

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 48 回) 会合議事録

1. 日時 平成 19 年 10 月 15 日 (月) 14:39～16:27

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について

- ・モーニングバランス
- ・明治リカルデントTMミルク

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、石見専門委員、漆谷専門委員、及川専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、小堀専門委員、清水専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、脇専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

- ・「モーニングバランス」
- ・「明治リカルデントTMミルク」

資料 2 専門委員からのコメント

参考資料 1 安全性評価に係る指摘事項について

- ・モーニングバランス

・明治リカルデントTMミルク

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 48 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。なお、第 48 回は非公開で議論を行いたいと思います。

第 48 回の議題であります。議題 1 は先月の第 46 回専門調査会で時間の関係上審議できませんでした、特定保健用食品モーニングバランス及び昨年 12 月の調査会で審議いたしました明治リカルデントTMミルクに関する安全性の審査であります。

なお、明治リカルデントTMミルクにつきましては、食品安全委員会における調査審議方法について、平成 15 年 10 月 2 日決定の 3 に該当しますので、本議事、明治リカルデントTMミルクにつきましては、私は退室して、議事の進行につきましては、座長代理の池上専門委員をお願いいたしたいと思っております。どうぞ、よろしくお願ひしたいと思います。

○猿田評価調整官 では、配付資料について確認させていただきます。

議事次第、座席表、専門調査会名簿。

資料 1 としまして「評価対象食品の概要」。

参考資料 1 としまして「安全性評価に係る指摘事項について」となっております。

なお、その他の参考資料につきましては、紙のファイルにとじまして、先生の机に置かせていただいております。このファイルにつきましては、調査会終了後、回収させていただき、次回にまた配付させていただきます。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

以上でございます。

○上野川座長 それでは、前回の調査会で時間の関係上、審議ができませんでした議題 1 の継続審査品目でありますモーニングバランスの審議に入りたいと思います。

本品目につきましては、昨年の 9 月の調査会において審議した結果、各先生方が出されました指摘事項につきまして、厚生労働省を通じて申請者に回答を求めていたところではありますが、今般、申請者から回答書の提出がございました。事務局から御説明をいただいて、安全性についての問題が残る場合は再度指摘事項を出す。また、安全性に問題が残らないと考えられた場合には、当該品目の概要につきまして、項目に沿って確認を行い、審議いたしたいと考えています。

それでは、事務局から説明をいただきたいと思ひます。よろしくお願ひします。

○浦野係長 それでは、申請者から提出されています回答書につきまして、御説明をさせていただきます。思ひます。

御用意いただく資料としましては、青いハードカバーでモーニングバランス、平成 19 年 6 月、

山崎製パン株式会社と書いてあります資料を御用意いただければと思います。

なお、前回の調査会で先生方から出されました指摘事項につきましては、参考資料1の見開きのところにモーニングバランスに関する追加資料の提出依頼ということが1ページ、2ページに載せられておりますので、御参考としてください。

また、本品目の回答書につきまして、既に先生方の方にあります。資料1の評価対象食品の概要というところにも記載をさせていただいておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。

それでは、青いハードカバーのファイルに沿って御説明をさせていただきます。

まず、3ページ目でございますが、食品安全委員会からの追加資料の依頼ということでございまして、提出されましたラットを用いた18週間の摂取試験では、適切な用量設定が行われていないこと、また、反復投与試験において行われるべき検査項目が含まれていないことから、それらを反映した上で、評価できる試験データを提出されたいということを出させてもらっています。

なお、これにつきましては、今回、御用意させていただきました概要の5ページの66行目から77行目にその概要を載せておりますので、御一緒に御参照いただければと思います。

まず「1.3.1 難消化性再結晶アミロースのラットにおける単回経口投与毒性試験」ということで「資料 No.1」ということで、具体的な試験のスタディーレポートにつきましては、資料1の方を見ていただければと思います。

なお、説明の前に、この試験につきましては、一応、GLP 陳述書が載せてあります。試験の用量設定といたしましては、C☆Actistar11700の6,000及び12,000mg/kg体重をSD系ラットに単回経口投与したときの毒性を検討したということでございます。

なお、その結果、12,000mg/kg体重まで投与しても死亡例は認められなかったということでございます。

投与4時間後及び投与1日の一般状態の観察において、対照群6,000及び12,000mg/kg体重投与群の少数例に軟便が、また、6,000及び12,000mg/kg体重の一部の動物に白色便がみられたということでございます。

しかしながら、これら軟便については、対照群においてもみられている。また、白色便が被験物質が単純に糞中に排泄されたものと推察され、2日目以降は一般状態に変化がみられないということから、毒性学的意義はないものと考えられるということでございます。

続きまして、4ページ目でございます。

こちらが難消化性再結晶アミロースのラットにおける13週間反復経口投与毒性試験ということでございまして、スタディーレポートといたしましては、No.2ということでございます。こち

らも一応 GLP 陳述書は入っております。

また、評価概要の方といたしましては、その結果を 5 ページ目の 79 行目から 87 行目の方に書かせていただいております。

これに基づきますと、各群 20 匹の雌雄ラットを用いて 5,000 及び 10,000mg/kg 体重/日で 13 週間の反復経口投与したときの毒性を検討したということでございます。

その結果、90 日間投与しても死亡例は認められなかったということです。一般状態や体重推移等の検査では、被験物質投与の影響を示唆する変化はみられなかったということでございます。

なお、摂餌量の推移においては、投与を含む前半から用量に相関した摂餌量の有意な低値あるいは低下傾向がみられたけれども、体重では雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移したことから、これは被験物質を大量に投与したことに起因する摂餌量の減少と考えられ、毒性学的意義はないものと判断されております。

また、尿検査におきましては、カリウム排泄量等が対照と比較し、有意な低値が認められたけれども、これも生理的変動の範囲と判断されております。

また、ナトリウム、塩素等の電解質排泄量も減少傾向が認められましたけれども、他の腎機能と関連する検査項目に、項目は被験物質投与による影響が認められていないことから、これらのものについては摂餌量の低下を反映した変化である可能性が考えられております。

また、そのほかにも幾つかの尿の pH 等で有意な酸性へのシフト等がみられますけれども、これらも偶発的な変化であると考えられるということでございます。

また、血液学的検査においても、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値等々に有意な低値がみられていますが、これらもバックグラウンドデータ範囲内であると判断されたり、また、赤血球においても有意な低値が認められておりますが、これらについても用量相関性の変化ではないこと等から偶発的な変化であり、被験物質による影響ではないものと判断されております。

また、病理解剖学的検査では、10,000mg/kg 体重群の雄 1 例で、左鼠頸部皮下の腫瘤が認められたということでございます。

今回、みられました左鼠頸部皮下の腫瘤は病理組織学的検査では、乳頭状嚢胞腺腫という所見の自然発生と考えられる良性の乳腺腫瘍であり、極めて偶発的に発現した変化であると考えられ、被験物質の影響によるものではないと観察をされております。

また、器官重量の測定等でも一部の臓器に対して有意差が認められたけれども、これに対しても偶発的な変化であると判断されております。

続きまして、5 ページ目のヒト試験の概要でございしますが、こちらにつきましても、まずは概要評価書の 5 ページの 103 行目以下に試験 3 の結果が載せられております。

この試験につきましては、前回の調査会に一応ヒト試験は提出されておりますけれども、結局、ここにも書いてありますとおり、糖尿病境界域に属するものは1名にすぎないことから、保健の用途を踏まえた被験者に対する安全性の試験としては適切ではない。また、3か月以上の摂取期間による評価できる試験データを提出されたい。このようなことから、今回の指摘になったということでございます。

試験の結果といたしましては、6ページ目に載せております。健常者及び境界域者における難消化性再結晶アミロース配合食パンの長期継続摂取試験による安全性の検討ということでございます。

本試験におきましては、健常者16名及び境界域者16名を対象としまして、難消化性再結晶アミロース配合食パンの1日2枚、12週間連続摂取における安全性を検証するため、二重盲検無作為化プラセボ食対照試験を行ったということでございます。

まず、健常者におきましては、理学的検査につきまして、一部有意な変動がみられたということでございますが、こちらは臨床上、問題となる変化ではなかったということでございます。

続きまして、血液検査につきましては、若干の被験食摂取群において、一部有意な変動がみられたが、プラセボ群においても同様の変動がみられて、その変動は基準値内の微小な変動であることから、被験者固有の生理的な変動であると考え、臨床上、問題ないと判断をされております。

また、尿検査おきまして、若干基準値の逸脱が散見されていましたが、こちらも臨床上問題となる変動は認められなかったということでございます。

また、有害事象におきましては、被験食摂取群に胃潰瘍1名、プラセボ食摂取群に肺炎がみられたが、胃潰瘍については、ピロリ菌由来のものであり、肺炎は一過性のものであることから、試験食の因果関係はないと判断されております。

続きまして、境界型線につきましては、疫学的検査について一部有意な変動がみられたが、医師の観察において異常所見を認められないことから、臨床上、問題となる異常変動は認められなかったということです。

続きまして、血液検査につきましては、被験食摂取群において、それぞれ摂取後に一部有意な変動がみられたが、プラセボ群にも同様の変動がみられ、基準値内の範囲内の微小な変動であることから、医師の観察においても異常所見がみられていなく、臨床上、問題はないと判断されているところ です。

尿検査につきましても、被験食摂取群、プラセボ食摂取群とも基準外値が散見されておりますが、いずれも被験者固有の生理的変動の範囲内であり、臨床上問題となる変動とは認められなか

ったということでございます。

有害事象におきましては、プラセボ食摂取群に痛風発作 1 名がみられましたが、被験者の自己判断による使用薬剤の中断によるものであり、医師の観察において試験食との因果関係はなしというように判断されております。

以上のことから長期摂取、食パンを 1 日 2 枚 12 週間連続摂取した場合、本食品の安全性は問題ないことが示されております。

7 ページ、3.1. でございますけれども、この試験は前回の調査会では、1 日摂取目安量の 2 倍量の量を 1 日数回に分けて摂取した試験が提出されておりましたが、本試験は過剰摂取試験には該当しないということから、関与成分の 3 倍量を含む 2 枚の本食品による 2 週間摂取試験または 1 日摂取目安量の 2 倍の本食品による 2 週間摂取試験が提案されたということでございます。

その結果、提出されました試験といたしましては、3.3.1 でございますけれども、1 日当たり関与成分が 3 倍量添加されている食パン 2 枚を用いて、成人男女 32 名を対象に 2 週間の二重盲検無作為化プラセボ食対照試験が実施されたということでございます。

なお、試験項目といたしましては、医師の観察、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査等が行われたということでございます。

その結果、摂取開始日と比較して、有意のある変動が理学検査、血液学的検査等々で散見されましたが、いずれも正常値の微小な範囲の変動であり、一過性あるいは対照群でも同様な変動が行われているということ。また、医師の診察においても異常所見は認められなかったということから、臨床上問題になる異常変動ではないと判断されております。

また、尿検査項目におきましても、各検査値で尿タンパク潜血等の基準値逸脱が認められたけれども、摂取前から継続している一過性の逸脱であり、被験食品摂取による影響ではないと判断されております。

更に群間比較においても、2 週間後のみの差、摂取開始日から通してみられている差であること等から、被験食摂取に起因する影響ではないと判断をされております。また、健常者と境界域糖尿病患者の層別化の解析においても理学的検査、血液学的検査等の項目で、上記の結果とほぼ同様に有意差のある変動がみられていますが、いずれも正常範囲内の微小変動であり、一過性あるいは対照食品群と同様な変動であり、また、医師の診察においても異常所見が認められていないことから、臨床上問題となるような異常変動ではないと判断しております。

更に被験食品群で摂取時期に放屁、便秘、腹痛、白色便などの自覚症状が認められましたが、これらの症状が少数例でかつ一過性の症状であることで、白色便は 1 名のみ認められた症状で、これは難消化性再結晶アミロースが消化されずに、便中に排泄したことが考えられ、放屁等もア

ミロースを過剰に摂取したことによるものと考えられ、難消化性の食物繊維やデンプンを多量に摂取した場合の水溶便のような下痢症状もみられない上、医師観察でも異常所見は認められていないことから、臨床上問題となる悪化所見ではないと判断されております。

以上のことから、当該食パン 2 枚に 3 倍量の難消化性再結晶アミロースを配合させた被験食品を 2 週間摂取した結果、放屁の多発はみられたものの、臨床上問題となる有害事象はなく、本食品の安全性に問題のないことが示された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。ただいま御説明がありました事項につきまして、先生方から、これから御質問や御意見をいただいきたいと思っております。

まず最初に、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験についてであります。

特にラットを用いた動物試験についてであります。前回提出の反復投与動物試験では、用量設定が適切ではなく、検査項目も不足していた。今回、13 週間投与が提出されております。また、単回投与が改めて提出されておりますが、これにつきまして、御意見を伺いたいと思っております。

これにつきまして、たしか前回長尾専門委員からコメントが寄せられていたということですが。

○浦野係長 こちらは前回の調査会で御審議いただく関係でしたので、その後、今回の改選で御退任いただきました長尾委員の方からコメントというか、本来は調査会の場でいうことを預かっておりますので、若干御紹介をさせていただきたいと思っております。

御用意いただく資料といたしましては、資料 1 の 4 ページ目の 56 行目から 57 行目、*in vitro* の「(1) 復帰突然変異試験」の箇所でございますが、よろしいでしょうか。

その下線部でございますが、長尾専門委員の方からは、ここの下線部については、特に変異原性は有していないと判断されたということだけがわかればいいのではないかとということで、ここの下線部は削除してもよろしいのではないかとというような御意見をいただいております。

また、それに基づきまして、長尾専門委員の方からでございますけれども、次のページの 5 ページ目です。13 週間の反復強制経口投与試験のラットのところでございますが、そちらの方の 85 行目から 86 行目にかけて、やはりそこも下線が引いておりますけれども、そちらのところにつきましても、特に記載の必要はないのではないのでしょうかという御意見をいただいております。

また、次の 6 ページの 122 行目から 123 行目のところでございますが、こちらにつきましても、特に今回のプラセボ群での肺炎等は、本食を摂取したことと違うこと、並びに胃潰瘍もピロリ菌の影響であるということから、この記載も必要ないのではないかと思うけれども、検討をしていただければというコメントを預かっておりましたので、御紹介をさせていただきました。

○上野川座長 ただいまの長尾専門委員の意見につきまして、いかがでしょうか。特になければ、長尾専門委員の御意見に従ってということになるかと思えますけれども、いかがでしょうか。どなたかよろしいですか。

そうすると、特にこの内容についての訂正あるいは削除について、御意見に基づいて概要書を訂正するということがよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上野川座長 ほかに、菅野先生、何か御意見はございますか。

よろしいですか。

○菅野専門委員 はい。

○上野川座長 では、この *in vivo*、*in vitro* につきましては、何かほかに意見がございましたら、どうぞ。

○菅野専門委員 相当昔に読んだので反応が遅れて申し訳ないです。軟便についてですが、66行～77行のところの実験の軟便の記載で、直した結果ですね、これでよろしいと思います。

あとは、83行目ですけれども、摂餌量の低下、わざわざ毒性学的意義のない摂餌量の低下と書いてあるんですけれども、これは強制経口投与との組み合わせの実験なので、当たり前ですので、強制経口投与によると思われる影響のための摂餌量の低下というふうに解釈してよろしいんではないか、記載を直してよろしいんではないかというコメントです。

○上野川座長 毒性学的にはないというところを削除すればよろしいということですか。

○菅野専門委員 はい。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。どうもありがとうございました。

次に、ヒト試験について御議論いただきたいと思います。

これにつきましては、今回、新任の先生には、多分初めてのことかと思えますけれども、従来、ヒト長期摂取試験につきましては、いろいろと議論がございました。それについてちょっと申し上げますと、ヒト試験につきましては、4週間2倍過剰摂取試験のみであり、また、被験者が適切ではなかったということは指摘事項で説明申し上げましたけれども、それに対する回答書が出てきたわけですけれども、3か月以上の反復投与試験、保健の用途を含めた適切な被験者を対象とした試験と、それから過剰摂取試験等を提出するようという指摘を申請者に送ったところでございます。

そこにつきまして、先ほどの御説明の回答書が届いているわけでありまして、これにつきまして、要するに従来の実験結果に対する回答という形で出しているわけで、それにつきまして、先生方の御判断をいただきたいというふうに思うわけですが、一応指摘に対して

対応する格好で出しているということから、まず、御専門の及川先生、何か御意見はございますでしょうか。

○及川専門委員 特別意見はございません。

○上野川座長 御指摘の点は、一応クリアーしているということですね。

○及川専門委員 はい。

○上野川座長 あと、脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門委員 よくこういう過剰試験が実施できたなど関心したんですけども、実際にどれぐらいきっちり食べれたかというコンプライアンスについての記載が全然ないので、そのところをもう一度確認していただきたいと思います。

○上野川座長 わかりました。確認して、それで問題なければよろしいということですね。

○脇専門委員 それと、もう一点だけですけども、3倍量の2週間のテストで、カリウムが境界型の方で少し下がっていたということで、ちょっと個別のデータを見たら一人だけ3.9と少し臨床上注意レベルに落ちている方があるんですけども、そこだけ少し懸念があるかと思います。下痢とか何かほかの症状とコンバインしたことであれば、説明がつくと思います。

○浦野係長 事務局から、今の脇専門委員の御質問なんですけれども、ハードカバーの各先生方に送りました資料のNo.4の差替え版の資料の4ページの下に一応摂取率というのが載ってまして、これでは試験結果ということで、対象食品及び試験食品群の摂取率はいずれも100%であったというように報告されております。

○脇専門委員 済みません、ここを見落としておりました。承知しました。

○上野川座長 では、今の点はよろしいでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 動物の実験でもカリウムは下がる傾向が見えています。参考までに。

○上野川座長 どうぞ。

○池上専門委員 この原因については、わかりませんが、一般的に食物繊維は大量摂取すると、ミネラルの吸収が阻害されます。データでは、血中のナトリウムも低下し、ヘモグロビンも下がっていたと思います。

そういうデータを見ると、食物繊維の過剰摂取によって、ミネラルの吸収がやや阻害されたという結果が出てきている可能性があるかと思います。特に過剰に摂取しない限りは、こういうことは起こりませんので、一応、問題はないのではないかと思います。

○上野川座長 どうもありがとうございます。

引き続きまして、過剰摂取試験、今、ちょっと触れられたかもしれませんが、前回、過

剩摂取試験についても、やはりその方向についていろいろ議論がございました。これについて御意見はございませんでしょうか。

よろしいですか。

では、基本的には、今までお話を伺ったところ、本製品については、提出された試験を基に審査を行った結果、安全性には特に問題ないだろうと判断させていただこうかと思えます。

最後に、とりまとめであります、4番目の食品健康影響評価の文章、内容、それから構成、文言等について御審議いただきたいと思えます。

この点につきましては、事務局の方から項目立てが多少従来の形式と少し異なっている点について、何かコメントをいただければありがたいと思えます。

○浦野係長 それでは、事務局の方から若干、前回9月までもう少し簡単な概要を御用意させていただいておるんですけれども、一応、事務局の方で、ちょっと説明が先になってしまって大変恐縮でございましたけれども、一応、資料1の次の特定保健用食品評価書（案）ということで、一応案形式で作成をさせてもらっております。

中に書いてあることにつきましては、今までどおりと同様でございますけれども、一応、項目立てをしたり、あとは試験についてもそれぞれ食経験とか、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験の次に、復帰突然変異原性試験とか、試験の内容、ラットを用いているのかとか、あとヒト試験については、対象者はどのようにしているのかとか、その辺がすぐにわかるように整理をさせてもらっております。

例えば107行目の辺りでございますが、前はただ単にプラセボというように書いておりましたけれども、プラセボが何かわかるように、そこにきちんと、この場合のプラセボは何ですよというように記載をさせていただいております。

その辺、若干事務局の方でプラセボにつきまして、きれいに整理をしましたので、そこも一応前回のものとは違いますことから、審議に供するため、一応資料の方には下線を引かせてもらっております。

ただ、事務局の方といたしましては、この場でちょっとヒト試験のところ、1つだけ先生方に御審議いただきたい点といたしましては、7ページ目の151行目～168行目の2の試験でございます。4週間の連続2倍過剰試験、この試験については、結局、この過剰試験が、要するに対象がきちんと設定されていないということから、今回の指摘が出て、試験のやり直しがされておりますので、この試験の取扱いにつきまして、この評価書に書くべきなのか、どうなのかにつきまして、調査会の場で御審議をいただければというように考えております。

済みませんけれども、よろしく願いいたします。

○上野川座長 もう一度お願いします。

○浦野係長 7 ページ目の 151 行目～168 行目の「(4) 4 週間連続 2 倍過剰摂取試験」。こちらの試験につきましては、結局、試験開始時に境界型糖尿病を示す者は 1 名であったということから、結局、試験の Protokol としては好ましくないということで、今回の追加の試験が提出されているということから、この試験の取扱いというか、この評価書に載せるべきかどうかというところを御議論いただければと思います。

○上野川座長 要するに、前回の問題は、たしか適切な対象者がなかったということだったわけですね。

したがって、今回は、一応、それに対応した形で回答書が出てきて、試験結果も出てきているということですね。

それと関連して、今、おっしゃったのは、どの部分ですか。

○浦野係長 今回出てきました 3 倍過剰試験の方は、一応、(3) の方でまとめさせていただいておりますので、151 行目からの (4) の方につきましては、前回の試験成績ということなので、そこについての取扱いを御審議いただければということでございます。

○上野川座長 そうですね。ですから、要するにこの部分を残すかどうかということですね。

○浦野係長 そうです。

○上野川座長 いかがでしょうか。参考として入れるということですね。あるいは残さないということ。御意見、いかがでしょうか。残すとすれば、参考という形で残しましょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 健常者で 2 倍量ならそんなに影響がなかったという情報になるのであれば、参考で残す意味はあるように思います。

○上野川座長 今、いろいろと御意見を賜りましたけれども、残すという形にさせていただこうと思います。それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 残す場合に、被験者のバイオマーカー、空腹時血糖値が、むしろ健常成人に近い人がほとんどだったということがあったので、文章の表現を少し修正をする必要があると思います。また、どういう人を対象にしたのかという部分だけは、少し書き換える方がいいと思います。

○上野川座長 例えば先生はどのようにお考えでいらっしゃいますか。

○山崎専門委員 これは表を見てみないと、被験者群のバイオマーカー値の正確な数値がどうだったかちょっとわからないので、今、即答ができません。

○浦野係長 そうしたら、そこにつきましては、一応大方の基本合意が得られたので、事務局の方で表を見まして、もう一度整理をし直した後、一応健常者の試験ということで残すという方向が固まりましたので、そのように書き換えを少ししてみまして、各先生方に回付して、御確認を得たいということで、よろしいでしょうか。

○上野川座長 それでお願いします。

では、今の件も含めまして、一応、先ほどちょっと申し上げましたけれども、安全性には問題がない。今のを確認した上で、そういうふうに判断されるということによろしいでしょうか。

なお、本食品は、食後の血糖値上昇が気になる方が摂取の対象とされています。既に御存じのように、小泉委員より御報告いただきました特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価の考え方、これは平成19年5月10日に食品安全委員会決定ということになっているかと思えます。この決定につきましては、既にこの専門調査会でも御報告いただいたというふうに記憶しております。

この内容につきましては、この考え方では、健康被害情報の収集、情報提供、それから医師等への相談が必要であることの表示の条件についてリスク管理機関において申請者に遵守させることが適当であるというふうな文言が通知されております。

新開発食品専門調査会では、この考え方にに基づき、これらの条件を評価書に記載することになりますが、記載内容について御議論をいただきたいということになるかと思えます。

要するに、注意喚起をどのような形でするのかどうか。あるいは場合によっては注意喚起表示は必要ないというような御意見もあろうかと思えますけれども、これにつきまして、臨場的な立場から及川先生、何か御意見はございますでしょうか。

○及川専門委員 注意書きということで。

○上野川座長 注意喚起ですね。特にこの場合、御存じのように、血糖値の場合には、医師の相談が必要である等の注意書表示が必要であるということを勧めるということが、小泉委員によって既に安全委員会の方で協議されて了解されているというふうに理解しています。

○及川専門委員 この安全性試験のところを見ますと、随分消化器症状を訴える症例が多いように思いますので、これは過剰投与の場合だけかもわかりませんが、しかし、お薬と違いまして、その見方は個人に任せられるわけでありますので、こういった消化器症状が出る場合がある、あるいは飲み過ぎた場合には出る場合があるといったような記載があってもいいのではないかと思います。

○上野川座長 わかりました。脇先生、いかがですか。注意喚起をするという方法。

○脇専門委員 ほかの今までの食品との整合性ということもあると思えますけれども、書いた方が望ましいと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○及川専門委員 特に白色便というのは、一般に、もしその方の便で出てこられたときには、随分びっくりするのではないかと思います。飲んだものがそのまま出るというようなことのように解釈されていますけれども、医学的には白色便というと、黄疸だとか、そういったことも考えがちになるわけでありまして、患者さんの立場と申しますか、一般の方が便が白くなって出てきたということは随分びっくりされるのではないかと思いますので、そういった消化器症状については触れられていた方がいいのではないかと思います。

○上野川座長 この場合、そこまで記載するかどうか、基本的にはこれまでの勧告ですと、先ほど申し上げましたように、医師の治療を受けている人は、医師に相談することというのが、従来は横並びと申してはおかしいですけれども、そういう形で注意喚起をするという形になっていきますけれども、白色便については、池上先生も、いかがですか。

○及川専門委員 ちょっとよろしいですか。糖尿病の患者さんは、医師に相談されると思うんですけれども、そうではない方も含まれることなのか。

○上野川座長 その辺のところを、一般的なことでそういう事例が出ているかどうかとか、それについて食物繊維の専門家でいらっしゃる池上先生、どうぞ。

○池上専門委員 確かに、食物繊維一般では、過剰に摂取すると、糞便中にそのまま出てくる可能性は高いんですけれども、通常推奨される量ぐらいで摂取する場合には、難消化デンプンでは、腸内細菌でほとんど発酵を受けて残らないと思います。ですから、白色便というようなことは一般にはみられないのではないかと思います。

この資料で見ますと、白色便は1日目は出ていますけれども、あとは大丈夫と書いてあるのは、恐らく腸内細菌叢が継続して摂取している間に、菌叢の変化が起こってきて、処理のできる状態になってきていることを示しており、過剰に摂取すれば、場合によっては消化器症状が出るかもしれないという程度の方がいいのではないかと思います。恐らく白色便は過剰摂取の試験だったから出たのであって、一般ではちょっと考えにくいのではないかと思います。

○上野川座長 よろしいでしょうか。

では、とりあえず、今までの議論を踏まえた上で、先ほど申し上げましたけれども、医師の治療を受けている人は、医師に相談することという表示をするということ。

○小泉委員 私も書いた方がいいのではないかと案をまとめたわけですが、やはりモーニングバランスということで、多分朝に食べると思うんです。血糖値は早朝が一番低いということで、更にそれを安全のためにと本人が思って摂るということに対して、やはりちょっと問題があるかなと思いますので、医師にかかっている人は相談してから食べられた方がいいと思いますので、

記載された方がいいと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○池上専門委員 今の小泉先生の御指摘なんですけれども、これは要するにデンプンの消化速度が遅いだけであって、血糖値を徹底的に下げるというたぐいのものではありません。例えばインスリン様の作用で血糖値を下げるというようなメカニズムがあれば、先生の御懸念は当たっていると思うんです。

この場合のものには、そういう懸念は、私は該当しないと思うんですけれども、単なる消化速度の低下ということが、この食品の特徴ですので、そこを考えていただくと、そんなに低血糖になるとかというたぐいのものではないと思います。

○小泉委員 そうしますと、トータルで言えば、吸収率は一緒ということなんですか。カロリー的には全く同じ、腸管を素通りする量というのが増えるというわけではないということなんですか。

○池上専門委員 確かに大腸までかなりの部分が移行していきますと、腸内細菌で発酵を受けます。発酵を受けたものは、大体普通の炭水化物の半分ぐらいから4分の3程度のエネルギー源になるということは、厚労省の通達でも出ています。

ですから、エネルギー源としては、そんなに大きく落ちるというものではありません。確かにごく普通のデンプンに比べたら低いということは間違いはありませんけれども、それはごくわずかな低下ですので、日常の食生活の変動範囲と考えてよいと思います。

○上野川座長 食物繊維については、池上先生がずっと日本の権威でいらっしゃるわけなんですけれども、従来、食物繊維について特保ではかなりの件数が出されていますね。そういういわゆる特保として認められてきた場合に、要するに食物繊維としての機能、おなかの調子をよくする。そういうときには、やはり注意喚起はしていないわけですか。

○池上専門委員 恐らく注意喚起としては、食べ過ぎたら消化器症状が出ますよというようなことは表示されています。

○上野川座長 食物繊維の機能というのは、従来、栄養素成分として考えられなかったのが、今、おっしゃったような働きとして、いわゆる従来何の影響もないと思われたのが、基本的にはそういう作用を持っている、腸内の働きをよくする。

したがって、そういう消化器系の問題は、そういう意味では、ある程度クリアーされているという言い方もできなくはないという御意見だったんですね。

しかしながら、医師の治療を受けている人は、医師に相談することという表現を入れまして、これは多分そういうことを周知徹底すれば、関係ないことを言う形で医師の場合は、それに対し

てカウンセリングに乗るといふふうに理解してよろしいんですか。

どうぞ。

○脇専門委員 医師の立場からは、是非書いておいていただきたいと思います。

小泉先生の御指摘の低血糖に関しては、何らかの治療を受けられている方に関しては、この食品を摂ることによって、多少糖の吸収が落ちて、もしかしたら低血糖が、その薬剤によって起こる可能性というのは、これを摂らない、あるいは普通の食パンを摂るよりは、起こるかもしれない、可能性としてはあり得ると、それぐらい効けばありがたいんですけども、そういう低血糖の可能性があるということが1つ。

もう一つは、患者さんがこれを食べているから、今までの治療を疎かにしてしまう、そういう疑念があると思います。2つの点から書いていただきたい。

○上野川座長 例えば私も注意喚起を行うことに関しては、別に異論をとらえているわけではなくて、現在、医師の治療を受けている人は、医師に相談することという喚起で、いわゆる治療というのはこれですから、多分基本的には血糖値のどうのこうのということですね。

それ以外のことではなくて、この場合に、とりあえず医師の治療を受けている人は、医師に相談することという内容の注意喚起ぐらいは一応、というふうな印象を持っているんですけども、座長として、意見一致はわからないけれども、その点についていかがでしょうか。それで、具体的に消化器症状が起こるといふか、そういうことも含めてするのではなくて、血糖値の高い患者にとっては、そのぐらいのことをしておいて、食物繊維の機能といふか、働きについて、何か誤解を与えることはあるというふうには先生は御理解していますか。

○池上専門委員 いえ、特にそうは思いません。今治療を受けている人に関しては、医師に相談をなささいというような表示という程度であれば、問題はないと思います。ただ、低血糖になるということは、メカニズムからいってもあり得ないということです。

それから、今、実際に特保として出ているものに、難消化デキストリンが入っているようなもので、やはり血糖値が高めの方というのがありますが、それらにどういう注意喚起がされているかは参考になるのかと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○清水専門委員 私は、今、厚労省の特保の第二調査会のメンバーで、難消化性デキストリンの話も、2か月に一遍くらいは議論しているんですけども、血糖値が高めの方という特保に関しては、今はほぼ医師に相談することと、おなかが緩くなる可能性がありますということをつけようということで、大体意思統一ができていっているように思います。

○上野川座長 それに沿ったような形でよろしいでしょうか。現実に整合性ということもありま

しょうし、それで今までネガティブな事例はないと考えて、では、今、そのような形で注意喚起をするということで考えていきたいと思います。

それでは、事務局で、今の概要を基に評価書（案）を作成し、メールで各委員に回覧、確認していただくということで、いかがでしょうか。

勿論、何か問題があれば、調査会で再度検討するということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○上野川座長 では、これでモーニングバランスの審議を終わらせていただきます。

次の品目の明治リカルデントTMミルク以降の審議につきましては、座長代理の池上先生にお願いして、ここで5分間の休憩とし、私はこれで退室をさせていただきたいと思います。

どうもありがとうございました。池上先生、引き続きよろしくお願いします。

（休 憩）

（上野川座長退室）

○池上座長代理 それでは、上野川先生が退場された後、次は明治リカルデントTMミルクの審議に入りたいと思いますので、よろしくお願いいたします。この品目も継続品目で、昨年の12月の調査会で審議した結果、先生方からいろいろ御意見が出され、指摘事項につきまして、厚生労働省を通して申請者に求めていたところが、今般申請者から回答書の提出がありましたので、まず事務局からその御説明をいただいて、安全性について問題が残る場合は再度指摘を行い、また安全性に問題が残らないというふうと考えられる場合は、当該品目の概要について項目に沿って確認を行い、審議したいと思います。

それでは、事務局の方から、回答書について御説明をお願いしたいと思います。

○鶴身課長補佐 御説明させていただきます。随分時間も経っていることですので、概要から説明をさせていただきます。

資料としては、お手元の黒い方のファイルが申請資料になります。ブルーの薄い方のファイルが指摘に対して回答をいただいた内容になります。

それでは、先ほど御覧いただいた資料1の後半の「明治リカルデントTMミルク」について、本食品の概要も含めて御説明をさせていただきたいと思います。

本食品については、牛乳及び乳製品に関与成分としてカゼインホスホペプチド・非結晶リン酸カルシウム複合体、CPP-ACPを加えたもので、歯を丈夫で健康にする旨を特定の保健の目的とす

る乳飲料形態の食品でございます。

1日当たりの摂取目安量として200ml、関与成分はCPP-ACPとして400mgが含まれているものでございます。

昨年12月の審議において、安全性にかかる試験等について御審議をいただきまして、まず38行目の「1. 食経験」として、CPP-ACPについては牛乳たん白質であるカゼインから得られるものである。

もう一方の構成成分であるリン酸カルシウムについては、食品添加物として指定がされているものである。

CPP-ACPとしては、ガムの形態において約1日当たり76mgを関与成分とする特定保健用食品が既に承認されているということでございます。

参考として、米国食品医薬品庁(FDA)において、一般的に安全と考えられている食品として、チューインガムの風味改良剤として最高5%までが認められているものでございます。

in vitro 及び *in vivo* での試験において、次のページにまいりまして、(1) 復帰突然変異試験、(2) 染色体異常試験、(3) 小核試験が行われておりますが、特に異常は認められておりません。

ラットにおける単回強制経口投与試験においても、特に異常は認められていない。

(5) において、ラットにおける28日間反復強制経口投与試験においても、特に異常は認められていないというものでございます。

(6) は、今回回答書でいただいた内容ですので、後ほど御説明をさせていただきたいと思えます。

「3. ヒト試験」において、4週間連続3倍過剰摂取試験が行われておりまして、本食品の摂取による異常は認められていないという状況でございます。

6ページの(2)に「12週間連続摂取試験」というものが今回回答で寄せられておりますので、後ほど御説明をさせていただきたいと思えます。

食品の概要は、以上のような状況でございまして、お手元の参考資料の安全性評価に係る指摘事項についてということで、明治リカルデントTMミルクについて昨年指摘を出しております。参考資料1というものです。

指摘といたしましては、関与成分であるCPP-ACPに関する体内動態が未解明であること。これまでに特定保健用食品に用いられている量より多いことを主な観点として、以下の指摘をしております。

1つは、本食品の食経験が十分でないことから、適切な被験者を対象とした12週間以上の摂取期間により、本食品を継続して摂取した場合の影響についてデータを提出願いたい。

先ほど申し上げましたように、4週間の過剰試験はございましたが、更に長期間の試験について求めたものでございます。

また、申請書の添付資料において、ガムにおいて乳飲料と同様に食品の摂取後、ほぼすべてのCPP-ACPが消化管に移動し、吸収可能な物質は体内に吸収されるという記載があるが、本食品を摂取後の関与成分の体内動態について、さらなる資料を求めていたところでございます。

以上の指摘事項に対しまして、この薄いブルーのファイルについて回答いただいておりますので、これについて御説明させていただきたいと思っております。

1枚めくっていただいて、2ページ目の下の方です。「1. ヒト長期摂取安全性試験について」ということで記載がされております。関与成分を含めた本食品について、1日摂取目安量である1本を12週間連続経口摂取させて確認しています。試験は、二重盲検法を採用して、健常な成人46名を対象に行われております。プラセボといたしましては、CPP-ACPが添加されていない牛乳を対象としております。

3ページ目、血液検査において、被験食群の幾つかの項目で摂取前後で有意な変動がみられたが、いずれも基準値外の微小な変動であった。試験食群間に差は特に認められなかったことから、本品の摂取との因果関係は低いとされております。

尿検査においても、被験食群において特に異常変動は認められなかった。

理学的検査においても、特に群間に差は認められず、一部血圧、脈拍数で変動がみられたが、プラセボ群でも同様な変化がみられたというものでございます。

試験期間中に観察された有害症状として、胃痛が2名認められましたが、特に本品の摂取とは因果関係は低いと判断されたというものでございます。

風邪の症状が散見されましたが、本件についても関係はないと判断がされております。これらことから、12週間連続摂取しても特に有害事象の発現は認められなかったという回答になっております。

2番目として、ラットを用いた13週間反復経口投与試験、SDラットでCPP-ACPを500mg/kg及び1,000mg/kgを反復経口投与されております。試験の結果、一般的観察、尿検査、血液学的な検査、組織学的な検査、病理学的な検査においても、本品の投与に起因するとする変化は認められていなかったというものでございます。

4ページ目、もう一つの指摘事項でございました、体内動態については、ページの真ん中辺りにありますが、幾つか関連する名称について検索されましたが、特に報告がある文献は見つからなかったというものでございます。

ただ、前回の調査会でお話がありましたように、歯科医院専用のリカルデント粒ガムというも

のも販売されて処方されておりました、通常の特典保健用食品の約 2 倍量の CPP-ACP が含まれている。本食品と比較しますと、1 日に摂取する量は、これまで認められております特典保健用食品のガムと比べると、約 5.3 倍と高い量になるわけですが、歯科医院専用ガムにおいては、2.7 倍という量になるというものでございます。

2) といたしまして、既に提出のあった資料ですが、4 週間の連続経口摂取ヒト試験において 3 倍量の摂取をしたところ、特に異常は認められていないということで、特に問題はないのではないかとというのが、申請者からの回答書になっております。

回答書についての御説明は以上でございます。

○池上座長代理 どうもありがとうございました。それでは、ただいま御説明のありました事項につきまして、先生方から御意見をいただきたいと思いますが、順を追っていきたくと思います。事前に本間先生から御意見をいただいております。復帰突然変異試験、染色体異常試験に関して、今日配付された資料の中にあります。これらは実際には前回に一応議論が済んでいる部分ではありますが、本間先生から御指摘があれば、御説明いただいて、まず最初に御議論をしたいと思っております。

○本間専門委員 以前に試験については審議済みで問題ないとされていましたが、初めてデータを見させていただいたので、安全性とは直接関係ありませんが、少し試験を実施する上で気になる点がありましたので簡単なコメントをさせていただきました。

細かい話になりますが、復帰突然変異試験で検体を 50mg/ml に調製して水溶液とされているのに、染色体異常試験の方では培地で調製して、6mg/ml で懸濁液とされている記載がありました。同じ水溶液であるにもかかわらず、低い方で沈殿がみられるというような記載だったので、これはどのような理由によるのかということを確認しました。恐らく考えられることとしては、培養液中にはタンパク質が多く含まれるために、カルシウム成分などとある程度相互作用して簡単な沈殿のようなものが出たのではないかと考えられました。

既に回答はいただいております。実は、なぜ沈殿ができたという明確な回答はありませんが、染色体異常試験においては、調製液自体には懸濁が認められましたが、試験実施時の細胞液中には沈殿はみられなかったということで、水溶液状態で試験されていると判断しました。従って沈殿の有無は問題にならないと判断しました。このことに関しては、2 番目の質問の染色体異常試験で、沈殿の有無があったかどうかということを確認してほしいということと同じ回答になります。

3 点目の小核試験に関しては、陰性データが今回このラボの通常のカリブレーションデータに比べて、かなり低かったため、その理由を確認しました。バックグラウンドですから低ければ低いほど

いいわけですが、あまりにも低いと試験そのものの信頼性が問題になりますが、低いですが、特に飛び抜けて低いわけではないことがわかりました。バックグラウンドデータが SD (標準偏差) の 2 倍以上に入っているという回答をいただきましたので、これも問題ないと判断しました。

○池上座長代理 そうすると、これについては特に先生の御意見としては問題ないということでしょうか。

○本間専門委員 はい。

○池上座長代理 わかりました。

それでは、動物を用いた *in vivo* 試験として 13 週間の投与試験が提出されておりますけれども、先生方から御意見をいただければと思います。

菅野先生、13 週の試験はいかがでしょう。

○菅野専門委員 特になかったと思います。

○池上座長代理 ほかの先生で何か問題があることはございませんか。よろしいでしょうか。

御意見がないようでしたら、この部分に関しては、今回提出された回答書でよろしいとさせていただきます。

どうもありがとうございました。

それでは、次にヒトの長期摂取試験について御審議をいただきたいと思います。前回の調査会では、食経験が十分でないということで、継続摂取した場合の影響を明らかにするようということと、適切な被験者を対象とした 12 週間以上の継続摂取試験成績を提出するように求めました。

ヒトの 12 週間摂取試験ですが、これについて何か先生方の方から御指摘、御意見がありますでしょうか。松井先生の方からコメントをいただいているようですので、それを先に御紹介いただけますでしょうか。

○鶴身課長補佐 資料 2 「専門委員からのコメント」といたしまして、松井先生の方から、ヒト 12 週間連続試験についてコメントをいただいております。栄養の指標としてのアルブミンが男女ともに有意に低下しているのが気になるが、総タンパク、中性脂肪、総コレステロール、体重その他に関しては変化がないので、特に問題にしなくてもよいのかもしれないというコメントをいただいております。

○池上座長代理 ということですが、ほかのことで先生方の方から御指摘はないでしょうか。

ございませんか。それでは、ここも問題はないということで進めさせていただきます。

次に、体内動態に関して、前回指摘をしたところですが、いろいろ調べた結果、そうい

った資料はないということで回答が来ております。今回この件に関して、石見先生の方からコメントをちょうだいしていますので、この御紹介と御意見をお願いいたします。

○石見専門委員 回答書の添付資料 3 の P 3 の下から 11~12 行目において、ガムにおいても乳飲料と同様に食品の摂取後、ほぼすべての CPP-ACP は消化管に移動して、吸収可能な物質は体内に吸収されるとあるんですけども、本当に胃の中で分解されないのか、その辺りのデータを見つけることができなかつたんですけども、更に消化管でどのように吸収されるのかということが全くわかっていないということなので、消化管については反転腸管法という方法がありますので、その方法でどのぐらいの量のものが入るか調べることはできると思います。恐らく CPP は分解されてしまうのではないかと予想されるんですが、カルシウムとしてどのぐらい吸収されるのか。そのような方法で調べることもできるので、それをやっていただくかどうかは、私一人の判断ではできないので、そういう方法もあるのではないかというコメントです。

○池上座長代理 動物やヒトの、*vivo* の系でこういうことを確認するのは、このものに関してはやはり難しいと判断してよろしいでしょうか。

○石見専門委員 直接、ヒト試験あるいは動物試験で動態を追うのはなかなか、アイソトープでラベルしたりなど難しいと思うので、かなり *vivo* に近い *vitro* の系で調べてみるのはどうかと思いました。

以前に同じような特保で、タンパク質なんですけれども、体内動態がわからないということで、反転腸管法でどのぐらい吸収されるのかということをやってもらった経験がありますので、1 つの手かなと思いました。

○池上座長代理 山添先生、この件につきまして御意見ありますか。

○山添専門委員 完全に理解しているかどうかはわからないんですけども、この物質の作用本体はカルシウムですね。カゼインホスホペプチドの方は、ある意味でそれを保持させるためのものという扱いになっているので、カルシウムは恐らく体内に入る部分としては、ほかの形で入るカルシウムと基本的には変わりがないということで、ミニマムのもはカルシウムのトランスポーターがありますから、それで吸収されるので、現実には変わらないと思います。

ペプチドに関しては、恐らくリン酸化もされているので、そのものの形で入るとは考えられなくて、恐らく切れた形で何らかの処理をされるというふうを考えるのが素直かなと思っています。

したがって、この使われる量のところで、ペプチドの体内動態というのを見るのは、現実的には非常に難しいと思います。というのは、実際にこれをラベル体でつくってやっていっても、放射能は見ても実際の形がどういう形をしているかは、多分何の意味もわからないということになるので、この試験をしてもあまり意味はないのではないかと。現実には、この量で体内に取り込んだ

としても、その大半が栄養源になるわけでもないし、吸収されて大きな影響をすることは恐らくない、恐らく胃液なり腸液で分解される可能性の方が多いと考えられますので、カルシウムの問題点だけを吸収が大過剰になれば問題ですけれども、この程度では通常のルートで入ると考えておけばいいのではないかと思います。

○池上座長代理 どうもありがとうございました。ほかの先生方で、もう少し御意見をいただければと思います。

及川先生、いかがでしょうか。

○及川専門委員 なかなか実験のシステムがないというところで、実験条件で吸収があるといいますが、実際に *vitro*、*vivo* ではどうかということは、相変わらずなぞになるんだろうと思いますので、ある実験系ではそういうパス・ウェイで体内に入ることがわかっても、実際の *vivo* で腸内細菌も条件も全く異なっているでしょうし、それをもって推察はできても、やはり決め手となる実験系をつくるというのは、大変難しいのではないかと思います。

○池上座長代理 ありがとうございます。

清水先生、いかがですか。

○清水専門委員 私も山添先生がおっしゃったように、これはカルシウムの問題で、ペプチドは最終的にはあまり関係ないと思います。

このペプチドは、確かに非常に分解されにくくて、ペプシンで切られて、トリプシンで切られても、かなりの長さのフラグメントになって残っていて、それがカルシウムの腸管内での溶解性を高めているという理解だと思うんですが、その後どうなるかというのは、本当に研究がありません。どこかでペプチダーゼか何かで地道に切られるか、あるいは腸内細菌によってこれが処理できるかどうかよくわかりませんが、いずれは分解されることになってしまって、あとはカルシウムの方がどのぐらい吸収されるかという、通常のカルシウムの吸収を高める特保と、ある意味では同じような働きになってしまうと思います。

それが今度は唾液の方に出てきて歯に影響するということになる、本当にもう定量的な議論というのは、現時点ではとても無理だというのが私の感想です。

○池上座長代理 どうもありがとうございました。ほかに先生方で御意見はありますか。

ということであれば、一応、石見先生からは、試験管内の試験の方法もあるかもしれないという御提案をいただきましたが、そういった試験をやることについては、先生方から必要性に関する御指摘はないようですので、回答書で実際にはほとんどデータがないということは、そのまま受け入れるということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○池上座長代理 どうもありがとうございました。

そのほかのところ、何か先生方の方から、どうぞ。

○及川専門委員 私、覚えていなくて、繰り返すことになるで大変申し訳ないんですけども、このような製品を摂取した場合には、体内のホルモンはあまり動かないんでしょうか。カルシウム代謝に関わる副甲状腺ホルモンでありますとか、そういったものは全く動いてないのでしょうか。

○池上座長代理 これは何かおわかりでしょうか。

○及川専門委員 今、資料を探しているんですけども、見つけかねています。

○池上座長代理 脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門委員 申し訳ありません。私も多分この審議のときに欠席していたので理解してないので、もう一度作用機序からお伺いしたいんですけども、これは口の中で効くということで、唾液のカルシウム濃度が変わるから効果があるんですか、それとも飲むときに接するから効いているんですか。

○池上座長代理 ガムの場合は、やはり口の中に存在する間に歯のカルシウム沈着ということだと思います。私も詳しくは覚えてないんですけども。

○脇専門委員 確かカルシウムの生体内での利用率を上げるのではないのではないかと思ったんです。

ですから、そういう意味では、あまりホルモンなどの方は動かないと思いました。

○鶴身課長補佐 この黒いファイルの札が付いております「1-23~28まとめ」というところを御覧いただきたいんですが、1枚めくっていただきますと絵が付いていますが、大部分推定の範囲で書かれているところもございしますが、基本的には先生おっしゃられたように、関与するのは口の中で関与して、体内に入ったものが吸収されて、再度唾液によって歯に関与することはあまりなさそうだというものでございます。

一部 CPP-ACP などに関しては、カルシウム強化牛乳で若干吸収に関して資料が掲載されているものでございます。

○及川専門委員 私も口の中で作用するものとして理解していたんですが、この製剤はミルクで飲むわけですね。この形態で摂るのは初めての形態ですね。今まではガムで製品になっていたと記憶しているんですけども、そうすると吸収されたものが作用する。実際に効果はあるようですから、作用しているという理解になろうかと思っておりますけれども、そうすると口の中で作用しているのか。吸収されたリン、カルシウムがエナメル質を補強するのか。口の中での話ということによろしいわけですか。

○鶴身課長補佐 はい。

○及川専門委員 後でお話をしようと思ったんですけれども、前書きでも濃度がかなり高いものですね。そういったものが体内に入って、調節因子としてのさまざまな内分泌系が動くことはないのかなと思ひまして御質問したんですけれども、そういったデータは資料の中にあるんでしょうか。これは、特保で申請されたときなども問題されたのではないかと思います。

○池上座長代理 今、事務局の方から説明がありましたように、1-23 にカルシウムの代謝調節のホルモンのことに関して書かれていますけれども、これはごく普通のカルシウムの場合の一般的なホルモンバランスに関するものです。今回の対象食品に関して、先生の御指摘の場合のように何か影響がないかということだと思いますが、これでは先生の御指摘の回答にはならないという感じがします。

○及川専門委員 実際に臨床の場で測定していただければ、解決がつくことではないかと思ひました。

もう一つは、濃度が高いということがありますので、腎障害の患者さんがもし歯を補強したいと考えて、こういったミルクを飲んだ場合には、どうなるかということが、1つの懸念になるのではないかと思ひました。これは注意書きでやればいいことかもわかりませんが、今までディスカッションされてなかったように思ひましたので、これが1つです。

忘れないうちにもう一つ、この要約書の中の始まりのところなんですけれども、世界での消費量がいろいろ書いてあって、有害なことがないから大丈夫だという趣旨だと思うんですが、これは消費量がいかに多いか少ないかではなくて、個人がどれだけ摂るかということが問題にされるべきではないかと思ひますので、この表現はある意味では誤解につながる表現ではないかと思ひました。話があちこち飛んで申し訳ないです。

○池上座長代理 今、及川先生から、何点が御指摘がありました。1つ目は腎障害の人がこれを飲んだときに大丈夫かということです。私もはっきり覚えていないんですが、これは普通の牛乳中のカルシウム含量と比べてみて、極端に多いでしょうか。その辺、もしどこかにわかる場所があれば。

このもののカルシウム濃度の資料がどこかにあると思うんですが、ありませんか。

○浦野係長 黒いファイルの表示見本というところの1ページ目に牛乳ビンの絵が描いてありまして、2ページ目に本製品の成分分析表が、少し小さいけれども載せられています。それを見ますと、本製品 200ml に対して、カルシウムとしては 287mg というように記載がされています。タグとしては、添付資料2の2ページ目です。

○池上座長代理 わかりました。ということであれば、ごく普通の牛乳に含まれているカルシウ

ムの量と比べて、そんなに極端に多いものではなく、若干多いと思います。ごく普通の牛乳と同じような感覚で利用される方があったときに、それでもやはり腎障害に問題はあるかというところかもしれません。先生、その辺はいかがでしょうか。

○及川専門委員 腎臓のことはあまり詳しく存じ上げないんですけれども、透析の患者さんはかなり栄養士さんの管理に入っているかと思いますが、こういったものを積極的に摂るといえることはないと思いますので、通常の濃度であればあまり問題にならないと思いました。

○池上座長代理 もう一点、先生がおっしゃっていたのは何でしたか。

○及川専門委員 これは書き方の吟味になりますので、安全性が終わってからお話しさせていただこうかと思っていました。

○池上座長代理 文章上の表現の問題ですね。

○及川専門委員 はい。

○池上座長代理 わかりました。ほかに先生方から御指摘事項ありますか。

先生方から御指摘がないようでしたら、一応安全性上は、特に大きな問題はないということで、今回回答書が出されたことで、先生方の御意見と回答の両方について、食経験、*in vitro*の動物試験、*in vivo*の動物試験、ヒト試験で、安全性に関わる部分については、適切に摂取される限りにおいて、特に問題はないだろうということで、実際の評価書案の審議に移させていただきたいんですけれども、よろしいでしょうか。

事務局の方で、この評価書案をつくられた過程で、特に審議をした方がいい項目はありますか。

○鶴身課長補佐 先ほど及川先生からコメントいただいております、食経験のところについては、先生とも御相談をさせていただきながら修正を加えていきたいと思っております。

○池上座長代理 ほかの部分で、先生方、よろしいでしょうか。事務局の方としては、特に今回先生方に評価書案で御意見を聞いておいた方がいい部分はありませんか。

どうぞ。

○菅野専門委員 実質上問題はないと思うんですけれども、GRASを引いていますね。GRASは、たしか書類上はガムでしか宣言してないですね。ですから、ガムも牛乳も総摂取量で規定すればいいという考えなのかもしれませんけれども、一応念頭において評価書を書いておいた方がいいのではないかと思います。

○池上座長代理 そこは、先生の御指摘では削除した方がいいということですか。

○菅野専門委員 どういう文章でしたっけ。

○池上座長代理 ガムでは5%まで認められているということですね。

○菅野専門委員 微妙な言い回しですね。

○池上座長代理 具体的な提案をいただけたらいいと思います。

○菅野専門委員 4 ページの 53 行～56 行のところですが、5%ガムで GRAS はいいいというのは、牛乳で飲むのと総摂取量にかなり違いが出ますでしょうか。もし計算で牛乳の方が量が多いようであったら、むしろこれは書かない方がいいかもしれません。削除の方がいいような気がします。

○池上座長代理 もうこれはガムに限定しての GRAS であり、飲む形のものに適用が可能かどうかというところは、ちょっと判断が難しいところですね。それでは、先生の御意見に従って、ここは削除するというところでよろしいでしょうか。

ほかの部分で文章的に何か先生方御覧になって問題のある箇所がありますか。先ほどの及川先生の御指摘は、事務局の方で御検討いただくということにいたします。

それでは、御意見がないようですので、事務局で今の概要を基にしながら評価書案を作成していただいて、メールで先生方に御意見をいただいて、確認していただくことにさせていただきます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○池上座長代理 また、もし先生方が御覧になって、問題があるようでしたら、御意見をいただいて、場合によっては再度検討することもあるかもしれません。

それでは、議題 1 の方はこれで終了させていただきます。

議題 2 の方で何かありますか。

○鶴身課長補佐 特にございませぬ。

○池上座長代理 どうぞ。

○山添専門委員 この評価の概要のところの言葉なんですが、元に戻って申し訳ない、1 なんですが、32 行目ところから「歯のエナメル質部位に透過し易いカルシウムイオン及びリン酸イオンを供給することから」と書いてありますね。この表現を示すようなデータというは、提供されているんですか。「透過し易いカルシウムイオン」という表現です。

というのは、黒いファイルの 2-4 で、GRAS を認定するときのエキスパートのパネルのところの結論のデータがありまして、その 4 ページ目、私も今さっと見たのですが、8 行目ぐらいのところから、カルシウム 45 を使って試験をしています。そのところで、CPP-ACP と一緒に存在すると、フリーのカルシウムの濃度が上がるということで、バイオアベイラビリティを上げる、利用率を上げるというふうに結論を付けているんです。そのデータを採用して GRAS にしているんですが、そうするとこれが先ほどの話でどこで効いているかということ、やはり歯ではなくて腸管で吸収、体内に入って上げているということになるんです。

そうすると、このところで、歯に透過し易いカルシウムイオンという表現がいいのかどうかということになるんです。

○浦野係長 一応ここで書かせていただいております作用機序につきましては、先生方のところに置いてあります新開発食品専門調査会の参考資料をお手元に御用意いただければと思います。

そちらの方のタグの 12 番、こちらが明治リカルデントTMミルクの厚生労働省から諮問されたときのつづりということになっております。その次に商品名が書いてありまして、次に評価食品の概要が書いてございまして、その後ろに有効性についてと作用機序についてということで、一応こちらの方を参照して書かさせていただいております。

引用文献としては、2 番に書いているというのが事実関係でございます。

○池上座長代理 今の御指摘ですと、GRAS の内容だけではなく、それに該当する文献が存在するということが確認された上での文献引用だと思います。それで山添先生御納得いただけますか。

○山添専門委員 はい。

○浦野係長 参考情報といたしまして、今の 2 番というのは、黒いファイルの参考文献の 1-2 に該当するということでございます。

○池上座長代理 それでは、また先生御覧になってください。

○山添専門委員 はい。読みます。

○池上座長代理 それでは、もう一回元に戻させていただきまして、一応今日の審議を終わらせていただいているいいですか。

○山添専門委員 はい。

○池上座長代理 それでは、今日の審議はこれで終わりにさせていただきます。資料関係を御覧になって問題があるということであれば、また事務局の方にお伝えいただければと思います。また、今日の審議の中で十分に議論を尽くさなかった部分についても、先生方の御意見がありましたら、事務局の方に伝えていただければ、継続にするか結論を出すかにいたしますので、そうさせていただきます。

それでは、次回の開催日について、事務局の方から御案内をお願いいたします。

○浦野係長 次回の開催日につきましては、各委員の先生方の御予定等をお伺いしたところ、次回は 11 月 19 日の月曜日、14 時からが一番御都合がよろしいかと思っておりますので、各先生方におかれましては、大変恐縮ですがこの日程の確保方をお願いできればと思います。よろしくお願ひします。

○池上座長代理 それでは、今日の審議はこれで終わりにさせていただきます。先生方、御協力どうもありがとうございました。