

食品安全委員会 新開発食品専門調査会

第 10 回 会合 議事録

1 . 日時 平成 16 年 5 月 11 日 (火) 15:20 ~ 17:12

2 . 場所 食品安全委員会中会議室

3 . 議事

(1) 特定保健用食品の食品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、池上専門委員、井上専門委員、長尾専門委員、松井専門委員、
山崎専門委員、山添専門委員

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、本間委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、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 (継続審査品目、補足、追加資料提出順)

- ・ゴマペブ茶
- ・イソフラボンみそ
- ・オーラルヘルスタブレット カルシウム & イソフラボン
- ・自然のちから サンバナバ
- ・松谷のおそば

参考資料 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)

参考資料 2 : 「食品健康影響評価について」

(平成 16 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安第 0119001 号)

参考資料 3 : 「保健機能食品制度の創設等に伴う特定保健用食品の取扱い等について」
の一部改正について

(平成 15 年 5 月 30 日付け食発第 0530007 号) <抜粋>

参考資料 4 : 新開発食品専門調査会における審議状況について(食品安全委員会(第 43 回会合)配布資料)

6 . 議事内容

上野川座長 それでは、引き続きまして第 10 回新開発食品専門調査会を開催いたしたいと
います。

出席いただいている委員の先生につきましては、先ほど 15 時で菅野委員が退席されまし
たけれども、引き続き残った委員により審議を進めたいと思います。

それでは、本調査会の議題につきまして事務局の方から御説明いただきたいと思いま
す。よろしくをお願いします。

宮寄評価調整官 お手元の第 10 回の議事次第を御覧いただければと思いますが、本日予
定しております品目は、1 枚目の下のところにありますように、特定保健用食品の食品健
康影響評価ということで 5 品目ほど準備させていただいております。

資料を御確認させていただきますが、この議事次第が 2 枚、それから本調査会の名簿、
それから座席表でございます。

先ほどの 5 品目につきましては、資料 1 に回答書の提出が早かった順番にセットさせて
いただいております。これが資料 1 でございます。

参考資料といたしましては、4 点ほど準備させていただいております。

あと、お手元に配布いたしました資料のほかに、先生方には本日御審議いただく予定の
品目の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ところでございま
す。

また、ただいま申し上げました資料 1 の 5 品目のほかに、プリトロールにつきまして申
請企業からの回答書が昨日来まして、その提出を受けまして、事務局の方で修正しました
報告書案を、今、申し上げました資料 1 と参考資料 1 の間に、番号が付いていないん
です

けれども添付させていただいております。

また、併せて申請企業が作成いたしました回答書につきましては、本日の参考資料の後ろに、これも番号が何も付いていないんですが、プリトロールで食品健康影響評価に関する補足資料ということで4枚紙の紙を付けさせていただいております。

本食品につきましては、前回の調査会で事務局で確認の後、座長に御相談申し上げまして報告書を作成することとされておりましたが、昨日、申請企業から回答書の提出がございましたので、座長と御相談の上、本日、調査会の最後に御検討いただければということであらかじめ配布させていただいているものでございます。

また、このプリトロールの回答書のほかにゴマペブ茶についても、申請企業から回答書の提出時には文献リストのみの報告だったんですけれども、このたびは引用文献本体も提出されてきましたので、これも資料番号付いていないので申し訳ございませんけれども、クリップ止めで若干厚めのゴマペブ茶回答書で、回答書プラス引用文献本体というのを資料として添付させていただいておりますので、御確認いただければと思います。

資料については以上でございますけれども、不足等がございましたら事務局の方にお申し付けいただければと思います。

それから、本日、これからの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」に基づいて、事前に座長に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るということで非公開で審査を行っております。

また、非公開ではございますけれども、その後の手続きとして、議事次第の最初のところの のところにありますように、議事録は、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを削除したものを速やかに公開する予定です。また、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、評価書（案）は専門調査会でのとりまとめ後に食品安全委員会へ報告して公開する予定です。それから、原則として、企業が作成した資料概要については、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを除き、登録と同時に公開する予定ですのでよろしくお願い申し上げます。

また、本調査会は非公開のため、資料中の公開できない部分に係る御発言については現時点においては特に御留意いただく必要はないかと思っておりますので、よろしく御審議のほどをお願い申し上げます。

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。それでは、議題1に入りたいと思います。

本日は、特定保健用食品として継続審査5品目、そこに1品目プラスして6品目について審査を行いたいと思います。

まず最初に「ゴマペプ茶」につきまして、指摘事項に対する回答書の内容についての安全性の審査を行いたいと思います。

本品目につきましては、第7回の専門調査会で1回目の審議を行っておりますが、その内容につきまして、そして回答書の概要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。よろしく申し上げます。

三木課長補佐 それでは、ゴマペプ茶について提出された回答書について事務局から簡単に御説明をさせていただきます。

ゴマペプ茶回答と添付資料がくっついたものをお配りしていると思いますけれども、1枚めくっていただきますと回答がございます。

こちらの方から指摘した事項は、ラットの28日間反復投与試験で最高用量のみに有意差があるとはいうものの、そのタンパク尿が雄ラットで用量相関的に限定して認められているということがございまして、これが雌と雄で違ってございまして、雌には出ていなくて雄だけ出ていると。この違いが、ペプチドの雄ラットへの特異的な作用によるものなのかどうかと。成長ホルモン分泌の差異を踏まえて考察をすることということで、山添先生から御指摘をいただいた件ですけれども、回答としましては、この1ページ目の「2. 回答」というところを見ていただきますと、今回の雄ラットにおける尿タンパクの検査は試験紙法という方法でやってございまして、主にアルブミンを認識するというところでございます。

それで、感度としてはプラス1からプラス4まで振れるといいますが、プラス4までの感度でもって結果が出るというものでございますが、ここの2段落目の2行目に書いてありますように、対照群では10分の0。200 mg/kg 群では10分の2600 mg/kg 群では10分の5、2,000 mg/kg 群では10分の7と、用量に依存して大きくなっていくということでございますが、検出された尿タンパクは数としては増えるんですけども、いずれもプラス1といいますが、いわゆる30 mg/dLということで軽度であって、いずれの値も文献データからのアルブミンの正常値である21から105という値の中に収まっているということで、あと動物尿では尿タンパクが高くなるという傾向があって、特にラットではその傾向が強い、雌より雄の方が強いというようなことから、ペプチドの特異的な作用の可能性は低いというのが、まず一つ回答でございます。

あと、成長ホルモンの分泌亢進がゴマペプチドの投与によって惹起されているかどうか

ということとはわからないということですが、特異的に作用すると、この2ページの2)のところに書いてございますような2uグロブリンというのが増加するというように考えられるということですが、病理組織学的にも腎臓、尿細管の上皮にガラス滴の出現等の増加が認められていないので、成長ホルモンとかアンドロゲンの分泌亢進の可能性も低いというようなことを言ってございまして、以上の2つのような視点から毒性学的な意義というのは低いというふうに考察がされてございます。

回答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。今の回答につきまして、御意見いかがでしょうか。山添先生、特に前回御意見あったと思うんですけれども。

山添専門委員 一応、硝子体みたいなものはできていないということ、2uグロブリンではないと思うので、そのところは了解をいたしました。

上野川座長 わかりました。これにつきまして、実は前回の調査以後、事務局とお話しさせていただいたんですけれども、要するに過剰量の影響につきまして、過剰摂取試験につきまして、前回TACC茶の件でもあったかと思っておりますけれども、過剰量というのが3倍の量、先ほどの議論ではないですけれども、別に何倍やらなければいけないということは決まっていないんですけれども、例えば朝、昼、晩を3回に分けて3倍量というか、1日に3倍量入れればいいというような議論があったと思うんです。それについて、まだ未定というか未確定のものについての議論がされていないと思うんですけれども、今回もこれもよく調べてみると、事務局の方で精査していただきましたら、やはり同様の検査方法で過剰量摂取を行ったという形で出ておりまして、この朝、昼、晩に3回量、いわゆる関与成分の通常摂取量を飲んだ場合のものにつきましては、今後どう考えていくかにつきましては全く意味をなさないデータだとすべきなのか、あるいは、したがってそれを求めるべきなのかです。

TACC茶の方については、やはりそれを求めるような格好でやっておりますので、整合性を持たせなければいけないということもありまして、この件につきましては、もう一度あれですね。

事務局の方から何かありますか。特にいいでしょうか。

三木課長補佐 資料1というのを御覧いただければと思うんですけれども、資料1が安全性試験の概要についてまとめたものでございますが、1枚めくっていただきますと、1ページからゴマペブ茶のところに入るわけでありまして。

2ページの「ヒト試験」というところの3段落目、「正常高値血圧者20名」というところが、一応4週間の摂取試験というのをやっております、今、座長がお話しされたように2行目から3倍量として190 mlを1日朝、昼、晩の3回、3本を飲ませて4週間、それで循環器への負担を生じるような過度の血圧、これは保健の用途が血圧の関係ですので、血圧の著しい低下がないかどうかというのを見ているというふうなことをさせていただきます。

上野川座長 それで、この件につきましては、先ほどちょっと議論させていただいたんですけれども、先般の「タケダ健茶園 TACC 茶」の場合も同じだと思いますけれども、これはどのくらいの期間でやったらいいかというのが、今後問題になってくるのではないかと思います。それは症状によってというか、その機能、働きによって違ってきて、血圧の場合でだとか、それからあと、例えば糖の問題とか、中性脂肪の問題の場合に、こういうやり方をとった場合に、どの程度の期間をやるべきかというのはケースによって随分違うのではないかと思います。

したがって、今後、この点については、やはりこの調査会としてもある程度目安をつけておいた方がいいのではないかと思います。この点につきまして、振って申し訳ないんですけれども、松井先生、何かコメントをいただけないでしょうか。

ヒトの場合で、血圧の場合はどのくらい。

松井専門委員 大体1か月ぐらい経てばある程度安定していますので、血圧の場合は1か月見ればよろしいでしょう。

上野川座長 毎日投与して。

松井専門委員 そうです。

上野川座長 単回投与をしたからといって安全とは言えないと。

松井専門委員 そういことです。

上野川座長 大体1か月、今まで一般的に3週間とか4週間ぐらいだったでしょうか。

三木課長補佐 ちょっとばらつきはあるかもしれないんですけれども、この場合は4週間、申請者の方がやっていると思いますけれども。

上野川座長 これは症状とか、例えばほかの症状というか有効性の、その違いによって投与期間というのは違いますかね。

松井専門委員 血圧でもいろいろなタイプがございますけれども、通常の場合は大体1か月で良いと思います。

上野川座長 血圧以外の場合に、御専門の一人かと思えますけれども、例えば糖の問題とか。

松井専門委員 糖の場合は、とにかく個人差がいろいろございまして、病型も違います。だから一概にこれをこれだけやればもう効くということではございません。糖尿病の場合は、逆に低血糖が怖いわけですから、どうしても少量から始めていくわけです。そうしますと、大体落ち着くまでは3～6か月ぐらいかかるというのが普通です。

上野川座長 そのときに、例えばこういう問題の場合も血圧の場合には、血圧でチェックすると安全性の問題です。

それ以外に、例えば過剰量の場合にどういうことが起きているかというのを絶対的に可能性ゼロだということをアセスするのはできないとしても、やはり安全であるというようなことを、例えばこういったような問題で言い切る場合にどうしたらいいかというのは、今後、やはり議論になってくるのではないかというような問題で、これは少なくとも現時点では3倍量を朝、昼、晩で分けて、いわゆる等量を朝、昼、晩で合わせて3回やって3倍量とすることに関しては、これはやはり医学的に言っておかしいと。

松井専門委員 非常に難しいことだと思うんですけども、十分ではないと思います。ただ、これは薬ではないわけですね。薬と違いますので、そこをどういうふうに目安をつければいいのかというのは、非常に難しい問題ではあると思います。又、血中の半減期によっても過剰摂取試験の方法が変わると思います。

長尾専門委員 190 cc 3本は一度には飲めないから、実際に過剰に取るヒトのリスクを考えるのだったら、こういう摂取の仕方でもいいように思います。錠剤だと一度にたくさん食べるヒトはいますけれども。

上野川座長 そうすると、この場合は問題なからうというふうに、TACC茶のときは、あれは錠剤でしたか。

三木課長補佐 粉末飲料です。だから、お湯に溶かして、もしくは水に溶かして飲むというような形です。飲料になれば同じだと思います。

上野川座長 前は、この3回に分けてやる分に関して、果たして安全であるかどうかを評価できるかについての御議論をされて、それはちょっと無理ではないかというようなお話も多少はあったんですけども、今日の御意見ですと、こういうことを見ると、そんなに無理な話ではないと。むしろ、実際にそれを行うとなると、ちょっと極端な言い方ですけども、逆にそちらの方が倫理的に問題があるのではないかというようなことでしょ

うか。

どうぞ。

山添専門委員 前にグレープフルーツジュースとジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤の服用の実験で、2時間前と同時と、3時間後に服用すると確実に効果の有無が出ます。だから時間を空ける場合、間隔をある程度指定しないとだめなのではないですか。

同時に1回に190 ccを3倍量飲めというのは無理ですが、前にプレローディングといいますが、事前、同時と、それから入れた後という形のモデルをつくらないと高血圧に関わる飲料の場合は難しいのではないかと思いますけれども。

最大で、ジュースとしては1.9 L、1日量として飲んでいきます。そういうデータがあります。

上野川座長 実際に、ヒトでの臨床研究というのはできないということになってしまいますね。

そうすると、実際にこういう形というのが、多分そういう意味で、例えば大量に飲むことができないからこういう形で分けてきたというふうにも理解できなくはないんですね。

この前のTACC茶の場合もやはり議論されていて、全く同じケースが出てきて、この結論をある程度この委員会で出さないと、これ自体の安全性の審議というのも終わらないということになってしまいますので、これについて、やはり今日できたらある程度。

長尾専門委員 武田食品の場合には、それを3倍濃く溶かして飲んだ場合のリスクを見るかどうかですね。

山崎専門委員 今の問題なんですが、医薬品の場合は例数を非常に増やして、ハイレスポンダー、ローレスポンダーが十分に入るようなグループでの評価ができるんですが、食品の場合にはとにかく実験群が小さいので、そういう意味でハイレスポンダーがいた場合の評価というのが十分にできないと思うんです。そういうことを消すという意味で、過剰量投与ということも考えているんだと、私は理解しているんです。

ですから、そうした場合というのは、物理的にたくさん飲む危険があるので過剰量摂取をするというだけではなくて、ハイレスポンダーが十分いるかどうか分からない段階なので、ハイレスポンダーがいなくても代わりになる試験という意味で過剰量投与試験をやっているということで……。そう考えた場合には過剰量摂取はやはり一度にたくさん取るという形、あるいは山添先生がおっしゃいましたように間隔を短い間隔で摂取するということは、やはりどうしても必要なのではないかと思います。

上野川座長 朝、昼、晩だと5時間か6時間くらいおきですか。そうではなくて、例えば2時間くらいでやってみなさいと。3倍でも4倍でも同じ投量です。そこら辺のところが妥当なお考えではないかというお話ですね。

長尾専門委員 もしそうでしたらば、3倍濃い溶液を特別に調製して、それで。

上野川座長 1回単回投与ですね。

長尾専門委員 ええ、ハイレスポンダーに対する影響を見るのでしたら、そういうテストの仕方だと思います

上野川座長 それが毒性的にできない場合には、やはり時間を置いて、その用量を口の中に入れられる場合は、とてもお飲みになった場合は、それこそ腹が膨れてしまってえらいケースも出てくるかもしれませんが、適当な表現がよくわかりませんが、そういうことで。

それでは、大体今の件はそういう形で一応、このケースに関しては、もう一度検討するようという形にさせていただいてよろしいでしょうか。

山添先生の先ほどの件は、それで一応OKということによろしいですね。

山添専門委員 はい。

上野川座長 どうぞ。

本間委員 確認のために、このペプチドはどういうふうにしてつくっているんですか。この概要には載っていないもので、あえてお尋ねしますけれども。

三木課長補佐 これは原料の脱脂ゴマから抽出したものを酵素処理しております。

本間委員 そうすると、酵素水解したものを分別操作、分画操作をしないでそのまま全部を包括した塊みたいになっているわけですね。

三木課長補佐 塊といいますか、タンパク分解物なので。

本間委員 要するにタンパク分解物の混合物そのもので、特定のペプチドの画分を取っているという操作を加えていない。

三木課長補佐 加えているわけではないです。

本間委員 それでは、全体をそのまま使っているということですね。

三木課長補佐 はい。

池上専門委員 私も、先生の御指摘のところが気になりましたので、確認してたんですが、比較的組成は安定して、再現性があるというようなことが、概要版の中に書かれているので、それならいいのではないかというふうに思ったんですけど。

本間委員 概要だと、何か分画したような読み方もできるのかなと思ったんですけども、全体をそのままということだったら理解ができます。

上野川座長 よろしいでしょうか。では、そういうことで、今のいわゆる投与方法について事務局と私の方で、もう一度追加資料を入手した上で、再度調査会において審査するという形で進めさせていただこうかというふうに思います。

この投与の問題については、どういう方法がいいのかについては、今、先生方がおっしゃったような、とりあえずこの溶液上の問題については、今、言ったような形での進め方でいいかというふうに思っておりますけれども、それをもう一度返答を求めると。

三木課長補佐 確認したいんですけども、山添先生がおっしゃった間隔を空けてというのは、例えば2時間おきとか、1時間おきとか、いろいろあると思いますけれども、何時間おきというのを決めるのは、例えば血中濃度とか、何をもとに。

山添専門委員 おっしゃるとおりなんですけれども、恐らく、この物は溶けた形であれば胃内容の排せつ速度に比例して吸収されるんだと思うんです。だから、連続的に胃から小腸に行って、小腸上部から恐らく吸収されると思いますので、それが連続的に入る。そのことで一番の体内に入るときの問題点は、初回通過効果があるかどうかによって循環血流中に入る量が多くなるかならないか。つまり、ずっと同じ濃度のままで、上げてその濃度に単純に多少比例するのか、それとも初回通過を越えると非常に高い濃度が突然出てくるかどうか、そこのところだけを確認すればいいので、ですから胃内容の排せつが起きるか起きないかという程度ぐらいです。だから、2時間以内にそれぞれ連続3回ぐらい飲めば、まずは出るだろうというふうに思いますけれども、根拠としてはそういうふうに考えていたわけです。

上野川座長 こういう問題をなぜ申し上げたかということ、今後、こういうやり方というのは公表されますから、基本的には一般的な方法として認知されてということで、整合性をこちらの方としては持っておく必要があるということで、少なくとも3回に分けて1日で飲むというのは3倍量と、過剰量をやったのと同じには少なくともならないというような見解でよろしいでしょうか。それで、少なくともそれが不可能な場合には、比較的時間を、例えば数時間以内に3回量を分けて時間を置いて飲むと。その間で変化を見るというような方法を推奨されるということですが、これにつきましても、今までそういう方法をしなさいというのは、3倍、4倍量も含めて別に指示がなかったわけで、こういったような形態のものについては、一応そういう形で回答を求めたいというふうに思います

けれども。

それで、先ほども申し上げましたように、再度内容について回答を求めた上で、再度審査会で審査するというので先に進みたいと思います。これでゴマペプ茶の安全性の審査は終わりたいと思います。

それでは、次の「イソフラボンみそ」について御説明いただきたいと思いますが、よろしくをお願いします。

三木課長補佐 イソフラボンみそについて、指摘事項に関する回答書の内容について、事務局の方から簡単に御説明をさせていただきます。

イソフラボンみそと、その次に出てくる「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」というのは、いずれも以前の調査会における指摘の中で、イソフラボンアグリコンという関与成分、これは新規の成分ですけれども、これについての御指摘ということで指摘としては同じ指摘になってございますので、両方併せて御説明をした方がよろしいかと思っておりますので、併せてさせていただきます。

指摘の内容も同じになっておりますので、内容としてはイソフラボンアグリコンという関与成分について、これはイソフラボン配糖体については既に許可されている特定保健用食品の中に含まれているものなので、これは酵素で分解しましてアグリコンという形にして、腸からの吸収はアグリコンという形で吸収されるというものですので、吸収性をよくしたというふうなところが異なっているというところになると思います。

御指摘の中では、これが胃腸において高濃度かつ効率的に吸収されるということを踏まえて、本成分の内分泌かく乱作用、これは大豆から取っているものですので、内分泌かく乱作用についてヒトの生殖器官等に対する機能的な変化とか、そういった作用が安全性上問題がないかということについて十分検討が必要ではないかということになりまして、こういった影響について、まず内分泌かく乱の観点から整理をするようにということで、その整理したものについて、再度調査会で詳細に審議をしますということになっているというところでございます。

一応、いろいろと資料が出てきておりますけれども、まず、みそについては、この資料の中で、こういうA3の大きな表が提出をされているかと思いますが、これが一応、向こうの、このお送りしているファイルの中で、こういった横長の表が出てきていると思いますが、おわかりですか。こういうのがありますけれども。

よろしいでしょうか。

上野川座長 はい、どうぞ。

三木課長補佐 一応、これが向こうが提出をしてきた文献を1枚にとりまとめたものということでございまして、イソフラボンアグリコン摂取の安全性についてまとめているということでございます。

横に①から⑩まで番号が振ってございますけれども、ここには「投与物」と書いてあるカラムがありますが、①から⑧の試験がイソフラボンアグリコンそのものを投与した試験の結果でございます。

この下2つの⑨番、⑩番というのが、イソフラボンみそを被験物質として投与した結果ということになっておりまして、一応、上の4つが動物を用いた試験ということで、その下からはヒトを用いた試験と。それで、内分泌といいますか、その関係については「ホルモンについて」というカラムの中でエストラジオールとか、例えば甲状腺刺激ホルモンとかというものを測定項目として測定がされているというものでございます。

ここの表上では、結果としては「変化なし」とか「異常なし」とかと書いてございますが、基準値の中でいろいろ動いているというものもありますし、有意差が若干ありますけれども、臨床学的な意義はないというふうに判断をされているという部分もございまして、こういうふうなまとめ方をしております。

もう一つ、タブレットの方も同じような形といいますか、これは表にはなっていませんで、文章でまとめておりますが、基本的にイソフラボンアグリコンについての試験というのは同じ試験が出てきておりまして、唯一、サンスターから出てきている回答のところの1番というところのちょっと真ん中から下辺りですけれども、本品の男性7名、閉経前女性6名の13名を対象とした過剰摂取試験で、イソフラボンアグリコン30mg3倍量を2週間連続摂取したものであるという、この試験だけが唯一タブレットの方でやられている試験でございまして、この場合、テストステロンとLHの血中濃度をはかっておりますけれども、男性の場合でテストステロンが1週間後、2週間後に有意に減少しているというようなデータが出ております。

これは実際には文献3というところの表3というのに実際の数値が出ておりまして、ちょっとページ数が振ってなくてあれですけれども、文献3を5枚ほどめくっていただきますと、表3で血液検査値の推移というのがあるかと思いますが、その下の方の小さなカラムにLHとテストステロンの値が載っております。

テストステロンの場合は、摂取開始前が 6.7 ± 1.9 が1週間後、2週間後では5.6、5.3

ということで有意に下がっているというようなデータが出ております。それで、LHの値が変動していないので、特に問題ないといいますが、そういうふうなトーンの回答が出てきているということでございます。

基本的には、このみその資料もある程度抜粋をされているというふうなまとめ方になってございます。

説明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。今、御説明がありましたけれども、イソフラボンのアグリコン、初めての関与成分ということになるかというふうに思います。イソフラボンの方は既に認可されておりまして、そして前回の議論では通常のイソフラボンよりも吸収が早いという点も含めて、やはり慎重な審議が必要だろうというお話でした。

今回の回答につきまして、今、御説明があったわけですが、何か御意見ございませんでしょうか。

本間委員 イソフラボンアグリコンの調製方法をちょっと述べていただけませんか。

三木課長補佐 ちょっと調べますので。

上野川座長 ほかにいかがですか。どうぞ。

山添専門委員 先ほどのところの文献3のデータで、テストステロンの問題はそれでLHが動いていないから、いいかもしれないんですけども、表3という血液検査値の推移の表がありまして、そのところで25ヒドロキシビタミンD₃が有意に上がっています。

カルシウムのレベルにそんなに変化がなければいいんですけども、カルシウムのホメオスタシスには影響しているのかなとちょっと気になります。専門の先生いらっしゃったらコメントをいただければと思います。

上野川座長 これは今も言ったように、19.5が26.4、一応有意ということですね。

山添専門委員 時間の経過とともに上がってきているので、ちょっと気になるなと思うんですが。

上野川座長 気になる点というのは、どういう。

山添専門委員 これがもう一回、腎臓で水酸化をされて、1,25-ジヒドロキシコレカルシフェロールになると、アクティブで、要するに血中のカルシウムの濃度をコントロールする役目があらわれます。何らかのインタラクションがあってこういう変化がきているのか気になるけれども。

上野川座長 要するに、あまり好ましくない変化だというふうに。

山添専門委員 そのこのところが、私もこの濃度のレベルが問題にすべきかどうかというのは有意に出ているものを、私もこのところかどうかというのは臨床的に、最終の産物ではないんです。1,25-ジハイドロキシで活性のビタミンD₃ではなくてその前駆体のレベルなので、これを本当にどう解釈したらいいのか、ちょっとこのところだけがわからない。

上野川座長 これはいわゆる、骨の形成というか、健康の方の形成に関係するので、当然ビタミンDというのは関係があるということですね。そうすると、これが増えることによって安全性という視点から考えても、さっきの繰り返しになりますけれども、説明してほしいということですか。

山添専門委員 ただ、カルシウムのホメオスタシスは非常に微妙で、1,25-ジハイドロキシ体が活性体なんですけれども、これは多分、その前駆体をはかっているんだと思うんです。そのところで、これが意味を持つのかどうかというのが私も明確な確信がないので。

上野川座長 それの説明が聞きたいと、意味がなければいいということですね。わかりました。

それから、今の本間委員の御質問の件ですね。

本間委員 あれは調査をお願いするだけでいいと思います。

上野川座長 まだ、そちらに返っていないわけですね。

池上専門委員 それと、ここの資料の中に簡単に触れているのは、みその製造に用いる *Aspergillus* の系統のものから取った - グルコシダーゼを作用させてアグリコンにしているというふうなところですね。

本間委員 それはそれで明確です。それで、そうやって煮汁か何か知らないけれどもやるんでしょうね。それからどうやって濃縮して、抽出してというか、分け取ってくるんでしょうか。

時間がないといけませんから、別途お調べいただいてやっていただきたいと思います。

上野川座長 それでは、後ほどということですね。また別の発言ということですか。

本間委員 多分、私は多少このところを読んだことがあって、確かにそういうカルシウムのレギュレーションというのは、そこで225でやりますね。ですから、先生の御指摘というのが確かに意図のあるものなのか、やはり調べた方がいいのではないかと思います。

上野川座長 実は、前回もあったと思うんですけれども、さっき申し上げたようにイソ

フラボンの場合と違ってアグリコンというのは吸収が非常に早いと、前のイソフラボン配糖体の場合については既に認可されているものがあって、それは一応安全性がパスしているという格好でもう特保として出ていると思うんです。

しかし、アグリコンの場合は基礎データからいって吸収が非常に早いというか、そういうことが前回議論になっていたと思います。その点は、もう少しチェックした方がいいのではないかという御意見が随分と出ましたので、今回これについて、特にアグリコンの吸収とその作用につきましては、前回申し上げたんですけれども、例えば専門家の人の意見を聞いてみた方がいいのではないかと私は思っております、例えば先ほどのデータの解釈ですね、今のもそうかもしれませんし、ホルモン系のデータの解釈とか、それが実際に有効性とも関係するかもしれませんけれども、実際に安全性の視点から考えた場合に、どのように理解すべきかということに関しては、この中に専門家の方が、もしかしたら池上先生はよく御存じではないかと思うんですけれども、もう一度違った視点から、この委員会にお招きして、場合によっては議論しておいた方がいいのではないかというふうには私自身思っております、特に骨の問題、骨粗鬆症の問題とかそういうものと関連していて、やはり今後重要な問題になるかもしれないとは思っているんです。特に、内分泌ホルモンと、いわゆる環境ホルモンの方から発展してこういう問題が出てきているわけで、そういうふうに思っているわけですが、これは長尾先生もその当時。

長尾専門委員 乳がんと関係ですね。

上野川座長 どうぞ。

池上専門委員 先生の御提案は、私も賛成なんです。動物実験では、イソフラボンアグリコンを大量に投与すると、明らかに内分泌かく乱の現象が出てくるんですけれども、それはヒトにどこまで外挿できるかという問題もあります。それから大量の論文が出ていて、安全だという論文もあるし、内分泌かく乱の作用があるとか、ヒトでも例えば月経の周期が変わるとか、いろんなデータが出てきていますので、そういうのをどういうふうに評価したらいいかというのはやはり、ちょっと慎重に考えた方がいいのではないかというふうに私も思います。

上野川座長 御専門でいらっしゃると思いますけれども、調査会単独で結論を出すのはちょっと危険と言ったらしょうがないですけれども、拙速にし過ぎてはいけないということで、そういうことを考えておりますけれども、いかがでしょうか。

本間委員 賛成です。

山添専門委員 先ほど、私、ちょっと説明不足で、きちっと読んでいなかったのも山崎先生に御指摘を受けたんですけれども、この試験はカルシウムとイソフラボンの錠剤のときに、もともとビタミンD₃が入っているんですね。服用した試験をしていて、その際に、この試験の結論としてはビタミンD₃の動態に影響がなかったと。ですけれども、実際にはビタミンD₃の25ハイドロキシ体の血中濃度が上がってきていると。

だから、本当に影響がないのかどうか、それはここの時点で終了したので血中カルシウムレベルには影響がなかっただけなのか、その辺のところの問題になるということだと思います。

上野川座長 この件につきましては、よろしいですか。一応、もう一度事務局と私の方で相談させていただいて、専門家にここに来ていただいて御発言いただくなど、結果を見てみるという形で審議していくという形で進めたいと思いますけれども、御異議ございませんでしょうか。これは2品目について、そういうことになるかと思えます。

次の案件であります、これも継続審議のものでありますけれども「自然のちから サンバナバ」に移りたいと思えます。指摘事項に対する回答書の内容について安全性を審査したいと思いますけれども、事務局の方で御説明いただきたいと思えます。

三木課長補佐 それでは、事務局の方からサンバナバについての回答書について簡単に御説明をさせていただきます。こういうファイルをお送りさせていただいているかと思えますけれども、お手元にございますでしょうか。

指摘は4点してございまして、1つ目はバナバの葉っぱの食習慣についてフィリピンの方で食べているというふうなことを言っているわけですが、これについてどのような調理法、加熱されているか否か、それでどの程度の量が食されているのかということを示されたいということでございます。

回答としては、この1ページ目にありますように、フィリピン貿易産業省の発行の資料の中でいろいろ食べられているというような記載があるということと、一番具体的なお茶のようなんですけれども、お茶についてはバナバ、乾燥した葉っぱ50gを約0.5lの沸騰水で抽出したものを1日4～6杯飲むというようなことで、実際に現地でもこういうふうな感じで飲まれているというようなことでございます。

添付資料②に写真とかいろいろ添付されてございますけれども、ティーバッグのような形態で店頭で、スーパーマーケット等で販売をされているというのが添付の②番の写真等にもあるということでございます。

更に、添付資料 においてファミリーレストランでこのような販売実績があるということをごさいます、日本でも実際に飲まれているというようなことをごさいます。

指摘事項の 2 番目、3 番目は長尾先生からも御指摘があった部分ですけれども、変異原性試験について、実際にはバナバ抽出物ということでやっているという表現でしたけれども、関与成分であるコロソリン酸についてどうなのかという御指摘をごさいます。

添付資料④のところを御覧いただきますと、コロソリン酸に関する変異原性試験というのをやってごさいます、結論から言いますと変異原性は陰性であったということをごさいます。

実際に、このエタノール抽出をしたバナバ抽出物からコロソリン酸を除いたものを試験物質にして、また同じ Ames 試験がやられておりますけれども、この場合はお茶と同程度の結果が確認をされたというようなことが書いてごさいます、通常の変異原性試験においては、コロソリン酸を除去したものからはお茶類と同程度の成績が認められたと。コロソリン酸のみについては陰性であったというのが回答をごさいます。

最後の指摘の 4 つ目は、資料の 1 - 10 というのが体内動態を見ている試験であったかと思っておりますけれども、コロソリン酸の投与量がわからないので投与量とか排せつ量とかを寄せというふうな御指摘をごさいます、これは回答のとおり示されてごさいます。

ラットを用いて体内吸収の試験がやられておりますけれども、経口摂取したコロソリン酸の胆汁中への排せつ率は 20 時間当たりで約 3 % というふうに見積もられているというような結果になってごさいます、経口吸収がされるというふうな結論を得ております。

指摘についての回答は以上をごさいます。

上野川座長 今回の回答につきまして、御意見ごさいますでしょうか。

どうぞ。

長尾専門委員 変異原性のことですが、お茶と同程度の変異原性が出たと書いてあるんですが、お茶とかコーヒーのときには活性化を必要としないタイプの変異原性なんですね。ここに出てきたのは、活性化を必要とするタイプです。

それで、クエルセチン等フラボノイドによる可能性が考えられておりますけれども、これは熱風焙煎したものでは多分アグリコンは壊れていて、クエルセチンは壊れていて、それで + S 9 で出てくるものなので、これはフラボノイド以外ではないかという気がします。これは *in vivo* の遺伝毒性が調べていないので、これは一度に摂取する量というのは 500 mg とか何かそのくらいで、ここで 5 mg でこのくらい出ているんです。それを毎日食べる

ことになる、やはり *in vivo* の遺伝毒性は調べた方が良くと思います。

それで、コロソリンそのものは変異原性がないんですから、変異原物質を除こうと思えば除けるはず。幾らでも方法があるし、これはもう少し調べていただきたいんです。だから、とりあえず *in vivo* の遺伝毒性はどうなのかということです。

変異原性が弱い発がん物質というのはあるんですね。ですから変異原性の強さだけでは、また、タイプが違ってきていますから、お茶と同じだとは言えないと思います。

上野川座長 先生、前回御指摘なさって、一応回答してきたんですけども十分でないという御判断なんですね。

長尾専門委員 そうです。この前のときはマイナスで、こういう変異原性は出ていなかったんです。それで、今度バナバで + S 9 で明らかにこういう変異原性が出て、この前と違う結果になったというふうに回答していますので。

代謝活性化処理で不活性化されるとありますが、代謝活性化によって変異原性が出ていますので、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験の 3 行目のところです。この文章がちょっと違ってきています。これは、多分、前のがそのまま来ているのではないのでしょうか。

上野川座長 それはどこですか。

長尾専門委員 14 ページの *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、審議結果の案の方です。よろしいでしょうか。この 14 ページの真ん中辺です。太字の *in vitro* 及びと、その 3 行目のところに、代謝活性化処理で不活性化されると書いてあるんですが、これは間違いで、代謝活性化により変異原性が検出されるということで。

上野川座長 逆だということですか。

長尾専門委員 そうです。

上野川座長 そうすると、問題外ということになるわけですね。

長尾専門委員 問題があるということです。

上野川座長 そうすると、前回の御指摘は。

長尾専門委員 前回の向こうで出したデータと、今回出してきたデータと違ってきているんです。それで、今、変異原性があると私が言っているのは添付資料④の終わりから 4 ページ目です。

それで、+ S 9 で変異原性が上がってきています。ドースレスポンスがもっと上がってきています。決して強い変異原性ではないんですけども、この典型的な発がん物質でも弱い変異原性しか示さないものもあるので、*in vivo* で遺伝毒性があるかどうかを調

べた方が良いと思います。

上野川座長 これは変異原性試験ですね。これが前回と違うわけですね。

前は変化はなかったんですか。

長尾専門委員 コロソリンはネガティブなんです。バナバの変異原性というのは、前は出ていないんです。あるいは出ていたかもしれないんですけども、- S 9 で出ていて、プラスでなくなったというのかな。

上野川座長 そうすると、私、ちょっと忘れてしまったんですけども、これについては、前はコロソリン酸について変異原性は。

長尾専門委員 この前は変でして、バナバの抽出液について調べたのにコロソリンの結果がネガティブだという報告になっていたんです。データのところはバナバになっているのに、最終的にコロソリンの報告が来ているけれどもどっちを調べたんですかというのが質問だったんです。それで、コロソリンを調べていないんだったらコロソリンを調べてください。

そうしたら、この前はバナバで見てネガティブ。それでコロソリンは調べていなかったから、今回、バナバを見てコロソリンも見たと。バナバはプラスに出て、コロソリンはマイナスだったという話なんです。

上野川座長 そうすると、コロソリン以外の変異原性のあるものがあるかもしれないと。しかもそれが前回、要するに変異原性が弱くても発がん性は否定できない場合も実際問題あると。

長尾専門委員 だから、*in vivo*の遺伝毒性を。

上野川座長 普通のお茶なんかでもこういう形で出てくるわけですか。お茶の場合は、他の方法でそれを否定しているわけですね、発がん性は。

長尾専門委員 お茶の場合は、発がん性の否定は特にしていないんです。

山添専門委員 していないです。変異原性はあります。

上野川座長 そうすると、お茶よりも厳しい審査をしろということになるわけですね。

長尾専門委員 いや、私が言うのはお茶は - S 9 で出てくるので、+ S 9 で、恐らくそれは代謝で不活性化されることが推定されるんです。ですけども、これは + S 9 で初めて出てくるから、お茶のものとはタイプが違う。

上野川座長 要するに、逆に出てしまうというわけですね。

長尾専門委員 体で活性化されて、変異原性が出るので。

上野川座長 わかりました。ちょっと話が複雑だったので、説明どうもありがとうございました。

今の御意見について、いかがでしょうか。確かにやりとりを見ますと、最初は記述についておかしいのではないかというお話を出して、それで再度出てきたデータというのが前回と違ったデータであったということです。しかも、そのデータを信じるとすると、そうすると変異原性が確かにそんなに強くはないけれども、場合によってはがん原性というか、がん化させるような可能性は否定できていないから、それを否定するような実験をやってくれということですね。それはどういう実験をやればよろしいのでしょうか。

長尾専門委員 変異原性を調べるようにというところには、変異原性の中に *in vitro* だけではなくて、*in vivo* で変異原性を調べるというのも変異原性の中にプロトコルが入っています。そのうちの一部しかやっていないから、それを一応やって、*in vivo* で否定できればいいですけれども、それでは否定できなかったときにどうするのか。

上野川座長 それは、やはり安全性の問題ということになるということですね。わかりました。

ほかに御意見を、どうぞ。

山添専門委員 吸収のことで前回、質問をしたことについて回答をいただいているんですが、それで結構だと思うんですけども、文章の表現を、14 ページの線の引いているところの表現のところだけ少し変えていただければと思います。

線の引いているところの第 2 段落の「バナバエキス(コロソリン酸 10% 含有)をラットに 1.0 g/kg 経口投与し、生体内におけるコロソリン酸の動態を検討した結果」、ここまではいいんですけども、「胆汁中のコロソリン酸濃度は」というのは、これは実際は、回答書を見ますと抱合体そのものではないので、胆汁中のコロソリン酸抱合体の濃度は投与 4 時間後に最高に達し、その後のことなんですけど、それ以降 20 時間以内に経口摂取量の少なくとも 3% が胆汁中に排泄されたと。実際には、ほかの代謝物になっていて、吸収量ももっと多いというふうに予想はされますので、体内に移行の証明ですので、そういう表現の方がいいと思います。コロソリン酸の排泄率と言うと、そのもの全部がというふうにとらえてしまうもので、そういうふうに直していただければと。

上野川座長 正確にしてくださいということですね。わかりました。

ほかに、御意見ございませんでしょうか。

それでは、今の長尾先生の方の御指摘、これは事実を確認することが、このまま毒性と

どうか、いわゆる安全性に 100%問題なしというようなことを言うには、ちょっとデータ不足であるというふうに判断しましたので、今の点をもう一度、「自然のちから サンバナバ」を申請者に対して回答を求めているだけませんか。今のは、やはり理屈がちょっと合わないような感じがいたしますので、この点の回答を求めていると思います。

三木課長補佐 これは、前の結果と合わない結果が出ているということですね。そこをまず、なぜこの結果が出なかったかということですね。

長尾専門委員 やり直したから今度のものが正しいというのが、サントリーの言い分と受け取ればいいと思うんです。

三木課長補佐 やり直すと結果が違ふことがあり得るような試験なんですか。

長尾専門委員 それを出してきたから、一応そこは。

上野川座長 その事情を説明していただければよろしいですね、やり直したものがどうして。

三木課長補佐 2つあると、片方を完全に否定していればいいんですけども、回答で否定していないので、そこをまず説明させないといけないというわけなんです。それで、その上であちらが正しいと言ってくれば、*in vivo*の確認をするというやり方の方がいいかもしれませんね。

上野川座長 要するに今のお話ですと、基本的には、ここの回答がなっていないということですね。

山崎専門委員 添付資料④の考察のところに、今回、コロソリン酸を除去したバナバ抽出物で Ames 試験をやった場合にプラスになったということは、変異原性阻害物質が除かれたのではないかというふうな考察をしているんですが、その点、一応、向こうがそういう回答をしているので、それに対してこちらは更にどう説明を求めるのかという問いかけがないと、向こうが、またここの考察と同じ答えを返してきてしまうと思うので。添付資料④の6ページです。

長尾専門委員 ですから、*in vivo*で遺伝毒性があるかどうかを見てくれれば、それで遺伝毒性がなければ、阻害物質があってもなくてもいいし、理由は何であってもいいですが、遺伝毒性が出なければ、普通、例えば食品添加物のときでも *in vivo*で遺伝毒性が出なければ。

山崎専門委員 そうしたら、3点セットで全部求めるのではなくて、小核試験だけでいいというお考えなんですね。

長尾専門委員 3点セットは、*in vivo*の骨髄の小核と、肝臓のUDSがあれば*in vivo*でいいと思います。*in vitro*は飛ばしていいと思うんですけども、どうでしょう。

山崎専門委員 UDSだったらよくわかりますね。

上野川座長 事務局の方、今のはよろしいですか。いろいろ御意見があると思いますが、基本的には。

長尾専門委員 基本的には、やはり*in vitro*の染色体試験もちゃんとお作法どおりやってもらった方が評価がしっかりしますね。

三木課長補佐 それで、例えば*in vivo*で出た場合は、この考察が正しいということになるんですか。

長尾専門委員 いや、遺伝毒性を示すもので発がん性があれば、それは食品添加物だったら禁止になってしまうわけです。

三木課長補佐 被験物質は何でやらせるのかというのは、コロソリン酸を除いたバナバ抽出物でやらせるわけですか。

長尾専門委員 それをやると、またバナバ抽出物ならば阻害物質がそこにあるからそれで安全である可能性がでてきますので、バナバ抽出物です。コロソリン酸を除いたものではなくです。

三木課長補佐 それだけでやらせるわけですか。

長尾専門委員 はい、コロソリンはネガティブだと言うんだから。

山添専門委員 私、皆さんの話を聞いていてよくわからないんですけども、この追加資料の最初の添付資料④の1ページ目に書いてある回答の部分と、それと「本試験結果」というのがありまして、物質の名称「バナバコロソリン酸除去エキス」という表があるんです。その3というところで、そこでS9 mixのマイナスとプラスのデータが書いてありまして、その一番右のところにTA98のデータがあるんですが、プラスのときに増えているんです。フレームシフトで、ページ数が振っていないですが。

長尾専門委員 コロソリン酸ですね。

山添専門委員 はい、バナバコロソリン酸除去エキスのところで「3 本試験結果」です。

それで、下の段がS9プラスですね。その一番右のTA98で増えていますね。ところが、98では陽性というこの結果は、文章には何も出てきていないですね。変異原性試験の結果のところに、答えに出ていますかね。代謝活性化を必要としない場合、陽性と判定さ

れたがというのを書いてありますけれども、代謝活性化によって増えるというのは一切書いていないですね。

長尾専門委員 代謝活性化がある場合と書いてありますか。

山添専門委員 この添付資料④のところの、除去物のところの、よくわからないんですけども。

長尾専門委員 2000年に実施したものでは、T A 98では代謝活性化の有無にかかわらずコロニー数の上昇が見られなかったが、本試験におけるバナバコロソリン酸除去エキスはT A 97及び98株では異なる結果が得られたと書いてあるだけで、はっきりとは。

山添専門委員 その結果の要約というところは、添付資料④の最初の表紙のところにあります。下の段です。そこの下の段の除去エキスの部分で「結果の要約」とありますね。それで、ここの答えは文章そのものが間違えていますね。全く逆ですね。代謝活性化をした場合に陽性ですね。だから、データが前と後ろと中身が違います。これは文章作成者にきちっと整合を取ってもらわないと回答ができないと。

だから、全体でどこが本当に正しいのか、これはやはりもう一度確認した方がいいと思うんですね。

上野川座長 そう思います。やはり前回と今回、それから今の文章の中ということで、この報告書、回答書については、ややまだ回答が十分ではないというふうに見受けられるところがございます。

したがって、これについては、事務局の方でもう一度そこら辺の、今、3人の先生が出された疑義につきまして、もう一回確認していただけるでしょうか。

三木課長補佐 はい、確認します。

上野川座長 確認した上で、もしも今の点で問題がなければOKですけれども、回答が単純に勘違いとか、そういうものでないという事実を含んでいる場合には、やはりもう一度検討したいというふうに思いますが、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

上野川座長 それでは、次の案件に移らせていただきたいというふうに思います。

次が「松谷のおそば」です。この指摘事項に対する回答書の内容についての審査を行いたいと思います。

御説明いただきたいと思います。よろしくお願いします。

三木課長補佐 それでは事務局から、松谷のおそばについて御説明をさせていただきます

す。

これは、以前の調査会において指摘を1点出しておりまして、継続的に摂取することによって保健の効果というか、その効果を期待するというふうなものだと思いますけれども、継続的に毎日摂取したときのヒトデータがないとか、あと食物繊維の摂取量が多いということ踏まえて、高齢者が摂取した場合にどうかというふうな指摘もございますし、あとちょっとさまざまな指摘がありますので、ヒトの反復投与試験のデータが必要ではないかというような結論になったかと思えます。

それで、まずはやるということではなくて、プロトコルの案を作成して、それを提示をされたいというふうな指摘でございます。

回答書は、一応ざっと書いておりますので簡単に御説明をしますと、なぜ継続的に毎日摂取した場合のヒト試験がないかという回答については、これは難消化性デキストリンとセルロースの複合素材ということで、それぞれの安全性については確認をされているということ。あと、そばですので練り込むだけみたいな形で、特に関与成分が化学変化を示すものではないので、一応ヒト試験はやっていなかったというふうなことがざっと書いてあります。

あと②のところの高齢者の摂取については、1日当たり60～69歳で17.7gということで、1食をおそばに置き換えた場合は、総食物摂取量が約 g であるということで、目安目標量の25～30を若干超えると。そういうような結果がざっと書いてございます。

あと、ビタミン、ミネラルへの影響であるとか、4番目に過消化性糖質が少ない場合は低血糖を起こすのではないかというところについても、一応、市販のそばに含まれる過消化性糖質量と比べた結果、遜色はないという回答ぶりになっておりまして、3ページには難消化性デキストリンの含有された飲料を飲んだ場合に、4つグラフがありまして一番右のグラフでは、試験食と難消化性デキストリンの配合したお茶を更に付加させた場合、それで空腹時に摂取した場合でも血糖値はあまり変化がなかったということで、低血糖にはならなかったというふうなことのデータが示されております。

ただ、そういうことを踏まえた上で、この試験プロトコルというのを作成をしております、それが6ページ目からの別紙1というところが、食物繊維含有そばの反復摂取試験案ということでございます。

どういうふうに組んでいるかといいますと、まず高齢者への影響というのを見るということで、 歳以上の群とそれ以下の群ということで、 名ずつの対象者を組んで

いるということと、あと、1日当たりの昼食を、この当該食品のそばにすることによって週間継続摂取をさせると。

それで一般項目とか測定項目については、この4にあるように身長、体重以下、あと臨床学的検査、成果と、あと血液関係、随伴症状については、特に胃腸症状について毎日見ると。自覚症状とか食事の内容等についても見るということで計画がされているというものでございます。

とりあえず、プロトコルを提示しろという指摘ですので、このような回答になっているということでございます。

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。その回答書にありますプロトコル案につきまして、何か御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

本間委員 この難消化性デキストリンの由来はどうでしょうか。一般的なものなんでしょうか。

三木課長補佐 済みません、ちょっと調べます。

本間委員 先に進めてください。

上野川座長 それでは後でよろしいですか。ほかにございませんでしょうか。

一応、このプロトコルでいいという返答をしますと、これに基づいて行うわけですね。

松井専門委員 そうですね。通常、高齢者の定義は65歳以上です。

上野川座長 65歳以上が高齢者と。

松井専門委員 そうです。

上野川座長 65歳の方がよろしいというわけですね。

松井専門委員 そうです。

上野川座長 人数はいかがですか。

松井専門委員 ちょっと少ないんですね。

上野川座長 これもこれからの議論になってくると思うんですけども。

松井専門委員 せめて10人ぐらいはやっていただきたいと思うんですけどもね。

上野川座長 そんなところでしょう。そんなようなところをちょっと、プロトコルについてのこちらの方の指摘した部分で回答をいただきたいというふうに思います。

それでは、先に進めさせていただきたいというふうに思います。

何かありますか。

三木課長補佐 65以上で、1群を組めというふうな指摘でよろしいですか。

松井専門委員 そうということです。

上野川座長 それで、10名ぐらいがあったっていいのではないかと。

松井専門委員 65以上が高齢者で、一応、65～74が前期高齢者、75～84が後期高齢者、85を超えると超高齢者という定義が出ているはずですよ。

三木課長補佐 恐らく、国民栄養調査での群分けが60～69とかという分け方で、摂取量を取っているということで、多分こういうふうなやり方をしていたと。

松井専門委員 ただ、高齢者という定義が書いてあるから、それでは高齢者というのは65からでしょうということでお話したわけなんです。

上野川座長 それでは、今のところは高齢者の点についての解釈として配慮をして、やはり10名程度、要するに最低10名程度の被験者が必要だろうという点でよろしいでしょうか。

よろしいですか、この品目については、プロトコルをまた向こうに返答するという事ですので、次の案件に移りたいと思います。

次は「プリトロール」。これもやはり指摘事項についての回答の内容について安全性の審査を行いたいと思いますけれども、事務局の方から御説明いただきたいと思います。

三木課長補佐 プリトロールは、机にお配りしているかと思いますが、こういうペラっとした資料が。

上野川座長 これは、3回、6回、8回と既に3回議論されているキトサンが関与成分のものです。

よろしくをお願いします。

三木課長補佐 これは指摘といいますか、いわゆる確認してくれということではないかと思いますが、キトサンを多量摂取することによって、腸管内でイオン交換樹脂製剤と同様の作用を示して、医薬品の吸収阻害をする可能性がないかどうかということで考察されたいということになります。

山添先生からの御指摘だったかと思いますが、回答としては、イオン交換樹脂製剤のコレスチラミンという薬剤について、それと比較して考察をしているというものでございます。

基本的には、ここにざっと書いてございますけれども、コレスチラミンの1日服用量というのは12gということで、これは医薬品ですので12gということで設定をされていて、

4 g を 1 日 3 回 摂取を する という こと になっ て いる という こと で ござい ます。

この 12 g に 相当す るよ うに 当該 食品を 摂取し ようと すると、本 食品の 場合 は 44 錠。1 日 摂取 目安量 が 9 錠で すので、大 体約 5 倍量 に 相当す るとい うこと で ござい ますので、回 答は 簡単 なん で すけれ ども、通常 の 摂取量 では この 医薬品 の 吸収 阻害 の 影響 は 少ない と 考 えられ るとい う 回答 で す。

ただ、表示 の ところ で 過剰 摂取に 対する 注意喚起 として 「多量 に 摂取す ること により 疾病 が 治癒し たり、よ り健康 が 増進 できる もの で は ない」と 書い て いるとい うふう な こと で、あと、コレ スチラミン の 関係 の 「併用 禁忌」と か 「併用 注意」と か とい うのは、4 ページ に 付い て いるとい うこと で ござい ます。

回答 と いい ますか、大 体以上 の よう な 感じ で す。

上野川 座長 いか が で し ょう か。よ ろし い で すか。

山添 専門 委員 これは、この プリトロール で 実際 の 実験 の データ が ない わけ で すね。その 点 は や は り 問題 か なと。

それ から、キトサン は 実際 に 結合 能力 は 結構 強い と 思いま す。実際 に、薬物 が 錠剤 で すので、お 互い に ある 量 を 飲ん だ 場合 に は その 吸収 を 阻害 す る 可能性 は 否定 は でき ない と 思 うん で す。

だから、その 影響 を 否定 でき ない と。した が っ て、その 影響 と い う も の を でき れば ヒト で 試し て いた だき たい と い う こと で すね。

上野川 座長 それ は でき る も の で すか、薬 剤 に 吸着 す る か どう か と い う の は。

山添 専門 委員 薬物 の 血中 濃度 を は か れば、わか る と 思いま す。影響 す る も の に つい て は 出 る と 思いま す。技術 も 持っ て いる の に な ぜ や ら ない の か と い う の が 私 の 気持 ち と し て は そ う い う と こ ろ が あ り ます。

少なく とも、もし これ を し ない で や る の で あ れば、この 程度 の 注意 書き で は ま ず い と 思 うん で す。それ で 影響 が ない な ら ば これ で 了 承 し ます けれ ども、そ こ の 可能性 は 十分 に あ る と 思いま すので、少 なく とも 一番 いい の は、や は り ちゃん と 試験 を し て く だ さ い と い う こと。

それ から、もう 一つ、それ が どう し て も でき ない と お っ し ゃ る の で あ れば、注意 書き の 問題 点 を 第 2 段階 で 考 え なければ い け ない と 思いま す。

上野川 座長 注意 書き と い う の は。

宮崎 評価 調整 官 これは 今後 の 議論 だ と 思いま す けれ ども、注意 書き で 済 む 程度 な の か、

要するに評価ができないという結論もあると思います。

山添専門委員 この強さについては、プリトロールの方のメーカーも認めているわけですね、イオン交換樹脂として同じ作用があるということ。それで、イオパノ酸はけいれんを起こしますから、そういうものに対して影響があるということも認識はされているので、そういう禁忌のような薬剤がある場合には、やはりこれは重要度を考慮する必要があるかと思えます。

上野川座長 そうすると、今の回答では十分でない。

山添専門委員 少なくとも、この薬物、プリトロールを使った試験を実施していただきたいということになるかと思えます。

上野川座長 やはり注意書き程度では済まない。

山添専門委員 似たような機序を持っているものについて、禁忌という非常に強い警告の薬物があるわけです。これが起きた場合に非常に大きな問題を及ぼすと思うんです。

ですから、これは薬である程度投薬がわかっている条件でも禁忌になっているわけですから、無差別にこれを服用している患者さんが、たまたま薬と薬を飲み合わせをする確率があって、もし何らかの問題が起きたら非常に影響は大きいと思えます。

上野川座長 そうすると、薬の方はどういうものを選択したらよろしいのでしょうか。

山添専門委員 それは小林製薬さんは、ここにリストがあるように非常によく御存じだと思いますので、それはおやりになると思えます。リストに書いてくださるということは、もう機序はよくわかっていらっしゃると思うので、それはどんな薬物を使っていたとしても結構だと思うんですけれども、安全域の高い薬物を、通常の場合には安全域が高い薬物で、ヒトでやる場合にはそれでの吸収の変化を見るわけで、危ない薬物は使わない方がいいと思えます。

上野川座長 わかりました。

山崎専門委員 キトサンは、この食品だけではなくてほかの食品でもかなり認められていますので、この問題がもし重要な問題だとすると、この委員会として問題提起をしておいた方がいいくらいのもになってしまうはずなんです。ですから、そういう意味で言うと、この会社の実験をやってもらうかどうかというのは別問題で考えないといけないのかなというふうに思えます。

一つの方法としては、医薬品がもし厳密に特定できないとしたら、注意書きとして医薬品の吸収阻害がありますと、医薬品並みに摂取時期をある程度限定するという形で注意書

きをきっちり書くという形を求める必要があるのかないのか。この委員会としてそれを考えるのが一つであろうと思うんですが。その場合に一つ難しいのが、キトサンを含む食品の場合は大体、食後すぐに取りないと意味がないような食品なんです。医薬品も食後というのはかなり多いので、そもそも両立するかという問題も考えないといけないのかなと思うんですが。その辺を、臨床のお医者さんの御意見も含めて、その観点で必要かどうかを考えるのも現実的な策かと思います。

上野川座長 だから可能性の問題と、今の問題は別と理解していただきたいんですけども、今おっしゃったようなことは、ほかの食品についても、医薬品との相互作用と言うんですか、それは議論をされてきていないというふうに思うわけです。

それは、やはり今後、先ほど問題になったという意味で提起された問題で、実はその点をきちんと議論し始めると、すべてさかのぼってやらなければならない問題になるということも一つの事実なんです。だから、特にキトサンだけの問題とは限らない側面も確かにあると。

ですから、それと同時に問題の整理で、いろんな議論の仕方があると思うんですけども、いずれにしる先ほどの一連の専門調査会での一般的な問題点の議論、これもまたここで議論すべきことかどうかわかりませんが、それも含めて、どこまでこの問題を厳密に医薬品と同じような方に近づけてやるかという問題というのは、やはり今後の展開として残されている問題だというふうに理解されますし、では一体このケースの場合にはどのように扱ったらいいのか、実際にこれを要求しなさいと言って要求することになると、今度は一定のルールができて、すべてこういう形になってくると。続いて、相互作用が予想される。それはもう既に臨床的にそういう報告が既にあるからなんです。可能性の問題なのか、蓋然性の問題なのかということになってくると思うんです。

山添専門委員 1つは、錠剤で多量に取れますね、食事と一緒にではなくて。それが一つ、私が今回一番気にした点で、量が多くなれば当然可能性が入ると。

上野川座長 そうすると、今度の場合は一般的な食品ではなくて、基本的に錠剤として多量に取るというもう一個の問題と関連してという理解ですね。

山添専門委員 そういうふうに理解をしていただきたいんですけども、それで大量に取れる可能性があるものですから、実際に起き得るであろうという可能性を否定できないと。

上野川座長 そうしますと、山添先生としては、特にこれについては、再度、薬物での

吸収について試験をやるべきであると。

山添専門委員 そのことが、安全性の立場としては、やはり安全性を担保しておきたいというふうに思います。

上野川座長 さっき山崎先生がおっしゃったことと非常に問題が関連してくると思います。私も、今、問題になっていることは重大な問題だと思います。でも、それと切り離すわけにはいかないですね。錠剤だけに限ってということで議論を。

宮寄評価調整官 よろしいですか。過去にも、多分、キトサンが認められているのはあると思うんですけども、錠剤形態は今回が初めてですから、キトサンとして問題というよりは、過去の摂取目安量をどのくらいで認めているかチェックしなければいけないと思いますけれども、今回のも多分通常量ならば、そんなに気にされないけれども、過剰摂取の可能性があまりにも高いので、そのときのリスクの評価というのは、ちょっとこの回答だけでは不十分という御指摘と承ったんですけども。

上野川座長 それについて、とりあえず今回は小林製薬の方に回答を求めるということでよろしいでしょうか。

井上専門委員 もう一歩進んで、ヒトは無理としても、動物実験でもできますね。対象をコレステラミンとして、本剤との相互作用で重要なものを何種類か選んで、それで動物実験してくれということまで踏み込むのは行き過ぎですか。

山添専門委員 それは動物実験で済むか、できれば我々としてはヒトの試験をやって、例えばスタチン系の農薬は普通では安全域が高いですから、それをやってシンバスタチンでもやってくれればいいわけです。通常は臨床試験はそうやって相互作用の試験を多分選ぶと思うんです。だから、それは製薬メーカーさんが、別に動物実験でこちらからいいよというふうには言わなくていいと思うんです。だから、それはどうしてもであれば動物実験でもやれますし。

井上専門委員 それでは、考察ではなくて、データを示せというのは。

山添専門委員 いや、実際に影響がないということを示す *in vivo* のデータが欲しいと。

上野川座長 ヒトというふうに指定しないで。

山添専門委員 それは、そこまで私はどうかというのは、ヒトの試験を本当はしていただきたいと思いますが、ともかく *vivo* でそういう相互作用が起きるのはメカニズム的には動物実験で、先生がおっしゃるように再現できますので、それが出た場合にはそれなりのことも彼らは当然考えるでしょうし、それは彼らの考え方だと思うんです。

上野川座長 わかりました。少なくとも今回は、キトサンがこの薬剤と吸着して何らかの影響を与えることについての十分な回答ではないということですね。そういうことでよろしいですか。

どうぞ。

三木課長補佐 確認なんですけれども、試験をさせるときには過剰摂取という観点から過剰量まで振ったのでさせるということですか。

山添専門委員 過剰量で、想定するのは錠剤ですから、多量に飲んだときに一番可能性が大きいわけですね。

もう一つは、1日の量というのが、これまでにキトサンで恐らくレベルというのは、体内に摂取した量というのは、過去のものであると思うんです。そのレベルで、それまでそんなに大きな影響が出ていませんから、その程度の量は経験としてあるというふうに我々も見ざるを得ないと思いますので、ある程度量が多くなったときの影響という方を危惧すべきだと思うんです。

三木課長補佐 普通は剤形とか、大きさとかを見て大体飲めそうな量。

山添専門委員 動物実験になりますと錠剤が飲めませんので、そうしますと困難になってしまうと思うんですけれども、それでも強制経口投与であっても実験はできると思います。

上野川座長 よろしいでしょうか。

それでは、プリトロールについては今のような形でデータの提出を求めるということで、これにつきましては結果を見た上での本委員会での再検討ということにしたいと思います。

一応、今日の与えられた議題の案件は以上でありますけれども、その他につきましては何かございますでしょうか。

三木課長補佐 済みません、その他、一つだけ御報告といたしますか、あるんですけれども、参考資料4というのをお配りをさせていただいておりますが、これはこの調査会での審議自体についてはもう終わっております、5月6日にこの4品目について食品安全委員会の方に御報告をして、その結果、5月6日から4週間の意見募集を行っているというものでございます。

それで、今日お配りをさせていただいたのは、5月6日の委員会の中でいろいろ御意見が出ておりますので、そのことを御報告いたしておこうということでお配りをさせていただきました。

いただいた御意見は大きく3つあるんですけれども、その御意見については、意見募集でいろいろ御意見が来た場合はそれと一緒に、もし来ない場合には単独でといたしますか、それについてまた御検討をいただくようなことになるかというふうに思っております。

まず、「ヘルシープラス 野菜MIXゼリー」、わかめペプチドが関与成分になっていたんですけれども、これについて委員会での御意見は、2ページ目を御覧いただくと、ヒト試験というのがあるかと思えます。そのヒト試験で過剰摂取が11名で、長期投与試験が10名を用いてやっていると。この6行目辺りに書いているんですけれども、過剰摂取が11名やっている中で、風邪とか下痢とかの有害事象が5例出ていると。11分の5です。長期摂取試験では、10名中4名出ていると。これはちょっと数的に多いのではないかというように御指摘がたまして、実際の試験では医師が因果関係がないというふうに判断をするわけですけれども、どういうふうな形で、これらトータル9名の者について因果関係がないというように判断をしたのかという詳細について、もうちょっと確認した方がいいのではないかという御意見が1点出ています。

2つ目は「キューピーコントロール」の件なんですけれども、7ページ目からになりますが、実際に御指摘をいただいたところは、9ページ目の「ヒト試験」の中で、これは実際に本食品でやった試験ではないんですけれども、これの下から8行目から「また」というところの段落なんですけれども「軽度の高コレステロール血症」の後に健康な6歳児81人の脂肪摂取量のうち、摂食させたところ、 β -カロチンの濃度が有意に減少したというところに関して御意見をいただいています、ここを踏まえて β -カロチンの摂取量がそもそも少ない子どもとか高齢者等について、キューピーコントロールを摂取した場合の影響についてしっかり見ておく必要があるのではないかという御意見をいただいています。 β -カロチンのところは、池上先生がいらっやらないのであれですけれども、そういう御意見が一つ出ているということでございます。

もう一点の3点目が「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」で13ページ目からになりますけれども、これは緑茶抽出物というのが関与成分になっていまして、その中にカフェインとフッ素とカテキンが入っているということで、カテキンが5,900 mg入っていると。5,900 mgというのは100 g当たりで、食品1食当たりにすると5.17 mg含まれているということで、これはガムの形態ですので、長時間にわたってかみ続けた場合に口腔粘膜にカテキンが影響するのではないかというふうな御指摘をいただいています、口腔粘膜についての影響については確認する必要があるのではないかという御意見をいただい

おります。

一応、今、御報告をさせていただきましたけれども、この件については参考資料4の1ページ目にあるとおり、5月6日～6月2日までの4週間、国民からの意見募集ということでやっておりますので、この6月2日以降に結果が出るわけですが、これを踏まえて、先ほどのいただいた御意見も含めて、もう一度御検討をいただくことになろうかなというふうに考えておりますので、またよろしく願いをいたします。

上野川座長 それでは、その他の部分はもうよろしいですか。

それでは、本日の新開発食品専門調査会のすべての議事は終了させていただきました。

次の開催日につきまして、事務局の方で、先ほどと同じことだと思いますけれども。やはり、今日の第9回と同じような内容の議論を1時間やって、その後ということですね。その後、もう一度各案件について議論をするということによろしいですね。

したがって、日にちは6月21日月曜日の14時ということになろうかと思っておりますけれども、どうぞよろしく願いしたいと思っております。

本日は、長時間にわたりフリーディスカッションと、各案件についての御議論をいただきまして大変ありがとうございました。これで終了させていただきたいと思っております。

御苦勞様でした。