

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第119回会合議事録

1. 日時 平成31年2月6日（水） 13:58～15:23

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

### 3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

・ ヴァームスマートフィットウォーター

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

脇座長代理、石見専門委員、奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、  
佐藤専門委員、玉腰専門委員、和田専門委員

(食品安全委員会)

川西委員

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、池田評価情報分析官、  
飯塚課長補佐、森山評価専門官、松田技術参与

### 5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料（ヴァームスマートフィットウォーター）

資料2 安全性評価に係る指摘事項

資料3 専門委員からのコメント

### 6. 議事内容

○脇座長代理 では、時間よりちょっと早いですけれども、ほぼ皆様おそろいですので、  
ただいまから第119回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本調査会は、議事次第にございますように、「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、所用により梅垣専門委員、清水専門委員、酒々井専門委員、林専門委員、平井

専門委員、本間専門委員、山本専門委員は御欠席です。

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りました、継続審議品目のヴァームスマートフィットウォーターについてでございます。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○飯塚課長補佐 それでは、議事次第に基づき、配付資料について確認させていただきます。

本日は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1として「食品健康影響評価に関する資料(ヴァームスマートフィットウォーター)」。

資料2として「安全性評価に係る指摘事項」。

資料3として「専門委員からのコメント」。

なお、これら以外の参考資料については、ファイルにとじまして専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。

不足の資料はございませんでしょうか。不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○協座長代理 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」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します。

○飯塚課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2(1)に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に清水専門委員が該当しております。

○協座長代理 では、既に御提出いただいております確認書について、その後の相違はございませんでしょうか。では、御確認ありがとうございました。

それでは、審議に入りたいと思います。本日の審議対象は、ヴァームスマートフィットウォーターでございます。

本食品については、昨年10月に審議を行いまして、資料2の指摘事項にございますように、13週間反復経口投与試験において雄のラットにリン酸塩結晶が認められていること。また、12週間の長期ヒト摂取試験において、エネルギー摂取量が減少していること。腎機能が低下している人が摂取する場合の安全性について、専門委員の先生方から指摘をいただきましたので、消費者庁を通じて申請者に回答を求めていたところでございます。

今般、申請者から回答書の提出がありました。それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○森山評価専門官 では、指摘事項について、指摘事項回答書に準じて説明をしていきます。

まず指摘事項1としまして、資料2-20のラットへの13週間反復経口投与試験のTable2-1

において、雄の2,000mg/kg投与群の10匹中7匹にリン酸塩結晶が認められていることについての考察が書かれております。まず本試験における尿のpHは、投与量依存的な変化はないこと、これは2-20のTable2-1のところに確認ができます。また、尿検査においてその他の項目で異常は認められていない。また、血液化学検査におきまして2,000mg/kg体重/日投与群の雄で尿素窒素の有意な高値が認められるが、腎臓の病理組織学的検査において尿細管障害等の異常は認められておりません。

また、2ページ目になりますが、委託した外部検査機関の背景データにおいて、●●●で尿中のリン酸塩結晶[1+]が認められているとしております。これらの点を踏まえて、当該群で観察された尿中のリン酸塩結晶は、毒性学的意義のない変化であると判断したと考察がされています。

ここで資料3になりますが、専門委員からのコメントという資料があります。本日御欠席されていますが、酒々井先生から指摘事項1についてコメントが来ております。

まず指摘事項1についてですが、申請者は(1)尿pH変化への用量依存性がないこと、(2)腎において特記すべき組織学的所見がないこと、(3)尿定性1+のリン酸塩結晶所見は高い程度ではないこと、(4)背景データにおいて●●●で尿定性1+のリン酸塩結晶所見があることから、本所見は毒性学的意義のない変化であるとしています。

(1)については、リン酸塩結晶の排泄量はpH以外にも摂取量や体内での代謝などに影響されるので、pHのみに理由づけすることは難しいと思われませんが、少なくとも1つの原因は否定的であるとしてよいでしょう。(2)としては、毒性の有無を判断する点で考慮すべき所見です。(3)はTable2-1の記載からmildに相当するので申請者のコメントには一定の合理性があります。(4)における背景データにつきまして、かなりの違いがあるので合理的な理由としては無理があります。また、尿定性1+のリン酸塩結晶所見と同群の腎と膀胱における組織学的所見との間に明らかなリンクは見られていません。申請者がコメントした尿素窒素の高値については、dose effectが見られないこと、及びほかのマーカー、クレアチニンなどのリンクがないことなどから、毒性学的意義に乏しいと考えられます。よって、申請者の考察とあわせ、雄2,000mg/kg投与群に見られたリン酸塩結晶所見については、毒性影響は否定的だと私は考えますとの酒々井先生からのコメントがありました。

まず指摘事項1については、以上になります。

○脇座長代理 以上が指摘事項と、それに対する申請者からの回答と、また、その回答に対する酒々井先生からの御意見を述べていただきました。こちらの指摘については奥田先生からと酒々井先生と私からということでした。

奥田先生は特に意見ございませんでしょうか。

○奥田専門委員 今、酒々井先生からのコメントどおりで、基本的にはこの考察どおりでよろしいかと思えます。

○脇座長代理 御意見ありがとうございました。

私からも考察に対して特に意見はございません。

ほかの先生方から御意見ございますでしょうか。

○森山評価専門官 それでは、回答の2番目について御説明をさせていただきます。

回答書の要旨としましては2ページ目になります。(2)としまして、1-31/2-23になりますが、ヒト試験の3カ月の長期試験においてTable3、食事調査におきましてエネルギーの摂取量が減少していることについて、被験物質投与に伴う影響の可能性も踏まえて考察することとの指摘をしております。

回答としましては2ページからになりますが、3倍の過剰摂取試験の食事調査において、まずエネルギー摂取量に差異は認められていなかったこと、及び用量設定試験の食事調査においても、エネルギーの摂取量に差は観察されていないこと。よって、偶発的な変化であると判断したとされています。

また、下から4行目、5行目になりますが、なお書きとしまして、本試験結果においてカロリーの摂取量変化量を調整変数として共変量解析を行った結果が表1として示されています。被験食品群と対照食品摂取群の群間で統計学的有意差が認められており、カロリー摂取量変化量は、腹部総脂肪面積変化量にほとんど影響していないと考えられていることを申し添えておくということで考察がなされております。

指摘事項2については以上になります。

○脇座長代理 御説明ありがとうございます。

このことにつきましては私が指摘させていただいた点でございますが、特にほかの試験ではそういうエネルギー摂取量低下、もしかしたら中枢作用等で摂食抑制みたいな効果がある可能性についてはどうかということも考えたのですが、ほかの試験ではそのような現象はないということで偶発的というふうに考察されているようです。この考察については合理的かと判断いたします。

また、カロリー摂取量の減少を加味しても、この食品による減量効果というか、腹部脂肪面積の低下ということですが、それに対する影響はなかったということですので、この申請の内容にも影響を及ぼすものではないということは、この回答のとおりでよろしいかと思えます。

ほかの先生方から御意見ありませんでしょうか。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、指摘事項3の御説明をお願いいたします。

○森山評価専門官 では、指摘事項の3番目について説明をさせていただきます。

回答書の資料としては3ページ目からになります。ヒト試験において資料1-31/2-23、試験実施報告書の76ページなど、尿たんぱくが一過性ではあるが、有意な高いスコアを示しており、資料2-20においてはクレアチニンの高値やカリウムの高値が一部の被験者に認められています。よって、腎機能が低下している人が本食品を摂取した場合の安全性について考察し、使用者への注意喚起の必要性について見解を示すこととの指摘になっておりま

す。

回答としましては、まず資料1-31/2-23、試験実施報告書の尿蛋白定性結果の個票が参考7に示されております。その中でそれぞれ個票があるわけなのですが、SCR時点で尿蛋白定性結果が±であった被験者は、被験食品群で12名、対照食品群で6名となっております。それぞれについて考察がされております。例えばSCR以外が全て-の●●●の方に関しては、特に考察すべき事象ではないこと、SCR以外で1ポイント以上の±が出ている被験者に関しましては、例えば●●●は4週と8週と16週の3ポイント、それ以外は1ポイントで±であり、いずれも軽微な変動である上、定性スコアの悪化は見られていない。また、SCR以外で1ポイント以上の+以上を示されている方として、例えば●●●の被験者に関しましては、4週と12週で+だが、尿素窒素、クレアチニン、尿酸は試験期間を通して正常値で推移していることから、一過性で偶発的な、主に運動に起因する事象と考えられている旨、記載がされております。

また、4ページになりますが、同様にSCR時点で-であった被験者についても、それぞれ考察がなされてあります。それぞれの被験者について考察を行っており、いずれも軽微な変動であったり、一過性で偶発的な主に運動に起因する事象と考えられている旨、考察がなされてあります。

なお、5ページになりますが、それぞれ尿蛋白定性結果の度数について群内及び群間で $\chi$ 二乗検定による解析を行ったとして、結果は参考8に記載がされております。群内では被験食品摂取群の12週から16週において有意差は認められてはいますが、被験食品群と対照食品群の尿蛋白定性結果スコアの絶対値の群間比較において、12週で被験食品摂取群が有意に高いものの、SCRに対する4週、8週、12週、16週などの変化量については、群間に有意差はない。これは尿蛋白定性結果スコアの初期値が被験食品摂取群では0.12、対照食品摂取群では0.06であり、絶対値の比較において初期値の差が影響したと考えられている旨、考察がなされてあります。

また、7ページに飛びますが、加えてヒトの3倍の過剰摂取試験、用量設定試験におきまして、尿検査の尿蛋白においては、投与量に依存的な異常及び高値はそれぞれ観察されていません。

以上から、尿蛋白の高値は被験食品摂取による影響ではなく、運動負荷を背景とした偶発的な変化であると考えられている旨、考察がなされてあります。

また、次にクレアチニンの高値やカリウム高値について、7ページの真ん中から下にかけて考察がなされてあります。クレアチニン高値が認められた被験者2名●●●いずれも被験食品摂取群におきまして、糸球体ろ過量に係る血液生化学的検査のその他の項目、尿素窒素や尿酸などの結果を確認したところ、クレアチニンの高値と結果は連動していない。あるいはほか項目との結果は基準値内であることから、偶発的に起こり得る変化であると考察がなされてあります。

また、カリウムの高値が認められた被験者につきまして、8名になりますが、腎機能に

係るその他の検査項目、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸の結果を確認したところ、まず●●●に関してはカリウム高値と連動はしておらず、摂取期間を通じてカリウムの高値を示していない。また、●●●に関しましては、試験期間を通してクレアチニンが高値で推移しているものの、それ以外の項目が連動していない。さらにプラセボの対象食品摂取群でも同程度の変化が観察されております。

8ページになりますが、カリウム高値の要因としまして、これは3倍摂取試験になるので、カリウムが180mg（60mg/500mlの3倍）含まれていると考えられていますが、日本食品標準成分表における一般的に市販されているスポーツドリンクは、100g当たり26mg、今回の商品に関しましては100ml当たり12mg、比重は1.005となっております。同等な量が配合されて栄養成分表示にカリウム量を表示していることから、改めてカリウムの摂取を気にする方への注意喚起表示は必要ないと考察がなされております。

後ほど評価書に記載をしていますが、ここで同等な量と書かれてありますが、本食品は市販品の約半分程度ということで、範囲内という表現がいいのではないかと思ひ、評価書のほうはそのように修正をしております。

また、資料3のところに平井先生からのコメントが書かれてあります。基本的に尿蛋白について偶発的と結論づけていますが、そう言っているものだろうかと思ひ、疑問が残ります。直近の健康診断を受けていない場合には、軽微な腎機能障害があっても自覚症状はないと思ひます。自分は健康体であると判断して強い運動を行い、あわせて審議対象飲料を飲用した場合、尿蛋白が検出されても偶発的と考えて放置ということにはならないでしょうか、自覚症状がない方も考慮した上で注意喚起は必要ではないかという先生のコメントが来ております。この点について御意見をいただければと思ひます。

説明は以上です。

○脇座長代理 ありがとうございます。

確認ですけれども、いろいろ文献のほうには0週と書いてあるのが、回答書にはSCR、スクリーニングという意味でしょうか。

○森山評価専門官 スクリーニングです。

○脇座長代理 0週の意味で御解釈いただければと思ひます。

では、腎機能に関しての指摘ということで、私も意見を前回言わせていただいたところですが、いろいろ検討されて、継続的な異常、恒常的な異常ではなくて、偶発的な一過性の所見ではないかという結論を導かれていることに関しては、きっちり検証はされて、その説明はよろしいかと思ひますので、ただ、平井先生がおっしゃるように、全ての腎機能の異常のある方がそのことを自覚していないということは今、問題にされているところではないかと思ひますので、何らかの注意についてはいただいたほうが安全ではないかと私自身は思ひます。

といひますのも、私は医療機関におりますので、患者さんの異常にすぐ気がつく立場にいるのですけれども、最近もかなり運動志向の強い患者さんがしっかり運動し、また、い

ろいろプロテインの摂取とかを勧めるスポーツジムとかも多いみたいなのですが、そういう場面でもかなり糖質制限し、またプロテイン摂取過剰になって、クレアチニンが0.何がしかから1.2~1.3と腎機能としては3分の1ぐらい落ちてしまったみたいで、非常に急激な悪化を呈した患者さんも経験しています。ですからその方も、自分が腎機能が悪いと思っていたわけではないので、よかれと思ってプロテインを過剰にとっている。この場合は過剰にまで至っていたというところが問題だと思うのですが、そういう方も少なくはないのではないかと思います。

こういうスポーツ飲料は、運動志向の強い方には好まれて摂取される場面が多いと思うのですが、その中でやはり過剰にとることの問題については、何らかのアラートがあってもいいのではないかと思います。特に特保という立場だったらそういうことが言えるのではないかと、ご検討いただいたらどうかと思います。一委員としての意見でございます。

○川西委員 私はここに食品安全委員会の委員として出ているのですが、この辺の特保の審査は初めての経験ということもあってよくわからない部分もあるのですが、今、表示に関して見本を見ると、取り扱い上の注意ということで「多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません」。体質や体調によってというような、これは案なのですよね。こういうふうに表示をしないと。だから今、脇先生がおっしゃったのが1つのことで、飲み過ぎてしまったらちょっと問題ですよという、そのことがこれで言えているかどうか。

もう一つは、一番最後に「疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に御相談ください」という表示ですが、腎臓のことに触れるべきというのか、下手に触れるとそれに特定保健用食品ということになるから、多分そのあたりを恐らくこの委員会としては、今お話を聞きしているとすると表示案に関しては、およそこれはいいけれども、でもやっぱり注意書きというか、そこはきちんとする必要がある。この取り扱い上の注意にその意が込められているかどうかということなのだろうと思うのですが、そのあたりどうですか。量の問題、もう一つは疾患、特に今、議論の中で問題になっているのは腎臓の機能。確かにメーカーの理由を書いていると、疾患のときの人のことは何も言っていないに等しい回答なわけですね。注意書きとしてどういう表現がいいかということについて、臨床医の立場から言ったらどうなのでしょう。

○脇座長代理 特保なので、疾患のある方は対象外という概念でつくられているものだと思います。

○川西委員 治療ということではなくて、腎臓に疾患がある人ということはこの案に示されているので、その人は医師に相談してくださいと書いてあるので、そこに今、議論になっている腎臓の機能が落ちている人という場合を特記したほうがいいのか、もうちょっと強調して書いたほうがいいのかという提案をするのか、そのあたりが一つの論点かなと思って私は聞かせていただいたのですが、どうですか。

○協座長代理 腎臓が悪いのが自覚もわからない。自分が健康だと思っている人がほとんどだというのが問題というか、難しいところだと思うので。

○川西委員 それを注意書きにどう書くか。

○協座長代理 ですから過剰摂取ということの問題性をより強調することが必要なのではないかと思います。この量だと多分、多少腎臓が悪くても問題ないかもしれないのですが、それ以上、世の中いろいろな方がいらっしゃるの、書いてあっても飲む方はあるかもしれないのですが、そういう過剰摂取の問題点が何らか少し強調できればより安全ではないかと思えます。

○川西委員 そうすると、腎機能ということを強調することは特になくても、量的な問題を強調する。

○協座長代理 そうですね。皆さん腎臓が悪いと思っていないところが問題なので。

○森山評価専門官 腎機能と書かなくても表示をもう少し明確に、過剰摂取しないように注意をしましょうというところでしょうか。

○協座長代理 そのほうが安全かなと思います。ただ、その方法論としてどういうことが可能かというのは具体的にはわからないのですが。

○池田評価情報分析官 今、書いているよりは、もう少し明確化したほうがいいという感じの御意見と受け取ってよろしいでしょうか。今の案文ですと、飲み過ぎるとおなかが緩くなることとありますがということは書いてありますが。

○川西委員 表示案という資料をお持ちですか。この中に入っているのかな。

○協座長代理 これは特保では定番で必ずつく文言ですね。

○池田評価情報分析官 それよりはもう少し過剰摂取についての注意を書くということでしょうか。

○協座長代理 これは多量摂取により疾患が治癒したり、より健康が増進するものではありません。場合によっては害になるということは書いていないということですね。

○池田評価情報分析官 なのでこちらの委員会の意見としては、もう少し過剰摂取により問題が起きる可能性があるというような趣旨のことを書くべきということでしょうか。

○協座長代理 あるいは定量をきっちり守りましょうということですね。余り害になるという表現は好まれないと思いますので、定量を守るということを強調していただいたら安全ではないかと思えます。

ほかに先生方から御意見いかがでしょうか。本製品の安全性については問題ないということで、回答を受け入れるということでもよろしゅうございますでしょうか。

では、表示についてほかに御意見ございましたらお伺いしたいと思います。

○石見専門委員 科学的なことではないのですが、今、表示についてということなので、まん中辺に小さな字で「スマートを目指すアミノ酸」と書いてあるのですが、これは不要ではないかなと思います。

○協座長代理 製品見本の真ん中、特保のマークの上のところですか。

○石見専門委員 ただ、表現の自由と言われてしまうとおしまいなのですが、安全委員会としては特に科学的根拠に基づいて、このようなキャッチコピーなどはいいのかなど。書かなくてもいいのではないかと思います。

○森山評価専門官 意見があったというか、そんな話がありましたよということで消費者庁にお伝えします。

○脇座長代理 これはそういう御意見を表示許可にかかわる消費者庁にお伝えするというところでよろしいでしょうか。

ほかに過剰摂取に関して何か御意見、先生方からございませんでしょうか。

では、本委員会としては一応、過剰摂取に対してはより注意深い表現が。

○森山評価専門官 そうですね。評価書の最後の食品健康影響評価のところでもまとめられればと思います。

○脇座長代理 では、まとめのところでもう一度、御議論をいただくということでよろしいですか。

では、この指摘事項に対する回答書に基づく本委員会での評価につきまして、御意見は以上ということでよろしいでしょうか。

では、評価書案の説明をお願いいたします。

○森山評価専門官 評価書案の説明をいたします。資料1になります。

4ページ、主に前回からの修正箇所を下線部で引いております。全体的に文言修正は幾つかしているところがありますが、微細な修正レベルのものは下線を引いておりません。

まず「I. 評価対象品目の概要」、(1) 商品名はヴァームスマートフィットウォーター、(2) (3) (4) (5) となっておりますが、ここに書いてある事項としましては、基本的に消費者庁からの諮問文のと通りの記載とさせていただきます。

次に「2. 関与成分」としましては、本関与成分はL-アラニン、L-アルギニン、L-フェニルアラニンのアミノ酸で、運動を併用した際に脂肪分解能が高い重量比で混合されております。

「3. 作用機序」としましては、ヒト試験において身体活動と併用することで、血中グルカゴン濃度の上昇、それに伴う血中グリセロール及びケトン体濃度が上昇することにより、脂肪の分解と消費する力を高める働きがあると示唆されている。なお、グリセロールとケトン体の脂肪の分解を評価する指標である。

II としまして、ここから「安全性に係る試験等の概要」になります。

5ページにコメントを四角内に書かせていただいておりますが、過去の評価書を見てみますと、添加物を使用したものについては、その旨の記載がありましたので、今回、下線部のところを追記しております。また、佐藤先生から、L体であればその旨わかるようにということなので、修正をしております。

L-アラニン、L-アルギニンは既存添加物、L-フェニルアラニンは指定添加物として認められており、調味料または強化剤として広く使用されております。また、申請者は本食品

とはアミノ酸比率が異なりますが、L-アラニンが570mg、L-アルギニンが1,200mg、L-フェニルアラニンが470mg含む17種類のアミノ酸混合物を含有している類似品の清涼飲料水及び粉末清涼飲料を2014年から2016年度末までの間に約1000万食以上の販売実績があり、これまでに健康被害は報告されていないとしていると記載をさせていただいております。

2.としまして*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験になりますが、(1) 遺伝毒性試験のところになります。前回と違うところとしては、被験物質が同じであったため、表の列から削除し、本文の62、63行目のところに書かせていただきました。また、復帰突然変異試験において用量設定試験の投与量を記載していたため、本試験の投与量に修正しております。62行目になりますが、アラニン、アルギニン、フェニルアラニンを1:1:2で含む混合物を被験物質とした*in vitro*及び*in vivo*試験の概要は表1のとおりとして、表を作成しております。いずれも結果は陰性となっております。

6ページ、68行目になりますが、(2) 単回投与試験。基本的には前回と同じですが、投与試験の3種類、1:1:2の混合したアミノ酸混合物の記載ぶりを簡単にしております。SDラットを用いた3種類アミノ酸混合物の強制経口投与による単回投与試験が実施され、結果、死亡例はなく、一般状態及び体重に異常は認められておりません。

(3) 13週間反復経口投与試験（ラット）におきましても、同様に記載ぶりを一部修正しております。今回の指摘事項を踏まえて82行目から修正をしております。血液学的検査及び尿検査において、雄の2,000mg/kg投与群において対照群と比べ、血漿中の尿素窒素の有意な高値、尿中ナトリウム排泄量の有意な低値を示した。同群中7匹において、尿中リン酸塩の析出が認められているが、弱陽性であること並びに病理組織学的検査では、尿細管障害及び尿路結石等の異常は認められていないことから、毒性学的意義は低いと考察している旨、記載をしております。

「また」以降としまして、一部修正箇所がありますが、尿中ナトリウムについて数字の誤り等がありましたので修正をしております。雌の600mg/kg投与群において、尿中ナトリウム排泄量の有意な高値が、雌雄の600mg/kg投与群において尿中カリウム及びクロール排泄量の有意な高値が示されたが、いずれも用量反応は認められず、病理組織学的検査では異常は認められていないことから、偶発的変動であるとしています。

(4) 5週間反復経口投与試験（糖尿病ラット）を用いた試験におきましては、前回と同じ記載ぶりですので内容は省略させていただきます。最後のほうだけ言います。109行目ですが、糖尿病ラットを用いた結果、ZDFラットの高血糖状態を悪化させることはないことと考察をしている旨、記載をしております。

113行目からヒト試験の詳細になります。(1) としまして12週間の連続摂取試験としております。117行目、118行目に下線を引いておりますが、前回と違って低用量、中用量、高用量、対照食と各群の説明を追記し、わかりやすくしております。運動習慣のないBMIが25以上30未満の成人男女を対象に、3種のアミノ酸混合物を含有する飲料を1日1本、12週

間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ております。その結果としましては8ページ目にまたがりませんが、124行目になります、有害事象として発熱や頭痛等の重篤でない事例が34件、血圧測定及び空腹時採血の結果が基準範囲外となる事例が29件認められたが、試験責任医師によりいずれも試験食との因果関係はないと判断された。

②としまして、1,500mg/日摂取試験につきましての記載ぶりの修正箇所は下線部になります。基本的には少しわかりやすく群名を書いたり、一部修正をしているところです。BMIが25以上30未満の成人男女200名を対象に、3種類アミノ酸混合物を含有する飲料または含有しない対照食を1日1本12週間摂取させる同じくランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されました。その結果としましては、138行目からになりますが、血液学的検査、血液生化学的検査におきましては、一部基準値を逸脱し、対照食品群と比べて有意差を示した項目が認められたが、いずれも臨床上、問題はなく、試験食との因果関係はないと判断された。

143行目からになりますが、尿検査（定性スコア化）では、被験食品群において摂取期間を通して対照食群と比べて尿蛋白が多く認められているが、いずれも軽微で一過性であることから、申請者は、運動負荷による偶発的な変化であると考察している旨、記載をしております。

前回との修正箇所として149行目になりますが、前回、全体での件数を書いておりましたが、各群での件数がわかりますので被験食品群で70件、対照食群で63件というふうに修正をしております。

次に9ページになりますが、同じくヒト試験の3倍過剰摂取試験について154行目から記載がされております。今回の指摘事項の回答を踏まえて160行目から修正をしております。血液学的検査及び血液生化学的検査では、被験食群において好塩基球（BASO）白血球像、尿素窒素及びクロールが対照食群と比べて有意な差が認められたが、基準値範囲内の変動であった、また、被験食群においてアルブミン、尿酸、ナトリウムが摂取開始時と比べて有意な差が認められたが、基準値範囲内の変動であったとしております。また、168行目、有害事象として被験食群で7例、対照食群で4例確認されたが、いずれも試験食との因果関係はなしと判断されたと記載しております。

続きまして「4.その他」、173行目のところになりますが、ここからまず糖尿病への影響についてということで(1)としております。前回の御意見も踏まえて少し簡潔にしております。本食品の作用機序として、血中グルカゴンを上昇させるとしているが、グルカゴンが血糖値を上昇させる作用が知られており、インスリン分泌能が正常でない糖尿病への影響が懸念されたことから、ZDFラットを用いて軽運動を併用した試験が実施された。その結果、申請者は、本食品は糖尿病における血糖状態を悪化させないとしている旨、記載をしております。

また、後ほど述べますが、調査会としての意見としては、最後の食品健康影響評価のほうに記載をしております。

続きまして10ページ、182行目からになります。 (2) 注意喚起表示についてとしまして、前回はフェニルケトン尿症と遅発性ジスキネジアについて、それぞれ別項目になっていたのですが、まとめて記載をしております。

本食品は、フェニルアラニンを含むことから、本食品摂取によりその代謝に障害のあるフェニルケトン尿症への影響が懸念されるため、フェニルアラニンを含有する旨の表示を複数箇所に行うこととしている。また、遅発性ジスキネジア症状を伴う患者がフェニルアラニンを摂取することにより、異常不随意運動評価尺度を有意に上昇することが示されている。これらのフェニルアラニンの量は本食品中の量の8倍程度に相当するものではあるが、申請者は、本食品を摂取する上での注意事項として、疾病に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してくださいと注意喚起表示を行うこととしている。

(3) としまして195行目からになります。腎機能への影響についてとして項立てしております。ヒトでの12週間連続摂取試験において、尿蛋白が一部高値を示す被験者が認められているが、個票を確認した結果、軽微な変動であったり腎機能に係る項目（尿素窒素、クレアチニン、尿酸等）のうち1項目は連動して高値を示しているが、ほかの項目は連動していなかったり等、申請者は運動負荷を背景とした偶発的な変化であると考察をしております。

また、ヒトでの4週間連続3倍過剰摂取試験において、クレアチニンまたはカリウムが一部高値を示す被験者が認められているが、糸球体ろ過量に係る項目または腎機能に係る項目と連動が認められていないことなどから、申請者は、試験食品による影響ではなく、偶発的な変化であると考察しております。なお、本食品に含まれるカリウム量は、市販のスポーツドリンクに含まれるカリウム量の、先ほど回答書にありましたが、同等量というよりは範囲内ということが適切と思ひ、修正をさせていただきました。

最後になります。11ページ、209行目から食品健康影響評価としてまとめております。

213行目からになります。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験、単回強制経口投与試験及び13週間反復強制経口投与試験において問題は認められなかった。本食品の作用機序として、血中グルカゴンを上昇させることから、糖尿病への影響は懸念されたが、ZDFラットを用いた5週間反復強制経口投与試験において、試験食との因果関係が明確な問題となる結果は認められなかったこと、本食品を用いたヒト試験において明らかな血糖値上昇が認められないこと、及び本食品のアミノ酸含量は通常の食事から摂取するアミノ酸レベルであることから、糖尿病患者への血糖値への影響は低いと判断した。

3種類のアミノ酸を含有する飲料を被験物質としたヒト試験において、腎機能に係る項目が一部認められたがとして、今「・・・」としておりますが、先ほどのお話からいくと、安全性には問題ないが、注意喚起を明確にしましょうというところがこちらに入ってくるのかとは思ひます。また後ほど御意見等をいただければと思ひます。

評価書についての説明は以上です。

○脇座長代理 それでは、ただいまの評価書案につきまして御意見、コメントをお願いしたいと思います。なお、細かい字句の修正等については、後ほど修正箇所を事務局までお伝えいただくということをお願いしたいと思います。

まず4ページの評価対象品目の概要等につきましていかがでしょうか。これについては前回どおりということですね。簡潔に書いていただけているかと思いますが、いかがでしょうか。お願いいたします。

○佐藤専門委員 関与成分は全部L体ですよ。関与成分の最初のところに書いていなくて、その次の2に関与成分はL-アラニンとか書いてあって、つり合いというか、ここに出てくるアミノ酸は全部L体ですよと脚注に示すみたいな書き方でもいいのかなど。食品添加物のところは書いていただくにしても、ほかあと全部何度も何度も出てくるので、ここではL体ですということを一括して書いていただければいいかなど。

○森山評価専門官 注釈で書くようにします。

○脇座長代理 御意見ありがとうございます。では、関与成分のところからL体ということがわかるように、全評価書を通しての脚注ということをお願いいたします。

そのほか御意見いかがでしょうか。少し進みながら、もしまた御意見がございましたら後でもお願いいたします。

次に4ページの47行目からの安全性に係る試験等の概要。食経験、5ページ60行目からの *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験について、7ページからのヒト試験、ちょっと分けて2の *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験までで、何か食経験のところまででございせんか。食経験の記載についてよろしいでしょうか。

確認ですけれども、同じような製品をもう販売されているのですよね。それで健康被害はないということだけれども、これは会社に報告された事案はないということですね。

○森山評価専門官 そうです。

○脇座長代理 よろしいでしょうか。では、動物実験についての試験、7ページの111行目までで御意見ございますでしょうか。特に6ページ後半からは今日の回答書を踏まえた書きぶりになっているかと思いますが、よろしいでしょうか。

ちょっと細かいですけれども、6ページ69行目の3種類のアミノ酸混合物、脚注がアラニン、アルギニン、フェニルアラニン。先ほどのL体かどうかということは、ここは。

○森山評価専門官 書くようにします。

○脇座長代理 これもL体ということをお願いいたします。

特段ほかに御意見ございませんでしょうか。

7ページ113行目からヒト試験につきまして、いかがでしょうか。

○玉腰専門委員 9ページの160行目からの書き方なのですけれども、簡潔に書き直したということなのでそうなったのだろうと推測するのですが、有意な差が認められたという言い方は、結局、高いのか低いのかを示していないので、有意に高いけれども範囲内だった

というよな、低いのかどちらかわかりませんが、それがないとどちら向きに動いているのかわからないので、入れていただいたほうがいいように思いますが、いかがでしょうか。

○脇座長代理 御指摘ありがとうございます。162行目と163行目に有意な差が認められた。それと比べて増加し、あるいは低下する有意差が見られたとか、どちら方向に下がったかということを確認したらどうかという御意見ですね。

○森山評価専門官 わかりました。

○川西委員 ここ、好塩基球（BASO）白血球像となっているから、よく中身を見て書き分ける必要があるかもしれないです。

○脇座長代理 私もちよっと気になっていました。白血球像は要らないかもしれないですね。白血球の中の好塩基球が増えたか減ったか。ただ、並べると全部増えたか減ったか逆方向も結構あるので、書きづらいのかもしれないのですけれども。

○森山評価専門官 何が高くなって、低くなってということ、多分まとめてしまったからこうなったのですけれども、分けたほうがいいということですね。修正いたします。

○脇座長代理 有意だけれども、意味がない。

○森山評価専門官 結論としてはそうです。

○脇座長代理 そこら辺が難しいですけれども、もうちょっとゆとりがあるから書きますか。では、書き直していただくようお願いいたします。

よろしいですか。8ページ目の②の試験に対してだったと思うのですが、摂取エネルギー量が減少しているのはこの試験ですかね。それについては触れなくてもいいのでしょうか。

○森山評価専門官 146行目になるかと思いますが、下線部を私が引き忘れていたのかもしれない。ここの試験についての考察なので、今、指摘事項の回答を踏まえてエネルギー摂取量が有意に低値を示しているが、被験食品による影響ではなく、偶発的な変化であると考察している、と記載しています。もう少し書いたほうがよければ修正はいたします。

○脇座長代理 ありがとうございます。あと、結果に影響を及ぼすものではないと書いておいていただくといいかなと思います。

では、9ページの173行目以降、その他についてはいかがでしょうか。ここが先ほどの腎機能のことも少し入ってくると思うのですが、お願いいたします。

○石見専門委員 前回欠席してコメントを、フェニルアラニンを含むことからフェニルケトン尿症の患者さんへの注意喚起についてコメントをさせていただいたのですが、最終的にはフェニルアラニンを含有する旨の表示を複数箇所に行うこととしているということですが、表示見本を見ると本品に含まれるというようなところとか、関与成分のところ、その2カ所でのということでしょうか。ここの複数カ所というのは3カ所ですか。

○森山評価専門官 添付資料2の表示のところになりますが、まず名称の原材料としてフェニルアラニン、栄養成分表示としてフェニルアラニン、あと消費者庁、特保の許可表示としてというところにフェニルアラニンということで、最低3つは今、書かれてあります。

○石見専門委員 原材料と栄養成分表示は通常書くと思うのですが、エクストラとしてはこの消費者庁のところの下にも1つ書くということ。

○森山評価専門官 そうですね。

○脇座長代理 では、それぞれ糖尿病、注意喚起としてのフェニルアラニン、遅発性ジスキネジア症。遅発性ジスキネジア症状を伴う患者というのは、疾患名ではなくて症状名ですか。ジスキネジアが悪化するということですね。

○森山評価専門官 多分、厳密に言うと遅発性ジスキネジアの症状を伴う統合失調症の患者の話だと思うのですが。

○脇座長代理 わかりました。そういう不随意運動の症状だけが悪くなるよという意味だと思いますので、いいと思います。大分文献が古いのでお薬も変わって、こういうことにならない可能性もあるかもしれないけれども、書いておくのはいいと思います。

では、この部分はよろしいでしょうか。最後の11ページの209行目からの食品健康影響評価について御検討いただきたいと思います。

まず最初の3行、213～215行目につきましては特に問題ないということでよろしいでしょうか。

引き続きまして、217～222行目の記載ぶりですが、作用機序から考えてグルカゴンの上昇ということから糖尿病への懸念ということで動物実験での結果を踏まえて、余り大きな問題はないのではないかと判断を記載することになりますが、この書きぶりにつきましてはいかがでしょうか。

○川西委員 半分茶々みたいなコメントなのですからけれども、これは強制経口投与ですよ。それで試験食かな。強制経口投与のときは試験食なのですかね。これはそのままの製品を使っているのですか。

○森山評価専門官 実際の商品のような添加物は入ってないのですけれども、3つのアミノ酸の混合品です。

○川西委員 試験食でもいいのですかね。皆さんが聞いて違和感がなければ、強制経口投与でゾンデで、いいのですね。わかりました。取り消します。

○脇座長代理 食事かどうかということですよ。

○森山評価専門官 ちょっと過去の事例を見えます。

○脇座長代理 試験食品でいいのではないですか。

○森山評価専門官 過去そうしているか確認します。違う表現があれば修正します。

○脇座長代理 用語の使い方、表現にまた御意見がございましたら事務局にお願いいたします。

結論につきましてはいかがでしょうか。よろしいでしょうか。どうぞ。

○石見専門委員 脇先生がおっしゃった、過剰摂取に注意するというのをもう少しここに書き加えたらどうかと思います。というのはスポーツ選手は今、既に特保でないものが市場にあって、かなり飲んでいると思うのです。1日に何本も飲んでいる人もいると思う

のです。ただ、この特保になるとフェニルアラニンが2～5倍入っているということで、1日1本に限定されますので、そこは先ほど脇先生がおっしゃったように強く「飲み過ぎは注意」ということをもう一回、記載したらどうかなと思います。

○脇座長代理 ありがとうございます。224行目以降の腎機能に関しては、特にそのように思っております。次にもう一度そこを議論いただきたいと思いますが、今、糖尿病についてこの書きぶりで特に問題ないでしょうか。11ページの222行目までにつきまして。これについては過剰でも多分大丈夫かなと私自身は思っております。

では、今、御意見をいただきました224行目以降につきまして、腎機能にかかわる項目については多少の懸念があったということから、この部分についてどのように書き込んでいくか御意見をいただきたいと思いますが、今、石見先生からは、過剰摂取は注意が要るのではないかということについて、明瞭に書いたほうがいいのではないかという御意見をいただきました。私自身も過剰摂取は避けるべきと書き、用量を必ず守って過剰にならないことということを強調したほうがよろしいかと思っております。

○森山評価専門官 最後の227行目のところでそのような表現、今すぐ適切な日本語が出てこないですが、そういった形のことを付記しておきたいと思っております。

○脇座長代理 そういう記載自体には問題ございませんでしょうか。御異論ある先生いらっしゃいますでしょうか。

○佐藤専門委員 今回3種類のアミノ酸が入ったものについて過剰摂取がいけないというのですけれども、ほかのアミノ酸が入った、先ほど石見先生がおっしゃったように、ほかの栄養ドリンクとの併用というのは、多分データがないので何も書けないのかなと思うのですが、そちらも含めて全体的に過剰摂取というのが影響する可能性はあるのですか。これは500mlしか飲まなくても、ほかのものを1リットルとか2リットルとか飲んだら、腎の機能に何か影響が出ると普通は考えなくてよろしいですか。

○脇座長代理 ほかのものとの併用については、ここで言及はできないかなと私は思いますが、いかがでしょうか。だから基本は食生活。食事のバランスをとるという基本の表示に戻ってきてしまうのではないかと思うのです。

○森山評価専門官 そうですね。表示のところに「食生活は主食、主菜、副菜を基本に食事のバランスを」ということは書かれています。

○脇座長代理 特保の場合は特に国が安全性も担保し、安全だということと、体にいいのだろうという思いもあって、たくさんとられる方が中にはいらっしゃるということなので、書いてはあってもなかなかちゃんと見ている人は少ないのですけれども、でも書くことが行政上の責任かと思っております。

では、事務局のほうで評価書案に書き込んでいただいて、各先生にメールでお伝えする。御意見はそこでまたいただいて修正する。語句の訂正ぐらいはいただくかもしれない。メールのやりとりで評価書を仕上げるというところに持っていきたいと思っております。

以上でよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員 ちょっと表現の問題、記載のところで5ページの55～56行目に、清涼飲料水及び粉末清涼飲料を2014年から2016年度末までの間に約1000万食以上の販売実績がありという、この日本語が何となくしっくりいかないような気がするのですが、清涼飲料水について販売実績があるとかそういった記載のほうがいいのかなど。

○池田評価情報分析官 日本語の問題で56行目の「を」を「ついて」などに直したほうがいいのかということではいいのですか。

○脇座長代理 てにをは、を直す。

○川西委員 ちょっとよろしいですか。私は今、手元で前回いただいた添付資料3というのを見ているのですが、それは清涼飲料水、アラニン570、アルギニン1,200、フェニルアラニン470mgを含む17種類のアミノ酸混合物3,000mg含有を2014年から発売し、現在まで累計46万本を数えると書いてあるのです。この計算式でいくと粉末清涼飲料のほうで合計1000万食以上にするためには、ものすごい数が売れていないと数字が合わないのだけれども。

○森山評価専門官 私が説明不足でしたけれども、回答要旨の別添に販売実績を一部修正したものが来ております。申しわけありません。回答書の一番最後の別添のところにあります。これを記載するに当たって申請者とお話をして、一部、数を見直しましたということで新たに出していただいているので、それに基づいて今は修正をしております。

○川西委員 1000万食というのは、こちらが正しい。この評価書のほうが56行目に約1000万食というと、日本人の10分の1、このぐらいというほうが正しい。

○森山評価専門官 累計1150万食と書かれております。

○川西委員 わかりました。

○脇座長代理 もしまたほかにお気づきの点がございましたら、メールで事務局にお願いしたいと思います。

では、これでよろしいでしょうか。以上でヴァームスマートフィットウォーターにつきましての評価書について御議論いただきましたが、議題1はこれで終了してよろしいでしょうか。

では、御議論ありがとうございました。

次に、議題、その他につきまして事務局から何かございますでしょうか。

○飯塚課長補佐 特にございません。

○脇座長代理 それでは、以上をもちまして第119回「新開発食品専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。