

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 3 回 会 合 議 事 録

1．日時 平成 15 年 12 月 10 日（水） 14:00 ～ 16:50

2．場所 食品安全委員会委員会室

3．議事

（ 1 ）新開発食品の健康影響評価等について

（ 2 ）その他

4．出席者

（専門委員）

上野川座長、磯専門委員、井上専門委員、及川専門委員、菅野専門委員

北本専門委員、篠原専門委員、長尾専門委員、松井専門委員、山崎専門委員

山添専門委員

（食品安全委員会）

寺田委員長

（事務局）

宮寄評価調整官、三木課長補佐、岡本係長

5．配布資料

資料 1 安全性試験等の概要について（非公開）

- ・自然のちから サンバナバ
- ・プリトロール
- ・プレティオ
- ・マインズ＜毎飲酢＞リンゴ酢ドリンク
- ・ラクチトールガムストロングミント
- ・ラクチトールガムマイルドミント
- ・健康博士 ギャバ

参考 1 食品健康影響評価について（平成 15 年 10 月 28 日付け厚生労働省発食安第 1028004 号）

○上野川座長 それでは、定刻になりましたので、第3回の「食品安全委員会新開発食品専門調査会」を始めさせていただきたいと思います。

本日は、11名の委員に御出席いただいております。及川委員も恐らくちょうどいらっしゃるのではないかと思います。

池上委員につきましては、本日、所用のため欠席されております。

それから、本日は、寺田食品安全委員長の御出席をいただいております。よろしくお願いいたしますと思います。

本日は、前回に引き続きまして、厚生労働省から食品健康影響評価の依頼を受けております特定保健用食品として申請がありました品目につきまして、安全性の審査を行いたいと思います。

審査は、今回は非公開ということになっております。

それでは、お手元の資料の確認をいたしたいと思います。事務局の方、よろしくお願いいたしますと思います。

○宮寄評価調整官 それでは、資料を御確認させていただきます。

先生方のお手元に第3回の本調査会の議事次第、それから先生方の名簿、それから座席表がそれぞれ一枚で入っているかと思います。

資料1といたしまして「安全性試験等の概要について」ということで、8品目ほどについて事前に座長の御指示をいただきまして、事務局の方でとりまとめたものを付けさせていただいております。

参考資料1といたしまして、厚生労働大臣から評価の要請を受けましたときの文章を添付させていただいております。

以上が、本日お配りいたしました資料でございますが、今、申し上げました資料のほかに、委員の皆様には本日審査を行う予定の品目について、申請企業が作成した資料を事前に送付させていただいているかと思います。

また、先ほど座長からもございましたが、本日、審査を行う品目につきましては、食品安全委員会の公開についてという規定に基づきまして、事前に座長に資料の内容を御確認いただきまして、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査を行うということになります。

また、会議自体は非公開でございますけれども、国民への説明責任や透明性の確保の観点から、開催予定日時等は公開いたしまして、それで会議が非公開であることも明示しております。

また、今後の情報提供の取り組みといたしまして、お手元の議事次第という紙の最初のところにございますが、①から③のような取り扱いをしたいというふうに考えているところでございます。

具体的には①のところ、議事録につきましては、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを削除したものを速やかに公開していくということ。

それから、②といたしまして、審議に用いた各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を作成することとしまして、その評価書（案）は専門調査会でとりまとめた後に、食品安全委員会に報告すると。その時点で公開になるという取り扱いでございます。

③といたしまして、原則として企業が作成いたしました資料概要については、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除きまして、許可、登録と同時に公開するというような取り扱いにしたいということで、これは先週の食品安全委員会にも御報告申し上げて御了解いただいている事項でございます。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今の非公開の場合の議事録等の取り扱いにつきまして、何か御不明な点がありましたらこの際、よろしいでしょうか。

では、早速審議に入らせていただきたいと思います。

本日は、特定保健用食品として申請がありました品目のうち、6品目について原則として審査を行いたいと思います。

更に、もしも時間が許しますれば、もう2品目について審査を考えております。

それでは、前回も説明いただいたところですが、本日審査を行う品目につきまして、事務局の方から御説明をいただきたいと思いますので、よろしくお願ひしたいと思います。

○宮寄評価調整官 まず、全体について簡単に御説明させていただきますと、参考資料の1にありますように、厚生労働大臣から16品目の評価の意見が求められております。

今、ございましたように、このうち前回4品目については公開で審査を行っていただきました。

本日、審査をいただく予定の品目は、残りの非公開で審査を行う12品目のうち、厚生労働省からいただきましたものを1番の「自然のちから サンバナバ」から順次、御審議いただければというふうに考えております。

今、座長からもございましたが、一応、本日の資料1としては、8品目ほど準備させていただいているという状況でございます。

本日の審査は、非公開でということで先ほど申し上げましたので、前回の調査会と異なりまして、資料中の公開できない部分に係る御発言につきましては、この審議の段階では特に御注意いただくということはないかと思ひます。

先ほども申し上げましたが、議事録につきましては、後で先生方にも御確認をいただいて、また事務局の方でも確認させていただいて、削除する部分というか、マスキングする部分はさせていただいた上で公開するという取り扱いになりますので、申し添えさせていただきます。

○上野川座長 そのとおりであります。

まず、お手元のリストの番号1の「自然のちから サンバナバ」について安全性の審査を行いたいと思ひます。

まず、事務局から安全性試験の概要について御説明をいただきたいと思います。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から御説明をさせていただきます。

資料１というちょっと分厚い資料ですが、こちらの１ページめくっていただきますと「自然のちから サンバナバ」というのがございます。

２ページほどめくっていただきますと、安全性試験等の概要についてということで、２ページにわたってまとめさせていただいております。

このものについては、一番に書いてございますように、サントリー株式会社の方から申請が出されているものでございます。

関与成分としては、コロソリン酸を含むということで錠剤形態の食品ということでございます。

食後に上昇する血糖値を下げるということが特徴とされているものでございます。

１日当たりの摂取目安量は２錠ということで、この中に含まれる関与成分はコロソリン酸として 1.0mg となっているということでございます。

２つ目の「安全性に係る試験等の概略」でございますが、食経験としましては、フィリピンにおいて生葉、乾燥葉ともに、お茶とか野菜等として古くから利用されているということでございます。

また、我が国におきましては、バナバ茶というようなものが販売されているということでございます。in vitro 及び動物を用いた in vivo 試験におきましては、バナバ葉エタノール抽出物、これはバナバエキスというふうに呼ばせていただきますけれども、これがメインになるものでございます。

これと水抽出物について変異原性試験を行った結果、お茶類一般に認められるものと同様に弱い変異原性が認められたということでございますが、代謝活性処理で不活化をさせたところも含めて問題がないというふうに判断されているというものでございます。

引用文献につきましては、いずれも後ろの方で文献名だけでございますけれども、引っ張っているというものでございます。

もう一つの試験については、このバナバエキス等を最高 5 g/kg でマウスに単回経口投与したところ、２週間後までの観察、その後、剖検をしたところ異常は認められなかったということでございまして、急性毒性試験については、最高の 5 g/kg でも問題ないというふうに判断がされているというものでございます。

もう一つ、ラットにバナバエキスを最高 5 % の用量で 90 日間混餌投与したところ、血液化学的及び病理組織学検査等については、特段これに起因する異常は認められなかったということが書いてございます。

この結果、バナバエキスの無毒性量というのは、配合濃度として 5 % 以上ということで推定されております。

今度、動物に対する長期投与試験として、これは血糖値に係るものですので、自然発症糖尿病モデルのラットについて、4.5 か月 5 % の混餌投与をしたところ、これも血液生化学データなり、臓器等で影響がなかったというものでございます。

次にヒトの試験でございますが、成人男子を対象に、このバナバエキスを 200mg 摂取させたところ、空腹時の血糖を低下させず、かつ有害事象を起こさなかったということが確認されているということでございます。

もう一つ、成人を対象に 1 日 100mg、2 か月間摂取させたところ、これも有害事象は認められなかったということが掲げてございます。

この引用文献⑧については、軽症糖尿病患者を対象に、バナバ熱水抽出エキス、これはフォーマルな製剤でございますけれども、1 日 1.125g、1 か月間摂取させたところ、有害事象が認められないという報告がございます。

これまで投与についてはバナバエキスということでエタノール抽出物を使っておりますけれども、これは熱水抽出物でございますので、これはコロソリン酸の含有量というのは書いてございませんでした。

もう一つは、タブレット型、錠剤ということで、過剰摂取についてはどうかということで、次のページにまたがっておりますけれども、バナバエキスとしての 3 倍量、コロソリン酸でいうと 3.0mg を 3 か月間摂取させたところ、この臨床検査値についての異常値というのは認められなかったということが報告されております。

また、スルホニル尿素剤で治療中の糖尿病患者を対象にこれを投与したところ、これは通常の 1 日摂取目安量に値する 1.0mg を投与したところ、血糖値及びその症状については認められなかったということでございまして、以上、安全性についてはこのような概要になってございます。

以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。では、内容につきまして審議を始めたいと思いますけれども、まず、最初に食経験、それから *in vitro*、*in vivo*、それからヒト試験の順で御審議いただきたいと思います。

まず最初に食経験につきましては何か、いかがでしょうか、ここに記載されている限りでは特に古くから一応バナバ葉茶等として販売されているというふうな記載がされておりますけれども、何か意見はございますか。

どうぞ。

○菅野専門委員 加熱が食経験の条件になっていたかどうかの情報がありますでしょうか。熱処理と言った方がいいんですかね。

○上野川座長 要するに、フィリピンにおいて加熱されて飲用されたかどうかということですね。

○菅野専門委員 むしろ、生では食べていないという食経験なのか、常に加熱して食べていたという、同じか。

○上野川座長 そうですね。これだと生葉、乾燥葉ともに、お茶や野菜等として古くから利用されているという記載なんですね。

○菅野専門委員 お茶は熱湯を入れるのかもしれませんが、全部加熱と考えた方が

よろしいんですかね。

○山添専門委員 今回の菅野委員のお話は、有効成分と考えられるものが、例えば植物の中では、糖と結合した配当体になっていて、それが熱で切れるということを想定されているということですか。

○菅野専門委員 いや、そこまでわからないんですけども、今の質問の次に来る質問は、抽出物というものが熱をかけたものなのか、生物（なまもの）に相当するのかというところについて、それで始めて、多分先生のお話になるんですけども。

○上野川座長 これに関しては、ここに書いてある内容では、要するにエキスというものが加熱してつくったのかどうか、そういうことですね。

○菅野専門委員 調理法込みの食経験なのか、そうではないのかの確認だけさせていただきたいんですが。

○上野川座長 食経験というのは、どういう形にしる食べて、それで何か起こったかということですね。

○菅野専門委員 ですから、私の脳裏に焼き付いているのはアマメシバで、あれは生で食べた人は肺所見が出て、煮たり焼いたりしていた人たちは何も起こっていないという可能性が当時あったものだから、それと抽出物は生なのか、煮たものに相当するのかで動物実験がどちらを担保したのかがわかるのではないかという流れです。

ですから、これがそのまま全部担保されたというのであれば、より安心してデータが拝見できると。その程度ですが。

○上野川座長 ほかに何かございませんでしょうか。

次の *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の部分では何か御意見ございませんでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 これは *in vitro* の変異原性試験で弱い変異原性が出たというのですが、しかも + S 9 にすると、その変異原性は減るということで安全ではないかと言っているのですが、この参考資料を拝見しますと、これは食品添加物の規格基準によるといいますので、これはサルモネラのテストだけでは不十分なんです。 *in vitro* で動物細胞を使った染色体異常試験と、それから *in vivo* の遺伝毒性試験が必要なんです。

そのほかに、これはクルードエキストラクトについてテストしているんですが、確かに食べるのはそうかもしれませんが、有効成分がコロソリンだとはっきりしておりますので、一応コロソリン自身に遺伝毒性があるのかどうか調べたほうが良いと思います。

植物のエキストラクトですと、例えばフラボノイドの変異原性があって、それはあっても問題ないのです。ですから何に由来するのかがはっきりした方が安全性の面からはよろしいのではないかと思います。

○上野川座長 要するに茶一般で認められているのと同様の弱い変異原性が認められたと。その場合に一般茶等でも認められているのは周知の事実で、それがフラボノイド等によっ

て起こるのではないかというふうに、今、先生はおっしゃったんですね。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 それで、同じ程度の変異原性だということだとすると、そうするとそれはもしかしたらフラボノイドかもしれないと。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 しかしながら、この場合は関与成分はコロソリン酸だから、コロソリン酸ではどうかということですね。

○長尾専門委員 そうです。

○篠原専門委員 データを見て、ドーズで低く出ているんですけども、濃度が高くなると菌を殺す可能性がありますね。そして変異原性が上がったように見えるので、キリング作用というのを見ているのかどうかですね。

○長尾専門委員 一般には、キリング効果があると、変異原性が低くなるのですね。それで変異原性が出るときは、少し細胞が死に始めるぐらいのところから変異原性が出てくることが非常に多いのです。細胞自身にも毒性を示しますので、減ってきて変異原性が上がってくる。

ですけれども、この場合にはプレート法といいまして、生菌数を調べていないのですが、それでも上がってきていますから、確かに変異原性はあるのです。それで、生菌数当たりにすれば、もっと高く出るはずですよ。

○上野川座長 先生がおっしゃるのはコロソリン酸について、とりあえず文献的な意味での、いわゆる変異原性についてもデータがあるかどうかと、それを知りたいということですね。

○長尾専門委員 テストをすること自体は、そんなに大変ではありませんので、やはりそれはデータをそろえていただかないと、具合が悪いのではないかと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○北本専門委員 一般に茶で認められるものと同様の程度に変異原性が認められたので、これは安全という、私は専門ではないのでわからないんですが、バナバというものとお茶について、そういうふうに一言で結論を出していいのかという素朴な疑問と、あとデータを見ると自社の研究所で取っているデータですが、それは問題ないのでしょうか。

○長尾専門委員 それはどういう規定になっているのでしょうか？

○上野川座長 それについては、内容について疑義があれば、やはり第三者的なということですけども、どうですか、このシステム上は必ずしも、例えば自社のデータだからそれはまかりならぬというふうに理解しておりますけれども、例えば、いろんな形で恣意的にはかるような状況というのが背景にあるとすると、それはやはりヒトの場合とか、とあるグループを自社の方でかためるとか、そういうようなことに関しては、やはり一応御意見が出される場合もあると思いますけれども、こういう科学的に確立した方法の場合で、しかもそう言い切っている場合には、自社だからいけないという背景はないというふうに

理解しておりますけれども。

○北本専門委員 そのバナバというものは、お茶とイコールと考えていいものですか、そのバナバについてよくわからないですけれども。

○山添専門委員 それは明らかに別のものじゃないですか。ですから、北本委員がさっきおっしゃったように、お茶と同じだから微量の変異原性は許されるものではなくて、多分、ほかのフラボノイドの成分とかが来ているということがわかれば、それはその成分のものであれば、一応OKであると。だから、成分の中身というんですか、変異原性を生じている部分のものをもう少しはっきりさせていただければ、その成分によって問題としないということではないでしょうか。

○上野川座長 私も変異原性について専門ではないんですけれども、ここのデータに見られるような変異原性というのは、基本的に、例えばいろいろな健康の障害に十分に影響を与える変異原性というふうに理解してよろしいんですか。

○長尾専門委員 いや、そこまではわかりません。物質によっては変異原性は低くても発がん性があることもあります。これは発がん性は調べていないわけですから、発がん性がなければ問題はないのですけれども、それは調べていない。それはヒトの食経験とか、そういう問題によっていますので、in-vitro 遺伝毒性テスト、これはいろいろなテストの中で最も簡単なテストなのですね。ですから、それはクリアしておいた方が、良いと思います。

○上野川座長 それとも第三者的というか、ほかのデータでもそういうものがどこかで、いわゆる変異原性が従来の発がん性と相関がないという証拠がほしいということですね。わかりました。どうぞ。

○山崎専門委員 これは全般的な問題になるかもしれないんですが、食品の安全性評価をする場合に、食品の絶対的な安全性評価を必要とするのか、それとも通常の商品と同等の安全性程度ならばよしとして、いわゆる同等のものと比較して、それ以上に強い毒性が生じるかどうかという上乗せ的な評価の部分だけをするのかという、どちらの観点を取るのかによって、多分すごく違いがあると思うんですが、こうした場合はどうなんでしょうか。

○上野川座長 それはここに出ていますように、私自身というか、事務局の方もあるかもしれませんが、私の今までの特保というか、それからこういう食品の安全性の考えでは、例えば現実には多くの食品というか、日常的に食べている食品で厳密にやっていると、やはり何らかの形で、例えばお米でも変異原性が出てきたり、いろんな形で変化が出てくる場合もあると。そうすると、食べるものもなくなってしまう。我々は生体にとって多くのものは異物ですから、少なくとも免疫系はそれに対して何らかの反応をするだろうということだと思いますね、すべての我々の口の中に入れるものに関しましては。

ですから、今のお話ですと、少なくとも日常的に食べられているものと比較した上で、それと同等の何か変化だとか、そういう許される許容範囲があって、それよりも大幅に何かの形で異常が出てきた場合には、これはやはり安全性に疑義ありという立場だというふ

うに、私はこの問題はとらえたいというふうに思っています。

これは、食べものですね、ほかの例えばいろいろなこの安全委員会の中でも、いろいろな委員会があると思いますけれども、それは明らかに毒物とわかっているものについてやる場合と、これは食べ物自体をやるわけですから、それと立場というか、考え方は違うというふうに私自身は理解して、一応ここではやらせていただいておりますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。

○長尾専門委員 そのことですけれども、この参考資料 1 の記のところに、食品衛生法の食品添加物の規格基準の規定に基づき定められた、これこれの審査の手續とございますが、この食品添加物の規格基準の中で、食品というものは、添加物とは別の規格になっているのですか？食品添加物の規格基準がそのまま特定保健用食品にアプライされるのであれば、よろしいですが。

○上野川座長 どうぞ。

○三木課長補佐 これは、規格基準の中で、特定保健用食品については、安全性の審査を行うというふうに書かれているということなんですけれども、特に食品添加物等でやられている急性毒性試験とか、慢性毒性試験というのは、一般のトラディショナルな毒性試験がございまして、それがそのまま特定保健用食品に当てはまるというわけではありません。

○長尾専門委員 そうですか、わかりました。私が、すべてサルモネラテストだけでは不十分だと言いましたのは、食品添加物の基準をそのまま使った場合ですので、その基準はそれが当てはまらないのだとすると、ちょっと私の申し上げたことは、適切でないかも知れません。スタンダードが何なのか。

○上野川座長 基本的には、先生方のお手元で既にお読みいただけるというふうに、この特保についての私が講釈するのはあれですけれども、特保についての安全性試験と、勿論有効性試験についてのある程度の基準というか、目安というのは既に出されていて、それ以外は現時点でも原則としては、特にそれ以外のガイドラインというのは現実にこの委員会を左右するようなものはないと。

したがって、これは有効性の方もそうですけれども、有効性とリンクした形では、有効性の方も、やはり有効性を議論する場合には、そのガイドラインは特になくて、個別審査というのはとりあえず原則になって、ですからそういう背景があるということとはとりあえずこの委員会の前提になっているということだと思いますけれども。

どうぞ。

○長尾専門委員 改めてプロポーズしますけれども、やはりコロソリン酸という物質の遺伝毒性は一応調べていただいた方が安心だと思います。それは特殊な化合物ですので。

○上野川座長 次にヒト試験につきましては、特に御意見はございませんでしょうか。

○山添専門委員 済みません、過ぎてしまったかもしれませんが、資料の 1 - 10 のところにコロソリン酸の経口摂取で動物実験して、吸収される、胆汁から排泄されるというこ

とが記載されているんですが、一切数量が出ていないんですね。しかもどれだけの量が体の中に入った条件下でどれだけ出たかという記載がないんです。エキスですので、実際にはその中のコロソリン酸の成分がどれだけであったのかという記載もこの表にはないんです。ですから、動態はデータとして記載はされているんですけれども、実際には何をどう見たのかというか、それがよくわからないデータなんですね。実際に回収率が低いということで、この実験から経口での吸収率を確認したというのは言い難いところが少しあるんですね。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。事務局の方から何か特にないですか。
○三木課長補佐 先ほど菅野委員の御質問について、こちらの資料の黄色のところに品質管理資料というのがございまして、これを見ますと、最終的な製品については、1時間105度乾燥させるというふうに記されております。

ただし、動物実験の関係でバナバ茶エタノール抽出エキスというのは、こちらの回答書2の方に書かれていまして、それをちょっと読ませていただきますと、バナバ茶をそのまま天火で約8時間乾燥させた後、1~2cm角に粉碎し、90%エタノールを用いて2時間還流抽出したものをろ過、濃縮、過熱滅菌したものをを用いたというふうに書いております。

以上です。

○上野川座長 どうぞ。
○菅野専門委員 単なるコメントになってしまうんですが、だから生葉、乾燥葉のまま売ってくださるんなら、多分先生がおっしゃったとおりのことで、これはさっ行くんだと思うんですが、濃縮をかけて錠剤にしたというところで、そこでもう調理法が奪われている形で売られるという、そこがやはりキーだと思うんですね。

だから、乾燥した状態で抽出かけたときがどのぐらい、ただしこれは最終のコロソリン酸の含有量だけはきちんと量ってあるわけですか、錠剤中の。

○上野川座長 今のは関与成分ですから、それが効くといっているわけですから。
○菅野専門委員 動物実験で、それがどのぐらい実際の%で投与されたかがよくわからないわけですね。エキスの中にどれだけ入っていたかがわからないんですね。
○山添専門委員 どういう状態が記載もない実験だということですね。
○上野川座長 ですから、そういう意味では確認する必要があると思いますね。そういうことですね。

○菅野専門委員 はい。
○山添専門委員 これは摂取をする上での注意事項という記載のところに、なお、糖尿病の治療を受けておられる方や、血糖値に異常を指摘された方は、あらかじめ医師などの専門家に御相談の上、御使用くださいと。要するに責任をお医者さんなり、医療関係者の方に任せているんですけれども、実際にどの程度の、例えば先ほどスルホニルウレア剤の話が少し事務方の方から説明がありましたけれども、そういうような併用を受けている場合に、どの程度影響があるのかということと、どちらが示すのか。何かこの申請書では専門

家に任せるといった意見なんですが、その辺についてどう理解すればいいのでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○松井専門委員 ヒト試験ですけど、確かに食後の血糖値を下げます。やはり薬と違ってそんなに下げるわけではございませんし、確かに我々に相談された場合は、やはり薬を優先的というふうな言い方になると思うんです。

ですけれども、確かに食品にしてはヒト試験はかなり頑張っただけでやっておられるというのは、実際にわかります。ただ、有効性に関してはSU剤に比べれば、やはり落ちるということは確かだと思います。

○山添専門委員 先生が今おっしゃるように、薬効面での評価はかなりヒトでやっているというのは評価すべきことだと思っています。

ただ、これが動態面で、つまりSU剤などの代謝と相互作用を起こすというか、面でのことは一切ないんですね。要するに薬効面での相互作用は余り考えなくて私でもいいだろうと思っています。

ただ、これがかなり脂溶性の物質で、動態面で本当に問題がないのかということは一切保障がないので、専門家もなかなか判断がつかないというのが正直なところだと思うんです。ですから、そのことをだれが保障するのかということを含めてなんですけれども。

○上野川座長 恐らく指示書というか、注意書きというのは、立場で取り方が違うのかもしれないけれども、基本的にはそういうのは、むしろ厚生労働省の方の特保の委員会だとすると、やはり非常にポジティブな意味で、やはり注意して飲んでほしいという印象で、今まで例えばそういう表示というのは受け取ってありましたけれども。

ただ、責任をとるか、とらないかという問題までは、今までそれは議論したときにはないと思いますけれども、でも通常は安全性の上から見て、例えば極端な飲用の仕方ですね、過食とか、そういうことをしなければというような状況のときに、やはりこういう注意書きを付けていたというふうに理解していますけれども。

要するに先生がおっしゃるのは、これでもしも何か起こった場合に、どこが責任をとるのかと。

○山添専門委員 最終的にはそうなんですが、それ以上に、薬効面で先生がおっしゃるように、作用が増強されて血糖値が下がるということは恐らくないと思うんです。薬効面側からですね。

ただSU剤の代謝、あるいはたんぱく結合率を大きく変えることによって、SU剤そのものの作用を増強するという可能性は否定できないので、それをだれが調べておくのかと。つまり、薬の方で調べるべきだと言え、それはそうだし、こちらの食品側の方で調べておくべきだということと、そのどちらを取るかということではないかと思っています。

○上野川座長 それについて、今まで確たる、いわゆる見解というのはどうですか事務局の方。

○宮崎評価調整官 事務局で見解というのもあれですけれども、そもそも特定保健用食品

というのは、治療中の方とか、治療に用いるという考え方のものではないので、薬効というか、有効性だけではなくて、そういうリスクも含めて、そういう錠剤との併用のいろいろな問題点とかデータというのはそもそも求めてきていないし、申請のときにも出ていないというような経緯があるかと思います。

あと、医薬品と食品のときにどちらで考えるかという話ですけれども、これはあくまでも一般的にはそうだろうということですが、やはり薬物を投与されているところで、いろいろと、別に特保に限らずどういうものを食べられているかとか、どういうふうになっているかという、そういう生活習慣まで丸ごとフォローしていくというか、見ていくというのが多分一般的で、食品の方からいろいろな薬剤をスコープに入れて議論するというのは余りなかったんじゃないかというふうに思います。

○上野川座長　そういうふうに理解しております。

よろしいでしょうか。今の問題は、基本的にいうと、初期のころですので、あえて一般論を申し上げますけれども、基本的には、いわゆる保健用食品と医薬品との境界がどこにあるかということの、始まって以来、ずっと続いている根本的な問題であるという点を、とりあえず私見として申し上げておきます。

よろしいでしょうか。そうしますと、この自然のちからのサンバナバについては、今、御指摘が幾つかありましたけれども、それを考慮したということで、事務局に記述内容の確認、追加のデータを、例えば先ほどのコロソリン酸のあれについて、それをいただいて、私の方で内容確認をさせた上で、評価報告書を作成し、各委員に御確認を求めたいというふうに考えますけれども、それでよろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○上野川座長　では、次に番号２のプリトロールについて安全性の審査を進めたいと思います。

まず、このものにつきまして、事務局の方から安全性試験等の概要について御説明をいただきたいというふうに思います。

○三木課長補佐　それでは、同じ資料１でございますが、プリトロールの安全性試験等の概要ということで説明をさせていただきます。

評価対象食品の概要でございますが、プリトロールは小林製薬株式会社が申請が出されているものでございまして、関与成分としてキトサンを含む錠剤形態の食品ということで、尿酸値が高めの方に適するというのが特徴となっております。

１日当たりの摂取目安量は９錠（２ｇ）でして、９錠に含まれる関与成分としては、キトサン １.８３ｇ というふうになってございます。

安全性に係る試験等の概略でございますが、まず、食経験としては、カニとかエビなどの甲殻類の殻から得られるということで天然の食物繊維ということでございます。

また、食品添加物としても、これまで使用されてきているというものでございます。

更に、コレステロールが高めの方に適した特定保健用食品の関与成分として既に利用実

績があるということでございますし、あと、いわゆる健康食品としてもいろいろ販売されているということでございます。

また、キトサンを配合したビスケットとか、即席麺であるとか、魚肉練り製品というものもあるということでございまして、広くこれまで食べてきているというものでございます。in vitro と動物を用いた in vivo 試験でございしますが、幾つか動物を用いて試験がなされております。

1 つは、マウスにキトサン 1 %、5 % 添加をして、10 か月連続投与して、発育とか、死亡率、解剖所見、病理所見を調べておりますけれども、いずれも異常が認められていないということでございます。

経口的に慢性毒性を示すものとしては、4 g/kg 以上と推測されたということでございます。

もう一つ、50 匹の SPF のマウスを用いて、キトサンとキトサン酢酸塩、キトサン蟻酸塩というのをそれぞれ 1 kg 当たり 20 とか、最高用量 50 g まで飼料中に添加して、19 日間投与して、いろいろ死亡率等を見ております。

その結果、わずかでありましてけれども、1 kg 当たりキトサンで 18 g を超える場合には、胃に障害が認められたということでございます。

ただ、ここは引用文献の中に書いておりますけれども、デキストロースとか、サッカロースを犬に経口摂取させたときの致死量よりも多量であるので、毒性は少ないと考えられるというふうなコメントがあります。

更に、キトサンを 1 % から 15 % まで添加して、ラットを 58 日間観察したところ、5 % では対象群と変わらないということ。15 % 群では、一部肝臓とか腎臓の腫大が認められているというのがございます。添加率が 10 % 以下では、肝臓や血液等の値に影響がなかったということでございます。

あと、キトサンの粉末、これは非加熱の粉末と、あと 200 度で 15 分間加熱した粉末と及びキトサンを添加したビスケットから分離された食物繊維について、この細菌を用いた変異原性試験を行っておりますが、いずれの試験も陰性というような結果が報告されているということでございます。

更に、キトサンの製造工程では、甲殻類の殻から灰分を除去するために、希酸による処理というのが行われておりますけれども、この生成の際に、この工程の中で生成される可能性のある 3 - クロロ - 1 , 2 - プロパンジオールというのが生成しているかどうかということを調べたところ、粉末試料からは検出されなかったというデータが示されております。

更に、キトサン 0.5 % を添加飼料をラットに与えて、ミネラルの吸収に影響を及ぼすかどうかという試験をしておりますが、カルシウムの吸収では、16 週齢で有意を示すという結果が出ておりますけれども、22 週齢では有意差は認められていないというようなことでございます。ただ、亜鉛の吸収が若干高いという報告もあるということでございます。

あと、ヒトの試験でございますが、非常にたくさんの試験が一応レポートされておりまして、こちらの方ですべて書くと非常に多くなりますので、基本的には1日摂取量である1.83 gより少ない投与量でやった試験というのは記述をしておりません。

1つ、成人8名でキトサンを含まないビスケットを4週間食べさせて、その後、キトサン摂取の量をだんだん上げていって試験をやったところ、腸内細菌、Lecithinase Negative Clostridia が有意に減少していたということであります。

次の試験が、成人男女34人を3群に分けて、1日当たり3 gから、3、6、9 gと、かなり高量まで与えたという試験が行われています。

便性状と胃腸症状を観察したところ、特段有意な差というのは認められていないということでございます。

更に、8名の成人男子にキトサンを添加したビスケットを、キトサンとしては1日当たり1.5 gから3 gを2週間摂取をさせたところ、キトサンが消化吸収されずに、糞便中にほぼ全量が排泄されるということが明らかとなったという報告がございます。

以上のことから、キトサンのヒトに対する最大無作用量は、9 gというふうな推定がなされております。

次の試験が8人の中年男性に1.5 gの粉末キトサンを1日3回、計4.5 g 1日当たり食べさせております。いろいろ血中成分への影響というのを見ておりますけれども、4.5 gを1日当たり摂取することによって、血中脂質類とかグルコース、尿酸、塩素イオンが有意に低下しているということでございます。

そのほかの成分については、特に変化が認められなかったというものでございます。高尿酸値の成人男性44名について、このキトサン含有錠剤食品を投与させております。この結果、血清尿酸値以外の検査項目には、臨床上問題となる変化が認められなかったという報告がございます。

この下に書かれている試験についても同様の血清尿酸値以外については問題ないというふうな報告でございます。

次のページをめくっていただきまして、血清尿酸値の平均値が高い成人男女30名にキトサンとして1.83g/日を12週間投与しているというのがございますが、これも血清尿酸値以外については、特段に臨床上問題となるような変化がなかったと。

特に、ビタミン類、脂溶性ビタミン類についての変化もなかったというふうな報告でございます。

一応、概要はこのとおりでございますが、あと本日欠席の池上委員から幾つかコメントをいただいております、ここで御紹介させていただいてよろしいですか。

○上野川座長 どうぞ、よろしくお願いします。

○三木課長補佐 まず、池上委員からは食経験の部分で、これは甲殻類の殻から得られるキトサンというふうになっていきますけれども、これは殻に含まれているのはキチンであって、それを分解したものがキトサンで、そこをしっかりと書かせた方がいいのではないかと

いうコメントを1ついただいています。

あと、大体資料として提出されているものをすべて見ていただいたところ、大量摂取では大きな問題はないのではないかと、ないように思えるというふうなコメントでございます。

ただ幾つかの試験で、ミネラルの吸収阻害であるとか、脂溶性ビタミンの吸収阻害等についても、この1日摂取量程度の摂取であれば問題はないのではないかとというふうなコメントでございます。

一応資料ごとにいただいておりますが、大きなコメントは以上のとおりであります。

○上野川座長 池上委員は、食物繊維の分野の大家でいらっしゃいますので、そういう意味で的確なコメントをいただいたかと思えますけれども、池上委員のコメントも含めまして、今の御説明につきまして何か御意見等をいただきたいと思いますけれども、よろしく願いいたします。

食経験に移ってよろしいですか。そこに書いてあるとおり、日常的に食用に供されているということ。それから、in vivo、in vitroの実験。

○松井専門委員 ヒト試験で、女性に投与した場合、1.85の常用量投与した場合の血清鉄がどんどん下がってきているんですけれども、最初74あったのが12週目に59、プラスマイナス38となっておりますけれども、これはやはりここまで下がるとうる程度注意を喚起した方がいいんじゃないかというふうに思えますけれども。

○上野川座長 要するに貧血みたいなことが起こるんじゃないかと、そういう意味ですか。

○松井専門委員 血清鉄がかなり下がってきていますので。

○上野川座長 影響を与える量の現象だというふうに。

○松井専門委員 そうですね、95が50まで下がりますので、かなりの低下だと思います。多分、鉄をそのままキトサンが運んでいって、腸相からの吸収を阻害するんだと思うんですけれども、特に女性で著明に鉄分が不足してきています。

○上野川座長 そうすると、注意書きを付けなさいという。

○松井専門委員 はい、その程度でいいと思えますけれども。

この指摘の何かありましたね、指摘回答書の図の6というのが女性だけを用いた試験なんですけれども。

○三木課長補佐 回答4ですか。

○松井専門委員 そうですね。

○上野川座長 基準値以内ではあると。

○松井専門委員 ですけども、続ければ、もっと下がるんじゃないですか。12週間目ですと下がっていますから、段階的に週間ごとに鉄分がどんどん下がっていますから。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○井上専門委員 食経験のところをどういうふうに判断すべきかなんですけれども、恐ら

く食経験が長期にわたっていれば安心ではないかという目安にしようということだと思っ
んです。

そう考えますと、キトサン、甲殻類の殻なんですけれども、普通こんなのは余り食べな
いでしょう。

まずは、食経験としては天然のカニ、エビをそんなに食うということは余りないことだ
と思うんです。では、食品添加物として使用されているというところなんですけれども、
これだったら、通常、食品添加物としてどの程度入っているのか知りたいですね。それが、
我々はどの程度意識しないで食べているのか、ちょっと判断の目安にしたいと思います。
それと、既にコレステロールが高めの方に適した特保の製品として販売されている。これ
は、いつごろから販売されているんですか。どの程度の方に供されているのか、もし知る
ことができれば、教えていただきたい。

そういう情報がないと、これだけで食経験ありと見なす方が、ちょっとおかしいなとい
う気がするんですけれども。

○上野川座長 比較的キトサンというのは、私見なんですけれども、健康食品等のショッ
プではよく目につく品物ではあることはあると、ただ売上げとか、そういうのがどの程度な
のか、私は存じ上げないけれども。

○井上専門委員 要は摂取量が問題だと思います。今回の場合は、1日当たりの目安2g
をほぼ毎日食べていくわけですね。従来の食経験というか、そういったものがどこまで当
てにできるかが情報としてないと困るんじゃないかという話です。

○山崎専門委員 いいですか。

○上野川座長 どうぞ

○山崎専門委員 まず、食品添加物に関しての話なんですけど、キトサンは確かに食品添
加物になっておりますが、既存添加物というもので、これに関してはとにかく販売実績があ
ったということで登録されているだけですので、どれだけ使われているかは業界の資料を
見ないと私も今返事はできませんが、市場での販売実績から考えたら、健康補助食品への
使用の方がはるかに多いと思います。

それから、健康補助食品の場合は、先ほどから紹介があるように、既に特保としても何
品目も認められておりますし、あと、特保でない健康補助食品というのは、それ以上にた
くさん出ています。

ですから、その辺に関しましては、平均的な摂取量を考えても意味がないので、そうい
う人たちが健康補助食品、あるいは特保としてどれだけ摂取しているかということを考え
ないといけないのではないかと思います。

そういう意味で見ますと、今、販売されている健康補助食品の1日摂取目安量がどれぐ
らいかということで判断するのが一番手っ取り早いかなと思うんですが、それが1つの回
答になるかと思います。

○上野川座長 食経験に関しては、一般的な言葉ですから、何をもって食経験とすべきか

という厳密な、あくまでも経験ということで厳密な規定はなかったように記憶しておりますけれども。

○井上専門委員 ということは、これまで何らかの形で食べた経験があれば、それは食経験というふうに言うわけですか。

○上野川座長 比較的多くの方が食べて、私もそういう意味では単純に食経験に関しては、どこをもって食経験かという基本的な議論は今まで余りなかったというふうに感じているということですが。

○井上専門委員 その安全性をこの調査会で見えるわけですね。食経験が豊かにあれば、それはかなり安全だと常識的に考えられますね。

○上野川座長 それに、食経験だけではなくて、ほかのいろいろな試験というか、in vitro、in vivo 試験とか、それを総合した上で安全性を考えると、そういう仕組みのように理解しておりますけれども。

○井上専門委員 はい、だから食経験というのは、それぐらい大切な指標としてここに書くわけですね。だから、それに見合うような情報を載付けてほしいということです。少なくとも、これだけの食経験の記載で、注にもいろいろ書いていますけれども、それで安全性を判断するというのは無理だと、私はそういう気がします。

先ほどの食品添加物は実際にほとんど使われていない。要するにこれは食経験に1日量2gを食べさせていいかどうかを判断するための食経験としては使えないということと言われたんだと思いますけれども、それが既に特保として出ていますよと言われても、どれぐらい入っているかもわからないし、どういう人がどの程度使っているのか、少なくともこういった、何て言うんでしょうか、ただこういうふう実績がありますよというのではちょっと困るなということですね。

○上野川座長 もう少し詳しく書けということですね。

○井上専門委員 はい。

○山崎専門委員 よろしいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 キトサンに関しては、これは多分企業が、井上委員がおっしゃるレベルまで書かなくても理解してもらえだろうという前提で書いていると思います。それは、キトサンに関しては、もうほかの効能で既に特保で許可されていますので、企業にとって問題なのは、コレステロールの吸収を抑えるというのではなくて、プリン体の吸収を抑えるという新たな効能をうたうところで評価してほしいというのが企業の主眼です。

ですから、安全性に関しては、既に特保で認められているので、もう委員会は食経験に関しては問題ないと、あるいは安全性そのものに関しては問題ないというふうに評価しているんだろうと多分考えていると思うんです。それで簡略化しているんじゃないでしょうか。

○井上専門委員 山崎委員が企業は恐らくこう考えているから、だからそういうふうに食

経験の文言を理解しようと言われても、それは単にあなたの考えであって、そしてまた企業の考え方を全部把握されているわけでもないでしょう。

しかも、コレステロールで既に特定保健用食品として使われていますよと言われても、そのときの摂取量と今回ののは異なります。例えばコレステロール抑制での摂取目安量は1日9錠2gであるとか、そういった文言を加えるべきでしょう。そうすると、ほぼ同量使うから問題がなさそうだねと安全性を判断する根拠にできるけれども、これだけだったら、それさえできないじゃないですか。

我々が判断するときは大体数値が大切な意味を持ってくるので、そういった数値とか、あるいは何年ごろから発売されているとか、そういった考えられる材料を少し載せるべきだと言っているわけです。

○上野川座長 よろしいですか。今の議論は、やはりこの食経験について、ある意味では考え方の基準が違って、両方とも私から見ると正論だというふうに理解しますが、基本的には、多分、今、山崎委員がおっしゃったのは、これが例えばキトサンというのが、いわゆる食物繊維として出されていった場合には、こちらの安全性の委員会には多分回ってこないだろうと。要するに整合性の問題では、これは恐らく尿酸値ということで新しい機能ということで、こちらの方に回ってきて議論されていると、そこら辺の整合性も一つあるのではないかということをも多分おっしゃっているんだというふうに理解します。

そのとおりですか。

○山崎専門委員 はい。

○上野川座長 それと同時に、やはり井上委員の方は、この方法だけだと十分でないということで、両方とも正論だということで、今、お互いに議論されましたけれども、それはちょっとさておいて、というのが現状ではないかというふうに、私は今理解しました。

それで、よろしいですか、ほかに何か今の御議論につきまして、この議論は、基本的には従来、厚生労働省の方の特保の委員会で、いわゆる有効性と、それから安全性を同時に議論されてきていて、それをやはりきちんとされてきたものだというふうに思いますけれども、この安全性というのを取り出してきて議論しているわけですね。

そうしますと、その中でそれだけを見ると、しかもメンバーも違うし、視点が違ってくるといっていろいろ議論が出てくることは当然のことだというふうに思いますので、何か先生ございますか。

○菅野専門委員 多分、最初の物質は変異原性とか、いろいろ物質自体の問題があったけれども、この場合は、恐らく薬効の中で鉄をばっ取ってしまっ、要するに吸着剤であるということでの延長線上での用量と、目的としないものを吸着するための毒性があるかないかに絞られているんだと思うので、そこだけ用量問題を。

○上野川座長 そうですね、それでももしOKならば、食経験については、今、井上委員がおっしゃったのも、今後重要な視点で、可能な限り詳しい食経験を出すように、今後、我々も努力していくというか、企業側というか、提出する側も努力していくという方向で、

このものについて一応審議は、よろしいですか、そういうことで。

○井上専門委員 率直なところを申し上げまして、薬効も検討しないで、安全性だけ見なさいという、そもそもその発想がどうも納得できないところがあるんです。ここで言うてもしょうがないですけれども。

こうやって安全性だけのデータを引っ張り出してきて抽出したならば、それに見合うきちんとした情報を出してほしいというわけです。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 それで、ビスケットとか、即席麺とかを食べたヒトがいるので、その結果どうだったというデータを、せっくなのですから、やはり蓄積していかないともったいないと思うんです。

○井上専門委員 ほかの資料にはそういうことを記載しているものもありました、別の企業ではね。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 私は、全く同じで、ただ対応が違うと、違わないんですけれども、この場でやるとしたら、仰せのとおりで、私がここでうるさく言う最大の根拠は錠剤だからです。明らかに錠剤だからです。

だから、この場合、最初の物質は変な化合物で、これが有効成分だということから、では当然その変異原性を調べると、当たり前だと思うんですね。ではこの物質は何をしそうかというときに、吸着剤でいいかどうかをまず判断して、吸着剤で学問的によさそうだったなら、あとは鉄とか、だから逆に言うと、前の審査のときに、鉄が下がるという情報があったんですかという方が疑問ですね。

特保でしたか、キトサンで、要するに特定保健のときに、基礎的な審査のときに鉄が下がっているデータがあったのか、あったのに通してしまったのか、それはどうでもいいかもしれない。でも、現在、鉄が本当に下がったと、それも女性で下がったというデータがあるのは、吸着剤としては何らかの手を打たなければいかぬという、そういう結論はいいと思うんです。正しいと思うんです。

あとは、もしアドホックあるいは個別に審査するんだったら、これはどういう活性を持っているかによって、厳しさがばんばん変わるんだと思うんです。吸着剤だったら用量とどのくらい吸着するかでいいし、発がん性が疑われたらだっど行くしかない。

○井上専門委員 錠剤で出ているのなんかないですからね。

○菅野専門委員 ないです。

○上野川座長 原則論というか、要するに46条項の変更によって、こういう食品と昔は薬で、タブレット、それから錠剤に関しては厳然と識別の状況にあったと、それがいわゆる変更によって、こういう形も許可されているということも一方では事実だという、その上で、では一体安全性を考える場合に、やはりただ食べ過ぎたら困る、飲み過ぎたら困ると、基本的にはそういう意味ですね。錠剤になったからというのは。

○菅野専門委員 2つあると前から申し上げているのは、調理法が奪われたということと、飲み過ぎが簡単にできるということ、その2つです。

○井上専門委員 松井委員から補足していただいた方がよろしいんですが。

○上野川座長 どうぞ。

○松井専門委員 追加ではない資料がございまして、そこでは血清鉄は引っかかっていないんです。これは男女混合でやっているデータで。

それで今度の追加というのは、女性だけでやってみなさいということで、初めてやられたデータだと思うんです。そこで鉄が低下している。前のデータは、ここに持ってきていますけれども、特別変化はございません。

○上野川座長 どうぞ。

○三木課長補佐 先ほど、多分1 - 9と、1 - 9 - 2の試験だと思うんですけれども、女性だけに直させてデータを出させた方がよろしいですか。多分、単なる計算だけでできると思うんですけれども。

○松井専門委員 それでもいいんだけれども、12週で終わっているじゃないですか、これを長期間飲んだらもっともっと下がって、本当に有害になるのか、これは問題ですね。それが12回目終わっていますけれども、もう少しそこを追加してやっていただくのが安全性に関しては一番いいかもしれません。

○三木課長補佐 先生が今おっしゃられた試験も12週までの試験なので。

○上野川座長 そうしますと、非常に建設的な御意見が出ておりまして、今後もやはりこういう議論というのは、やはりいろいろ出てくると思いますし、また、いわゆる食べ物の安全性を考える場合に、特に特保の場合、あるいは新開発食品の場合は、やはり日常的に摂取するという食品ですので、その点も勘案したいろいろな御議論は非常に重要だと思いますけれども、とりあえず、このプリトロールに関しましては、少なくとも幾つか、まとめますと、とりあえず食経験についてもう少しデータがほしいということ、出してほしいということ。

あと、鉄の吸収に対して、こういうデータが出ていて、それについてやはりもう一度回答というか、返答がほしいと、例えば場合によっては商品にその注意書きを書くような対策を取ってほしいと、そういうことですね。

○松井専門委員 そうですね、長い期間やってみて、もっと下がるものなのか、それともこれで血清鉄の値が下がり止まるものかというのが、ちょっとの試験では判断ができませんね。

○井上専門委員 動物実験では、こういった所見が出ていないんですね。混餌法でやるというのと、この錠剤をヒトが食べるのとでは状況が随分違うんじゃないかと思います。だから、ひょっとしたら、強制経口投与でやると、アキュートにかなりの量のキトサンが動物に確実に入ります。そうすると、こういった鉄とかミネラルの吸収もがぐんと落ちる可能性があると思うんです。

だから、混餌法では明らかにし難現象だと思うんです。こういう現象が女性で出てくるというのは事実としてあるのですから、強制経口投与できちゃんと動物実験もやってもらいたいところですね。

まずは、ヒトでの詳細なデータを拝見させていただいて、それでちょっと危ないぞということであれば、そこまで突っ込むかどうか、また考えていただきたいと思います。

○上野川座長 わかりました。では、今の議論、時間の関係もありますし、非常に建設的な意見が出たということで、この問題につきましては。

どうぞ。

○山崎専門委員 これは全然内容と関係ないんですけども、ほかの申請書の名前は○になっていて名前は違うんですね。これはどういうことなんですか。

○三木課長補佐 名前は、有効性の審査の中で名前が変わっていった。

○山崎専門委員 だから、途中で変わってしまったわけ。

○三木課長補佐 変わる場合もあります。ただ、厚生労働省から委員会に対して諮問という形で来ているのはプリトロールという名前で来ておりますので。

○山崎専門委員 誤記なのかなと思っただけです。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 この場合には、1日当たり2gと言っているのですが、いろんな食品にそういうものが入ってくると、この2gというのは、ここで議論することかどうか知りませんが、いずれにしても、いずれにしても、どういうふうに規制、どんどんいろんな食品に、有効だからビスケットも食べる、これも飲むとかと、消費者はそうするだろうと思うのですけれども、どうやってそれを規制するのでしょうか？

○上野川座長 どういう意味ですか。

○長尾専門委員 2g飲んで、9錠飲んで、そしてキトサン配合のビスケットを食べて、即席ラーメン食たりするだろうと思うんですけども、これは全体としてキトサンを含んだ何とか何とかといっぱい出てきますね。どうするんですか。

○長尾専門委員 どうやって、それはリスク管理でやるのかどうか知りませんが、何か2gで、安全性試験で2gはOKと出していいのですかね。

○上野川座長 私が答えるべきか、例えば過食をどうやって防ぐとか、それについては例えば容器の問題とか、注意書きで対応しているというのが、これまでの対応の仕方だというふうに理解しておりますけれども。

○菅野専門委員 15%も大量にやっている実験だからコメントしないでおこうとは思っていますが、肝臓が腫れるとか、腎臓が腫れるとか書いてありますね、だから余りたくさんは絶対に食べないようにしなさいとしか言いようがないのかなと思うんですけども。

○長尾専門委員 例えばビスケットを食べたら、そのビスケットにはどのくらい入っていて、錠剤からは何gくるから、自分で計算できる状態なのかどうかなんですね。

○井上専門委員 プリン体が全部悪者みたいに言っているけれども、生体にとって必要な

ものでしょう。また、コレステロールだって必要なものなんですね。いかにも悪いというふうな風潮があるので、こんなものでも食べて気をつけましょうということになっているけれども、何か勘違いした人が出てくる可能性もありますね。この調査会で議論しても全然結論は出ないと思うんですけれども、そういった意味では、こういったものというのは、特に錠剤にしたとか、何か変なものに超濃縮したとかいうものは、やはりここできちんとしないと、これまでよかったからいいみたいな判断の仕方というのは、やはりちょっと嫌ですね。

○上野川座長 それと同時に、やはりこれは一方では有効性というのは、厚生労働省の方でやられていて、ちょうど狭間の議論というか、機能の問題と安全性の問題を、本来分離できるかどうかという問題もありますけれども、そういうことで現時点では少なくとも特定保健用食品であるという事実は事実としか私は言いようがないと思いますけれども。その上で、基本的に議論するということで、本質的に特定保健食品の制度というか、それ自体に対しては、この食品安全委員会の方は議論するということにはなっていないと、安全性を議論してくれと、そういう論理というふうに思っていますけれども、よろしいですか。

○及川専門委員 ちょっとよろしいですか、今のお話なんですが、私も特保の委員になって、たしか2年目ぐらいなんですが、最初に疑問を持ちましたのは、今おっしゃったように、形態が全く変わってしまったものを食品として認められるんだらうかという議論がありました。何となくやむやのま食品として通っていくわけですね。それでここでは安全ということで出てきますと、また同じような疑問といえますか、本当に食品として扱っていいのか、安全性を議論するのにですね。

そうしますと、どこでも責任をもって形態に関しての議論が進められていないような気がいたします。

ですから、有効成分に対しての安全性ということは、こうやって議論されていますけれども、食経験があるか、ないかと、あるいは抽出の過程、製造過程の問題、最後にでき上がった姿の問題は、食経験からかなりかけ離れてきたものが、今、相当ものとして出てきているわけですね。

ですから、有効成分をただ食品に添加するという事さえ行われてきて、今、審査の中に挙がってきているということを見ると、このタブレットということだけではなくて、そういったものをどうやって審査するんだという問題にまで来ると思うんです。おそばに入れたりということになってくるわけですから、そういったところを少しどこかで議論していただかないと、今の問題はなかなか解決できないんじゃないかというふうに思うんですが。

○上野川座長 これにつきましては、かつて私も特保と多少関連したことがあるという視点で、今、申し上げられた先生方の御意見というのは、やはり基本的にはいつも食べものと、それから薬との領域というんでしょうか、それについて議論をいつもされると、非常に口の中に入るものをどう識別するかという、生体側は、やはり異物か異物でないかとい

う免疫的には、やはり識別するかもしれないけれども、そこら辺のところを全部包括してやる場合に関して、現在の法律の下に判断していくよりしょうがないんじゃないかなというふうには理解しております。

薬事法は、やはり前はタブレットの形は食品ではあるサイズでは認められていなかったものが、一応法律的にはそれが認められるようになってきているというのも一方の事実で、そういういろいろなコンセンサスの下にこういう特保という制度が存在し得るというふうに理解しておりますけれども。

これはちょっと、これはまた時間を見てやらないと、特保の問題を議論してみても、ここでは始まらないものがありましたし、率直申し訳ないですけども、またここで発言したことが、要するに問題提起として、例えば厚生労働省なり、食品安全委員会の中で議論されるという大きな問題だというふうに思っておりますので、ですからそれについては、ここで時間を幾らかけても結論を出せるというものでもないというふうに、ただ問題提起としては、先生方は皆さん正論をおっしゃっていますので、私としてはとりあえずしたいと思います。よろしいですか。

○菅野専門委員 それはよろしいと思います。プラクティカルに、ちょっと今、困ったなと思ったのは、例えば2.の in vivo 試験の「キトサンを 1.0、2.5、5.0、10.0、15.0% 添加した飼料で」とありますね。毒性試験でいくと、5%より上を添加することなんてないから、そんな高濃度で何か起こったことは無視してしまいがちだから、私もコメントしなかったんだけど、微量入っているものを5%まで入れて毒性を見て、そこからADIを見るんだというときには、5%以上は入れなくていいねという感じなんだけれども、食べ物で錠剤だったら15%まで行くかもしれないという長尾委員のような御指摘を聞いた後だと、プラクティカルには15%で肝臓と腎臓が腫れたということはケアしなければいけないのかという、何でこんなキトサンみたいな大したことないと思っていた吸着剤だけで何で肝臓と腎臓が腫れるんだと、餌の15%というと、検体なら15%というのは法外な量ですけども、栄養素として15%ならいいわけですね。トウモロコシ15%の飼料とあるわけですから。

そうすると、これは一応何が起こったかをお聞きした上で、人間の方々には9錠2gの何倍飲むとこうなりますよというアラームの材料にしなければいけないのかということにちょっと今ぶち当たったんですが、15%の量で肝臓が何で腫れたかという情報を取ることが意味があるんでしょうかと、特殊な場合だからあり得るのか。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 過剰摂取の問題で、ヒトのデータをさっきから見ていたんですが、通常特保ですと、その形態の食品の3倍量あるいは過剰摂取の可能性が高い場合は5倍量摂取させて、要するに臨床試験ですね。その結果を見るというデータが求められるんですが、今回の3倍量というのはないんですね。

ですから、菅野委員がおっしゃるような問題点、それから先ほど松井委員がおっしゃっ

た女性に対してだけ鉄のレベルが下がっているという問題を考える場合には、過剰に取った場合にどうかというのをデータ的に見ないと危ないのかなと思うので、そこは動物実験よりも、むしろ医師監督下で臨床試験を求めた方がいいのかなと思うんですが、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 もし、そういう結論になるのであれば、そのとおりだと思うし、人間で出しまえばそれっきりだけれども、動物でもうやってあるデータだから腫れた肝臓はどうして腫れたのかぐらいは情報として聞いておくのは有意義だということになるわけですね。

女性の問題は、もし、この委員会で可能ならば、そう発信するのはいいんじゃないかと私も思います。

○上野川座長 わかりました。今の御議論につきましては、一応ある程度時間を区切らなければいけないということで、今、幾つか提起された問題につきましては、事務局の方で追加資料、あるいは内容についての質問の提出を求めて、それを再度調査会において審議を行うということによろしいでしょうか。

では、次の3番のプレティオについて、安全性審査を行いたいと思います。

まず、事務局の方から安全性試験等の概要について説明をいただきたいと思います。

○三木課長補佐 それでは、同じく資料1の「プレティオ」というところをごらんいただければと思います。資料は2ページにわたっております。「『プレティオ』の安全性試験等の概要について」ということでございます。

プレティオについては、ヤクルトから申請があったもので、関与成分としては、γ - アミノ酪酸 (GABA) を含む乳製品、乳酸菌飲料形態の食品ということでございます。

血圧が高めの方に適することが特徴ということでございまして、1日当たりの摂取目安量は、これは乳酸菌飲料でございますので、1本 100ml ということで、この中にGABAが10mg含まれているということでございます。

2番の安全性に係る試験等の概略でございますが、食経験の部分は、プレティオに含まれる関与成分のGABAについては、野菜とか果物等に広く含まれており、食経験は十分にあると考えられるということであります。

in-vitro 及び動物を用いた in vivo 試験でございますが、幾つか試験が行われております。

まず、ラットで1か月、反復経口投与試験をやっておりますが、50mg/kg を与えても毒性学的影響が認められていないということで、GABAに対する無毒性量は50mg/kg/day以上ということで推測されております。

あと、マウスで単回経口投与試験が行われておりまして、これは同様のプロトタイプ製品と書いておりますが、関与成分量はプレティオと同じでございます。

これを投与したところ、最大投与量の20ml/kgを投与しても死亡例とか、投与に起因する状況の変化というのはなかったということでございます。

ラットで更に1か月反復投与毒性試験と3か月の反復投与毒性試験を行っているところ、これも先ほどと同様の20ml/kgを投与しても死亡例、投与に起因する変化は認められなかったということでございます。

あと、細菌によるDNA修復試験(Rec assay)が行われておりまして、結果が陰性であったということございまして、変異原性については認められなかったということでございます。

ヒトの試験も行われております。血圧が正常な健常人8名に1日1本8週間飲用させたところ、血圧や心拍数、血液・尿検査、あと腹部症状を含む体調に異常は認められなかったという報告がございます。

もう一つ、健常人12名に摂取量の目安量の3倍量の300mlでございますが、飲用させたところ、市販の牛乳を飲用群で比較として差は認められなかったということでございます。更に、血圧が正常な健常人16人に、これも1日3本、2週間飲用させたところ、ごめんなさい、ちょっと重複しておりまして、ちょっと消し忘れ、同じような試験が走っておりますが、排便回数とか、便性状等に差は認められなかったということでございます。

あと、健常人12名に1日3本、単回飲用させた試験については、腹部症状は認められておりますが、いずれも一過性であり、安全性上の問題はないということでございます。

次のページで、降圧薬を服用していない境界域高血圧者35名に1日1本12週間飲用させても飲用終了時のリバウンド現象は観察されず、心拍数、血液検査等で特に問題となる所見が認められていないということでございます。

最後に1群40名以上の正常値血圧者と軽症高血圧者、あと50名以上の正常高血圧者を対象として試験が行われております。1日1本12週間飲用させておりますが、これもリバウンド現象が観察されず、心拍数とか、臨床検査値等に異常が認められていないということでございます。

概要は以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。食経験、in-vitro、in vivo、それからヒト試験の順で御意見を賜わりたいと思いますけれども。

○菅野専門委員 これは、ニューロトランスミッターそのものですね。これを経口投与したときに、純品の薬剤として、これは薬剤になっているのか知らないけれども、こういうニューロトランスミッター低分子のものを経口投与したときに、血中にどれだけいって、それがどのぐらいのことをするのかという基礎データが多分あるでしょうし、あと静注でずっと入れていったときに、どのぐらいの濃度以上だと変なことが起こるかも全部わかっているはずですね。

そのデータと、あと食経験としての摂取量が大体わかっているでしょうから、その3つがわかったら、これは問題なく、だめかOKかがすぐ出てしまうような気がするんですが、そこら辺の情報はないんですか。

○山崎専門委員 これは後のところで、今日はGABAを使った商品がありますが、今日

の G A B A はほぼ純品の G A B A なんです。

それから G A B A に関しては医薬品としてもう既に使われています。

○菅野専門委員 経口ですか。

○山崎専門委員 経口です。それで、1 回の用量が 1 日 3 g まで O K という数字は出ているというのが『健康博士 G A B A』という商品の説明の中に入っております。

ですから、その辺に関しては、これは厚労省の説明によると、G A B A に関しては用量が少ない場合、あと食品として売って、医薬品としての効能を言わなければ食品でいいですよという扱いなんだそうなんです。

○菅野専門委員 すると、医薬品の G A B A の効能には血圧効果は入っていないと。

○山崎専門委員 そうです。

○菅野専門委員 何として薬は売っているんですか。

○山崎専門委員 そこまでは覚えていません。

○菅野専門委員 これは腸管面でばっと入ったところでちょっと効いて、あとはすぐ門脈が入った途端に終わりという感じで考えているわけですか。

○山崎専門委員 どうだったかな、その辺の具体的な動態まで私も今ちょっと覚えていないんですが。

○菅野専門委員 あるいは、静注してもこれは効かないんですか。こっちに行かない限り。

○及川専門委員 静注したらいろいろ効くと思いますよ。

○井上専門委員 G A B A が経口薬になっているのは私は知らなくて、私は驚いたんですけども、何に効く薬として使われているんですか。

こういった情報伝達物質をがばっと食べさせるという発想がすごいと思うんですが、昔、グルタミン酸を我々はトランスミッターとして知らないで食べていましたね。そうなるという問題があって、皆さん御存じのとおりですけども。

G A B A は確かにナチュラルなのですが、食品中の含量は非常に低いですね。それで、我々は意識せずにそれを食べていて、やはりそれを食経験と称するのは問題ないんですか。

○篠原専門委員 ガバロン茶というのがあって、発酵させて G A B A を増やしたお茶はもう既に市販されて、結構飲まれている、どのくらい飲まれているかという、先生のおっしゃるどのくらいというのがないんですけども、食経験は十分あると聞いていますけれども。

○井上専門委員 100ml 中に 10mg を含むぐらいはなんのことはない、安全ですよということと言えるということですかね。

○篠原専門委員 そのガバロン茶の中の G A B A の量がどのくらいかというのは、ちょっと把握しておりませんが、長年、もう既に 20 年ぐらい前にガバロン茶というのがあって飲んでいるそうです。生産量は少ないんですが。

○上野川座長 どうぞ。

○宮崎評価調整官 医薬品については、8 - 2 の方の資料なんですけれども、そちらの方

の添付書類 10 の資料は 1 - 1 と、2 - 5 というのが合わさっている資料がございます。

○上野川座長 1 - 1 と、2 - 5 ですか。

○宮崎評価調整官 はい、1 - 1 と 2 - 5 が同じ資料なんです。

それで 1 枚おめくりいただきますと出ていますが、効能効果としては、頭部外傷後遺症に伴う症状改善ということで、頭痛とか。

先ほどありましたように、1 日 3 g を 3 回分割経口投与と。

○菅野専門委員 その副作用として血圧が下がるわけですか。副作用を健康食品に取り入れたわけですか。

○井上専門委員 そうやって薬品で使われている分については、安全性については、もう十分に知られていると思いますので、高々こんな乳酸菌の中にこの程度入れる分については、安全性ということでは余り気にしないでいいかなと思います。

○菅野専門委員 こういうのは簡単でいいですね。効かないんですね、これは多分。

○上野川座長 ここは安全性の立場からの議論ということで、私も辛いですけれども、そういう意味で議論するんですね。やはり、基本的には今おっしゃったような議論というのは、例えば薬で使われている場合と、両方で使われている場合のケースもいっぱいあるということとか、少なくともここでは繰り返して申し上げるようではございますけれども、安全性という視点からお考えいただきたいということですね。片方の委員会で、その点については十分な議論がされるということを期待したいということです。

○山崎専門委員 1 つよろしいですか、医薬品で使っているから安全と言えない場合がありますと思うんですが、1 つは医薬品の場合は短期投与しか使わない医薬品の場合が当然あります。

食品の場合は、長期投与です。ですから、短期で大量に使って問題はなくても、長期で使った場合には低用量で問題があるかどうかというのは評価しないといけないと思います。

○井上専門委員 医薬品では、1 年間の慢性投与試験などやるわけじゃないですか、長期やっているわけですよ。

○山崎専門委員 ヒトでですか。

○井上専門委員 ヒトではそんなにやれるはずなくて、それは臨床試験でどの程度長い期間やっているか私は見ていないけれども、ヒトで実験すればいいじゃないかという発想は非常に危険で、やはり動物実験できちんと慢性投与試験をやるべきでしょう。この物質が医薬品として認可されているのであれば、そういった長期の安全性試験を課していますから、だからそういった面については大丈夫だろうと考えて差し支えないと思ったわけです。

○上野川座長 ほかに何か御意見ございませんでしょうか。

今の議論ですと、安全性については、一応問題はないだろうという結論というふうに理解させていただいて。

○菅野専門委員 お薬の使い方の中での禁忌書きとか、注意書きの中に変なものがないか

だけは見た方がいいかもしれないですね。私はよくわからないので、腸管でぱっと吸収されて、あと肝臓で消えてしまうからいいという発想だとすると、突拍子もないあれですけども、門脈の奇形のある人はだめとか、たまにありますから、その能書きは大丈夫ですか。

○井上専門委員 食品なんでしょうね。

○菅野専門委員 だから、安全性を薬品に丸々頼る場合は、やはり一応能書きも見ておいた方がいいかもしれない。多分大丈夫だと思いますけれども。

○上野川座長 わかりました。では、私の方で事務局の協力を得ながらとりまとめの上、各専門委員に御意見を求めた上で、評価報告書を作成したいということによろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○上野川座長 どうもありがとうございました。次は「マインズ＜毎飲酢＞リンゴ酢ドリンク」につきまして、安全性の審査を続いて行わせていただきたいと思います。

では、事務局の方から安全性の試験についての概要の説明をお願いしたいと思います。

○三木課長補佐 資料は、同じく資料 1 の中にございます、2 ページにわたっています。評価対象食品が「マインズ＜毎飲酢＞リンゴ酢ドリンク」ということで、ミツカンが申請をしているものでございます。

関与成分としては、酢酸でございます、清涼飲料水形態の食品となっております。血圧の高めの方に適していることが特徴ということでございます。

1 日当たりの摂取目安量が 1 本 (100ml) であり、この中に含まれる酢酸の量が 0.75 g となっております。

安全性の試験等の概略でございますが、食経験については、酢酸でございますので、国内で年間 42 万 KL が生産、消費されているとか。あと国民 1 人当たりの 1 日消費量が約 10mg であるとか、そういったことが書かれております。

あと多い場合には、1 日 30～45ml 程度食酢を摂取していると。この中に酢酸としては、1 日当たり 1.5～2.3 g 入っているということでございまして、酢酸についてはこれまで安全性上の問題というのはないということでございます。

in vitro とか動物を用いた in vivo 試験でございますが、マウスに米酢、あるいは 4 % 酢酸水溶液を、5～40ml/kg 単回投与して、10 日間観察をしたという実験が行われております。

LD₅₀ が 21.5ml/kg であり、死亡例については腺胃部とか小腸上部に重篤な充血とか出血、及びびらんないし潰瘍が見られているということでございます。10ml/kg 以下の容量では、消化管の異常というのはいは肉眼的に認められていないというものでございます。

次の試験では、ラットに酢酸濃度が 0～1 % の酢酸水溶液を単回投与、もしくは 1 か月連続投与したところ、低濃度の酢酸水溶液は、ここがちょっと安全性というよりは、胃粘膜を保護的に作用することが示されております。

逆に、10～20%の高濃度の酢酸をラットの胃壁に直接注入すると、明らかに潰瘍が発生するということが示されているということでございます。

ヒト試験でございますが、軽症とか中等症の高血圧者を対象として、このマインズドリンクを1日1本、あるいは2倍の酢酸を含む飲料を1日1本で、更にプラセボという3群で比較試験を行っているということでございます。

8週間かけて行ったところ、BMIとか心拍数の有意な変動や、血液検査値の異常等もなく、重篤な副作用というのは認められていないという報告がでございます。

また、健常者が2倍の酢酸を含有するドリンクを1日3本、すなわち6倍量の過剰投与試験を4週間にかけて行っておりますが、その生化学分析等で途中の段階でさまざまな変化を認めたと書いておりますが、摂取終了後（4週間後）においては、血圧、体重等に有意な変動はなく、血液検査とか尿検査等においても、問題となるような変動は認められなかったということでございます。

医師に診断においても、特に異常が認められていないということでございます。

概要については以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。食経験、in vitro、in vivo、ヒトということで、また御意見を承りたいと思います。ものは酢ということですね。

○井上専門委員 ちょっと教えてください。この製品の酢酸濃度は、約0.75%程度と考えていいんですね。そうしたら、動物実験では一応胃粘膜を保護的に作用するでしょうと、そういう感じですね。びらんとかそういうものは引き起こさない濃度ですね。

○三木課長補佐 ちょっとお待ちください。

○菅野専門委員 調べておられる間に、2週間目でさまざまな症状というのは、こう書かれるとつい聞きたくなるんですけれども、さまざまって何々なんですかね。

人間の試験で、4週間目には落ち付いたけれども、途中でも生化学分析等でさまざまな変化があったと書いてあるんですけれども、これは要するにすっぱいからということなのかよくわからないんですが、何かを指しているんですか。

○上野川座長 要するに、変動があったということでしょう。

○三木課長補佐 ちょっと調べます。

○上野川座長 それは別に危険領域ではなくてということですね。ただ、変動が見られたという。

○三木課長補佐 済みません。ちょっと詳しく申し上げますと、1 - 5と2 - 12という試験でございますけれども、摂取2週間後に血清カリウム濃度に有意な変化を認めたが、4週間後に基準値内ということで書いてございます。

○松井専門委員 この製品のpHはどれぐらいなんですか。

○三木課長補佐 製品では、 4.17 ± 0.05 です。

○松井専門委員 酢酸で低濃度で粘膜を保護するというのは、サイトプロテクションのような働きで、多分それで粘膜保護作用があるんだと思うんです。ただ、これはカルシウム

を引き込み酸分泌が亢進しますので、ここに注意書きとしてとにかく胃潰瘍の疾患のある方というのは、やはり入れておかなければいけないと思います。胃酸がどんどん増加すると思うんです。やはり潰瘍の方には良くないということだと思います。

○上野川座長 要するに、先ほど来のある程度の注意書きが必要だということですね。

○松井専門委員 胃潰瘍の疾患がある方という。

○井上専門委員 医師に御相談くださいとか。ここでメカニズムは全然わかっていないんですね。

○山崎専門委員 メカニズムは、回答書に報告がある程度は出ていますが。

○井上専門委員 カルシウム説は、結局最終的には破綻をきたしてそれ以上説明がないんです。ただ、現実としてヒトで若干血圧が下がったような話であると。

○菅野専門委員 そのとおりで、食経験の下りを読むと、これだけちょっと足しても意味ないという結論になるんですね。

○上野川座長 やはり有効性につきましては、繰り返すようではありますが、それは私どもの権限内にはないということとして、基本的には、これは厚生労働省の方のしかるべき専門家の下で議論されるはずであります。

いかがでしょうか。今、松井委員の方の胃潰瘍についての注意書きが必要ではないかというお話がありましたけれども。

御意見がないようでしたら、本品目につきましては、安全性について問題ないと結論されましたので、私の方で事務局と協力を得ながらとりまとめの上、各専門委員に御意見を求めた上で、評価報告書の案を作成いたしたいということです。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○上野川座長 どうもありがとうございました。

次は、5番目の「ラクチトールガムストロングミント」「ラクチトールガムマイルドミント」について、安全性の審査を行いたいと思います。この両品目につきましては、関与成分が同一のいわゆる風味違いですので、一括して審査を行いたいと思っております。

それでは、事務局の方から安全性の審査等の概要につきまして、御説明をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から御説明をいたします。「ラクチトールガムストロングミント」というのと、今、座長からお話ありましたが「ラクチトールガムマイルドミント」という2種類あります。

ほとんど試験は同じ試験を用いておりますが、関与成分の量が違っておりまして、ストロングミントの方は1枚当たり1.67g入っているのと、あとマイルドミントの方が1枚当たり1.44g入っているということで、関与成分量としてはストロングミントの方が若干多いということでございます。

過剰摂取試験を、1日摂取目安量3倍量で行っておりますので、その試験がストロングミントとマイルドミントは違う試験になっているというだけで、あとの試験については同

じ試験になっております。

ストロングミントの方で御説明させていただきますが、これはカネボウフーズから申請があるものでございまして、ラクチトールを含むガム形態の食品ということでございます。歯を健康に保つということが特徴でございまして、1日の摂取目安量が、ガムですので6枚、ラクチトールとしては10gということでございます。

1枚当たり換算をすると、1.67gになるというものでございます。

食経験につきましては、これはもう既に平成12年から販売をされているというものでございますが、ラクチトール自体については、1989年から菓子類を中心に加工食品に使用されているということで、国内需給量が年間大体1300トンぐらいあるというものでございます。

また、アメリカの方でも低カロリー甘味料として使用される場合についても、一般に安全というふうに認められているというものでございます。

あとin vitroと動物を用いたin vivoでございまして、ラクチトールの経口での急性毒性は、ラットでLD₅₀値は10g以上ということでございます。

次は突然変異誘発性でございまして、10mgプレート当たりラクチトールをして、復帰突然変異を見たところ、増加させなかったという結果が報告されているというものでございます。

次にイヌで26週間の混餌投与をしたところ、0～15%やっておりますけれども、10%とか15%を投与した場合は、下痢を起こしたということでございますが、そのほかに対する影響はほとんどなかったというものでございます。

次にマウスで、同じように0～10%の混餌投与を104週間やっておりますけれども、マウスでは一般的に良好な耐性を示して、平均体重とか、死亡率とかの影響は認められなかったということでございます。

ただ、盲腸の肥大というのが一部認められておりますけれども、生理的な適用反応ということで、コメントがあるというものでございます。

ラクチトールは、ラットの副腎髄質における好塩基球の過形成病変並びに両性及が悪性の好クロム性細胞腫の発生を増加させるというような報告がありますが、このような障害が対象群のラットにも高率に発生しているというようなことから、これらの変化についてはラットに固有のものということで報告がございまして。

この報告の中では、ラットで見られているような状態から、ヒトへの毒物的な意義というのは評価ができないというふうなコメントが書かれているということでございます。

あとラットのメスの25匹に対して、0～10%の混餌濃度でラクチトールを投与したところ、投与して子宮内、出生後、妊娠前15週間、妊娠0～21日間について観察をしたところ、一般的に良好な耐性を示して、体重増加や食物消費等への影響が認められてないということでございます。

あと生殖毒性、催奇形性についてもそれぞれ症状は認められてないということでござい

ます。

次の試験が、ラットに対して、これも 0 ~ 10% で、ラクチトールを投与して、ライディヒ細胞腫瘍形成について検討したというものでございます。発生率の増加が 10% のラクチトールの投与で観察されているというものでございますが、ライディヒ細胞腫瘍に関して利用できるデータ等から、メスのラットで見られる影響についてもヒトには関連しないということが示されているということが書かれております。

長期給餌試験、ここは期間とか書いておりませんが、これにおいてラクチトールを与えたラットのすべての系統に副腎髄質過形成及び好クロム性云々というのがありますけれども、先ほどお話ししたようなラットに特有の固有のものだということでございます。次にヒトの試験でございますけれども、経口的に 24 g を 1 日当たり、健康あるいは糖尿病のヒトに投与していると。経口的に与えたところ、耐性があって、血中グルコース濃度とか、血中インスリン濃度には影響はなかったと。糖尿病患者には下痢を誘発しなかったという報告があります。

更に 36 ~ 96 g を 1 日当たり 3 ~ 64 週間投与しても、下痢が誘発しなかったという報告がございます。

あとヘモグロビンとか血清グルコースとか、ナトリウム、カリウム濃度には影響しなかったということでございます。

ラクチトールを単回経口摂取の試験でございますが、ここで健康な女学生 32 人に投与して、最大作用量を求めた試験がございますが、ここからは 0.37 g/kg というような報告が得られております。

ただ、別の試験で男女 56 人に投与した場合の試験ということで、この試験の結果からは、最大無作用量は男性 0.075 g/kg、女性が 0.15 g/kg という結果が得られているということで、これはかなり値が違っているという試験がございます。

また、1 日の総摂取量が同じでも、2、3 回に分散して摂取すると、下痢の発現は減少するという報告もございます。

カルシウム代謝への影響について見ておりまして、1 か月間 1 日当たり 20 ~ 40 g のラクチトール値を摂取した、12 名ということで検討しておりますが、代謝に影響を及さなかったということでございます。

あと過剰摂取試験が、1 日摂取目安量の 3 倍量の 18 枚を 14 人に 14 日間連続して用途したところ、35.7% で軽度の下痢が確認されているというような報告がございます。いずれも一過性というふうに書いておりますが、報告書の中では水溶性の下痢というような記載もございます。

この部分が、マイルドミントとは違っておりまして、3 ページほどめくっていただきますと、マイルドミントについてのヒトの過剰摂取試験というアンダーラインを引いたところがございますが、こちらの方では同じような 3 倍量を与えたところ、46.7% の被験者で軽度の下痢などの症状が見られているというものでございます。

これもいろいろと医師のアンケートの結果を見ても、いろいろな程度の下痢が観察をされているというものでございます。

あとこの概要の中で、3 ページ目の引用文献の中で 12 番目にラクチトールの最大無作用量の推定に関する研究報告書ということで、これは先ほどお話しした最大無作用量のところで、0.37 とか 0.15 とかかなり値が違うというところが問題ではないかというコメントが事務局には寄せられておりますので、併せて御説明をしておきます。

御説明は以上でございます。

○上野川座長 ありがとうございます。では、御質問、御意見をよろしく願いたいします。

○井上専門委員 菅野委員に教えていただきたいんですけども、ラクチトールの高用量群で良性及び悪性の高クロム性細胞腫が出てきたり、あるいはライディヒ細胞腫瘍が観察されているんですが、これらはすべてラット特有のものであるというふうに処理されているんですけども、これらについてはそういう考え方でよろしいですか。

○菅野専門委員 確かにラットではよく出ます。スポンターンに出るんですが、有意に増えたと書いてあるんですが、そうすると何らかの代謝の間接のまた間接的な影響か何かで増えたと言えようがないと思います。

精巢の方はライディヒだから、肝細胞インターシセルですね。これもスポンターンにどんどん出てきて、ラットの種類が書いてないですけども、何を使っているのか、大体普通使うラットは2年ほうっておくと、下手すると9割方出てしまうんですけども、わからないですね。

○上野川座長 感度の高い方法でやっているということですか。これは情報なんですか。

○菅野専門委員 そうじゃなくて、情報としては余り使えないという形になると思います。

○上野川座長 なぜこれを選んだんですかね。

○菅野専門委員 ラットですか。

○上野川座長 このライディヒ細胞腫瘍試験です。これは一般に行われているんですか。

○長尾専門委員 発生率の増加が見られたということですから、何か作用があると思われます。

○上野川座長 ヒトには関連しないことが示されているということですか。

○長尾専門委員 いやいや、ヒトには関連しないことが示されているか、これだけではわからないですね。

○菅野専門委員 わからないですね。

基データに戻らないといけないかもしれないですね。意義づけが難しいところですね。

○上野川座長 専門家でもその判断が難しいと理解してよろしいですか。

○菅野専門委員 だからといって即座にこれだけにヒトに関連しないと切り切れるかどうかはまた別問題で、そこは吟味しないといけないんですけども、生データをちゃんと見てないので。

あとメカニズム的に何が考えられるかだと思うんですが、エネルギー代謝ぐらいですか。ほかに何ですね。

○井上専門委員 こういったコントロール群でも出てくるようながんがあって、それがある薬物処理というか、何らかの処理で統計的に有意に増えたりした場合には、それをヒトへ外挿するときにどう判断するかという話ですね。一般的には、ほかのいろんなデータを考慮して、これはこういうことから来たもので問題はないと判断するわけですね。あるいは、これは問題であるから追試しろとか、ここのケースでは一応企業側の主張として、ヒトへの毒物的な意義が評価できないとしたり、ヒトには関連しないというふうに切り捨てているわけですね。

○菅野専門委員 そうですね。

○上野川座長 ほかに御意見ございませんか。

○長尾専門委員 ちょっとこの新開発食品そのものの問題なのですが、ここに書いてあるように歯を健康保つことが特徴ではなくて、これは食べても虫歯にならないというだけであって、虫歯を予防するとか、そういうことでは全くないのですね。ほかのシュガーが入っているガムを食べたら虫歯になるけれども、これを食べたら虫歯にならないというだけで、何もポジティブに作用があるというわけではないので、食べて歯を磨けば虫歯にならないので、これは食べても虫歯になりませんよというだけであって、歯を健康に保つと誤解すると思うのです。これを食べれば虫歯を予防できると思うのです。これを特定保健用食品にすれば、そういうものが今まで中鎖脂肪酸もそうでしたけれども、私が消費者の立場だとすると、全然作用がないものがどうして特保にされているのかと思うのです。あたかも何か作用があるように誤解を、これは絶対にこのガムを食べれば虫歯を予防できると誤解すると思います。

このことについてはこの委員会で議論する話題ではないのですが、一応意見を述べる機会をここに使わせていただきました。

○上野川座長 御発言は重要だと思います。

どうぞ。

○磯専門委員 下痢は大量に摂取した場合にかなりの確率で起こるのですが、表示のところにはおなかがゆるくなる場合があります。軟便であればそうなんですけれども、下痢でもこういう表示でよろしいのでしょうか。

○上野川座長 下痢になりますと書かなければいけないですね。

○磯専門委員 書きにくいと思いますが、おなかがゆるくなるというのは、非常にあいまいな表現です。

○長尾専門委員 そう思いますね。虫歯の予防もできないので、軟便になるものを特保というのは。

○磯専門委員 軟便ならまだいいのですが、下痢になるのですね。

○菅野専門委員 だから、便秘のヒトに使うならいいですね。

○上野川座長 虫歯とか、ガムについて言えば御存じだと思うんですけども、今、大いに売れている商品らしいですけども、私の知っている範囲内では、一緒に脱石灰化を防ぐとか、この場合はいろいろなほかのものは、むしろ菌の増殖を抑えて、そして虫歯菌を積極的に抑えることによって、そして利用されることを抑えることによって虫歯を防ぐということで、基本的には食べなければいいというのは確かに、コントロールする場合に普通の虫歯の原因になると考えられているものと比較して、ずっとなりにくいという発想だと思いますけれども。

○篠原専門委員 同じような多糖類が虫歯菌が出す酵素を抑制するというデータもあるんですね。これにあるかどうかは知りませんが、そういうメカニズムで虫歯を予防するというのがありますね。

○長尾専門委員 そういう場合はいいと思うんですけども。これはそういう積極的なファクターはないと思います。これはただシュークロースをコントロールに使って、それは酸性になってどうか、という実験はありますが。シュークロースと一緒に投与して予防できたとか、そういう話ではないですね。

○上野川座長 私もその点については、先ほどから申し上げていることしか申し上げようがないんですけども、やはり安全性の視点で、向こうの委員会の方にはこういう歯の専門家がいらっしゃいますし、そういう中で恐らく、今、先生のおっしゃったことはいろいろ議論されるでしょうし、虫歯自体のことについてもいろいろ議論があるかというふうに思います。

とりあえず、ここの委員会としては、ラクチトールという物質が果たして安全であるかという視点で評価をまとめさせていただこうというふうに思いますけれども、何かの形でその意見が反映されないというのもおかしな話ですから、その点については厚生労働省に御意見があったということも付け加えられればよろしいかと思います。

今、議論されている中で、いわゆる変異の問題と下痢の問題、特に下痢の問題は、3倍量で14日連続して食べるとお中がゆるくなるという話で、そこら辺の実際の症状がどういうふうになるかというのはわかりかねますけれども、これについてもやはり下痢の問題とか、3倍量の場合には、たしか3倍量とか5倍量というのは、安全性の目安の場合に、それは成分化されているわけじゃなくて、一般にそう言われているということで、委員会のコンセンサスというふうに理解しておりますけれども、それで何日か3倍量食べた場合に、これが下痢があって、しかし一過性であって医師による診断という表現が書いてあります。これをどう扱うかということですけども、注意書き程度のことにするのか。

どうぞ。

○山崎専門委員 3倍量で3割のヒトに短期とは言っても下痢が起こるというのは、かなり頻度としては高いと思うんです。ほかの特保の場合、3倍ぐらい過剰摂取しても何も起こりませんというのだといいんですが、3分の1でもう起こってしまいますというのは、かなり使用量と過剰量との差が狭いと思うんです。

この辺の糖アルコールの下痢の作用は、かなり問題になっていて、最近ですと厚労省がディソルディトールを大量に含んでいる、いわゆる健康補助食品というのが、下痢を起こすということで発売中止にしているんですが、それが糖アルコールによって下痢を起こす濃度は違うんですが、そのディソルディトールの場合も大体 20～30 g を食べると下痢を起こすと言われていて、その商品には 1 日食べると 30 g ぐらいの摂取になるぐらいのディソルディトールが入っているということで発売中止になっているんです。

ですから、そこまで考えると 3 倍で下痢が起こるというのは、ちょっと厳しいという気がするので、先ほど磯委員がおっしゃられたように、あのぐらいの注意書きでいいのかというのは、確かに疑問じゃないかと私も思います。

○上野川座長 私もそう思ったのでお伺いしたんですけれども、やはり 3 倍量で下痢がこのようなパーセンテージ、片方に関しては 4 割という半分のヒトが下痢を起こすと。ガムというのは歯を保つとすると、先ほどおっしゃったように、気になる方はこれをずっと噛む可能性もあるということで、この点について正直にきちんと報告されていると思うんですけれども。

どうぞ。

○井上専門委員 この製品は、もう寝むけすっきりガムとして平成 12 年から販売されていると書いてありますね。今回、同じ製品を新たに機能性食品として出すというわけですね。12 年といたら 3 年間でもうかなりのヒトが食べていることになりますね。そういったヒトたちから会社に対して下痢に関するクレームとかは来ていないですかね。

○篠原専門委員 1 件あると書いてありますね。

○井上専門委員 となると、リスク・アンド・ベネフィットという観点からすると、先ほどの長尾委員のお考えがリーズナブルだと思うんです。益にはならず、こんな変なことを起こす。しかも、がんについてはきちんと調べていないし、こんなものが健康食品としてここで安全ですと認める方が不自然じゃないですか。

実際に売られているというので、その対応は、ここでもし特定保健用食品として認めないとなると、販売しているものについては、単なる食品として売っていれば問題ないということなんでしょうね。

○上野川座長 そうですね。基本的には、今までクレームが付いてないという点と、これは特保に出すという意味で安全性のあれを出してきたということで、この内情についてここで大きな自社のデータがなくて、例えば安全でないということは少なくとも言い切ることはなかなか難しいような判断がします。私は個人はですね。

しかしながら、ただ安全であるという断定も、下痢については少なくともこのデータだけだと言い切れないということで、基本的にはこの点についてもう少し詳しい説明を求めるとというのが、現時点での我々の委員会の態度ではないかと理解しております。

○松井専門委員 この薬は、肝不全なんかで高アンモニア血漿の治療でラクスロースを飲ませるのですが、これは下痢すると思います。

○上野川座長 ものとして安全であるかないかという言い方というのが、我々としてそこまで権限があるかという問題もあります。

どうぞ。

○菅野専門委員 先ほどのラットのライディヒの件、これ問題になったんですね。モニターとスークロースとキシリールとソルビトールと比べたときに、それほど大量な実験ではないんですけれども、自然発生の比較的少ないラットでやったら、どういうわけかこのラクチトールとラクトースだけ若干目立って増えたということで問題になって、それを打ち消すためにレビューを一生懸命書いて逃げようとしたということですね。

ただ、メカニズムがわからないというところで、あとは人間でそもそもライディヒ手法はということで消してあるんです。だから、本来は邪道は邪道であって、人間でどうであろうとも、なぜこういうことが起こったかをメカニスティックに解析しないと、種々の問題は解決しないんですけれども、そういう意味ではこれをもう一回、もしお薬だったら検討し直してきちんと、こういう逃げ方は多分許されないでしょう。

そこがどうしたらいいのか、今、すぐにはわかりませんが、もうちょっとこれをよく読んでみないとわからないです。

○上野川座長 更にこのラクチトールに関しましては、この報告書と先生方の御意見を基にしますと、この委員会としては今の疑問に対してとりあえず回答を求めるということがワンステップというふうに理解したいと思えますけれども、よろしいでしょうか。いろいろ議論がされたということです。

今日は一応4時までということで、時間がかなりオーバーしてしまいましたけれども、本当は努力目標はあと2つというふうに考えていたんですけれども、最初の予定の6品目は。

○三木課長補佐 あとギャバが1つ、先ほどと同じ。

○上野川座長 そうですね。どうも失礼しました。「健康博士 ギャバ」についての安全性をやらせていただこうと思っております。

では、よろしくお願いいたします。

○三木課長補佐 「健康博士 ギャバ」というのが、大塚製薬から申請されておりまして、関与成分は先ほどのギャバでございます。血圧の高めの方というのも同じでございます。

1日当たりの摂取目安量が4粒であって、その中に含まれる関与成分料が、80mg というふうになっています。先ほどより若干多くなっております。

安全性に係る概略でございますが、食経験は同じようなことが書いておりますが、多くの食品に含まれており、食経験はあるというふうに書かれております。

in vitro と動物を用いた in vivo 試験ですが、いろいろ試験はやられておりまして、ギャバ 2,000mg をラットに単回経口投与したところ、死亡例が見られる一般状態とか、剖検所見は特に問題なかったということでございます。

あと同じくラットに90日間ギャバ500、1,000、2,000mg を強制経口投与したところ、

これも死亡例が見られず、特段剖検等の影響は見られなかったということでございます。ただ、2,000mg 群のところで、投与後の一過性の流涎が見られているということと、あと1,000mg 群でごく軽度の前胃粘膜の刺激性変化が観察されているということでございますが、生体の適応性の変化であろうということで、明らかな障害性を示すものではないかというふうにコメントがされております。

この結果、無毒性量としては 2,000mg 以上ということで推察をされております。

あと変異原性試験についても、ネズミチフス菌と大腸菌を用いて、プレート法で行われておりましたけれども、復帰変異の誘発は認められていないということでございます。

チャイニーズハムスターの培養細胞を使っても行われておりまして、染色体異常試験が実施をされておりますけれども、これらについては認められていないということでございます。

小核試験についても問題はなかったという報告がされております。

ヒト試験については、本製品、血圧が高めな成人というのを対象に、1日1回4粒を8週間投与させた試験が行われておりまして、安全性の解析対象が49名ということでございますが、有害事象は認められていないということでございます。

あと健常成人12名を対象に、1日当たりの摂取目安量4粒、それと5倍量の20粒、8倍量の32粒というのを単回摂取しておりますが、いずれも収縮期血圧・拡張期血圧、あと脈拍、血液学的検査、血液生化学とか、いろいろやっておりますけれども、この製品の摂取に起因する副次的な作用は見られなかったということでございます。

あと濃度的なことでは、ギャバの濃度というのが、20粒とか32粒摂取で、摂取1時間後に有意に上昇しているということ。あと2時間後には、有意差が消失しておって、速やかにその組織への移行等が行われているということが示されているということで、この文献の中には書かれております。

あと健康成人12名に、5倍量の20粒を2週間継続摂取をさせた試験というのが行われておりますが、血漿コルチゾール異常変動が1例見られておりまして、非常に軽度とは書いておりましたが、副次的作用というふうに判定をされております。無処置で1週間後には転帰しておりまして、心理的にストレスに起因したのではないかとということがコメントされております。

そのほかの安全性評価項目においては、特に副次的な作用は認められてないというものでございます。

概要以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

先ほどのギャバは一応安全性に問題がないというような結論に達していて、こちらも同じですかね。

○菅野専門委員 むしろ錠剤じゃないヨーグルトの方が気になるかもしれないんだけど、赤ん坊とか子どもの注意書きみたいなものは、お薬の方にはないですか。

○三木課長補佐 妊婦の方は安全性は認められてないと書かれています。だめということではなくて、確認されてないと。

○菅野専門委員 でも、一応妊婦はやめておけと書いてあるわけですね。

○三木課長補佐 正確に読みますと、妊婦、産婦、授乳婦等への投与ということで、妊婦または妊娠している可能性のある婦人は、治療上の有益性が危険性もあると判断される場合のみ投与すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立していないというのが、括弧書きで書かれております。

○菅野専門委員 催奇形性はやってあるんですね。当然。

○三木課長補佐 薬ですので、やっていると思います。

○菅野専門委員 多分その過程で、やはりトランスミッターだから何が起こるかわからないだろうという危惧があって、そういうただし書きになっているんじゃないかと想像するわけですが、そうするとお薬は1日3gで、こっちの錠剤は妊婦さんが飲むとしたら、3g近くなり得るんですか、そこまでいきませんか。

○三木課長補佐 1日80mgですので、3g飲もうとすると160粒ですね。

○菅野専門委員 それほどはちょっと飲みようがないからいいと、あとは間違っただけで離乳食に使うという可能性ですか、ヨーグルトの方は書かなくて大丈夫ですか、あれも微量だから大丈夫ですかね。そこだけ確認したかったんです。

○三木課長補佐 ヨーグルトというか、ドリンクですね。

○菅野専門委員 はい。そこら辺、もう容量が近くなり得るのであれば、書いておいた方がいいのかもしれないですね。

○上野川座長 それでは、これはよろしいですか。そうしますと、本品目については安全性について一応問題ないと結論されたということで、私の方で事務局の協力を得ながらとりまとめの上で、各専門委員に御意見を求め上で、評価報告書を作成したいと思っております。

よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○上野川座長 どうもありがとうございます。もう1時間近くオーバーしてしまって、進行の不手際で申し訳ないと思いますけれども、建設的な御意見がいろいろございましたので、それなりに非常に実りある議論であったというふうに理解しております。

あとは特に事務局の方で何かございませんでしょうか。

○宮崎評価調整官 今日、7品目ほど御審議いただきましたけれども、特に問題ないのではないかというふうにされました品目につきましては、座長の御指導をいただきながら、報告案というようなものを取りまとめて、先生方に見ていただいた後、上の委員会の方に報告させていただいて、国民の方から御意見の募集とか情報の募集というのを行うというような段取りなろうかと考えております。

また、いろいろ御指摘いただきましたものにつきましては、座長と御相談の上で、確認

できて修正できるものはその上で皆さんにまた見ていただく方になろうと思いますので、更に再検討しなければいけないとか、追加の資料を求めなければいけないというものもございましたので、当委員会の意見の聴取元であります厚生労働省の方にお話しまして、必要に応じては申請者からも資料なりデータをいただくというような段取りになろうかと思っています。

それがそろった段階で、またそれらの品目については御審議いただくというような形になろうかと考えております。

○上野川座長 これでは本日の予定は、先ほど申し上げましたように時間はもうかなり過ぎておりますので、本日の審議はこれで終了させていただこうと思っております。

では、次は12月24日の10時から、この委員会の続きがあるわけです。その辺の予定はいかがですか。

○三木課長補佐 開催通知を既に送らせていただいていると思いますが、大変申し訳ないんですが、12月24日の10時からということで、年内最後の開催をさせていただきたいと思っています。

よろしくお願いいたします。

○上野川座長 お忙しいところ申し訳ないですが、本日は長時間どうもありがとうございました。