

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第 26 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 8 月 17 日（水） 14:00～14:54

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

・燕龍茶レベルケア

(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、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

(食品安全委員会委員)

寺田委員長、坂本委員、本間委員

(事務局)

一色事務局次長、村上評価課長、福田評価調整官、吉富課長補佐、浦野係長  
浦野係長

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）

・燕龍茶レベルケア

参考資料 1 継続審査品目の指摘事項について

6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第 26 回の「食品安全委員会新

開発食品専門調査会」を開催いたしたいと思ひます。よろしくお願ひいたしたいと思ひます。

本日は、10名の先生の御出席をいただひておひります。なお、磯委員、及川委員につきましては、本日、所用のため御欠席になられておひります。

また「食品安全委員会」の方からは、寺田委員長、坂本委員、本間委員に御出席をいただひておひります。なお、本第26回は非公開で議論をひひます。

それでは、本日の議題及び資料の確認を事務局でお願ひいたしたいと思ひます。

○福田評価調整官 本日の配付資料等につきまして御説明させていただきます。

お手元に「食品安全委員会新開発食品専門調査会（第26回）議事次第」と右肩上に「非公開」と四角枠で囲っておひりますが、資料を配布しておひりますので御覧ください。

本日予定をしておひります議題は、特定保健用食品の許可申請品目1品目についての食品健康影響評価でございます。

内容は、継続審査中の燕龍茶レベルケアの安全性評価について御検討をお願ひいたします。

配付資料は「食品安全委員会新開発食品専門調査会（第26回）議事次第」。

「新開発食品専門調査会 専門委員名簿」。

「食品安全委員会新開発食品専門調査会（第26回）座席表」。

燕龍茶レベルケアの「安全性試験等の概要について（継続審査品目）」。

これが資料1でございます。

それから、参考資料1「継続審査品目の指摘事項について」となっております。

参考資料1以外の参考資料については、紙ファイルにとじまして、先生方の机の上に置かせていただひておひります。

これらのファイルにつきましては専門調査会終了後回収させていただきます、次回にまた配付させていただきます。

本日御審議いただきます「燕龍茶レベルケア」につきましては、8月2日付けで提出されておひります回答書を事前に委員の先生方のお手元に送付させていただきますので、そちらも併せて御覧ください。

本日審査をひひます品目につきましては「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、事前に座長に資料内容の確認をいただき、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、非公開で審査をひひさせていただきます。

会議は非公開となりますが、国民への説明責任や透明性への確保の観点から、開催予定日時等は事前に公開し、会議は非公開であることを明示しておひります。

今後の情報提供として、議事録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することとしております。

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」へ報告して公開いたします。

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おそれがある箇所などを除き、許可等と同時に公開することとなっております。

以上でございます。

資料等の不足等ございましたらお知らせください。

○上野川座長 どうもありがとうございました。では、早速議題の1に入りたいと思います。

審査品目である「燕龍茶レベルケア」については、回答書が出てきております。

それでは、初めに事務局から「燕龍茶レベルケア」についての御説明をいただきたいと思っております。

よろしく申し上げます。

○吉富課長補佐 それでは、提出された回答書の内容に基づきまして御説明申し上げます。

本品目は「新開発食品専門調査会」では、今回が3度目の審査です。前回の審査は第23回「新開発食品専門調査会」で行っておりまして、指摘事項につきましては、参考資料1のとおりとなっております。

指摘に対する回答書につきましては、事前に各委員の先生方に送付させていただいております。

申請者の方からは、左側が青い透明のファイルで出されておりました、1枚めくっていただきますと、指摘事項とともに回答が出されております。

まず、「指摘事項①」の方を読み上げさせていただきますと「燕龍茶フラボノイドは、経口摂取後、アグリコンとして体内循環すると記載されているが、生体内においては、アグリコンのみではなく、各種抱合体として存在していると考えられることから、アグリコンのみではなく、各種抱合体の体内動態について、有効面からの考察だけでなく、安全面からの考察もされたい」という指摘が出されております。

それに対しまして、企業の回答の方が出されておりました、まず中ほどに「1. 1 アグリコンおよび各種抱合体」というタイトルがありまして、そちらに書かれておりますのが、前回の提出したものでは、血中のケルセチン抱合体全体量をケルセチンアグリコン、

これはケルセチンと書いていますが、アグリコンとして記載していたものですが、實際上、生体内では各種抱合体として存在しているということです。

以下に体内動態等について説明がございまして、まず経口摂取された後、腸管で吸収されたケルセチン配糖体は全てケルセチン、これはアグリコンだと思いますが、加水分解されて、そのときに94%は便中に排泄されると。残り6%が腸管粘膜及び肝臓で抱合体化反応等の代謝反応を受けて体内循環をするということです。

それで、腸管粘膜で主にグルクロン酸抱合体化酵素によって抱合体化反応を受けまして、肝臓ではグルクロン酸抱合体化、硫酸抱合体化及びメチル化をされております。

それにつきましては、1枚めぐりまして図1ということで、右の方が腸管になっている模式図でございまして、腸内細菌叢によって加水分解を受けてアグリコンとなった後、6%が腸管粘膜及び肝臓の方に代謝されていくということになっております。

摂取した量の6%が体内循環をするということです。

体内循環につきましては、ラットに投与した文献がございまして、それによりますと、生体内に吸収されたケルセチン-4'-グルコシドについては、主に肝臓及び血漿中に存在しておりまして、ケルセチングルクロン酸抱合体等になっている。そのほとんどがグルクロン酸抱合体であったということです。

また、同じケルセチンを持っておりますタマネギを人に摂取させた試験でも、摂取した試験では血漿中に12種類の代謝物を検出して、グルクロン酸抱合体等が同定されているということでございます。

排泄につきましては、まず摂取された量の94%が尿及び便から排泄されるということですが、体内循環したケルセチン抱合体も、最終的には尿中に排泄されるということです。

そして、安全性につきましては、多くは便または尿として排泄されること。抱合体化反応そのものが親水性を高め、体外に排泄しやすくするものであるから、排泄はされるということで、摂取50時間後にほぼ摂取前濃度まで減少することから、比較的短期間で排泄され、長期に生体内には蓄積の可能性は小さいとしております。

また、人の試験を今までしておりますが、その中でも血液生化学検査や尿検査では、異常所見は見られていない。また、正常血圧者に対しては降圧作用は示していない。軽症の高血圧者や正常高値血圧者に対しては、緩徐な降圧作用を示すということで、燕龍茶フラボノイドは特に有害作用を示すものではないという回答が寄せられております。

次「指摘事項②」の方に移らせていただきます。

「指摘事項②」といたしまして読み上げさせていただきますと「燕龍茶の原料であるラ

フマ（羅布麻）はキョウチクトウ科の多年草であることから、アルカロイド成分を含有している可能性があると考えられ、当該製品中のアルカロイド成分の含有の程度及びこれを人が摂取する際の影響について安全面から考察されたい。

また、アルカロイド成分を含有する場合、燕龍茶フラボノイドと混合した食品を人が摂取する場合の影響について安全面から考察されたい。また、これらの体内動態について、安全面からの考察をされたい」という指摘が出されております。

こちらにつきまして、申請者の回答書の6ページ以降に掲載されております。

まず、「（1）羅布麻の植物学的分類」を述べておきまして、7ページの上の図の方を見ていただくとわかりやすいかと思うんですが、まず、キョウチクトウ科というものがブルメリア亜科とキョウチクトウ亜科に大別されるということで、アルカロイド化合物の含有などがあるものは、主にこのブルメリア亜科の方に属していますということです。

そして、羅布麻については、ブルメリア亜科の方ではなくキョウチクトウ亜科の方に属していますし、その中でバシクルモン属というものに属していますが、系統進化の上からは、キョウチクトウ亜科を代表するものではなく、地理的に隔離された固有群であると考えられているということです。

また、羅布麻の葉につきまして、アルカロイド成分分析を日本薬局方収載のアルカロイド一般呈色反応及びインドール系アルカロイドの呈色反応を用いて行っておりまして、この羅布麻の葉の抽出液についてはアルカロイドは検出されていないということです。

また、7ページの（3）以降でございますが、羅布麻の葉の中で既に分析同定されている化合物とその化学構造式が、8～10ページにわたって掲載されておりまして、アルカロイドは一般的に塩基性窒素化合物と定義されているが、この羅布麻の葉に含まれている化合物について窒素化合物はなく、アルカロイド成分は確認されていないということです。

「指摘事項②」については以上です。

次「指摘事項③」に移らせていただきます。

指摘内容といたしましては「過剰投与試験については、ヘルシンキ宣言の趣旨に基づき倫理的に困難とされ、フラボノイドを含む食品等の試験報告を示しているが、当該試験報告の結果では燕龍茶の過剰投与試験には該当しないことから、当該食品による過剰量摂取試験を設計し、試験の再実施について考察されたい。なお、3倍濃縮液の摂取が困難との由であるが、その原因について特に苦味の原因成分についても併せて考察されたい」。

回答につきましては、11ページに掲載されております。

まず、試験を行いますということで、その方法といたしまして、本食品燕龍茶の500mL

の分を1本と、この食品の2本分に該当します錠剤を使って、トータルで関与成分として3本分摂るという形に設計をしております。

試験食については以上のおりでございまして、燕龍茶エキスの錠剤については、崩壊試験も行って確認をしているということです。

被験者については、上が130の下が85の正常血圧者の男性を該当させるということでございます。

試験期間及び摂取方法としては、前観察（非摂取）が1週間、摂取期間が2週間、後観察（非摂取）が1週間としまして、朝食後30分以内に、先ほどありました試験食を全部摂取して行うということです。

13ページに「④測定・検査項目」がございまして、予備検査と本試験の検査で、血液検査、尿検査等が挙げられております。

以上の設計で行いますということと、16ページに飛びまして「本食品の苦味原因成分」はどういうものかということなのですが、まず本食品の主成分はフラボノイド配糖体であるが、この配糖体には苦味があることはよく知られている。3倍濃縮液においてはその含有量が高くなったためであると思われるということで、フラボノイド配糖体の苦味成分として例が、そばのルチンとかミカンに含まれる配糖体のナリンギンとか、また、どくだみ茶等のフラボノイド配糖体であるイソクエルシトリンなどを挙げております。

以上でございます。

○上野川座長 それでは、回答書の内容につきまして御確認いただければと思います。いかがでしょうか。

この回答書でよろしいですか。

どうぞ。

○山添専門委員 体内動態に関しては、新しい論文のところでケルセチンの4位のグルコース抱合体の論文を引用して、一応6%の吸収率というデータの記載をなさっておられます。

このデータの取扱いなのですが、確かに4位のグルコサイドに関して追加でいただいた資料の3番のところの資料で、確かに6%と論文的には記載されています。過去の論文との大きな違いの原因についても、この論文の中で言及されているので、一応納得できるかと思えます。

ただし、燕龍茶のフラボノイドがすべて4位のグライコサイドで説明できるかどうかについては、問題点があるので、6%であると記載するのは、少し言い過ぎではないか、

燕龍茶のフラボノイドの場合とケルセチンの4´のグライコサイドの場合を、同一のものであるかのような記載をされているところだけは直していただきたいと思います。

○上野川座長 安全性に関わる問題としてはよろしいと思いますけれども、やはり内部の記述には。

○山添専門委員 記述については少し訂正をお願いしたいと思います。

○上野川座長 はい、わかりました。いかがでしょうか。

○吉富課長補佐 ケルセチンにつきまして、ちょっと確認をさせていただきたいのですが、本食品燕龍茶の関与成分はケルセチンと考えられるんですが、ちょっと事務局の方で確認をしたところ、例えば、妊娠中もしくは授乳中の方については安全性に関してデータが十分ではないという情報もあるということなんです、この辺について何か、例えば申請者に確認をした方がいいとかということはいかがでしょうか。

○上野川座長 いかがでしょうか。

○長尾専門委員 ケルセチンは大豆イソフラボンのゲニステインと同じようにトポイソメラーゼ II のインヒビション活性があつて、それをかなりゲニステインより強いというデータがありまして、ここでは動物細胞を用いたというか、ヒトの細胞を用いた遺伝毒性試験ではネガティブとなっているんですが、実は寺田先生が昔やられましたチャイニーズハムスターを使った試験で、ケルセチンは遺伝毒性がやはり出ているんです。

それで、文献検索をしましても、大体染色体異常を起こすという報告が幾つかありまして、ここで使っている細胞がヒトの P 53 欠損の細胞を使っているんで、これがちょっとどういう意味か、今、私は正確に理解できないんです。その感受性が強いのかあるいは細胞が死んでしまって染色体異常が出ないのか、ちょっとそのところがわからないんで、低い濃度までしかやっていないんで、そこで細胞毒性が出て、それで安全だというように書いてあるんで、このところは非常に問題があると思っています。ですけれども、*in vivo* では血中の濃度が高くないので、それは大丈夫だろうということは思っています。

タマネギを食べたときの血中の濃度が 0 コンマ何  $\mu\text{M}$  とかというデータもありますし、多分 25 とか 50  $\mu\text{M}$  になるということはないから、そういう意味では普通の人は大丈夫だろうと思うんです。

ただ、妊娠されて胎児にどういうふうに、どのぐらいの濃度で影響するとか、その辺のところはゲニステインのときにも妊婦に対する安全性はよくわからないというようなことを言っていたのと同じように、同じ取扱いではないかなと思ったんです。

○上野川座長 ある程度、添え書きとか注意書きが必要だろうという話ですね。

○長尾専門委員 はい。

その遺伝毒性に関しまして、4月にこの会がありましたときに、多分私はお願いしたんですけれども、こういう *in vitro* にアプライするときにはグリコシデースを加えて試験をするべきだとおもいます。体内ではグリコシデースが働いてケルセチンとして吸収されるというんですが、*in vitro* の系では、これは配糖体として作用させているというのが、どうもテスト系としては不十分で、その辺のところを「食品安全委員会」の方でどういうふうにするのかを御検討をお願いしたいと言ったと思うんですが、もし差し支えがなかったら、その辺がどうなったのかを聞かせていただければと思ったんです。

前の三木さんとかのときに、私はそう言ったつもりなんですけれども、それがどうなっているのかわかりませんですけれども、一応、それをチェックされて、どうなっているのかわかりましたらと。

○上野川座長 配糖体になっている場合とアグリコンの場合だと、例えば今まで細胞毒性で *in vitro* の実験では作用が違うとか、そういうことはもう既にはっきりしているわけですね。

むしろ配糖体の方は危険ではないと。要するに、毒性に関して言うとネガティブに出るわけですね。

そうすると、これについても従来、こっち側のシステムでいくと、こういうものが出てきた場合に、例えばこちらに記憶しておいてそれを求めるということのあれになるかと思えますけれども、それについてちょっとまだ私も不行き届きで、そこまではまだ確認していなかったような気がしますので、今後、先生の御意見を参考にしたいというふうに思っています。どうも申し訳ございません。

どうぞ。

○吉富課長補佐 例えば、こちらにあります特定保健用食品の安全性評価の考え方とかにある程度明記するか、そういう形で検討しなければならないのかもしれないかと思うんですけれども。

○上野川座長 そうですね。一般にはそこまで書いて出してはいないわけですね。基本的な考え方はそうですね。

○長尾専門委員 そうなんです。普通、遺伝毒性というときには、そういうことを調べるようにということは書いていないんです。ですけれども、特に植物性由来のものと。

○上野川座長 それは、従来このところで腸内細菌で配糖体が切られてアグリコンにな

るというのを、やはり皆さんもういろんな議論から周知していることですので、しかも、ちょっと一般的なサイエンスの論文としてアグリコンと配糖体が作用機構が違うというか、変異原性が違うという論文を先生はお持ちですか。むしろ、それは渡されたんですか。

○長尾専門委員 はい。私がやったものもありますので。

○篠原専門委員 1ついいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○篠原専門委員 私、大分昔にタマネギのケルセチンの紫外線防御効果ということでやったときに、チャイニーズハムスターの細胞とヒトの細胞をこうやって見たんです。そうしたらヒトの細胞の方が完全に弱くて死んでしまう。

もう一つは、今の細胞毒性の話で、アグリコンだったらもう必ず培養細胞は死んでしまうと。配糖体だったら全然死なないというデータは出したことがあります。今の話を聞いて思い出しました。

○上野川座長 それで、恐らく *in vivo* では、今回までの議論ですと配糖体はすべて腸内細菌で切られてアグリコンとして入っている。

逆に言えば、*in vivo* ではきちんと発がん性が十分 100% 否定されれば、それは *in vitro* での、要するに、例えば構造上うまく、アグリコンもすごく簡単につくられると思いますけれども、*in vitro* では必要ないということにはならない。

要するに、*in vivo* 実験も基本的にはやらなければいけないと思うんです。*in vitro* のあれは第1次的なスクリーニングとして、やはりアグリコンと配糖体できちんとやって、その上で *in vivo* でもやるべきであろうという考えですか。

○長尾専門委員 *in vivo* は、勿論、自然に *in vivo* のシステムでアグリコンになって吸収されますので、*in vivo* のショートタームで遺伝毒性が見つかった場合には、発がん性の問題とかを考えなくてははいけませんけれども、これは *in vivo* の遺伝毒性試験では小核試験がやってあって、コメットアッセイがやってあって、それはネガティブなので、それはいいんだと思うんです。

ですから、ここで *in vivo* が出たときには、*in vitro* の試験はやらなくていいのかという問題になってしまうんです。

○上野川座長 *in vivo* で出なかった場合は、それはおかしい。

どうぞ、済みません。

○長尾専門委員 ところが、これは *in vitro* でちゃんとやって、それで *in vivo* でやって、それで *in vivo* の結果をどういうわけで *in vivo* では出ないか、あるいは *in vitro* で出

ないのに *in vivo* が出るのはなぜかというわけを考えるとというのが普通のやり方なものですから、やはり *in vitro* もやるからにはきちんとしたシステムでやった方がいいだろう。

○上野川座長 どうでしょうか。やはり一般的な基本的やり方としては、遺伝毒性という形しか書いていないので、手続上は例えば、これは皆さん見てやってこられるという可能性ががありますよね。

特に、例えばフラボノイドのたぐいで配糖体がやはり存在するとなった場合には、今まであまりそういう手続を取ったものがないものですから、だから申請書に出てきてやっていない場合に、あらかじめやりなさいということをするべきなのか、あるいは今度は新しい考え方のところで、それをいわゆる附帯事項みたいな格好で入れるべきかというのは、ちょっと事務的にはどうですか。あまり細かく書いてしまうと、こちらの方法を規定してしまうことになってしまうので、いろんなケースの場合に全部指定するというのは、やはり大変膨大なあれになってしまいますので、ちょっとやり方を考えてみないといけないですね。

○吉富課長補佐 そうしますと、例えば考え方の方のファイルを見ていただきますと、黄色いファイルの方です。こちら参考資料の方のファイルを見ていただきますと、「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」ということでこちら入れておまして、おっしゃっていらっしゃるところは4ページの下部分が該当するかと思うんですが。例えばという形で出すのか、5ページの上の方に「関与成分が微生物の場合」という形になっていますけれども、その関与成分が何かの場合に限るのか、遺伝毒性試験ということで、新たにこれの下になっているのか。

○上野川座長 今回の御指摘は非常に安全性を考える重要な御指摘だと思うので、やはりどこかみんなもあらかじめわかった方がいいような気がしますので、これを改訂するという格好というか、附則を付けるような格好で書き直して、あるいは今までいろんなことを言われたことについてもう一度洗い直して、ここで記載していくようにした方がいいかもしれないですね。

○吉富課長補佐 その辺、記載するかしないかは、記載するならどういう形であるかというのも含めまして、ちょっと調整を、いろいろ考え方をお伺いしました上で、こちらにまた御相談して、調査会の方で。

○上野川座長 そうですね、ほかとの関連もあると思いますので、それでよろしいでしょうか。やはりアグリコンと配糖体は明らかに変異原性と発がん性が違う可能性もあるという御指摘でしたので、やはりその部分は、もう一度再度検討させていただきたいと思いま

す。

○吉富課長補佐 そうしますと、燕龍茶のこれにつきましては、指摘としては、例えば先ほど妊婦なり授乳中の方というところだけに絞るのか、*in vitro*ですか、それまで提出していただくのかということはあると思うんですが、その辺は。

○上野川座長 たしか、あの話だと安全性は確認されていないということだったでしょうか。そうすると、安全性に問題があるといった場合は、安全性が確認されていないというだけで、そこまで注意書きを付けるべきかどうかというのは、ちょっと難しいところもあると思うんですけれども。

○吉富課長補佐 こちらの方で取り寄せたデータにはデータが十分でない。だからデータ数が少ないという意味だと思うんですが、安全性に関してはデータが少ないので、食物に含まれている以上の量は摂取を避けるべきではないかという情報があるんですが。

○上野川座長 そうすると、やはり専門調査会としては附帯事項を少し付けていた方が親切かもしれないという解釈でよろしいですか。

○吉富課長補佐 済みません、しつこいようですが、そうしますと申請者の方にこういう形であるので、その旨を表示等ということで検討するよという形よろしいですか。

○上野川座長 お願いします。

○吉富課長補佐 わかりました。

○上野川座長 ほかに何か御意見はございますか。

どうぞ。

○山添専門委員 今のことは、基本的には、*in vitro*でははっきりとした作用があるけれども、*in vivo*ではないと記載すべきと思います。その理由としては、申請者がつくってられる表で。そこで実際の血中の代謝物としては、アグリコンのものは出てこないとされています。初回通過の代謝を受けることが、ここでは書いていらっしやいませませんが、実際にはカテコールメチルトランスフェラーゼが血球にあり、メチル化が早いので、事実上、アグリコンは出てこないと理解できます。このようなきちんとした考察をして回答していただくという形でいいんじゃないかと思います。

○上野川座長 そうすると、現実に、話がちょっと飛びますけれども、配糖体、要するに糖鎖の部分が何かの形で発がん性を抑えるということですか。

○山添専門委員 実際、3番の著者の論旨では、透過性が変わってしまって、小腸細胞に入るけれども、実際に血球側には入ってこない。そこで一部切れたものが血中に入りますけれども、初回通過の段階で、肝臓で代謝を受けて抱合体化するのと、血球にあっ

てもメチル化を受けて処理をされるので、多くの細胞に対して循環血流中に影響することはないということは理解できます。

○上野川座長 もともとアグリコンの構造は発がん性があるけれども。

○山添専門委員 発がん性はわからない。

○上野川座長 わからないんですね。

○長尾専門委員 *in vitro*は代謝されてどんどん変わってしまうので、濃度が高くなりないので、ケルセチンは幾らやっても発がん性はないんです。胎児に対する影響ははわかりませんけれども。

○上野川座長 わかりました。十分説明されていないということですね。

いずれにしろ、この専門調査会としては、とりあえずそういう対応を取りたいと思います。

それ以外にいかがでしょうか。

○山添専門委員 もう一つ、今回のところの追加の資料の15番のところですが「羅布麻のフェノール性成分と薬理作用」という日本語の論文のところで、次のページの「考察と結論」のところに降圧作用についての記述があります。

そのところで「単離したフェノール成分のなかで、quercetin、quercetin-3-(6"-acetyl) glucoside、rutinにそれぞれ降圧作用が認められた。しかし」と書いてありまして、「その含量ならびにそれらを含む分画エキスの血圧動態から考察し、これらが羅布麻の降圧作用を担っているとは認め難く」と書いてあります。

そうすると、フラボノイドを関与成分と考えられないということになると、根底がずれてしまいます。そこが非常に大きな問題なので、このことをどう考えるのか。我々は関与成分の安全性を取っているわけですね。それがフラボノイドだと思って、この記述を読むと、そうではないという記述があり、安全性の評価にも影響します。

○上野川座長 これは既に新しいシステムに入って、この有効性については議論が終わっているわけですね。

○吉富課長補佐 ちょっといつだったかはあれなんです、たしかそれ以前のもですね。

○上野川座長 以前ですか、安全性はまだやっていないんですね。

○吉富課長補佐 済みません、資料1の方を御覧になっていただけると、「審議の経緯」というものを今回から審議結果の前に付けております。

資料1を1枚めくっていただきますと、燕龍茶レベルケアの評価書(案)とありまして、それをめくっていただきますと「審議の経緯」といたしまして、16年12月20日に厚労省

の方から諮問されておりますので、まだ新しいシステムの前でございます。

○上野川座長 新しいシステムになってからは、有効性をやってこっちに来ることになっているわけですね。だから、それ以前の話ですので、これについては、今のコメントは非常に重要で、安全性についてはこういう議論をされたけれども、有効性についてはこういう記載があるけれどもどうかということ逆に向こうに持っていったらいいんじゃないかと。

○山添専門委員 それを問わないと。

○上野川座長 まずいですね。だけど、そういう資料を持ってきたというのはどういう判断なのか、よく読んでいないのか。やはり、それについては否定してもらわないと困りますね、何のためにやっているのかわからない。

わかりました。そういう取扱いだと思いますけれども、ほかにいかがでしょうか。

あと、3倍量試験の議論ですね、これについてはいかがでしょうか。やはり前回も量の問題でそういうことがなかなかできないという話の方に行っているかと思うんですけれども、これについてはこの委員会の中でも原則としては一度に3倍量という話になったかと思えます。

それと同時に、例えばどの先生の御発言か、ちょっと失念してしまって申し訳ないんですけれども、3倍量を一度に飲めないのならば、ある短期間に飲んで、それでいわゆる3倍量に代替する。原則としては、やはり物理的にどうしても不可能、いわゆる人権問題になった場合には致し方ないだろうというような流れだったかと思えますけれども、そうではなくて、例えばもう一つ安全性では人での実験というのが一番重要な意味を持つと思えますので、今、言ったような代替方法ということが御提案があったような気がしたんですけれども、それも含めて向こうで提案してくることについて、何か御意見はございませんでしょうか。

○吉富課長補佐 済みません、ちょっとその前に御参考になるかと思って、一応、申請者の方からどのような状態で摂取するのかというので。

○上野川座長 それは3本飲めというわけですね。

○浦野係長 違います。この錠剤を全部飲んで、これを1本飲めば3倍量に当たると。

○上野川座長 量的にですね。

○浦野係長 はい。

○吉富課長補佐 ですので、今回、試験形態として1本は摂取するんですけれども、後の2本分については錠剤で摂取するという形で持ってきていただいております。

○上野川座長 それはいかがでしょうか。そうすると、いわゆる関与成分以外の成分は科学的には違ってしまふということになりますけれども、関与成分だけでは一応基本的には3倍になるということですね。新しい安全性の人での試験での提案ということになるかと思ひますけれども。

どうぞ。

○菅野専門委員 錠剤の方がばらける時間が長かつたんですけれども。

○上野川座長 ばらけるといふのは、アグリコンになるという意味ですか。

○菅野専門委員 いえ、錠剤の崩壊が●●分、です。

○吉富課長補佐 崩壊試験が11ページから12ページにかけまして出ておまして、●●分では若干長いのかなと確かに思つたんですけれども。

○菅野専門委員 同時投与なのか、先行投与なのかわからないけれども、そこは目をつぶるのか。

○上野川座長 ですから、我々は何も無理やり3倍量飲ませるといふことではなくて、安全性が確認されるかという視点だと思ふんです。それで、先生方の御決断を私個人はいただきたいと思ふんですけれども、これで例外として認めるのかどうかといふことですが、やはり、無理やりそつちを3倍分いっぺんに飲めと。

例えば、従来の方法だと、もともとボトルのものを3杯飲まなければいけないわけでしょう。

○吉富課長補佐 ただ、一遍に1,500L摂る点。

○上野川座長 それは無理ですね。

○吉富課長補佐 まだ3倍濃縮したものについては、苦過ぎて飲めない。

○上野川座長 それは苦過ぎて飲めないと、だからその代替法として持つてきているわけですね。

○吉富課長補佐 はい。

○上野川座長 でも、原理原則で行くと、今までだと実験だから飲みなさいという考えで来たと思ふんですけれども、それに対してこちらの方で、先ほど申し上げましたけれども、分けて時間を少しずらして3倍量を飲むべきなのか、あるいはそういう錠剤として飲ませるか、それでもやはり3倍量として認めるかどうかといふ御議論ですが、先生方の率直な意見をいただきたいと思ひます。

○松井専門委員 今回、28錠といふかなり多くの錠剤を飲むようになっておまして、これでやっていただければ、関与成分的な濃度的には合つておますので、私はこれでもいいと

思いますけれども。

○上野川座長 よろしいですか、私も基本的にはそう思いますけれども。

どうぞ。

○菅野専門委員 錠剤の方は特保の申請があがってくるのでしょうか。

○吉富課長補佐 特保の形態としては今回は、将来的な話ですか。

○菅野専門委員 はい。

○吉富課長補佐 ちょっとそこまでは伺っていないですが。

○上野川座長 そうすると、成分が濃縮した3倍量を入れるかと、基本的に3倍濃縮したら苦くて飲めないというわけでしょう。

○吉富課長補佐 それは前回そのように言っております。

○上野川座長 どうでしょう。

○菅野専門委員 「お水と3錠」が出てくるのかなと思ったんですが、しょうがないんですね。

○上野川座長 あまりこれを厳密に言ってしまうと、3倍量というののもいろんなケースが出てきて、要するにこれは原則としては例外であると。致し方ないという人権を考えた上での対応であるということよりしょうがないと思いますが、いかがでしょうか。

私は、ただあまりそれを飲ませるのはかわいそうかなと思って、ちょっと考えているだけで、ただ量が1日3回に分けて、1日で3倍量というのは、やはり従来の考え方からいうと、それは認めてこないものですからあれですけども、それを3つ飲むのと、錠剤で3倍にして飲む、あるいは錠剤を溶かして飲むとか、いろいろあるかと思いますが、あまり面白くもない話で、いかがでしょうか。

○山添専門委員 一応、過剰摂取をしたときに、動態とかも含めて、薬効も含めて、それがリニューアルティーターがあるのか、それかこの場合は初回通過が非常に大きいと言っていますから、実際にほとんど影響が出ないかもしれないですし、その辺の違いというものがわかるということが重要なので、それは今回の報告でもある程度推論できると思うので、今回の方法で。

○上野川座長 3倍量出るということですね。

○山添専門委員 はい、それでいいんじゃないかと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○長尾専門委員 遺伝毒性で聞いていただきたいのは。

○上野川座長 今回の問題ではなくてですね。

○長尾専門委員 いいですか。

○上野川座長 では、今の安全性の人での試験の方法で3倍量の方法は、あれで一応特別な例外として認めるということによろしいでしょうか。原則はやはり3倍飲んでほしいと。

○山崎専門委員 先生ちょっとよろしいですか、錠剤でいいと思うんですが、錠剤の剤形として崩壊時間●●分という時間はちょっと長いような気がするんですが、私は剤形の専門家ではないので、これが妥当かどうかという判断をどなたか専門家に一度伺った方がよろしいのではないかと思うんですが。

○上野川座長 そうすると、崩壊時間というのは錠剤の崩壊時間でしょう。

○山崎専門委員 そうです。

○上野川座長 そうすると、粉か何かの方がいいと。

○山崎専門委員 いえ、錠剤でもいいんですが、コーティングの仕方によって、コーティングが非常に丈夫ですと崩壊されにくくなり、吸収速度が遅くなるんです。これは、薬剤の剤形の専門家はよく承知している事実だと思うんですが、●●分というのが一般的な医薬品の錠剤と比べて長過ぎないかどうかという、そこだけのチェックです。

○上野川座長 これはどなたか。

○山添専門委員 実際の話を書きますと、長いと思います。ただ、完全に人で服用した場合には、胃内の滞留時間を考えると、大体臨床の薬物というと、マックスが2時間までに來るのが基本的なんです。胃の中でどうしても滞留をして、それから胃内容が排泄されて、腸管側に移行しますので時間がかかりますので、動物の場合であるとちょっとこれは使えない。明らかに動物の場合には使えないですけれども、人の場合には、多少遅れて、多分ゆっくりとした形でピークになると思いますが、それでも上がるか上がらないかは現時点で、一応しないよりはいいということです。本来であれば、剤形をもう少しいいものができればしていただければ、その方がいいことは確かです。

○上野川座長 ですから、そういう意味では例外というか、今後いわゆる特例という形で認めたいと思います。ただ、それで安全性が認められない、安全性がチェックできないとなると問題ですけれども、おおよその安全性は、さっき先生がおっしゃったように、リニューアルというか、基本的にあると考えて、要するにこれで安全性を確認して問題なかろうと理解してよろしいですか。

あるいは、今日はちょっと時間がたっぷりありますので、そういう意味では、ほかの方法を何か御提案いただければと思うんですけれども。

どうぞ。

○吉富課長補佐 一応、ちょっと聞いたところによりますと、やはりコーティングにつきましては、濃縮の錠剤にしても、やはりそれでも苦いらしいんです。それでコーティングをしないと飲めないということだったので、その辺、この●●分というのにも関わっているのかもしれないんですけども、ちょっと申請者の方に、崩壊時間を短くした方がいいのであれば、そのへんを言うか何かして。

○山添専門委員 腸溶錠という形に製薬メーカーだとやれるんですけども、そうではないのでちょっと難しいところがあるので、例えば腸溶のカプセル剤にするとか、錠剤でかたく打つてくると思うんです。打錠機で打っていますね。ですから、非常に壊れにくい、多分胃内容でも結局崩壊しにくくて腸へ行って、それでまだ溶けないんだと思うんです。

だから、剤形としてはカプセル型に持ってくれば、腸溶カプセルに持ってくれば、実際にそんなに固く締めないで持っていけば使えるんじゃないかというのは思います。

○上野川座長 では、やり方としては、一本のボトルと、いわゆる固形の形態で量が上がればよろしいというのが1点。

それから、なるだけ錠剤の場合でも、あるいはカプセルの場合でも、なるだけ吸収というか、早くできるような形で、いわゆる形を考えろということを書いて一応返答と。その形で基本的にはやってほしいということで、それに対して、向こうからのレスポンスを見て、もしもそれでできた場合には、この回答を持ってきた場合は、一応、今、御意見のあった先生に確認をいただいた上で、やはり試験を認めるという形でよろしいでしょうか。

よろしいですか。ほかに。

済みません、どうも失礼しました。どうぞ。

○長尾専門委員 遺伝毒性に関しまして、ここで染色体異常試験でマイナスと報告しているんですけども、それにP53は欠損している細胞を使っている理由として、染色体異常に対して感受性が高いから使ったのか、あるいは毒性が出やすくなっている可能性はないかという点を聞いていただきたい。

○吉富課長補佐 わかりました。

○上野川座長 それは長尾先生の方に、一応レスポンスをお伝えするという格好でよろしいでしょうか。

ほかに御意見はないでしょうか。

それでは、燕龍茶レベルケアにつきましては、これから、今、コメントしたような点を考慮して、安全性の試験を行うということになるかと思えます。

したがいまして、現段階では、その安全性審査については終了していないと判断して、評価書の審査については、本日は行わないという形にさせていただきたいと思います。

では、御質問、御意見等がなければ、これで燕龍茶レベルケアについての審議は終わらせていただきたいと思います。

以上で議題1については終了させていただきました。

では、議題の2のその他ですけれども、事務局の方から何かございませんでしょうか。

○吉富課長補佐 特にございません。

○上野川座長 では、委員の先生方から何か御発言はございませんでしょうか。

どうぞ。

○寺田委員長 この文章の中の細かい言葉の問題とかは、また質問のことがちゃんと終わってから検討されるわけですね。

○上野川座長 はい。

○寺田委員長 わかりました。

○上野川座長 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したということにしたいと思います。

次期開催日についての事務局の方の予定はいかがでしょうか。

○吉富課長補佐 座長と御相談の上、各委員の先生に御予定をお伺いいたしましたところ、9月の開催については、9月28日水曜日に開催させていただきますので、よろしく願いいたします。

○上野川座長 では、27回は9月28日の開催ということで、万障お繰り合わせの上、御出席いただければと思いますので、どうぞよろしく願いしたいと思います。

本日は、久しぶりのこういう案件で、1件だけでございましたので、やや早目ですけれども、これで終了させていただきたいと思います。

本日は、お忙しい中、暑い中、どうもありがとうございました。