



府食第380号
平成27年5月7日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

新開発食品専門調査会
座長 清水 誠

特定保健用食品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成25年11月25日付け消食表第330号をもって内閣総理大臣から食品安全委員会に意見を求められた「蹴脂茶」に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

特定保健用食品評価書

蹴脂茶

2015年5月

食品安全委員会新開発食品専門調査会

目 次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>	2
要 約	3
I. 評価対象品目の概要	4
1. 製品	4
2. 関与成分	4
3. 作用機序等	4
II. 安全性に係る試験等の概要	4
1. 食経験	4
2. <i>in vitro</i> 及び動物を用いた <i>in vivo</i> 試験	4
(1) 復帰突然変異試験	4
(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)	5
(3) 90 日間反復強制経口投与試験 (マウス)	5
3. ヒト試験	6
(1) 12 週間連続摂取試験 (対象者: BMI が 25 以上かつ体重が 95 kg 以下 の人)	6
(2) 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験	6
4. その他	6
III. 食品健康影響評価	7
<別紙: 検査値等略称>	8
<参照>	9

<審議の経緯>

- 2013年 11月 25日 内閣総理大臣から特定保健用食品の安全性の審査に係る食品健康影響評価について要請（消食表第330号）、関係書類の接受
- 2013年 12月 2日 第496回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 12月 19日 第93回新開発食品専門調査会
- 2014年 10月 27日 第101回新開発食品専門調査会
- 2014年 11月 21日 第102回新開発食品専門調査会
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
- 2015年 2月 4日から3月 5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 5月 7日 新開発食品専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告

<食品安全委員会委員名簿>

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会新開発食品専門調査会専門委員名簿>

清水 誠（座長）
尾崎 博（座長代理）
石見佳子 酒々井眞澄
磯 博康 林 道夫
梅垣敬三 平井みどり
漆谷徹郎 本間正充
奥田裕計 山本精一郎
小堀真珠子 脇 昌子
佐藤恭子

要 約

エノキタケ抽出物を関与成分とし、「体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する」旨を特定の保健の用途とする清涼飲料水である「蹴脂茶」について、申請者作成の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

本食品一日当たりの摂取目安量 350 mL 中に含まれる関与成分は、エノキタケ抽出物（エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物として）2.4 mg である。

本食品の評価では、食経験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、ヒト試験（12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験）等を用いた。

作用機序については、*in vitro* では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

I. 評価対象品目の概要

1. 製品

- (1) 商 品 名：蹴脂茶（申請者：株式会社リコム）
- (2) 食 品 の 種 類：清涼飲料水
- (3) 関 与 成 分：エノキタケ抽出物
(エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物として) 2.4 mg¹
- (4) 一日摂取目安量：1本（350 mL）
- (5) 特定の保健の用途：体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する

2. 関与成分

本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、食用エノキタケ（*Flammulina velutipes* (Curt. :Fr.) Sing.）子実体の熱水抽出物と、抽出残渣をアルカリ処理して得られた成分からなり、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物、 β -グルカン、植物性キトサン、複合糖質等が含まれている（参照 1、2）。

エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は、リノール酸、 α -リノレン酸、ペンタデカン酸、パルミチン酸等で構成されている（参照 3）。

3. 作用機序等

エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は腸管から吸収された後、血液循環により、脂肪細胞の表面に存在する β_3 アドレナリン受容体への結合を介して脂肪の低減作用を発現している可能性が示唆された（参照 3～13）。

II. 安全性に係る試験等の概要

1. 食経験

エノキタケの年間生産量は、平成 7 年以降で 10 万トンを超えている。エノキタケの平均消費量は、主要特用林産物需給総括表（農林水産省）及び人口推計（総務省統計局）を基に推計すると、平成 7 年以降で 1 人当たり一日約 2.5 g となる（参照 14）。

エノキタケ抽出物²は、サプリメントを中心に、チョコレート、クッキー、スープ等に配合されたものが流通しており（参照 15）、これまでに問題となる健康被害は報告されていない。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験

(1) 復帰突然変異試験

エノキタケ抽出物について、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用い、5,000 μ g/plate を最高用量とする復帰突然変異試験が実施されており、結果は全て陰性であった（参照 16）。

¹ 1本（350 mL）あたりにエノキタケ抽出物を 420 mg 加えており、その中に遊離脂肪酸混合物が 2.4 mg 含まれている。

² 本食品の関与成分と製法が異なるものを含む。

(2) 単回強制経口投与試験 (ラット)

Wistar ラット (雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (エノキタケ抽出物³: 2,000 mg/kg 体重) による単回投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった (参照 17)。

(3) 90 日間反復強制経口投与試験 (マウス)

4 週齢の CrIj:CD1 (ICR) マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口投与 (エノキタケ抽出物: 0、100、350、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間反復投与試験が実施された。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量及び尿検査に異常は認められなかった。血液検査において、2,000 mg/kg 投与群の雌雄では対照群と比較して AST の有意な上昇が認められたが、組織所見や血液検査において関連する項目に異常が認められないことから、エノキタケ抽出物が肝機能障害を引き起こす可能性は低いとしている。また、正常動物の血液検査値の適正範囲内ではあるが、総コレステロール、中性脂肪等で投与量に依存した低下傾向が認められ、特に、雄性マウスにおいてその傾向は顕著であった。さらに、2,000 mg/kg 投与群において血液検査の多くのパラメーターで有意な低下が認められたが、体重減少や摂餌量等の変化が認められず病理学的にも異常所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変動ではないとしている。臓器重量において、2,000 mg/kg 投与群では対照群及び他の群と比較して肝臓重量 (絶対重量) の有意な低値が認められた。その原因について、病理組織学的所見における 1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群での肝臓の小葉中心静脈周囲の脂肪滴数の減少としているが、統計学的処理が行われていないため、有意に脂肪滴数が減少したかは明らかではない。その他にも所見が散見されたが、病変を呈する組織変化ではないこと、軽微であること、対照群でも観察されたこと等から、毒性学的意義は低いものとしている (参照 16)。

また、血液検査において、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群の雄の CK 値で、対照群と比較して有意な高値が認められた。また、その実測値は、雄よりも雌の方が高値であり、CrIj:CD1 (ICR) マウスの背景データと比較すると平均値で約 3~17 倍の値であったことから、被験物質投与に起因する可能性のみならず、飼育環境が不適切であった可能性も否定できなかった。

以上のことから、本試験結果を安全性評価に用いることはできないと判断した。なお、エノキタケ抽出物が有するとされるβアドレナリン受容体刺激作用は、近年、急性心筋障害を起こす可能性が報告されており (参照 18)、本試験で認められた CK 値の上昇は、βアドレナリン受容体刺激作用を介した心筋への影響によるものである可能性を否定できない。しかし、本試験は心筋への影響を評価するために必要なデータを提供するものとなっていない。

³ 本試験においては、熱水抽出工程がなく、エノキタケをアルカリ処理して得られた成分からなるものである。

3. ヒト試験

(1) 12週間連続摂取試験（対象者：BMIが25以上かつ体重が95kg以下の人）

BMIが25以上かつ体重が95kg以下である成人男女86名を対象に、エノキタケ抽出物が400mg配合された茶飲料（以下「試験食」という。）又は対照食を一日1本（350mL）、12週間連続摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、体重は、試験食群で経時的な減少が認められた。血圧は、試験食群では収縮期血圧及び拡張期血圧で、対照食群では拡張期血圧で、試験前と比較して摂取12週後に有意な低下が認められた。血液検査において、各群とも摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、異常変動とは認められず、健康への影響はないとしている。尿検査において、有意な変動あるいは正常範囲からの逸脱は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係が不明とされた頭痛（2例）、かゆみ（湿疹）、イライラ感及び不眠（各1例）が認められたが、いずれの事象も短期間で消滅したため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はないとしている（参照1）。

(2) 4週間連続2.85倍過剰摂取試験

成人男女計24名（BMI：25以上12名、25未満12名）を対象に、エノキタケ抽出物が1,200mg（本食品一日摂取目安量の2.85倍）配合された茶飲料を一日1本（350mL）4週間摂取させるオープン試験が実施された。

その結果、体重等の体構造、血圧、心拍数及び血液検査において、摂取前と比較して有意な変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係を否定できないとされた軟便（1例）が認められたが、軽度で一過性のものであったため臨床的には問題ないとしている。また、試験食との因果関係が不明とされたかゆみ（湿疹）、めまい、軟便、意欲減退及び倦怠感（各1例）が認められたが、いずれの事象も症状が軽微であり一過性のものであったため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はないとしている（参照2）。

4. その他

βアドレナリン受容体への作用について

申請者からの提出資料によれば、本食品の作用機序は、β₃アドレナリン受容体刺激作用によるものであることが示唆されたとしている。また、βアドレナリン受容体には、β₁、β₂及びβ₃のサブタイプが存在するが、本食品の関与成分はそれらのサブタイプに対する結合親和性に有意差がないことから選択性は低く（参照5）、非特異的に全てのサブタイプに対してアゴニストとして働くとされている。

本食品の関与成分が非特異的なβアドレナリン受容体刺激作用を有するとすれば、薬理的にみて、特にβ₁アドレナリン受容体刺激作用による、動悸、頻脈、不整脈、

血圧上昇等の循環器系への影響等多岐にわたる作用が生じる可能性がある。さらに、 β_2 アドレナリン受容体刺激作用に関しても、呼吸器系や生殖器系（子宮）への影響が懸念され、選択的 β_2 アドレナリン受容体作用薬（医薬品）において精神神経系や循環器系等に関係する副作用等の報告がある（参照19）。また、 β_3 アドレナリン受容体は脂肪細胞や膀胱筋のみに局在するものではなく、近年では心血管系にも広く分布することが知られるようになっており（参照20、21）、選択的 β_3 アドレナリン受容体作用薬（医薬品）においても心臓に関係する副作用等の報告がある（参照22）。ヒト試験の結果においては因果関係のある有害事象は認められていない（参照 1、2）ものの、本食品の関与成分が β アドレナリン受容体に対して非特異的的刺激作用を有するとすれば、その作用によって心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼす可能性は否定できない。

作用機序については、*in vitro*では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされている（参照 3、5、6）が、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。仮に、本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するというのであれば、上記のことから、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて「蹴脂茶」の食品健康影響評価を実施した。

本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、食用エノキタケ（*Flammulina velutipes* (Curt. :Fr.) Sing.）子実体由来のものである。

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験及びヒト試験（BMIが25以上かつ体重が95 kg以下の人を対象とした12週間連続摂取試験及び4週間連続2.85倍過剰摂取試験）において、問題となる結果は認められなかった。しかし、マウスを用いた90日間反復強制経口投与試験については、飼育環境が不適切であった可能性が否定できなかったことから、この試験結果を安全性評価に用いることはできないと判断した。

作用機序については、*in vitro*では脂肪細胞に対する β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。本食品の関与成分が β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、作用機序及び安全性について科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した。

<別紙：検査値等略称>

AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	Body Mass Index（肥満指数）：体重(kg) ÷ 身長(m) ²
CK	クレアチンキナーゼ

<参照>

1. 堀祐輔, 清水隆磨, 小池田崇史, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物 (キトグルカン) 含有茶飲料の連続摂取による内臓脂肪減少効果の検討 応用薬理 2008; 74(5/6): 121-129
2. 堀祐輔, 宮澤啓介, 清水隆磨, 佐野元春, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物 (キトグルカン) 含有茶飲料の健常人に対する過剰摂取による安全性の検討 東医大誌 2009; 67(1): 52-59
3. 久保光志, 藤本康雄, 牧野三津子, 佐武紀子, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物の脂肪酸を含む成分のアドレナリン β_3 受容体結合: 分析化学ならびに酵素活性・受容体結合研究 応用薬理 2009; 76(1/2): 7-13
4. 古谷泰治: β_3 アドレナリン受容体作用薬—生活習慣病とその予防・治療薬開発に向けて 日薬理誌 2001; 118(補 1): 26-28
5. 吉田徳, 萩原えり, 伊藤由彦, 渡邊泰雄, 山田静雄: エノキタケ抽出成分の β アドレナリン受容体結合活性の評価 応用薬理 2009; 76(5/6): 85-90
6. エノキタケ抽出物成分の β 受容体活性化 (cyclic AMP 生成促進) 作用の検討 2010 (試験報告書)
7. エノキタケ抽出物脂溶性成分のラット初代前駆脂肪細胞に対する脂肪蓄積抑制効果および脂肪放出効果の検討 2008 (社内報告書)
8. 平敏夫, 山口昭博, 牧野三津子, 佐武紀子, 藤本康雄: エノキタケ抽出物中の脂肪酸複合体は内臓脂肪細胞の脂肪蓄積を抑制する Food Function 2011; 7: 13-18
9. 吉田徳, 大古田真輝, 伊藤由彦, 山田静雄, 久保光志, 茅野大介, 他: エノキタケ抽出物含有成分である複合脂肪酸のメタボリック症候群モデルマウス (TSOD) ならびに対照マウス (TSNO) における体内動態の比較 応用薬理 2010; 78(1/2): 21-26
10. 齋藤博, 荒井健介, 久保光志, 溝口将也, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物含有脂肪酸混合物の生物学的利用能: ラットおよびヒトでの吸収性ならびに血清中の安定性の検討 応用薬理 2010; 79(3/4): 49-54
11. 齋藤博, 荒井健介, 久保光志, 溝口将也, 山田静雄, 渡邊泰雄: エノキタケ抽出物含有脂肪酸混合物の生物学的利用能 (第2報) —ヒトでの吸収ならびに血中動態の検討— 応用薬理 2011; 81(1/2): 5-10
12. 中野佑香, 川瀬咲, 山藤歩, 常盤広明: 遊離脂肪酸混合物による β アドレナリン受容体の活性化 Comput Chem Jpn 2012; 11(2): 121-124
13. 久保光志, 堀祐輔, 茅野大介, 今利宗雅, 浦丸直人, 脇能広, 他: エノキタケ抽出物および含有脂肪酸複合体の内臓脂肪減少作用: Tsumura-Suzuki Obese Diabetes (TSOD)マウスを用いて 応用薬理 2009; 77(3/4):101-106
14. エノキタケ抽出物としての食経験 (1) 2008 (社内報告書)
15. エノキタケ抽出物としての食経験 (2) —エノキタケ抽出物の市場における実績— 2008 (社内報告書)
16. 江口文陽, 松岡寛樹, 菊川忠裕, 渡邊泰雄, 松田隆秀: 90日間亜慢性投与毒性試験及び遺伝毒性試験によるエノキタケ抽出物 (キトグルカン) の安全性解析 応用薬理 2008; 75(1/2): 25-31

17. キトグルカンのラットを用いた急性経口投与毒性試験 2003 (試験報告書)
18. Garg M and Khanna D: Exploration of pharmacological interventions to prevent isoproterenol-induced myocardial infarction in experimental models. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2014; 8(4): 155-169
19. 添付文書「ホクナリン®錠 1mg、ホクナリン®ドライシロップ 0.1%小児用」 2010年3月改訂 (第5版)
20. Dessy C and Balligand JL: Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv Pharmacol.* 2010; 59: 135-163
21. Michel MC, Harding SE and Bond RA: Are there functional β_3 -adrenoceptors in the human heart? *Br J Pharmacol.* 2011; 162(4): 817-822
22. 添付文書「ベタニス®錠 25mg・50mg」 2014年4月改訂 (第7版)

「蹴脂茶」に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年2月4日～平成27年3月5日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 36通
4. 意見・情報の概要及び新開発食品専門調査会の回答
 頂いた意見・情報を内容により No.1～12 にまとめました。全ての意見・情報は「5. 意見・情報一覧」に掲載しました。

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
1	<p>評価書案の内容を見る限り、マウス実験の飼育環境のくだりあたり、若干理解しがたい部分もあるが、最近の食品事情でいくと、評価できないということもしかたがない。曖昧な結果ではやはり商品化は難しいと思った。</p> <p>効果の実証が不十分であると同時に、副作用の有無もはっきりしないまま商品化は望めないと思った。</p> <p>効果よりも副作用の安全性を気にしてしまうので安心して飲めるようお願いしたい。</p>	<p>御意見をいただき、ありがとうございました。</p> <p>有効性については消費者委員会で評価しています。御意見は消費者庁にお伝えします。</p>
2	<p>長い期間において食品として食されているエノキタケから作られたことも考慮すれば安全性は確かであると考えます。</p> <p>エノキタケは健康被害を及ぼす可能性がある食品であるとの誤解を招きかねない。</p>	<p>本評価書は、エノキタケ抽出物を含む清涼飲料水「蹴脂茶」について安全性評価を行ったものです。</p> <p>「蹴脂茶」の関与成分であるエノキタケ抽出物の製造工程には、食用エノキタケの熱水抽出物残渣へのアルカリ処理工程があります。エノキタケ中の脂肪酸はトリグリセリドと結合していますが、このアルカリ処理工程により、加水分解され遊離脂肪酸の状態が存在すると説明されており、このアルカリ処理条件は、ご家庭で再現されることはありえない条件です。そのため、「蹴脂茶」の関与成分であるエノキタケ抽出物は、通常食されているエノキタケとは成分が異なることから、食経験のあるエノキタケとは異なるものとして安全性についての評価を行</p>

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
		<p>いました。</p> <p>本評価書は、食経験のあるエノキタケの安全性についての評価を行ったものではなく、食品としてのエノキタケの安全性を否定しているものではありません。</p>
3	<p>政府系機関としてなぜ2段階の審議体制をとらなければならないのか、双方の審議の性質が異なるのであれば、なぜ本件の異例の判断において双方の見解について表明がないのか、疑問が残る。</p> <p>消費者庁において了承された作用機序について、食品安全委員会で言及する必要はない。既に了承された作用機序を前提に安全性評価を行うべき。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品の安全性についてリスク評価を行う機関です。</p> <p>食品安全委員会では消費者庁からの評価依頼を受け、特定保健用食品の安全性を評価しています。作用機序から生じ得る副作用等について検討するためにも、安全性審査において作用機序を考慮することは必要であると考えています。</p> <p>本食品は、消費者委員会では了承された「<i>in vitro</i>における試験及び動物を用いた試験により、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ことが示唆された。」を作用機序とするものとして、評価依頼がなされたものです。食品安全委員会では、作用機序の是非を評価したのではなく、その作用機序を前提にして、本食品の安全性について評価を行いました。</p> <p>また、本評価結果は消費者委員会では審議された本食品の効果について否定するものではありません。</p>
4	<p>βアドレナリン受容体刺激作用を持つ医薬品の知見をもって、食品成分でも副作用が起こることは否定できないとするのは適切ではない。食品成分なのでβアドレナリン受容体刺激作用は医薬品よりはるかに弱い。</p> <p>副作用の発症が発現する摂取量を見極めるよう指導することはできないか。</p> <p>食品成分では、医薬品のような単一成分とは違い、そもそも過剰に摂取することは形態的にも困難であり、適量の摂取ならば問題にならない</p>	<p>本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物の製造工程には、食用エノキタケの熱水抽出物残渣へのアルカリ処理工程があります。エノキタケ中の脂肪酸はトリグリセリドと結合していますが、このアルカリ処理工程により、加水分解され遊離脂肪酸の状態が存在すると説明されており、このアルカリ処理条件は、ご家庭で再現されることはありえない条件です。そのため、本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、通常食されているエノキタケとは成分が異なることから、食経験のあるエノキタケとは異</p>

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
	<p>い、という結果にはならないか。</p> <p>本食品の作用機序は、医薬品と異なって受容体の直接刺激ではなく、間接的に活性化させるものである。そのため過剰なβアドレナリン受容体刺激は負の Feed Back が掛かり制御されると思われる。</p>	<p>なるものとして安全性についての評価を行いました。</p> <p>本食品の関与成分がβ₃アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらにβアドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、その作用によって心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼす可能性は否定できません。</p> <p>また、申請者からは、本作用を介する副作用を念頭に置いた安全性試験の結果や本食品摂取による副作用が発症する摂取量を示した資料や本食品と医薬品の作用の強さを比較することができる資料は示されておらず、提出された資料からは本食品の安全性を確認することはできませんでした。なお、本食品のβアドレナリン受容体刺激作用が医薬品と同様の影響をもたらさない作用なのかを判断できる資料も示されていません。</p>
5	<p>評価書では、βアドレナリン受容体刺激作用が急性心筋障害を起こす可能性について、文献18等を引用して記述されているが、同文献等では、βアドレナリン受容体刺激薬のイソプロテレノールが心筋梗塞を起こす投与量はラットで100～300 mg/kg（皮下注射）であることが示されている。この投与量は医薬品として使用される硫酸イソプロテレノールの用量の65,000～195,000倍高い用量であり、明らかに中毒量であるこの投与量での心筋障害は、βアドレナリン受容体刺激作用というよりも、イソプロテレノールの非特異的作用に基づくものである。したがって薬理的に弱いβアドレナリン受容体刺激作用を示すエノキタケ抽出物の作用に外挿するのは科学的に極めて飛躍している。そうしたことから、CK値の上昇から心筋への影響の可能性を論じるのは適切ではない。</p> <p>医薬品成分の動物に対する過剰投与の条件を全く不明のままにして、安全性を比較している点について疑問の念を禁じえない。医薬品につ</p>	<p>御指摘の文献は、βアドレナリン受容体刺激薬が急性心筋障害を起こす可能性を示唆する例として挙げたものです。また、イソプロテレノールは、ラットの心筋障害を起こす用量と比較して非常に少ないとしている医薬品としての用量域（1回0.1mg吸入）においても、心悸亢進、頻脈等の循環器系の副作用が知られています。</p> <p>提出された資料では、本食品の一日摂取目安量におけるβアドレナリン受容体刺激作用が、βアドレナリン受容体刺激薬イソプロテレノールの医薬品としての用量における作用と比べ、ヒトでの影響が否定できる程度に弱いと判断できる根拠は示されていません。このため、本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物がβアドレナリン受容体刺激作用を有するのであれば、マウスを用いた90日間反復強制経口投与試験で認められたCK値の上昇は、βアドレナリン受容体刺激作用を介した心筋への影響によるものである可能性を否定できないと考えました。</p>

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
	<p>いて副作用の報告があるのであれば、食品安全委員会は、本食品の一日摂取目安量と医薬品成分の一日投与量とを比較して、評価することを求めていると考えられる。</p>	
6	<p>「評価できない」という結論は疑問。</p>	<p>食品安全委員会は、申請者作成の資料を用いて本食品の食品健康影響評価を実施しました。</p> <p>作用機序については、<i>in vitro</i>では脂肪細胞に対するβ₃アドレナリン受容体刺激作用として説明がされています。本食品の関与成分がβ₃アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらにβアドレナリン受容体に対する非特異的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼす可能性は否定できません。しかし、提出された資料にはそれを否定するための十分なデータが示されておらず、本食品の安全性が確認できません。そのため、科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断しました。</p>
7	<p>「ステイバランスR J」のように、注意喚起表示により安全性を評価することが可能ではないか。</p>	<p>「ステイバランスR J」の作用機序はアンジオテンシン I 変換酵素阻害活性（ACE阻害活性）とされています。「ステイバランスR J」は、作用機序から、摂取後に空咳を誘発する可能性が考えられました。ACE阻害薬は医薬品として広く世界中で使用されており、知見が蓄積しています。有害な影響やその程度等について得られている知見も踏まえ、咳について注意喚起がされれば、適切に摂取される限りにおいては安全性に問題はないと判断されたものです。</p> <p>本食品の作用機序は、申請者の説明によると、βアドレナリン受容体刺激作用とされています。βアドレナリン受容体は全身の様々な臓器に分布しており、関与成分が作用すると、その後色々な反応が広範囲で進行する可能性が考えられます。βアドレナリン受容体刺激作用を機序とする医薬品では、標</p>

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
		<p>的臓器で作用するのみならず、循環器系等他の様々な臓器への影響による副作用が知られていることから、副作用や安全性に関して慎重に取り扱う必要があると考えています。</p>
8	<p>ヒト試験では、心拍数や血圧や血液成分等において有害事象は認められていない。</p>	<p>食品安全委員会では、ヒト試験の結果のみではなく作用機序や動物試験等も考慮し、安全性審査を行っています。</p> <p>申請者から提出されたヒト試験結果からは問題となる結果は認められず、具体的な健康影響が認められているものではありませんが、本食品の関与成分がβ_3アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらにβアドレナリン受容体に対する非特異的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼす可能性は否定できません。しかし、提出された資料にはそれを否定するための十分なデータが示されておらず、本食品の安全性が確認できません。そのため、科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断しました。</p>
9	<p>マウスを用いた90日間反復強制経口投与試験について、飼育環境がコンベンショナルであることから安全性の評価試験として不適当とされている。</p> <p>CK値の上昇に関する指摘があるが、供試物の投与群とコントロール群における有意差が無いことから、CK値の上昇は供試物による影響ではなく、環境要因によるものであり、供試物の安全性が否定されるものではない。</p>	<p>マウスを用いた90日間反復強制経口投与試験につきましては、飼育環境がコンベンショナルであることから安全性評価に用いることはできないと判断したものではありません。</p> <p>本結果では、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄のCK値で、対照群と比較して有意な高値が認められています。</p> <p>本試験で認められたCK値の上昇が被験物質投与に起因するものなのか検討を試みましたが、本試験のCK値の実測値が使用マウスの背景データと比較すると平均値で3～17倍の値であり、被験物質投与に起因する可能性のみならず、飼育環境が不適切であった可能性も否定できなかったことから、この試験結果から被験物質投与の影響を判断することはできませんでした。</p>

No	取りまとめた意見・情報の概要※1	新開発食品専門調査会の回答
		したがって、本試験を安全性評価に用いることはできないと判断しました。
10	<p>評価書案の最後に「科学的に適切な根拠が示されない限りにおいて、本食品の安全性を評価することができない」とある。この言い回しだけではあまりにも抽象的。評価する（安全性を認める）ための具体的かつ詳細な課題（試験方法とその求める結果、または必要な学術的な根拠など）を提示されるべき。</p>	<p>本食品の作用機序はβ_3アドレナリン受容体刺激作用として説明がされています。本食品の関与成分がβ_3アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらにβアドレナリン受容体に対する非特異的刺激作用を有するという申請者の説明を前提とすれば、心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼす可能性は否定できません。しかし、提出された資料にはそれを否定するための十分なデータが示されておらず、本食品の安全性が確認できません。そのため、科学的に適切な根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断しました。</p>
11	<p>大手企業に甘く、中小企業に厳しいと記事に書いてあったが、是非、誰もが納得できるようなフェアな判断をしてほしい。</p> <p>偏見にみちた見解で申請品が評価されたのだとしたら、結果は見なくてもわかる。</p> <p>機序の内容が理解できないという評価者は、評価者として不適當。</p> <p>本評価は、現政権が推進する機能性表示制度の趣旨に逆行する考え方である。</p>	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p>
12	<p>特定保健用食品のダイエット表示に、エノキタケ複合抽出物由来とする機能性が承認されることを切に望む。</p> <p>許可までのプロセスについて効率化や透明性を打ち出していただけないと制度そのものの存在価値が疑われると考える。</p>	<p>御意見をいただき、ありがとうございます。</p> <p>食品安全委員会の議事録は原則公開としています。ただし、公開することにより知的財産を侵害し、特定の者に不当な利益又は不利益をもたらすおそれがある場合には、該当箇所等を伏せた上で公開しています。</p> <p>なお、頂いた御意見は特定保健用食品の表示を所管している消費者庁へお伝えします。</p>

※1 今回の審議結果（案）に関係しないものについては、省略させていただきました。

5. 意見・情報一覧

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
1	<p>蹴脂茶のトクホ申請に対する評価書を読ませて頂きました（評価書（案）：P 6～P 7）。ご指摘の点で、蹴脂茶の成分が医薬品と同様に強力なベータアドレナリン受容体（BA受容体）の非特異的な刺激作用が有る事を懸念されているコメントが有りました。確かに医薬品のBA受容体刺激薬は用法用量に因って様々な有害作用が懸念されます。一方、蹴脂茶の臨床試験に携わった一人として、250症例以上の臨床例（論文発表）で、ご指摘の副作用（有害作用含）は認められていません。臨床試験の責任医師の報告も蹴脂茶が原因とする有害事象の報告も有りませんでした。作用発現機序に関しても、論文発表していますが、医薬品と異なって蹴脂茶は受容体の直接刺激ではなく、間接的に活性化させます。そのため、過剰なBA受容体刺激並びにノルアドレナリンの放出は「負」のFeed Backが掛かり制御されるためと思われ（Goodman & Guilman, 11ed）。これらの点を御留意頂きたく、コメントを送らせて頂きます。</p>	4, 8
2	<p>専門調査会は、本食品の摂取の結果では有害事象は認められていないとしながら、関与成分の作用機序から医薬品と同様の多岐にわたる臓器に影響を及ぼすことは否定できないとしています。しかし、食品成分の安全性について、医薬品成分の動物に対する過剰投与の条件をまったく不明のままにして、安全性を比較している点について疑問の念を禁じ得ません。医薬品について副作用の報告があるのであれば、食品安全委員会は、本食品の一日摂取目安量と医薬品成分の一日投与量とを比較して、評価することを求めていかなければならないと考えます。また、食品成分と医薬品成分とでは、研究の方向性や効果、安全性の評価方法が異なるわけですので、医薬品成分の動物に対する過剰投与で起こりえる副作用を本食品でも起こりうるように一律に扱うことは適切ではないと考えます。したがって、本食品のヒト試験において、因果関係のある有害事象は認められていないという結果に基づいて再検討されることが望ましいです。</p>	4, 5, 8
3	<p>過去に特保の許可を受けた「ステイバランス RJ」の評価では、有害事象については摂取群の5名に咳症状が確認されています。また、「ステイバランス RJ」の作用機序についてはACE阻害活性で医薬品と同じ作用機序であり、医薬品の副作用としても空咳が認められています。しかし、「ステイバランス RJ」は「注意喚起」表示することにより、特保として認められています。一方、本食品のヒト試験では、有害事象は摂取群に認められていません。また、本食品の作用機序は医薬品と同様の作用機序はありますが、心拍数や血圧や血液成分において異常変動は認められていません。本食品の作用機序では、実際に起こっていても、理論的に起こることが否定できないとするのであれば、注意喚起表示により安全性を評価することが可能であると考えます。実際に有害事象が認められている「ステイバランス RJ」には注意喚起表示を許可し、有害事象が認められていない本食品「蹴脂茶」に注意喚起表示を許可しないというのであれば、評価に公平性を欠くことになると考えます。以上の点を勘案していただき、適切な評価をお願いする次第です。</p>	6, 7, 8, 11

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
4	<p>蹴脂茶のトクホ表示許可へ向け、再審議をお願いしたい。</p> <p>リコムでは10年にエノキタケ抽出物を関与成分とする「蹴脂茶」についての特定保健用食品表示許可を申請。11年には「エノキタケ抽出物を関与成分とし、体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する旨を保健の用途とする食品（茶系飲料）」として内閣府消費者委員会の調査会が審議し、了承した。ところが、今年2月の食品安全委員会新開発専門調査会では、消費者庁担当官がトクホ申請している「蹴脂茶」について「十分なデータが示されていない。安全性を評価することはできない」と異例の判断を下した。</p> <p>4年前に消費者委員会の調査会が審議し、有効性を含めて了承している。それだけに、今回の食品安全委員会の指摘は厳しいものといえる。科学的な根拠が示されており、審議を担当した委員の中には「世界初の安全に使えるβ3アゴニスト受容体減量薬になる」と発言した人もいるだけに、委員会の「安全と評価することはできない」との指摘は必ずしも当たらないといえるだろう。</p> <p>リコムは追加データの提出も考慮することなので、対応をお願いします。</p>	3, 6
5	<p>私の体験では、エノキタケ抽出物を含んだ商品を長期間摂取したところ、減量効果は確かに認められました。血圧や脈拍から見ても異常変動はなく安心して摂取できると考えています。私は「蹴脂茶」が一日でも早く特保になって販売されれば、会社の同僚にも勧めたいと思っていたら、食品安全委員会が評価書（案）で、安全性を評価することはできない、といっていることを知り驚きました。私はエノキタケ抽出物の成分やメカニズムが国の調査会（消費者委員会）で認められたことを知っています。同じ国の調査会が了承したものを否定することは、食品安全委員会は役割の範囲を超えています。安全性については、有害事象は認められていないのに、医薬品の副作用を例に出して、臓器に影響を及ぼすことは否定できないと判断することに、食品成分と医薬品成分の作用の違いを考慮していないと考えます。私が摂取したエノキタケ抽出物を含んだ商品には、成分の一日の摂取量は生エノキタケに換算すると4gに過ぎないのですから、医薬品と比較して安全性を論じるのは不自然です。実際に摂取して有害事象が認められるか否かに基づいて、安全性を評価すべきであると考えます。</p>	3, 4, 8
6	<p>エノキタケ抽出物質の基礎ならびに臨床研究に関わった一人として評価書（案）に関して疑問が有ります。評価書（案）では、「蹴脂茶のヒト試験では有害事象は認められていないが、作用機序を理論的に考えて有害作用の発現を否定できないから、安全性が評価できない」としています。しかし、過去に特保の許可を受けている「ステイバランスR J」の審査では、ヒト試験で摂取群の5名に咳症状の有害事象が認められていたが、「体質によりまれに咳が出ることがありますので医師にご相談ください」との「注意喚起表示」をすることで認められています。「ステイバランスR J」の関与成分の作用機序であるACE活性阻害は医薬品と同じ作用機序であり、医薬品にも副作用として空咳が認められているが、専門調査会では、「理論的にはACE活性阻害による副作用の可能性を完全に否定</p>	7, 8

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>することは難しいため、注意喚起表示を行う」とされています。既述していますが、蹴脂茶の摂取での有害事象は認められていません。理論的に起こることが否定できないとするならば、注意喚起表示により、リスク回避は可能であると考えます。以上のことを勘案していただき再検討をお願いする次第です。</p>	
7	<p>食の安全を常に考えている親として、且つ、小児科医として、蹴脂茶の評価書（案）に関して、強い疑問が残ります。評価書（案）では、「生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されない」としています。しかし、申請者は科学論文として、作用機序について <i>In Vitro</i> の受容体研究 3 報のほかに、生体内データ 4 報と <i>Bioinformation</i> に 1 報を提出しています。さらに、内閣府消費者委員会は蹴脂茶の有効性や作用機序について評価した結果、2011年12月9日の調査会において、これらを了承しています。その消費者委員会の結果に基づいて、消費者庁から食品の安全性について食品安全委員会に諮問されている筈です。すなわち、作用機序は了承されているのですから、今回の安全性についての審議の結果は疑問が残り、再審査することが適切であると考えます。エノキタケは、食習慣のある素材です。いくら抽出物と言っても重篤な有害作用を懸念されるなら、トクホのコーラやノンアルコールビールの承認は「食育」から考慮すると如何な決定かと考えます。蹴脂茶に関して、ぜひ、再検討を御願います。</p>	2, 3
8	<p>この機能性食品について興味があって調べましたが、「本食品の安全性を評価することはできないと判断した。」という結論はお粗末過ぎると思います。評価する or しないではなく「評価できない」ならば食品安全委員会などと言う組織は無用の長物でしかありません。</p> <p>常識的な判断を期待します。</p>	6
9	<p>蹴脂茶に係る食品健康影響評価案を読みましたが、100人近くのヒト試験の結果、健康悪化がなかったものに対して、安全が判定できないとは、委員は慎重すぎるのでは。エノキ茸は、食用として長い歴史があり、エノキ茸が原因で委員達が心配するような事故が起きていないことが最大の証明であり、そのことを重く考える必要があるように思います。薬品と比較してそれと同じような試験をメーカーに求めるのは、一見論理的であるように見えますが、食品レベルの判断だとすれば、行き過ぎでは。</p> <p>例えば、蕎麦に入っているルチンが静脈怒張効果があることは知られていますが、そばが入っているものすべて、その危険性について調査していないはずです。理由は、蕎麦を食べてそのような事故が起きていないから。兆候も出ていない健康被害の可能性だけを追って、判断を保留するのは後ろ向きな結論であると思います。</p>	2, 4, 8

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
10	<p>審議結果（案）作成までの一連の議事録も拝見しました。</p> <p>全体として審議委員は、商品は安全なものと考えながら、効果についての理論を認めていないという印象を持ちました。「斬新な理論だけれど、本当なの？」という。そのため、安全性の評価が委員会の役割だったのに効果理論の検証に時間を割き、本来の役割から逸脱しているように感じます。</p> <p>これでは、効果の検証と安全性の確認の役割分担をしたことが無駄になっています。</p>	3
11	<p>審議は、どういう位置づけで行われているのかが、分からなかった。</p> <p>もし、安全でない成分だということになれば、仕方ない結論だが、そうは言っていない。議事録を読む限り、審議差し戻しのような意味での結論になっている。つまり、委員会は、先の委員会より上位の委員会ということになる。裁判のように、地方裁判所→高等裁判所→最高裁判所というような制度で、上級裁判所からの審議差し戻しということなら、理解ができる。しかし、はじめからそんな仕組みでないのに委員会が自らの権限を逸脱して、審議差し戻しに等しい結論を選択するのは理解に苦しむ。</p> <p>自らの責任を完遂する意思があるなら、中途半端な結論を出さず、当事者を呼び出し、両者が納得いくまで、審議を尽くすべきだと思う。それが誠意ある対応だ。</p>	3
12	<p>要約を見て、最終判断の論拠は、「機序がわからないこと」、「アドレナリンに働きかけるのに危険性についての担保がないこと」であることがわかりました。</p> <p>感想としては、研究発表されている論文で、先の消費者庁での会合で何人もの専門家が吟味し、肯定的な結論を出した研究に対して、その内容が理解できないという評価者たちが果たしてこの評価委員として名前を並べて良いのか疑問です。もし、これが研究者として当たり前の見解だとするならば、消費者庁での会合に参加した評価者たちの資質や評価自体に問題があったことになり、逆ならば、やはり、評価者として不適当ということになります。</p> <p>そんな内容自体を理解できない評価者たちならば、結論の「判断不能」は納得です。</p>	3, 6, 11
13	<p>蹴脂茶の成分であるエノキタケがアドレナリンに作用する危険性を、医薬品による副作用を例にとり指摘しているが、そもそも旧来より一般的な食品であるエノキタケに指摘するような危険性があるとは考えにくい。現在までエノキタケの大量摂取による危険性も指摘されていない。</p> <p>医薬品と食品を一緒にして危険性を論じる事自体がおかしいと思う。</p>	2, 4
14	<p>安全性を確認する委員会が、機序についてまで言及していることが気になる。トクホ申請の手順で役割分担をして、それぞれの作業を効率的にするために作業しているはずなのに、同じことを繰り返して非効率だ。それならば、まとめて一緒に審査を行った方が合理的。縦割り行政の弊害を感じる。</p>	3

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
15	<p>安全性を評価できない理由に、βアドレナリン受容体への作用機序における副作用が挙げられています。その副作用は、ホクナリン錠、ベタニス錠を例にされています。しかしながら、上記2品は医薬品です。これが、エノキタケ複合抽出物のアドレナリン受容体への作用機序と同一の作用があるからと、副作用まで同一視するのは論理の飛躍ではないでしょうか。</p> <p>仮に、その不安があるとしたら、評価できないのではなく、その副作用の発症が発現する摂食量を見極めるよう指導することはできないでしょうか。</p> <p>エノキタケの食習慣レベルにおいては、個人差はあれ、ダイエットを実感する体験的報告が多く寄せられています。評価書の内容により、エノキタケが逆に危ない食品とのレッテルが貼られるような誤解につながると、きのこ産業に深刻な影響が出ます。</p> <p>特保のダイエット表示に、エノキタケ複合抽出物由来とする機能性が承認されることを切に望みます。</p>	2, 4, 12
16	<p>今回の食品安全委員会の「評価できない」との判断は、エノキタケ抽出物の作用機序では、医薬品成分と同様に臓器に対する影響を及ぼすことは否定できないとしています。同時にヒト試験では有害事象は起こっていないことも認めています。しかし、食品成分が医薬品成分の機序と同様だからと言って、副作用の可能性を一律に論じることには異論があります。食品成分は医薬品成分に比べ作用は弱いので、医薬品の過剰投与による副作用を適用することには違和感があります。食品成分では、医薬品のような単一成分と違い、そもそも過剰に摂取することは形態的にも困難です。エノキタケ抽出物がエノキタケという食経験の長いキノコの抽出物であり、ヒト試験で有害事象は認められていないという結果からして、「安全な食品」として評価することに問題ないと考えます。</p>	2, 4, 6, 8
17	<p>ヤフーニュース、リコム様 HP 等を拝見させていただきこの件について初めて知りました。</p> <p>今回の判断は近年のトクホ信頼失墜をさらに強くする判断かと思われれます。安全性の評価について可否はあっても「判断できない」という回答は仕事を放棄していると思われても仕方ないと思いますし、食品安全委員会の存在意義自体疑問視される可能性もあるのではないのでしょうか。</p> <p>今後の日本経済発展のためにも今回のような判断は一度撤回し、再度審査をするべきだと考えます。</p>	6
18	<p>食品安全委員会がトクホの審査において安全性を大切にすることは論をまちませんが、だからと言って、医薬品を動物に過剰投与して得た結果を、食経験のある食品成分に厳格に適用して安全性をうんぬんするのは異様な感が否めません。エノキタケ抽出物は、ヒト試験で有害事象が認められていないのですから、「安全である」と認めるのが妥当ではないかと考えます。いささか脱線しますが、大企業と違い中小企業が数億円の資金を投じて</p>	2, 4, 8, 11

No	意見・情報※2	4. の該当箇所 (No)
	<p>開発し、トクホの申請にこぎつけているわけですから、会社の存亡をかけてやっていると言っても過言ではありません。有害事象は出ていないのですから、その安全性を認めないということになれば、後に続く中小企業の開発意欲の芽をつんでしまうことになりかねませんし、大企業優先の制度と言われても仕方がなくなるのではないかと危惧しています。</p>	
19	<p>様々なメディアに取り上げられているリコムさんの記事について拝見したため、意見を述べさせていただきます。リコムさんの「蹴脂茶」による審議について、政府系機関としてなぜ2段階の審議体制をとらなければならないのか、双方の審議の性質が異なるのであれば、なぜ本件の異例の判断において双方の見解について表明がないのか、疑問が残ります。今般の4月施行される機能性表示食品の改定においても、今後の対応に不安を覚えます。一般消費者側として、リコムさんの商品は非常に魅力的だと考えていますので、本コメントをもって良い審議になることを期待しています。</p>	3
20	<p>記事を読み、実際に議事録、評価案を拝見させていただきました。記事は大げさに書かれているものと疑っておりましたが、ほぼその通りの内容にびっくりしました。</p> <p>比べるものでは、ありませんが、ノンアルコールビールが身体に良く、エノキ茸の安全性が判断できないとは、信じられません。大手企業に甘く、中小企業に厳しいと記事に書いてありましたが、是非、誰もが納得できるようなフェアな判断をしてほしいものです。</p>	2, 11
21	<p>安全性の評価が出来ないとの判断に関してですが、</p> <p>「1. 蹴脂茶の成分が生体内において、実際に作用しているか判断できない」との事ですが、食品安全委員会の役割は、申請された食品の安全性について評価するもので、有効成分の作用についての評価は、事前に消費者庁にて十分検討されているので、これに関しては、越権行為ではないのでしょうか。</p> <p>「2. 蹴脂茶の成分がアドレナリンに作用するとした場合、医薬品において副作用の報告があるので安全性が担保されない。」に関して、副作用がでるには、相当な成分濃縮が必要ではないのか。実験結果からみても健康被害が出ていない事からアドレナリンの副作用についての考察がないからといって、エノキタケ成分が安全と判断出来ないと言うのは、正当な評価とは考えにくい。</p>	2, 3, 4, 6, 8
22	<p>国の消費者委員会が作用機序を了承し、消費者庁の食品安全委員会が再度、作用機序について評価を行うことに理解できません。どちらの結果を信じたらよいのでしょうか。</p> <p>特保の表示許可手続きの複雑さが理解できません。また、有害事象は認められていないのに、「副作用の可能性を完全に否定できない」としていますが、医薬品ではないのですから、安全性は問題ないと考えていいのではないのでしょうか。</p>	3, 4, 8

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
23	<p>栄養士として資格を取得し、様々な食品と接してきました。</p> <p>長野県出身できのこが好きなため、えのきだけをえのき氷にしてスープやみそ汁に毎日のように食べています。毎日食べているのに害はなくむしろ元気なので、安全性が評価されないのが不思議です。</p> <p>長寿県長野県では、周囲で多くの人がきのこを頻繁に食べています。手軽にお茶で摂取できるなら今忙しく働きながら、生活習慣に悩む人の役に立つのではないのでしょうか。</p>	2, 6
24	<p>エノキタケに関してはテレビでもさんざん内臓脂肪を減らす効果がある等やっていたので、今回の評価書の内容をみて愕然としました。ただ一般的に商品化される製品に関しては実験での検証が必要とされるなか、評価書（案）の内容を見る限りマウス実験の飼育環境がのくんだりあたり、若干理解しがたい部分もありますが、最近の食品事情でいくと、評価できないということもしかたないことかなと。</p> <p>メディア等でみた「エノキ氷」や「エノキ茶」は個人間で楽しむものなので実証が云々はついてまわりませんが、やはり商品となると厳しく、特に新しい製品となれば現在でまわっているものの成分を少しいじっただけ、などという簡単なものではないので曖昧な結果ではやはり商品化はむずかしいかと思いました。</p>	1, 2
25	<p>エノキダケ内の成分β2 アドレナリンが精神神経系や循環機能系の副作用を起こす原因になりかねず、今回の実験結果では危険とは思えないものの安全性も実証できなかったとのこと。</p> <p>副作用があるかもしれない商品はやはり気になります。効果よりも副作用の危険性を気にしてしまうので安心して飲めるようお願いしたいです。</p>	1
26	<p>今回の特定保健用食品評価書に関して、私が一番に思ったことは効果の実証が不十分であると同時に、副作用の有無もはっきりしないまま商品化は望めないと思いました。</p> <p>特に安全面では、最近異物混入はもとより、過大広告といったことでさまざまな商品が問題になっているので、もう少し時間をかけ実証例を増やしてからの再実験をしたほうがよいと思います。</p> <p>副作用の起きる可能性のある成分もエノキタケには含まれているとのことなので、人体に影響がでてしまうような商品がもし出回ってしまうとすれば、せっかくの良い食品になりそうなものでもすべてが無駄になってしまいます。結果をみるかぎり今回の蹴脂茶の商品化はまだ先延ばしでよいかと思います。以上です。</p>	1
27	<p>評価案作成の議事録を読むと誰の発言かは名前が伏せてあるためわからないが、「世界中の企業が失敗しているこの減量メカニズムの開発に『画期的なことを扱っているとはとても思えない申請者』が成功するはずがない」というコメントがある。</p> <p>こういう偏見にみちた見解で申請品が評価されたのだとしたら、結果は、見なくてもわ</p>	6, 8, 11

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>かる。</p> <p>関連記事 (http://biz-journal.jp/2015/02/post_9085.html) に『「大手優遇」というトクホの実態と「事なかれ主義」の専門委員たちの考え方だ』という意見が寄せられていたが、臨床試験を行い有害事象は発生していないにもかかわらず、「安全性が判断できない」という意見保留の結論をみると全くその通りだと思う。</p>	
28	<p>エノキタケ、あるいは、エノキタケの抽出物を利用したサプリメント等で長年に渡る食経験において健康被害が報告されていないという事実が、安全性について問題ないことを明確に示していると考えます。私どもは数年前よりエノキタケを原料とした「えのき氷」という食品を開発し、他社より製造販売しておりますが指摘されているような副作用を含め健康被害の報告はありません。安全性を評価できない理由に、βアドレナリン受容体への作用機序における副作用が挙げられていますが、これらの例は医薬品でありこれがエノキタケ抽出物のアドレナリン受容体への作用機序と同一の作用があるからといって、副作用まで同一視するのは如何なものかと考えます。エノキタケ抽出物を関与成分とした「蹴脂茶」のような食品が安全性について評価できないという判断が下されたことはエノキタケは健康被害を及ぼす可能性がある食品であると誤解を招きかねず、私どもきのこ産地として大変心配しております。エノキタケは、安全で健康的な食品です。きのこ産地としてエノキタケ抽出物を関与成分とした「蹴脂茶」のような機能性食品が健康保険用食品として認可されることを願っております。</p>	2, 4, 12
29	<p>評価書において「マウスを用いた 90 日間反復強制経口投与試験については、飼育環境が不適切であった可能性が否定できなかったことから、この試験結果を安全性評価に用いることはできないと判断した。」とありますが、OECD ガイドライン 408「げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験」においてラット（マウス）の飼育環境（コンベンショナルか SPF か）については定義されていません。その理由は、適切な対照群を設定することで科学的妥当性が担保されると考えられていると推量できます。これまで認可を受けた特定保健用食品で、いわゆるコンベンショナルな環境下で遂行された安全性試験が採用された事例はないのでしょうか。あるのであれば、「飼育環境が不適切」を理由に、安全性評価を採用しないという結論は、公平性を欠くと思われます。</p>	9
30	<p>本製品は、食経験豊富なエノキタケ子実体由来の抽出物からなるものです。評価書においても食経験による健康被害がないことが指摘されています。しかし、評価書では安全性について判断を保留しています。その大きな理由は、推定される作用機序を前提とした場合、同様の作用を持つ医薬品における害作用を否定するエビデンスが得られていないからというものです。</p> <p>しかしながら、食経験豊富な素材由来であること（心筋梗塞などの事例がない）、化合物とはことなる天然物の複合体であること（単一の作用で説明すべきものではないこと）、</p>	2, 4, 5, 11

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>さらに、用量が薬物に比較して著しく少ないこと（そもそも害作用を発現するほどの用量を想定していない）等を勘案すると、該当するエビデンスの再提出を促す今回の評価は、過大な要求であると感じます。このような評価が一般化すれば、特定保健用食品開発そのものが縮小し、諸外国との競争に益々遅れをとることになると思います。さらに、本評価は、現政権が推進する機能性表示制度の趣旨にも逆行する考え方であると思います。</p>	
31	<p>エノキタケは我が国で最も生産量の多いきのこであり、その食経験は野生種及び栽培種において70年以上になる。これまでに生鮮食品として、加工食品として利用されてきたが、健康危害は発生していない。すなわち安全性の高い林産物資源である。まず安全性の解析においてCKの上昇に関する指摘があるが、供試物の投与群とコントロール群における有意差が無いことから、CKの上昇は供試物による影響ではないと考える。また、飼育環境がコンベであるから安全性の評価試験として不適當という意見があるが、安全性の評価は無菌条件下でなければならぬとした決まりはないことから安全性評価の試験は成立していると考えられる。CK値は環境要因によるものであり、供試物の安全性が否定されるものではない。また、炎症を評価する検査項目においても過剰摂取用量でも問題視される結果は得られていない。また、供試物やエノキタケの過剰摂取におけるこれまでの研究においてもHANPなどの変化もない。すなわち、安全性の面から供試は日常的に摂取する食品として健康危害を発現することはない天然物を素材とする機能を保持した加工製品である。</p>	2, 9
32	<p>1. 評価書（案） 5ページの下から4行目以下を引用します</p> <p>なお、エノキタケ抽出物が有するとされるβアドレナリン受容体刺激作用は、近年、急性心筋障害を起こす可能性が報告されており（参照18）、本試験で認められたCK値の上昇が心筋への影響を示唆する可能性を否定できない。しかし、本試験は心筋への影響を評価するために必要なデータを提供するものとなっていない。</p> <p>-----</p> <p>1) 「エノキタケ抽出物が有するとされるβアドレナリン受容体刺激作用は、近年、急性心筋障害を起こす可能性が報告されており（文献18）」という記述についてコメントします。</p> <p>文献 18を含む論文 3報 (Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2015), 14 (1) : 279-289, DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2014, 22:68, 近大医誌 第8巻 4号 補冊17~19 1983) は、β受容体刺激薬のイソプロテレノールによって誘発される不整脈による心筋梗塞病態モデルを作成した内容である。このイソプロテレノールが心筋梗塞を起こす投与量はラットで100~300 mg/kg（皮下注射）であることが示されています。</p> <p>一般的に、医薬品として使用される硫酸イソプロテレノールは、喘息患者に気管支拡張薬として用いられ、その用法・用量は0.1 mgを通常1回1吸入とされており、これは体重50kgの人であればイソプロテレノールとして約0.00152 mg/kgに相当する量です。つまり、心</p>	5, 8

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>筋梗塞を誘発させるための投与量は医薬品として使用する場合の約65,000～195,000倍高い用量となります。</p> <p>薬理的に考察すると、この投与量（100～300 mg/kg）は明らかに中毒量であり、β受容体刺激というよりも、イソプロテレノール自身による非特異的作用に基づく心筋障害を誘発（実験的心筋梗塞モデルの作製）する用量です。従って、薬理的に弱いβアドレナリン受容体刺激作用を示すエノキタケ抽出物の作用に外挿するのは科学的に考え極めて飛躍しています。</p> <p>実際に、エノキタケ抽出物は、ヒト試験（約80症例での12週間連続摂取試験）では血圧、動悸、呼吸器などに因果関係のある有害事象は認められていません。そうしたことから、CK値の上昇から心筋への影響に関連性を論じるのは適切ではないと考えられます。</p> <p>2. βアドレナリン受容体への作用についての記述に疑問 評価書（案） 6ページの下から7行目から7ページの11行目を引用します</p> <p>申請者からの提出資料によれば、本食品の作用機序は、β₃アドレナリン受容体刺激作用によるものであることが示唆されたとしている。また、βアドレナリン受容体には、β₁、β₂及びβ₃のサブタイプが存在するが、本食品の関与成分はそれらのサブタイプに対する結合親和性に有意差がないことから選択性は低く（参照5）、非特異的に全てのサブタイプに対してアゴニストとして働くと考えられている。</p> <p>本食品の関与成分が非特異的なβアドレナリン受容体刺激作用を有するとすれば、薬理的にみて、特にβ₁アドレナリン受容体刺激作用による、動悸、頻脈、不整脈、血圧上昇等の循環器系への影響等多岐にわたる作用が生じる可能性がある。さらに、β₂アドレナリン受容体刺激作用に関しても、呼吸器系や生殖系（子宮）への影響が懸念され、選択的β₂アドレナリン受容体作用薬（医薬品）において精神神経系や循環器系等に関係する副作用等の報告がある（参照19）。また、β₃アドレナリン受容体は脂肪細胞や膀胱筋のみに局在するものではなく、近年では心血管系にも広く分布することが知られるようになっており（参照20、21）、選択的β₃アドレナリン受容体作用薬（医薬品）においても心臓に関係する副作用等の報告がある（参照22）。ヒト試験の結果においては因果関係のある有害事象は認められていない（参照1、2）ものの、本食品の関与成分がβアドレナリン受容体に対して非特異的刺刺激作用を有するとすれば、その作用によって心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系など、多岐にわたる臓器に影響を及ぼすことは否定できない。</p> <p>-----</p> <p>1) 上記の内容は、医薬品の薬理作用の教科書的記述に基づく適切なコメントと考えられます。しかし、蹴脂茶の健康影響に関する科学的な評価として、実際に行われた、「エノキタケ抽出物のヒト試験（12週間連続摂取試験、約80名での試験）では血圧、動悸、呼吸器などに因果関係のある有害事象は認められなかった」という臨床成績を重視して結論するべきではないでしょうか。実際に、本試験において、上述されている有害事象（心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖系など）は殆ど発現しないことが示されています。</p>	<p>4、 5、 8</p>

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>それでは、「<u>β (β1、β2、β3) 受容体の刺激作用があるにもかかわらず、エノキタケ抽出物が何故に他の臓器への有害事象が発現しないか</u>」という疑問に対し、3つの理由が考えられます。</p> <p>① 食品成分であるので、β受容体刺激作用が、医薬品よりはるかに弱い。投与量も少ない。</p> <p>② 多くの成分を含むエノキタケ抽出物の有効成分（おそらく脂肪酸など）は、生理的物質であり、その生理作用や他の組織への移行（分布）は、混在する他の成分によって影響（減弱ないし増強）される。</p> <p>③ ②と関連して、エノキタケ抽出物中の他の含有成分が拮抗的に働いている。（相殺作用）</p> <p>次に、医薬品と比較されて考察されていますが、この点につきコメントさせていただきます。</p> <p>一般的に考え、食品は多成分を含む複雑系であるがゆえに、単成分薬理作用を示す医薬品と同様に考えるべきではないと思います。つまり、医薬品の場合、有効成分は単一の化学物質で効果が非常に強い成分です。ところが、機能性食品は、生理学的に穏やかに作用する多くの化学物質を含んでいます。従って、食品は医薬品とは違い、生体に及ぼす作用部位、標的になる部位は必ずしも単一ではなくて、体の中の複数の部位に働いて複合的な作用を発現すると考えられます。また、食品の作用には、医薬品のような明確な用量依存性はないです。これは、複数の成分が互いに緩衝（干渉）し合うためです。従って、医薬品の作用とは単純に比較できず、ヒトでの臨床成績が重要になります。</p> <p>上述したように、食品抽出物は多成分を含むために、生体内の受容体や酵素のような機能性タンパク質のような医薬品の作用部位に作用して機能性を発揮していることが考えられます。日常的に食されている食品や健康食品も、そうした機能性タンパク質に作用していることは十分に考えられますが、これまでにそのような薬理学的作用の検証が殆どなされておりません。但し、医薬品に比べて作用強度（効力）は極めて弱く、他の混在する成分により相互に干渉（緩衝）されたりするので、医薬品のような強力な薬効や副作用は食品では発現しません。今回、薬学的手法や In Silico 解析手法により、エノキタケ抽出物がβ受容体に弱いながらも作用する可能性を示したことは極めて意義深く、初めての知見です。</p>	
33	<p>審議結果（案）について</p> <p>私は、現在、健康食品会社の代理店をしており、栄養補助食品や機能性食品による健康運動を展開しております。また、薬剤師と上級食育指導士の資格を有し、薬系大学および国立医科大学で基礎科学の研究もしてきました。今回のエノキタケ抽出物の機能性については長年の食経験と魅力ある健康素材のために、以前から高い関心を寄せてきました。</p> <p>今回のトクホ申請のための蹴脂茶の特定保健用食品評価書（案）を拝読し関連文献も調べ論点を整理した結果、疑問点が生じたのでコメントさせていただきます。</p>	2, 3, 4, 8

No	意見・情報 ^{※2}	4. の該当箇所 (No)
	<p>一つ目の疑問点は、評価書（案）「作用機序については<i>in vitro</i>では脂肪細胞に対するβ_3アドレナリン受容体刺激作用として説明されているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない」としている点です。申請者は<i>in vitro</i> 3報の他に、生体内試験データとして4報（参照13, 9, 10, 11）を提出しています。しかも、2013年12月からの食品安全委員会での安全性審議に先立ち、内閣府消費者委員会において有効性や作用機序について1年半の期間をかけて4回の調査会が開かれて議論された結果、2011年12月9日の第7回新開発食品評価第一調査会において「エノキタケ抽出物を関与成分とし、体脂肪が気になる方や肥満気味の方に適する旨を保健の用途とする食品（茶系飲料）〔株式会社リコム〕調査会として了承することとされた」という発表が行われています。つまり、申請者は生体内で作用しているデータを提出し、それが国の調査会において最終的に了承されているのですから、食品安全委員会は、既に了承された機序を前提に関与成分の安全性について審議することが妥当であると考えます。</p> <p>二つ目の疑問点は、「本食品の関与成分がβアドレナリン受容体に対して作用を有するのであれば、薬理的にみても、各種の副作用の報告があるので臓器に影響を及ぼすことは否定できない」としている点です。本食品のヒト試験の結果では有害事象は認められていないと報告されています。エノキタケ抽出物の安全性は、エノキタケという食経験の長いキノコの抽出物であるということと、一日摂取目安量が生エノキタケとして換算するとわずか4g程度にすぎないということからも立証されるのではないのでしょうか。医薬品成分は動物に対してヒトに一日に投与する量をはるかに上回る量を投与によって成分の毒性の強さを判断するものですから、その結果をもって、それを食品成分の摂取に適用するのは適切ではないと考えます。もしヒト試験で有害事象が認められるのであれば、リスク回避の手だての必要性はあると思いますが、何も有害事象もないのに動物に対する医薬品の大量投与による副作用を理由に、理論的に副作用の可能性を完全に否定することはできないから安全性を評価できないというのは理解し難いと考えます。</p>	
34	<p>あくまで一個人としての見解として最初に書き添えます。</p> <p>審査手続きの流れからも、食品安全委員会に諮問されたことは消費者委員会にて効果の判断については評価（効果が認められた）されたと理解します。食品安全委員会におかれましては「安全性」について審査されると理解しております。評価書をみますと作用機序についてかなり言及されているのは不合理さを感じます。安全性を見る上での作用機序へのアプローチならわかりますが、そういった関連性は評価書案や議事録からもあまり感じられません。専門調査会を3回にわたって行っているようですが、議事録から受ける印象は作用機序について時間をかけすぎていませんか？</p> <p>安全性について逆に評価できる可能性はないのかの議論が少ない感じに受け取れます。試験からは有害であった事象はないようですが、副作用に関しては可能性を完全に否定できないとしています。その理由が薬理的にみても受容体刺激作用を認めれば、医薬品と同じように副作用も起こりうるということだと解釈いたします。これに疑義を感じます。食</p>	2, 3, 4, 8, 10, 12

No	意見・情報※2	4. の該当箇所 (No)
	<p>品の安全性を検討するはずの委員会が医薬品の基準を使っています。リコム社のHPで公開している今回の評価（案）についての意見も読ませていただきました。それによると医薬品の副作用誘発摂取量とは比較にならないほどの微量摂取になるようです。前例のケースを探してみましたが、平成16年6月に「キシリッシュプラスエフナチュラルミント」についてのカフェインの摂取量の審議が開発食品専門部会で審議されています。適切摂取ならば問題にならないとしています。今回のケースもこれに当てはまると考えます。長い期間において食品として食されているエノキタケから作られたことも考慮すれば安全性は確かであると考えます。</p> <p>評価書案の最後にありますように「科学的に適切な根拠が示されない限りにおいて、本食品の安全性を評価することができない」とあります。この言い回しだけではあまりにも拙劣的です。評価する（安全性を認める）ための具体的かつ詳細な課題（試験方法とその求める結果、または必要な学術的な根拠など）を提示されるべきと考えます。</p> <p>許可まで多大な時間と予算をかけて努力している企業様はリコム社以外にもあると思います。またこれから挑戦したいと考える企業もいることでしょう。そうした中で許可までのプロセスについて効率化や透明性を打ち出していただけないと制度そのものの存在価値が疑われると考えます。</p>	
35	<p>健康産業流通新聞を拝見させていただきました。</p> <p>何が気に食わないのでしょうか？</p> <p>モニターをしましたが、お腹を壊したり、体調を崩したりしませんでした。</p> <p>元々キノコ類は体に良いと言われていて、エノキタケは良くテレビでも取り上げられているものでドクターも絶賛していますよね・・・それが何故認められないのでしょうか。</p> <p>十分なデータとは何でしょうか？ただのこじつけではないのでしょうか？</p> <p>そうとしか思えないのですが良い物は良い物で世に出すべきではないのでしょうか。</p> <p>今現在、同じような物でトクホと名のついている物がひとつだけありますが、その物への懸念なのではないのでしょうか、そうであれば卑劣ですよ。</p>	2, 6, 8, 10, 11
36	<p>食品安全委員会が、エノキタケ抽出物入りのお茶について、「安全性を評価することはできない」との報告を出したと新聞で知りました。エノキに害があるということでしょうか？私どもの地方ではエノキの生産農家も多く昔から食卓には欠かせませんが、何年前にNHKや民放でエノキタケは肌にもいいし痩せると放送しましたので、ちょっとした騒ぎになり今も衰えていません。特に女性の間でエノキタケダイエットが流行り始め、多く取れば取るほど効果があるということで、エノキをミキサーにかけペースト状にして凍らせて常備し、味噌汁、炊き込みご飯、カレー、餃子などに応用しています。子供も含めてエノキづくしの食生活ですから、安全でないとなれば大変なことですし生産農家は死活にかかわります。安全委員会のご意見は、沢山食べると危ないのか、摂り続けると弊害があるのか、お茶との相性が悪いのか、よくわかりません。ことが重要な問題ですので具体的に</p>	2

No	意見・情報 ^{※2}	4.の該当箇所 (No)
	お示しくださるようお願いいたします。	

※2 頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

「蹴脂茶」に係る食品健康影響評価に関する評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 560 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 547 回会合資料 (変更前)
P5, L↓34	本試験で認められた CK 値の上昇は、 <u>βアドレナリン受容体刺激作用を介した心筋への影響によるものである可能性を否定できない</u> 。しかし、本試験は心筋への影響を評価するために必要なデータを提供するものとなっていない。	本試験で認められた CK 値の上昇が心筋への影響を示唆する可能性を否定できない。しかし、本試験は心筋への影響を評価するために必要なデータを提供するものとなっていない。
P7, L↓11	多岐にわたる臓器に影響を及ぼす <u>可能性</u> は否定できない。	多岐にわたる臓器に影響を及ぼす <u>こと</u> は否定できない。

※ 訂正箇所は第 560 回会合資料におけるページ数及び行数