

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 96 回議事録

1. 日時 平成 26 年 4 月 16 日（水） 14:00～16:00

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

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、梅垣専門委員、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、本間専門委員、山本専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

東條事務局次長、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 平成 26 年度食品安全委員会運営計画

資料 2 食品健康影響評価に関する資料（コタラエキス）

資料 3 専門委員からのコメント

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 それでは、時間となりましたので、ただいまから第 96 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ございますように「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行います。

本日は所用により、石見専門委員、磯専門委員、漆谷専門委員、林専門委員、平井専門委員、脇専門委員、6 名が御欠席でございます。

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あった、継続審査品目の「コトラエキス」についてでございます。

それでは、事務局から配付資料の確認をまずお願いいたします。

○北村課長補佐 まず資料の確認をさせていただく前に、事務局の人事異動がございましたので御報告させていただきます。4 月 1 日付けで本郷次長の後任として東條が着任しております。

○東條事務局次長 東條でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○北村課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして配付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、専門委員名簿、資料 1「平成 26 年度食品安全委員会運営計画」、資料 2「食品健康影響評価に関する資料」、資料 3「専門委員からのコメント」、参考資料「安全性評価に係る指摘事項について」、そのほか机上配布資料で「新開発食品専門調査会に係る食品健康影響評価の審議状況」でございます。こちらにつきましては最後に簡単に御紹介いたしたいと思っております。

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方の机の上に置かせていただいております。不足の資料等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知らせください。

○清水座長 続きまして、まず事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、私から説明させていただきます。

今年度最初の専門調査会でございますので、資料 1 に基づきまして簡単に御説明させていただければと思っております。

1 ページに審議の経緯がございますが、3 月 24 日の委員会にて報告されたというものでございます。

2 ページを御覧いただきますと、第 1 平成 26 年度における運営の重点事項ということで書かせていただいております。 (1) 事業運営方針にございますように 10 周年を昨年度迎えまして、新たな 10 年に向けて業務改善を進めていくということを記載させていただいております。 (2) に重点事項がございますが、4 点。①が評価の着実な実施、②リスクコミュニケーションの戦略的な実施、③調査・研究事業の重点化、④緊急時対応の強化ということで、この 4 本の柱については変わってございませんけれども、②のリスクコミュニケーションに関しましては 10 年経ったということもございまして、改めてリスクア

ナリシスの考え方におけます、リスクコミュニケーションというものは何かという基本論を整理しながら、リスク評価者としてリスクコミュニケーションの意義や手法、改善の方法を改めて検討しながら、戦略的に進めていきたいということで記載をしているところでございます。

3 ページ、第 3 食品健康影響評価の実施という項目がございますけれども、まず 1 (1) として書いてございますように、リスク管理機関から評価要請をされた案件について、計画的・効率的な調査審議を行うということを書かせていただいておりますが、特に (2) にございますように、企業からの申請に基づく要請品目につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるように進めていくということでございます。

4 ページの一番上でございますが、2 評価ガイドライン等の策定というところがございますけれども、平成 26 年度におきましてはベンチマークドース法の適用方法について検討を行うと書いてございますが、こちらの無毒性量が求められないような場合でも毒性発現の頻度と摂取量との相関性について数理モデルを用いまして、これに相当するベンチマークドースを求めるといったことが可能な手法ということで、国内外で活用が検討されているということで、こういう新しい手法についても検討していくということでございます。

5 ページ、第 4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視につきまして、1 にございますように、この 4 月を目途に書面調査を実施いたしまして、進捗が悪いものにつきましては細かくフォローを行うといったこととか、必要に応じまして委員会での報告を求めるといった対応をとりまして実施を促していきたいと考えております。

第 5 は調査・研究事業の推進ということで、1 (1) に「食品の安全性の確保のための調査・研究の推進の方向性について」という平成 22 年に定められたものがございますが、こちらはおおむね 5 年で何を推進していくかということについてのロードマップのようなものでございます。これにつきまして 26 年度の春先から見直しを行っていて、新しい 5 年のロードマップをつくるという作業を進めていきたいと考えております。

7 ページ、第 6 リスクコミュニケーションの促進ということがございます。今年度新しく 1 のほうを追記しておりますけれども、冒頭に少し申し上げましたように、10 年経ちましたということで、改めて基本論をしっかりと押さえて効果的なリスクコミュニケーションを実施していきたいという取り組みについて記載をしているということでございます。

2 の情報の発信に関しましては、(4) のところがございますが、より利便性の高いホームページの実現に向けた検討や、さらにということで下から 5 行目に Facebook を活用した機動的な情報の配信を行うということを書かせていただいておりますが、既に Facebook につきましては 2 月 4 日に立ち上げをしているところでございます。

8 ページ、3 「食の安全」に関する科学的な知識の普及啓発ということで、(1) にございますが、食の安全性を体系的に理解する連続講座の実施ということで、実は平成 25 年度、昨年度から取り組みが始められておりますけれども、平成 26 年度はこれを計画に明記するとともに、講座内容をインターネットや DVD で多くの視聴者が活用可能な形で提

供していくことを予定しております。

4 関係機関・団体との連携体制の構築に関しましては、次のページになりますが、(4)に学術団体との連携ということを新たに記載させていただいております。関係する学会におけるブース展示やワークショップの開催等を通じてリスクアナリシスの考え方の普及を図るといったことをしていきたいということでございます。

第7 緊急の事態への対処でございますが、3 緊急時対応訓練の実施のところでございますが、実際の緊急時を想定した実践的な訓練を行っていくということで、昨年度も行っているところですが、今年度もきちんと行っていくということでございます。

10 ページ、第9 国際協調の推進ということで、例年に引き続きまして(1)国際会議等への委員及び事務局職員の派遣ということ。それから(2)海外研究者の招へい。(3)海外の食品安全機関等の連携強化ということで、これまで EFSA でありますとか FSANZ との定期会合というものを開催していたところですけども、これらの機関に職員を派遣するといったことも模索をしております。そういったことも含めて職員の派遣等の人材交流といったことを記載しております。また、国際共同評価への参画ということで、農薬の分野で参加を今、考えているところでございます。(4)海外への情報発信ということで書かせていただいておりますが、平成25年度末に英文ジャーナルを創刊しております。こちらを年4回程度、今後発行し、情報発信に寄与していきたいということでございます。

以上でございます。

○清水座長 ありがとうございます。

ただいま、今年度の食品安全委員会の運営計画についての御説明があったわけですが、これについて何か御質問等がございましたらお願いします。何かございますか。これまでずっと委員を務めておられた方は、大体基本的にはおよそ御存じのことだろうと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして事務局から「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、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2(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。

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、相違はございませんでしょうか。よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、議事に入ってまいります。今日の審議は「コタラエキス」についてでございます。

本食品については、昨年 10 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るところでもありますけれども、今般、申請者から回答書の提出がございました。

それでは、事務局から内容について説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者が作成しました回答書に基づき、御説明させていただきます。机に乗っております回答書の青い紙ファイルなのですが、薄いほうを御覧ください。こちらの回答書の 1 ページ目を御覧ください。指摘事項 (1) とございます。

内容ですけれども、指摘事項 6、これは前回回答いただいたものの指摘事項 6 ですが、6 の回答において、動物試験で AST、ALT 高値の原因に関する考察を求めている回答の部分になりますけれども、その指摘事項 6 の回答において本食品の過剰摂取は、 α -グルコシダーゼ阻害作用の影響によって糖質吸収が抑制されることで糖新生が亢進し、AST 及び ALT の上昇を招いたと考えられるとされているが、AST 及び ALT の上昇の要因を低栄養による糖新生の亢進のみで説明するには根拠が十分ではなく、適切な考察がなされているとは言えないことから、実際にヒトが摂取した場合の影響が不明である。ついては、本食品のヒトの摂取量と動物試験における投与量の関係を考慮し、本食品をヒトが摂取した場合にどの程度同様の影響が懸念されるか等について考察を行うこと。という指摘を出しております。

回答です。こちらは前回どのような動物で値が出ているのかというところを御覧いただきながらのほうの方がわかりやすいと思いますので、こちらの厚い申請資料の資料 2-13 の 1 ページ目を御覧ください。「はじめに」とありまして、その下に表 1、表 2、表 3 とありまして、今回、問題にされていたのは表 2 になります。13 週間反復投与試験を行いまして、対照群、0.4%混餌群、1.6%混餌群、5.0%混餌群で試験を行っております。

動物試験では 1.6%の混餌、1,153.9 mg/kg/day 以上の高用量群で AST の有意な上昇及び ALT の上昇がみられております。この投与量というのは、ヒトの一日当たりの摂取目安量に換算しますと約 115 倍以上に相当します。一方、より低い用量、こちらは 0.4%群になるのですが、こちらをヒトの一日当たりの摂取目安量にしますと約 28 倍となります。それで実施した動物試験では AST 及び ALT に有意な変化はみられておりませんという結果でございます。

回答書に戻っていただきまして、1 ページ目の回答の 5 行目の最後あたりですが、このことから動物試験においては、高用量で連続投与した場合に AST 及び ALT の上昇がみられると考えられます。とされております。なお、AST 及び ALT の上昇要因につきまして、御指摘にございますとおり関与成分以外の成分（以下、「混在物」）による影響を除外できません。混在物は試験分析及び文献調査の結果から、概ね別表 1、こちらの回答書の別表 1 になります。左側に物質名が書いてありまして、真ん中のところに本食品一日当たりの摂取量に換算するとどれぐらいの量が含まれているのかという値が出ております。別表 1 の成分から構成されると推測され、個別成分並びにその含有量を見る限りにおいては

悪影響を及ぼす可能性は低いと考えております。しかしながら、コタラヒムブツエキス中の全成分を完全に網羅できているとは言えず、他に微量成分が存在する可能性も考えられます。このことから、混在物が関与して AST 及び ALT の上昇を起こした可能性もありますが、それらの関連性については詳細不明であるというのが現状です。

最後に、ヒト試験。一日当たりの摂取目安量で行いました 12 週間摂取試験、それから、3 倍量での過剰摂取試験を実施しましたが、AST 及び ALT の上昇はみられておりません。

これらのことから、本食品の一日当たりの摂取目安量は、十分な安全率を見込んだ摂取量であると考えております。

以上のことから本食品をヒトが摂取した場合に一日当たりの摂取目安量を摂取する上では、動物試験でみられた影響の懸念はほとんどないと考えられます。また、本食品は粉末でして、これを水とかお湯に溶かして飲むように設計されている。お茶として摂取するよう設計されており、過剰摂取しにくいことから、AST 及び ALT が上昇する可能性はほとんどないと考えております。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

まず指摘事項 1 について御説明をいただきましたけれども、この指摘事項 (1) に関して前回の会議で御発言いただいた先生が 4 名おられるのですが、そのうち〇〇〇は今日御欠席です。〇〇〇からコメントをいただいておりますので、まずそれを事務局から御説明いただきたいと思います。

○後藤評価専門官 お配りしました資料 3「専門委員からのコメント」を御覧ください。こちら 1 枚めくっていただきますと、まず〇〇〇からのコメント、続いて〇〇〇、〇〇〇、次のページで〇〇〇からコメントをいただいておりますが、指摘事項に関する回答書に関して、2 番目の〇〇〇からのコメントという部分を御覧ください。

回答書及び評価書 (案) について、申請者からの回答書及び評価書 (案) を〇〇〇審査したところ、特段指摘、修正すべき点はありませんでした。というコメントをいただいております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇は特に修正、指摘する点はないというコメントでございます。

それでは、それ以外の 3 名の先生なのですが、お一人ずつまず御意見を伺った後、議論できればと思います。

最初は〇〇〇からコメントをいただいていたので、これについて御意見をいただければと思います。

○酒々井専門委員 今回の申請者からの回答書は、添付資料 1 を除くと既に提出されている今までの資料 2-10、資料 2-11、資料 2-12、この 3 つは動物試験になっております。それと資料 2-18 及び資料 2-19 はヒト試験になっております。それに提示された試験結果に

基づいた回答になっております。

低栄養に伴う糖新生以外の影響についてはコメントは特にありません。資料 2-12 からトランスアミナーゼの所見を述べています。雌の 1.6%投与群で AST が上昇したということになります。回答書にありませんが、雌 5%投与群で AST の上昇もあります。さらに申請者らは 13 週間混餌投与毒性試験及び 52 週間反復投与毒性試験の結果から、低用量投与群でトランスアミナーゼの有意上昇なしという結果をコメントしています。トランスアミナーゼの上昇の要因としては、微量含有成分の関与の可能性がコメントされていますが、実際のところの影響については不明という回答になっております。試験実施機関からの回答、これは添付資料 1 がついておりますが、そのコメントでは測定エラーは否定されています。この点に関しては指摘事項 (2) にも関係します。ヒト試験でトランスアミナーゼの上昇なしということが述べられております。回答書には特にありませんでしたが、検査所見よりトランスアミナーゼの値と他の測定のマーカーとの明確なリンクはないように思われます。あとは以前に提出された SD 系統、SD ラットのトランスアミナーゼ値と背景データが提示されております。これについては 15 分の 1 の頻度でトランスアミナーゼが 600~800 に上がるケースがあったということが示されています。つまり自然経過中の高値があり得るということを申請者らは述べています。

今回の回答と提出資料の所見からは、トランスアミナーゼ上昇についての糖新生亢進以外の関与、糖新生亢進以外の要因を否定することはできないのですが、測定エラーの否定の回答があったということ、ヒト目安値の 115 倍の投与で AST が上昇するのですが、低用量投与では上昇がないということ、ヒト試験でのトランスアミナーゼの上昇がないという所見及び製品の特性、これは薄めて摂取するということだと思いますが、製品の特性などを考えあわせるとヒトへの影響は考えにくいと申請者らはしておりますが、そういう回答はおおむね妥当であると思われる。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、続いて前回コメントをいただいた〇〇〇からも、この回答に関する御意見をいただければと思います。

○三森委員 今、〇〇〇がおっしゃったように、13 週間の亜急性毒性試験の 1.6%以上で発現したということから、高用量投与のときだけに起こり得るということですね。0.4%から下ではそういうことは生じていませんで、何によって起こったのかが明確ではないのですが、その毒性も用量を下げるとなくなってくるということですので、閾値がとれるということで申請者からの回答、私もこの内容でよいと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

もう一方、〇〇〇だったのですけれども、何かコメントございますでしょうか。

○山添委員 お二人の先生のコメントに特につけ加えることはございません。

○清水座長 ありがとうございました。

というふうに今、3人の先生、〇〇〇含めると4人の先生からの御意見を伺ったわけですが、他の先生方、今回の回答書についてどのようにお考えになるか、もし御意見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。一応、理由がわからない部分はあるということですが、現実には高用量のときにのみ起こっている現象であって、実際には余り問題はないと考えていいのではないかとということに、今までのところそういう御意見だと思いますが、そういう判断でよろしいでしょうか。

それでは、特にほかの御意見もないようでございますので、指摘事項(1)に関しては回答書の内容をこれで受け入れることにしたいと思います。

続きまして、指摘事項(2)に行きたいと思います。こちらについて事務局から御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2ページ目を御覧ください。指摘事項(2)、指摘内容ですが、ラットを用いた13週間反復経口投与試験において、被験物質投与群の雌でAST及びALTが異常な高値を示す個体が認められる。そのため、試験実施機関における異常値が出た場合の取り扱いを確認し、説明すること。また、再検査等が実施されている場合には、そのデータを提出すること。という指摘を出しております。

回答です。異常値の取り扱い並びに再検の有無について試験実施機関に確認致しましたところ、以下の回答がございました。試験実施機関からの回答：SOP(別添資料1を参照ください)に従い、再検の必要性はないと判断され、再検査は実施しておりません。添付資料1を御覧いただきますと、血液生化学検査での再測定基準が示されております。再検査の基準は以下の通り6項目ございます。1)著しく外れた値(極端値)であり、科学的に考えてデータの妥当性に疑いがある場合、2)測定操作ミス、3)測定機器からのエラー表示等で測定データが保証されない場合、4)精度管理で異常があった場合、5)測定手技において明らかなミスを生じた場合、6)測定範囲からの逸脱、という6項目がございます。

それぞれ一つ一つ上記の再検査の基準に照らし合わせると、以下のごとく該当しなかったためとございますけれども、1)の著しく外れた値についての記載がないので、事前に申請者に問い合わせましたところ、こちらは先ほど〇〇〇の御説明とも重複する部分がございますが、この厚いほうの資料の資料2-13を御覧ください。4枚目あたりの右上に参考資料1と書かれました見解書の下から1行目のところから、本被験物質コタラヒムブツエキス散では0.4%以上の雌でAST、ALTの高値が少数例でみられました。弊社の背景値から逸脱しておりますが、他の臨床項目に変動なくという部分、実際にここの背景値の中でASTが894とかALTが666というような値も認められていることから、本試験で認められた高値というのは自然発生し得る範囲と考えている。いわゆる通常起こり得る範囲内の数値であると検査機関は考えているという回答が得られております。

この再検査の基準にどれも該当しなかったため、再検査は実施しておりませんというの

が申請者の回答となっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この指摘事項（２）について前回、御指摘をいただいたのは〇〇〇と〇〇〇でございました。既に先ほど２人の先生からはこの指摘事項（２）に関するようなコメントも少しいただいたように思いますが、改めてこの指摘事項について何かつけ加えて御説明、コメントございましたらお願いしたいと思いますが、まず〇〇〇、何かございますでしょうか。

○酒々井専門委員 特段ありません。

○清水座長 〇〇〇、いかがでしょうか。

○三森委員 ございません。

○清水座長 それでは、ほかの先生方、こういった回答でこれはこれで仕方がないという判断になるのか、それとも何か特段のコメント等があるか、その辺をお聞かせいただければと思うのですが、いかがでしょうか。これもよろしいですか。

それでは、これはこのような回答を受け入れることにさせていただきたいと思います。

前回の指摘事項というのはこの２つだけだったのですが、実際には総合討論的なところで α -グルコシダーゼ阻害薬自体の抱える幾つかの問題等の議論もございました。今回御欠席の〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、この３人の専門委員の先生方からこういったことに関する議論がなされたと記憶しておりますが、３先生からコメントが来ておりますので、これを事務局からまず御説明いただいた後、この問題について審議をしていただければと思います。

では、事務局お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、お配りしました資料３「専門委員からのコメント」を御覧ください。

まず、〇〇〇からのコメントです。 α -グルコシダーゼ阻害薬が処方薬として使用されている現状、さらにスイッチ OTC が承認されていない現状を考えると、本食品を特保として承認することは論理的に整合性がとれない。関与成分が少なく作用が小さいというのなら、そもそも有効性がないので特保ではない。充分有効性が期待できるのであれば、処方薬と同等であり、処方薬の安全性はその薬理作用に関連するものであるから、本食品も同等の安全性配慮をすべきである。OTC として承認できない理由が安全性の問題であるならば、〇〇〇はその承認の見送りの理由を承知していないということでしたが、本食品は到底承認できないはずである。ただし、本委員会の特保に関する判断と薬事・食品衛生審議会・一般用医薬品部会の OTC に関する判断が矛盾して良いというのであれば、前例から考えて注意喚起を加えた上で承認すべきであろう。

本食品は清涼飲料という形態であるため、錠剤やカプセルといった形態に比べ過剰摂取の可能性が低いというメリットは認められる。というコメントをいただいております。

続いて〇〇〇、先ほども御紹介しましたが、回答書及び評価書（案）について特段指摘、

修正すべき点はありませんでした。

続いて〇〇〇からのコメント。評価書（案）について、事前にお送りした評価書（案）、今回も資料としてございますけれども、こちらのお配りしました資料 2 を御覧ください。評価書（案）の 9 ページ目、今回お配りしました資料は事前にお送りしている資料に追記、修正等を赤字で加えたものをお配りしております。〇〇〇からのコメントですけれども、9 ページ目の 35 行目ですが、(3) 同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について、という部分に記載があります、本食品と同様の作用機序である α -グルコシダーゼ阻害薬の添付文書において使用上の注意として、腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすいため、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重に投与することとされている、と記載されているように、作用機序を同じくするコタラエキスについても、製品の使用上の注意として、開腹手術後あるいは腸閉塞の既往のある人には慎重に投与することを明記するべきと考えます。

また、評価書（案）の同じページ、9 ページの 22 行目になります。(2) AST 及び ALT の上昇について、の部分で、動物試験で肝機能異常（AST 及び ALT の有意な上昇）が認められたとの記載がありますが、 α -グルコシダーゼ阻害薬の副作用で肝機能異常が認められた例もあるため、こちらは何らかの注意喚起が必要かと思います。摂取目安量では問題ないだろうとはいえ、使用時に肝機能が低下している例もあるかもしれないからです。記載の文言については委員会で御議論をいただいたらよろしいかと存じます、というコメントをいただいております。

最後に次のページですが、〇〇〇からのコメントです。こちらでも評価書（案）の最後の部分になるのですが、10 ページ目の 40 行目から次の 11 ページ目の 1～2 行目にかけてですが、その部分で事前にお送りした書きぶりについて多少の語句の修正を提案しますということで、コメントの赤字の部分のような修正をいただいております。可能な限り、こちらの評価書（案）にも反映しておりますので、それは後ほど御説明いたします。

以上です。

○池田評価情報分析官 私から若干補足させていただきます。

〇〇〇のコメントに関してなのですが、 α -グルコシダーゼ阻害薬がスイッチされていない現状についてということで御心配をされているコメントかと思うのですが、制度的に言いますと OTC に承認されるかどうかというのは、基本的に申請主義でございますので、申請がされない限りは OTC になることはないということもございまして、今、OTC としてこういうものがないということ自体が安全性に何か問題があるということではないかと事務局としては考えております。

○清水座長 ありがとうございます。

私は OTC の承認の問題は余りよく知らなかったのですが、今、補足していただきましたように申請がなければ承認されないということになるので、承認されていないから安全でないという理解は正しくないということだったと思います。

まずこの〇〇〇の御意見に関して何かコメントございますでしょうか。今の御説明があったように、別に OTC のことを特にここで判断する必要はないということであれば、これはこれで済ませていきたいと思います。

〇〇〇、どうぞ。

○梅垣専門委員 それに関連するのですけれども、作用があれば有害事象が出てくるし、作用がなければ安全、でも使う意味がない。これは当然のことだと思うのです。

もともと特保の本来の趣旨を考えるべきだと思うのです。特保の許可要件は 8 項目あって、一番最初に書いてあるのは食生活の改善などに使うという事項です。そういう目的に使われなければ、恐らく意味はない。

食品安全委員会で安全だと評価をしても、例えば効かないものを病気の人が使ったら問題になりますし、薬と併用したら問題になる。安全であるということが必ず使う人の安全を保障するわけでないのです。だからそのところを考えるべきで、安全性の審査だけするのだったらいいのです。けれども、リスクコミュニケーションと先ほど話がありましたが、それをするわけですから、そこまで考えて許可なり認めるという考え方をすれば、〇〇〇の考えはカバーできる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。

ほかに御意見ございますでしょうか。いかがでしょうか。

今、〇〇〇おっしゃったのは、その通りだろうと思います。最終的にはこういう条件のもとで安全性に関しては特に問題がないという結論が出たとしても、実際にそれが本当に効くかどうかという議論は、消費者委員会の部会で議論されることになるのかなと思うので、そこに何かこういった意見をつけるということではできないかなと思います。安全性とはまた少しリスクコミュニケーションということで関係はしているのですけれども、いわゆる安全性評価とはまた違う次元の議論になってくるのかなという気はするのです。

○梅垣専門委員 前から思っているのですけれども、これは健康増進法に基づいてやっているわけですね。ですから国の政策としてやっている。健康政策とか栄養政策に結びついていないと、この商品を表示すること自体、私は意味が余りないのではないかなと思うのです。そこを考えて最終的に許可されるような方向に、こちらからも意見を出していただいたほうがい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。

ほかに御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。その辺の問題は何らかの形でまた部会のほうでも、そういう議論が行われるようなことが出てくると思いますので、そちらで議論するようにしたいと思います。

それでは、OTC の問題はこれで終わりにいたしまして、次の〇〇〇の α -グルコシダーゼ阻害剤による腸内ガス云々の増加ということで、開腹手術の既往あるいは腸閉塞の既往のある患者に使う場合というふうな、こういうことに関する注意喚起をもっとすべきであるという、この問題に関する御意見いかがでしょうか。

α -グルコシダーゼ阻害の特保は既にいろいろ出ているわけですがけれども、ここまで踏み込んで注意喚起をしたものはこれまではないということを考えますと、ここでこの製品に特にこれをつけなくてはいけないという場合には、それなりの理由づけが必要になるのかなと思うのですが、何か御意見ございますか。

○池田評価情報分析官 今のお話ですが、もともと〇〇〇などから御意見をいただいているのは評価書（案）の記載ぶりの話かなと思います。もしよろしければ評価書（案）の御確認もいただきつつ御議論いただくということで、そのようにお願いしたいと思います。

○清水座長 わかりました。そういうことでよろしければ評価書（案）に入って、その中で議論を深めていきたいということにいたしますが、よろしいですか。

あと、〇〇〇のコメントも評価書（案）の文言の修正ということが内容でございますので、もし先生方に御異論がなければ、これでこの回答書に関する審議は終わりにいたしまして、この評価書の議論に移らせていただきたいと思うのですが、それでよろしいでしょうか。

それでは、若干幾つかの条件つきな部分がございますけれども、本食品については安全性に特に問題はないということに現時点ではなるかと思しますので、評価書（案）について確認をしていきたいと思います。事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、評価書（案）について御説明させていただきます。

資料 2 を御覧ください。5 ページ目から説明させていただきます。

I. 評価対象品目の概要、1. 製品、(1) 商品名：コタラエキス（申請者：富士産業株式会社）、(2) 食品の種類：粉末清涼飲料、(3) 関与成分：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）0.896mg。こちら下に注釈がありまして、2 包当たり。(4) 一日摂取目安量：2 包（1 包（2 g）を一日 2 回）、(5) 特定の保健の用途：食後の血糖値が気になる方に適する。

2. 関与成分等、本食品の関与成分であるコタラヒムブツ由来チオシクリトールは、デチンムル科サラシア属のツル性植物であるサラシア・レティキュラータ（シンハラ語で「コタラヒムブツ」）の幹に含まれるものである。本食品には、幹からの熱水抽出物であるコタラヒムブツエキスを末が用いられている。

3. 作用機序、こちらは事前に〇〇〇よりコメントいただいたものを反映させていただいております。本食品の関与成分であるコタラヒムブツ由来チオシクリトールは、小腸の α -グルコシダーゼを阻害し食後血糖の上昇を抑制するとされている。なお、コタラヒムブツ由来チオシクリトールは、消化試験及び消化試験後の透過試験により、生体内において難消化性かつ難吸収性であることが示唆され、そのほとんどは小腸から吸収されないと考えられると申請者は考察している。また、文献により、チオシクリトール類の多くは代謝によって作用を減弱あるいは不活性化されることが示されており、大腸内で代謝されたとしてもその代謝物が生体に及ぼす影響は小さいと考えられると申請者は考察している。

II. 安全性に係る試験等の概要、1. 食経験、コタラヒムブツは、原産地スリランカで

日常的にハーブティーやおかゆに使われる食材の一つとして知られており、主に熱水抽出して使用される。また、国内では 10 年以上前からコタラヒムブツを原料とする食品が販売されている。申請者が供給するコタラヒムブツ配合食品が 2004 年 9 月より販売されているが、これまで重篤な健康被害の報告はないとしている。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、

(1) 復帰突然変異試験、コタラヒムブツエキス散について 5,000 µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9mix の有無に関わらず、結果は全て陰性であった。

(2) 染色体異常試験、コタラヒムブツエキス散について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いて、5,000 µg/mL を最高用量として短時間処理法及び連続処理法で染色体異常試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

(3) 単回強制経口投与試験（ラット）、SD ラット（一群雌 6 匹）を用いた強制経口投与（コタラヒムブツエキス散：2,000 mg/kg 体重）による単回強制経口投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態、体重、剖検に異常は認められなかった。

(4) 13 週間反復混餌投与試験①（ラット）、SD ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌投与（コタラヒムブツエキス散：0.5% 最高用量）による 13 週間反復混餌投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、眼科学的検査及び尿検査に異常は認められなかった。一般状態、器官重量及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性は認めないこと、関連する項目に異常を認めないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。0.5% 群の雌で投与 6～13 週後に有意な体重増加抑制が認められ、被験物質投与によるグルコースの吸収阻害との関連性が考えられたが、関連する項目に変化が認められないことから毒性学的意義は小さいとされた。また、剖検において 0.5% 群の雌雄で盲腸の拡張が認められたが、盲腸の組織変化は認められず、α-グルコシダーゼ阻害によりショ糖の分解が阻害され、ショ糖が蓄積することによる腸内細菌叢の変化によるものとしている。

(5) 13 週間反復混餌投与試験②（ラット）、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（コタラヒムブツエキス散：5% 最高用量）による 13 週間反復混餌投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、尿検査に異常は認められなかった。摂餌量、眼科学的検査、血液検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性を認めないこと、背景データ内での推移であること、関連する項目に異常を認めないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。5% 群の雄で体重増加抑制が認められた。1.6% 群の雄に軟便が 1 例認められたが投与 3 日以降は回復し、5% 群において、雄の全例、雌の 9 例で軟便、雄の 3 例で泥状便が認められたが、投与期間経過と共に発現匹数及び頻度が減少した。これらの事象は、被験物質の α-グルコシダーゼ阻害作用による炭水化物の消化管吸収の減少や腸内細菌により未消化の糖質の発酵に起因する変化であるとしている。また、1.6% 及び 5% 群の雌で AST の有意

な高値が認められ、個体別では AST 及び ALT の高値が認められたのは、0.4%群の雌で 1 例、1.6%群の雌で 3 例、5%群の雌で 2 例であった。いずれも病理組織学的検査においては、異常は認められなかった。申請者は、AST 及び ALT の上昇は、高用量で反復投与した場合のみに認められるものであり、 α -グルコシダーゼ阻害作用によって持続的にグルコースの吸収が抑制されることによる肝臓における糖新生の亢進等が要因と考えられるものの、詳細は不明であるとしている。

(6) 52 週間反復混餌投与試験（ラット）、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（コタラヒムブツエキス散：0.5%を最高用量）による 52 週間反復混餌投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、眼科学的検査及び器官重量に異常は認められなかった。一般状態、摂餌量、血液検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査においては、有意な変動及び所見が散見されたが、用量依存性を認めないこと、関連する項目に異常を認めないこと等から、被験物質投与に関連するものではないとされた。0.5%群の雌で持続的に有意な体重増加抑制が認められたが、関連する項目に変化を認めないことから、毒性学的意義は乏しいとされている。

(7) 生殖発生毒性試験（ラット）、SD ラット（一群雌 22 匹）を用いた妊娠 0 日～分娩後 20 日まで強制経口投与（コタラヒムブツエキス散：3,500 mg/kg 体重/日を最高用量）による、生殖発生毒性試験が実施された。その結果、対照群の 1 例が妊娠 22 日に死亡、対照群の 1 例において分娩時に全児の死亡が認められた。母動物の生殖機能について、3,500 mg/kg 群の 2 例で分娩後 1 又は 2 日に全哺育児が死亡し、この内 1 例では分娩後 0 及び 1 日にケージ内児散乱がみられ、3,500 mg/kg 群の 1 例が不妊であったが、被験物質投与とは関連のないものとされた。母動物において 3,500 mg/kg 群で投与初期の妊娠 4 及び 7 日に対照群と比較して摂餌量の有意な低値が認められたが、一過性のわずかな変動であり毒性学的に意義のない変動であると判断された。また、1,200 mg/kg 群で妊娠 12～13 日に対照群と比較して摂餌量の有意な低値、妊娠 13～15 日に対照群と比較して体重増加量の有意な低値も認められたが、用量に伴う変動ではなく被験物質投与との関連のない変動とされた。次世代については、1,200 mg/kg 以上の群で出生後の体重増加抑制が認められた。分娩時の出生児の体重には差がみられず、また、離乳時期（生後 21 日）に近づくにつれ、回復傾向が認められていることから、母動物の授乳との関連性が示唆され、出生児の体重増加抑制は、本被験物質が有する α -グルコシダーゼ阻害作用による糖質吸収抑制に起因した乳汁産生の抑制による可能性が考えられた。なお、4 日生存率、離乳率、発育分化及び初期行動には、被験物質投与の影響は認められなかった。これらのことから、母動物の生殖機能及び次世代の発生に関するコタラヒムブツエキス散の無毒性量は、いずれも 300 mg/kg 体重/日であると判断された。

3. ヒト試験、

(1) 12 週間連続摂取試験、空腹時血糖値が正常高値、境界域及び糖尿病域の成人男女 62 名を対象に、本食品又は対照食を一日 2 包（朝夕食時各 1 回）、12 週間摂取させる二重

盲検並行群間比較試験が実施された。その結果、体重、血圧及び血液検査に異常は認められなかった。尿検査においても本食品摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象として、本食品群では、風邪症状（6例）、腹部膨満感、放屁、歯痛（各2例）、腹鳴（1例）等が認められ、腹部膨満感、放屁、腹鳴については、未消化の糖質が腸内細菌で発酵された結果発生した可能性も否定できないが、その症状は一過性で、試験期間中に消失していることから本食品との因果関係は判断できないが、臨床上問題にはならないとしている。その他の有害事象については本食品との因果関係はないとしている。

（2）4週間連続3倍過剰摂取試験、空腹時血糖値が正常域、境界域及び糖尿病域の成人男女56名を対象に、本食品又は対照食を一日6包（1回3包を一日2回）、4週間摂取させる二重盲検並行群間比較試験が実施された。その結果、体重及び血圧に異常は認められなかった。尿検査においても試験食摂取による臨床上問題となる変動は認められなかった。また、空腹時血糖値が境界域及び糖尿病域の人における本食品群の摂取4週後のALPが対照群と比較して有意な低値を示したが、基準値の範囲内であった。その他の血液検査についても、通常起こりうる生理的範囲内での変動であり、本食品との関連性はみられなかった。有害事象として、本食品群では吐き気、花粉症、アトピー、腰痛（各1名）が認められたが、いずれも本食品との因果関係はないとしている。

4. その他、

（1）品質管理について、本食品の原材料であるコトラヒムブツエキス末はサラシア・レティキュラータの野生種（天然物）から得られるものであり、産地、収穫時期、使用部位等によって含有成分が異なることが考えられる。申請者は、原材料の採取地の選定、製造工程の各段階における規格の設定等により、最終製品の一定の品質を担保するとしている。

（2）AST及びALTの上昇について、ラットを用いた13週間反復混餌投与試験②において、コトラヒムブツエキス散1.6%以上の群の雌でAST及びALTの有意な上昇が認められ、より低い用量（0.4%）ではAST及びALTに有意な変化は認められていない。コトラヒムブツエキス散1.6%は、本食品の一日当たりの摂取目安量の約115倍に相当し、0.4%は約28倍に相当する。また、ヒト試験（12週間連続摂取試験）、4週間連続3倍過剰摂取試験では、AST及びALTの上昇は認められていない。これらのことより申請者は、ヒトが本食品の一日当たりの摂取目安量を摂取する上では、動物試験で認められた影響の懸念はほとんどないと考えられるとしている。また、申請者は、本食品は湯または水に溶かして摂取するよう設計されており、過剰には摂取しにくいとしている。

（3）同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について、本食品と同様の作用機序である α -グルコシダーゼ阻害薬の添付文書において使用上の注意として、腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすいため、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重に投与することとされている。

ここまでで、以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの評価書（案）について御意見、コメントをお願いしたいと思います。細かい字句の修正等については、後ほど修正箇所を事務局にお伝えいただくことにいたしまして、まず 5 ページ、I. 評価対象品目の概要、1. 製品、2. 関与成分等、3. 作用機序というところですが、ここについてまず御意見、コメントをお願いしたいと思います。何かございますか。では、〇〇〇から。

○梅垣専門委員 1. 製品、(3) 関与成分のところですか。いつも天然物の記載が特定の化合物のように記載されているのですが、実は混ざり物なのです。ですから、もしこれだと熱水抽出物というものがこの中に入らないとおかしいような気がします。例えばチオシクリトール含有コタラヒムブツ熱水抽出物（ネオコタラノールとして）と書くか何かしておいたほうが正確なのではないかと思います。実際に検討しているのはコタラヒムブツの粉末ですから、その化合物そのものを使っているわけではないですね。ある程度そこは明確にしたほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 関与成分をチオシクリトール含有コタラヒムブツ熱水抽出物（ネオコタラノールとして）0.896 mg という形にするのが正確だろうということですね。

ほかに御意見ございますでしょうか。〇〇〇、お願いします。

○佐藤専門委員 今までのことはよく覚えていないのですが、成分というとは何か化合物名ですね。熱水抽出物というのが成分のところに来るのは何となくしっくりこないのです。

○梅垣専門委員 それが例えば 50%とか 60%あればいいと思うのですが、これは多分ほんのわずかです。このものだけが独り歩きしてしまって、効果があるような印象を与えるというのは、問題だと思うのです。今までいろいろなものがありましたが、1%に満たないものが関与成分となっています。でも実際に影響を見ているのは、いろんな混ざり物で見ているわけです。それが全部記載できれば成分というふうにしてもいいと思うのですが、本当の関与成分は、そういう特定の化合物というふうにする必要はないと思います。

○清水座長 事務局、何か見解はございいますか。

○北村課長補佐 消費者庁から来ています申請者から出されている資料については、関与成分としてはコタラヒムブツ由来チオシクリトールを関与成分として特定しましたという整理になっています。ただ、試験をしたのは〇〇〇おっしゃるようにコタラヒムブツのエキスを末ということで、評価書のほうには 2. 関与成分等のところに、こういったものを使っていますという説明は記載しているのですが、その整理を済みません。

○梅垣専門委員 今までそういうものがずっと続いていたのですが、明確にしたほうがいいし、例えばその関与成分の記述、評価書はいいのですが、実際に商品が出回ったときに消費者は評価書を見ないですね。この関与成分がどういうものかというのは全くわからない。特定の成分が入っているというふうに理解するはずですが。だから誤解されない

ように関与成分も記述したほうが私は前々からいいと思っていました。そのたびに話してはいるのですが、いつも消費者庁からこういうものが来ていると処理されています。

○山本評価第二課長 おっしゃることは十分理解しました。

それで2つやり方があるので消費者庁とも相談しますが、1つは関与成分のところは、誤解のないように括弧でコタラヒムブツ熱水抽出物と書いて整理する。もう一つ、向こうが設定する表示の中に反映させるのかどうかというようなことは消費者庁と相談させていただいて、少なくともここを括弧で誤解のないように書くのはできると思いますので、相談して回答させていただきます。

○清水座長 ありがとうございます。では、そうしたいと思います。

ほかにⅠの部分で御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。それでは、特に御意見がないということで、Ⅱ．安全性に係る試験等の概要の1. 食経験と2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験について御意見、コメントをいただきたいと思います。何かございますでしょうか。食経験は5行だけ書いてございますが、これでよろしいでしょうか。どうぞ。

○梅垣専門委員 細かいことなのですが、コタラヒムブツエキス散と書いてあるのと、末と書いてあるところがあります。散と言うと何となく薬になっているような、粉末剤になっているようなイメージを持ってしまうのですが、これは問題ないのでしょうか。その都度50%含有すると換算はされているのですが、ほとんどはコタラヒムブツエキス散というので実験をされています。ですから散剤として調整してあるという意味だと思うのですが、どうしたらいいか私も答えようがないのですが、これで問題ないんですか。ほかに何か方法があれば検討したほうがいいと思います。その都度、散というものを粉末なら50%だから換算して下に書いてある。できれば整理したほうがいいのかなと思います。その都度書き直さなければいけないし、データがコタラヒムブツエキス散というふうに論文に書いてあれば、なかなかそこも難しいところがあります。

○清水座長 申請書にそういうふういろいろ書いてあるわけですね。ですからそれを影響評価書という形で書くときに、それを書きかえてというのも少し難しいところがあるかなという気がします。では、その点はまた後で事務局でそういうふうな書きかえができるか、必要かというようなことを議論させていただくことにしたいと思います。

ほかに御意見ございませんか。*in vitro*、*in vivo* 試験に関して何かお気づきの点はございませんでしょうか。

○本間専門委員 今の〇〇〇の御指摘は、6 ページの下の段の解説みたいなことで十分ではないかと思うのです。

○梅垣専門委員 これを見ているのですが、その都度あちこちに半分だというように書いてあるのです。下に脚注に全部書いてあるのです。

○本間専門委員 逆にこれがわかりにくいということですか。

○梅垣専門委員 それで特に問題ないのであればいいのですが、9 ページの4. その他、(1)

品質管理についてという、ここだけコタラヒムブツエキス末となっている。それだったら末というところにも散というのはどうかというふうに書いておけば、全部、散でいいかもしれないなと思います。丁寧に書いてあるからそれでよしとするのであれば、それでもいいとは思いますが。

○池田評価情報分析官 御趣旨としては、散という言葉は余り使わないほうがいいのかということか、それとも末と散が混じっていないようにしたほうがいいのかということですか。

○梅垣専門委員 1 つは散と言うと散剤で、製剤として薬のようなつくり方をして、規格があるもの。それはそれでいいのですけれども。

○山添委員 そうなのではないですか。

○梅垣専門委員 そうなのですか。それだったら散でいいと思います。

○山添委員 事務局に確認をお願いしなければいけないのですけれども、どうもいろんなところのものを見ても 50% になっていて、ほかのものも入っているわけです。それを使って試験をしているので、一応、先生がおっしゃるように散というのは剤形を意識した上でのものをそのまま使っていて、それは末から見れば 50% しか入っていないということではないかと思うのです。今回のものは。

○梅垣専門委員 わかりました。それなら散と書いたほうが評価書としては正確ですから、それはそちらのほうでいいと思います。

○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でしょうか。 *in vitro*、*in vivo* よろしいでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

○佐藤専門委員 資料 2-8 のところを少し見たのですけれども、ここには被験物質としてコタラヒムブツエキス末と書いてあるのですが、これも散なのでしょうか。

○北村課長補佐 資料 2-8 の頭に引用文献解説表というものがあまして、その一番下の補足のところに実際に使ったものはエキス散であるという補足をつけています。被験物質としてはエキス散のほうです。エキス散はコタラヒムブツエキス末とデキストリンを配合したものになります。試験報告書の中でも散と末と使い分けていないところがありまして、事務局のほうで確認をして、これがエキス散を使っているという確認がとれたので、解説表に補足をしたという経緯でございます。

○池田評価情報分析官 今のコタラヒムブツエキス散の定義のところですが、資料の 8 番の品質管理に関する資料というところの 6 番目ぐらいに原料の製造と品質管理というところがございます、そこをおめくりいただきますと使用原料及びその品質管理ということで定義が書かれておりまして、コタラヒムブツエキス散についてはデキストリンを配合し、コタラヒムブツエキス散を得ると書いてございます。

○山本評価第二課長 8) 品質管理に関する資料の 6 つ目のタグ、青の 6 つ目のタグです。「原料の製造と品質管理」と書いてある。それを 1 枚めくっていただくと。幾つか使い分

けがちゃんとできているか、本文のチェックは改めてしておきます。

○清水座長 お問い合わせします。

ほかにはいかがでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

○三森委員 7 ページ (5) 13 週間反復混餌投与試験②のところよろしいでしょうか。その 17 行目のところから「申請者は、AST 及び ALT の上昇は、高用量で反復投与した場合のみに認められるものであり、 α -グルコシダーゼ阻害作用によって持続的にグルコースの吸収が抑制されることによる肝臓における糖新生の亢進等が要因と考えられるものの、詳細は不明であるとしている」と記載されているのですが、先ほどの御議論からいくと申請者は混在物による影響も否定できないと言っているわけで、それを記述しておかないと、ただ詳細は不明であるとしていると、何が何だかわからなくなりますよね。ですから、この回答書の 1 ページの指摘事項 (1) の第 2 パラグラフの下から 2 行目のところにも書いてあるように、「混在物が関与して AST 及び ALT の上昇を起こした可能性もありますが」という文章も、資料 2 の 7 ページには入れておいたほうがよろしいのではないかと思います。そうしないと今までの議論が全て消えてしまうと思います。少し御議論いただけたらと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

一応、混合物の影響も否定できないということが回答書にもございますので、否定できないけれども、その詳細は不明であると受けるのが正確な文章だろうと思います。この点に関しては何かほかに御意見ございますか。よろしければ、事務局でここは少し文章を修正していただければと思います。

ほかにはこの部分で御意見ございますでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

○奥田専門委員 悩んでいる部分がありまして、AST、ALT の上昇です。通常、毒性試験でいけば適応性変化では毒性と考えない。ただ、この場合、AST、ALT で α -グルコシダーゼ阻害という作用がある。その作用でもってその濃度を毒性と見るのかどうか。その後の動物の生殖毒性のほうは、 α -グルコシダーゼ阻害によって母親の授乳が減って子供の体重が減少したという 3 段論法で、毒性という判断で NOAEL という表現をしているわけなのです。この 13 週、52 週試験も一応申請者のほうの要約なり内容でいくと、NOAEL が幾つであるという表現をしています。必ずしもこの AST、ALT で判断はしていないようなのですけれども、そここのところの表現、NOAEL は幾つであるとか書けばそれは毒性と判断したということになりますし、そこが今、私の中でも書くべきなのか、それを書いておかなくてもいいのか、ちょっと今、悩んでいるところです。

○清水座長 ありがとうございます。

今の点に関して、ほかの先生方から考え方について何か御意見ございましたらお願いしたいのですけれども、いかがでしょうか。

○三森委員 新開発食品のガイドラインが消費者庁から出されていますが、それにも記載されておりまして、最終的に新開発食品についても毒性試験を実施した場合には無毒性量

を出す旨がガイドラインにも載っているわけです。ですからやはり書かざるを得ないと思うのです。そうしないと 13 週間、52 週間の反復投与毒性試験では一切記載がないです。ところが、資料 2 の 8 ページ、生殖発生毒性のところでは無毒性量が 22 行目のところに書いてありますので、一貫性がなくなります。出せるものであれば出しておいたほうがよろしいと思うのですが、〇〇〇としては幾つを無毒性量と考えていらっしゃるのでしょうか。13 週間の②のほうです。

○奥田専門委員 これは申請者のほうが資料 2-12 でいけば NOAEL が 1.6%ということになります。ただ、1.6 で AST、ALT が動いているので、その AST、ALT だけを考えれば、その 1 つ下 0.4 という NOAEL、だから申請書での判断より 1 段下がる形になりますね。その下げて書いた場合には AST、ALT を毒性という範疇に含めてしまうという判断をせざるを得ないのかなと思います。

○三森委員 そうですね。α-グルコシダーゼ阻害だけでは説明がつかないわけですので、やはりその下の用量が無毒性量ととらざるを得ないと思いますが、御専門の〇〇〇の御意見もお聞かせいただけたらと思います。

○酒々井専門委員 今の御議論で AST、ALT の上昇を考慮して 0.4%にするというのは合理的だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ここはガイドラインの問題もありますし、NOAEL の値をどこかにきちんと書くようにするという事で、その辺の文章はどうしますか。一旦事務局でつくって、〇〇〇等に見ていただいてというプロセスでよろしいですか。

○北村課長補佐 事務局で案文、0.4%ということによろしかったですかそれをつけ加えるようにいたします。

○清水座長 お願いいたします。

ほかにはいかがでしょうか。それでは、もし出てきたら後ほどでも結構ですが、次に一応行きたいと思います。

3. ヒト試験、4. その他について、8 ページ目、9 ページ目ございますが、こちらについての御意見、コメント等ございましたらお願いしたいと思います。

○尾崎専門委員 9 ページ目の 11 行目ですけれども「本食品群では、吐き気、花粉症、アトピー、腰痛（各 1 名）が認められたが」という表現です。吐き気が認められるのはいいのですが、花粉症というのはアレルギーで起こるので、どうもこの表現は余りしっくりしないのです。私としては「吐き気及び花粉症、アトピー、腰痛の悪化が」と書くべきだと思います。

資料 2-18 を見ますと、確かに原著の論文の 2 枚めくった右の 3 ページ目の下のところにはこういう記載になっているので、それをそのまま写したと思うのですが、そこからまたさらにページをめくって一番最後のページの左側のカラムの赤線が書いてある上から少し先に行ったところ。ここでは明らかに花粉症とかアトピー、腰痛の既往症がある人を対

象にして悪化したという記述がありますので、そのような表現に変えたほうがいいのではないかと思います。

○池田評価情報分析官 1点確認させていただいてよろしいでしょうか。多分、悪化という場合は既に被験物質を投与する前から存在していて、それが悪くなったという場合に使うかなと理解しているのですが、今、先生がおっしゃっていただいた最後のページを見ると「摂取前に一時的にみられた症状であることから」と書いてあるので、摂取前のある時期にみられていたから、もともとそういうものがあって。

○尾崎専門委員 素因があって、それが出てくる、ということでしょうか。

○池田評価情報分析官 あって出てくるという場合に、おっしゃっているようにもともとあったものが出てきたということなのだろうと思うのですが、それを悪化と表現するかどうかというところを確認させていただきたい。

○尾崎専門委員 言葉はまた選べばいいと思いますが、いずれにしろこの食品で花粉症が起こるというのは、どうも余りしっくりしないということです。花粉症はあくまで花粉で起こるので。

○池田評価情報分析官 はい。

○山添委員 要するに花粉症の症状が出たということですね。そういう意味合いです。

○池田評価情報分析官 わかりました。では花粉症の発症とか、そんな感じでもよろしいですか。

○山添委員 発症だとまずいので、花粉症の症状が出た。

○清水座長 アトピーというのもおかしいですね。その辺は後ほど少し検討させていただきたいと思います。

ほかはいかがでしょうか。〇〇〇、どうぞ。

○山本専門委員 いつも必ず指摘できているわけではないのですが、8ページの29行目から30行目にかけて、二重盲検並行群間比較試験というところが、二重盲検並行群間無作為化比較試験というふうに記載していただけますでしょうか。同様に9ページの4行目、5行目のところも、二重盲検並行群間無作為化比較試験というふうに記載していただいたほうが、よりいいと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。無作為化を途中に入れていただくということです。

ほかにはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、最後の10ページの食品健康影響評価について、その案を事務局からお願いしてもよろしいでしょうか。

○後藤評価専門官 では、評価書（案）の10ページ目「Ⅲ．食品健康影響評価（案）」について御説明させていただきます。

こちらにつきましては、参照に挙げた資料を用いて「コタラエキス」の食品健康影響評価を実施した。本食品の関与成分であるコタラヒムブツ由来チオシクリトールはコタラヒ

ムブツの幹に含まれるものであり、本食品には、幹からの熱水抽出物であるコタラヒムブツエキス末が用いられている。

食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及び 52 週間反復混餌投与試験において、問題となる結果は認められなかった。ラットを用いた 13 週間反復混餌投与試験において、高用量群の雌で AST 及び ALT の有意な上昇が認められた。また、ラットを用いた生殖発生毒性試験において、高用量群で出生児の体重増加抑制が認められ、母動物の乳汁産生抑制による可能性が考えられた。

ヒト試験（空腹時血糖値が正常高値、境界域及び糖尿病域の人を対象とした 12 週間連続摂取試験、空腹時血糖値が正常域、境界域及び糖尿病域の人を対象とした 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験）の結果、問題は認められなかった。

上記試験結果等を用いて評価した結果、「コタラヒムブツ」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。

本食品は血糖値に影響するとされる食品であることから「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」（平成 19 年 5 月 10 日付け食品安全委員会決定）の 2 の（2）に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けている者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。また、上記動物試験結果及び医薬品である α -グルコシダーゼ阻害薬の使用上の注意を踏まえ、肝機能異常が認められる人、授乳中の女性及び開腹手術または腸閉塞の既往のある人は本食品の摂取を避けるべきとの議論があった。とさせていただいてよろしいでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

先ほど御紹介いただいた〇〇〇や〇〇〇からのコメントも一応反映された内容になっておりますが、これについて御意見、コメント等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、どうぞ。

○梅垣専門委員 先ほど要らぬことを言ってしまったのですけれども、(3) 関与成分のところは最初と合わせなければいけないですね。関与成分のコタラヒムブツ由来チオシクリトールと書いてあるので、最初のところと合わせていただく必要があると思います。

それから、ここにネオコタラノールというものを入れておいたほうがいいのではないかと思います。書き方は先ほど最初のところと合わせていただかないと、私がよけいなことを言ってしまいましたので、ここが合わなくなってしまうので、その辺、調整していただければと思います。

○清水座長 ありがとうございます。事務局、よろしく願いいたします。

ほかには何か文言として問題があるような部分はございますでしょうか。

あと、〇〇〇御指摘の開腹手術、腸閉塞等の既往のある人という部分ですが、この評価

書（案）では一番最後のところに数行、そういう議論があったということを記載するにとどめた形にしておりますが、こういうことを消費者委員会に伝えるということによろしいか、それとももう一步踏み込んで、何かこういう注意喚起表示をぜひやるべきだというふうに書くかという問題は残っているかと思うのですが、その辺はいかがでしょうか。この程度の表現でよろしいでしょうか。

それでは、一応、幾つかの修正の御意見もいただきましたので、これは事務局と相談しながらもう一度修文をいたしまして、それを安全委員会に報告させていただきたいと思います。何かもう一度先生方の御意見を聞くような問題がありましたら、そのときは先生方の御意見を伺うようにいたしますけれども、一応、私に一任という形でこの後、処理をさせていただければと思いますが、よろしいですか。

（「異議なし」と声あり）

○清水座長　ありがとうございました。

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。

議題 2 のその他ですけれども、事務局からございますか。先ほどの机上配布資料の御説明をお願いいたします。

○北村課長補佐　机上配布資料と右肩に書いてございます。横長の資料をお願いいたします。

こちらでございますけれども、上の表につきましては現在、審議中の品目について審議経過等をまとめたものになっております。今回、審議いただきましたコタラエキスも含めております。申請品名、評価依頼を受けた日、申請者、食品の種類、関与成分、保健の目的、それとこちらの調査会で審議をしていただいた日を記載してございます。

現在、パブリックコメント中のものが真ん中辺の素肌ウォーターというものになりまして、4月16日までパブリックコメントを募集してございます。そのほかは申請者からの回答待ち及び調査会の審議に向けて資料を調整しているという状況でございます。

下のほうの表になりますけれども、こちらは今後調査会で御審議いただくことになる品目になります。消費者庁の調査会において有効性の審議が終了してございまして、食品安全委員会に今後評価依頼がなされるという品目になってございます。こちらにつきましては資料が整い次第、調査会で御審議いただくこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

こちらの資料、特に、今後評価依頼がある品目につきましては未公表の情報になりますので、取り扱いについて御配慮いただければと思います。

以上でございます。

○清水座長　ありがとうございました。

○山本評価第二課長　1点補足させていただきますと、先ほど〇〇〇が運営計画の説明をしました標準処理期間、企業申請のものは1年という規定がありますが、この長いものについては指摘して回答が来るまで長いのは当然御案内の通りですが、時計がとまるという

ことで1年のカウントから外れるという中で、こういう扱いになっていくということを補足しておきます。

○清水座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。取扱注意ということになっておりますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇、どうぞ。

○奥田専門委員 審議が終わった後で蒸し返すのが心苦しいのですが、先ほどのコタラエキスの注意書きのところで、授乳中はこの表現でいいのですが、妊娠中の関与が証拠となるべきものが今、私の手元になくて、エピジェネティックな影響があるかどうかはわからないのですが、 α -グルコシダーゼ阻害としての作用で52週試験で体重抑制が0.5%で出ているというようなこと、それから、13週の試験でもそういう作用がある。妊娠中も一番高い濃度で体重の有意差は途中しか出ていないのですが、割と早い時点からコントロールに比べて少し低いところで推移しているというところ、子供の体重減少が結果として出ているというところを少しさかのぼると、やはり妊娠中の影響も少し関与しているのかなと。それでいくと注意書きのところにも妊娠中及び授乳中という注意が喚起されるような表現になったほうがよろしいかなと思います。

○清水座長 妊娠中における影響も一応否定はできない。可能性として残っているので書いておいたほうがいいということですね。では、それは評価書案の修正のところにもう一度それも加えて考えていきたいと思います。

せっかくですから、今の点について何か特に御注意があればどなたか。

○山添委員 問題は α -グルコシダーゼ、ヒトでの臨床的な知見があればすっきりしているのですが、そここのところの實際上、 α -グルコシダーゼ阻害剤についてどういう記載をしているのか。妊娠中も避けるように記載があると、並びで入れやすいのですが、こちらだけが先行して妊娠中の方というふうに書くというのは、その意味では難しいところがあるかなという気もするのですが、その点は。

○奥田専門委員 体重の増加の抑制だけで見て、そのつながりだけでしか今、私も判断できなかったのですが、どうもずっと引っかかった状態で先ほどまで来ていたので、一応、発言をさせていただきました。

○山添委員 動物実験ではそういう形で出ているのは確かだろうと思います。それで先生が懸念をされるのも理解はできるのですが、ちょっと事務局で α -グルコシダーゼの記載がどうなっているかということを見て、そういう記載があればそれも加えるというのではいかがでしょうか。

○奥田専門委員 それで結構です。

○北村課長補佐 今、手元に資料がありまして、添付文書につきまして「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。」ということで注意書きがあります。

○池田評価情報分析官 今、見ましたら、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人の場合は書いてあるのですが、その理由として、これについては「妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。」と理由が書いてありまして、授乳中の婦人に関する記載がまた別にございまして「授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。」ということで、これに関しては「動物実験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産出の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。」ということで、これは動物実験の体重増加抑制に基づいて書かれているものということで、妊娠中のほうは動物実験によるのではなくて、恐らく臨床で投与されている例がないので一般的に書かれているというものだと思います。

○山本評価第二課長 いずれにせよ、整理した上で調整させていただきます。

○清水座長 ○○○、どうぞ。

○梅垣専門委員 基本的に妊婦と小児では試験は倫理的にできないですね。ですから例えば NMCD といって海外の健康食品素材のデータベースがあるのですが、ほとんどエビデンスがないものは妊婦、小児、授乳中の人は摂取しないようにと全て書いてあります。安全だというデータがなければとらないというのが基本的なスタンスなので、飲料ですが、これを飲むことのメリットとデメリットを考えれば、○○○が言われたように私は書いたほうが良いと思います。ヒトでは絶対試験はすることはできないので、動物で少なくともそういう現象があるのであれば、この評価書に入れたほうが良いと思います。

○北村課長補佐 ○○○、確認なのですが、妊娠中の女性について注意すると書く根拠としては、8 ページの 11、12 行目の体重の低値でよろしいですか。

○奥田専門委員 それも 1 つありますし、52 週試験でも体重増加抑制がある。だから通常の毒性でも体重が恐らく 5% ぐらいの濃度であると抑制される。それとプラス妊娠中でもそれが継続される。なおかつ子供への影響という合わせ技に近いものなのですが、直接的には先ほどの妊娠中の 8 行目を根拠にしてもいいのかもしれないですね。

○北村課長補佐 わかりました。それでは、10 ページの 11 行目からのパラがありますが、そこにつけ加える形ですか。

○奥田専門委員 そうですね。

○北村課長補佐 わかりました、ありがとうございます。

○清水座長 やはりそういう問題はきちんとしておいたほうが良いと思うので、評価書の中に組み込むことにしたいと思います。もとへ戻ってしまいましたけれども、よろしいですか。

それでは、ほかに特に御意見がなければ、事務局もこれでないですね。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、以上をもちまして第 96 回新開発食品専門調査会を閉会したいと思います。どうもありがとうございました。