでは過剰投与、過剰摂取でも問題はないということを重視して、動物実験のほうは説明の仕方に問題があるので、書きぶりを改善してくれという指摘で返すと

というのが妥当な線かなと私は思うのですけれども。

〇〇〇。

○漆谷専門委員 次に、サラシア 100 があるのですが、そのうろ覚えですけれども、動物実験の毒性評価ができないので継続になっていたような気がするのです。要するに、ヒト試験をやっている、そこで問題がなければ動物試験はする必要がなくなってしまうので、こういう場合の動物での毒性試験をどう位置づけるかというのがよくわからない。医薬品の場合は最初に毒性試験を動物でやってクリアしないといけないのですけれども、今回の場合は同時にやっているので、常に臨床データで問題がなければ、本当に動物実験は無駄ですよ。

○清水座長 動物実験もそれなりの重みを持って議論するようにはなっていたと私は理解していますけれども。

今の点に関して、事務局のほうは何か。

○山本評価第二課長 今後の共通した議論、共通した考え方として、今回どう整理するか。長い食経験、あとヒトでの摂取量と問題の有無。動物試験では高い用量で見られた結果で低用量では特段問題がない。そういうところを総合的に勘案すると、製品としては問題はないだろうけれども、今回の動物試験のメカニズムのところについては、この整理では整理不足なので、書類を整備させると。そういう整理の仕方はあるのですが、要はこういう特保のような製品のところは、総合的に判断せざるを得ない部分というのを共通認識として持っておくのかなと思うのですけれども。

○清水座長 いかがでしょうか。よろしいですか。

○三森委員 〇〇〇に伺います。この 13 週の試験ですが、データ見ますと、無処置対照群でも〇〇〇の値がすごくぶれていますね。そのところはどのようなのですか。

たまたま無処置対照群で起こっているような〇〇〇の高い値が投薬群で起こったという可能性も否定できないですか。ヒトのデータの前に基礎データとして動物試験で異常がないということが担保されない限り、特保の場合には先に進みにくいと思うのです。何らかの理由をつけない限りは、このままでは済まない感じがします。

○奥田専門委員 おっしゃるとおりです。有害性評価の一番最初に動物試験があって、それがヒトに外挿したときに同じことが起こり得るかどうか。その後に用量を対応させて、ヒトで安全性を担保できるのかどうかということになりますので、その一連の流れでいくと、動物試験というのは非常に大切なところがありまして、これをおろそかにはできません。

それから、〇〇〇が言われた、今コントロールでの数値、相当高い数値が出ています。サラシア 100 のほうの回答書に、あるラボでのコントロールデータの〇〇〇の数値で幅を見ますと、低いところから高いところ〇〇〇という数字が出ています。ただ、その原因については、そのラボも恐らくははっきりしないだろうし、私どもでも相当高いのが単発的に出ることはあります。ただ、その場合は先ほど言いましたように、徹底的に〇〇〇を全

て細かく見て、どこかにその根拠を求めると。でも、その根拠を求められないような基質的变化がない動物もいなくはないです。

ただ、今回のこの試験で出てきている数値のばらつきというのは、私が見る限りは試験成立しないとまでは言わないですけれども、かなりばらついた数値であるなど。特にコントロールに出てきていることでマスクされているような——52週はそうですけれども、が見られていますので、その高い値の出た動物を抜いた状態で見ると、抜き方がいいかどうかかわからないですけれども、どうもドーズにリレートしているような感じがします。

○清水座長 ○○○は、何か。

○平井専門委員 動物実験のことについてはわからないことがあるので、これを完全に解明しようと思ったら、やり方を全然変えて、またやり直さないといけないのではないかという感じがいたしますので、それをやるのがどれぐらい意義のあることなのかというのは私もよくわかりかねます。

先ほど長い食経験があるというふうにおっしゃっていて、そういうものに関して結局高用量を使ったときにはこういう異常が認められる個体もあったということですので、例えば、ジャガイモは我々長い食経験ありますけれども、芽のところとか皮を食べて中毒を起こすというのが年間何例かあるということで、それは摂取量の問題ということがあろうと思うのです。そうすると、ジャガイモは皮とか芽を取りなさいという注意事項を徹底するというのが今の常識だと思うのですけれども、それでも中毒例があるということからすると、これに関してもそう長い食経験ということを考えて、またヒトでそれほど大きな問題がないのであれば、実際に製品として広く出すときには、いろいろな注意喚起を行って、○○○は何度もおっしゃっているように注意事項をきちんと徹底させるという前提での販売というのが必要になってくるのではないかと感じる次第です。

お薬もみんなそうですし、そういうふうには注意事項がきちんと書かれていても、またとんでもない使い方をされる例もあるので、その点はどこまでも注意が必要な点かと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

いずれにせよ、ヒトの摂取量の○○○倍ぐらいの量を与えて動物実験をやったときに起こる変化。しかも、○○○の形質的な変化というのはなくて、○○○の変化だけが起きているというのが現状だと思うのです。そのメカニズムがうまく説明できていなくて、何らかの **unknown** のファクターがあるかもしれないというところまで来ているのですが、それをもってこの製品にバツをつけるということはできないと私は思いますが、いかがでしょうか。

これで動物実験のさらなる実験を求めてメカニズムをさらに明らかにしてもらおうということになると、それも余り常識的な選択肢とも言えないと思うのですが、いかがでしょうか。

この動物実験のデータから読み取れることをもう少しきちんと整理して、もう少し考察

を加えていただくと。これが低用量のヒトの摂取においては、余り大きな問題を起こさないだろうというふうなことをもう少し別の形で説明をしていただくというのがよろしいかなと思うのですが、今回はそれでよろしいですか。

では、疑念を持たれる先生もおられるかもしれませんが、指摘事項 6 はそういう形で条件つきの了解と書き直しということで進めさせていただきたいと思います。

それでは、次の指摘事項 7、コタラヒムブツ末の含有量についてというのがございますので、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、指摘事項 7 ですけども、回答書の 16 ページになります。

指摘内容ですけども、コタラヒムブツエキス散を用いた各種試験において、コタラヒムブツエキス末としてどの程度含まれているかを追記すること。という指摘を出しております。

回答です。各試験で使用したコタラヒムブツエキス散は、コタラヒムブツエキス末と賦形剤を〇〇〇で混合調製したものです。各試験で使用したエキス散中のエキス末含量について、この回答書の別表 4 にまとめて示しております。それと、全申請資料内の必要と思われる箇所につき、エキス末含量を追記しました。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 以上の御説明で別表 4 のような形で配合率なども書いてございますが、これに関しては、これも〇〇〇の御指摘事項でしたが、先生方、この辺について何か御意見ございますでしょうか。これはこれでよろしいでしょうか。特に御意見なければ、含有量については、これで了解したということにさせていただきたいと思います。

それで、これで前回の指摘事項については以上でございますけれども、ほかに何か御意見ございますでしょうか。

1 つは、〇〇〇からコメントをいただいておりますので、それについて少し議論をさせていただきたいと思います。資料 3 に、専門委員からのコメントということで〇〇〇から、これはサラシア 100 も含めてですけども、 α -グルコシダーゼ阻害薬に関する注意を喚起する問題点についてのコメントがございますので、先生、御説明をいただけますでしょうか。

○林専門委員 資料 3 でございますけれども、コタラエキス、サラシア 100 はともに α -グルコシダーゼ阻害薬と同等の作用機序と理解しております。同等薬と α -グルコシダーゼ阻害薬のベイスン、ボグリボースにはここにありますとおり、他の糖尿病薬投与中、もしくは開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重投与と明記されております。

私も今回が初めての出席なので把握が至らぬ点はあるかと思いますが、資料を拝見したところ、他の糖尿病薬を投与中の患者に関しての配慮については、この会で既に議論がされているかと拝見しましたが、開腹手術の既往のあるものについてはいかがなのかと思って、あえてコメントさせていただいた次第です。

開腹手術の既往もしくは腸閉塞の既往という患者に対しては、通常医師は α -GI の処方

は控えます。慎重投与ですから、当然です。添付文書に書かれているので、それに従うわけですが、ここにあるとおり、子供のころに盲腸、もしくは腸閉塞の手術をして、それきり病気をしたことはない。自分は元気だと考えている。最近検診の結果、血糖が上昇してきたから、この手の薬を飲もうかという人がサラシア 100 なりコタラエキスを服用した場合、腸閉塞のリスクを高める可能性は否定できないと思います。

これについては動物実験も何もできるものではないのですが、同等薬のベイスンの添付文書には明記されているのが、特保であればいいのかと先ほども委員の先生からあったのですが、それが非常に気になったものですから、このようにコメントしました。

さらに言うと、サラシア 100 は錠剤型、タブレット型と聞いておりますので、お湯に溶かして飲むコタラエキスよりも、一遍にいっぱい飲みやすい——飲もうと思えば飲みやすい形だと思いますので、想定した用量よりもいっぱい飲んでしまって、結果、腸閉塞ということを懸念します。

ちなみに、先ほどのコタラエキスの副作用調査で腸管関係、便通関係の変化をおっしゃった方がトータルで約〇〇〇%いらっしゃいまして、これは臨床実感として α -GI、ベイスンなりグルコバイを処方した際に患者さんから聞く便通の変化があったというのとほぼ同等——同じとは言いませんが、ほぼ同等のパーセンテージだと思いますので、腸閉塞のリスクについては、このコタラエキスもサラシア 100 も無視すべきではないというふうに考えます。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

血糖値に関する特保に関しては、糖尿病薬との関係というのは昔から指摘をされていたところでありますけれども、今回、私は初めてこれ知ったのですけれども、開腹手術の既往、あるいは腸閉塞の既往のある患者さんの利用に関する問題というのが出てまいりました。こういう事実があるということはそのとおりだと思うのですが、これはどのように考えたらいいか、委員の先生方の御意見を賜りたいと思います。

もし、これを非常に重要な問題として捉えるというふうな御意見があれば、それを多分消費者庁のほうに伝えていって、向こうの部会等でこういった注意喚起というもののまたあり方というのを議論することになるのかなと思いますが、何か御意見ございますでしょうか。

○協専門委員 臨床家として〇〇〇の意見には同感なのですが、どこまで全部書くかという問題になると思います。これは広く使われる可能性もあるということで、そういう意味では注意喚起があったほうがより望ましいと思います。

ただ、薬効の面から同等かどうかということについては、少し議論があるかと思っています。

腸閉塞は起こされると重症ですので、非常にまれではあっても書いていただくということは臨牀的に考えますと、ありがたいことではあります。

○清水座長 ありがとうございます。ほかに御意見ございますか。

〇〇〇。

○山添委員 今のおっしゃったのは薬効のことと関連とおっしゃったのですけれども、これはどちらかという腸内細菌で発酵してしまうわけですよね。吸収されないものが、薬物が。だから、薬効の強さと直接リンクするのかもしれないのか、その辺のところだけコメントをいただけますでしょうか。

○脇専門委員 薬効といいますか、 α -グルコシダーゼによって炭水化物の消化吸収が遅れる、分解が遅れ、その間腸内細菌で発酵を受けてガスが出るということですので、 α -GIの作用と関連あるのでしょうか。個体差はあると思います。そういう何を食べるかという摂取食品と腸内細菌叢の相性とか、個体差は非常にあると思います。

○山添委員 〇〇〇、僕は、要は量の問題で、吸収されないのがたくさんお腹にたまってしまおうと出てしまうのかなと思ったものですからお伺いしました。

○脇専門委員 先生、何が出るのですか。

○山添委員 ガス。発酵して。

○脇専門委員 出やすい人と出にくい人とあると思うのですけれども、たまる方もありまして、中には開腹手術の既往ということは癒着している腸管の動きが不十分なところがあって、そこにたまる可能性があるということなんです。

○清水座長 ほかに御意見はございますか。

特保の中には腸内細菌等に影響を及ぼすものもたくさんあって、そういうものを食べると、お腹が緩くなるとか、お腹が張るとか、そういうふうなことは意外といろいろあるんです。そういうものは程度の差があると思いますけれども、どのくらい重要視をしなくてはいけないかというのは難しい問題のような気もいたしますが、このベイスンのようなある程度活性がきちんとしたものに関して、こういう注意書きが必要になっているということをお考えますと、特保でも非常に強力な作用を持つものがあつたら同じことになるのは確かに論理的にはそのとおりだと思います。

今回の一連の議論で α -グルコシダーゼ阻害というのは、非常に多くの食品で既に特保で使われているところで、〇〇〇の問題とか、いろいろな問題が見えてきて、そうなりますと、今まで認可されたものも全部見直して注意喚起を考えなくてはならないというふうなことになるのですが、幸いに今までそういうものを利用して腸閉塞とか何らかのそういう関連の被害が出たという報告はないと言え、ないのですよね。

どういたしましょうか。でも、こういう御意見が出たということを消費者庁のほうに伝えて、今後の特保の注意喚起のあり方のときに参考にさせていただくということでもよろしいでしょうか。先生よろしいでしょうか。なかなか難しい問題。

○林専門委員 承知しました。

○清水座長 それでは、この問題はそういうことにさせていただきたいと思います。

今回は、多くの指摘事項に関しては、了承できるような回答が来て、1つ〇〇〇の動物実験の問題について疑念が残ったということになるのですが、これはどのようにしたらよ

ろしいですか。

○池田評価情報分析官 もし、メカニズムについて書き直すということは指示をするとして、それが納得できるものというか、特に問題がなければ進めてもよいというような御結論をいただけるのであれば、そのような方向でとは考えておりますけれども。なので、指示についてはして、書き直しはしてもらいつつ、評価書は御審議いただいて進めるというようなことでお願いをできるかどうかということ。

○清水座長 いかがでしょうか。そのように進めていってよろしいですか。それとも、ちょっと待てという強い意見があれば。

○北村課長補佐 すみません、時間の関係で、まずサラシア 100 について議論いただいて、その後時間があるようでしたら、少し評価書を見ていただければと思うのですが、すみません。

○清水座長 わかりました。

それでは、サラシア 100 もまさに同じ成分を用いた同じ機能の食品ということで、ほぼ同時期に出てきて同じ時期に審査、評価をすることになったわけですので、サラシア 100 のほうをやりたいと思います。

本食品については、平成 25 年 8 月——2 カ月前ですけれども、その調査会において審議を行いまして、先ほどの議論と同じように〇〇〇への影響について議論がなされました。それに関して事務局で評価方針案を整理していただくということにしたわけでございます。

今日は、それについて、まず事務局から説明をお願いしたいと思います。

○後藤評価専門官 では、本日お配りしました資料 2 のサラシア 100 の資料類の中の始めのほうに紙 2 枚で付いております「サラシア 100」の評価における〇〇〇への影響の対応方針（案）というペーパーを用いて説明させていただきます。

まず、経緯ですけれども、平成 25 年 8 月 22 日の第 89 回新開発食品専門調査会における「サラシア 100」（作用機序： α -グルコシダーゼ阻害による食後血糖上昇抑制）の審議において、動物試験で〇〇〇みられたこと等につき、その〇〇〇への影響について議論があり、評価方針案を事務局で整理することとされておりました。

それで、89 回の専門調査会における議論の内容がこの点線の中に記載されているのですけれども、申請者の見解としましては、〇〇〇ことから「〇〇〇に対する毒性を示すものではない」と考えている。〇〇〇については、対照群と比較した〇〇〇ことより「被験物質を長期間にわたって大量に継続投与したことに対する生体適応反応によるもの」と考えている。と回答書には記載されております。

それを受けて、専門調査会での専門委員の御意見として、毒性学的な判断では毒性学的に意味がある変化とは言えないが、食品の安全性の評価という観点から見ると検討が必要。再試験を要求するのか。要求する場合はどのような試験を行い、どのような結果であれば問題なしと判断できるのか。といった議論がなされました。

調査会の終了後なのですけれども、また専門委員から御意見をいただきまして、動物試

験で〇〇〇と〇〇〇の値が高くなることは他の申請品目、今行いました「コタラエキス」の申請データでも認められることから、再現性のある現象と考えるのが妥当という意見をまず得ました。それから、血液生化学所見と病理組織学的所見との間に乖離があり毒性と判断することは困難と考えますということと、類似した動物試験においてそのような乖離が起き得るのかを参照可能な文献にて検討すべきという意見を得ました。

これらの御意見を受けまして、次のページなのですがすけれども、上述の議論を踏まえまして、これまで食品安全委員会における評価状況等を調査しましたところ、以下のとおりでした。

1 つ目、類似の作用機序を持つ「ガイオタガトース」（2006 年 6 月評価結果通知）の動物試験で、〇〇〇が見られました。こちらについては、毒性学的な意味はなく、生物学的適応の一環と考えられると評価されております。

続いて、現在審議中の類似の作用機序を有する「コタラエキス」、先ほどのものですが、におきましては、混餌投与による動物試験が行われておりまして、〇〇〇が認められておりますが、申請者は〇〇〇によるものであり毒性影響ではないと説明しております。

それから、最後ですけれども、 α -GI を作用機序とする医薬品（アカルボース、ミグリトール）の動物試験においても、〇〇〇への影響というのは認められております。アカルボースにおいては、〇〇〇が認められており、これは「アカルボースの薬理作用に基づく二次的変化と推察された。」とされております。また、ミグリトールにおいては、〇〇〇が認められており、これは「〇〇〇ことより、これらの〇〇〇は〇〇〇を示唆するものではないと考えられた。」とされております。

続いてのページになりますが、「評価の方針（案）」ということ、こちらの紙にはこのように記載してはいるのですがすけれども、先ほどの議論も踏まえまして修正が入りまして、

(1) 「これまでの事例等を鑑みると、〇〇〇への影響は、」——「毒性影響ではなく」と記載されているのですがすけれども、こちらを消していただきまして、「〇〇〇への影響は、生体適応反応とみなすのが妥当と考えられる。申請者は、〇〇〇の上昇について『毒性を示すものではない』と判断している。しかしながら、その作用機序については考察がされていないことから、追加試験の要求はせず、」——こちらでも「毒性学的影響」と書かれているのですがすけれども、こちらは全て消していただいて「追加試験の要求はせず考察を求めることとしたい。」と。それと、次こちらに記載がないのですがすけれども、追加で「さらに、ヒトが本食品を摂取した場合の影響を用量、それから摂取量の観点を含めて考察すること」ということをまず 1 点としまして、続いての (2) ですけれども、「糖尿病患者が当該食品を摂取することについては、注意が必要と考えられることから、これまでの事例と『特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について』」——こちらについてなのですがすけれども、机上に配布しております青いファイルの新開発食品専門調査会参考資料の一番後ろに青いタグで 1 と書いてあるのがありまして、その 1 つ前に 2、その 1 つ前に青いタグで 3 と書かれている平成 19 年 5 月 10 日食品安全委員会決定の評価指針、

こちらを参考に評価書にその内容を記載するという案になっております。

以上です。

○清水座長 御説明いただきまして、ありがとうございました。

このサラシア 100 については、新しく委員に加われた先生方は御存じないかもしれませんが、まさに今日のコタラエキスと同じような議論を前回いたしまして、*in vitro* の試験とか、それからヒトの試験では特段の問題はないだろうということになったものの、動物実験で〇〇〇の変化等が起こって、これをどう考えるか。しかし、調べてみると、いわゆる毒性ということではなさそうで、生理学的な応答の一つではないかというふうな推定を我々もしたのですが、この申請書のほうの書き方が不十分でいろいろなデータ等もいささかクオリティーが低いということもあって、その辺が残されたということ。それをどういうふう処理したらいいかということ事務局のほうで整理していただいたということなのでございます。

この対応方針の案について、先生方から御質問や御意見があったらお寄せいただきたいと思いますが、御意見ございませんでしょうか。

結局、今まで議論してきたコタラエキスと同じような形に基本的にはなってきたので、追加要求、実験の要求というのは無理だろうと。考察というふうな書き方のところでなるべくきちんとした記述をしてもらいたいと。そういうふうな形になるかなということですが、いかがでしょうか。

サラシア 100 については、今回 2 つのものを並べての評価をお願いしたわけですが、コタラエキスに比べると、いろいろなデータの質とか記述の質がさらに低いということもありますし、それから先ほど話が出ましたけれども、食品の形態がタブレットであるという問題があったりして、なかなか肯定的な意見が前回も余り出なかったところかなというふうには思っているのですが。

〇〇〇。

○山本専門委員 〇〇〇です。本質的なことではないかもしれないのですが、2 ページのその後の確認状況のところの意味は、これまでに評価したものを全部調べてみたという意味だと思っていいいのですか。

○池田評価情報分析官 そういうわけではないのですが、類似の事例があるかというのを調べてみてはどうかというお話がありましたので、そういう意味で見てみたものの中にこういうものがあつたというような意味です。全て網羅しているかというところ……。ただ、全て網羅しようと思って見たわけではないのですが、今まで類薬というか、類似の食品、特保として認めているものはそれしかなかったもので、そういう意味では網羅しているのかなと思います。

○山本専門委員 質問の意図は、類似の例がたくさんあつてそういうのを探したら似た結果があつたという話と、類似の例は 3 つしかなかったのだけれども、それがすべてそうだったというのは意味が違うので、調べてみてなかったものについても記載すべきだと思います。

います。つまり、厳密ではなくてもいいと思いますが、これぐらい類似の例があって、そのうちいくつかそうだったというふうに記載したほうがいいと思います。少し違うかもしれませんが、例えば統計的に 5%有意というのは 20 個やったら 1 個は偶然でも有意に出てくるわけです。もちろん統計的な問題ではありませんが、いろいろ見たら、そういうものもあったということに関しての分母がわかるような記述があったほうがいいと思いました。

以上です。

○北村課長補佐 すみません、食品安全委員会で評価をしたもので α -GI を作用機序とするものについては、ガイオタガトースしか認識をしていません。ですので、何もなかったものを除いたというものではないです。

○山本専門委員 もしそうであれば、そのように書いたほうがいいと思います。だから、3分の3ということですよ。

○北村課長補佐 一番下は特保ではなくて、医薬品のものになります。

○漆谷専門委員 わからなくなったのですけれども、1 ページの欠席された専門委員の意見というのは、病理組織と血液生化学の間に乖離がある例があるのかという質問だと思ったのですが、それに対する答えが〇〇〇の例を調べたというふうに今聞こえたのですけれども、いかがなのでしょう。

○池田評価情報分析官 御質問は、同じような事例が——つまり、〇〇〇が動いていて病理組織学的所見に変化がないような事例があるのかということ調べてはどうかというお話ではあったのですが、それで、その類薬を調べてみたら同じような話があったので、その事例を載せたということですよ。だから、ほかに例えば〇〇〇類が動いて病理組織学的変化がないような成分があるのかもしれませんが、そこまで全部を調べることはできていない。

○清水座長 〇〇〇。

○山添委員 僕も全部調べていないのです。調べていないのだけれども、fibrate 系の薬物に同じような現象がヒトで見られています。それも〇〇〇は上がりますけれども、病理的にはこれまでに調べた結果では何も出ない。少なくとも。だから、ほかの薬物でもありますが、これは〇〇〇するわけですね、〇〇〇。結局〇〇〇、同じように上げる点では同じ方法だと思います。

○清水座長 〇〇〇。

○三森委員 事務局にお伺いします。資料 2 の 2 ページのところの医療用医薬品の〇〇〇とする医薬品で調べられています。アカルボースで〇〇〇が認められていますが、データは見られるのですか。

○池田評価情報分析官 これは医薬品のインタビューフォームからとったと思います。

○三森委員 コタラエキスの場合は、雌に〇〇〇に増加しています。サラシア 100 に関しては〇〇〇という、この辺のところと医療用医薬品のアカルボースの場合には〇〇〇が

上がっているのか。〇〇〇で動いているのか、その辺がわかりませんか。医療用のほうはそのような形で〇〇〇による〇〇〇の増加という形で審査が終了しているのであれば、それは納得できると思うのですが、サラシア 100 に関しては、〇〇〇、おかしな動きですね。

コタラエキスのほうも雌で起こって、雄では起こっていないということがあり、この辺の整理がしっかりしていないと、コタラエキスの場合もサラシア 100 の場合も〇〇〇の延長線上とは言いきれないと思うのです。そういう面で医療用医薬品のこの辺の動きをもう少し調べることはできますか。

○池田評価情報分析官 公表されている資料から調べられるところは見てみようかと思えます。

1 点確認ですが、先ほどのコタラエキスの御議論があったので、少しこの〇〇〇への作用を〇〇〇を介したもののみによるとするのは妥当かどうかという御議論もあったので、そこは必ずしもメカニズムは明確にならないけれども、用量的なところで御議論いただくというお話になったのかなという理解だったのですが、そこはそれでよろしいでしょうか。お調べすることは、出ている資料の範囲では多分できるかと思えます。

○三森委員 先ほど〇〇〇がお示しいただいたベイスン、これはボグリボースですね。これについても、そのようなことが起こっていると思えます。

○池田評価情報分析官 実はボグリボースは、今調べた範囲というのは出ている申請資料というか一部、新しいものと、申請資料の概要とか資料が見られるので、それと、あとそれがない古いものについてはインタビューフォームで見ているので、その範囲だとボグリボースについては記載が見当たらなかったのです。だから、どちらなのかがわからないということなのです。

○三森委員 医療用医薬品の場合の審査には、相当のデータの提出が要求されていますので、そこでの毒性評価と、この特保の場合と意味合いが違うと思うのです。ですから、コタラエキスについても結局わからないというままで審議を進めていくということをしてよいのかどうなのか。本体がわかっていないわけですね。サラシア 100 のほうも〇〇〇という、違う動きをしているわけで、全体像が見えにくいのではないかと思います。

○清水座長 サラシア 100 のほうは、特に実験のクオリティーというか、それが非常に疑問が残るものが多くて、今の〇〇〇と〇〇〇の乖離もそうですし、それをクリアするためにもう一回実験をもうちょっと質の高い実験をやってもらうように要望を出すほうがいいのではないかというような議論をこの前したわけですが、でも、それをやっても結局同じではないかというふうな意見もあって、結局このデータの範囲内である程度考えていくしかないかなということになったというふうに私は理解しているのですが。

○三森委員 もし、再度実験をしていただいで再現性がなかったら、それでよろしいわけですね。

○清水座長 再現性がない……。

○三森委員 ということは、〇〇〇は増加しないというデータがしっかりしたプロトコールで用量依存的にももっと用量を振っていただいて、〇〇〇が増加しないというデータが出てきたならば、今回のサラシア 100 の毒性試験データは、そういう面では却下できるわけですね。

○清水座長 そういうことにもなるかもしれませんが、恐らくコタラエキスでも変化しているところを見ると、そういうふうには運ばないかなという気がします。

ですから、変化するのはどうも事実らしい。理由はわからないけれども、事実として変化するらしい。我々は、最終的な判断にそれをどのくらい載せていくかという、その辺の問題になってしまうのかなと思うのですが。

○三森委員 食品安全委員会のほかの専門調査会で、例えば化学物質の毒性評価の場合であれば、こういうことが起こった場合、再現性がとても重要と思います。場合によっては追加試験を実施していただくこともあるわけです。毒性評価で疑念が残っている限りはこのままだと思うのです。ですから、前回私この調査会に出席していなかったようで、その議論は聞いていなかったのですが、再試験はしてもらおうという御意見はあったのでしょうか。

○清水座長 はい、ありました。ただ、そもそもサラシア 100 のは本当にクオリティーが低くて、ある実験に関しては、〇〇〇とか、そういう状況があったり、かなり問題のある実験計画とデータだったような気がしたので、なおさら再実験という話が出たのですけれども、同じようなレベルの実験では、結局何もわからなくて終わってしまうのではないだろうかというふうなことで随分時間がかかって結論が余り出なかったという状況なのです。

こういう問題を動物実験のデータをどのくらい重く見て、どういうふうに判断していくかというのは、どこで決めていいのかというのが私もわからないのですが、親委員会ですか、そうでもないのですか。

○山添委員 ある程度の範囲で判断ができるかできないかをこの場で決めていただいて、それでリスクの範囲が限定的であって、十分それで判断できるならば質問等によってもう少しきちんとした中身に最終の申請書を少し書きかえていただくなりをしながら、結局こちらで判断をしていただくということになるかと思うのですけれども。

○清水座長 わかりました。

個人的には動物実験、ラットで 100 倍の用量で出て、しかも毒性とは認められない変化が起こった。理由はわからないけれども、それが起こったという、それをもって、これはリスクが高過ぎるという判断は適切ではないと個人的には思うのですが、ほかの先生方、またいろいろお考えをお持ちだと思います。

○山添委員 このところで、1 つ医薬品との違いというのは、医薬品の場合は単品なのです。そのもので持っている作用というの也比较的ダイレクトに結びつけられると思うのですが、こちらのものは天然物なので、今日も御議論いただいたように、夾雑物の影響と

か、ほかの関与成分でないものが作用している可能性があるのかないのかということは、それをきちんと見ておくことは必要なのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

どのように進めるべきか。今〇〇〇が言われたように、もう少しきちんとした記述で、あるかもしれない夾雑物質等についてもきちんと考察をしていただくということで、ほかのデータがそれなりにきちんとしたものであれば、このままこの委員会としては認めていくということがあるかと思いますが、それではまずいという御意見がございましたらお願いしたいと思います。

いかがでしょうか。〇〇〇。

○奥田専門委員 〇〇〇の数値につきまして、少なくとも今回サラシア 100 のほうは〇〇〇。ただ、数値的に見て、前回たしか〇〇〇もおっしゃられましたけれども、たまたま有意差のつかなかった範囲であって、〇〇〇はコントロールに比べて〇〇〇の数値を示しています。〇〇〇に関しては、〇〇〇というところで、基本的にこの物質で〇〇〇の数値が上がるということは確定できると思います。ただ、上がり方を示すような通常ではない、我々通常の毒性試験でいけば、〇〇〇とも〇〇〇ですので、何らかの反応が〇〇〇で見えて至極当然であると。意識から違う観点で見ておかないとだめであると。その〇〇〇がどこから来たものかという点もありますし、なおかつ、それが本当に生体に毒性としてないという理由、結論がない限りは、その原因を突き詰めておく必要がある。確かに、高用量ですので、人の食への影響はないとは思いますが、ただ、〇〇〇言われるように、見えない状況の原理原則がわかっていないものを蓋した状態でこのままこれを特保として進めていいのかどうか。翻せば、注意書きで済むものもあるかもしれないですけれども、そうなる、今度はまた〇〇〇に、人によっては〇〇〇の検査値が上がりますよ、なんていう書き方はできないと思うのですけれども、そういうことを含んだ機序を明確にしておくという観点だけは持っておかないとだめだとは思いますが。

○清水座長 機序の明確化というのは、どの程度のことを言うのでしょうか。

○奥田専門委員 今で言えば〇〇〇の数値が上がるという、そのところ。先ほどの〇〇〇ということで私はある程度納得はしていたのですけれども、今回の最初のほうの議論でそうではないということで、今。では、どういう形なのかという疑問が今度 1 つ上がってきたので、それを見つける方法は考える必要があると思います。

○清水座長 ほかに御意見ございますでしょうか。

○漆谷専門委員 もし、これは投稿論文の審査だとすると、レフリーとしては、〇〇〇が増えているということを示せということになるでしょう、もし、〇〇〇かどうかは別として、〇〇〇されているのだったら、それは納得します。

○山添委員 納得とは、どれ。

○漆谷専門委員 ですから、〇〇〇が壊れていなくても、〇〇〇されていれば、通常のターンオーバーで血中の量が増えるだろうということなのですけれども。

ただ、ここで納得性が少ないのはボグリボースだったかアカルボースの〇〇〇でしか〇〇〇を測っていないということなのですが、これがサイエンティフィックなペーパーだったらそういうコメントを出すのですけれども、そういう機序の解明を我々は要求することはできないだろうなと思って黙っていたのです。

○山添委員 〇〇〇、今日のコタラエキスの資料の 6-3 の AO-128、多分これがベイズンでボグリボースだと思うのですが、そのページの 22 ページ、日本語の「薬理と治療」のところの 22 ページのところに Table 6 がありますよね。そのところに赤で囲んでくださっている表があって、これが雄と雌に 13 週投与したときの 300 mg を投与して、コントロールというのは普通の餌にベイスンを加えたもの、それからグルコース投与した場合は消えてしまうというデータなのですけれども、だから control diet のところを見ていただいて、control diet の 1 と 3 ですよね、0 投与量というのは。そのときにどれだけ〇〇〇が上がっているかという、この程度上がるというデータなのですよね、単剤の場合。これはそれなりに管理をされたデータのときには、この程度で出ている。そうすると、300 mg は結構投与していますよね。そのときにこれだけしか変化がないということなのですよね。

だから、こういうデータをさっきの話ではないのですけれども、きちんと集めて表にさせていただいた上で、この 2 つの申請品について〇〇〇をどう判断するのか。だから、それが〇〇〇で説明できる現象なのかどうかというのを我々なりに判断をして、原因は多分わからないと思うのですけれども、原因はいわゆる〇〇〇だけでは説明できなかったとするのか、何かそれなりの判断をしていただければいいのではないかと思うのですけれども。

○尾崎専門委員 サイエンス一般で何かが関与するということを証明するのは極めて簡単なのですけれども、何々が関与しないということを証明するのは非常に難しい。だから、今、〇〇〇が原因でないというふうには、なかなか結論はできないと思います。

○山添委員 ごめんなさい、私の言い方が。

○尾崎専門委員 先生についてのコメントではないのですけれども、一般的にはそういうことです。

○山添委員 ですから、申請者が言うように、これに原因があるということに納得できるのか、できないのかということをおこの会としての判断を出せばいいのだと思う。

○清水座長 ちょっと理解できなかったのですけれども、具体的にはどういうことを要求するのですか。

○山添委員 要求するというか、僕なりに結論はもうほとんど出ているのだろうと思うのですけれども、出てきたデータとそれから既存の公開されたデータを比較した上で単一の〇〇〇によって起きる〇〇〇の増加と今回の申請 2 品目で見られた結果の上昇とかというものを見たときに、これを単純に〇〇〇による影響として捉えていいのかどうかということがまず 1 点判断するポイントになります。もし、医薬品として使われているものの作用が〇〇〇に由来すると考えた場合には、この程度のことがこの用量で起きるといことと

一応考えた場合に、申請者のコメントが本当に〇〇〇として説明できるものなのかどうかということが 2 番目になってくると思うのです。

そういうような形で判断をして、最後には、だけど、実際に申請者がした用量では確かに検査値は上がっているけれども、それが実際に使われている、人で使う用量で出るかどうかという判断に影響を与えるかどうかを 3 目にするということになるのではないかと思うのですけれども。

○清水座長 わかりました。

〇〇〇。

○漆谷専門委員 追加で。申請者もきちんと考察しているところありまして、さっきのアカルボースのやつは 300 mg 単回、一日 1 回投与なのですけれども、こちらコタラエキスの場合は混餌なので、常に餌と一緒に存在しているわけです。一日 1 回単回投与の効果よりかなり強く出るというふうに思って、それはちゃんと書いてあるのです。だから、うまくそこを説明すれば、かなり激烈な〇〇〇が起こっても、アカルボースのデータから見て外挿はできるのではないかというふうに同情的には思います。

○清水座長 そうすると、申請者にメカニズムのところをもう少し薬剤の作用による変化等と比較しながら、何が起きているかをもうちょっと明確に書いてもらおうと。それを受けて、その変化というのはヒトのことを考えたときに、重視しなくてはいけないものか、そうでないかをここで判断するという、そういう形ですか。

○三森委員 〇〇〇——〇〇〇でもよいのですが、コタラエキスの 13 週間試験で無処置対照群の〇〇〇の値が相当変動していました。〇〇〇とかありました。ですから、その **historical background** が〇〇〇の SD ラットで、どのぐらいばらつくのか。これも調べていただいたほうがよいのではと思うのですが、ありますか、そのデータ。

○後藤評価専門官 コタラエキスの申請書の資料 2-13 ですけれども、2-13 の参考資料 3 というところが背景値になります。

○三森委員 この〇〇〇は、1 つの値しかないのですが、レンジが書いてないです。どのぐらいのぶれがあるのか。これでは見られないです。

サラシア 100 のほうは〇〇〇のですね。ですから、〇〇〇ですね。

普通 **historical data** にはレンジを入れるのです。平均値とレンジがどのくらいかという形で背景データは出てくるのですが、〇〇〇だけですか。

○奥田専門委員 これは個別データです。

○三森委員 個別データでいくと、15 番がすごく高い値ということですか。こんな値が出てくるということですね。

○山本評価第二課長 表 2 です。

○三森委員 表 1 です。

○北村課長補佐 表 1 の次のページに表 2 というのがございまして、この試験以外の背景値ということで、表があります。

○三森委員 今回の13週試験というのは、表2のAge 32~36週を見るということですか、該当するのは、13週投与で6週齢でスタートですから、19週か20週。そうすると、上のほうですね。年齢が増すと上がってきているのですね。表1のほうは、週齢はいつだったのですか。同一試験における対照動物と書いてありますね。

○北村課長補佐 32週なので、下の表のほうにあります。

○三森委員 ○○○、これを見てどう思いますか。

○酒々井専門委員 この表のまさにそのとおりだと思います。かなり個体差があるということだと思います。実験自体は○○○でやっているの非常に悩ましい数字ではあります。nを20以上とるのが普通だと思うのですが、nが少ないのでその影響もあるし、個体自身のばらつきもかなりあるということだと思います。なので、今回の試験にそれが反映しているかどうかというところだと思います。

私が疑問に思ったのは、皆さんが指摘しているように、○○○の高値に対して、○○○の組織学的な所見がないというところですね。それで、動物試験の○○○とか○○○とか、そういう所見は○○○の所見とよく一致しています。矛盾するところがない。なので、○○○が上がっていて、○○○が起きていて、その影響が症状に出ているという可能性を否定し切れないのかなという印象があります。ただし、○○○には所見ゼロなので否定されるのですが、それでも合わないなという、そういう印象です。

○清水座長 時間も予定していたのを超えてしまいましたけれども、どうも動物実験のところ最後までネックになっていて話が進まないようですが、この動物実験のデータから読み取れるものをほかの薬剤なんかのデータも含めて、もうちょっと整理して考察してもらって何が起きているかということ詳しく書いていただくということになってしまいそうな気がするのですが、それでよろしいでしょうか。このままお認めするというわけにはどうもいかない。

○酒々井専門委員 これは実験上のエラーということなのですが、普通はbackgroundに対して10倍以上離れたような場合は、例えばの話なのですが、必ず再検といたしますか、もう一回同じ測定をするのですが、出された所見の表では、データは1つ。1つの個体に対して1つの数字が載っている。それはかけ離れたものであっても、1回測定して終わったのかと。それとも、複数回測定して数字を載せているのかという、そういう質問といたしますか、そういうところもぜひ聞きたいです。かけ離れたのをどういうふう処理したか、そのまま載せているのか。測定エラーを否定できているのかというようなところですね。

○清水座長 事務局、よろしいでしょうか。この辺もう少し申請者に対して説明を要求するということになると思うので、今それが全部出尽くしたかどうか、私もよく議論が全部フォローできなくなってきました。

○池田評価情報分析官 そうしましたら、確認ですが、○○○への影響について本剤による影響であることを前提にして、もう少し機序について考察をするということをお求めの

と、あとそれを踏まえてヒトにおける安全性について考察をいただく。それを出していただいで御検討いただくということでよろしいでしょうか。

○北村課長補佐 ○○○がおっしゃられたデータの値について再検査したのかどうかという確認もいたします。

○三森委員 ○○○ですので、全て記録にとってあると思います。異常値が出た場合は再検査するという SOP があると思うのです。ですから、そういうものを見て確認したほうがよいと思うのです。

○池田評価情報分析官 今の件は、コタラエキスのほうでよろしいでしょうか。

○酒々井専門委員 数字としてはサラシア 100 のほうが高かったと思います。○○○としては。○○○くらいだったと思いますが。

○北村課長補佐 数値確認をしまして……

○酒々井専門委員 両方がいいのではないのでしょうか。

○清水座長 両方に対して同じコメントというか、それを要求するということになるかと思うのです。

それでは、そういうことでもう一回——この評価書まではなかなか進みませんが、もう一回それを受けて、ほかのところは一応クリアされたというふうに考えてよろしいかと思うので、ここの部分に絞って、2 つの製品について回答を求めるということで次回ということにさせていただくということでよろしいでしょうか。では、事務局、お手数ですが、よろしくお願いします。質問内容とか、もう一度委員の先生方に確認をして、漏らしたものもあるかもしれませんので、聞いていただければと思います。

それでは、議題（1）については、これで終わりたいと思いますが、議題（2）その他というのは何かございますか。

○北村課長補佐 特にございませぬ。

○清水座長 それでは、以上をもちまして第 92 回新開発食品専門調査会を閉会いたします。長時間にわたり、どうもありがとうございました。