

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 98 回議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 27 日（金） 10:00～11:48

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

・葛のめぐみ

（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）

東條事務局次長、池田評価情報分析官、北村課長補佐、後藤評価専門官、
小山技術参与、

5. 配布資料

資料 1 食品健康影響評価に関する資料（葛のめぐみ）

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第 98 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本調査会は議事次第にありますように「食品安全委員会の公開について」に基づいて、非公開で行います。

本日は所用により磯専門委員と本間専門委員が御欠席と聞いております。

本日の議題でございますが、本年 6 月 3 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のあった、新規品目である「葛のめぐみ」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お願いいたします。

○北村課長補佐 資料の確認をさせていただきます前に、事務局の紹介をさせていただきます。

技術参与の小山です。

○小山技術参与 小山です。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、専門委員名簿。

資料 1 「食品健康影響評価に関する資料」（葛のめぐみ）。

机上配布資料は審議状況の一覧になってございますけれども、未公表の情報も含まれますので、取り扱いには御配慮いただければと思います。

これら以外の参考資料につきましては、ファイルにと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知らせください。

○清水座長 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 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。

それでは、審議に入りたいと思います。「葛のめぐみ」についてでございます。それでは、まず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、申請者が作成しました資料に基づき、御説明させていただきます。

きます。

こちらの「葛のめぐみ」の審査申請書のタグの2番、表示のところを御覧ください。

1枚目ですけれども、横にさせていただいて右上に化粧箱とございまして、この紙の真ん中のところを見ますとお召し上がり方ということで、今回のものは顆粒なのですけれども、その食べ方が1袋を約100 mlのお湯または水等に溶かしてよくかき混ぜてお召し上がりくださいという食品になっております。

続きまして、そこから3枚先に進みました、右上に義務表示と書かれたページを御覧ください。こちら四角が3つ並んでおりまして、真ん中の四角ですけれども、許可表示というところで、お腹の脂肪が気になる方、お腹周りやウエストサイズが気になる方、体脂肪が気になる方、肥満が気になる方に適しています。一日摂取目安量は1日1袋(2.5 g)を目安にお召し上がりください。

使用上の注意は、多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません。

摂取・保存方法の注意は、先ほども申し上げましたが、1袋2.5 gを約100 mlのお湯または水に溶かして、よくかき混ぜてお召し上がりくださいとなっています。

続いて、その下、成分分析表です、1袋2.5g当たり関与成分：葛の花エキス（テクトリゲニン類として）35 mgとなっております。

続きまして、タグ4を御覧ください。3ページ目になります。こちら資料の要約になっておりまして、上から「1.1.葛の花エキスとは」のまとめですけれども、真ん中より下ぐらいに点線で挟まれました部分で「葛の花エキスは、マメ科クズ属に属する *Pueraria lobata* subsp.*thomsonii* の花部の熱水抽出物である。葛の花エキスは、糖質、蛋白質、灰分、有機酸、糖アルコール、水分、水溶性植物繊維およびフラボノイド類から構成され、特に、フラボノイド類については Tectorigenin を基本骨格とする 3 成分（Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside、Tectoridin および Tectorigenin）が主成分であることが確認された。なお、〇〇〇などの成分について定量分析を行った結果、定量下限未満であった」とあります。関与成分テクトリゲニン類ですが、その下に、構造、定義が出ております。関与成分としてテクトリゲニン類は下に出ております3種類を指します、ということです。

次のページを御覧ください。4ページ目の真ん中になります。「2）葛の花エキスの作用機序に関する検討」ということで、これも下にまとめがございまして、「葛の花エキスは、肝臓で脂肪合成を抑制し、脂肪組織で脂肪分解および熱産生を亢進する作用を有することが明らかとなった。」とされております。

5ページ目真ん中の少し下ですけれども、「1.3.テクトリゲニン類の体内動態」について、こちらまとめが、また次のページの6ページ目、上の点線の中です。「テクトリゲニン類のうち、配糖体である Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside および Tectoridin は、消化管においていずれもアグリコン型の Tectorigenin または一部 6-Hydroxygenistein に代謝さ

れると考えられる。」とされております。

続きまして「体内での代謝及び血中での存在」ということで、7 ページ目の上の点線の中を御覧ください。「テクトリゲニン類の摂取により、血中ではほとんどが Tectorigenin を基本骨格とする抱合体として存在すると考えられる。また、ヒト単回摂取試験において、脱抱合処理した血中からは Tectorigenin は検出されたが、6-Hydroxygenistein は検出されなかった。また Tectorigenin の血中濃度は、摂取約 4 時間後にピークに達し、48 時間後にはほとんど検出されなくなるものと考えられる。」とされております。

続いて「3) 体外への排泄」で、7 ページ目の下の点線の中ですが「テクトリゲニン類摂取後、尿中へは大部分が Tectorigenin の抱合体として排泄され则认为られる。またヒト単回摂取試験において Tectorigenin の尿中排泄率は〇〇〇%と算出された。一方、排泄量は 6-9 時間後にピークとなった。」とされております。

続きまして食経験ですが、ページが先に進みまして 11 ページを御覧ください。上から「2.1.食経験」のところですが、「葛の花の利用の歴史」ということで、1) の下にあります黒ボツの 3 番目「わが国で大正 13 年に編纂された書物には、葛の花は酒の中毒に煎じたり陰干しして粉にして白湯にして服用するといった記載」があるとされております。

「2) お茶としての利用」ですが、黒ボツの 3 個目、「中国その近辺の香港、マカオ、さらにはマレーシア、シンガポールなどの高温多湿地域では、葛の花はお茶として飲用されている」とされております。

次のページを御覧ください。12 ページの上のところの「3) 食品としての利用」ですが、黒ボツの 4 番目、「葛の花は、酢の物や天ぷらにして食されている」とされております。

その下の「4) 葛の花エキスの販売実績」。黒ボツの 2 つ目ですが、「株式会社東洋新薬では、〇〇〇より葛の花エキスを延べ〇〇〇使用し、葛の花エキスを配合した食品を製造販売しているが、葛の花エキスを起因すると考えられる副作用は報告されていない。」としております。

13 ページ真ん中のところの「2.3.エストロゲン様作用に関する安全性」で、こちらままとめの 13 ページの下にあります点線の中です、「葛の花エキに含まれるフラボノイド類のエストロゲン様作用は、大豆イソフラボンと比較して極めて低いことが確認された。また、葛の花エキスをを用いた子宮肥大試験の結果、葛の花エキによる子宮肥大作用は認められなかったことから、葛の花エキは生体内においてはエストロゲン様作用を発揮しないものと考えられ、エストロゲン様作用の観点において安全性に懸念を有さないものと考えられた。」とされております。

続きまして、毒性の説明になりますが、13 ページの一番下にあります「2.4.一般毒性」の 1) 遺伝毒性試験です。

復帰突然変異試験 (Ames 試験) は、陰性となっております。

続いて 14 ページ目の上のところですが、染色体異常試験については代謝活性化の有無にかかわらず、構造異常細胞の総異常数の用量依存的増加が認められ、陽性とされてお

ます。

小核試験ですが、陰性とされております。

以上、3 試験の結果より、「葛の花エキ스는染色体異常試験では代謝活性化の有無によらず、陽性を示したが、比較的高用量域で生じていること、ならびにマウスを用いた小核試験および細菌を用いた復帰突然変異試験においても陰性であったことから、生体にとって問題となるものではないと考えられた。」とされております。

続いて同じ 14 ページの真ん中の「2) 急性毒性試験および亜慢性毒性試験」です。

まずはマウスを用いた急性毒性試験。こちらは特に異常な所見は認められなかったとされております。

続いて、ラットを用いた 90 日間の連続混餌投与試験の結果ですけれども、こちら「毒性学的に意義のある変化もしくは葛の花エキ스에直接起因すると考えられる変化は認められなかった。」とされておりますが、幾つか所見が出ているので、紹介したいと思います。資料 2-18 になります。引用文献解説表が初めに 2 ページ分ついておりまして、その後からが本文になります、本文の 6 ページを御覧ください。Table5 です。こちらを見ますと子宮の重量において、絶対重量、相対重量が対照群と比較して低値を示しています。1.5%群なのですが、こちらについて文献では用量依存性がないことから、毒性学的に意義のある変化ではないとされております。

また、病理組織学的検査の結果、所見は出ているのですけれども、いずれも軽微で、また、頻度においても対照群と比べて有意差が認められないことから、自然発生もしくは偶発性の病変と考えられていると書かれています。

タグ 4 の 15 ページにお戻りください。真ん中のところのヒト試験です。過剰摂取試験と長期摂取試験が行われております。

まず 2.6.「1) 過剰摂取試験」ですが、29 名の解析対象者において、臨床上問題となる変動は認められなかった。また、試験食品と因果関係のある有害事象の発現は認められなかった。」とされております。有害事象については、一覧表にまとめていただいているので、それを御覧いただこうと思います。

2-22 を御覧ください。2-22 は引用文献解説表がありまして、その後に報告の文献がついておりまして、その後ろに 3 つ折りの資料がついているのですけれども、3 つ折りの資料の 1 つ前のページに有害事象の一覧表がございます。横長のページでございます。こちらの有害事象一覧の上の段には対照食品、下の段には被験食品となっており、被験食品の一番上のところですが、〇〇〇、女性 41 歳という方が試験中止となっておりまして、有害事象としては総ケトン体、尿中ケトン体の高値ですが、因果関係の判定理由は、〇〇〇、因果関係としては関連なしとされております。

その他、被験食品群の有害事象を見てみますと、ケトン体の上昇というものが幾つか見られております。

タグ 4 の 15 ページにお戻りください。続いて 2.6.ヒト試験の「2) 長期摂取試験」です。

こちらは 97 名の解析対象者において臨床上、問題となる変動は認められず、葛の花エキスを含有粉末茶飲料の摂取に関連する有害事象の発現は認められなかった。」とされております。こちらについても有害事象一覧をまとめていただいておりますので、資料 1-15・2-23 を御覧ください。

この資料 1-15、2-23 の後ろに 3 つ折りの資料があるのですが、その 1 ページ前が有害事象の一覧となっております。こちらも上の段が対照食品で、下の段に被験食品となっております。いずれも因果関係は関連なしもしくは多分関連なしという判断がされております。こちらでもケトン体の上昇が 1 例ございますが、こちらについては〇〇〇という因果関係判定理由になっております。

タグ 4 に戻っていただいて、17 ページを御覧ください。下のところ「4.4.品質管理」です。こちら天然の原料を使っておりますので、品質管理の記載がございまして、葛の花エキスの原料は〇〇〇マメ科クズ属に属する *Pueraria lobata subsp.thomsonii* の花部を使用しており、葛の花の採取から葛の花エキスの株式会社東洋新薬への納品までに、複数の工程で、複数の品質検査を行うことで品質管理がなされている。」とされております。

説明は以上になります。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ただいま御説明がありました事項について、先生方から御質問や御意見をいただきたいと思います。

いつものように幾つかのセクションに分けて議論をしてみたいと思いますが、まず最初は関与成分、作用機序の部分について議論をしていただきたいと思います。

本食品の関与成分は葛の花エキスで、作用機序は肝臓での脂肪合成抑制。脂肪組織で脂肪分解及び熱産生の亢進という、既に同じようなメカニズムの特保は出ているわけですが、まずこの部分について御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

まず関与成分ですが、葛の花エキスで、主要な成分はテクトリゲニンというイソフラボンということでございますが、関与成分について何か御意見ございますか。特に御意見はないのでしょうか。〇〇〇、これはよろしいでしょうか。

○梅垣専門委員 そうですね。ほかに分析できない状況もありますから、仕方ないし、メーカーとして使っているという意味合いもあると解釈すれば、特段だめだとも言えないと理解します。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございませんか。関与成分に関しては、それでは、一応これでよろしいということで進んでよろしいでしょうか。

次は作用機序に関してですけれども、何か御質問、御意見ございますでしょうか。

○漆谷専門委員 食品なのでこういう議論はなじまないのかもしれませんが、作用機序が書かれていますが、分子ターゲットがまるでわからないので、機序とは言えないと思うのです。

要するに何に作用しているかがわからないので、一部培養細胞なんかの *vitro* 実験もありますが、結局、生き物に与えると何か反応が出るというだけで、本当の分子ターゲットがわからないので、薬理的にはちょっと何とも言えないですね。

シグナルをやっている薬理の人間としては、例えばイソフラボンで **Genistein** と言うとエストロゲン受容体刺激もありますけれども、チロシンキナーゼの阻害薬としてずっと使ってきたわけです。それから、**Tectrigenin** それ自身ではないのですが、 ψ - **Tectrigenin** ですかね。メトキシか何かが入っているものですが、これは **PI** ターンオーバーの抑制薬としてスタンダードに使っていた。最近は余り使っていないようですが、以前は使っていたわけで、**Genistein** とか ψ - **Tectrigenin** なんかは当時、薬理実験をしていた者としては、シグナルトランスダクションの抑制の主役として使っていたわけです。

それで、今回機序はわけがわからないけれども、脂肪が減るとか言われると、じゃあそちらの分子ターゲットのほうはどうなっているのだろうと思ってしまうわけです。

ここでは作用機序がこういうふうに書いてありますけれども、PubMed とかを引きますと、資料にも書かれていますが、抗炎症作用で特許を取ろうとしていたり、抗がん作用なんかで取ろうとしていたり、中国の論文がいっぱい出てきますが、分子ターゲットがわからないのだけれども、いわゆる薬効というものがあちこちで言われているわけなのです。

私が何を言いたいのかというのはまとまっていないのですけれども、そういうマルチな生理作用、薬理作用を持っているものの分子ターゲットがわからない作用を標榜していて、それで安全性を評価しろと言われても、ちょっと論理的な判断ができないのではないかと考えています。しかし、単にデータを見ますと作用はかなり弱そうで、食経験もあるというところから問題はないのかなとは思いますが、作用機序でこうです、と言われて納得性のある説明は見つかりませんでした。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょう。今の○○○の御意見に関しても何かコメント等ございますか。

今の御意見はおっしゃるとおりだと私も思うのですけれども、食の研究の立場で言うと、エビデンスとして出てくるのは、下流のほうでこういう部分がかかわっているとか、体脂肪はこういうふうには減らせるというようなものがほとんどです。最も上流の分子ターゲットのところはわからないというケースがいまだに非常に多くて、それを全部明らかにするのは現状では難しい。カテキンなんかにしても、ある程度同じようなことがいまだに言えるので、食の安全性を評価する上で、どのぐらいここを詰めるかというのは判断が難しいところかなと思います。

どうぞ。

○漆谷専門委員 これも食品の専門の方に伺いたいのですけれども、食経験というか漢方のような使用経験を見ていると、エビデンスがありそうなものはお酒ですね。二日酔いとかアルコール中毒に対する効果というのは、日本でも外国でも言われているし、経験上そうなんだというのは多分一番確実だろうなと思うのですが、これがなぜかというのが説明

がつくとすごくすっきりするのですけれども、関係ありそうな話はないのでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。この辺のことをよく御存じの方は。

私の知る限りでは、肝臓での CYP とか解毒系の酵素が動くということで肝臓のアルコール代謝等が影響を受けるという、非常にシンプルなそういう受け取り方があると思うのですけれども、実際にどうかというのは私も余りよく知りません。何か御存じの先生いらっしゃいますか。

○奥田専門委員 一応このメーカーのホームページに、葛の葉エキスというものがありまして、二日酔いの予防作用ということをかなり大きく取り上げていまして、二日酔い予防作用について試験を行った結果、葛の葉エキスには血中アルコール及び血中アセトアルデヒドの上昇を抑制する働きがあることが確認されました、ということですので、一応、効能としてはそんなところかなと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

この食品はお酒のことで出ているわけではないので、脂質代謝のほうとはどういうところで結びつくかわからないのですけれども、ほかに作用機序に関する御意見ありますか。こういうデータは、作用機序を本質的に説明するものではないのですけれども、一応、体の中のメカニズムが動いているということは示されていると思います。

○○○。

○奥田専門委員 作用機序の中で動物を使って高脂肪食での実験であるとか、タグでいくと 1-2、1-3、1-4、1-5 なのですけれども、この実験のペーパーを読みましても、例えば 1-2 のペーパーでいきますと、添付資料の例えば 2 ページ目、動物実験の動物のいわゆる実験をするときのマナーとして、動物を何匹使ったとか、飼育条件がどういうものであるとか、そういう記載が一切なくて、何匹使ったかというのは例えば 4 ページ目のところでやっと $n=8$ という数値が出てきたりとかしているわけです。

1-3 に至っては、その使った動物の匹数もたしか各群 8~12 という匹数で、どの群に何匹というのも論文からは読み取れなかったりしていまして、後のほうに出てくるいわゆる安全性試験のほうはしっかりしているのですけれども、このところの作用機序について述べているペーパーに関しては、そういうところの点がはっきりしない。ですから、実験として見た場合に、こういうものを与えて、こういう体重の動きがあった。それは作用でもありますし、安全性から見るとそれは体重を押さえるという形でいくと、裏返せばアドバースなエフェクトというものとちょうど表裏一体になっていまして、どうもこういう脂肪に関してというような物質の捉え方を、私自身もどういうふうを考えればいいのか考えているところです。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

そのような御意見がございましたけれども、従来のこれまで出てきている同じような食品に関しても、機序に関しては似たり寄ったりで、特段これ以上のものを出すというのは

なかなか現実には難しいかなという気がいたしますので、ここでの作用機序というのは、安全性を考える上で何か特段の問題が隠れているのではないかと考える材料として扱うものかなと思いますが、ここではこのようなことでよろしいでしょうか。何か特段の問題点はございますか。

○平井専門委員 私はきちんと読み切れていないので教えていただきたいのですが、これはヒトでは余り尿検査はされていないのですか。

何を聞きたかったかという、尿中のブドウ糖の排泄などを見ていないかなと。

○清水座長 これはヒトの試験のときの議論でもよろしいでしょうか。それとも今のメカニズムと関わるということで。

○平井専門委員 ヒトで血液検査があるようではありますが、尿はわからなかったのです。動物でも尿中の代謝物とかは見ておられますが、グルコースの排泄などは見ていないからどうなのかなと思ってお尋ねしました。

○池田評価情報分析官 今、全部見たわけではないのですが、2-23を見ると243ページのところに尿定性検査というのがありまして、通常のタンパク、糖、ウロビリノーゲン、ケトン体等は見ているような書き方になっています。

○平井専門委員 特に糖の排泄が多いとか、そういうことは書かれていませんか。

○池田評価情報分析官 特にそのような考察にはなっていないと思います。

○平井専門委員 何でそれを聞いたかという、最近出た糖尿病のお薬で、尿中糖排泄を高めるようなものがあって、そのお薬は肥満というか体重減少もかなりあるので、だからひょっとして同じような機序のものだったら、あれもたしかフラボノイド系のものだったと思うので、そういうことがあるのだったら、それは今、かなりヒトでも副作用の問題とか、低血糖の問題とかいろいろ出ていますので、ひょっとしてそういうことと関係が少しあれば、要注意かなと思ったわけです。

○清水座長 ありがとうございます。

重要な点かと思いますが、一応そういう変化は今回のところは特に記載がないということだろうと思います。

それでは、次の問題に移ってよろしいですか。次は食経験についてでございます。先ほど御説明があったように、葛の花は日本では山菜や民間の薬用植物として、海外でもお茶として利用されておりまして、それから、申請者によりますと葛の葉エキス配合食品が既にいろいろ販売されているということではございますけれども、食経験ということで何か御意見ございましたらよろしくお願いいたします。

一応、食経験はありということで、これはパスしていいのでしょうか。特に御意見がなければ、食経験は一応あるかなということで次へまいりますが、よろしいでしょうか。

それでは、今、特段御意見が出てこないようでございますので、では次の論点であります *in vitro*、動物を用いた *in vivo* 試験について御意見をいただきたいと思います。何か御

意見ございますか。

○北村課長補佐 事務局ですが、本日御欠席の〇〇〇からコメントが届きましたので、御紹介をさせていただきます。

染色体異常が陽性の結果が出ていますが、フラボノイドはこのような性質を持つことがよく知られています。*in vivo* 小核試験では陰性であることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断しますということです。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇から染色体異常に関するコメントが届いたということですが、ほかに御意見ございますでしょうか。

○奥田専門委員 単回投与、90 日混餌投与試験に関して、安全性という点では大きな問題になるような結果は出ていなかったのですが、ただ、少し気になる所見として、まずタグ 2-18 の日本語で要約をした、ペーパーの後についているものの 3 ページ目の下の②です。胸腺の重量の低下があるということで、この胸腺の重量の低下に関して、一応それは少なくとも免疫毒性に由来するものではない。確かに免疫に関してのいろいろなことでいけば、そうかもしれないですが、少なくともという、ペーパーのほうも *at least*という言葉を使っている、免疫学的には影響がないのですが、通常、一般毒性をやっていますと動物で胸腺の委縮が起きていますと、どこかでストレスがかかっていたのかなという見方をせざるを得なくて、そこについての考察がなされていない。*at least*、少なくともということを使うということは、ほかに何か理由があったのかなという気をしてしまったわけです。

それから、先ほど事務局のほうから子宮重量の低下、それに並んで卵巣のほうも有意差は出ていないですが、対応して減少しているということに関しては、一応この物質がエストロジェニックの作用が強くはない。大豆イソフラボンほど強くはないけれども、エストロゲンとしての作用が幾らかある。そういうことを考えますと、内分泌攪乱という形で受容体に先に結合した状態でエストロゲンのアンタゴニストとしての作用が表現として出てきたのか。そこは私は強く何とも言えないのですが、見た限りはそういうようなエストロゲンの何らかの攪乱を起こしているのかなという印象を持ちました。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

今の御意見は、胸腺の重量が下がっていて、免疫毒性ではなさそうだけれども、何かほかの理由があるかもしれないので、その辺について考察等をまとめるということですね。

ほかに御意見はございませんでしょうか。

○酒々井専門委員 90 日の反復投与試験に関してですが、資料 2-18 です。腎の組織学的所見なのですが、雄 5%投与群で 10 分の 3 の頻度で何らかの所見がある。これは Appendix 31 という資料がついているのですが、それを見ていただくと非常にわかりやすいと思います。

ずっと後ろのほう、比較的大きめの表になっているものなのですが、これは雄の所見で、
どういう個体に何があったかというものが表になっております。対照群も 10 分の 2 の頻
度で所見があるのですが、特に雄の 5% 投与群の例えば個体番号 3 というものであれば、
尿細管壊死と集合管壊死の所見がある。プラスになっています。この所見はコントロール、
つまり対照群にはない所見です。

腎の重量も雄の 5% 投与群は対照群に比べて増加傾向にあるということがありますので、
この所見が偶発的なものか、あるいはそうでないのかについて考察があるとよろしいかと
思います。

それと、病理組織学的所見に関する記述なのですが、例えば論文の 1819 ページの右の
カラムの下から 7 行目ですが、病理所見は軽微であるという日本語の訳なのですが、原文
に書いてあるものは *slight in degree* という表現になっております。

それで Table6 と S4 の所見の程度に関しては、要するに *slight* (軽微) なのか *moderate*
(中程度) なのか *severe* (高度) なのか、なぜ *slight* にしたかという記述が書いていない
ということがあります。

したがって、申請者らは所見は軽微であると述べていますが、その軽微の判断、何をも
って軽微としたかというのが書かれていないので、実際、何らかの病理所見はあったと思
われますが、何ををもって軽微としたかというところの情報があると、確かに軽微である
ということが判断できると思います。

したがって、この所見の程度、つまり *degree* に関する記述を示していただく。特に軽
微の言葉はたくさん出てくるので全部示せと言うと大変なので、例えば腎の所見について
程度の記述を若干加えていただく。そうすると非常にわかりやすいと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

1 つは腎の異常が見られていることに関して、情報なり考察を加えてほしいということ
と、一般的に腎についての軽微なという表現の判断基準を明確にしてくださいということ
を要求してはどうでしょうかという御意見だと思います。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○三森委員 今の〇〇〇の御意見、確かに腎臓の雄の 5% 群で 1 例、尿細管壊死や集合管
壊死が発生しておりますが、通常 90 日試験で見られるようなものではないですので、10
分の 1 例ですが、自然発生とはみなしにくいです。これについてはやはり申請者に聞いて
みたほうがよろしいと思います。

それと、先ほど〇〇〇から御指摘のあった子宮重量、胸腺重量の減少でしょうか。今、
見させていただきましたが、タグ 2-18 の 1819 ページの Table5 を見ていただくと、胸腺
の重量というのは確かに 5% の雌で有意に減少しているのですけれども、Table5 の一番上
でしょうか。Final body weight を見ると control 286 に対して 5% 投与群は 290 というこ
とで、体重増加抑制があったとはみなせないのではないかと思います。確かに体重増加

抑制があれば胸腺のストレスが起こって胸腺重量が低下するということはよく経験することなのですが、この Table5 からは体重増加抑制はなさそうだなという感じがいたします。

子宮重量ですが、エストロジェニックな作用の関連性がということなのですが、もしそうであれば 5%投与群でも子宮重量が有意に減少してよろしいのではないかと思います。けれども、中間用量の 1.5%だけですので、やはり申請者というか、この論文で書いてあるように用量依存性がないということで否定していますけれども、それはリーズナブルかなと思うのですが、ちょっとお伺いしたいのは、このエストロジェニックといいますか、**Genistin** がどのくらい入っているのか。この剤ではかなり少ないということで、植物エストロゲンがそれほどこの葛の花の中には入っていないのかなと私は思っていたのですがけれども、御専門の先生でその辺の、どのくらいの内容が入っているのか、あるいはほとんど分解してなくなってしまうのか、その辺のことをお伺いできたらと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

事務局、量の問題。

○北村課長補佐 量の問題ですが、資料 1-1 の 6 ページにフラボノイド類の定量結果ということで示されております。

Genistin につきましては、エキス中に〇〇〇%、**Glycitin** が〇〇〇%、**Glycitein** が〇〇%といった結果になっております。

○三森委員 例えば大豆には植物エストロゲンがたくさん含まれていますが、大豆の場合の **Genistin** はどのくらいの%でしょうか。事務局、教えてください。

○北村課長補佐 大豆ですが、イソフラボンアグリコンとしての含量であればわかるのですが、平均で 100 g 中 140 mg といったデータがございます。

○三森委員 そうすると、この葛の花の場合の **Genistin** は〇〇〇%ということは、2.5g に換算すると何グラムぐらいになるのでしょうか。その大豆に含まれている **Genistin** の用量よりも高いのか低いのか。それは計算できますか。

○池田評価情報分析官 今、%で葛の花エキス中に含まれるのが〇〇〇%でしたから、%でいくと 100 g 中 140 mg というのはちょうど 0.14%に当たるので、〇〇〇という計算になるのかなと思います。

○三森委員 そうすると、大豆の **Genistin** よりも〇〇〇ぐらいになるということですか。

○池田評価情報分析官 そうですね。同じグラム中で比べるとということですがけれども。

大豆イソフラボンの場合は **Genistin** だけではなくて、イソフラボン類なので。

○三森委員 もっと多いわけですね。

○池田評価情報分析官 そうですね。

○石見専門委員 大体 **Genistin** と半々ぐらいなので、その倍くらい入っているという感じだと思います。

胸腺のことなのですが、卵巣摘出した動物で **OVX** のモデル動物というものがあるのですが、その場合、確かに胸腺が肥大するということで、脳下垂体と胸腺と卵巣、そ

のあたりの連携といいますか、ホルモンの分泌の連携があるといわれています。エストロゲン欠乏で胸腺が肥大するという事実はたくさんあると思うのです。ですからここで、これはエストロゲン欠乏の動物ではないのですけれども、確かに摂取群で胸腺重量が用量依存的に下がっているような所見なので、確かにエストロゲン様の作用ではあるのかなと私の経験から胸腺については考えるのです。けれども、やはり子宮についてはドースレスポンスになっていませんので、これについてはノーマルの動物ですし、性サイクルがありますので、必ずしもこれで子宮重量に影響があるかどうかというのはわからないと判断いたします。

○清水座長　ありがとうございました。

一応この食品の中に含まれているイソフラボン様の物質によるある意味での攪乱作用的なことが胸腺等では起こっている可能性があるから、子宮はよくわからないけれども、いずれにせよこの辺は説明をしてもらい、考察をしていただく必要があるかなという気はいたします。

ほかには御意見ございますでしょうか。

○池田評価情報分析官　今のことで確認させていただきたいのですが、90日試験での胸腺重量の低下について毒性学的な観点から考察を求める。考察をしていただくということですのでよろしいですか。

○清水座長　〇〇〇。

○山添委員　先ほどからフラボノイドの含量のことなのですけれども、1-1の5ページのところに純粋な定量値ではないのですが、表4というものがあって、葛の花エキスに含まれるフラボノイド類のアノテーション結果というものがあって、イソフラボンも実はこれだけではなくて、量的には少ないかもしれないけれども、非常にたくさんいろいろなものが含まれているということはあって、ですからテクトリゲニン類だけで全て説明はできないということを一応考えた上で、判断することも必要だと思うのです。

先ほどの胸腺の委縮は、例えばこれは実際証拠がない、わからないのですけれども、ダイオキシンのレセプターの作用をするもの、誘導をかけるものは大体下げるということも知られていますし、ですからエストロゲンでなくても下げられるので、いろいろな作用は一応考えられるのだけれども、問題はそれを毒性としてこの使っている用量のときに考えるべきかどうかだと思うのです。その辺のところでの考察をしていただければいいのではないかと思うのです。

○清水座長　ありがとうございました。

そのように幾つか質問すべき事柄が出てきたように思いますので、それはぜひお願いしたいと思います。

ほかには *in vitro* 及び *in vivo*、何か御意見はございますでしょうか。

よろしければ、次のヒト試験についての議論もしたいと思います。ヒト試験について、御意見、何かございますでしょうか。

○北村課長補佐 先ほど〇〇〇から御質問がございました尿試験の件ですけれども、まず 1-5、2-23 につきましては、3 つ折りの紙の後ろから 4 枚目からが尿試験の結果等が記載されております。尿の pH とか比重ですとかタンパク、糖等の定性を行っておりまして、糖に関してはプラスという人はおりません。

2-22 でございますが、横長の 3 つ折りの紙の後ろから 4 枚目以降に尿検査の結果が示されておりまして、こちらも尿の pH、比重、尿タンパク、糖の定性等を行っておりまして、プラスの方はいなかったという結果になっております。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇、どうぞ。

○協専門委員 12 週間の長期試験のペーパーからまず意見を述べたいと思います。

これは腹部 CT で内臓脂肪面積も皮下脂肪面積もはかっているという、非常に詳細に体組成を検討されている研究なのですが、どの部位で腹部 CT の面積をはかったかという記載がないのですが、多分、標準とされているおへそレベルで切られているのだろうと思うのですが、その記載がなくて不十分だということに気がつきました。

もう一つは、対象者が、BMI25 以上、30 未満の成人で、しかも CT をやって、その中で不適格な人は省いてあるという、そういうことからスタートしている研究ということですが、その省く際のカットオフ値についても記載がないです。それでデータを見ますと 60 ぐらいから 120~130 の方までですからかなり幅があって、低いからカットしてあるというわけでもなさそうで、これらが少し問題だと思いました。それに基づいて有効な対象者の範囲というのが限られるのではないかとということと、この辺がちょっと問題かと思ったこと。

もう一点は、これは例えばこの試験の結果の表 4 ですが、239 ページにございますけれども、体重がわかりやすいので見ていきますと、体重が摂取前から比べて 4 週後はほとんど有意差なくて、8 週、12 週とだんだん効果が出てくるもののようなのですが、中止後も減っているということとして、では 12 週間以上飲んだらどうなんだということが不明確です。ですからかなりやせたい方は一生懸命飲まれると思いますけれども、どこまでやせるのかなということがわからないかと思います。

それから、やめた後も事後調査でも 12 週後よりも体重が減っているということについて、効果の残余についての考察が要だと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにヒト試験の関係で御意見はございますでしょうか。

○奥田専門委員 直接、ヒトの安全性の問題ではないのですが、資料の使い方なのですが、1-14 の報告と 2-21 というものの報告、これは恐らくというか、同じときに同じ試験としてやられたもので、軽度肥満者として 90 名、BMI が 25 以上の成人男女を使って、ただ、解析が 2-21 では 89 名。これは試験 2 週間の前のスクリーニングのときに 25 以下

の者をオミットして、その後 89 名は全員使っている。

1-14 のペーパーに関しては、試験食を食べさせるときに 25 以下のものを除いたということで、試験対象者が少なくなっている。それでもって実は生化学の検査の内容が例えば 2-21 でいけば、1-14 で入っているトリグリセドであったりトータルコレステロールであったり LDL、HDL、グルコースが 2-21 では入っていないで、1-14 ではそれが入っているというような、言い方が悪いですけれども、生化学の結果の使い分けをしているのはいか。言い方が悪ければそういう言い方になってしまいますが、その数値で安全性が担保できないというような分け方はしていないみたいなので、とりあえずは安全性は担保できているとは思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。被験者のデータの使い分けみたいなことを 1 回の実験の中でやっている。これは両方とも、一般的に公表される科学論文だと結構問題になるかもしれないですけれども、片方は社内報なので微妙なところです。ほかに御意見ございますか。

○山添委員 先生方にどう判断すべきかお尋ねしたいのですが、ケトン体のことで有意差が出ているのですけれども、ポイントの 1 つは本当に有意差があるのかということ、このフラボノイドが測定に邪魔をしているとか、そういうことがないのかということです。もう 1 つは、実際に上がっているとした場合に、この程度のことは問題にしなくていいのかどうか、その点について御議論を願いたい。

○清水座長 ケトン体に関する幾つかの問題点を議論してはどうかということですが、この点に関して何か御意見いただける先生いらっしゃいますでしょうか。

いかがでしょうか。まずこのケトン体の変化というものを重視する必要があるのかどうか。そういった点はいかがでしょう。特に御意見ないでしょうか。

○協専門委員 個別の表が見つらくてよく検討できないのですが、ヒトによって検査ごとに変動が結構多いのでしょうか。食事の摂食状況で多少変動するものですので、食べたものとか絶食の時間であるとか、その辺でも変化しますので、あと、高いケトン体がどういう健康障害があるかということも、特に高めであっても上がる傾向がなければ急に何かの障害を起こす問題はないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ある程度動くことはあるし、それ自身が非常に大きな意味を持つとも考えられないというような御意見でしたけれども、ほかに御意見はございますか。

○梅垣専門委員 有効性を評価するときに、端的に言うと効く人だけ集めて有効性があつたというような研究が何となくなされているような気がします。有効性はそれでいいかもしれませんが、安全性はいろいろな人がとりますから、例えば BMI の 25~30 の人を集めてきて実験をしても、実際に使う人はそれ以外の人があります。有効性と安全性は考え方が全然違うと思うのです。ですから、もう少し広い意味での安全性を検討してもらわないと、

資料 1-15 とか 2-23 というのは何か作為的というか、そういうふうに出したような印象を受けるので、そこのところは考えたほうがいいのではないかと思います。ただ、いろいろな実験をするというのは難しいところもあります。もう少しバランスをとるか、考察をしてもらったほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 それは、この製品に関して今回の申請について安全性の試験をやったのだけれども、それが適正といえるかどうかに関して意見を聞くということですか。

○梅垣専門委員 そうですね。有効性のところも、効く人だけを集めてきて効きましたという印象を持ちます。全体で 100 人いて数人しか効かないような現象なのかもしれない。それは科学的には有効かもしれませんが、有用とは言えない。ただそれは有効性とか有用性の話なのです。安全性はいろいろな対象者が摂食すると考えれば、ある程度ふり分けたときの影響とか、そういうものを考察してもらう必要があります。このような方法で全て安全だというふうに言われてしまうと後で問題になりますし、この試験方法で実験をしたというので OK となると、他のケースでもこのやり方でいいんだというふうに思われても、困ると思うのです。その辺を考察してもらったほうがいいと思います。

○清水座長 これは全ての製品の安全性評価にかかわる問題ですね。でも、まず手始めにこの開発をされた企業に関しても、そういったことに関する意識を持っていただくために、そういう問題を一度返すというのも悪くはないかなと思いますので。

○梅垣専門委員 以前はこういうやり方は余りしなかったのです。例えば 60 人の人を対象にして次に 30 人にしましたというケースが昔ありました。なぜ減らしたか理由を聞いたら、効かない人は外したという回答でした。それは作為的に実験しているのでおかしいのではないですかということで、そのケースは却下されたような話があったのです。

でも、今は層別解析みたいなものをして、スクリーニングし、科学的に有意差が出たという話をしているような印象を受けるのです。有効性はそれでいいかもしれませんが、安全性は別の考えを持たないといけない。例えば 100 人いて 1 人、2 人、有害事象が出るような現象が見つかったとしたら、それは問題です。市販前に全ていろいろな現象をとらえるのは難しいですが、少なくとも何十人の範囲でひょっとしたら問題が出るような事例があるのであれば、早めに対応できるようなことをしておかないといけない。売った後に何か問題が出てきたら困ります。そのようなことは考えていただいたほうがいい。実験を求めると言うのではなくて、考察して合理的に説明できるのであればいいでしょう。全く説明しないでこのデータだけを出して、これだけで問題ありませんでしたと言われても私は納得できないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○○○。

○脇専門委員 私も○○○の意見と、先ほど述べた意見とある程度共通するもので、この対象になる人はやせたい方なので、BMI25 未満の方でもやせたい人はたくさんいらっしゃると思います。特に若い女性等ではしっかり半年飲むとか、かなり長期にわたって飲ま

れる方もあると思うのですが、この 2-23 の試験は先ほど述べましたように腹部 CT を除外した人もあるのですが、対象になっている人の中には腹腔内脂肪の面積が 60 とか 70 とかなり小さくて、いわゆるメタボの診断基準に外れる方も入っているのです。その方たちでもデータを見るとやせているということで、対象にならないような体重の方も、医学的に問題ないレベルの方でも服用される懸念があり、しかもそのような方にも効くのではないかという懸念も、これがまた有効性である懸念でもあるということになってくるかと思います。ですからその辺はしっかりと、必要ない方に対しての安全性、体重を過剰に減らさないということの担保は必要かと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○北村課長補佐 そうしましたら、対象でない方についての考察をしていただくということで。参考ですが、2-22 で過剰摂取時の安全性を検討していますが、こちらは健常者も含めてやっております。

○協専門委員 2-22 は 4 週間なのです。2-23 で見ていただいたように効果は後ほど出てくるものですので、ここでは体重も減っていないレベルですので、その点については 2-23 ペーパーで安全だということは確定できないと思います。

○池田評価情報分析官 ということは、特に長期に摂取した場合の安全性について対象者以外についても考察をしていただく。

○協専門委員 はい。

○清水座長 ○○○。

○石見専門委員 先ほどの胸腺のことが気になって、ヒト試験の T_3 、 T_4 、TBG、TSH を見てみたのですが、例えば 2-22 の文献で表 6 を見ていただきますと、対照群では出ていないが、被験食群で T_4 がデータがばらついているのですけれども、フリーの T_4 が女性で上がって男性で下がっているというような、ちょっとこれは整合性がつかないのですけれども、下の TSH を見ると全体で下がっているとか、少しサイロイドホルモン系が動いているというのと、もう一つの文献の 2-23 は長期摂取のほうなのでは、表 8 を見ていただくと TBG のところが対照食もちょっと動いているのですが、被験食群のほうで男女とも下がっているというような傾向がありますので、やはりヒト試験のほうまで考察を延ばしていただければと思っております。

○清水座長 ありがとうございます。

この辺も一応、回答を求めることにしたいと思います。

○○○。

○山本専門委員 ○○○ですけれども、先ほどの○○○の有効性、安全性のことに関連して、もう少し細かい話なのですが、このヒト試験 2 つとも試験開始後に被験食あるいは対照のものを飲んだ人を解析の段階で外しているのですけれども、基本的には有効性の解析をするときも Intention-to-treat なり All randomized subjects といって全例でやるべきです。特に安全性の場合は飲んでいないわけだから、きちんとその人たちがどうなったかとい

うことを入れるというのが基本の基本なので、有効性の場合はぎりぎり許されるかもしれませんが、安全性の場合に飲んだ人を外して、その人たちについてコメントしないというのは問題だと思います。この試験に関して3例なり1例について意見を求めるかどうかは別にして、基本的な考え方としては、安全性のときは少しでも飲んだ人に関しては、きちんと考察すべきであると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには御意見ないでしょうか。それでは、ヒトに関しても問題がいろいろ出ましたけれども、それに関して意見をきちんと聞く、より充実した考察をしていただき、いろいろな情報を整理していただくということをお願いしたいと思います。

あと、品質管理についてというところもあるのですが、品質管理に関して何か御意見はございますでしょうか。

品質管理というのは4・4という一番最後のところに出ているのですけれども、事務局、これは何か問題あるのですでしたか。特にあるわけではないですか。

○池田評価情報分析官 天然物の場合に品質管理の面で御指摘があることがあるので、念のためということでございます。

○清水座長 ということでございますので、何か御意見ございましたらお願いいたします。特に問題はないと考えてよろしいですか。○○○。

○石見専門委員 よくこのように○○○するということがあるのですけれども、この原材料の入手先を確定できるのかというところが、そのところを押さえておかなくていいのかというのはいつも議論にはなっているのです。産地が変わって関与成分は量的に保障するのですが、ほかの成分が保障されるのかという、そのあたりの問題になるということがよく議論になるのですが、そのあたりはよろしいでしょうか。

○清水座長 そうすると、○○○。それをどのようにして管理をしているかということをもう少しきちんと答えていただくということですかね。

○石見専門委員 はい。

○清水座長 これは○○○で管理していると思われるので、どこまでその辺の詳細が入手できるかわからないのですけれども。

○石見専門委員 同じ地域でずっと供給することが担保されるのかどうかということです。○○○ではなくて、また違う地域に行って、ほかのもの、○○○をとってくるというようなことができればないようにしていただきたいというのが本音です。

○清水座長 では、そこは確認をきちんとして答えていただくということです。

ほかにはございますでしょうか。では、品質管理に関してはそういう対応をしたいと思っています。

それでは、今まで議論してまいりましたけれども、それ以外のこと、また、全体を通して何か御意見はございますでしょうか。

○北村課長補佐 資料2-16におきまして、エストロゲン様作用の検証が行われています。

テクトリゲニンのエストロゲン受容体の α 、 β に対するアゴニスト活性の評価と、子宮肥大試験が実施されておりますので、こちらについて何かあればお願いいたします。

○清水座長 これは先ほども少し議論になった部分だと思うのですが、この論文に関して、もし先ほど議論した内容を補足するようなことがあればお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

○漆谷専門委員 バインディングアッセイと子宮肥大試験で、バインディングアッセイの EC_{50} で言うとテクトリゲニンは大体 Genistein の 20 分の 1 ぐらいの強さなのです。それで子宮肥大試験の場合は用量をそろえているのですけれども、2-16 の Table2 では比較として大豆のイソフラボン抽出物を使っていますが、これの含量が 43% ぐらいで、葛の花のほうは十数%で用量を同じにしている、それで葛の花のほうは有意差が出ていないから弱いと言う結論なのですが、もともと 20 倍ぐらい効力が違うものです。含量も低いものを使っている、これでは証明になっていないと思うのです。よくわからなかったのは、もし先ほどの議論のようにアゴニスト活性がなくて、かつエストロゲン受容体に結合活性があるとすれば、これはアンタゴニストになるわけです。もしくはパーシャルアゴニストか何かだと。そうすると何か影響が出るべきなのかなと思って、それでヒトの試験を見たのですが、長期試験のほうは影響がない。特に過剰投与のほうの試験を見て女性に影響がないから大丈夫かなと思ったのですが、この試験には閉経前の女性が 3 人ぐらいしか含まれていなくて、この例数ではわからないのかなと思ったりしました。明らかにエストロゲン受容体にバインディング活性があるのであれば、これは懸念材料になるので、少なくともアンタゴニストかアゴニストかぐらいは私は個人的には知りたいと思います。ただ、この用量では全然問題ない、大豆を食べるのと同じぐらいだと言われれば、それはそうなのかなと。

あと、毎回こだわっていますけれども、食品の形が過剰投与しにくいので、以前のようなものよりはましかなという印象は持っています。ただ、こういうふうに受容体で結合することが示されてしまうと、20 倍ぐらいですので結構懸念する値ではあります。

○清水座長 そうすると、アゴニストあるいはアンタゴニストの活性があるかどうかくらいを調べるといえるか、あるいは情報があれば出せということですか。

○漆谷専門委員 私は専門ではないので、バインディング実験の 20 倍の差で生理活性が、アゴニスト活性が説明できればいいと思ったのですけれども、この Table2 ではそれを判断できるようなデータではないのです。Genistein よりも 20 倍弱いアゴニストだというデータが出ていれば、それで納得したのですけれど。結論として単に弱いというふうに言われてしまうと、アンタゴニストの可能性もあるしという懸念も出ます。

○清水座長 ありがとうございます。

○○○。

○石見専門委員 このバインディングアッセイではかなりバインディングが弱いということで、イソフラボンの関与成分の特保も出ているわけですので、このバインディングアッ

セイの結果では弱いので、私はそんなにエストロゲン様作用がアゴニストとしては強くないのかなと思います。けれども、先生おっしゃるようにアンタゴニストとしての作用がどのようなかというところをしっかりと押さえていただくということが重要なのですが、先ほどのサイロイドホルモンとの関係なのですが、エストロゲン活性とサイロイドホルモンの濃度の関係を考察していただくのもいいのですけれども、こういう植物性のエストロゲン様作用があるものは、直接サイロイドホルモンの合成酵素のほうに関係するという知見もありますので、テクトリゲニンがそちらのサイロイドホルモン合成酵素に対する影響に関する知見を出していただくことも重要なかなと思いました。

○清水座長　ありがとうございました。

先ほど話がでたように、値が動いているのが実際にデータとしてあるので、今、言われたようなこの物質が甲状腺ホルモンの合成にどのようにかわるのかということに関する情報を出してくれということはしたいと思います。

○奥田専門委員　追加ですけれども、子宮重量の変化の先ほどの 2-16 の Table 2 なのですが、基本的に OECD の Uterotrophic Assay というのはエストロゲンの作用として見るものとエチニルエストラジオールと一緒に投与して、アンタゴニストを見る。その二段階の試験方法を基本的にはガイドラインとして提唱してしまっていて、そのときアゴニストなのかアンタゴニストなのか両方が見られる。

ただ、これはこの試験でいけばアゴニスト作用を見るためだけで、なおかつ大豆イソフラボンとの用量の比較という形だけで使われているものなので、先ほど先生が言われたようにアンタゴニストの影響に関しては、これでは見られない。見ていないというところがあります。ですから先ほど動物実験で子宮重量の減少に関して、ドーズリレートでない部分もありすけれども、何かしらアンタゴニストとしても動きも垣間見えたのかなと思って口を濁してしまったのも、そういうところもあったのです。

以上です。

○清水座長　ありがとうございました。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。大分いろいろなものが出ましたけれども、1回目ということなので、この辺は申請者に聞くのが。

○○○。

○池田評価情報分析官　ひとつ御議論していただきたいのですが、先ほどのアンタゴニスト活性の有無のようなことについては、何かデータを出してもらう必要があるのでしょうか。

○清水座長　どうでしょう。どなたか。

○石見専門委員　そんなに大変な試験ではないと思うので、*in vitro* ですね。*in vivo* でもやるとなると、同時投与してということになると、ちょっと大変です。

○清水座長　エストラジオールありなしでバインディングを見るという実験ですか。どうということなのか。

○石見専門委員 基本的には *vivo* でしょうか。 *vivo* で投与してということですか。

○清水座長 ○○○。

○山添委員 実際に例えば実験動物を使ってやった場合、エストロゲンのレベルで結局血中にあるので低いですが、ほとんどはアゴニストも結局アンタゴニストとして作用していて、その正常の作用に影響を及ぼすかどうかということだろうと思うのです。そうすると実際、今回動物実験でやられているところでは見られていないのです。そうするとアンタゴニストの作用というのは、少なくともかなりの投与量を出さない限り出てこないという気がするのです。だから、実際に実験することが必要なのか、その辺についてきちんと明確な判断を持っているのかどうかということ。それから、その辺のリスクの問題も考えて判断をいただければいいような気がするのです。

○清水座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。今のお話のように、いろいろなこれまでの実験データあるいは他の研究論文等を参考に、アンタゴニスト活性は余り強い活性はありそうにないということを、きちんと説得力ある論理で書いてくだされば、それでいいという気もいたします。では、そういうことにいたしましょうか。

ほかにございますか。

○奥田専門委員 安全性とは関係ないところですが、義務表示のところで許可表示、一番最初のほう、2 の表示見本です。肥満が気になる方。これは今まで肥満が気になるというような表示が多かったのが、今回、肥満が気になる方に適していますというのは、これはこの場では議論の対象にはならないのかもしれないですが、わざわざ肥満気味ではなくて、肥満という言葉を使った、その意図があるのかどうか。

○清水座長 これは何か御存じの方いますか。

○北村課長補佐 薬事法的には問題ないことは確認されているということですが、最終的にこの許可表示の文言でいいかどうかということについては、消費者委員会で判断されるということです。

○山本専門委員 今の点ですが、肥満気味というと例えば BMI で幾つとか、客観的な感じもありますが、肥満が気になるというと本人が思うということなので、より広い人が飲む可能性がある。それを意図して書いたのかもしれませんが、そうすると先ほどの 25～30 というところで安全性を見たということからずれている感じもあるので、表現が違うだけだから問題ないということではないと思います。今の点から検討すべきことだと思います。

○清水座長 これは消費者委員会でそういう議論をするということにいずれはなるかなと思います。

ほかには何か御意見ございますか。特になければ今回はこのような形で一旦議論をここで終わりにしたいと思います。

それでは、ただいま各委員から提出されました意見、確認事項を指摘事項として取りま

とめて、各先生にもう一度御確認いただいた上で、消費者庁を通じて申請者に対して指摘を行いたいと思います。

それでは、これで議題 1 については終わりたいと思いますが、よろしいでしょうか。

議題 2 のその他ですけれども、事務局から何かございますか。

○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 98 回「新開発食品専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。