

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 101 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 10 月 27 日（月） 10:00～12:14
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
 - ・蹴脂茶
 - （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、酒々井専門委員、林専門委員
 - （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、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（蹴脂茶）
 - 資料 2 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 101 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、石見専門委員、磯専門委員、漆谷専門委員、小堀専門委員、佐藤専門委員、平井専門委員、本間専門委員、山本専門委員、脇専門委員が御欠席という非常に多くの方の御都合がつかなかったということで、6 名の専門委員と親委員会の 2 人の委員の先生に御出席いただいて議論することになりました。今日御出席の先生方はこれまで出したコメント等に関して直接関わられた先生がほとんど出てきていただいておりますので、実りのある議論ができるのではないかと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

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「蹴脂茶」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（蹴脂茶）」。

資料 2 「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」となっております。

また、机上配布資料として審議状況と、パブコメの回答案が 2 件ございます。

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。不足等がございましたら、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 日委員会決定の 2 の（1）に規定する、調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

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。

「蹴脂茶」についてです。本食品については昨年 12 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すが、今般、申請者から回答がございました。指摘事項が全部で 9 つ、いろいろあったわけですが、途中で順番を変えることがございますけれども、この 9 つについて、今日は議論をするということになります。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者が作成しました灰色の薄いファイルの回答書に基づき御説明させていただきます。

回答書の 1 ページ目になります。

指摘事項 1「食経験について」。添付資料 5 中のエノキタケ抽出物の 3 種類のそれぞれの製造法について、得られる抽出物の成分の相違を説明すること。また、市場に流通しているエノキタケ抽出物含有サプリメント（資料 2-4）について、エノキタケ抽出物の種類、一日摂取目安量、エノキタケ抽出物の含有量を示し、本食品中のエノキタケ抽出物の食経験を説明すること、という指摘を出しております。

回答ですけれども、回答の上から 10 行目ですが、表 1 にエノキタケ抽出物 3 種類の製造法の相違と成分について整理しましたとあります。表 1 は回答書の 2 ページ目にあります。その表 1 で製造法の相違と成分について整理されております。また、その 3 つの製造法それぞれについて、エノキタケの固形分、エノキタケ熱水抽出物にどんな成分が主に入っているのかというものが回答書の 2 ページの図 1 に示されております。基本的には 3 つの製造法とも成分構成に余り変わりはないという回答になっております。

2 ページ目の本文の上から 3 行目、資料 2-4 のサプリメント一覧表は、「蹴脂茶」を申請する際にインターネット検索を行い、ヒットした品目を一覧にした資料であり、含有量等の詳細は調査しておりませんとされております。

そこから 3 行目下がった一番最後のところですが、販売会社が製造するエノキタケ抽出物含有サプリメントには、概ね弊社が推奨している摂取目安量が含有されていると推測されます。弊社が推奨するというのは表 1 の一番右側のところに書いてある数値になります。

3 ページ目ですが、「本食品中のエノキタケ抽出物の食経験」というところで、製造方法が 3 種類それぞれについて販売実績が記載されております。1 つ目のエノキタケ抽出物の初期開発品は平成 15 年～平成 25 年末までの出荷量が累計で約 27,780 kg、エノキタケ抽出物の熱水抽出物添加品は平成 16 年～平成 25 年末までの出荷量が累計で約 7,080 kg、最後にエノキタケ抽出物の本品使用原料が平成 19 年～平成 21 年に 227 kg 製造されておりますが、出荷はまだ本格的に行われていません、という回答になっています。

以上です。

○清水座長 こちらについては事前に本日御欠席の専門委員からコメントをいただいておりますので、まず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 配布いたしました資料 2「専門委員からのコメント」を御覧ください。

1 ページ、まず初めに本日欠席の本間先生からです。こちらの回答書全体、評価書（案）について、「特にさらにコメントはありません」という御意見をいただいております。

続きまして、今の指摘事項 1 について、漆谷専門委員からのコメントです。「特にコメントございません」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。

指摘事項 1 は漆谷先生から出た指摘でございます、漆谷先生は特にコメントはないということでございます。先生方、何かこの指摘事項 1 について御意見はございますでしょうか。製造法の比較と市場に出ているサプリメントの内容、食経験という 3 つの点に関する御指摘でございますが、これはよろしいでしょうか。

それでは、特にこれに関するコメントがなければ、この指摘事項 1 はこれで承認することによって進めたいと思います。

それでは、続きまして、指摘事項 2「原材料について」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 指摘事項 2 ですが、回答書の 4 ページ目になります。指摘事項ですが、本審査申請書においては中国産の乾燥エノキタケを起源としたエノキタケ抽出物を用いて各種試験を実施しているが、将来的には本申請品の原料として国産の生エノキタケを使用したいとしている。ついては、含有成分等の観点から、これらの原材料の安全性が同等あるいは低下しないことを示すこと、という指摘を出しております。

回答です。下から 6 行目になります、中国産の乾燥エノキタケ及び国産の生エノキタケはともに、エノキタケの子実体を形成させるために、施設内で一定の条件下で栽培されておりますので、栽培地がどこであっても含有成分は同等と考えられます。

その次の行ですけれども、長さ・色調等の性状及び重金属・ヒ素の上限値等を規格化した品質規格を設定しております。したがって、中国産の乾燥エノキタケと国産の生エノキタケは安全性が同等と考えております、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。

この指摘事項は梅垣先生から出されたものですが、いかがでしょうか。

○梅垣専門委員 これでよろしいと思います。

○清水座長 ほかの先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、指摘事項 2 もこの回答で承認したということで、指摘事項 3 にまいりたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 5 ページ目を御覧ください。指摘事項 3 は、関与成分をエノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物と特定した経緯及びβ-グルカン、植物性キトサン等を関与成分としなかった理由について、具体的なデータを用いて説明すること。また、エノキタケ抽出物の複合糖質について明らかになっている物質があれば示すこと、という指摘を出

しております。

こちらにつきまして、関与成分を遊離脂肪酸混合物と特定した経緯をまず御説明いたします。回答書の 26 ページを御覧ください。26 ページの上からになるのですが、この下線を引いてあるあたりを追っていきます。

まず、関与成分の特定経緯とありまして、エノキタケ抽出物のエタノール抽出物に高い β_3 アドレナリン受容体結合活性が認められた。そのエノキタケ抽出物のエタノール抽出物について、脂肪酸を多く含む画分、すなわち脂肪酸主体の混合物に高い結合活性が認められた。そのエノキタケ抽出物のエタノール抽出物より得られた脂肪酸主体の混合物を高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、4 本のピークがありまして、そのリノール酸に該当する成分のピークに最も高い結合活性が認められた。そこで試薬として購入しましたリノール酸の β_3 アドレナリン受容体結合活性を調べましたところ、リノール酸に該当するピークの結合活性の 1/2 という低い値でした。そこで先ほどのリノール酸に該当するピークの構成成分を確認したところ、その割合がペンタデカン酸、パルミチン酸、リノール酸、 α -リノレン酸の比で 2 : 1 : 95 : 2 でした。最後のところですが、試薬として購入しましたペンタデカン酸、パルミチン酸、リノール酸、 α -リノレン酸を先ほどの割合で混合した混合物について β_3 アドレナリン受容体結合活性を測定したところ、高い結合活性が認められたことから、関与成分をエノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物としております、という回答になっております。

続いて、回答書の 6 ページに戻っていただきまして、真ん中のところの「 β グルカン、植物性キトサン等を関与成分としなかった理由」についてです。こちらの回答の下から 5 行目からですが、エノキタケ抽出物の一日摂取目安量 420 mg に含まれるこれらの含有量はキトサンが約 15 mg/日、 β -グルカンが約 70 mg/日と数十ミリグラムにすぎず、上記の作用量の 10 分の 1 にも満たないことから、 β -グルカン、植物性キトサン等を関与成分といたしませんでした。

続きまして、「エノキタケ抽出物中の複合糖質」についての回答が次に記載されております。エノキタケ中の複合糖質として、アシルステリルグルコサイド、モノガラクトシルジアシルグリセロール、ステリルグルコサイド、セレブロサイド、ジガラクトシルジアシルグリセロール等が含まれていることが知られております。エノキタケ抽出物中にも同種の糖脂質が含まれているものと考えておりますが、製造工程の加水分解によりエノキタケ抽出物では糖と脂質に分解している可能性があることから関与成分といたしませんでした、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。

まず、こちらについては事前に本日御欠席の専門委員からのコメントをいただいております。それ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 本日欠席の石見専門委員より提出されましたコメントを御説明させて

いただきます。先ほどの配布資料 2「専門委員からのコメント」の 1 ページ目を御覧ください。一番最後のところですが、指摘事項 3 について石見専門委員より「指摘事項 4 の回答も踏まえ、了承いたします」というコメントをいただいております。

小堀先生からですが、「確認は同じ指摘をされたほかの先生にお任せしたいと思います」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。

石見先生は一応了承、小堀先生はほかの先生方にお任せをいたしますということで、今日御出席の指摘された先生は奥田先生なのですが、奥田先生から御意見をいただければと思います。

○奥田専門委員 私も両先生の意見と同じで、一応了承します。ただ、よりその β_3 アドレナリン受容体に結合が強いということが明確になったということで、恐らく今日この後、議論になってくるところではあるかと考えております。関与成分に関しても遊離脂肪酸の混合物であって、今まで言われていたキトサンあるいは β -グルカンが少ないということもあるということで、指摘に関しての回答はこれでよろしいかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か追加で御意見はございますか。関与成分についての考え方はこれでよろしいでしょうか。

それでは、特になければ、関与成分は遊離脂肪酸混合物ということで了解をするということにいたしたいと思います。

それでは、引き続きまして、指摘事項 4 にまいりたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項 4 ですが、回答書の 7 ページになります。

「4. 体内動態について」。経口摂取した脂肪酸は、一般に、リンパ系を介しトリグリセリドとして体内に分布する。このことを踏まえ、本食品の関与成分であるエノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物の体内動態について説明すること。なお、体循環における脂肪酸の状態（遊離の状態なのかグリセリンと結合した状態なのか等）についても説明すること、という指摘を出しております。

回答です。回答の上から 4 行目です。エノキタケ抽出物中では、製造工程のアルカリ処理によって原料エノキタケの中の脂肪は加水分解され、遊離脂肪酸として存在しています。こちらは図 2 を御覧くださいという回答になっております。

続きまして、「エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物の体内動態について」についてですが、7 ページ目の下から 5 行目になります。エノキタケ抽出物中に存在している遊離脂肪酸は 4 つの脂肪酸の複合体を形成することにより水溶性が増加する性質を有するため、小腸から吸収されてもカイロミクロンを形成せずに、門脈を経由して肝臓に運ばれ血中に移行し、標的部位に到達していると考えられます、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、この指摘事項 4 を御指摘くださった山添先生から、まず御意見をいただければと思います。

○山添委員 あくまでもこの回答はスペキュレーションだと思います。と言って門脈系を介さないかという、門脈系を介しても入っていて、あとリンパ系を介しても入っている可能性はあります。これ以上のことを通常の試験で求めても回答はなかなか得られないのかなと思っています。両方の経路で入る可能性はあるということは一応了承したいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。山添先生にお聞きしたいのですが、このカイロミクロンにとり込まれて入る場合と、門脈から入っていく場合で、安全性を考える上で何か問題はあるのですか。

○山添委員 門脈を入れる場合には、脂肪酸がフリーの形で、すなわち COOH の形で門脈を通して肝臓をすり抜けて全身に分布すると思います。カイロミクロンに入る場合はモノアシルグリセリドの形で腸管膜を通過したものが再度エステル化を受けて、トリグリセリドの形になってリンパ系を介して、まず末梢に入り、それで胸腺から静脈系の血流に入っていきます。ですから、トリグリセリドの形として分布するのがリンパ系で、門脈系で行く場合にはフリーの形になっている比率が高いのだと思います。だから、形態として少し違っているということになるかと思います。申請者は脂肪酸が関わっているということで、それは血流に乗ったフリーのものが作用していると考えているので、門脈系を通っていると考えているのだと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。これはなかなか詳細は、確かに山添先生がおっしゃるようにはわからないと思います。これは遊離脂肪酸のコンプレックスと言っていますね。それが門脈経由で入るというのはどういうことかなと思ったのですが。

○山添委員 正直言ってコンプレックスというものがどういう実際の形態をしているのかは頭の中に浮かばないです。遊離の形あるいはごくまれにイオンペア、キトサンみたいなものはチャージがかかっていますからプラスで、カルボン酸はマイナスで、イオンペアになって入る可能性もないことはないと思いますが、それが証明されているデータは少なくとも私は知りません。遊離の形のもの、あるいは今言ったイオンペアの形のものが門脈系を介して効率よく取り込まれる経路があるかもしれませんが、少なくともこの系からは証明はされていないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

いずれにせよ血中に入って、末梢の組織まで ^{14}C でラベルしたリノール酸は入っているから、それが重要だとこの申請者たちは言っているのですね。それ以上はなかなか難しい

ところかもしれません。いかがでしょう。これはこれで十分とは言えないけれども、現時点では回答としては仕方がないレベルかなということかもしれませんが、何か御意見はございますか。

それでは、この回答も一応了承したということにいたします。

それでは、作用機序が 5 番目の指摘なのですが、これはいろいろ議論が出てくる場所かと思しますので、これは飛ばしまして、次は指摘事項 6 のほうに行ってしまうと思います。指摘事項 6 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 回答書の 16 ページを御覧ください。

指摘事項 6「エノキタケ抽出物の製造法について」。指摘内容ですが、本食品の原料であるエノキタケ抽出物の製造工程には酵素処理工程があるが、当該工程の目的を説明することという指摘を出しております。

回答です。エノキタケ抽出物中の繊維は水の中では分散性が低く、経時的に沈澱して固まる性質があります。そこで酵素処理を行ってエノキタケ抽出物中の繊維をやわらかくして、水への分散性を高めるという目的を達成しております、という回答を得ております。

こちらについては本日急遽欠席になりました佐藤先生からコメントをいただいております。佐藤先生のコメントですが、指摘事項 6 に対して、いただいた回答でおおむね了解しま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。

御指摘された佐藤先生はおおむね了解ということではありますが、ほかの先生方、御意見はございますか。エノキタケ抽出物の繊維をやわらかくするという、余りサイエンティフィックな表現ではないのですが、そういう目的であるという回答でございました。よろしいでしょうか。

それでは、特に御意見がないようでございますので、次の指摘事項 7 にまいりたいと思います。事務局からの御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項 7 についてですが、回答書の 17 ページを御覧ください。こちらは指摘内容が 2 つございまして、続けて御説明いたします。

1 つ目が、添付資料 6、添付資料 7、資料 3-1、資料 3-2 の分析に用いた検体はいずれも Lot.B/1、Lot.B/2、Lot.B/3 とされている。各試験に用いた検体は同一のものか説明すること。さらに、資料 3-1 及び資料 3-2 には「2007 年 8 月 29 日に製造した 3 ロット」との記載があるが、同一製造日における 3 ロットの違いを説明すること。また、添付資料 6 の無水カフェイン含有量は、2008 年 7 月 15 日に検査機関に提出された検体を分析している。製造日から分析に供するまでの保管期間の設定根拠を説明すること、という指摘を出しております。

回答です。3 ロットの違いについてですが、添付書類 7、資料 3-1、3-2 に関しては、全て同じ分析の結果です。また、添付書類 6 の分析はこれらと同じ同一のロットの検体を用

いて行ったものです、という回答になっております。2007年8月29日に製造した3ロットの違いは、製造タンク内での分散性を見る観点から、同一日での製造初期、中期、後期という3ロットの違いを見ております、という回答になっております。

無水カフェイン含有量の試験に当たっての保存期間の設定根拠ですが、無水カフェイン含有量の分析は2008年6月24日申請時の厚生労働省より、カフェイン含有量の記載が必要であるとの指摘を受けたため、保存検体の分析を2008年7月28日に行ったものです、という回答になっております。

続きまして、回答書の18ページ目になりますが、指摘事項の(2)です。指摘内容は、資料3-1と資料3-2に用いた検体が同一のものである場合、Lot.B/3の3ヶ月後の検体中に含まれる脂肪酸量に齟齬がある。確認し修正すること、という指摘を出しております。

こちらは資料3-1のLot.B/3の3ヶ月のデータですが、①2.38、②2.83、③2.69という結果でした。①の値が低いことから、再分析を行った結果、2.72、2.51という結果が得られました。最初にはかりました2.38、再分析を行いました2.72、2.51の平均値、こちらが2.54になるのですが、こちらに近い2.51の値を①の値と採用したため、資料3-1には2.51と記載いたしました。

資料3-1は平成20年6月申請時から添付した資料ですが、資料3-2は平成20年12月申請時に追加した資料でございます。その際、①2.382、②2.831、③2.694という数値をそのまま記載したため、資料3-1と3-2で異なった結果を記載してしまいました。資料3-2の①のデータを2.507に訂正し添付します、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

このロットに関する御質問は奥田先生からのものでございました。奥田先生。

○奥田専門委員 回答に関しては一応了承します。ただ、このもので前にコメントをしたかもしれないですけども、ロットの考え方に関してどういうふうに考えるか。我々が毒性試験をする場合においては同一ロットをできる限り用いると。それは試験するときに変動をできる限り少なくするという。こういう食品の場合、バッチから取り出してくるロットに関して、日にちによっての変動があるのかなという気がしていたので、同一日の初期、中期、後期は一つのロットの中での動きであると同時に均一性の問題もあるのでしょうか、バッチもそうなのですけども、違うバッチ、違うロットで分析したときも同じである必要がある。これはエノキタケのものと入荷の状況であるとか、その成分での状態も違ってくるのかなと思います。食品の場合のロットの考え方は私はいまひとつ、いつも理解できていなくて、こういう質問になった経緯があります。数値に関してはこのとおり修正されたということで了承します。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますでしょうか。食品の場合のロットの考え方は私も余りよ

くわかりませんけれども、それはそれとして一応数値の問題はこれでよろしいだろうということでございます。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、指摘事項 8 にまいりたいと思います。指摘事項 8 はマウスを用いた試験に関するものですが、これについて事務局からの御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項 8 ですが、回答書の 19 ページを御覧ください。指摘事項 8 については (1) ～ (5) までの 5 個の指摘を出しております。続けて御説明いたします。

指摘事項の (1) 28 ページ 4. 剖検所見および臓器重量に、「雌雄ともに、肝臓重量が 2,000 mg/kg 投与群では対照群および他の投与群と比較して有意な低値を示した。」との記載があるが、Table3.では対照群との有意差しか示されていない。他の投与群と比較して有意な低値を示したのか確認し報告すること。また、この原因を肝臓の脂肪滴数の減少と考察しているが、この根拠を固体別の所見及び発生頻度表を示し説明すること、という指摘を出しております。

回答になります。肝臓重量につきまして、2,000 mg/kg 投与群が対照及びほかの投与群に対し有意に低値であることが確認されました。こちらが 19 ページの表 2 になります。雌雄ともに対照群及び 100～1,000 mg/kg 投与群の肝臓重量と比較し、2,000 mg/kg 投与群の肝臓重量は有意に低値であることが確認されたとされております。

表の下に移りまして、また、この原因を肝臓の脂肪滴数の減少とした根拠となる結果を表 3 に示します。表 3 は 20 ページ目に記載されております。投与群では雌雄ともに脂肪滴数は減少しました。特に 500 mg/kg 以上の投与群において顕著でした。なお、病理学的な異常所見は何ら観察されませんでしたという回答になっております。

続きまして、指摘事項 8 の (2) です。21 ページ目になります。

指摘内容は、雌雄ともに 500 mg/kg 以上の投与群でトリグリセリドの有意な低値が認められる。ついては、この作用機序を考察すること。また、トリグリセリドの低値と肝臓の脂肪滴数の減少が生体内で継続した場合の影響を血糖値も含めて考察すること、という指摘を出しております。

この 21 ページ目の下から 7 行目の回答になります。①マウス動物実験では、ヒトの一日摂取目安量から換算したマウスの一日摂取目安量と推定される量の 75～300 倍の過剰投与が行われた影響により、血中トリグリセリドと肝臓の脂肪滴数が減少したこと。②血中トリグリセリドの低値が認められた作用機序は、関与成分の作用により身体の脂肪組織の中性脂肪が分解されて減少し、そこに血中トリグリセリドの一部が運ばれて蓄えられ、血中で減少したこと。③ヒト試験では、長期摂取試験及び過剰摂取試験において、血糖値に異常変動は認められていないこと。これらのことにより安全性は問題ないと考えられますという回答になっております。

続きまして、指摘事項 8 の (3) です。22 ページ目を御覧ください。

指摘内容ですが、コントロール群及び全ての投与群で雌のクレアチンフォスフォキナーゼ (CK) が雄に比べて雌で高値を示している。当該マウスの背景データをもとに、適切な

値であることを示すこと、という指摘を出しております。

回答です。回答の 2 行目になりますが、再度 16 週齢の ICR マウス雌雄 10 匹ずつを用いて血液検査を行いました。2 行下がりにまして、このマウスは被験食品の投与は行わずに 90 日間反復強制経口投与試験と同じ飼育条件で 16 週齢まで飼育しました。その結果はこちらの 22 ページの表 5 に示すとおりです。再検査でも同様に雌の CK 値が雄に比べて高値を示しました。

当該マウスの背景データ、こちらは別添 2 になりまして、回答書の後ろのオレンジ色の別添 2 です。この別添 2 の 2 枚目の後ろのページの表の真ん中に CPK とありまして、CK 値がバックグラウンド値として示されております。こちらの別添 2 によれば、雄が雌に比べて高値を示していますが、実験飼育環境で飼われているマウスの血液検査では再検査でも雌が雄に比べて高値を示しました。したがって、本試験の雌の CK の値は確かな値であると考えています。

雌の CK が雄に比べて高値を示している原因は明確ではありませんが、飼育環境（飼育ラック・ケージ、物理環境、微生物環境等）による影響が一因として考えられます、という回答になっております。

続いて、指摘事項 8 の (4)、23 ページ目になります。指摘内容ですが、雄の 500、1,000、2,000 mg/kg 投与群でコントロール群と比較して CK の有意な上昇が認められた原因について考察すること。考察にあたっては、当該試験におけるマウスの飼育環境及び一般状態についても確認し、回答すること、という指摘を出しております。

回答です。マウスを用いた 90 日間反復強制経口投与試験のマウスの雄の 500、1,000、2,000 mg/kg 投与群において、血液中の CK のアイソザイムである MM と BB について測定しました。測定の結果、BB に比べて MM が高値を示しました。一方、LDH、ALT、AST に異常変動は認められませんでした。これらのことから 500 mg/kg 以上の大量投与群においては、筋肉の活動量が増えた結果、CK 値が有意に上昇した可能性が考えられます。本試験においては、おが屑を敷いたケージの中で 10 匹を一緒に入れて飼育しているため、動物の行動量の増加やおが屑等の影響による痒みを爪で掻く等の行為が観察されており、CK 値が増加した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、8 の最後の指摘ですが、24 ページ目になります。

指摘事項 8 の (5)、28 ページ「4. 剖検所見および臓器重量」に、「小葉中心帯肝動脈」との記載があるが、中心静脈の誤記と思われるので確認すること、と指摘を出しております。

回答です。こちらは小葉中心静脈が正確な記載でした、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。

いろいろと指摘があったわけですが、1 つずつやっていきたいと思います。

まず、8 の (1) 肝臓重量の有意差、脂肪滴数の個体別所見ということで、これは酒々井

先生と三森先生からの御指摘でございました。まず、酒々井先生から御意見をいただければと思います。

○酒々井専門委員 回答書では 2,000 mg/kg 群と他群との間での肝重量の差について統計解析を行って、群間での有意差を確認しています。これについては特段の問題はありません。

2,000 mg/kg 群での肝重量の有意な減少の原因として、脂肪滴数を各群でスコア化して評価している。これは新しいデータです。データでは 1 個体当たり 1 切片なのか、観察倍率等は不明なのですが、コメントでは脂肪滴数が検出されない切片が観察され、高濃度群では顕著であったとしています。

脂肪滴スコアは減少しているかもしれませんが、統計学的な考察がなされていないので、有意差についてはわかりません。もし可能なら、脂肪滴数の減少を肝重量の原因とするには少なくとも有意差の検定が必要だと思います。一定面積当たりの脂肪滴数の数で比較可能だと思いますので、データを出していただくとよいと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、三森先生、何かございますか。

○三森委員 今、酒々井先生が御指摘のとおりでございまして、回答書の 20 ページの表 3 ですが、脂肪滴数の数をグルーピングして、パーセンテージで表示しています。500 mg から明らかに脂肪滴数の減少があると申請者は記載しているのですが、どう見てもそうとれないです。このような場合には、統計学的な処理でどこの投与群から有意差がつくのか、例えば Mann-Whitney の U 検定を実施して、それで有意差のついたところから物を申すべきだと思います。したがって、この脂肪滴の減少と肝重量の減少の関連性については、この回答では私も不十分だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、この点に関して何か追加されることはございますでしょうか。

それでは、8 の (1) に関しては、その脂肪滴数の有意差をきちんと検討するというのが 1 つの課題として残ったということでございます。

では、(2) のトリグリセリドの有意な低値について議論をしたいと思います。これは奥田先生からの御指摘でございました。

○奥田専門委員 トリグリセリドの話を出したのは CK の話もあったので、プラスしてということでトリグリセリドも下がっていますよということでの質問でした。実はこの用いた文献の考察の書き方が、高濃度で変化が多数出たけれども、それは高濃度での影響であるという書きぶりがされていて、ただ、それを安全性評価の申請書類に用いるときには、そこで出てきたデータはかなり重要だと考えます。動物実験で確かに高濃度での反応、なおかつヒトでの摂取量が相当低いものだから安全であるというロジックはわかるのですが、出てきた影響に関して、もう少し最初の申請のときに CK も含めて議論をもっと

出しておくべきことだったのかなという、それが私の意見になります。

回答書に関しては書かれているとおり、より明確に先ほどの話にもありましたように、門脈からの摂取がそちらに回るほうが多いのかなという気もしましたので、トリグリセリド自体が下がることはわかりました。なおかつ、より中性脂肪に分解していくことが明確になったかとは思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この点に関して、ほかの御意見は何かございますか。

それでは、これも一応了承したということで、次は 8 の (3) クレアチンフォスフォキナーゼ (CK) への問題でございます。これはまず、今日御欠席の脇先生のコメントがあるようなので、これを御説明いただけますか。

○後藤評価専門官 配布いたしました資料 2 「専門委員からのコメント」の一番最後の紙になるのですが、脇先生からのコメントをつけておりますので、御確認ください。

2 のところになります。クレアチンフォスフォキナーゼ (CK) 値について、指摘の 8 の (3) の回答に対して、8 の (4) への回答も踏まえての意見です。

「添付された別添資料 2 による動物の CK 値に比べ、試験された動物の CK 値はおよそ 10 倍の値を示しています。これは飼育環境の影響か？とされているようですが、このような状態で飼育すること自体に疑問があり、その結果についても信頼性が乏しいと考えます。ちなみに、日本で臨床使用されている唯一の β_3 アゴニストであるミラベグロン (ベタニス) のインタビューフォームでは生化学検査データの異常発現率としては CK 値上昇が 2.6%に見られたとされており、これは γ -GTP の 3.7%について多いものとなっています」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。もう一方、御指摘くださったのが酒々井先生ですので、酒々井先生からの御意見もお願いいたします。

○酒々井専門委員 申請者資料 2-6 と同じ系統のマウスで 16 週齢の雄雌各 10 匹を用いて追加試験をしています。雄の平均値が大体 1,400 くらいで、雌が 2,700 くらいです。これらの値に対して資料 2-6、もともとの実験の Table 2 にある対照群の CK 値は、雄が大体平均が 1,100 くらいで雌が 3,100 です。追加試験の結果は以前の資料 2-6 の値と比較して、かけ離れたものではないということがわかります。

この値は追加実験で得られたデータを反映したものであらうと思います。ここで問題になるのは、脇先生からも御指摘がありましたし、この指摘事項の (4) にも関連することなのですが、資料 2-6 の対照群の値はチャールス・リバーの背景データに比べて、雄で大体 4 倍、雌で 17 倍高いということです。CK 値が高い理由として、それ以外のマーカーの変化がなく、このアイソザイムの値と尿の所見を考えると、筋由来の変化、骨格筋と心筋だと思いますが、それと考えていいと思います。

これだけ背景値と実測値が違うと何らかの症状、行動、体重、心重量等に影響するはずなのですが、資料 2-6 には特段の所見は記述されておりません。試験群全体で CK 値の高値が見られることと、追加試験の結果は以前の資料 2-6 の値と比較して、かけ離れたものでないということを考えると、背景値としても非常に高い CK 値は主に実験施設の飼育環境によるものであろうと思います。

他の要因として 11 週齢と 16 週齢の違いがあるかもしれませんが、ただし、指摘事項の (4) にあるように、雄の 500 mg/kg 以上の被験物質投与群では対照群と比べて CK 値が 1.2~2 倍程度高いという、その原因の考察が必要です。これは回答 (4) にも関係するのですが、回答 (4) ではアイソザイムの結果から、筋肉の活動量増加を指摘しております。筋肉の活動量増加の原因はよくわかりませんが、MM 型は心筋由来でもありますので、心筋への影響を除外するために心筋の組織所見を提示していただく必要があると思います。もし組織所見で著しい変化がなければ、活動量の増加と矛盾しないということだと思います。

それに加えて CK 値の測定法をお示ししていただくことと、アイソザイムの実測値ですね。これはパーセントで表示されていますので、実測値を提供していただく。対照群と投与群での MM 型の割合、有意差検定をしていただくと正確な判定ができると思います。さらに心体重比を提示していただくということと、文献的な検索で CK 値がある週齢で 4 桁くらいの値になるかどうかというところを調べていただくといいかと思いました。先ほど言いました筋肉の活動量増加の原因は、尾崎先生のコメントとも関連するかと思います。

私のコメントは以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

(3) と (4) はどちらも CK の話なので、これは一緒に議論してもいいのかなと今、思いました。(4) のほうは御指摘が酒々井先生のほかに奥田先生と三森先生からも指摘を受けたことですので、奥田先生から CK に関して、まず御意見をいただけますでしょうか。

○奥田専門委員 この CK の異常に関して、私のラボでも一応背景データを調べてみました。そうしますと、週齢によって雄雌で逆転することもありますし、同じ週齢であっても経口投与をやっているものと吸入試験をやっているものの違いもあったりして、基本的に CK のバックグラウンドのデータは割と幅広いものだなという感触は受けました。

ただ、この後の議論になる β_3 アドレナリンの受容体に関してのところをよく読むと、先ほど酒々井先生が言われたように心筋の話もありますが、このアイソザイムでの結果を踏まえると、この物質によつての動きも多少関与してい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。

三森先生、お願いできますでしょうか。

○三森委員 今お二人から御指摘のあったことについては、私も同じように感じておりま

す。特におが屑の影響による痒みに伴って、爪で掻く動作が見られたというのですが、これによって、どういうところにその損傷が起こって、CK 値が上がっているかということは筋肉に損傷が及べば当然上がってくるわけですので、その関連性が見えない限りは評価は不能ということになります。

CK 値は雄では 500 から上がっているのですが、雌では上がっていませんし、雌雄が同じような方向性で CK 値が有意に上がっているわけではないということも非常に気になりまして、もし薬効によるものであれば雄雌で同じような動き方をしてもよいと思いますが、そうではないですので、やはり飼育環境が非常に劣悪な状態であったのかなという疑問を捨て切ることができない状態です。したがって、この状態で 90 日試験の毒性評価は非常に難しいのではないかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。御意見はございますか。

○奥田専門委員 追加で、実は 90 日試験の報告書というか、文献の中の緒言のところに、既にマウス及びラットを用いた急性毒性試験及び 28 日間反復投与毒性試験で高い安全性を有していることを確認しているという文言が書いてあって、そこに引用文献がないのですけれども、既に高い安全性を有しているという、その高い証拠として、できれば見てみたいです。それがどういう結果だったのかというところが全く見えない状態で、この 90 日試験の報告が出ていると。それもいろいろ考える上で必要なデータかなと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますか。

○三森委員 酒々井先生にお伺いしますが、この 90 日試験は、病理組織学的検査は全ての臓器を検査されているのでしょうか。

○酒々井専門委員 論文の書き方だと、されているととれます。ですので、所見はとれると思います。

○三森委員 そうすると、心臓を見ているわけですね。

○酒々井専門委員 見ているはずです。

○三森委員 異常はなかったわけですね。

○酒々井専門委員 はっきりは書いていないので、そこを明らかにしていただく必要があります。

○清水座長 ほかに御意見はございますか。飼育環境が劣悪なので、なかなか評価しにくいということもございますし、あとはもう少しデータを求める必要があるのではないかとということでございますが、追加の御意見はございますでしょうか。

○山添委員 毒性の先生にお伺いしたいのですけれども、このくらいの CK の上昇だと、腎機能には全然影響が出なくていいと判断していいかどうか。その辺のところはいかがですか。

○酒々井専門委員 尿の所見を見ると血尿が見られていますので、可能性としてはミオグロビン尿になっているかもしれません。もしそのミオグロビンの量が多ければ、腎不全になり得ます。ただし、時間はかかると思います。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。今、大分いろいろな御指摘が出たのですけれども、これに新たに追加の情報を求める、あるいは意見を述べるとすると、まずはどういうことが重要ですか。この実験方法というか、飼育環境云々ということはどういうふうに扱えばよろしいのでしょうか。もう一回やれというのは。

○三森委員 そのおが屑の影響によるというところが、どうしても引っかかるのです。申請者からの回答の 23 ページを見ますと、おが屑がオリエンタル酵母工業株式会社から入れているということであって、わけのわからない業者が入れているわけではないので、通常どこでも使っているおが屑だと思います。なぜこの試験を実施した施設だけがこのようなことが起こるのか。無菌動物室ではなく、グループ飼いをしているということですので、本来であれば、マウスですのでボス争いをしますから、雄の群はけんかをします。ですから、むしろ雄の CK の値が高くて当たり前なのですが、逆転して雌が高いという、これも説明がつかないわけです。そこのところがクリアにならないと、毒性評価のところまでいかないという感じです。

事務局に伺いますが、このような場合は再試験はしてもらえるのですか。

○池田評価情報分析官 今のお話で一つお伺いしたいのですけれども、おが屑の影響だというようなことを申請者が説明をしてはいるのですが、もしおが屑の影響ということであれば、用量に関係なく、そういう値になっていていいはずですが、そういうことでもなくて、見たところ用量が上がると上がっているようにも見えるので、本当にそこがおが屑の影響なのかというところもあやしいのかなという気もするのですが、それはいかがでしょうか。

○三森委員 先ほど申し上げましたように、資料 2-6 の 29 ページに Table2.がありますが、そこを見ていただくと、上が雄、下が雌のデータです。CK のところを見ていただくと、有意差がついているのは雄の 500 からです。しかし、雌はついていないです。もし薬効であれば、同じように雌でも増加があってもよいと思いますが、雌はほとんど変わらない。これも矛盾したデータです。どうしてこういうことが起こるのか。雄だけ起こって雌は起こらないという、これの説明もつかないわけですし、やはり CK 値が高過ぎるということが非常に気になります。

試験実施者も気になったので、再試験で無処置で 90 日間飼育してみたら、やはり同じだったということは、飼育環境が関与しているというふうにしか思えないです。マウスですから、おが屑を入れながら飼育して実験するのが当たり前ですので、当然どこの試験研究機関でもおが屑を使っているわけですが、こういう現象はまずあり得ないと思います。おが屑が痒みの原因で引っかくということがあるかと言ったら、まずないと思います。

○池田評価情報分析官 そうすると、この申請者の説明自体が納得のいかない説明になっ

ているということでしょうか。

○三森委員 私のみならず、酒々井先生も奥田先生も同じ意見だと思いますけれども、この状態では評価は難しいのではないかと思います。幾らいろいろなコメントを出したところで、返ってくる答えは大した答えではないと思います。むしろ、この品目についての安全性を担保したいのであれば、再度適切な試験研究機関で GLP にのっとって実施されたデータを出していただいて、それで白黒決着をつけていただいたほうが話は早いのではないかと思います。

○山本評価第二課長 そこは業者の判断もあると思いますけれども、その前に酒々井先生から心筋の組織所見を見てはどうかとか、アイソザイムの実測値を見てはどうかとか、心体重比を見てはどうかとか、もうちょっと精査するという御意見を賜ったと思うので、試験をし直すという結論に即答で行くのか、そこのところも議論をしていただかないと、事務局としては判断がつかかねます。

○清水座長 酒々井先生はいかがでしょう。

○酒々井専門委員 先ほどコメントをしたように、恐らく今の資料 2-6 の実験のデータは残っているはずなので、再実験をする前に検討できるものはあると思います。それを検討させていただいて、それで結論を出すということでもいいと思います。

○清水座長 奥田先生は何か御意見はございますか。

○奥田専門委員 私も酒々井先生と同じ意見です。ですから、先ほど言いましたように、28 日試験等も含めて、報告が入手できれば一番いいと思います。

○清水座長 ほかの先生方は何かございますでしょうか。山添先生。

○山添委員 全然違ったことですが、梅垣先生にお伺いしたいのですが、きのこ類はたまにシアンを含んでいることがありますね。痒みとか、この CK が上がるとか、アルカリ処理していますから飛んでいかないで、そのまま微量だけれども、これは通常よりもとても大量に投与しているわけですね。そういうときにシアンが効いてくるという可能性がないのかなと。シアンの配糖体から切れて、そういう報告はあるのかなと思って、梅垣先生だったら御存知かなと。

○梅垣専門委員 済みません、ちょっと知らないです。

○清水座長 それでは、一応もう一度幾つかの疑問点に対して質問を出して、よりきちんとした情報をこちらでもう一度見させていただくと。それでどうも疑問が残るときは、安全性を担保するためにもう一回きちんとした環境で再実験をやっていただくという形に持っていくということになりましょかね。梅垣先生。

○梅垣専門委員 回答を求めるのはいいとは思いますが、もし十分でなかったら、もう一回やり直しと要求するのであれば、やり直しを含めて検討してもらおうと、あらかじめ求めておいたほうが申請者にとってはいいのではないかと思います。今の現状のデータで解析できるのであれば、それはいいけれども、もしできないと判断するのだったら、もうやり直したほうが、申請者にとっては早めに伝えていったほうがいいのではないかと思います。

います。それは申請者が判断すればいいわけで、そういう選択肢を与えたほうがいいのではないかと思います。

○清水座長　いかがでしょうか。

○三森委員　私も同意いたします。

○清水座長　事務局、何かございますか。

○北村課長補佐　確認ですけれども、まず確認する事項としては、心筋の組織の所見、CKの測定法、アイソザイムの実測値、心臓と体重の比、文献値でそういう活動量が上がって4桁になるかどうかということを確認するということと、奥田先生から資料 2-6 にありました実験について見せてほしいということによってよろしかったでしょうか。

○清水座長　追加はございますか。これでよろしいでしょうか。それでは、そういうことで進めていただきたいと思います。

それでは、最後の指摘事項 8 の (5) は修正ですので、これで直ったということによってよろしいですね。

それでは、次にまいります。指摘事項 9 ですが、これは事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官　指摘事項 9 ですが、回答書の 25 ページになります。

指摘事項 9「消費者委員会での議論について」ということで、指摘事項の内容ですが、消費者委員会新開発食品調査部会新開発食品評価調査会において、本食品の関与成分の特定、作用機序及び有効性について了承されたものと認識しているが、提出された資料のみではそれらの科学的根拠が明確には理解できない。ついては、本申請品の食品健康影響評価を行う上での基礎情報として、消費者委員会での関与成分の特定、作用機序及び有効性の議論について整理し、情報提供をすること、という指摘を出しております。

回答ですが、情報提供ということで、それぞれ関与成分の特定、作用機序及び有効性の議論について情報提供がございました。内容については割愛させていただきます。

○清水座長　これは関与成分の特定に至る経緯あるいは作用機序、有効性。消費者委員会で時間をかけて議論してきたことではありますけれども、我々としても、どのような議論がなされてきたかを確認しておきたいということでの指摘だったと記憶しております。私も含めて非常に多くの先生方から、これを求めようということでの回答があったということですが、時間軸的に詳細に過去の経緯をここで回答してきたということです。今出席の方では、奥田先生も指摘をされていますが、いかがでしょうか。

○奥田専門委員　これでよろしいです。

○清水座長　ほかの先生方も特段何か御意見はございますか。消費者委員会でどんな議論がなされてきたかということが一応わかるような形になっているかなとは私も思いました。

それでは、これはこれでよろしいかなと思いますので、最後に残りました指摘事項 5 の作用機序の問題について、最後に時間の許す限り議論をしたいと思います。

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、指摘事項 5 についてです。回答書の 9 ページを御覧ください。指摘事項 5 については、(1) ～ (4) までの 4 つの指摘を出しておりますが、続けて説明させていただきます。

指摘事項の (1) 作用機序の解明に関する試験 (資料 1-6、1-7、1-8) について、エタノール抽出物を用いて行った理由を説明すること、という指摘を出しております。

回答です。作用機序の解明をするためには、原料の機能を生じさせていると考えられている目的物質を用いて、*in vitro* 及び *in vivo* 試験をする必要があります。資料 1-6 ではエノキタケ抽出物よりエタノール抽出した画分の β_3 アドレナリン結合活性が高かったため、さらにそのエタノール抽出物を分画し、 β_3 アドレナリン結合活性が高い画分を特定し、遊離脂肪酸混合物であることを確認しております。そのため、遊離脂肪酸混合物を含むエタノール抽出物を用いて作用機序の解明に関わる試験を行いました、という回答になっております。

続きまして、回答書の 10 ページ目です。指摘事項 5 の (2) の指摘内容ですが、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は β アドレナリン受容体に対しアゴニストとして作用し、脂肪細胞中の脂肪滴の肥大化を抑制するとしている。 β アドレナリン受容体には各種サブタイプ、 β_1 、 β_2 、 β_3 が存在することから、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物の特定のサブタイプへの選択性について説明すること。なお、現時点で β_3 アドレナリン受容体アゴニストは、ヒト臨床試験において明確な効果が認められていないと理解しているが、本食品の作用が β_3 アドレナリン受容体を介するものか否かの説明及びその根拠を説明すること、という指摘を出しております。

回答です。こちらの回答の 3 パラグラフ目です。その後の研究により、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対しても同様に結合活性を有することが認められました。 β アドレナリン受容体各種サブタイプを安定的に発現させた CHO-K1 細胞を用いて、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物の結合活性を調べたところ、 β_3 アドレナリン受容体に対して高い結合活性を示した遊離脂肪酸混合物の画分は β_1 及び β_2 アドレナリン受容体に対しても β_3 とほぼ同程度に結合活性を有することが認められました。実際には、3 種のサブタイプに対する結合親和性に有意差がありませんでした、という回答が 1 つ目のサブタイプへの選択性についてになります。

続いて、 β_3 アドレナリン受容体を介するものか否かについての回答ですが、回答書の 11 ページの下から 4 行目を御覧ください。ヒト由来の β_3 アドレナリン受容体を発現している HEK-293 細胞を用いてエノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物の結合活性を調べたところ、リノール酸を主体とした α -リノレン酸、パルミチン酸、ペンタデカン酸の脂肪酸混合物に高い結合活性が認められ、さらにアゴニストであることが認められ、本食品の作用は β_3 アドレナリン受容体を介するものと考えられます、という回答になっております。

続きまして、回答書の 12 ページですが、指摘事項 5 の (3) です。指摘内容は、(2) の回答において、本食品の作用が β_3 アドレナリン受容体を介するものである場合、 β_3 アド

レナリン受容体は全身の各種臓器に分布しているが、特に中枢神経、泌尿器、子宮等における本食品摂取による副作用の可能性について考察することという指摘を出しております。

回答です。13 ページを御覧ください。①TSNO マウス及び TSOD マウスにおける関与成分の体内動態から見た共通点として、関与成分の体内分布は脂肪組織に比べ、他の臓器のほうが経時的に早く減少すること、②心肺機能の顕著な亢進や低下は認められなかったこと、③本食品のヒト試験の結果からみて、全身の各種臓器における有害事象は認められなかったこと等から、本食品摂取による副作用の可能性は極めて低いと考えております、という回答になっております。

続きまして、14 ページ目ですが、最後の指摘事項の(4)。(2)の回答において、 β_3 アドレナリン受容体に選択的でない場合、 β_1 及び β_2 アドレナリン受容体を介する副作用の可能性について、薬理的に考察すること。なお、以下についても回答に含めて考察すること。

①特に、 β_1 アドレナリン受容体を介する動悸、頻脈、不整脈、血圧上昇の問題があり、循環器系への作用が懸念される。血圧や脈拍数への影響が摂取直後に現れる可能性があることから、ヒト試験において被験食品摂取から血圧・脈拍数測定までの時間について確認し、報告すること。また、測定が摂取直後でない場合、本申請品の血圧等への影響を考察すること。

②本食品の摂取対象者には肥満気味の人が含まれることから、ハイリスクグループ（特に心血管系疾患や糖尿病等）の人が本食品を摂取した際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。

回答です。回答の 2 つ目のパラグラフの上から 3 行目になります。TSOD マウスでは TSNO マウスと比べ、心臓や肺の分布が多いのですが、すなわち心臓には β_1 、肺には β_2 アドレナリン受容体が多く分布していると考えられていますが、比較的分布時間が短く、TSOD マウスについて行動薬理的に心肺機能に顕著な亢進や低下は認められていません。また、本食品の長期摂取試験や過剰摂取においても、臨床上問題となるような有害事象は認められておりませんので、本食品に起因する副作用が発生する可能性は極めて低いと考えております。

指摘 5 の(4)の「①本食品摂取による血圧・脈拍等への影響」で、こちらの上から 4 行目です。検査来院日前日の被験食品摂取時間は被験者によって異なっているため、来院当日の測定までの時間も異なっていると考えられます。定期的な来院の際の問診を行っており、その際、摂取直後に日常と異なる変化があったと訴える被験者はおりませんでした。摂取 12 週間後の測定の結果では、被験食品群の収縮期血圧及び拡張期血圧について減少傾向が認められました。また、過剰摂取試験における測定結果では、摂取期間を通じて収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数について有意な変動は認められておりません。

続いて、15 ページですが、指摘 5 の(4)の②に対する回答です。本食品の摂取対象者には肥満気味の人が含まれており、1 日当たり 350 mL 入りのペットボトル飲料を 12 週間

連続摂取することにより、体脂肪量が平均で 0.6 kg 減少しています。この減少量は緩やかな減量と考えられます。CT 画像による腹部の内臓脂肪面積、腹部周囲径、体脂肪率は、12 週目にコントロール群に比べ摂取群では有意な減少が認められています。試験期間を通じて本食品の摂取に起因すると考えられる動悸、頻脈、不整脈、血圧上昇等の症状や体調不良を訴える者は認められなかったことから、本食品は安全に内臓脂肪を減少させることが確認されました。本食品の内臓脂肪を減少させる作用は、ハイリスクグループの状態を改善する可能性が期待されます。

以上から、本食品はハイリスクグループの人が日常的に摂取しても問題はなく、安全な食品であると考えております、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、5 の (1)、なぜエタノール抽出物を用いたかという理由に関して、これは石見先生からコメントがありましたか。

○後藤評価専門官 ございます。資料 2 の 2 ページ目を御覧ください。上から指摘事項 5 についてで、まずは石見専門委員からのコメントです。「(1) について、回答内容を了承します。」という回答を得ております。

以上です。

○清水座長 これはメカニズムを研究するためになるべくピュアなサンプルでやるからということだと思うので、これはこれでよろしいですね。

それでは、次のアドレナリン受容体絡みの話、(2)、(3)、(4) に関して進めていきたいと思います。

まず、(2) 受容体サブタイプへの選択性について。こちらに関しては、(2)、(3)、(4) は一緒に議論するケースも出てくると思いますが、こちらについては事前に尾崎先生からコメントをいただいておりますので、まず尾崎先生からの御説明をお聞きしてスタートしたいと思います。尾崎先生、お願いいたします。

○尾崎専門委員 指摘事項の (2) と (3) と (4) は関連していますので、一括してコメントを書きました。そこに書いたとおりで繰り返しになりますけれども、少し御説明をしたいと思います。

全体的な意見でありますけれども、申請者が回答しているように、提出された安全性試験結果を見る限りは、 β 受容体を介すると考えられる特段の有害作用は認められていないような気がします。ただ、今、CK に関する作用について、有害事象として出ているのではないかという可能性はあると思いますので、後で考える必要があるかとは思っています。この試験は、 β 受容体を介する副作用を初めから念頭に置いて安全性試験を組み立てているわけではないので、重大な副作用を見落としている可能性が、あくまで可能性ではありますが、あるのではないかと考えます。回答は、そのような質問の趣旨を理解した上で行っているようには感じられませんでした。

GPCR である β 受容体を介する有害作用というのは、薬理学的に非常に明瞭に予測可能だと思います。この問題についてはかなり重要な問題だと思いますので、必要であれば医薬品開発者等の意見を聞いて、今後の方針を決めるべきではないかというのが私の考えです。

次に、個別意見でありますけれども、①～⑥まで指摘させていただきます。①が特異性に関してです。遊離脂肪酸の混合物に関しては特異性は低いと認めているわけです。 β 受容体に対する非特異性というのは、薬理学的に明らかに多岐にわたる副作用を発現させるということを危惧させるものだと思います。

具体的には②に書きましたけれども、この報告の中でこの混合物が心臓の cAMP を増加させるということを言っております。これは安全性の観点からも重視すべきデータだろうと思います。この報告書では記載されていませんが、収縮力あるいは心拍数が変化しているのではないかと、cAMP が増えればこういったパラメータが変化していると考えられます。特に心臓機能への影響は重要ですので、この点についての検証が必要だと思います。

③でありますけれども、これは最近ですが、 β_3 受容体に関する理解がかなり進んで、心臓血管系にも実は広く分布しているということがわかってきたところです。これについては私が見つけた 2 つのレビューがありますが、そのうちの 1 つの *British Journal of Pharmacology* では、 β_3 受容体が心臓にあって、 β_3 アゴニストに関して、その毒性を評価する上で心臓系への影響についても考慮しなければいけないのだということを記述しています。

あるいはもう一つの *Advances in Pharmacology* というレビューでは、逆にこの β_3 アドレナリンアゴニストあるいはアンタゴニストが、心血管系に関して治療薬として使える可能性があるのではないかとレビューしている、そういった文献もあるところです。したがって、非特異的なアゴニストとしての、つまり β_1 と β_2 作用だけを論じれば済むという状況ではないと思います。

④ですが、体内分布の差で副作用が出にくいという説明をしているわけですが、全身に分布することは間違いないので、これについても少し説得力が欠けるのではないかと思います。

⑤でありますけれども、 β_3 アゴニスト作用が関与しているところでは言い切っているわけですが、その場合はさまざまな臓器への影響があると考えられるわけです。ここまで考えると、これは食品でありますので、そこまでの安全性試験はなかなか要求できないのではないかと思いますけれども、医薬品開発における第 I 相臨床試験に相当するようなデザインの試験が求められるのではないかという気がします。

⑥ですが、(4) のハイリスクグループについての回答ですけれども、これは質問の意図をとり違えています。私の質問は特に心臓疾患を患うグループで副作用が強く出るのではないかと、そのことについて考察をしてほしいと尋ねましたが、そのような回答にはなっていないように思われます。

あとは「付」で幾つか書かせていただいています。①では、 β アゴニストの副作用を否定する、無いと言い切ることは非常に難しい状況だと思われます。

②では、 β アゴニストであれば、薬理的には用量を上げれば、必ず副作用が出てくるはずだということです。裏を返すと、副作用が完全に否定されてしまうのであれば、 β_3 受容体刺激はその作用機序にはなっていないのではないか。これに関しては前回のこの会でも議論があったところだと思います。

③でありますけれども、この安全性試験はこれまで余り経験のない毒性学と薬理学の接点に位置しているような、そういう新しいものだと思います。そういった意味でも慎重を期すために他の専門家の意見も聞く必要があるような気がしているところです。

最後にまとめとして書いていますけれども、これはこの後で漆谷先生もいろいろなコメントを書かれています。漆谷先生とも少し話をしましたが、作用機序から言って、特定保健用食品としての何か一線を越えているような印象がある気がするということです。これは本来は消費者庁の案件かもしれませんが、食品安全委員会としても安全性の評価という観点から基本的な方針を示しておく必要があるのではないかとすることを漆谷先生とは話をしたところです。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして、事前に本日御欠席の専門委員からもコメントをいただいておりますので、そちらの説明を事務局からお願いいたします。

○後藤評価専門官 お配りしました資料2で、今、尾崎先生から御説明いただいた、次の4ページ目からになります。漆谷専門委員からのコメントは「尾崎専門委員からの意見に全面的に賛成いたします」。その論拠が、下に1～5と記載されております。

参考のため、現在、過活動性膀胱治療薬として用いられているミラベグロンの例を示します。添付文書によりますと、本薬物は心疾患を持つ患者には投与禁忌もしくは慎重投与となっており、心臓作用薬を中心に併用禁忌・併用注意の薬剤も相当数に上ります。また、薬理作用から当然のことですが、尿閉の危険が予想されるため、重大な副作用として特に注意が喚起されております。

また、切迫流産治療薬のリトドリンですが、教科書的には β_2 選択的刺激薬と言いながら、心臓作用は無視できず、また、 β_2 刺激から当然予想されるように、甲状腺機能亢進症、高血圧症、心疾患、糖尿病の患者には投与禁忌または慎重投与となっています。

最後のところですが、これまで世界中の大手製薬会社が β_3 アゴニストを抗肥満薬として開発しようとし、失敗してきました。個人的には、本食品は「有効でない」ので「安全である」との印象を持っています。しかし、申請者が「 β 受容体を非選択的に刺激する」から「有効である」と主張する限り、通常の医薬品に準じたリスク管理をするのが当然と思われます、というコメントをいただいております。

続きまして、脇専門委員からのコメント、1つ目の「1. 作用機序について（5－（2）へ

の回答に対して)」です。

「①の説明によると、資料 1-7、1-8 の細胞での結果からは、エノキタケ抽出物による β 受容体アゴニスト作用が示されているだけであり、 β_3 に特定はされていません。そこから②での説明のように、ヒト試験での減量効果があることが β_3 アドレナリン受容体アゴニスト作用であると、 β_3 の作用に限定することには論理に飛躍があると考えます」というコメントになっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

以上のように 3 人の先生からのコメントが出ているわけですが、ほかの先生方、これに関して御意見がございましたら、よろしくお願いいたします。なかなか難しい問題を含んでいるように思います。

○池田評価情報分析官 尾崎先生の御意見の中で、1 つ事務局のほうからご説明させていただきたいことと、あと質問がございます。

「本製品が医薬品としても成功していない作用機序に基づくものであり」という尾崎先生のコメントの最後にいただいた部分なのですが、一般論として言いますと、特定保健用食品というのは食品または関与成分が専ら医薬品成分でないということは必要なのですが、その他、日常的に食される食品を用いているものであれば、作用機序を入口のところで問うているわけではないということで、作用機序によって一律その線引きをするのがなかなか難しいのかなという感じはしております。ただ、このもののように医薬品の開発等の知見から見て、その安全性の懸念が生じてくるような場合、それを観点に加えて御評価をいただくしかないのかなという気はしております。

質問のほうですけれども、付の③で書いていただいている他の専門家への意見聴取というのは、今、得られている試験についての解釈についてお伺いするというようなことでしょうか。その中身についてお伺いしたいなと思ったのと、上の⑤のところで第 I 相臨床試験に相当する試験とおっしゃっているのは、その忍容性を見るような試験という意味で、細かくその安全性の観点からの知見、データをとるといったような意味でおっしゃっているのかどうかを教えてくださいませんか。

○尾崎専門委員 まず、付と書いてある③のところですが、私は括弧の中で書きましたが、お二人の専門家の意見を聴取してはどうかと思っているところです。お一人目はアドレナリン受容体に関する専門家ですね。例えば、先ほどの CK 値が上がるということについての意見の聴取をするということになります。

もう一つは、これは β_3 アゴニストのミラベグロンが薬としては成功しているわけで、ここではその安全性について徹底的に試験がなされているわけですので、その試験でどういったポイントを押さえるかということをお聞きするという意味で書いたところです。

もう一つ、その前の個別意見の⑤のところで、第 I 相試験に相当する試験と書いたのは、そこまで厳密なものを要求するという意味ではないです。ただ、今回の臨床試験はほぼイ

ンタビューで行っているので、例えば血圧とか心拍数とか、侵襲度の低いものに関しては実際に測ってはどうかと考えます。特に時間経過が大事になると思いますので、ちょうど摂取後の血中濃度が一番高くなるような時期を見はからって、きちんとそういったパラメータについて測定してはどうか。そんなような意見で書いたところです。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

○清水座長 ほかに御意見はございますか。林先生。

○林専門委員 NTT 東日本関東病院の林ですが、自分は臨床医なので、臨床医としての感想というか、例によって若干不規則発言めくかもしれませんが、この委員会の議論を聞いていると、初めから食品と医薬品は違う、ここで扱うのは食品だという前提で話が進んでいると思うのですが、世間に出た場合、飲む人は余りその辺は考えずに飲むことが多いと思います。

今回その審議対象になっている食品が β_3 アドレナリン受容体アゴニストとして減量効果を発揮するという、その申請者が主張する主張のとおり認可されて世間に出た場合は、大げさな言い方かもしれませんが、世界初の安全に使える β_3 アゴニスト受容体減量薬になるわけです。極めて画期的なことになるので、それだけ画期的なことを扱っているとはとても思えない申請者からの回答内容でありますし、非常にそのあたりは事の重大性がわかっていらっしゃるのですかと思います。

私は糖尿病内分泌内科ですが、肥満の患者さんもよく診ておりますし、 β_3 アゴニストが抗肥満薬として失敗した死屍累々たる世界中の製薬メーカーの苦勞の跡というのも聞き及んでおりますので、そういう先達の屍の上を軽々と飛び越えて、この程度 of と言っては失礼ですけれども、この程度の審査を経て、世界初の安全な β_3 アドレナリン受容体アゴニストの減量薬が世に出てよいのかというのをこの審議を通して非常に感じております。

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せんでしょうか。消費者委員会のほうも大分苦勞して出してきたのだと思いますけれども、出口として体重変化等が見られるということがあるので出してきた結果、流れとしては、アゴニスト活性がそこに後から付随してきたということですかね。有効性評価という点ではそれでいいのかもしれないけれども、食品安全委員会としては別の視点で見る必要があるだろうというのが今日の先生方の御意見かと思いますが、これはどのようにしたものでしょうか。梅垣先生。

○梅垣専門委員 扱っているのが特殊なのでなかなか言いにくいのですが、例えば血圧に効果があるペプチドとか、あれだって ACE 阻害薬は副作用がありますから、同じたぐいの考え方をすれば、あれだって問題になると思います。問題はこれがどれだけの薬理活性を持っているかであって、そこそこ効果が期待できるけれども、安全ですよという話だったら食品としては成り立つのですが、かなり効いているとかメカニズムがこうだということになってくると、なかなか難しい面もあると思います。

でも、本来その薬として使っているのと薬理活性がどれくらい違うかを把握すれば、要するに薬理活性がなければ、余り有害事象も起きないという考え方ができると思いますけれども、その辺をどう考えるかはなかなか難しいのですが、それは一つのポイントだと思います。ACE 阻害薬とペプチドがありますけれども、薬に比べたら特保のペプチドは余り言えないですけれども、そんなに効かないというか、作用は強くないわけですから、別に食品としても流通してもいいという考え方ができます。同じように、この場合もそういうふうに説明ができるかどうか有害事象がどうのこうのという議論に関係してくるのではないかと思います。

○清水座長 ここでは結構その受容体への結合活性が高いとかいう話で出てきているのですね。逆にそれが我々にとってはネックになっているということですね。

○池田評価情報分析官 補足させていただいてよろしいでしょうか。今のお話について、機序的に言うと医薬品と似ているけれども、活性がそれほど高くないものならという議論が過去にもあったかと思いましたが、今回の β 作用がどの程度なのか、恐らくそんなにないということが言えるのかもしれないと思って、ちょっと考えてみようとしたのですが、いかんせん医薬品とアゴニスト活性を比較して見ているものが余りなくて、提出資料の中では資料 1-8 くらいしかありません。先ほど尾崎先生からもお話がありました、cAMP の生成を見たもので、これはイソプロテレノールと比較をしております。

コントロールと比較した増加率でどのくらいであるということでは活性を見ているのですけれども、この増加率がどのように考えていいかははっきりわからないのですが、もし仮にこれが臨床的な活性と直線的に関係すると仮定をして、増加率というものとアゴニスト作用の強さが相関関係を持つと仮定したとして、どのくらいになるかを試算してみました。

今ここで使っているイソプロテレノールの濃度が $1\ \mu\text{M}$ となっていて、イソプロテレノールの吸入剤が医薬品として存在しますので、そちらの用量から換算をしてみますと、1 回用量がイソプロテレノールに換算しますと $0.075\ \text{mg}$ くらいになりますので、ヒトの 1 回用量に比べて用いた試料 $1\ \text{mL}$ 中の用量は 360 分の 1 くらいになっております。一方、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物が使われていますけれども、ここで使われているものの濃度を申請者に確認したところ、用いた試料の $1\ \text{mL}$ 中にはヒトで 1 回飲む 1 本の用量の 240 分の 1 程度の成分量となっています。

そうすると非常に簡単な試算なのですが、ここでイソプロテレノールの cAMP 増加率が 164.8%となっていて、エノキタケのほうは 51.7%となっていますので、単純に割り算をしますと 3.2 倍くらいの強さにイソプロテレノールのほうになっていると。1 回の作用量から考えると、力価のようなものが 4.8 倍くらいなので、5 倍くらいしか変わらないということで、余りそのオーダーが変わらないような感じになっていると。いろいろとその仮定を置いているので、実際には仮定が不適当なところもありますでしょうし、また、これは活性を 1 濃度でしか測定していませんのでこの数値の妥当性については何とも言えないのですが、今ここにあるデータだけだと、そんな感じの値でございます。

○清水座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 今のは本当に仮定なものですから、委員からの御回答があったように、これは有効でないから安全であるという印象を持っていたけれども、非選択的で有効だということと安全ではないのではないかという意見もありまして、程度のところをさらにはっきりさせないと、業者さんの主張に矛盾。なお、指摘で作用機序が医薬品と同じだから特保の一線を越えているということについては当たらないというか、専ら薬しか使えない成分はありますけれども、その他のものについては程度なり、摂取の仕方によって食事にもなれば、医薬品にもなるもの、先ほど梅垣先生がおっしゃったようなものです。

もう審議済みの食経験のところで、本剤 1 回摂取分は生のエノキタケ 4.2 g 相当だということで、1 回どれくらい食べるかはわかりませんが、通常食べるエノキタケの量よりも少ないです。そういうことなので、何をどう業者さんに整理させればいいのかを議論いただけると我々もやりやすいかなと。

○清水座長 尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 基本的なところで、梅垣先生の御指摘の ACE 阻害という医薬品があって、そちらは認められていると。それと同じレベルと考えてもいいのではないかということですが、この製品の場合は G プロテインカップルドレセプターであって、コメントにも書きましたけれども、受容体にアゴニストが結合すると、その後、連鎖的にいろいろな反応が進行していくわけです。したがって、ACE みたいに単一の分子で一番末梢のところで働いている分子とは違うので、副作用、安全性ということに関しては相当細かなところを突き詰めていかなければいけないということです。そこが私が最後のまとめのところに書いた、「一線を越えた」という意味に解釈していただければと思います。

イソプロテレノールの話が出てまいりましたけれども、これは医学、薬学あるいは獣医でも薬理学実験を必ず実習をやります。そのときに心臓にイソプロテレノールの投与をして、*in vitro* ですけれども、作用を確かめるということをします。このイソプロテレノールは最強のβアゴニストで、収縮力がもう 10 倍くらいに増えて、このまま行くと心臓がパンクするのではないと思われるくらいの極めて強力なアゴニストですので、これと比べるというのは無理があるというか、危険なような気がいたします。

○清水座長 どうぞ。

○林専門委員 同じことを申し上げるのですが、ACE インヒビターは既に安全な薬として世界中で使われていて、それによるメリットがあり、学会も推奨する薬で、その弱いものを食品として食べるという話と、薬品として危なっかしくて、とても物にならなかったものをちょっと弱くしたから、これは安全に使えます、食品ですと出すことは、それは同列には論じられないと思います。

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か。今のはおっしゃるとおりかなと思います。血圧の特保は

結構 ACE だけではなくて、GABA レセプターとかムスカリンレセプターがありましたか。ああいうものはどういう扱いでしたか。大昔に通っているのです。

○梅垣専門委員 基本的にそのメカニズムが明確というわけでもないです。いろいろな混ざり物を使っていますから、それをある程度メカニズムが説明できないと、どう使っているかがわからない。例えば ACE 阻害薬と同じようなものだと、ACE 阻害薬と併用すると当然相乗効果が出てくるとか、そういうところで明確にしてほしいとかいうので恐らく求めていると思います。それが全てではないです。食品の場合は混ざり物ですから、そこは難しいところです。ただ、今おっしゃったように薬でも危ないというものがあるって、それをというのはおっしゃるとおり、私もそれはもともとだと思います。

○清水座長 山添先生、こういうものについてのお考えをお聞かせいただきたいのですけれども。

○山添委員 この案件に関しては結構いろいろなところで詰めが足りていないところがあって、まず一番最初からこの物質は使用経験、食経験ですけれども、結局エノキタケにどれだけに相当するという議論はあるのですが、アルカリで処理をして、中身をかなり材質を変えているわけです。それで脂肪酸分画が効いていると言っている。そうすると食経験としてはあるのかなのかという判断をしなければいけない。ただ、本当に脂肪酸だけで説明できるのであれば、食経験は説明がつく。ただし、作用の本体が脂肪酸だけで本当に説明できるのかということについては、詰めがそれほどできていないと思います。そのところに一つ疑問があるから、脂肪酸なら安全ではないかという議論もあるのだけれども、それももうできないという 1 つの問題点があるのだと思います。

それから、今、議論がされているように、 β 受容体に対する作用が本当なのかということになるのですけれども、これはバインディングアッセイで強いリガンドに対するものに対する競合アッセイをやっているわけですね。それに対して、こういう脂肪酸のような物質をメンブランのフラクションのところに細胞を加えていったときに、本当にその特異的な結合しているものをはがしたからと言って、それが本当に β 受容体のコンペティションなのかどうかということの詰めは実を言うと、それほど厳密でないような気がします。

ですから、通常のアッセイの条件でやっているには違いないのですが、 β 作用の持っている類縁化合物については、このアッセイは適用できるけれども、今回のようにかなり性質の違った脂肪酸の集合体についても本当にアッセイができるのかどうかということは、私は若干疑問を持っています。出てきた値について、そのまま即これが β アゴニストだと決めることができるのかどうかを一つは、私はこういう状態の専門家ではないので判断ができないですが、疑問があるなということがあります。

こういうふうに幾つかの点で、どうとってみても、なかなか詰めがうまくゆかない。何か抜け道がないところに落ちてしまっているような気がします。作用そのものの本体がはっきりすれば、それに対して安全の度合いも尺度で脂肪酸なら本当にそれで確実だと言えば、ある程度できるのかなという判断はできるのですけれども、細胞に加えたときに未知

のものが本当に β アゴニスト作用を持っているかということも否定はできない。その辺のところを見ると、もう少し申請企業の方にきちんとした物質の特定を含めて、詰めをしていただくことが望ましいのかなという感じを持っています。

○清水座長 ありがとうございます。

尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 今、山添先生の話聞いていて、私も確かにそうだと思います。これは本当にコンペティティブアッセイになっているのかどうかと。コンフォメーションを変えて、物理的に単にリガンドを置換しているだけかもしれないですね。

○清水座長 先ほどから議論があるように、このメカニズムが β_3 のアゴニスト活性だからということで、これを却下するというのは、先ほどの林先生の御意見とかありましたけれども、それは形としてはできないですね。医薬品と食品で、別のところで議論しないといけない話かなとも思います。

○山添委員 もし本当に β_3 のアゴニストだったら、医薬品との兼ね合いで開発の機会を考えれば、未知での要因が非常に多いので、それはかなり慎重にならざるを得ないということとは皆さんが一致しているのではないかと思いますけれども、本当に β アゴニストなのかというところも一つあります。

○清水座長 そのアゴニストであるからどうこうという前に、それをはっきりさせないことには評価ができないというのが我々の現在の状況ということですね。そうすると、また消費者委員会で議論をやってもらわなくてはいけないような部分も出てくるのかもしれないです。疑問はいろいろあって、この脂肪酸の非常に微妙な 95 : 2 : 1 : 2 とかいう構造体がどのように何をしているのか。それがさっき吸収のところの段階すらよくわからないところがあるのですが、何をしているのかということが非常に興味深いところでもあるのだけれども、非常によくわからなくて、アゴニスト活性を測っている方法もそれが本当にアゴニストの活性を見ているかどうかというところでは疑問が残るというのは、やはり感じる場所ですね。

時間を過ぎてしまいましたけれども、これは今日はどの辺のところにもで行けばいいということになりましょうか。

○山本評価第二課長 さらに今の議論の件を追加して確認していくことで議論が進展するのであれば、これを確認しなさいというやり方が一つあると思います。もう一つは、現在の有効成分の設定とその作用機序で有効であるということと、その裏返しで安全性についての疑問が生じるということで矛盾が生じると。そこについて新たな知見を得られない限り、安全性の評価ができないということで一定の結論として、そこが整理されないとこれ以上議論が進められないと位置づけて返すというのもありますし、このままでいいというのもあるのでしょうけれども、どういう方向でいくかですね。

○清水座長 それは今日ここで方向を決めないといけませんか。今また中途半端に指摘しても長引いてしまって余り効率よく話が進まないと思うので、もう一回こういう議論を

した上でどうするかを決める。それに当たってはどうか。尾崎先生が言われたような専門家の意見とか聞く必要はありますか。でも、それは本当にアゴニストかどうか分からないところでやってもしょうがないですかね。

○山添委員 議論はかなりし尽くしてしまっていて、結局、申請者の考えどおりに来れば、βアゴニストであれば安全性は保証できないというのが先生方の御意見かなと思います。それを蒸し返して、そうではないかもしれないと言っても、こちらも証拠がないです。

○清水座長 そうすると、この状態では審議はできないから、一旦返すというか、ここの委員会からはどこに戻すのですかね。消費者庁、消費者委員会に戻すのですか。そういう形をとらざるを得ないような気がします。もうちょっと、例えば本当にアゴニストになっているかどうかということが明確になった時点で、また我々も議論することができるかもしれないということになりましょうか。

○北村課長補佐 ありがとうございます。今回の結論としては、現状では安全性について評価はできないということだと思います。それを評価書の形にまとめたものについて、次回に御議論いただくということでよろしいでしょうか。

○清水座長 そうですね。もう一度開いていただいて、そういう形にするのがいいかなと思います。

○北村課長補佐 また次回よろしく願いいたします。

○清水座長 それでは、そういうことで時間をオーバーしてしまいましたけれども、今日はこれにて、この議論は終わりにしたいと思います。

それでは、この審議は終わりということで、その他に行ってよろしいですか。

○北村課長補佐 時間を超過して申し訳ございませんが、2点ほど事務局からございます。

まず、1点目ですけれども、事務局で現在検討している事項について御連絡させていただきます。食品安全委員会の農薬専門調査会と動物用医薬品専門調査会では、今年度から調査会の場に申請企業に出席いただきまして、先生方からの指摘事項等に関する質問に対しまして、回答をしていただくということを行っております。また、肥料・飼料専門調査会においても現在、申請企業の出席を求めるための準備をしているところでございます。今後、本調査会におきましても同様に申請企業の出席をお願いすることを検討したいと考えてございます。よろしければ、今後、事務局で対応案を検討いたしますので、改めて御相談させていただきたいと考えておりますので、よろしくお願いいたします。

2点目は、机上配布でサラシア 100 とコタラエキスのパブコメの回答をお配りしてございます。メールで何度も、御確認いただきまして、どうもありがとうございます。現状の案がこちらになっておりまして、先生方にお送りした以降に修正したところが下線の見え消しになってございます。まだ最終調整ができておりませんで、多少文言の修正がある可能性もありますが、御報告いたします。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今日の専門調査会はこれにて終了させていただきます。どうもありがとうございました。