

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第85回会合議事録

1. 日時 平成24年7月10日（火） 10：00～11：57

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

- ・キシリトール オーラテクトガム＜クリアミント＞
- ・キシリトール オーラテクトガム＜スペアミント＞

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長代理、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、
松井専門委員、

（食品安全委員会）

熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員、村田委員

（事務局）

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、高山評価情報分析官、
前田評価調整官、北村課長補佐、後藤評価専門官、中村技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料

資料2 専門委員からのコメント

資料3 平成24年度食品安全委員会運営計画

資料4 『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）』に係る確認書について

参考資料 安全性評価に係る指摘事項

6. 議事内容

○清水座長代理 時間となりましたので、第 85 回の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、漆谷専門委員、小堀専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、脇専門委員、そして急きょ御出席の予定でした本間先生も御欠席ということでございます。なお、7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございまして、これまで本調査会の座長でありました山添先生が食品安全委員会の委員に任命されまして、現在、座長が空席になっております。座長選出までの間、座長代理である私が議事進行をさせていただきますので、よろしくお願い申し上げます。

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キシリトール オーラテクトガム<クリアミント>及び<スぺアミント>についてでございます。

議題に入ります前に事務局より配付資料等の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 まず、資料の確認をさせていただく前に、7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。委員長といたしまして、熊谷進委員が選任されておりますので御紹介いたします。

○熊谷委員長 熊谷です。引き続きよろしくお願い申し上げます。

○北村課長補佐 次に佐藤洋委員でございます。

○佐藤委員 新任の佐藤でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○北村課長補佐 山添康委員でございます。

○山添委員 山添です。少し立場が変わりましたが、今後ともよろしくお願いいたします。

○北村課長補佐 三森国敏委員でございます。

○三森委員 新任の三森でございます。よろしくお願い申し上げます。

○北村課長補佐 再任されました村田容常委員でございます。

○村田委員 村田でございます。よろしくお願い申し上げます。

○北村課長補佐 このほか、本日は御欠席ですが、石井克枝委員、上安平冽子委員が就任されてございます。また、事務局の人事異動がございましたので、御報告させていただきます。4月6日付で評価情報分析官として高山が着任してございます。

○高山評価情報分析官 高山でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

○北村課長補佐 また、4月1日付で、新谷の後任といたしまして、後藤が着任しており

ます。

○後藤評価専門官 新谷の後任の後藤です。よろしくお願いします。

○北村課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして、配付資料の確認をさせていただきます。配付資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 といたしまして、食品健康影響評価に係る資料、資料 2 といたしまして、専門委員からのコメント、資料 3 といたしまして、平成 24 年度食品安全委員会運営計画、資料 4 といたしまして、「食品安全委員会における調査審議方法について」に係る確認書について、参考資料として、安全性評価に係る指摘事項、また当日配付資料といたしまして、専門委員からのコメントを追加で配付してございます。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。

不足等ございましたら事務局までお願いいたします。

○清水座長代理 続きまして、議題に入らせていただきます。まず、事務局から運営計画についての説明があると聞いておりますので、御説明をお願いいたします。

○坂本評価課長 それでは、お手元に資料 3 をお願いいたします。資料 3、平成 24 年度食品安全委員会運営計画という資料でございます。こちらにつきまして、ポイントのみ簡単に御説明をさせていただきます。

まず 1 ページでございますが、第 1 の（2）重点事項というところ、こちらの①にございますように、食品健康影響評価を効率的に実施するため、専門調査会の連携の強化等が重点事項になっているということでございます。

資料をめくっていただきまして、2 ページには、（3）といたしまして食品健康影響評価に関する専門調査会の開催という項目がございます。必要に応じて、以下に掲げる方策を活用し、専門調査会における食品健康影響評価を効率的に実施するという事で、①といたしまして、特定の評価事案については、委員会や専門調査会の下に部会やワーキンググループを設置するという事、②といたしまして、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の専門調査会に審議内容がまたがる課題につきましては、専門調査会に他の専門調査会の専門委員を招いて調査審議すること、あるいは関係する専門調査会を合同で開催するということがございます。（4）では、専門調査会の連携の確保といたしまして、案件に応じ、委員及び専門委員の間で連絡・調整等を行うための会議を開催するという事になっております。

3 ページには、第 3 といたしまして、食品健康影響評価の実施という項目がございます。こちらの 1 は評価要請をされました案件の着実な実施ということで、（1）におきましては、平成 23 年度末までにリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につき

まして、要請の内容等にかんがみ、評価基準の策定の必要がある場合、評価に必要な追加情報を求めた場合その他特段の事由がある場合を除き、早期に食品健康影響評価を終了できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。また、専門調査会での調査審議に必要な追加資料を要求したもの等については、必要に応じ、リスク管理機関から資料の提出があるまで調査審議を中断するというところでございます。（２）は企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価についてでございます。要請事項の説明を受けた日から１年以内に結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うということでございます。２は評価ガイドライン等の策定でございます。こちらでは具体例といたしまして、平成 24 年度においては、農薬の食品健康影響評価における代謝／分解物に関する考え方をまとめるということになっております。

資料の先のほうに行きまして、５ ページになりますが、施策の実施状況の監視、調査・研究事業の推進といった事項、それから 7 ページには第 6 としてリスクコミュニケーションの促進、さらに 9 ページには緊急の事態への対処、情報の収集、整理及び活用、あるいは国際協調の推進という事項がございます。

この資料を御覧いただきまして、何か御不明な点等ございましたら、事務局までお問い合わせいただければと思いますが、効率的に御審議いただけますよう事務局も今後とも努力をいたしますので、どうぞよろしくお願いいたします。

資料の説明は以上でございます。

○清水座長代理　ありがとうございます。

ただいま、今年度の食品安全委員会の運営計画について御説明がございましたけれども、御質問等がありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。特によろしいでしょうか。

それではよろしいということで、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説明をお願いいたします。

○北村課長補佐　それでは、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、資料 4 にありますとおり、専門委員の先生方からいただきました確認書を確認いたしましたところ、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でした。

以上でございます。

○清水座長代理　提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろ

しいですね。

それでは、議事 1 特定保健用食品の食品健康影響評価について、キシリトール オーラテクトガム、これについての審議を始めたいと思います。

本食品については、今年 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るところですが、今般、申請者から回答書の提出がございました。それでは、その内容について、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、申請者より提出されました回答書に基づき御説明させていただきます。

こちらの青い薄いファイルを御覧ください。まず、指摘事項 1. (1) というタグの部分なのですが、指摘事項といたしまして、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験（資料 2-31）の血液化学検査において、2% 投与群の雌雄でグルコースが有意に低値を示している。この原因の一つとして摂餌量の減少を伴った低体重としているが、その他の原因についても考察することという指摘を出しております。

次のページですが、回答といたしまして、膵島あるいは肝臓における糖代謝への影響も考える必要がありますが、膵島では病理学的変化は見られておりませんし、肝臓でも薬物代謝酵素誘導を示唆する変化が見られたものの、血液化学検査や病理検査においても肝障害を示唆する明らかな変化は見られておりませんので、膵島あるいは肝臓に起因する糖代謝異常は考え難いと思われます。また、腎臓からグルコース再吸収阻害によるグルコースの尿中喪失も、尿検査結果からは示唆されておりません。一方、今回の試験においては摂餌量の減少が明らかであり（最大で対照群比較で 22% 減少）、体重増加抑制も顕著であったこと、また、摂餌量減少に伴って血中グルコースが低下することはラットの毒性試験において広く観察されていることから、グルコースの低下の主な要因は低栄養状態によるものと推定されます。なお、雄においてのみ血中トリグリセリドの低下が認められましたが、雌では観察されず、血中グルコース以外の検査値の変動から体重増加抑制の明確な理由は特定されませんでした。

続いて文献検索なのですが、*Eucalyptus globulus* や「グルコース」という言葉を検索ワードに用いまして、Pub Med で論文検索をした結果、これは次のページの表 1 になりますけれども、該当論文が 19 報ございまして、そのうち関係のある論文が 3 報、ページでいいますと 4 ページ目の太字なのですが、12 と 17 と 19 がありました。戻りまして、いずれの文献もラットあるいはマウスをユーカリ抽出物配合の飼料、飲料水で飼育すると、膵臓の β 細胞を破壊するストレプトゾトシンあるいはアロキサン投与

による血糖の上昇が抑制されたという報告であります。論文 3 報のうちの 2 報、追加資料の①、それと②ですが、試験動物に対してユーカリの葉（粉碎物）を添加した飼料及びユーカリ熱水抽出物を添加した飲料水を与えております。また、追加資料②は細胞等を使用した実験でユーカリ熱水抽出物がグルコース取り込み促進効果及び代謝促進効果、インスリン分泌促進効果を示すことを認めております。一方、本食品で用いられているユーカリ抽出物製剤は、水蒸気蒸留により脱精油（搾油）された後、熱水抽出を行っており、水溶性成分を除去した残渣を 60%エタノール水溶液で抽出した抽出物を用いております。表 2 で、これが 5 ページ目になりますけれども、左側が今回の文献検索で得た①と②の飼料の製法でして、特に水溶性成分の除去という工程がございません。右側の本食品のユーカリ抽出物の製法ですと、真ん中あたりに固液分離を行っておりまして、水溶性成分を除去した残りのほうをエタノール抽出してユーカリ抽出物製剤としております。2 ページ目に戻りまして、表 2 で示しましたように、本食品のユーカリ抽出物製剤では、追加資料①、②で活性を示しております水溶性成分を除いておりますので、今回の動物試験でユーカリ抽出物製剤に水溶性成分が含まれている可能性が低く、これらの論文内容の熱水抽出物と今回の動物試験における血中グルコースの低下は関連性が低いと考えております。追加資料③についてですけれども、ユーカリの葉のチンキ剤から抽出物を調製しております。試験で使用したチンキの製造方法は、論文に詳細な記載が示されておらず不明です。そこから調整されたユーカリ抽出物についても内容は不明であります。試験内容はアロキサン投与ラットにチンキ剤から調製したユーカリ抽出物を投与した実験であり、作用メカニズムとしてインスリンが関与しないグルコース再取り込みの促進や末梢組織における代謝の促進を推測しておりますが、対照として行っている正常なラットへのユーカリ抽出物投与において血中グルコースは変化しておらず、正常ラットでは血糖低下は認められておりません。よって、この論文と今回の動物試験における血中グルコースの低下は関連性が低いと考えております。

以上から動物試験における血中グルコースの低下は低体重による可能性が高いと思われます。という回答でございます。

続きまして、指摘事項の 1.（2）でございます。6 ページです。こちらにつきまして、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験の血液学検査において、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間の両方または片方に延長が認められている。血液の凝固系の異常に伴う所見は認められないとしているが、本食品とワルファリン等を併用した際の影響について、関与成分以外の成分の影響を含め考察することという指摘を出しております。

回答といたしまして、次のページですが、本試験で見られた PT 及び APTT 延長の機序は明らかではありませんが、フィブリノーゲン量の減少やアルブミンの減少、AST、ALT の明らかな上昇が見られていないことから、肝臓由来の凝固因子の合成低下によるものとは考えがたいと思われます。可能性として、①摂餌量の減少に伴う食餌からのビタミン K 摂取の不足、②腸内細菌叢の乱れによるビタミン K 合成の低下、③肝薬物代謝酵素誘導に伴う凝固時間の延長（フェノバルビタール投与ラットで凝固時間の延長が起こることが知られており、種々の薬物による酵素誘導時にも同じような現象がラットで起こることがしばしば経験されている（動物試験受託機関からの情報））が考えられるかもしれませんが。①については可能性があり、ワルファリンはビタミン K 依存性の血液凝固を阻害しますので、極端な摂食不良の状態では血液凝固阻害が増強される可能性があります。②については抗菌剤等を投与した場合、腸内細菌叢の乱れに伴って盲腸の拡張がよく見られますが、今回の試験では見られておりませんので、可能性は低いものと思われます。③も肝細胞の肥大が見られていることから可能性がありますが、ただし、肝薬物代謝酵素の誘導はげっ歯類が最も起きやすいことから、同じ投与量でもヒトでは起き難いと考えられます。これらの考察から、①の摂餌量の減少に伴う食物からのビタミン K 摂取の不足が原因の可能性が高いと推測されます。これより、食餌量の低下が PT 及び APTT 延長の主な原因とすると、ユーカリ抽出物が血液凝固系に影響を与える可能性は低いと考えております。仮に摂餌量の低下が血液凝固系に何らかの影響を及ぼしていたとしても、本試験においてラットの体重は 2% 投与群と 0% 投与群と比較して雌雄ともに約 70% 減少しており、これをヒトに置き換えると体重が 60 kg であれば 42 kg になる状態ですので、日常生活で起こりにくいと考えております。これらのことから、ヒトの日常生活においてワルファリン等の併用で血液凝固系へ重大な影響を及ぼす可能性は低いものと推定されます。

また、*Eucalyptus globulus* とビタミン K あるいは血液凝固系に関する検索ワードを用いて、Pub Med で論文を調査した結果、該当する論文はございませんでした。

以上より、PT 及び APTT 延長は食餌量の低下による可能性が高く、本食品が直接血液凝固系に影響を与えていないと判断しておりますという回答です。

続きまして、指摘事項 2. (1)、ページでいいますと、9 ページ目になります。指摘事項としまして、ヒトでの 12 週間連続摂取試験において、体重が全ての群で有意ではないが減少しており、全体的に下痢や腹部症状の発生頻度が高いことから、このような症状の原因について説明すること、また本食品は長期にわたって摂取する可能性があるため、本食品よりも長期摂取した場合の腹部症状等への影響について考察することという指摘でございます。

回答が次のページにあります。体重の有意でない減少及び下痢や腹部症状については対照を含む全ての群において認められているということから、ユーカリ抽出物が影響している可能性は低いと判断しております。

体重の有意ではない減少については、チューインガム摂取で咀嚼が多くなることにより、結果として食事の量が減少している可能性が考えられます。咀嚼することにより、ヒスタミン神経系である三叉神経が賦活され、中脳路核に入力された情報は同時に後部視床下部の結節乳頭核への上行性投射路を賦活化し、食行動停止の満腹信号として作用することや、内臓脂肪組織における脂肪分解の亢進作用が報告されております。ヒトでの 4 週間連続過剰摂取試験では体重減少が見られておりませんが、長期摂取においては前述のような作用があらわれた可能性が考えられます。

次に下痢や腹部症状の発生頻度が高いとの御指摘についてですが、ヒトによっては糖アルコールが影響する可能性が考えられます。糖アルコールは難消化性を示すので、吸収されなかった糖アルコールが大腸に到達し、浸透圧の上昇により、下痢や腹部症状を誘発する可能性があります。また、資料 2-33 の考察でも示しておりますがガム咀嚼の際に空気を飲んでしまうことも原因となる可能性があります。いずれにおいても個人の体質に関わっておりますので「一度に多量に食べると、体質によりお腹がゆるくなる場合があります。」との注意喚起表示を致しております。

本食品の長期摂取については、申請書類においても記載させていただいた通り、本食品と同様に糖アルコールを使用して市販されております弊社「キシリトール・ガム」シリーズの販売実績は 1997 年の販売開始以来、約 15 年間で〇〇〇であります。この〇〇〇中で弊社「キシリトール・ガム」摂取が原因であると科学的に立証されたものはございません。

以上より、長期摂取した場合においても体重や腹部症状等への影響は極めて少な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、指摘事項 2. (2)、次のページですけれども、本食品の一日摂取目安量に含まれる糖アルコール量は、これらの摂取による一過性下痢の最大無作用量以下としているが、キシリトールの最大無作用量については提出された資料より低い値が示されている論文もある。ついては、キシリトールとマルチトールの最大無作用量の算出方法が異なるものを使用した理由について説明すること。また、小児が本食品を摂取した際の安全性について、2. (1) の回答も考慮して考察することという指摘でございます。

回答が次のページにあります。キシリトールの催痢性については、小泉らが 20、30、40、50 歳の男女各 5 名、計 40 名の被験者により、一過性下痢作用の最大無作用量を調

べ、一日 1 回摂取条件下における下痢発現の最大無作用量は、体重あたり男女とも 0.3 g/kg と推定しております。一方、奥らは資料 2-35 にありますように、キシリトールの最大無作用量は男性で 0.37 g/kg、女性で 0.42 g/kg 体重と報告しております。1998 年の小泉らの文献よりも 2007 年に報告された奥らの文献のほうが新しく、糖アルコールをよく摂取している今日の消費者を反映しているのではないかと考え、こちらを引用したとなっております。この点につきましては、小泉らの文献を追加し、改めて以下のように考察いたしました。

平成 19 年総務省統計局のデータによると、成人男性の平均体重は 65.7 kg、女性は 52.7 kg でありますことから、キシリトール及びマルチトールの最大無作用量（0.3 g/kg）から成人男性及び成人女性の最大無作用量はそれぞれ 19.7 g、15.8 g になります。本食品 10 粒中にキシリトールを 6.7 g、マルチトールを 5.0 g 配合しております。これらを合計してもキシリトール及びマルチトールの成人男女の最大無作用量を超えることはありません。

続いて小児に対する安全性ですが、こちらは追加資料の 6 から 11 の文献をもとに考察されておまして、まとまっているのは次の 13 ページの上から 5 行目になりますが、これらの論文から体重が 20 kg に満たない子供の場合、マルチトールを一日に約 12 g 摂取することで腹部症状に異常が見られる可能性が考えられます。前術のように、本食品 10 粒中にはキシリトールを 6.7 g、マルチトールを 5.0 g 配合しており、合計 11.7 g の糖アルコールを一日に摂取することになりますが、本食品では〇〇〇一度に 12 g の糖アルコールを摂取する可能性は低いと考えております。難消化性オリゴ糖の研究ではありますが、分散摂取した場合には一括摂取よりも腹部症状が出にくいという報告があり、本食品においても分散して摂取することにより、腹部症状への影響は少ないと考えております。

以上から、小児が本食品を摂取した場合においても、下痢等の副作用は極めて少ないと判断しております。ただし、いずれにおいても個人の体質にも関わっておりますので、既述のように「一度に多量に食べると、体質によりお腹がゆるくなる場合があります。」との注意喚起表示を致しておりますという回答でございます。

続きまして、3.（1）の指摘事項、本食品は一回に 2 粒摂取としているが、同時に摂取する糖アルコール量が増えると腹部症状や下痢等への懸念が大きくなる。一回の関与成分量を同量とし 1 粒摂取する食品形態も考えられるが、一回の摂取量を 1 粒ではなく 2 粒とした特別な理由があれば説明すること。また、本食品の摂取を 1 粒 10 回としたときと 2 粒 5 回としたとき等、摂取方法の違いによる腹部症状や下痢などの有害事象への影響の差異についても併せて考察することという指摘を出しております。

回答が次のページにあります。〇〇〇これらの理由から、1 粒当たりのユーカリ抽出物を減らし、2 粒で 1 回の摂取量とした経緯があります。また、本食品は摂取時間帯を指定しておりませんが、食後 3 回及び食間 2 回を想定しております。仮に 1 回 1 粒で一日 10 回の咀嚼とした場合には、一日に 10 回ガムを継続して咀嚼することは難しいことが考えられ、一日の摂取量に満たないことが想定されます。

腹部症状や下痢等への影響についてですが、配合されている糖アルコール量は 2 粒の場合、キシリトール 1.33 g、マルチトール 1.00 g になります。この数値はキシリトール及びマルチトールの最大無作用量 (0.3 g/kg) を大きく下回っております。もちろん、1 粒摂取のほうが糖アルコール量が少ないので影響も少ないと思いますが、2 粒でも腹部症状を起こす量ではなく、有害事象への影響の差異はないと考えております。

また、「2.ヒト試験について(1)」に記載させていただいた通り、摂取方法を 1 回に 2 粒としている特定保健用食品の「キシリトール・ガム」においても、一定の安全性が確認されております。

以上から、摂取方法の違いによる腹部症状や下痢などの有害事象への影響の差異についてはほとんどないと考えておりますという回答でございます。

続いて、最後の指摘事項ですが、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験において体重の増加抑制が認められ、ヒトでの 12 週間連続摂取試験においては有意ではない体重の減少が認められていることから、本食品摂取の影響について考察すること。また、本食品の作用は口腔内での細菌に対する生育抑制効果であるとしていることから、腸内細菌叢への影響も併せて考察することという指摘を出しております。

回答が次のページにあります。動物試験及びヒト試験での体重減少につきましては、それぞれ原因が異なっていると考えております。動物での安全性試験につきましては 90 日間反復混餌投与試験での予備試験として、1%、3%、5%のユーカリ抽出物製剤配合飼料で 1 週間の摂取による忌避検討試験を行った結果、剖検所見では全ての群において異常は観察されず、〇〇〇。この結果から、3%未満の投与群で安全性が評価可能と判断されたことから、ユーカリ抽出物製剤を 0.5%、1%、2%配合で安全性試験を実施しております。90 日間の反復投与では、2%投与群で摂餌量の低下と体重減少が認められましたが、血液化学検査や病理検査から体重減少は摂餌量の低下によるものと考えられ、有害物質による影響ではないと判断しております。

一方、ヒト試験での体重減少につきましては、「2.ヒト試験について(1)」で記述させていただいたように、原因は明確になっておりませんが、咀嚼回数が増加することによる影響の可能性を考えております。

このように、動物試験及びヒト試験の体重減少の理由は異なっていると考えております。腸内細菌叢への影響につきましては、次のように考えております。

ラットでの腸内細菌叢への影響については、全くないことを示す証拠はありませんが、「1.動物試験について（2）」の回答で述べましたように、腸内細菌叢への影響を示唆する盲腸拡張などの肉眼所見、組織所見は得られておらず、また、下痢なども見られておりませんので、腸内細菌叢に影響を及ぼしている可能性は低いものと推定されます。

腸内細菌叢への影響については、資料 1-5 で評価しております。資料 1-5 ではユーカリ抽出物のう蝕原因菌に対する抗菌活性は 6.25～50 µg/ml である一方、腸内細菌に対する抗菌活性は 100～400 µg/ml と弱いことが示されております。また、資料 1-7 においてユーカリ抽出物の歯周病原性細菌に対する抗菌作用は殺菌というよりも静菌的であることが示唆されております。

資料 1-5、1-7 のユーカリ抽出物と本食品のユーカリ抽出物とは調製方法における水溶性成分の除去操作の有無が異なっております。こちらが表 6、ページでいいますと次のページですけれども、左から資料 1-5 のユーカリ抽出物の製法、真ん中が資料 1-7 のユーカリ抽出物の製法、一番右側が本食品のユーカリ抽出物の製法となっております。これで一番右側の本食品のユーカリ抽出物の製法の真ん中あたりのみ、固液分離工程がございまして、水溶性成分が除去されていると。そのような製法の違いがございます。前のページに戻りまして、水溶性成分を除去することにより、う蝕原因菌と比較して腸内細菌に対する抗菌活性のみが上昇する可能性は低いと考えられます。また、ガムとして摂取した場合、ユーカリ抽出物は口腔内と比較して腸内では希釈されて濃度が低下していることが推測されます。従いまして、本食品の抽出物では腸内細菌叢に対する影響について評価を行っておりませんが、本食品のユーカリ抽出物においても腸内細菌への影響は少ないと考えております。

以上から本食品摂取により体重が減少する可能性が低く、腸内細菌叢に対する影響も低いと判断しておりますという回答でございます。

以上でございます。

○清水座長代理 ありがとうございます。

全体で、6 つの項目に関する回答が来ているわけですが、順次これについて先生方から御質問や御意見をいただきたいというふうに思っております。実は私、前回の 2 月 21 日の調査会は欠席をしております、内容を必ずしも正確に把握していない部分があるかもしれませんので、委員の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。それから幸いにこの件をこれまで進めてこられた山添先生が食品安全委員会の委員として同席してお

られますので、山添先生にも適宜助言等をいただければというふうに思っております。

それでは、まず 1 から 5 ページの指摘事項 1. (1)、動物試験での血液化学検査において、グルコースが低値を示している原因について、これは糖代謝への作用というのではなくて、むしろ低体重に起因するのだらうというふうなことが回答で来ているわけですが、これに関して何か御意見はございますでしょうか。まず、この指摘をされたのが梅垣先生なので、梅垣委員からまず何か御意見お願いいたします。

○梅垣専門委員 この説明でよろしいと思います。糖のところが気になったのは、ユーカリ抽出物との関連の文献が存在していました。そういうところがちょっと気になったので、その考察をしていただきたいということでした。正常ラットでは血糖値の低下はないということなので、これでよろしいと思います。ただ、1 点、後で関係してくると思いますが、製品に使うものが結局この説明で使われているユーカリ抽出物ではないということをやはり明確にしておかないといけない、製品に利用されているものがほかの抽出物とは違うという説明を別のところでもされていまして。そこのところがこの評価書を最終的につくるときに、しっかりしなければいけないなということは感じました。でも、説明はこれでよろしいと思います。

○清水座長代理 そういうことでございますが、ほかの委員の先生方、御意見ございますでしょうか。

山添先生、この件に関してはどういうふうに。

○山添委員 明確な回答といいますか、正確にピンポイントで回答が来ているかどうかということはちょっとわからないのですけれども、消去法で回答を示してくださっているわけですが、高い用量で通したときのこのものに対しての忌避みたいな形で、摂食の量が減ってきて、血中のグルコース量がやや低下をしたというふうに考えられなくはないというふうに私も思います。

○清水座長代理 奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 毒性の立場から言いますと、忌避というのは割と私どもでも経験することがよくあります。発がん性物質を調べるときに。その忌避による体重の減少と、被験物質による体重の減少、これは今回の 90 日の試験でも、一般状態に全く影響が出ていない。なおかつ、体重の減少を起こしますと、グルコース、それからトリグリセリドの減少も一般的に、常に見られるわけではないのですけれども、見られても当然の結果かなと感じておりました。ですので、動物の状態、それから剖検観察、それから組織の検査、そういうものを勘案しますと、毒性影響としては見られないと思っていたほうが賢明かなと思いました。

○清水座長代理　ありがとうございます。毒性影響というふうに見なくてはいけない根拠は現時点ではないので、よろしいのではないだろうかという御意見ですが、ほかに御意見ございますでしょうか。

それでは、1.(1)のこの低体重に関しては、そういったことで一応この回答でお認めするというにさせていただきたいと思います。

それでは、次の6～8ページに相当いたします指摘事項1.(2)、本食品とワルファリン等を併用した際の影響についてということで、回答ではビタミンK不足等によるPTですか、これの延長というふうなことではないだろうかという回答でございますが、これに関して御意見をいただきたいと思います。いかがでしょうか。

これもどちらかという、消去法で腸内細菌がかかわるもの、あるいは肝の薬物代謝酵素誘導といったものがかかわるというふうな、こういうことではなさそうなので、基本的には摂餌量の減少に伴うビタミンK不足ということであり、それで余り重大な問題ではないのではないかという回答なのですが、これについて御意見、どうぞ。

○奥田専門委員　実はPTとAPTTは、忌避、体重減少でそう出るものではないという認識をしています。ただし、貧血が起きていますので、ヘモグロビンの濃度が下がっている状態で検査をするときに、実は最初にその血液とそれからクエン酸ナトリウムが1で、血液を9という割合で混ぜて、まず自然に凝固させないような形をとるのですけれども、貧血の状態ですと、血液は薄まった状態でなおかつまた薄めるということで、アーチファクトが起きているのかなと。弊所の血液の専門家のほうから、そういう意見をもらっていますので、このPTとAPTT、強い影響という出方をしていませんので、その辺も勘案したほうがいいのかと思います。

○清水座長代理　その貧血というのは、やはり食餌摂取量が減って、全体的な栄養不足というか、そういったことに起因するというふうに理解すればよろしいですか。

ということで、貧血などが起こっているときにこのような調査をすると、アーチファクト的なものが結果として出てしまうことがあるので、これもそれほど重大な問題ではないかもしれないという御意見だと思いますが、ほかに御意見ございますでしょうか。

毎回、恐縮ですが、山添先生、今日はちょっとよろしく願いいたします。

○山添委員　奥田先生が説明してくださったことが主因なのかなと思いますが、別の可能性として、ビタミンKというのは水に溶けないので、吸収される際に胆汁酸の助けが一応いるというふうに理解をされています。摂食の量が減っているということで、胆道系からの胆汁酸の分泌が下がっていれば、その部分もビタミンKの吸収もやや下がっていると、そういうことも若干加えて、相加的に作用して、トータルとしてこういう低下が出て

きたという可能性も考えられなくはないなというふうに思っております。

○清水座長代理 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○松井専門委員 よろしいでしょうか。やはり吸収も阻害されているのではないかと思います、下痢とかしますから。お話にありました胆汁酸も 95%再吸収されますが糖アルコールの作用で吸収しないで排泄されるということも考えたほうがいいと思います。

○清水座長代理 ありがとうございます。

それで、この件についてはそういう理解で起こった結果ではないかということでもよろしいかと思うのですが、一応この回答に関しては、これでお認めするというところでよろしいでしょうか。この低体重やその栄養素のある意味の不足という問題に関しては、またその次の低体重、次の項目でもかかわってくる問題でございますので、もしよろしければこの1.(1)はこれで一応回答は認めるということで、次の2.(1)の回答に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、次に9から10ページ、指摘事項2.(1)、ヒト試験での体重減少、下痢、腹部症状の原因及びより長期間摂取した場合の考察についてということでございます。先ほど事務局から読んでいただきましたけれども、咀嚼することによる体重の減少とか、あるいはこの下痢については個人差とかいろいろなことがあって、実際には過去の15年間の例を見てもそれほど重要な問題ではないし、それから注意喚起をきちんとしておりますという回答でございました。これについて最初に御指摘いただいたのは、協専門委員ですが、協専門委員は今日御欠席でございます。ただ、指摘事項への回答についての御意見をいただいておりますので、これをちょっと事務局のほうから御説明いただけますでしょうか。

○北村課長補佐 それでは、お配りしております資料2を御覧ください。裏面に協先生からのコメントという記載をしてございます。指摘事項2.(1)へのコメントでございますけれども、体重減少については、ユーカリ抽出物が影響している可能性は低く、チューインガムの咀嚼運動による体重減少効果の可能性があるとの回答です。本製品に含まれる糖アルコールによる下痢・腹部症状から低栄養の可能性については考察されていません。

糖アルコールを同等に含む製品「キシリトール・ガム」が約15年間の販売実績があるにもかかわらず〇〇〇がないことを安全の一傍証としていますが、食経験は本製品と同じ一日摂取量の場合の長期の安全性を証明するものではありません。

従って、本回答をもっても、糖アルコール摂取による腹部症状を惹起してその結果体重が減少する懸念を明確に否定できるものではありません。

しかしながら、12 週間試験の体重減少は有意ではないこと、プラセボガム摂取群でも同様の体重変化が示されていること、また製品には腹部症状についての注意喚起が表示されるということから、本指摘事項については、申請者の回答から一定の見解を得たことをもって了解しますというコメントでございます。

当日配付資料としまして、漆谷先生からもこちらの回答に対しましてコメントをいただいておりますので、あわせて御紹介をいたします。咀嚼の効果や間食の減少等を考えると、体重は若干減少しても当然と思われるというコメントでございます。

以上です。

○清水座長代理 2 名の委員の方から以上のようなコメントをいただいておりますが、この件について今日御出席の委員の先生方から御意見をいただきたいと思います。何かございましたらよろしくお願いいたします。

お願いいたします。

○松井専門委員 ちょっとわからないのが、咀嚼が多くなって食事が減少して、それが体重減少につながったという一連の流れですけれども、化学的にそれがはっきりしているのかどうか。もしそれがはっきりしているなら、咀嚼の回数に関しても何らかのコメントが、必要なのかなと。体重減少につながりますよということをエンドポイントとすれば、咀嚼回数の制限など、そういうところも気をつけなければならないのかなと、今ふと思ったのですが。

○清水座長代理 ありがとうございます。

この咀嚼については、この回答書の資料 4 のところに本のチャプターでしょうか、コピーがあって、103 ページですね、右側のカラムの 2 番目の物質で制御される食欲の調節という最初の 1 行半、「よく噛んで食事をする、わずかな摂食量でもお腹が満ちることはよく経験する」というところに書いてありますが、これがどれだけのことを意味しているのかはちょっと私もよくわからないのですが、実際にそういう咀嚼をすることと、体重の増減、減少ということの間の関連を明確に示したような論文がもっとないかというふうなことでしょうか。奥田先生の御意見を。

○奥田専門委員 明確になればいいのですけれども、ただ回答書の 10 ページの二枠目のところにも、長期摂取においては前述のような作用があらわれた可能性が考えられますということは、今後も長期摂取をすると体重減少もあり得るのですよという、回答自体がそういう言い方になっていますよね。

○松井専門委員 よろしいでしょうか。臨床的にはやっぱり食事のときに咀嚼の回数を増やす。肥満の人に今までより毎日の食費のとき 10 回以上多く咀嚼していただく、そうす

ると体重は落ちてきます。やっぱり満腹中枢に早く指令が行くみたいです。ただ、このチューインガムの場合、摂取が食間と食後になっています。そうすると余り関係ないのではないかとはいえますけれども。

○清水座長代理　ありがとうございます。

そうすると、この場合のガムの場合の体重減少は、咀嚼とは余り関係ないと考えたほうがよろしいのではないかとということですか。

○松井専門委員　いつ食べるかによって変わるといいます、ただこのガムの場合は食後及び食間に食べるようにというふうに後でコメントがありますので、どうなのでしょう。

○清水座長代理　ほかに御意見ございませんでしょうか。

それで、脇先生もこの御意見、コメントでは、ちょっといろいろと実際にはよくわからない部分もあって、明確な説明にはなっていないけれども、12 週試験の体重減少が有意ではないということと、プラセボでも同様の体重変化が示されているということから、これを大きく取り上げて問題とする必要はないのではないだろうかというふうな御意見になっていると思うのですが、いかがでしょう。何か更に加えて御意見ございますでしょうか。

いかがでしょう。これはこれでお認めしてよろしいということで、よろしいでしょうか。原因としてはよくわからないところもあるけれども、有意でないとか、プラセボにも同じような結果が出ているということで、特にこれを取り上げて問題視をするということとはしなくてもよろしいかということだろうと思います。

それでは、この 2. (1) ということは一応この回答で了承するということにさせていただきます。

それでは、次の指摘事項の 2. (2) でございますが、これはこれまでの問題ともかわるのですけれども、糖アルコールを摂ることによる下痢の誘発というふうなことで、この糖アルコールの最大無作用量に関する引用文献についての問題でございます。これは小泉先生、前の委員長の小泉先生が御指摘になっていて、幾つかの文献があるけれども、なぜその文献を根拠として使ったかというふうな、その点についての御質問と、それから小児に対する安全性についての回答を求めたものでございます。先ほど事務局でこの回答案について御説明いただきましたけれども、これについて御意見をいただきたいと思います。何か御意見ございますでしょうか。

まず、先ほども御説明ございましたけれども、最初にその根拠とした論文、2007 年の奥先生の文献のほうが、小泉先生の文献より 10 年ほど新しいので、今日の糖アルコールの消費者の摂取状況を反映しているということで引用したというような説明がございましたけれども、この点はいかがでしょう。いずれにしても小泉先生の文献をもとに考察

をしても、一応通常の成人の摂取の場合には、最大の無作用量を超えることはないだろうということを一応回答としては出しております。

この部分はこれでよろしいでしょうか。

それから、小泉先生が懸念された小児の問題ですけれども、小児の場合はやはりその摂取量によってそういうリスクが高いということがあるのだろうと思いますけれども、回答書の13ページの上から5、6行目には、体重が20 kgに満たない子供の場合は、マルチトールを一日約12 g摂取することで異常が見られる可能性が考えられますというふうなことは書いてあります。実際にこれを摂取する場合に10粒を複数回に分けて摂取すれば、そういうリスクも低くなるであろうということと、実際に小児がどのくらいこれを摂取するという場面があるかどうかと、そういうふうなことも考えなければいけないのだろうと思うけれども、総合的に考えると、下痢等の副作用は極めて少ないというふうな判断をしているということと、あとは注意喚起表示に一応示していますよという回答でございますが、いかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

お願いいたします。

○奥田専門委員 先ほどの体重減少と同じなのですけれども、小児がこのマルチトールなりの体重への影響と、それから咀嚼、それから間食代わりに摂るというその流れが、体にいいからおやつを食べなくてもこれを食べておけばいいというような、そういうスパイラルに陥らなければならないと思うのですけれども、何となくそこが引っかかるのですね。全体的に体重減少。大人で肥満であれば納得できるのですけれども、成長期の子供のことを考えると、ちょっと懸念されるのかなと思いました。

○清水座長代理 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。これは小児の場合の問題点というのがどうしても払拭できない場合は、表示の問題をさらに工夫してもらうとか、そういったことも出てくるのでしょうか。これはでも消費者庁のほうで対応する事項ですね。ただ、食品安全委員会として、消費者庁にそういうふうなことを申し送るということはあるわけですね。そこまでする必要があるかどうかという判断だろうと思いますけれども、御意見ございますでしょうか。いかがでしょう。

○梅垣専門委員 これに限らず、ほかの特保もそうなのですけれども、小児が特保を利用するメリットがあるのかというと、ちょっと疑問に思うところがありますので、やはり何らかの対応は求めておいたほうがいいのではないかなというふうに思います。むしろこれをとったら健康になるというふうに親が思えば、子供に与えてしまう場合も想定できます。基本的に小児でこういう安全性のデータをとったというのはないわけですから、ないとこ

ろまで安全だとはやはり言えないのであれば、ある程度の歯止めなり、表示で対応できる範囲のことはしておいたほうが良いと思います。

○清水座長代理　ありがとうございます。

それは、まさに特保全体の問題になります。私、実は昨日は消費者庁の会議に出ていたのですが、そういう問題はかなりいろいろ議論になっています。今、見直し等が行われていて、将来的にはその辺の表示を少し明確化していくということになる可能性はあると思われます。今回、これをどうするかというのをここでは決めないといけないのですが、これはこれでそれほど問題視するようなことではないということ、お認めしてよろしいでしょうかということですが、いかがでしょうか。特に御意見がないようでしたら、この回答書はこの回答書としてお認めするという事でよろしいでしょうか。

それでは、ここの項目についてはそのようにさせていただきたいと思います。

それでは、続きまして、指摘事項 3.(1)、14 ページから始まる部分でございますが、1 回の摂取量設定の理由及び摂取法の違いによる有害事象への影響についてということで、これは協専門委員が下痢のリスク等が多いのであれば、1 粒ずつ食べるようなそういう形のほうが良いのではないかと、その辺についての説明を求めているものだということだと思いますが、これに関しては、一日に 1 粒ずつ分けて 10 回ガムを継続して咀嚼するということは現実的ではないというふうなものと、2 粒でも腹部症状を起こす量ということでは余りないので、有害事象への影響は余り違いはないのではないかなというふうなお答えでございます。

これに関して何か御意見ございますでしょうか。

○北村課長補佐　すみません。脇先生からコメントをいただいておりますので、御紹介いたします。

資料 2 を御覧いただきたいと思います。2 番目の事項で、指摘事項 3.(1) へのコメントということです。〇〇〇との説明と、2 粒での糖アルコール量の差による下痢、腹部症状への影響に差がないという説明を了解いたしましたというコメントです。

○清水座長代理　ありがとうございます。

ということで、脇先生は一応これで了解という御返事をいただいております。これはこれでよろしいですか。

それでは、3.(1) については了承するという事にいたします。

次は最後の 3.(2) でございます。これは体重及び腸内細菌叢への影響についてですが、これについても協専門委員からコメントをいただいておりますので、まず事務局からお願いいたします。説明をよろしく願います。

○北村課長補佐 それでは、また資料 2 をお願いいたします。一番最後の項目になりますけれども、指摘事項 3.(2) へのコメントでございます。

回答のうち、試験動物の体重減少については、〇〇〇のであり、有害物質による体重減少ではないとされているが、摂餌量減少そのものがユーカリ抽出物の作用、あるいは有害事象と考えられるのではないかと。摂餌量低下の作用機序についての考察が必要と考えるが、この点について再回答を求めるかどうかについては、薬理学・毒性学などを御専門の委員の先生方の御意見を確認したいということです。腸内細菌に影響する可能性が乏しいことについての回答には了解いたしましたというコメントです。

続きまして、漆谷先生から、こちらの脇先生のコメントで、薬理学・毒性学の専門の委員の先生方から御意見を確認したいということに対しまして、コメントをいただいております。当日配付資料を御覧ください。指摘 3.(2) の脇先生へのコメントへのコメントということになりますけれども、医薬品の場合とは異なりまして、食品の場合は LOAEL があるとは限らないということ、できる限り、高い用量を選定せざるを得なかった事情は理解できますということです。

予備試験において、〇〇〇のだから、2%で摂餌量低下に伴う体重増加抑制が生じることは予想の範囲内で、それ以外に有害反応が認められなければ、これを LOAEL として毒性は問題ないという結論を導こうとしたと考えられますということです。ユーカリ抽出物の 0.5、1、2%の毒性試験については、本食品の一日量でのそれぞれ 300、600、1,200 倍に相当するということで、糖アルコールの摂取量を考えると、非現実的な値だということです。

結論としましては、忌避反応が出るまでの極端な高用量を投与しても、有害反応が出ないということによろしいかと思えますとのことです。

続きまして、裏面についてはこの耐性菌ですとか、腸内細菌の変化、菌交代症などについて、懸念がありますというコメントがございます。

以上です。

○清水座長代理 ありがとうございます。

ここの部分は、体重減少という問題と、あと腸内細菌への影響という 2 つのものを含んでおりますが、脇先生のコメント、そしてそれに対しての漆谷先生のコメントで、漆谷先生は結論としては極端な高用量を投与しても、余り有害事象は出るというわけではないということによいのではないかとというふうな御判断をされているようでございます。

これについてさらに御意見もしいただければお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○尾崎専門委員 私も漆谷先生の耐性菌の出現に対する懸念というのが少し気になっているところですよ。

○清水座長代理 先生、耐性菌はちょっと体重の話の後でしようと思うので、すみません。

○尾崎専門委員 すみません。

○清水座長代理 体重減少ということ自体が一種の有害事象ではないかという脇先生の御懸念に対して、漆谷先生は一応それは有害反応というふうな見方をしなくていいのではないかというコメントをいただいたというふうに私は理解しているのです。それでよろしいのですね。

○北村課長補佐 一番最初に、奥田先生からもコメントをいただいて、忌避反応ということでもいいのではないかということだったかと思います。

○清水座長代理 ではこの部分はこれでお認めするという事でよろしいですね。

それでは、その腸内細菌のほうの問題ということで、抗菌剤としてこれをとらえた場合にはちょっと問題ではないだろうかというふうなことを漆谷先生も言っておられるわけですから、では、尾崎先生お願いいたします。

○尾崎専門委員 すみませんでした。私もこの漆谷先生のコメントを読んで、少しこの部分について十分な検討といいますか、議論をしておく必要があるのではないかというふうに考えています。漆谷先生が御指摘のように、弱い抗菌薬をだらだら使うというのはよくないというのは、今抗菌薬の使い方では常識になっているところで、静菌的な作用ではありますけれども、そういったものを長期に使うということがどうなのかということを考えておく必要があるのだろうと思います。

ここでは、論点整理という意味で、幾つかのことを考慮しておく必要があると思います。1 つは、今腸内細菌叢への影響という懸念というのもありますけれども、口腔内の正常細菌叢がどんなふうに変化するのかというふうなことも考えておく必要がある、つまり口腔内と腸管内を分けて考える必要があるということが1点だと思います。

それから、この長期に使用と、短期の使用ということで、どこまでを短期でどこまでを長期というふうに考えるのかというふうなことも、2番目の論点としてあると思います。

それから、この製造業者がいろいろな試験をやっているわけですが、腸内細菌に関しては動物、ラットを使ってやっているということですが、盲腸の拡張がないから影響がないのだというふうに言っています。これについては1対1で対応になっていない、つまり腸内細菌叢の乱れと対応しているというふうには必ずしも言えないと思うので、十分な知見ではないのではないかなというふうに思います。

それから動物とヒトはかなり腸内細菌の菌の構成が違ってきますし、食性もかなり違っ

ているので、このあたりの考察も必要だと思います。ただ、製造業者は *in vitro* で個別の腸内細菌についての抗菌活性も見えていて、それなりに腸内の菌に対しての感受性というのはそれほど高くはないというふうなデータも出していますけれども、*in vitro* と *in vivo* の関係というものも、少し吟味しておく必要があるのではないかなというふうに思います。

私の全体的な印象なのですが、例えば腸内細菌学会という学会があって、今、フローラと健康ということに関して、世界的にも研究がかなり進んで腸内細菌学会の中での考え方というのは、特に口臭予防ということでどういった戦略がとられるかという、いろいろな研究が行われているところですが、学会の中では、プロバイオティクスとか、プレバイオティクスのようなものを使って二次的に有害細菌を制御しようというのが一般的な考え方です。抗菌物質でそういったものを制御するというふうなことは余り考えていない。多分、それは副作用、有害作用等を考えてのことだと思います。これはこの製品の「そもそも論」というところまで行ってしまうと思うのですが、抗菌物質をかなり長期にわたって使い、病態の制御をしようということが本当にいいのかどうかというふうなことは、少しじっくりと考えておくべきことなのかもしれないと思っております。

○清水座長代理　ありがとうございました。

腸内細菌だけではなくて、口腔内の細菌叢ということをもうちょっと考えるべきであるということと、それから長期短期というもののもう少し明確なデフィニションというか、そういうものがあつたほうがいいのではないかとということですよね、先生。

それからラットの実験で、ヒトのことをどれだけ議論できるかという、特に菌叢に関する場合のそういう問題等をいろいろ御指摘いただいたのですが、この項目に関しては、前、山添先生からも何か御指摘、これは腸内菌の話でしたか。

○山添委員　腸内細菌に関しては、嫌気性菌と通性と、それから絶対の嫌気性菌の問題があるので、*in vitro* の試験が 100% 代用できるかどうかということはちょっと問題があるのですが、いずれにしてもここに出ているデータで、阻害の濃度というのは、阻害はそれほど腸内細菌については大きくないだろうというふうに考えられます。

それから例えば化学療法剤、例えばアンピシリンのようなものを投与した場合には、 10^6 分の 1 ぐらいに極端に腸内細菌の量は減ってしまいましたが、例えば胆汁酸の代謝にかかわるような腸内細菌は実はプラスミドがトランスファーされて、別のほうに菌交代現象で 10 日経つと入れ代ってしまうのです。だから、あるタイプのものがなくなっても、実はほかのタイプのものが代わりをするということで、実際の機能は一時的にほかのものに移るということがあります。そういうことで、腸内細菌に関しては今回濃度的な問題、それからその前に吸収をされて、代謝をされるということを考えると、余り影響は出ない

だろうというふうに想像しています。

ただ、僕も想像していなかったのは、口腔内のところの影響をどういうふうに見たらいいのか、尾崎先生が御指摘になったところをどういうふうを考えるかということではないかなというふうに思います。

○清水座長代理 ありがとうございます。

腸内細菌に関しては、今、山添先生からも御説明があったように、途中での上部の消化管での吸収や、代謝の問題があって、恐らくそれが非常に希釈されていきますので、実際にはほぼ影響はないかなと私も思います。口腔内に関しては、どの程度の情報があるかというのはちょっと現状ではわかりません。

それから、ただ、抗生物質のような抗菌作用ではなくて、静菌的な作用であるというのがどのくらい問題を引き起こすかという点もちょっとわからないところもありますが、そういう微生物関係の専門家が今日は余りおられないですね。ですから、1つのやり方としてはこの口腔内の菌叢への影響に関する専門家、あるいは申請者にその辺の資料を少し集めて、考察をするように言うという手も。

事務局何か。

○北村課長補佐 今、御指摘のあった部分について、申請者のほうに回答を求めて、また御議論いただければと思いますけれども。

○清水座長代理 やはり口腔内はそのままの濃度でほぼ作用する環境でありますので、ちょっとその辺は慎重にやったほうがいいかなということは、多分、先生方皆さんのお考えかなと思います。

それでは、この点に関しては、一応さらに回答を求めるということで、次回にそれについて議論して、最終的な結論を出していくと、そういうことにしたいと思います。

○尾崎専門委員 1つよろしいですか。喉が痛いときにトローチ、抗菌物質の入っているトローチがありますよね。あれは参考になるのではないかなというふうに思います。一般の薬局で市販されているトローチ剤です、抗菌作用を持っている。それについての有害作用等のデータがあれば、それは参考になるのではないかなというふうに思うのですが。

それから先ほど山添先生がおっしゃったように、私も腸内フローラについては、それほど懸念しておりませんが、ただ、腹部にいろいろな症状が起こるということを考えると、ヒトでの試験、例えば承認後のフォローアップの試験といいますか、データはとっておく必要はあるのではないかなというふうに感じます。

○北村課長補佐 腸内細菌については指摘をしたほうがいいのか、それとも今回の回答で認めるということではよろしいのかどうか、お願いします。

○清水座長代理 腸内細菌に関しては、一応これでお認めしてよろしいのではないかと思いますのですが、尾崎先生はその後でやはりそういう調査を事後も進めていくように、勧告というか、そういったことを企業に対してできればという、そういう趣旨の御発言だと思うのですけれども。

○山添委員 ただちょっと薬の場合だと、そういう制度があるかもわからないのだけれども、ちょっと食品についてはないので、それを今後のそういう点については、留意といいますか、そういう形ぐらいにしかせいぜい言えないかもしれないですね。

○清水座長代理 ですから、一応、腸内細菌に関してはお認めするということで、何かそういううまい機会があれば、そういったことも今後少し御注意くださいねというふうなことでよろしいのではないかと思います。口腔内に関しては、改めて少し資料を集めていただくということにしたいと思います。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。前回の指定事項については、今、議論をしたわけですが、そのほかに何か御意見等ございますか。

お願いいたします。

○佐藤委員 初めて出させていただいたので、ちょっと感想みたいなものを申し上げたいと思います。こういう有害性が低いというか、毒性はほとんどないようなものについての評価は非常に難しいなというのがよくわかりました。ただ、一方で、特にラットの実験で、体重抑制みたいなものが問題になっていて、この場合はラットの場合には貧血を引き起こしているというようなことは、それをどう評価するのかというのはなかなか難しいなというお話だったと思うのですけれども、こういうのは **Pair-fed** 群を設けるような形で、何かやるという話はないのでしょうかね。これは動物愛護の観点から数を増やすのはうまくないとか、手がかかるといえるのは相当あると思うのですけれども、奥田専門委員の意見でもちょっとお聞きしたいなというふうに思うのですけれども。

○奥田専門委員 御指名でしたので。私も最初、この新開発の食品のところで、毒性試験という、通常の一般毒性をやっているものとしての立場での見方と、食品、既にもう食経験があったり、あるいは安全性としての見方でいくというところでは、毒性を見極めていくというより、安全サイドに立ったところで見えていくというところなので、ちょっと動物実験の考え方の立場が違うという、今そういう見方をしているところです。ですから、先生言われるように、より充実した動物実験というものもあることはあるとは思いますが、基本的には。でも数を増やすという観点を今の時点で考えるよりは、今あるデータで、足りないところをフォローするような試験は必要だとは思いますが。というところです。

○清水座長代理　ほかに何か御意見ございますでしょうか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員　今言うのが妥当かちょっとわからないのですが、マクロカルパール C というのを非常に強調していますが、実際に試験をやっているのは、A、B、C が入ったものなのです。それで最も多いのはマクロカルパール C と書いてあるのですが、A と B の量を考えると、最も多いと表現できるほどのレベルではないのです。製品の規格をつくる時に、ここの今日の指摘事項の 1.(1)、それから 3.(2) でも、ほかのものとは違うということを製造者が言っているわけですから、やはりこの製品中の原材料がきっちり規定できないと、この安全性の評価はできないと思うのです。そういう意味では、製品の規格をつくる時、マクロカルパール C だけを測定していますけれども、本当は A、B もはかるべきだし、それから本品の関与成分としてのマクロカルパール C (ユーカリ抽出物由来) という、表現は、カッコ内と外が逆だと思うのです。そのところを企業側がどう考えているかというのをまとめておいたほうが、今の段階で指摘として出しておいたほうが私はいいと思います。後で指摘すると、時間がかかって対応できなくなると思います。

○清水座長代理　ありがとうございました。

前回の議事録を見ても、そのあたりのディスカッションがあつて、脱油処理したユーカリの葉から得られたユーカリ抽出物で、関与成分としてマクロカルパール C を含むというふうな表現のほうが適当ではないかとか、いろいろな議論があつたということですが、この辺のことに關しては、特に指摘というところには含まれていなかったわけですね。こういう問題は、どのように扱えばよろしいですか。ここでは。

○北村課長補佐　今の申請では、関与成分をマクロカルパール C と規定をして申請をされているところで、有効性についてもそれで消費者庁のほうで認められている状況ですが、ほかのマクロカルパール A とか B との比較等についても、きちんとしてくださいという指摘を出すというところでよろしいでしょうか。

○梅垣専門委員　そうですね。だから最初からマクロカルパール C と限定しているのが、実はおかしいのです。毒性試験とか、資料の例えば 1-5 とか 1-6 を見ると、マクロカルパール A、B、C を含むものを使っているわけです。最初から企業がマクロカルパール C を関与成分としているという考え方が間違っていると私は思うのです。そのところを最初からきっちりしておかないと、評価書の作成でおかしくなってしまうのです。だから、最初から私はこの問題を明確にしたほうがいいと思います。

○清水座長代理　これは消費者庁のほうの問題でしょうかね。ここは一応、こういうエ

クストラクトを使った食品の安全性を議論しているということなので。

○山添委員 清水先生が今おっしゃったとおりだと思うのですね。我々としては今その成分は確かに梅垣先生がおっしゃるように 1 つではなくて、少なくともメインのものが 3 種類は関与しているのではないかと。それを含んだもの全体として、夾雑物も含めた形としての安全性を評価をしているということになるわけですよね。だから、抽出各分ですよね。実際のところは。その結果としての我々は回答をして、ただし、これについては、表記とその有効性も含めて、安全性も含めて、その実態としては 3 つではないかと。そういうものを含めた上での安全性を評価をしましたというふうを書くことは可能かもしれない。というものとして評価をしたという形で、判断はそれを見て消費者庁はどう判断されるかどうかということになるのではないかと思いますのですけれども。

○清水座長代理 ちょっと私には荷が重いところに来てしまいましたけれども。理想を言えば、こちらのほうで A、B、C それぞれ単独で評価をして、それをここに出してきて、すべてのマクロカルパールは安全なものですよということ、そろっているというのはそれは理想かもしれませんが、現実的にはそれはなかなか難しいということで、トータルで考えてこざるを得なかったのだらうと思うのですけれども。先生、何か。

○梅垣専門委員 ほかのものも、何とか抽出物とかといって多分評価しているはずなのです。括弧して、その中の「個別成分何とか」としてという表現に恐らくほかのものも今までなってきたのです。今回の場合は何か逆になっているのですよね。そこが私はおかしいと思いますし、安全性のそのデータを見るときに、トータルとして出ているものを、個別の成分として評価するというのは、ちょっと不思議な感じがするのですね。

○北村課長補佐 評価したものはユーカリ抽出物だということを明確にする。そこには A と C だけではなくて、ほかのものも含むという説明を入れるということでしょうか。

○梅垣専門委員 結局、このデータを見ると、抽出物としてデータが出てきているわけですから、単一の成分として評価するというのは、できないのではないですか。だから今まで摂取量がどうのこうのというのは、マクロカルパール C そのものの影響ですかと聞かれたら、答えられないですよね。抽出物として実験はされているわけですから、その抽出物を要するに規定するときに、どう規定するかを、今回の指摘事項のところでも 1.(1)、3.(2) のところも、ほかのものとは違いますよとメーカーさんは言っているわけです。そうすると、データを見るときに企業が出してきたその原材料なり、その製剤として評価するしかできないと思うのですね。そのところが明確になっていないような気がするのです。

○清水座長代理 ですから、本当はそれをもうちょっと進歩させるためには、マクロカル

パール C の作用機序とか、そういったものがもっと明確になっていて、この成分が確かにメジャーな関与成分としてきているというふうな状況証拠が集まってくるというのが必要なことかなと思うのですけれども、多分、それは現実的には極めて難しいことなのですよね。

○梅垣専門委員 A、B、C でその抗菌活性なんかも全部見えていますね。だから抗菌活性の作用は A、B、C 全部入れたものなのです。一番強いのはと言われていると確かに C かもしれませんが、ではほかのものが無視できるのですかという、無視はできないわけです。これを関与成分としているのが、少しデータからはずれているので、そこを整理してもらったほうがいいと思います。データ自体は今ので特に問題はないと思います。

○北村課長補佐 有効性の部分については、消費者庁で審議されていますので、相談した上で指摘をするということにさせていただきたいと思います。

○清水座長代理 ありがとうございます。では、そのように消費者庁と相談をして、少しその辺を整理するということにさせていただきます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○熊谷委員長 今ので気がついたのですけれども、5 ページの 3 番、作用機序等というのがあります。すみません、この資料 1 です。それで、ちょっと正しく理解しているかどうかわかりませんが、3 番の作用機序等に、マクロカルパール C というふうに書いてありますけれども、これはもしかすると混ざり物という意味なのではないかと思っています。ですので、これは後のほうのユーカリ抽出物云々という言葉のほうが正しいのかなというふうに思うのですが、それで間違いですか。

○梅垣専門委員 私もそう見ていました。だから実験に使っているのは、ユーカリ抽出物として、毒性試験をしているのも、A、B、C を含むものというふうにして試験に出しているわけです。マクロカルパール C として毒性の試験を依頼しているわけではないので、そここのところのずれが出てきているということなのです。

○清水座長代理 そうすると、これは消費者庁とのどちらがどういうふうにするのかわかりませんが、もう少しほかの成分、A や B を含んだほかの成分に関する情報も、少し整理した上で、あとここで言うことではないかもしれませんが、実際に製品として出す場合のその関与成分の書き方ですか、その辺に対してもう少し議論するべきではないかという食品安全委員会側の懸念を伝えるという、そんな感じでしょうね。

ほかに何か御意見ございますでしょうか。

○北村課長補佐 今日はまだ評価書のほうには入っていないのですけれども、評価書案の 7 ページの 10、11 行目のところでございますけれども、事務局としては無作用量、この

90 日のラットの反復試験の件でございますけれども、無作用量を雌雄ともに 0.5%と判断したというふうにとりあえず記載をさせていただいておりますけれども、ここの辺の御判断について、少し御検討いただければと思います。

○清水座長代理　ということでございます。無毒性量は雌雄ともに 0.5%と判断したと、こういう記載でよろしいかということでございますが。

御意見をお願いいたします。

○三森委員　事務局に聞きます。今、お伺いしたい内容ですが、無毒性量を 0.5%にしたという根拠は、1%群の雌雄各 1 例に肝細胞肥大がみられたことを毒性とみなしたということですか。

○北村課長補佐　資料 2-31 に、厚い資料になりますけれども、2-31 に当該試験の結果が記載がございまして、そちらのほうでも申請者としてはこの 1%の群の肝細胞肥大ということから、無毒性量は雌雄ともに 0.5%とされたという記載がございまして、2-31 の一番最初に引用解説表というのがありまして、その裏面にまとめというところがございまして、その 2、3、4 行目のところにあります。

○三森委員　これについては、前回までに御議論された上での結論ではないのでしょうか。

○北村課長補佐　前回までは特段議論はしていないところで、指摘の 3.(2) のところで、先ほど御紹介した脇先生からも、餌を食べなくなって体重が減少したのが、毒性なのか、それとも忌避反応なのかというような御意見があったところです。

○三森委員　前回まではこれについては、専門調査会からは御議論はなかったということでしょうか。肝細胞肥大のみがあったけれども、毒性とみなすという形で来たということですか。

○北村課長補佐　特に無毒性量については、御判断いただかなかったのですけれども、影響が疑われたというところに、今回、追記をしたところです。

○三森委員　ほかの専門調査会での考えもあると思いますが、肝細胞肥大を毒性ととるかどうかということについても、この専門調査会では議論されているのでしょうか。

○北村課長補佐　今のところは議論されておられません。

○三森委員　むしろ専門調査会の先生方の御意見をお伺いしたいと思いますが。

○清水座長代理　それでは奥田先生。

○奥田専門委員　三森先生の御意見を重々、私今までよく存じておりますので、器質的变化がない場合のほかのパラメータでの動きに関して、それを含めての話になります。恐らくこの 90 日間試験の一応ラボからの結果、その中に無毒性量の大きな根拠として、1%で肝細胞肥大を挙げています。ですから、0.5%を無毒性量という言い方にしています。1

例ずつなので、ぎりぎりあるかないかというところもありますし、肝細胞肥大を毒性ととらえるかどうかという議論は、この調査会の中で持っているわけではありませんし、毒性の評価としての考え方と、それから肝臓が大きく腫れたという現象そのものがヒトに対して、有害という言い方は強過ぎますけれども、そういう現象があらわれること自体が生体へ負荷となっているという考え方に立つと、食品というものでいけば、化学製品とは少し考え方のレベルを私自身の中でも違えているというところがあります。

○三森委員 評価書案の 7 ページです。7 行目のところから、血液生化学的な検査成績が記載されていますね。2%群の雄で、ALT が高値、2%の雌でも γ -GTP が高値になりますね。という形で、肝障害性を示唆するような酵素系が上昇しているということがありますので、2%の群ではさらに病理組織学的には肝細胞肥大が認められているということです。これはある面では毒性影響だというように思います。この文章から読みますと、その下の用量の 1%では 1 例しかないけれども、肝細胞肥大があったのでということで、これを毒性影響とみなしたのかなと私はこの文章からは思いました。そのような形での評価ではないということでしょうか。肝細胞肥大だけで、いわゆる適用現象とみなすということです。薬物代謝酵素が誘導されて、それで肝細胞が肥大しただけということになりますと、毒性とはとらないわけですので、NOAEL は 0.5%ということではなくなりますね。その辺についての御議論をお願いします。

○奥田専門委員 よろしいですか。おっしゃるとおりです。2%での影響と同じ立場で 1%というところを私は考えます。ですから、1%で肝障害性のものが全くなかったという考えは持っておりません。ただ、先生と意見が少し違うところがあるのは、酵素誘導による肝臓の肥大だけが見られた場合、この物質はちょっと違うところの立場で言った場合に、私の考え方としては肝臓が大きくなるという現象そのものは、生体にとって反応としてのものですが、毒性という立場に幾らか立っているということだけを一応伝えておきます。

○三森委員 専門委員の酒々井先生から御意見を伺いたいのですが。

○酒々井専門委員 資料 8 番の資料 2 の 31 の 24 ページに、具体的な肝細胞の所見が載っています。それで肝細胞に関してはハイパートロフィー、ミニマルということになります。これは明らかに組織学的な所見で形態的な変化があるという所見ととらえていいと思っています。あとは三森先生が言われたように、実際にそれ以外のデータですね。特にブラッドテストの所見がありますので、トランスアミネースと、あと PT と APTT の所見も入れていいと思います。そういうものを考えて、最終的にこの組織学的な所見と、血液学的な所見をあわせて、毒性を判断するということになると思います。

○三森委員 ありがとうございます。了解いたしました。

○清水座長代理 この件に関して、山添先生何か。

○山添委員 多分、この評価書での記載で、肝細胞の肥大だけを書いているので、ちょっとややこしくなっているかもしれませんが、今お話になっているプロトンビンタイムとか、その辺のところの 1%から出ている指標、それからちょっと見てみると、膀胱でのびまんのところも出ているのですね。1%から。だからそれを記載すれば、あわせ技でこの 1%のところはやはり何例かの毒性学的な兆候が出ていると判断して、0.5%からをとるということでもいいのではないかと思います。

○清水座長代理 ということで、0.5%という数値をここに書くことは一応妥当ではないかということだと思いますが。

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、これで今日はこの議事 1 は終了ということでよろしいですか。事務局、これでよろしいのですか、今日は。

○北村課長補佐 では指摘事項を取りまとめまして、先生方に御確認いただいた上で、消費者庁を通じて指摘を出したいと思います。

○清水座長代理 それでは、これで議事 1 は終了いたしました。

議事 2 はその他でございますけれども、何かありますでしょうか。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長代理 それでは、これで本日の新開発食品専門調査会のすべての議事は終了いたしました。どうも不慣れでいろいろと御迷惑をおかけいたしました。御協力ありがとうございました。

これで終了いたします。