

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 100 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 9 月 1 日 (月) 14:00～17:03

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

・キリン 午後の紅茶 ヘルシーストレート

・レア スウィート

(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、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、本間専門委員、脇専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、佐藤委員

(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、佐伯技術参与

5. 配布資料

資料 1 食品健康影響評価に関する資料 (キリン 午後の紅茶 ヘルシーストレート)

資料 2 食品健康影響評価に関する資料 (レア スウィート)

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 今日第 100 回の専門調査会で、この記念の調査会にお忙しいところお集まりいただきまして、ありがとうございます。

それでは、時間となりましたので、ただいまから第 100 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、漆谷専門委員、山本専門委員の 3 名が御欠席でございまして、あと、脇先生が少し遅れて御出席くださるということでございます。

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ございました、継続審査品目の「麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート」と、「レア スウィート」についてです。

それでは、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○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(麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート)」、

資料 2「食品健康影響評価に関する資料(レア スウィート)」。

参考資料として「安全性評価に係る指摘事項」となっております。

また、机上配布資料として、審議状況がございます。

なお、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、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 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。

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。

○清水座長 それでは、審議に入りたいと思います。「麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート」であります。

本食品については、本年の2月の調査会において審議を行っておりまして、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して、今般、申請者から回答書の提出がありました。

それでは、事務局から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回答書に基づき御説明をさせていただきます。こちらの薄い青色の回答書を御覧ください。

回答書の2ページ目になります。

指摘事項1、「紅茶エキスに含まれるテアフラビン1以外のBTP及びポリフェノールの構成成分が不明であるので、成分及びその含有量に関する知見を整理して示すこと。また、BTPエキス中のポリフェノール量のロット間の変動についてデータを示すこと。」という指摘を出しております。

回答です。この回答書の2ページ目の下から8行目になります、「BTPエキス中にはBTPが●●●含まれており、●●●がテアフラビン1、2a、2b、3であり、残りがテアルビジンです。」とされております。

同じページの下から2行目、「BTPエキス中にはBTP以外のポリフェノールとして、●●●含まれています。」とされております。

続いて、次のページですが、②BTPエキス中のポリフェノール量のロット間変動というところで、「BTPエキス中の総ポリフェノール量を●●●により測定しました。」その結果が表1に示されております。「総ポリフェノール量のロット間変動は相対標準偏差(RSD%)にて●●●であることを確認しております。」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。

紅茶エキスに含まれるポリフェノールの構成、テアルビジンはいろいろなミクスチャーですので、よくわからないのですが、一応その情報も提出してきております。この指摘に関しては、石見専門委員からの御指摘だったと思いますので、先生、もし何か御意見がありましたら、お願いします。

○石見専門委員 この回答で、テアルビジン類の中にも4つあって、しかも、さらに重合したものがあるということで、この全体を定量しているという理解で了解しました。分析については、●●●を標準品として量っているということによろしいでしょうか。

試験報告書の1ページですけれども、それにより●●●という表示をしておりますが、この標準品は●●●を使っているのか。そのあたりの標準品について、教えていただければと思います。

○清水座長 では、事務局、何か。

○後藤評価専門官 資料1-5のお話でよろしいでしょうか。1-5にこの関与成分の分析法が出ていますので、1-5の中の8ページ目に試験成績書がございまして、上からBTP(テアフラビン1当量)とありまして●●●、●●●というのが出ております。こち

らが本食品の規格の試験法です。

1-5の5ページ目になるのですけれども、図3が●●●のところ、そのまま図4で紅茶を調べまして、●●●として、規格として用いていると。そして、回答書で出ています●●●というのは、回答書の2ページ目の下から6行目のところにありますが、●●●とされております。

○清水座長 石見先生。

○石見専門委員 標準液というのは●●●ということによろしいですね。了解しました。

○清水座長 それでは、ほかの先生方から何か、この原材料について御意見、御質問はございませんでしょうか。よろしいようでしたら、次の指摘事項2へまいりたいと思います。

それでは、指摘事項2をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、回答書の4ページ目を御覧ください。

指摘事項2、「資料1-8の試験は、BTPの静脈内投与等によるポジティブコントロール試験がないため、適切な条件下で試験が実施されたかの判断が難しい。そのため、BTPが難吸収性であると判断するのは困難である。ついては、BTPの体内動態について再度考察し、BTPの吸収の有無を説明すること。」という指摘を出しております。

回答の1行目です、「資料1-8の試験は、●●●でBTPの吸収性を評価し、●●●、一般的に、重合度の高いポリフェノールは吸収されにくいいため、以下に述べる考察によりBTPは難吸収性であると考えました。」

同じ4ページ目の下から5行目です、「ポリフェノールは重合することで腸管吸収が著しく減少し、重合ポリフェノールは難吸収性であると考えられています。●●●、BTPが難吸収性であると考えました。」という回答になっております。

○清水座長 ありがとうございます。

この点に関しては、山添先生からの御指摘でございましたけれども、先生、何か御意見はございますか。

○山添委員 特にありません。

○清水座長 難吸収性であるということは、多分それによろしいかなと私も思います。ほかの先生方、何かつけ加えることはございますか。

それでは、次の指摘事項3へ移りたいと思います。指摘事項3の御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項3について御説明いたします。5ページ目を御覧ください。

「ラットを用いた91日間反復強制経口投与試験（資料2-12）において、胃に組織学的変化が認められる。その原因について、BTPエキスに対する生体の局所的な反応であることを否定できない。ついては、以下の点を踏まえ、胃の組織学的変化の原因について再度考察すること。」

以下の点は3点ございまして、(1)が「病理学の専門家による所見を提出すること。」

(2)が「好酸球増加の原因について、BTPエキスのアレルギー性や●●●へのばく露に

よる可能性について考察すること。」

(3)が「Gradeの判断基準を示すこと。」としております。

回答です。「観察された変化は胃粘液の分泌亢進の可能性に加えて、ご指摘のとおり BTP エキスの胃粘膜への直接的な高濃度暴露による局所的な反応である可能性も考えられます。しかし、今回の観察された胃の組織学的変化は、胃粘膜の組織障害性を示す糜爛、潰瘍、慢性炎症などの所見を伴っていないこと、及び胃の組織学的所見以外の変化がないことから、毒性変化ではないと考えました。」

先ほどの各項目についての回答が続いていまして、まずは「(1)病理学の専門家による所見」ということで、後ろに黄色いタブがついています。添付文書2を御覧ください。

こちらは専門家による所見でして、上から4行目から、●●●とされております。

そこから2行ほど下がったところに、●●●

そこから3行ほど下がりにまして、●●●

このページの下から6行目くらいですが、●●●。上記を含め、胃の組織学的所見以外の変化がないことや、胃についても粘膜の糜爛、潰瘍、慢性炎症などの胃粘膜の組織障害性を示す所見を伴っていないことから、今回の試験で見られた胃の組織学的変化については毒性変化とは判断し得なかった。」という所見になっております。

5ページ目に戻っていただきまして、続いて「(2)好酸球増加の原因」です。こちら先ほどの専門家の所見にもありましたが、「●●●であることから、BTP エキスのアレルギー性に起因する変化ではないと考えました。また、今回の試験で認められた胃粘膜下組織の好酸球増加は、●●●の影響である可能性は低いと考えました。」とされております。

続いて、次のページを御覧ください。真ん中のところに「(3)Gradeの判断基準」が記載されております。このような回答になっております。

○清水座長 ありがとうございます。

3つに分けて回答が来ているわけですが、まず「(1)病理の専門家による所見」についてでございます。この点については奥田先生から御指摘をいただいた点でございますので、まず奥田先生の御意見をいただきたいと思っております。

○奥田専門委員 回答書を読ませてもらった限り、問題となるような点はないのは確かなのですけれども、高濃度で投与されたときに粘液が出る。その粘液の出ることがどういう影響があるのか。結局、最終的には高濃度での影響があつて、なおかつ炎症性のものも出ていないという、病理学的にアドバースでないという総合的な判断でいけば、納得はできます。

ただ、粘液がいっぱい出るということが、ヒトでどういうことが起きるのか。その辺が私にははっきり判断できないので、むしろ酒々井先生のほうがわかるのかなと思っております。

○清水座長 それでは、酒々井先生、何か御意見を。

○酒々井専門委員 今の奥田先生のコメントに関してですが、6ページの「②BTP エキスにより産生する●●●の可能性」というパラグラフがあつて、下から4行目くらいから、

製品 1 本当りの含量を考慮すると、最終的には本製品の通常の摂取範囲内では安全性に問題がないと考えているというコメントがありますので、これを考えて、よろしいとするのがいいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

粘液が出てくることの意味は私もよくわかりませんが、何かこれに関して特に御存知の先生方はいらっしゃいますか。実際には安全性という視点から見ると、問題はないだろうということかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、「(2)好酸球増加の原因」についての回答について、議論をしたいと思います。好酸球増加の原因についての回答に関しては、酒々井先生と三森先生からの御指摘ということだったわけですが、では、酒々井先生、この点について御意見をいただきたいと思います。

○酒々井専門委員 回答書では参考文献 6 と 7 がついております。これらに基づいた回答になっております。回答書では、胃粘膜下組織の好酸球増加は被験物質のアレルゲン性に起因するものではなく、また、●●●の影響の可能性も低いとしております。

アレルゲン性を否定するエビデンスとしては、●●●などを挙げております。組織所見での軽微な変化では、末梢血への変化に反映されることはないと思いますが、回答はおおむね妥当です。

●●●の可能性についてですが、マウス実験結果が参考文献 6 と 7 についていますが、それで見られた組織所見が、ラットを使った本試験では見られなかったことを考慮すると、その可能性は低いとしております。実験システムは違いますが、回答はおおむね妥当と思います。

指摘事項の(3)ですが、これは判定基準について示しなさいということですが、これで承知いたしました。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。好酸球増加の原因についての回答は、問題はないだろうということでございます。

三森先生は今日御欠席ですけれども、事前に御確認いただきまして、これで問題はないという御意見をいただいているということでございます。

ほかの先生方、何か御意見はございますでしょうか。

それから、「(3)Grade の判断基準」について、これは酒々井先生が御指摘になった問題で、これも問題ないという御意見でございました。

指摘事項 3 についても回答書の内容で特に問題はないということでございますが、よろしいでしょうか。何かつけ加えることはございますでしょうか。

それでは、次のヒト試験に関する指摘事項 4 に移りたいと思います。4 の回答について、御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 7 ページ目を御覧ください。こちらのヒト試験については(1)

～(5)までの5つの指摘を出しておりますが、続けて御説明させていただきます。

7 ページ目の(1)ですが、「資料 2-13 及び資料 2-13 参考資料 2 のそれぞれのヒト試験について、被験者の割り付け方法が『ランダム化』であるかどうかを説明すること。」という指摘を出しております。

こちらの回答は、「被験者の割り付け方法はいずれも『ランダム化』によるものです。性別で層別した後、年齢、中性脂肪を割り付け調整因子として割り付けました。●●●。」という回答になっておりまして、こちらの指摘は山本専門委員から御指摘いただいたのですが、本日は急遽欠席となりまして、先ほど御連絡いただいたところ、この回答で問題ないと思いますというコメントをいただいております。

続いて、8 ページ目の(2)ですが、「ヒト試験（資料 2-13 及び資料 2-13 参考資料 2）の被験者には、閉経前の女性等の鉄欠乏のリスクの高い被験者が含まれているか確認の上、本食品を鉄欠乏のリスクの高い者が摂取した場合の安全性について考察すること。」という指摘を出しております。

回答①で、鉄欠乏のリスクが高い被験者というものをどのようにとらえたかということが上から4行目に記載されております。「試験飲料摂取開始時（0週）の血清フェリチン濃度が 25 ng/mL 未満の被験者を、鉄欠乏のリスクが高い被験者と判断しました。」

その内訳を下の表 2 に示します、とされております。

続いて、「②鉄欠乏のリスクが高い方の安全性の考察」ですが、こちらは表 2 の被験者を対象にしまして、血清フェリチン濃度及びヘモグロビン値の推移を確認しました、とされております。

その結果、「血清フェリチン濃度は、申請食品摂取群で試験実施施設の基準値より逸脱した被験者は認められませんでした。ヘモグロビン値は、摂取開始時および摂取終了時を比較して、対照食品群では●●●低下したのに対し、申請食品摂取群では●●●低下が認められた被験者はいませんでした。以上より、鉄欠乏のリスクが高い方が申請食品を長期間過剰摂取したとしても、鉄欠乏性貧血のような安全性の問題が生じる可能性は低いと考えます。」という回答になっております。

続いて、回答書の 11 ページ目を御覧ください。

「(3)12 週間連続摂取試験の被験者 No.501 の ALT、AST、 γ -GTP の上昇の原因について、飲酒歴等の生活習慣を確認の上、考察すること。」という指摘を出しております。

回答です。「被験者 No.501 の詳細な経過及び医薬品使用状況を別添の資料に示しました。」こちらが後ろについております、オレンジのタブの添付文書 3 になります。この添付文書 3 を御覧いただきますと、こちらは●●●AST、ALT、 γ -GTP が高値を示している。●●●、摂取中止後も数値が基準値内に戻らなかったことから、被験者固有の症状によるものと考えられるとして、試験食品との因果関係は関連なしというコメントが初めの申請書に記載されておりました。

回答書の 11 ページに戻っていただきまして、回答の上から 4 行目です。「当該被験者は

飲酒の習慣はなく、試験期間中も飲酒量は0でした。また禁止食品や健康食品について摂取していないことを確認しました。以上、生活習慣の観点から、ALT、AST、 γ -GTPの上昇の原因の考察を試みましたが、因果関係が疑われる要因を見出すことはできませんでした。」という回答になっております。

続いて、12ページの(4)の指摘に入ります。

「(4)4週間連続3倍過剰摂取試験の被験者 No.321の主訴は胃腸炎とされているが、発熱・下痢等の具体的な症状及び医薬品の使用状況を経過一覧表等にまとめて示し、試験食摂取中止後の検査値の変動を踏まえ、試験食品と胃腸炎の因果関係について考察すること。」という指摘を出しております。

こちらも経過などが、添付文書4、青いタブの資料になります。●●●AST、ALT、 γ -GTP、ALPが高値となっております。●●●という状況でございます。

回答書の12ページに戻っていただきまして、この原因について、回答の「①医薬品の副作用の影響の可能性」と記載されているところの上から5行目あたりですが、「ロキソニンを服用した●●●に飲酒歴がありました。ロキソニンの服用期間(●●●)は検査値が高値となった検査日(●●●)の直前であり、ロキソニンの副作用の影響を受けた可能性が高いと考えます。」としております。

続いて、「②試験食品の影響の可能性」。こちらについては上から3行目ですが、「試験食品の摂取を中止(●●●)した1日後の検査において、ASTおよびALTは試験食摂取前と同じ水準に回復しており、 γ -GTPおよびALPは●●●と比較して40%以上検査値が低下しました。このことから試験食品が検査値に影響を及ぼした可能性は低いと考えました。以上より、被験者 No.321の胃腸炎や肝機能検査値の高値は、ロキソニンの服用による副作用の可能性が高いと考えます。」という回答になっております。

続いて、最後ですが、13ページの(5)を御覧ください。

「(5)本食品の作用機序は腓リパーゼ作用の阻害による脂肪吸収抑制であるため、リパーゼ阻害による下痢の誘発が懸念される。本食品を高脂肪食とともに長期にわたって摂取した場合の下痢の発生に関する懸念について考察すること。」という指摘を出しております。

こちらについての回答ですが、12週間連続摂取試験および高脂肪食とともにBTPエキスをマウスに摂取させた実験を考察しました、とされております。

初めに、12週間連続摂取試験ですけれども、食事中脂質摂取量が70g/日以上を高脂肪食と考えました。今回のヒト試験の中で、このような高脂肪食を摂っていた人を調べましたところ、下にあります表3のような内訳になりました。こちらの表3は、●●●の食事中脂肪摂取量を示したものです。このうち下痢は認められなかったという回答になっております。

続いて、「②*in vivo*実験における考察」ですが、「マウスに8週間に亘り、高脂肪食とともにBTPエキスを1%あるいは5%混餌投与した試験(資料1-6)においても、下痢は認められませんでした。」と。

以上のことから申請者としては、申請食品は下痢を誘引する可能性は低いと考えました、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。

5 つほど項目がございますが、最初の割り付け方法に関する問題は、先ほど御紹介がありましたように、御指摘された山本専門委員からのコメントで、問題はないだろうというお返事がございましたので、これはこれでよろしいかと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、(2)の鉄欠乏のリスクが高い者が摂取した場合の問題でございます。これは脇先生から御指摘があったものでございますが、先生、何か御意見はございますでしょうか。

○脇専門委員 申請者がハイリスクと考えられる方を定義して、そのような方にフェリチン値もヘモグロビン値も変化がないということを検討しておられるのでよろしいかと思えますけれども、私としては、素直に閉経前の女性だけを別に検討したデータがあってもよかつたかなとは思いますが。一応これでよろしいかとは思いますが、感想です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、何か御意見はございますでしょうか。鉄の問題はこれでよろしいでしょうか。

それでは、(3)の問題です。これは No.501 の被験者の ALT、AST、 γ -GTP の上昇の問題ですが、これも脇先生からの御指摘だったと思えます。先生、何か御意見があれば、お願いいたします。

○脇専門委員 詳細に、肝障害を起こすような項目がなかったか検討を再度していただいた結果、何もないということなので、だったら試験食品がかなり関与した可能性は、余計に大きいのではないかと思います。

○清水座長 ほかの先生方、何か御意見がありましたら、お願いいたします。

○脇専門委員 追加ですが、添付文書 3 にこの症例の詳細が記されておりますが、●●●ということ、試験食品等の関連が否定はできない推移かとは思いますが。

○清水座長 いかがでしょうか。これについてはどのように処理をしたらよいか、御意見がございましたら、お願いいたします。

結局この点はよくわからないということですが、このようなときにどのようにすれば。

○脇専門委員 ですから、肯定も否定もできないということだと思います。中止してから 1 か月たって、まだもとに戻していないから原因ではなかったというのは、ちょっとリーズナブルな理由にはならないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。いかがでしょうか。

○脇専門委員 体重の変化とかも一緒に見ていただくと、例えば、脂肪の摂取が多いとか、脂肪肝の傾向がより悪化するような生活習慣があったら、これくらい動く可能性もあると思えます。

○清水座長 その辺は何か事務局で御覧になつたりしていますか。

○北村課長補佐 体重に関しましては、●●●です。

○清水座長 いかがでしょうか。わからないわけですが、これをもって何か特にどうこうするか。

○脇専門委員 もともと高めの方でいらっしゃるので、微細な環境の変化でも変わり得る可能性はあるということで、本例だけでその肝障害を起こす可能性が高いということは言えないと思うのですけれども、やめてしまっているのも何とも言えない。やめずにいつていただいていたら、まだ言えたかもしれないです。

○清水座長 これをもって有害事象があるということと言えないわけですが、わからないことはある。山添先生、こういうときはどのように。

○山添委員 たまたまこの方ではこういう結果であったということで、それが起きたことが後で重大な転帰をもたらすかどうかという可能性があるかないかということで、1例だけということですので、その辺を踏まえて、明確には判断できなかったというのも確かなことですが、それが重大な毒性の懸念事項につながるかどうかということで、それほど考えられないということが判断できるのであれば、もうそれで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。

何か御意見をお持ちの方はございますか。梅垣先生。

○梅垣専門委員 技術的にできるかはわかりませんが、もう一回再摂取して再現できれば、多分因果関係は決められるのでしょうか。けれども、実際はなかなか難しいですね。恐らく体質的な影響があるのではないかと思います。この方に対して、例えば、類似したようなものを摂って同様な症状を出しているかどうかをチェックしていただくというのが1つの実施できる範囲だと思います。

このもので何か問題が特にあるというようなことは思えないですけれども、どう扱うかは非常に難しいのです。世の中にこれが出回ったら、そういう症状を起こす人が出ないとは言えないということですね。可能性は否定はできないという段階です。では、問題はないかという、そこまでも言えない。非常に判断が難しいのですけれども、恐らくこういう事例は市販後にきっちり調査をしてもらおうとか、そういうので対応していただくというのが現実的な方法ではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、これは特に有害事象につながるとは考えにくいと思うのですけれども、可能だったら、このNo.501の人の情報をもうちょっとだけ集められるかどうかだけ見てみて、何もないでしょうがないので、このままいくかなという感じですか。

○池田評価情報分析官 今回御指摘をいただいたので、わかるところは全部出してもらったのですが、それにも限りがありまして、今日お示ししている範囲でしか情報がとれないということです。

○清水座長 わかりました。

○脇専門委員 既往歴とか、そういうことも情報はないですか。脂肪肝とか肝炎とか、そういう情報です。

○北村課長補佐 確認をしていないと思うので、そこは確認できるかどうかを聞いてみます。

○山添委員 一番問題になるのは、有効成分はほとんど吸収されないと言っているわけですね。そうすると肝機能に影響したということは何らかのものが入らないと作用しないということになると、有効成分以外のところで何らかの作用をする可能性のものがあるかどうかということになってしまいます。そうすると現時点では、なかなか特定するのは難しい可能性があって、それも踏まえた上でないと、もしもこれでさらにといった場合には、詰め方を考えておかないといけないかなと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

これは後回しにいたしまして、次の(4)の4週間連続3倍過剰摂取試験、No.321の方、これは医薬品との関係が出てくる問題ですが、これについて議論をしていきたいと思いません。これは御指摘いただいたのが、磯先生、尾崎先生、脇先生だったのですが、磯先生は今日御欠席ですが、尾崎先生、この回答に対して何か御意見はございますか。

○尾崎専門委員 特にありません。これで良いと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

脇先生はいかがでしょうか。

○脇専門委員 本例は試験食品とは関係ないという結論でいいかと思いますが、胃腸炎という診断名に疑問があったので、それに関する症状があるかどうかをお伺いしたのですが、結局いただいたのは胃もたれ感だけです。胃腸炎というのは疑問があるところですが、試験食品と関係ないという意味では、中止した次の日のデータが投与前値にほぼ近いということで、ピークアウトしているような肝障害なので、その回答はいいと思います。薬剤性なのか胃腸炎なのか、あるいは胆のう炎とか何か、症状が乏しい別の炎症があったのか、このデータのALPが●●●とか、 γ -GTPが●●●でかなり上がっていますので、ただの胃腸炎でいいのかどうかは疑問があります。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、何か御意見はございますでしょうか。若干問題もないわけではないけれども、これはこれでよろしいかなということかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、最後の(5)で下痢の問題ですが、これも脇先生の御指摘でしたけれども、これはいかがでしょうか。

○脇専門委員 この考察で了解いたしました。

○清水座長 ありがとうございます。

そうすると、指摘事項は以上ですけれども、今のヒト試験の(3)のNo.501の方のALT、AST云々の問題だけがちょっと引っかかっているのですが、当面これに対して何か特別にできることが余りないということと、特にここから何か安全に関する危害を誘導するよう

なことが出てくるわけではないということを考えると、こういうことがあったということ
を評価書の中に書き込んでおくことで、一応認めるということでは仕方がないかなという感
じもするのですけれども、いかがでしょうか。

尾崎先生。

○尾崎専門委員 先ほど、この方の体重がたしか●●● kg とおっしゃっていたと思いま
すが、身長はどれくらいなのでしょう。

○北村課長補佐 身長は●●● cmです。

○尾崎専門委員 では、必ずしも肥満ということではないですね。

○北村課長補佐 ●●●です。

○清水座長 尾崎先生、よろしいですか。

○尾崎専門委員 はい。

○清水座長 ほかには何か御意見はございますでしょうか。

それでは、よろしければ、一応これは格段の安全性を懸念させるような問題はないと判
断して、食品健康影響評価のほうへ行きたいのですけれども、よろしいでしょうか。

それでは、一応御了解をいただいたということにさせていただいて、後藤さんから評価
書案について御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、配布資料の資料 1 を御覧ください。こちらの 5 ページ目からに
なります。

5 ページ目の I. 評価対象品目の概要。

1. 製品ということで、(1) ~ (5) まで記載しておりまして、御覧のとおりでございま
す。

2. 関与成分も御覧のとおりでございまして。

3. 作用機序等ですが、BTP は、腓りパーゼの活性を阻害することにより、腸管内での
脂肪吸収を抑制するとされている。体内動態につきましては、先ほど御議論いただきまし
たことを踏まえまして、BTP は難吸収性であると推定されている、と記載しております。

続いて、25 行目の II. 安全性に係る試験等の概要。

1. 食経験。茶は世界中で飲用されており、2006 年現在、日本での紅茶の消費量は約 1.7
万 t と推定されている。最後の行ですが、本食品は、BTP エキスを配合した紅茶飲料であ
る。としております。

次のページですが、2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験。

(1) 復帰突然変異試験。

① BTP エキス。BTP エキスについて、復帰突然変異試験が実施された。その結果、一
S9mix での 5,000 µg/plate でのみ陽性と判断された。

② 紅茶熱水抽出物。こちらは注釈をつけておりまして、下のところで、「紅茶葉の熱水抽
出物を濃縮したもの」としております。この紅茶熱水抽出物について、復帰突然変異試験
が実施され、用量依存的にコロニー数の増加が認められた。としております。

17 行目から●●●、今のところ削った案で記載しております。

27 行目の (2) 染色体異常試験の結果、短時間処理法の一S9mix の最高用量 250 µg/mL においてのみ陽性と判断され、連続処理法については、短時間処理法の一S9mix において陽性と判断されたため、観察が行われなかった。としております。

7 ページの 1 行目、(3) 小核試験 (マウス) ですが、結果は全て陰性。

(4) 単回強制経口投与試験 (ラット) の結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に投与による異常は認められなかった。

(5) 28 日間反復強制経口投与試験 (ラット) の結果は、死亡例はなく、一般状態、体重推移、剖検所見に投与による異常は認められなかった。摂餌量において投与 4 週間の雄 100 mg/kg 群及び 300 mg/kg 群で対照群と比較して有意な低値が認められたが、投与量との関連及び体重減少が認められないことから、被験物質による影響ではないとしている。血液検査において有意な変動が散見されたが、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毒性学的意義は低いとしている。

(6) 91 日間反復強制経口投与試験 (ラット) の結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。病理組織学的検査において、雄 300 mg/kg 群及び 1,000 mg/kg 群、雌 1,000 mg/kg 群で腺胃粘膜の軽度の副細胞増加、胃粘膜下組織の軽度の好酸球増加及び前胃と腺胃の境界縁の軽度の粘膜上皮の空胞化が認められた。これらの胃の組織学的変化は、茶抽出物の薬理作用である粘液分泌を主とする機能亢進による可能性や BTP エキスの胃粘膜への直接的な高濃度暴露による局所的な反応である可能性が考えられるが、胃の組織学的所見以外の変化がないことから、毒性変化ではないとしている。なお、その他の検査において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、背景データの範囲内の変動であること等から、被験物質投与に関連するものではないとしている。としております。

8 ページの 3. ヒト試験。

(1) 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験の結果、理学的検査及び血液検査において血清鉄やフェリチン等に有意な変動が散見されるものの基準値内での変動であった。また、尿検査において臨床上問題となる所見は認められなかった。

有害事象として、本食品群で疲労感、感冒、搔痒感、突発性難聴が認められたが、いずれも単発的・偶発的なものであり、すみやかに消失して摂取継続に問題はなく、試験食との因果関係はないとしている。また、臨床上問題となる事象は認められなかった。としております。

(2) 12 週間連続摂取試験。こちらは先ほどの試験において、本食品群の血清鉄、フェリチンにおいて有意な低値が認められていることから、本食品の長期摂取が鉄代謝へ及ぼす影響を確認するため、本食品を 12 週間連続摂取する試験が実施されたものです。

その結果、9 ページの上から 7 行目、本食品の 1 本及び 3 本の長期摂取が鉄代謝へ及ぼす影響は確認されず、本食品の一日 1 本及び一日 3 本の長期摂取により貧血等の臨床上の

問題が生じる可能性は低いとしている。

なお、理学的検査、血液検査及び尿検査において、問題となる変動は認められなかった。また、試験期間中に認められた有害事象として、本食品 3 本群では、風邪、胃部不快感、下痢など、本食品 1 本群では、風邪、発熱、咽頭痛、鼻水、下痢などが認められたが、いずれの有害事象も試験食との因果関係はないとしている。

こちらで先ほど議論になりましたが、本食品 3 本群で試験中止となった被験者の AST、ALT 及び γ -GTP の有意な上昇と本食品の因果関係については、摂取中止後も値が基準値内に戻らなかったことから、被験者固有の症状によるものとし、因果関係はないとしている。と記載しております。

(3) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験。

28 行目です、その結果、理学的検査、血液検査及び尿検査において有意な変動が散見されるものの、いずれも基準値内での変動であり、生理的変動の範囲内であるとしている。

有害事象として、本食品群では、頭痛・胃腸炎・肝障害、中性脂肪値上昇、感冒・耳下腺炎、胃もたれ、下痢が認められた。

34 行目、肝障害の原因として、こちらは先ほど出た事例ですが、肝炎・胃腸炎などのウイルス性の可能性、あるいは摂取開始後 1 週目から服用していた医薬品による薬剤性の可能性が疑われるため、本事象と本食品との因果関係は、「多分関連なし」としている。その他の事象は、いずれも単発的・偶発的なものであり、すみやかに消失して摂取継続にも問題はなく、試験食との因果関係は「関連なし」、又は「多分関連なし」としている。また、臨床上問題となる事象は認められなかった。としております。

4. その他。

注意喚起表示について。申請者は本食品の一日 1 本及び一日 3 本の長期摂取により貧血等の臨床上の問題が生じる可能性は低いとしているが、妊娠中の女性の貧血有病率は一般女性の貧血有病率よりも高いとされていることから、申請者は「妊娠中の方は医師にご相談の上、摂取して下さい。」と注意喚起表示を行うとしている。としております。

まずはここまででお願いいたします。

○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。なお、細かい字句の修正等などにつきましては、後ほど修正箇所を事務局までお伝えください。ここでは本質的なところの意見をいただきたいと思います。

5 ページの I. 評価対象品目の概要の部分でございます。ここについて何か御意見は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。

ないようでしたら、5 ページの下 II. 安全性に係る試験等の概要。

1. 食経験、2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ここの部分についての御意見をいただきたいと思います。何か御意見がございましたら、よろしくお願いいたします。

○山添委員 たまたま気がついたのですけれども、食経験のところですが、日本の紅茶の

消費量があつて、重さが書いてあるのですが、次の項に行くと、イギリスで 77%の方が飲んで、マグカップで 540 mL で、日本の人は何 mL 飲んでいるかはないです。別にそれでもいいのですけれども、1 杯あたりにどれだけの紅茶を使っているかがわからないので、実を言うと、ここからトータルで換算量が出てこないです。紅茶に 540 mL と言われても、重さとの換算ができないです。ところが、今回の資料を見て、気になったので見たのですけれども、少なくとも私も見つけられない。どうしたらいいか。

○清水座長 これはどうしたらよろしいですか。いずれにせよ、日本の 1.7 万 t とイギリスの 540 mL とを並列しても何か余り比較になっていなくて、わからないですね。たくさん消費しているということを単に言いたいただけだろうとは思いますが、ここはどうしたらよろしいか、何か御意見はございますか。

では、ここはもう一回調べてみて、何かこの辺で少し数値的なところで比較しやすいような書き方ができるのであれば、後ほど修正するという事で、ここはこれでお認めいただくということでもよろしいでしょうか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 この消費量は何万 t というのは、多く摂取しているというイメージだけであつて、定量性は全くないので、1 日あたりに紅茶を例えば、1 人何 mL 飲んでいて、この問題となるポリフェノールとして大体推定でどれくらい摂取していると書いていただければ、食経験がある、ないというのがわかります。何万 t を消費しているというのは余り意味がない事実だと思うので、そこのところを変えていただければ、イギリスでどうというのは必要ないと思います。

○清水座長 ごもつともだと思います。そういうデータは当然どこかにありますね。

事務局、よろしいですか。何か問題はありますか。

○池田評価情報分析官 この商品の BTP 量とかは多分直接書きたくない数値だと思うのですけれども、何かそれに代わるものとしたら、どのあたりを。

○梅垣専門委員 ポリフェノールでもいいのではないですか。一般的にポリフェノールを分析する簡単な方法がありますから、それでもいいと思います。何らかの方法で大体ポリフェノールとして、これくらい飲んでいるというデータがなければ、本当の食経験とは全く意味がないことを記述されているということになってしまいます。何 mL 飲んでいて、その中には大体ポリフェノールはこれくらい入っているというのだったら、大体推定できますので、そちらのほうが説得力はあると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○池田評価情報分析官 少し工夫してみます。

○清水座長 よろしく願いいたします。

それでは、*in vitro* とか動物 *in vivo* 試験のところではどうでしょうか。何か御意見はございますか。

○奥田専門委員 7 ページの 36 行の「背景データの範囲内 (平均値±2SD 以内)」という

表現ですが、これは大分前の何かの審査のときにも 2SD がいいのか、2SE がいいのか。それぞれのラボあるいは委員会によって、その範囲を規定しているものもありますし、食品安全委員会ではほかの化学物質や農薬での背景データの使い方でもし統一的なものがあるようなら、教えていただきたいです。

実際に審査したときにはドーズ・レスポンスがなかったり、あるいは片性であったりとか、いろいろな理由があったので、背景データもとりあえず、この 2SD でいいのかなというか、そのときには疑問としては出さなかったのですけれども、ここの文書にこの 2SD 以内を 1 つの否定の根拠に書く限りは、それが統一されたものかどうか。それを教えていただきたいです。

○清水座長 事務局、おわかりになりますか。

○北村課長補佐 統一されているかどうか、確認をいたします。もし統一されていない場合は、この記載内容についてはいかがでしょうか。

○奥田専門委員 ただ、後々問題にならないければ、余り大きな背景データの範囲内で否定するようなものも余りなかったような気がしたので、わざわざ細かく 2SD 以内とまでは書かなくてもいいのかなという気がしたまでです。

○清水座長 では、そのように一応お調べいただいて、場合によってはここを消すということで、ほかに御意見はございますでしょうか。

○石見専門委員 7 ページの 31 行目ですけれども、「茶抽出物の薬理作用」と書いてあるのですが、茶抽出物に対して薬理作用と言っていいかどうかというところで、作用とか生理作用とか、もう少し食品に即した記述が適しているのではないかと考えました。

○清水座長 ありがとうございます。そのように。

ほかにはいかがでしょうか。特にないようでしたら、次の 3. ヒト試験の 8 ページからの部分で、ここについてのコメント、御意見をいただきたいと思います。何かございましたら、お願いいたします。

1 つ忘れちゃったけれども、さっき 6 ページの●●●のところを削除するというのは、これは削除するということでよろしいですね。

○本間専門委員 前回の議論で、●●●が原因で復帰突然変異試験が陽性という形の説明をされているのだと思いますが、●●●ということも含めて、ここは削除したほうがいいのかということを私が提案した次第です。

○清水座長 ということもございますので、特に御異論かないということで、ここは削除ということで進めます。

ヒト試験の御意見をお願いいたします。いかがでしょうか。特に問題はなさそうですね。

先ほど問題になった AST、ALT、 γ -GTP の原因不明の変動に関しては、9 ページの 17～19 行目くらいに、こういう書き方になっておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

○脇専門委員 ここは申請者と試験実施者がこう解釈しているということを書けばいいですね。それで10ページで、食品安全委員会の意見を書けばよろしいということで、9ページはこれでいいと思います。

○清水座長 では、9ページはこの程度のことを書いておけばいいですね。

○池田評価情報分析官 先生のおっしゃるとおり、言い分をここには書くのですが、言い分として納得しがたいようなものは余り書き残さないことが一般的のようです。

○脇専門委員 では、18行目の「摂取中止後も値が基準値内に戻らなかった」まではいいと思いますが、そこ以下は除きますか。

○山添委員 確かに「戻らなかった」で切ってしまうと事実は事実ですけども、その判断を結果的に食品健康影響評価で何かできるかと言ったら、我々もできないと言っているわけですね。後ろのところで再度それを書くのか、このところで基準値以内に戻らなかったと。申請者らは被験者固有の症状によるものと判断しているとして書いておいて、これについては後ろで触れないという方法もあると思います。

○山本評価第二課長 ということは、「申請者は」と主語を入れますか。

○山添委員 はい。

○清水座長 その辺のテクニカルなところは私もよくわからないので、山添先生の言われたようなやり方がいいのかなと思います。

○山添委員 あと、念のためですけども、このことに関しては結局、我々はポリフェノールのことを気にしていますが、紅茶ですのでカフェインが結構入ったりしています。カフェインとか、こういうものに対しては、通常量ではこういう作用が出ないと一応我々は判断しているということでもいいわけですね。確認だけです。

○清水座長 カフェインの問題で、何か御意見のある先生はいらっしゃいますか。

○山添委員 ちなみに含量は表示のところを見ると、350 mL当たり、カフェインは55 mgという記載になっています。

○清水座長 これはカフェインのことを何か書く必要があるという意味ですか。

○山添委員 要するに、飲料として一緒に飲んでいるわけですね。そのときにポリフェノール以外にこのカフェインも摂っているということです。ですから、影響する因子としては、カフェインも可能性のある因子として含んだ上で見て、カフェインはこれを除外した上で、我々はわからないと判断をしたということになるかと思います。

○脇専門委員 多分カフェインは3倍でも170くらいなので、それで肝障害ということはほとんどないだろうと思いますけれども、18~19行目にどう書いていただくかなのですが、「因果関係はないとしている」まで今のように置いておくと、やはりそのことを多少、本調査会でも追認した印象もゼロではないかと思うので、山添先生のおっしゃったように、「被験者の固有の症状によるものとしている」くらいまでで、最後の10文字くらいを省いていただいたほうが穏便ではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、今の部分はそういう形に書くことにして、特にほかに御意見がないようでしたら、食品健康影響評価（案）についての議論に移りたいと思います。

それでは、10 ページのⅢ．食品健康影響評価（案）を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、先ほどの●●●の部分ですが、削除した形での案としまして、17 行目からです。

本食品の関与成分である高分子紅茶ポリフェノールは、生茶葉中のカテキン類が酸化重合した高分子のポリフェノールの集合体である。細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いた染色体異常試験において、－S9mix の高用量処理条件にて陽性であったが、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28 日間及び 91 日間反復強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。

ヒト試験（健常者及び空腹時中性脂肪値が高めの人を対象とした連続摂取試験及び連続過剰摂取試験）において、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、「キリン 午後の紅茶 ヘルシーストレート」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。とさせていただきますよろしいでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、御意見をお願いいたします。いかがでしょうか。特に問題はないでしょうか。

それでは、特に御意見がなければ、幾つか引かかる部分もございましたので、この評価書（案）の最終的な修正を私と事務局に一任していただきまして、これは相談して修正を先生方に確認をしていただいた後に、食品安全委員会に報告させていただくというプロセスでいきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○協専門委員 例の一例のことですけれども、ここで伺いたいのは、28 行目の「問題は認められなかった」の前に例えば「因果関係の明確な問題は認められなかった」とか、そういう文言を追加することは何か支障がありますでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。今、先生はどういうふうにおっしゃいましたか。

○協専門委員 「因果関係の明確な問題は」です。9 ページの 19 行目の文言を持ってきました。

○清水座長 「因果関係の明確な問題は認められなかった」と書くと正確にはなりますね。

○協専門委員 「因果関係が」か「因果関係の」か、どちらでしょうか。要するに肝障害の起こった症例については判断が明確ではないということで、ここに少しそのニュアンスを残すという気持ちです。

○清水座長 わかりました。これに関して何か別の御意見の先生はいらっしゃいますでしょうか。

それでは、特にほかに御意見はないようですので、今のような御意見をまとめて、最終

的な案をつくらせていただくということにいたします。

それでは、これで「キリン 午後の紅茶 ヘルシーストレート」については終わりたいと思います。ありがとうございました。

今日はもう一件ございますが、今日は5時までという予定で、まだ1時間半くらいあるので、議論できるところまでやりたいと思いますが、1時間半ほどたったので、5分ほど休憩ということによろしいですか。

それでは、5分後に再開ということをお願いいたします。

(休 憩)

○清水座長 それでは、続きまして、「レア スウィート」の審査に移りたいと思います。

本食品については、平成25年9月の調査会において審議を行っておりまして、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すが、今般、申請者から回答書の提出がございました。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、「レア スウィート」の回答書を御覧ください。1ページ目です。

指摘事項「1. ラットを用いた34日間反復混餌投与試験(資料2-8)について」。こちらについては2つの指摘を出しております。続けて御説明させていただきます。

「(1)D-ブシコース投与量の増加に伴いラットの混餌量は減少し、下痢発症例の増加が認められることから、脱水及び低栄養状態が起こっていることが考えられる。ついては、D-ブシコース摂取による脱水及び低栄養が糖代謝あるいは脂質代謝に与える影響について考察すること。」という指摘を出しております。

回答の上から5行目ですが、「資料2-8においても、20%以上の過剰なD-ブシコースを摂取した際に緩下作用の発症が認められています。」

ここから2行下がったところですが、「緩下作用を発症した20%のD-ブシコース投与群における一日摂取量13750.5 mg/kg BW/dayを一概にヒトに外挿することはできませんが、例えば60 kgのヒトの場合で換算すると、約196 gとなります。『レア スウィート』の摂取目安量が1日5 gであることを考慮すれば、日常生活においてD-ブシコースを196 g摂取して、さらに下痢の発症後も継続して摂り続けることは考えにくいと思われれます。資料2-19において示される緩下作用の最大無作用量が0.55 g/体重 kg (60 kgの人で33 g)であることから、本製品の過剰摂取からくる栄養不足によって糖質代謝、脂質代謝に大きな影響は認められないものと考えられます。」という回答になっております。

続いて、その下の「(2)D-ブシコース投与量の増加に伴う盲腸重量の増加が認められている。D-ブシコース摂取による盲腸を中心とした腸管への影響について、ヒト試験で認められた腹部膨満感や放屁等との関係も含めて考察すること。」と指摘を出しております。

2ページ目ですが、「D-ブシコースが有する α -グルコシダーゼ阻害作用により分解が妨げられた澱粉や蔗糖などの糖質が未消化物として大腸(もしくは盲腸)へ流入すると、腸内細菌による発酵でガスが発生し、有機酸が産生することにより、腹部膨満感、放屁の増加、

便通異常などの消化器症状が起こるとされています。」

続いて下の段落ですが、「●●●緩下作用の最大無作用量 0.55 g/体重 kg から鑑みても、1 日摂取目安量(5 g/日)に従った使用による腹部症状はさらに発症し難いことが想定され、消化器症状に対する大きな問題はほとんど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 ありがとうございます。

それでは、今 2 点ございましたので、1 つずつ審議をしていきたいと思っております。

まず、(1)の D-プシコースが脱水及び低栄養を引き起こして、それが糖代謝、脂質代謝にどのような影響を与えるかということに関する問題。これは酒々井先生からの御指摘でございましたので、まずは酒々井先生から御意見をお願いいたします。

○酒々井専門委員 申請者の回答、資料 2-8 と、2-19 がヒト試験ですが、それと参考文献に基づいた回答になっております。回答書で、動物試験では脱水、低栄養状態をヒトに外挿した場合に異化に、カタボリズム、分解と言ってもいいと思いますが、異化に傾倒する可能性を述べています。

糖代謝への考えられる影響については詳細な記述がないように思われますが、回答書の記述から推察すると、被験物質の緩下作用に伴う消化管での糖の吸収低下とそれに伴う恐らく血中グルコースの低下が誘発されるという意味だと思われます。被験物質の作用機序と動物試験結果を考慮すると、血中グルコースの低下に伴う脂質の分解、つまりこの場合はβ酸化の亢進と言ってよいと思っておりますが、誘発することは合理的な考察であると考えられます。もし動物試験での尿ケトン体の所見が提示されていれば、この考察のエビデンスになったものと思われます。

回答書後半の被験物質のラットの一日摂取量をヒトに外挿する記述はかなりラフな印象ですが、ヒト試験の健常人での最大無作用量を考慮すると、代謝に大きな影響はないとする申請者らのコメントはおおむね妥当と考えられます。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見はございますでしょうか。若干不十分なところもあるけれども、おおむね妥当ではなかろうかという酒々井先生の御意見でございましたが、これはよろしいですか。

それでは、(2)の盲腸を中心とした腸管への影響についてのほうでございまして。これは奥田先生からの御指摘でございました。先生、何かございますでしょうか。

○奥田専門委員 回答のとおり、α-グルコシダーゼ阻害剤はそのまま吸収されなくて、未消化として大腸に行ったときに、当然その大腸の微生物でこういうことが起こるといことはわかってはいたので、回答どおりだと思います。ヒトでもそれなりの所見であるということになりますと、この注意事項は、大量摂取によりお腹が緩くなることがありますと

いうものと、膨満感、放屁というものが程度として、どういうものか。その注意喚起として書く必要があるかどうかは考える必要があるのかなと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。注意喚起の問題は確かにそのお腹が緩くなるというのと、実際に観察されているものと若干乖離があるので、そのあたりはどうするのかというのがあるのですが、今までの例ではどうなっていますか。お腹が緩くなるで大体済ませていますか。

○北村課長補佐 お腹が張ったりというのものもあるかもしれないですが、確認をいたします。

○清水座長 ほかに御意見はございますでしょうか。

ないようでしたら、ラットの 34 日間反復投与試験についての回答は認めるということにさせていただきたいと思います。

それでは、指摘事項 2 をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 2 ページ目を御覧ください。

指摘事項 2. ラットを用いた 12 か月又は 18 か月反復混餌投与試験（資料 2-9）について。

「スクロース群、D-プシコース群ともに肝臓や腎臓に病理組織学検査における所見が散見されている。については、糖質（スクロース、D-プシコース）の長期投与による肝臓や腎臓等への影響を考察すること。なお、18 か月投与後の血液生化学的検査のデータや背景データも踏まえて考察すること。」と指摘を出しております。

回答です。本試験（資料 2-9）では、飼料 CE-2 に 3%プシコースか 3%スクロースを加えた飼料を与えている試験になっております。

「本試験のスクロース添加量は 3%としています。一方、一般的に広く用いられているマウス・ラットを用いた栄養研究のための標準精製飼料に、AIN-76 や AIN-93 がありません。」

そこから 3 行下がりにまして、「この炭水化物源にはスターチとスクロースが使われており、AIN-93 中にはスクロースが 10%程度含まれています。●●●。」

3 ページです。「また、CE-2 で飼育した F344 ラットにおける 26 週及び 52 週の病理組織学検査を実施した報告」、こちらは後ろについています 4) という資料になります。「こお報告を参照すると、肝臓および腎臓に複数の病変発現数および程度の増加が認められています。CE-2 においても長期投与により肝臓及び腎臓に組織変化を及ぼす可能性を示しています。」としております。

そこから 3 行下がりにまして、「●●●。これらのことから、本試験において 3%D-プシコース群のプシコースの置き換えとして、コントロールの 3%スクロース添加は栄養学的に妥当であり、ラットの 1 年を超える長期飼育においては、スクロースの有無に関わらず、体重減少や組織変化がある程度認められるものと考えられます。」という回答になっており

ます。

○清水座長 ありがとうございます。

この問題ですが、御指摘いただいたのは酒々井先生ですので、酒々井先生の御意見をお願いいたします。

○酒々井専門委員 回答書には今、事務局で御説明があったとおり、背景データと追加資料があります。18 か月での生化学検査データがついております。これは恐らく文献では18 か月のデータがなかったので、新たに追加したということだと思います。回答書では、動物試験での長期投与である程度の体重変化、あるいは臓器の組織学的変化は認められるとしております。前半のコメントでは、スクロース投与群を対照群とする妥当性について述べてあります。

提出された背景データには組織学的所見の記述がないので、臓器重量や生化学所見からの考察になっておりますが、糖の長期投与に伴うこれらの所見は、スクロースあるいはブシコースに特異的ではないということ、あとは参考文献(4)から基礎飼料に含まれる糖質の長期負荷による自然発症病変としての組織学的変化が起き得るとということが読み取れると思います。申請者のコメント、つまり飼料中に10%程度のスクロースを使うことは、実験結果に影響しにくいとするのは理解できます。

回答書後半のコメントについてですが、これは糖の長期負荷に伴う肝や腎への影響に関するものですが、資料2-9のTable5と6、これは275ページに相当しますが、これについては糖の負荷と肝細胞や腎での組織像との関連の部分が非常に重要であると思います。

18 か月目での生化学検査データが追加資料にあります。組織学的所見とリンクし得る生化学検査の項目、例えば●●●の変化を見てみると、この12か月と18か月のつまり6か月間の変化として●●●が認められています。これらの所見は組織所見と矛盾するものではないということ。ただし、スクロース群とブシコース群での比較では、これらの数値に有意な差は認められておりません。

体重減少についてですが、申請者が指摘する老化ということですが、老化はその一因としてあり得ると思います。組織像で若干の線維化や委縮像がこれに相当するかもしれません。

したがって、今回提出された資料の所見から、回答にあるようなラットの長期飼育条件下で体重減少や肝や腎の組織学的変化が起き得る、ある程度見られるとする回答は、おおむね妥当であると考えております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

酒々井先生は回答の内容は理解できるということですのでございましたけれども、ほかの先生方から御意見はございますか。スクロースをコントロールにすることに関しても、特に問題はないだろうということですのでございます。よろしいでしょうか。

特に御意見がないようでしたら、次の指摘事項3に移らせていただきたいと思います。

それでは、3の部分の御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、指摘事項3. ラットを用いた中期肝発がん性試験(資料2-10)について。

「本試験の最高投与量を1.0%とした根拠について説明すること。」という指摘を出しております。

回答の上から3行目です、「2年間長期発がん性試験のガイドラインで許可される投与最高濃度である5%での投与が可能であれば、5%を最高用量として用量相関性を検討するのが理想的です。しかしながら、この実験を開始した当時は、D-プシコース生産法はある程度確立していたものの、全ての関連する研究機関へ供給することが難しい状況でした。そこで多くの動物を使用し、まとまった量の被験物質を必要とする中期発がん性試験法ではD-プシコースの投与濃度として1%を最高用量とし、公比10の3つの用量設定(1, 0.1, 0.01%)といたしました。」という回答になっております。

こちらは三森先生からの御指摘で、事前に内容を確認いたしましたところ、了承ということでコメントをいただいております。

以上です。

○清水座長 今、御説明のとおりでございますけれども、委員の先生方から何かこれに関してコメントはございますでしょうか。三森先生もこれは御了承、御確認されたということでございますが、よろしいでしょうか。

では、次の指摘事項4にまいりたいと思います。これの御説明を事務局お願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の4ページ目になります。

「4. 動物試験(資料2-8、2-9、2-10)におけるD-プシコース投与による肝臓重量の増加について」ということで、「動物試験におけるD-プシコース投与による肝臓重量増加の主要な原因を肝臓へのグリコーゲンの蓄積としているが、病理組織学検査において肝臓のグリコーゲン野の増加に関する記載がされていない。については、肝臓へのグリコーゲンの増加の有無について確認するとともに、それに対する毒性学的な意義を説明すること。」という指摘を出しております。

回答です。「各動物試験における病理組織学検査による肝臓のグリコーゲン野の増加に関して、入手できるデータはありませんでした。しかし、D-プシコースの摂取によりグリコーゲンが肝臓中に増加することは種々の論文で示されています。D-プシコースの単回投与において、糖負荷後90分の肝グリコーゲン量はコントロールに対して1.3~1.4倍程度増加することが認められています。また、5%D-プシコースの8週間投与においても、コントロールに対して1.3~1.5倍程度のグリコーゲン量の増加が認められている。」という文献を挙げております。

回答の下から3行目ですが、「グリコーゲン量は運動によって低減することも示されています。従って、D-プシコース摂取によるグリコーゲンの蓄積は、運動などにより速やか

に消失する程度のものであり、毒性を示すものではないと推察されます。」という回答になっております。

こちら三森先生からの指摘でありましたので、事前に御確認をいただき、了承を得ております。

○清水座長 ありがとうございます。

肝重量の増加についても、グリコーゲンの蓄積ということで説明はできるということですが、これに関して御意見はございますでしょうか。

それでは、これも特に問題がないということのようでございますので、次のヒト試験のほうに移りたいと思います。

指摘事項 5 のヒト試験について、御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 5. ヒト試験については(1)、(2)と 2 つございます。続けて御説明いたします。

「(1)12 週間連続 3 倍過剰摂取試験（資料 2-22）において●●●。」という指摘を出しております。

回答です。「●●●。」

そういったことから、下から 2 行目ですが、「●●●。」という回答になっております。

指摘事項の 2 つ目、「(2)4 週間連続 3 倍過剰摂取試験（資料 2-21）及び 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験（資料 2-22）において、●●●。」という指摘を出しております。

まず、食事変化などの本食品以外の要因を考察するという、その機序についてですが、回答の上から 5 行目です。「D-プシコース摂取により肝臓におけるグリコーゲンの合成が起り、グルコースの一時的な不足が起こっていることが考えられます。その結果、代替エネルギーとして脂質の代謝が促進され、●●●が推察されます。」

もう一つ考えられることですが、「さらに、腸内細菌の変化によっても胆汁酸の循環に影響を与え、●●●も考えられます。」としております。

●●●の考察ですが、5 ページ目の下から 3 行目で、「●●●。」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、まず(1)の本食品と肝機能異常の関係について議論をしたいと思います。この問題は平井先生から御指摘があったものでございます。平井先生から御意見をいただきたいと思っております。

○平井専門委員 この回答ではよくわからないなという感じで、この回答だけではまだ十分納得しにくい。例えば、D-プシコースの摂取によりグリコーゲンの合成が起り、というように書いてあるのですが、この辺のことについても理解しにくい。それによって●●●が変動する。●●●というのは、これもよくわからないと、この回答からは読み取りました。

○清水座長 ありがとうございます。

明確な説得力のある説明にはなっていないのではないかとということでございますが、ほかの先生方で御意見がございましたら、よろしく願いいたします。

○北村課長補佐 事務局ですが、まず(1)の●●●という被験者の方の指摘について、お願いできますか。

○清水座長 ●●●という、この点の御指摘についてですね。

○平井専門委員 私もきちんと理解できていなかったのですが、このD-プシコースは、例えば糖尿病の治療中の方とか、あるいは糖尿病の境界領域の方とか、そういう方々にお勧めしたいというような目的で出されているのでしょうか。

○清水座長 これはそもそも問題で、特保はまさに病気になっている人用のものではないのですが、過去のいろいろなことがあって、こういうデータをつけて出してきたということがあるようです。事務局、補足してください。

○北村課長補佐 まずは食品ですので、医薬品として糖尿病の人に使うということとは言えません。ただ、この保健の用途としては、食後の血糖値が気になる方に適するということなので、健常の血糖値が高めの方向けの食品ということになります。

○平井専門委員 疑問に思ったのは、実際にその治療をされている方を被験者として選んでいるというのが、果たして適切なのかどうかということも思ったのです。

○北村課長補佐 今、座長から御説明がございましたように、別の血糖値を謳う食品で薬との相互作用について指摘がされていたので、あらかじめ被験者として糖尿病の人も選んで試験をしてきたのだろうと考えております。

○清水座長 ということで、これは特保というよりは、むしろ薬との相互作用についての情報を得るためにあえて投薬されている方のデータを出してきたということだと思うのですが、そういう視点で見て、ここからどういうことが読み取れるか。あるいはこの回答書の中にどういう問題点はまだあるのかということをお意見いただければと思います。

○平井専門委員 詳しいメカニズムとかは私もよくわかりませんが、これで見ただけでは、お薬を使っているような方にこの食品を使うのは、やめておいたほうが良いという注意喚起をしたほうが良いのではないかと思います。こういうふうになったのは、この被験者さん特有のこの方だけの問題かもしれないですが、治療中の方は避けておいたほうが得策かなと思いました。メカニズムとかいろいろ書いておられますけれども、よく理解しにくいです。

○清水座長 ありがとうございます。

○脇専門委員 もう一度、時系列を見ますと、●●●。添付で参考③で考察されているものと今回また追加で御検討いただいたので、よろしいのではないかと思います。

○平井専門委員 では、全然別の要因で異常値が出ているというふうに。

○脇専門委員 ●●●でもうかなり回復していますね。ですから、問題ないという結論になっているのですが、それで私は理解できますけれども、先生はいかがでしょうか。

○清水座長 この指摘のときに「●●●」という、ここの記述がある意味正確でないということですかね。ここのデータはどこに出ていますか。

○脇専門委員 資料 2-22 参考①の 8/32 と書いてあるところに●●●の患者さんの●●●の経過が書いてありまして、2-22 の参考資料③に時系列で書いてあります。

○北村課長補佐 ●●●ということです。

○清水座長 ですから、●●●ということを見ると、プシコースは特段関係ないかなと読めるということですね。

そういう点から言えば、ここの●●●ということと直接プシコースを結びつける根拠が強くなるというわけではないということかなと思われるので、これはこの回答でよろしいのではないかということですね。

○脇専門委員 はい。

○清水座長 ほかの先生から御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○佐藤委員 確かにそういうふうにも考えられるかもしれないですけども、●●●があって、ほかに何かそれをサジェストするような原因は何もわかっていないわけですね。それがあつ限りは、●●●と言っていいのかな。影響でないということはなかなか言いがたいのではないかという感じもします。

○清水座長 要するに、●●●かもしれないという見方もできないわけではないということですか。

○佐藤委員 ほかに何か、例えば●●●とかが書いてあるわけですけども、そういうものがはっきりしているのならいいと思います。

○山本評価第二課長 それは●●●。

○清水座長 要するに●●●ですね。その後●●●けれども、わからないことがたくさんある。●●●ほかの理由について何らかの示唆をするものがあればいいが、それはないし、なぜ●●●かという理由もわからないという状況の中でどう判断するかということですね。

○佐藤委員 どちらを考えるにしても、かなり難しいと思います。この人は●●●でもないし。

○平井専門委員 ●●●けれども、ここに書いてあるのは●●●、その辺は全然わかりません。

○山本評価第二課長 おっしゃるとおりで、これは●●●のようです。●●●ではないです。

○平井専門委員 実際には、●●●可能性はあるということですね。

○山本評価第二課長 多分、●●●と思います。

○平井専門委員 ●●●ということで、何が起きているのかがよくわからないというのが本当のところだと思うので、特に糖尿病系のお薬を飲んでいる方は控えておくといったような注意事項を言うておくほうがいいのではないかと思った次第です。

○山本評価第二課長 御案内のように、治療中の方は必ず事前にお医者さんに相談をしな

さいというのが鉄則で、●●●。

○清水座長 一応そういう条件の中でのある情報を得るための実験ということで、普通の安全性評価とは違う要素が入ってきていると思いますが、そういう注意事項はやはり必要なことであろうと思います。

○北村課長補佐 現在、申請されている注意事項では、●●●という表示をしますと書いてあります。

○清水座長 これは本来は必要がない患者さん相手の投与実験で、わからないこともあるけれども、●●●があるかもしれないということを示すデータが出ている、その注意喚起をきちんとすることを促す1つのデータということだろうと思います。ですから、これ以上はしようがないかなという気もいたします。

それでは、先ほど話が出ました●●●等の関係、(2)の指摘事項の回答について御意見をいただきたいと思います。

こちらは最初に御指摘いただいたのは脇先生ですので、まず、脇先生から御意見をいただければと思います。

○脇専門委員 いずれも3倍試験ということで常用量ではないのですが、やはり●●●と思いますし、●●●ということで、それについて考察されているのですけれども、最初の意見を求める前の考察は食事療法の不安定さという、被験者の食生活にかなり原因を置いておられたようですが、それであるならば、より中性脂肪のほうが変動が大きいものではないかと思うのですが、中性脂肪はほとんど変わっていないので、ほかのメカニズムを考察するべきだと思いました。

しかしながら、ここに答えをいただいたのは、●●●そのものについての詳細な検討は乏しいと思います。これはグルコキナーゼにも作用するかもということで、斬新な効果もあり得る試験食品ということですので、もうちょっと考察していただきたいと思います。

それから、その結果、飲んだ人にどのような影響があるかの考察ということについても、やはり動脈硬化のリスクとして●●●ということで、心血管リスクがイベントとしてどれくらい上がり得るかとか、そういう考察もできるかと思いますが、そういう考察が乏しい。

6 ページで、●●●はわかりましたが、これは●●●自体がこの人たちはすごく上がってしまっているのです、そういうことについての考察をしてほしかったと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

平井先生もその辺がよくわからないとさっき御指摘されておられましたけれども、何か追加ございますか。

○平井専門委員 ●●●に対する影響が明確でないところが多い感じですので、慎重な扱いが必要かと読ませていただきました。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生、御意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

○林専門委員 NTT 東日本関東病院の林です。

先ほど御議論がありました。もしこの食品が上市された場合、消費者のほとんどは糖尿病患者になると思います。普通のテーブルシュガーよりも割高だけれども、血糖値が上がらない、そういう商品としてスーパーもしくは通販で売られるとなると、それを欲しがる人はかなりの割合で糖尿病患者であると予想されます。いろいろな治療薬を飲んでいる人が飲むという場合、医師に相談してくれと書いてあるのはいいのですが、相談された医師に対して、この食品は●●●でこういうことがあったという情報は将来伝わるのかどうか。自分自身、よく外来で患者さんから健康食品はどうですかと聞かれて、私もよくわからないとしか答えようがない現状なので、偶然かもしれませんが、●●●があるということ全国で900万人いる糖尿病患者を診ているドクターのほとんどはかかりつけ医はGPですから、そういう先生が全て把握することができるのかというのが一つ思った点です。

もう一つは、となると、この甘味料はある意味、糖尿病患者が薬として使いかねない。この甘味料は糖が上がらないので、自分は甘いものが好きだから、いっぱい食べてしまうということになることも予想されるのですが、糖尿病の薬の場合は特に米国において顕著ですが、心血管リスクをふやさないというのが認可される上の最低条件に今FDAでもなっているので、●●●について十分な説明のないまま、この食品がもし薬品として申請されるとしたら、この時点で恐らくメーカーは開発をあきらめるぐらいの致命的な弱点になりかねないのに対して、先ほどからたびたび御意見があるように、5ページの●●●についての回答が極めて何を言っているかがよくわからないという感じなので、このままでよいのかなという印象を持ちました。

○清水座長 ありがとうございます。

最初の、臨床のお医者さんへの情報をどのように伝えるかというのは非常に重要な問題で、その辺のシステムももうちょっと具体的に機能するようなものを考えていかないといけないと思います。それはこの委員会ではまだどうにもならないことではありますが、とても重要な御指摘だと思います。

もう一つの問題は、アメリカのFDAの基準で、やはり心血管リスクを高める可能性のあるようなものは少なくとも薬の場合は認めないという考え方があるということですね。この食品をどう評価するかというのは、食品ではありますけれども、しっかり考える必要があるということですが、ほかに御意見はございますか。

このグルコキナーゼを動かすというのは、今までの血糖値調節特保の中ではなかった機能です。ですから、単なる消化酵素の阻害ではない話が出てきているということもあって、肝臓等への影響をもうちょっとしっかり考えないと多分いけないだろうと。その場合に今回の回答は余りにもプアであるという考え方でよろしいですか。先生方、いかがでしょうか。

この最後の点については重要な点だと先生方もお考えなので、ちゃんとポイントに合った回答を寄せていただくように、まずは返すというのが妥当のような気もいたします。

○脇専門委員 もう一つよろしいでしょうか。これはみんな3倍試験で、常用量の脂質の

データもいただきたいなと思います。

○池田評価情報分析官 常用量のデータがないのかもしれませんが、その場合はどういたしましょうか。

○脇専門委員 非常に厳しいですね。審査としては3倍量のデータでしか行えないということになると思います。

○清水座長 ほかにはいかがですか。今までの議論だと、今日これをそのまま認めていくというのは問題かなと思うので、一旦申請者に●●●に関するいろいろな情報とか説明をもっとしてもらおうとか、グルコキナーゼの変化に関するデータ等、あるいはその考え方、●●●への影響をもっと考察してもらおうとか、●●●の問題点をきちんと考察してもらおうとか、いろいろと質問をもう一度することになると思います。

○池田評価情報分析官 質問をもう一回するという点については、御議論を踏まえて、そうなるかもしれませんが、質問の内容を確認させていただきたいと思います。1つは、●●●に関する5の(2)の回答は不十分であるということで、その●●●への影響について、もう少し要因を考察することと、ヒトへの投与の影響を説明するというのが1点かと思いますが、その他、先ほどから●●●への影響の話が出ていますが、その点について、もう一度回答を求めるべき点はございますか。

○清水座長 その辺はどうでしょうか。さっきいろいろな議論の中でグルコキナーゼが動くということが出てくるとなると、●●●への影響をもっと少し詳細にきちんと検討してもらったほうがいいのではないかという御意見があったように記憶しているのですが、委員の先生から何かおっしゃりたいことがあれば、補足をしていただきたいです。

○池田評価情報分析官 ●●●の影響の話は、ヒト試験の5の(1)に関連づけて、例えば、本剤がグルコキナーゼを動かす作用があることも踏まえて、●●●への影響について何か考察をしてもらおうということでしょうか。そこを確認させていただきたいと思います。

○平井専門委員 特保なので健常人の方を予測してということだと思いますけれども、先ほど林先生がおっしゃったように、糖尿病の治療中の方も使われる可能性があるので、そうすると薬物治療中の方などに関しては●●●の変化について、もう少し考察をしていただきたいという、そんな感じでしょうか。

○池田評価情報分析官 それを聞くことはできると思いますが、恐らく〇〇〇異常が出ている方が、多分この試験の中で数名だろうと思います。それを出すことはできるのですが、それについて本剤の影響云々というところを考察してもらおうとすると、今やっている以上のことが余り期待できないかもしれないなという懸念はあります。

○平井専門委員 林先生がさっきおっしゃったことは非常に重要な点だと思うので、このまま行ってしまうと、いろいろと問題があると思いますから、何か先生の御意見をいただいたほうがいいかと思います。

○林専門委員 ●●●について本当にこの1例だけだということと、●●●にはあるので、いかにも「レア スウィート」に特異的な高率に残るような●●●の問題とは、私自身は

余り印象は持っていないのですが、こういう事例があったということを全国の臨床医が知らないまま、本委員会の範疇ではないとは言いながら、使用時は医者に聞けと言われても、聞かれる医者も毎日困っていますので、そういう意味で先ほどは発言しました。すみません。

○山本評価第二課長 おっしゃる懸念はわかります。我々はこのことがあれば、評価書に書くという作業はできるわけですが、いわゆるプラクティショナーに対する情報提供のあり方は、これに限らず一般論として、きっちりやっていただきたいということ伝えることはできるのですが、まさに制度的な話になってくるので、この委員会でさらにその制度論に突っ込んで議論するというのは困難かと。我々の意見ということで取りまとめざるを得ないのかなと思います。

○清水座長 では、平井先生。

○平井専門委員 先ほどのキリンの午後の紅茶のときも市販後の情報収集をおっしゃっていたので、そういうところからきちんと検証していくということを制度としてできるのだったら、やったらいいのではないかと思います。

○山本評価第二課長 我々はそういう懸念とか意見をきっちり発信していくことは可能ですので、そういうことはやっていきたいと思います。

○清水座長 では、山添先生。

○山添委員 多分ここに提出されているデータから見る場合に、健常人について、どれだけの影響があるのかというと、それほどの明確な影響は出ていないのではないかと思います。ただ、先生方が御懸念をなさっているのは、実際に使われるのが健常人ではなくて、むしろ糖尿病の人たちが利用する可能性があって、それについてのデータは明確に提出されていないのですね。

ですから、その点についてはよくわかっていないということを中心に記載するということで、それはこの食品の毒性の評価とは別に、物質としての評価とは別に、実際に適用される可能性のある別の集団についてはわかっていないということを中心に書いておくということになるのではないかと思います。

○清水座長 どうぞ。

○奥田専門委員 同じように関連する情報なのですが、この物自体、今はレアシュガーというボトル入りのもので、15%入りでスーパーに大量に並んで売り切れになったという状態のものです。それをテーブルシュガーとして100%のものにして売り出すと。テーブルシュガーは5g入りですが、それを1回に5gだけを使うというと、甘さでいくと70%ですので3.5gくらいのシュガーで、そうすると2袋を入れるという人もいるだろうと。レアシュガーというボトル入りのものは調理に使ったりとか、甘味料として使ったりとか、いろいろな状態で使っているという売り出しをしている。テーブルシュガーそのものになったときに、そのシュガーをどう使うかという問題があります。

これを最初に上がってきた香川県のほうの知的クラスターの創成事業の中間報告が最終

報告か何かを見ると、まずこの D-プシコースに関しては、FDA の GRAS で今年の 7 月 1 日に認可されたというニュースが、この事業の団体だと思えますけれども、上がっていると。これは実は相当前に、この審査のときにも使われているデータなのですが、7 月 1 日に認可された。同時にこの特保の審査状況にもよりますけれども、今年度中には販売しますというような情報も入っていますね。

なおかつ、このクラスター事業のほかに、この D-プシコースには、たしか動脈硬化に効果があるということちゃんと表を示しながら出している先生もいらっしゃいますし、体脂肪を減らすか何かダイエットのほうの関係も謳っている。

ですから、相当いろいろなものに効くということがもう既にホームページを見ている人、あるいはレアシュガーを買おうとした人はいろいろな情報が入っていて、その中でこれが出てくるということになる、相当いろいろな人がいろいろな状態、先ほど議論になっていました、疾病を持った人が大量に摂取するという可能性がかなり強いかと。そういう売り出し方をしているところが気になったので、一言つけ加えます。

○清水座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 まさにおっしゃるとおりで、梅垣先生もいらっしゃいますけれども、いわゆる食品として販売を禁止するというようなことができない中で、いろいろな売り方がされるということによる弊害がまさに懸念されると。特保という枠組みの中で管理して、しっかりと注意喚起をしていく必要があり、適切な使い方はこうだということを言っていないと、これをだめだということで裏に潜んでいって、今度はまた新たな制度の議論を、まだ紹介できないですけれども、自主的な機能制度の表示という国の認可が要らない、そういう制度も出てきますので、まさに奥田先生がおっしゃったように、特保という中で必要な情報、懸念をしっかりと伝えていくということがいいのかなという気もしております。

○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すでしょうか。

○協専門委員 今の奥田先生のお話を伺って、もう一度、製品の使い方とか、摂取の注意とかの注意書きを見たら、●●●とは書いてあるものの、多分食事の際にだから 3 回飲む人も結構いらっしゃるかもしれない。そうすると 3 倍試験は、これをもとに安全性をしっかりと評価すべきかと改めて思いました。

○清水座長 ほかにいかがでしょうか。いろいろな問題が周りにはたくさんあるわけですが、この食品に関しては当面は先ほど出てきたような幾つかの質問を返して、その中で我々の持っている懸念みたいなものも向こうに伝えて、特保ならずプシコースを世の中に出していく上で少し注意喚起をしていくということかなと思います。

○山本評価第二課長 その延長として、必要な注意書きというのは、うちからの審査の中で出てきたものの追加を求めることも当然可能ですので、そういう御意見もいただければと思います。

○池田評価情報分析官 そうしましたら、●●●の件につきましては、今の注意書きのほ

かに必要な注意書きについても考えもらうということで、それも指摘に入れさせていただきます。

○清水座長 注意喚起に関しては、先生方からこういう要素を入れたらいいのではないかなという御意見があったら、お願いしたいです。ほかに御意見は特にございませんか。

それでは、事務局のほうで申請者に返す文面をつくっていただいて、それを委員の先生方に見ていただいて、修正なり追加なりをしていただくということにさせていただきますが、それでよろしいでしょうか。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 この製品に限ったことではないのですけれども、健食とかサプリメントの場合の有害事象は、摂取を中止したら、今までの事例ではほとんど改善しているので、体調に不調を感じたら摂取を中断してくださいというのを本来ならば全ての製品に書いてほしいです。それが●●●障害か、ほかの障害かもしれませんが、それが共通して書いておくべきことです。

○山本評価第二課長 大前提として。

○梅垣専門委員 はい。それを本来、書いていただければ、何か問題があったときに、まずやめるという判断はできると思います。

○清水座長 それでは、そういうことで、この案件についてはもう一段階進めるということで行きたいと思います。よろしいでしょうか。事務局からも何か問題があれば。

○北村課長補佐 動物試験についてですが、評価書（案）を御覧いただきたいのですけれども、6ページの34日間反復混餌投与試験について、御指摘いただいたことについては御了解いただいているのですが、この試験については投与量が10%からしかやっておらず、6ページの脚注に10%については、プシコースとして●●● mg/kg 体重/日ということで記載をしておりますが、こちらの試験については病理は見えていないというもので、0%と比較をすると幾つか所見があります。

7ページに12か月と18か月の反復投与試験がございまして、指摘で対照がスクロースしかないことについては御了承いただいておりますが、見られた所見は毒性ではないという判断でいいかどうかということと、先ほどの34日間の試験で見られた所見について、どのように扱ったらいいか、御意見をいただければと思います。

○清水座長 事務局から、先ほど通り抜けてしまった問題で2点ほど御指摘がありました。評価書の6ページの(5)の34日間反復混餌投与試験で、これは何が問題でしたか。

○北村課長補佐 病理を見えていないのですけれども、0%と比較をしたときに幾つか所見がありますが、その所見については10%という用量でやった場合であって、その用量がかなりの高用量ですので、この試験の所見の取り扱いをどのようにしたらいいか御意見をいただきたいと思います。

○清水座長 この点に関してはいかがでしょうか。奥田先生。

○奥田専門委員 前のときに一番問題になったのが、盲腸の話が34日間試験やその後の

●●●もそうですけれども、そこが共通点であると。この文献の最後のコンクリューションのところにも、これを使うときにはケアフリーという言い方をしているくらい、確かに高濃度であるので、死亡も相当出ているというところで、安全性の評価という見方ではそぐわない文献だという判断をしています。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生はいかがでしょうか。酒々井先生。

○酒々井専門委員 この試験に関して、以前、三森先生からのコメントもあったのですが、そのときは NOAEL の評価は妥当かということだったと思います。先ほど事務局からのコメントにあったように、この試験では組織学的な検査というか、所見の記述がないので、NOAEL の設定はできません。要するに臓器に対する基質的な影響はわからない。したがって、NOAEL が設定できないということがあります。肉眼的所見でどう判断するかという、それだけになってしまう。

したがって、非常にこの判断は難しいと思います。毒性学的にどうかという、そのエビデンスがないということがあります。そういうコメントをしたほうがいいと思っております。以前の評価書には NOAEL は幾つというのは、ある程度は書かれていたと思うのですが、エビデンスがないので、それは評価できないというような、そういうコメントになると思います。

○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、この 34 日間の試験については、評価で用いるのはなかなか難しいので参考にするとということによろしいでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。

○酒々井専門委員 高用量でありますけれども、参考としてはできると思います。

○池田評価情報分析官 1 つ確認させていただきたいのですが、先ほどの●●●の変動に関する御指摘の点についてです。もともと●●●ことについて、食事変化などを申請者が理由にしておりましたが、それでは納得しきれないところもあるのではないかとということで、要因について分析をするようにという御指摘があって、それで今回、回答がされてきました。これだけでは十分な説明になっていないということで、再度そこは説明をしてもらうということなのですが、御指摘ではもともとこういう●●●の変化があると●●●がある人には問題なのではないかとということで御指摘が出ているかと思うのですけれども。

○脇専門委員 そういう人に●●●が起こるのではなくて、そういうふうにダブルで起こってくると、より心血管イベントが起こりやすいとか、飲んでいることがかえって患者さんに不利になるという可能性がある。そういうことについて考察をしてほしかったのですけれども、何かピントがずれた考察になっているので、これを見ると 3 倍で、●●●は上がっているけれども、●●●とか●●●は下がっていないので、効果よりも副作用のほうが先に出ています。

ですから、本当にどれくらい飲む人に将来そういう心血管イベントが起こるかについて、

予後予想がしやすいデータがいっぱいあるから、確率がどれくらい上がるとか下がるとか出やすいと思います。そういうことを考えてほしいということです。

この●●●は ApoB も上がっていて、合成が上がっているとか、クリアランスが下がっているとか、●●●そのものについてグルコキナーゼがどう影響するのかをもうちょっと詳しく、一般論としての脂質の代謝の状態だけの評価ではなく、具体的にやってほしいということです。

ほかにもグルコキナーゼの薬がもしあれば、それとの相同性とか、そういうものでどういうデータが出ているとか、考察すべきことは山のようにあるかと思いますが、具体的に本件のデータがどういうことで説明できるかということを考えてほしいと思います。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

○清水座長 山添先生。

○山添委員 この食品の特性でグルコキナーゼのことが議論されていますが、ラットでは確かにグリコーゲンとしてのデータがあるのですが、病理学的にも実際には検出されていないわけですね。これがヒトにおいて実際に服用したときに、この機序が機能しているのかどうか。それと実際には消化管での吸収の阻害のメカニズムの比率で、どちらがどの程度効いているのかということによって、大きくこれの非常に新規性のものと扱うのか、それとも新規性の機序も考えられるけれども、従来の吸収の阻害剤として扱ったらいのかということになるかと思います。

そここのところの申請者の見解ですね。ヒトにおいてもグルコキナーゼのところを寄与していると考えなのか、考えないのか。そここのところを申請者がどう考えているのかということをもとに1つは聞いたほうがいいのではないかと思います。効いているとすれば、投与したうちの30%が大体吸収されていますので、そうすると、どういうことが起きるのかを新たに検討するということになるかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

今の吸収阻害とグルコキナーゼの問題で、どちらがどのくらいコントリビュートしているかというのは、消費者委員会のほうでの審査では、そういうのは問題になっていないですか。

○北村課長補佐 確認させていただきます。

○清水座長 幾つかの新たな質問事項が明確に出てきておりますが、ほかには何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

医師に対する注意喚起の問題は先ほど御説明がありましたけれども、この委員会ですぐにそのままシステムにどうこうということではできませんが、そういう意見をしかるべきところに出すということでは、きちんとやっていただくようにしたいと思います。

ほかに御意見はないでしょうか。石見先生。

○石見専門委員 この製品の有用性に、メカニズムとしては消化酵素の阻害とグルコキナーゼの活性に関することが書いてあるのですが、特にグルコキナーゼの作用につい

てはタガトースも同じようなということが書いてあって、この全体の文献の中でもタガトースと同様であるという記載があります。実際にタガトースについては既に特保として関与成分として認められているようですので、そちらの審査のときにはどのように対応したかということも考慮したほうがいいかと思います。

○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か。それでは、それ以外の御意見は指摘事項がもう一度整理されたところにつけ加えていただくということで、今日はこのあたりで閉じさせていただいてよろしいでしょうか。

それでは、議題 1 については終わりたいと思います。

何か事務局からございますか。

○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 100 回「新開発食品専門調査会」を閉会いたします。

どうも長時間ありがとうございました。