

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 60 回会合議事録

1. 日時 平成 21 年 7 月 13 日（月） 14:00～17:18

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

- ・ヘルシアコーヒー 無糖ブラック
- ・ヘルシアコーヒー マイルドミルク
- ・ポリフェノール系
- ・麦の葉うまれの食物繊維

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

池上座長、石見専門委員、尾崎専門委員、菅野専門委員、清水専門委員、
田嶋専門委員、松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員、
脇専門委員

(専門参考人)

梅垣専門参考人

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員、村田委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐、
新谷評価専門官

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

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

参考資料 2 食品健康影響評価について意見を求めたことの取下げについて

(平成 21 年 6 月 8 日厚生労働省発食安第 0608007 号)

6. 議事内容

○池上座長 それでは、定刻になりましたので、これより第 60 回の「新開発食品専門調査会」を開催いたします。本調査会は非公開で行います。

本日は御都合によりまして、磯専門委員、漆谷専門委員、小堀専門委員、本間専門委員が御欠席です。皆様方のところにある議事次第では、及川専門委員が出席とのお返事をいただいておりますが、今朝ほど急遽欠席という御連絡が入りました。

また、今日は専門参考人として、独立行政法人国立健康・栄養研究所情報センター長の梅垣先生に御出席をいただいております。梅垣先生、どうぞよろしく申し上げます。

本日の議題は、継続審査品目の「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」及び「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」「ポリフェノール茶」「麦の葉うまれの食物繊維」。以上 3 つについて審査を行います。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○猿田評価調整官 配付資料の確認をさせていただく前に、事務局から御報告がございます。食品安全委員会の本間委員が任期満了に伴い御退任となりまして、後任として 7 月 1 日付けで村田容常委員が就任されたので、お知らせいたします。よろしく申し上げます。

○村田委員 村田です。よろしく申し上げます。

○猿田評価調整官 また、小泉委員が委員長に就任されましたので、お知らせいたします。

それでは、配付資料について確認をさせていただきます。

議事次第、座席表、本専門調査会の名簿。

資料 1 「評価対象食品の概要」。

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」。

参考資料 2 「食品健康影響評価について意見を求めたことの取下げについて」。

以上となっております。その他の参考資料につきましては、ファイルにとじまして、先

生方のお手元に置かせていただいております。これらのファイルにつきましては、調査会終了後に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。資料の不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

事務局からは、以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。先生方、資料はそろっておりますでしょうか。

それでは、議題1の審議に入りたいと思います。まずは「ヘルシアコーヒー」について審議をさせていただきます。

本食品につきましては調査会において2回審議を行っております。前回の昨年1月の調査会において、先生方から出されました指摘事項の回答を厚生労働省に求めていたところですが、今般、厚生労働省から回答がありましたので、審議の上、安全性について問題が残る場合は、再度指摘を行う。また、安全性に問題が残らない場合は、当該品目の評価書（案）について、項目に沿って確認を行っていきたいと思います。

それでは、最初に事務局から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 説明させていただきます。事前に配布させていただきました食安基発第0421001号というクリアファイルを御覧ください。「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」でございます。

この両品目につきましては、コーヒーが元来含有しておりますクロロゲン酸を関与成分として、その作用を阻害するヒドロキシヒドロキノンを低減した清涼飲料水形態の食品であり、血圧が高めの人に適することが特徴とされている食品でございます。前回の専門調査会において、3点ほど疑義が生じ、当該食品について安全性の評価を行うことが困難であるということで指摘事項を出しております。

1点目がSHRラットにおける試験でのフェルラ酸濃度とヒト試験でのフェルラ酸濃度が大きく異なるということ。

2点目が、本食品の効果はヒドロキシヒドロキノンの除去による可能性もあること。

3点目が、資料番号1-8、1-12の*in vitro*の実験系は、生体内での作用機序を考察するために適した系ではないという点です。厚生労働省の調査会において、関与成分及び作用機序について総合的に確認の上、結果を報告願いたいということで出しておりましたところ、平成21年4月21日付けで厚生労働省の方から回答がございました。

このクリアファイルを1枚めくっていただいて、別添を御覧ください。2の3行目からになります。

①SHR ラットのフェルラ酸の単回経口投与の再試験を実施し、降圧作用が認められる血中フェルラ酸濃度とヒトにおいて本食品を摂取した時の血中フェルラ酸濃度に大きな相違がないことを確認しました。

②コーヒー中の HHQ が微量であり、影響は少ないと推測される。また、SHR において HHQ 投与時に血圧上昇傾向が見られなかった。

③高濃度フェルラ酸の直接的な血管拡張作用を評価する手法は適した試験系ではなかったとしています。一方、血管内皮依存性血管拡張作用にフェルラ酸が増強効果を持つことを確認した *in vitro* 試験は適切だということが申請者の方から厚生労働省に回答がございました。

3 になります。厚生労働省の調査会において、SHR とヒトでは降圧効果が観察されるまでのタイムラグがあることについて指摘を行ったところ、申請者の方からクロロゲン酸摂取量の違いを原因として、クロロゲン酸の摂取量が少ないと即時的効果が見られず、継続摂取によって初めて効果が表れるという回答がございました。

更に *in vitro* の試験において、一酸化窒素代謝産物濃度の上昇に比べて、SHR における血圧低下の方が速やかに認められることについては、生体内では活性酸素消去のような短い時間で発現する作用機構が同時に関与している可能性を推察しております。

以上のことについて、厚生労働省の新開発食品評価第一調査会において検討をしたところ、本製品の降圧作用はクロロゲン酸類の代謝物であるフェルラ酸によるものであり、HHQ を低減することによるフェルラ酸の作用が引き出されているとする説明は、既に許可されている製品の作用機序を比較しても特に不明確ではないことから、関与成分をクロロゲン酸にすることは問題ないこととされました。こういった回答が厚生労働省からまいりました。

以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。なお、厚生労働省の新開発食品評価第一調査会には、山崎専門委員が御参加されておりますので、山崎専門委員の方から補足の説明がいただけましたらと思います。

○山崎専門委員 今回の厚労省からの回答書では具体的なデータをほとんど本文の中には書いておりません。委員の先生方が判断をされるには具体的なデータが必要なのかと思います。ここの文章の内容に関しては、私どもから指摘事項を出して、企業からの回答がそれぞれ得られたことを書いております。ですから、具体的なデータの裏づけはありますので、御質問があればお答えしたいと思います。ざっとだけ説明をした方がよろしいでしょう。

か。

○池上座長 お願いします。

○山崎専門委員 回答書の別添の2の①のラットとヒトの血中フェルラ酸濃度差の問題です。この食品を摂取したヒトで測った時の血中フェルラ酸の濃度が数 ng/mL でした。それに対して、今回新たに出されたラットでの血中濃度が追加資料1の2ページに出ていますが、その表1です。

そこを見ていただくと、フェルラ酸投与量によって血中フェルラ酸濃度が変わっていきます。これは単回投与です。投与後1時間の血中のフェルラ酸濃度を測っているのですが、フェルラ酸投与量にも依存しますが、大体数 ng/mL から数百 ng/mL という量が測定されています。実際にラットで降圧効果が出ているフェルラ酸投与量群を見ますと、大体数十 ng/mL の血中フェルラ酸濃度があれば、降圧効果が得られているという結果が得られています。ヒトとラットで血中フェルラ酸濃度が一桁程度の違いなので、それは種差の範囲と考えても一応矛盾はしないでしょうということで、回答書ではラットとヒトで「血中フェルラ酸濃度に大きな相違はない」というまとめの表現になっています。

②は、HHQ そのものが昇圧効果を持っているのではないかという問題なんですが、これに関しては実験をしております。

まず、HHQ 単回投与あるいは継続投与しても HHQ だけでは血圧上昇が見られなかったということ。それから、ラットにカフェオイルキナ酸を投与すると血圧が下がるんですが、その際に同時に HHQ を投与すると、血圧降下作用がなくなってしまいました。それで HHQ そのものには昇圧効果、血圧を上げる効果というのはほとんどないだろうという判断を企業はしておりまして、第一調査会でもそれは妥当な判断だろうと考えました。

③に関しては、*in vitro* の試験の問題です。動物から取り出した *in vitro* の血管標本に対してフェルラ酸を直接添加して実験をするというのは、意味がない実験だろうというのは企業も認めたんですが、それとは別、血管標本に対してあらかじめノルアドレナリンで処理をしまして、一旦収縮させ、収縮させた後に弛緩させるという実験をやっています。ノルアドレナリンで一度収縮させた後、フェルラ酸で処理をすると血管が拡張したという実験があります。

もう一つ、血管標本に対してフェニレフリンで処理をして収縮させた後、アセチルコリンで処理をすると血管が拡張するのですが、その実験系で一番最初にフェルラ酸で前処理をしておきますと、アセチルコリンによる血管拡張が增強されたという結果が得られました。それに関しては、企業はここにあるように、実験系としては一応合理的な実験で

あろうと言っているんですが、調査会の中でもそれは特に問題はないでしょうという結論でした。

別添の3はラットとヒトとの作用時期のタイムラグの問題です。これに関しては、ここに書いてありますように、ラットでは非常に高用量で実験をしておりますので、高用量ですと即効性の効果がある。それに対して、ヒトの場合は非常に少量しか投与しておりませんので、ゆっくりとした効果しかないというのが企業の説明でした。

ヒトの場合ですが、ゆっくりとした効果はNO産生系の亢進だけではやはり説明ができない。活性酸素産生系の抑制のような作用が長い摂取期間の間にだんだんと効いてきまして、それで総合的に効いてくるんだらうと説明しています。

実験動物で高用量で作用させると短期間で効果が出るんだけど、実験動物でも低用量で実験をした場合には作用が出るまでに長期間かかるというのは、カフェオイルキナ酸以外に、ほかの薬物でも見られているという例を企業は挙げていました。それに対して調査会では、そういう例もあるのであれば、一応今回の場合は降圧の作用メカニズムのすべてがわかっているわけではないんですが、フェルラ酸による降圧の作用メカニズムを否定することはできないでしょうということで、やはり作用の中心的な成分がフェルラ酸であると考えていいたらうという結論になりました。説明は以上です。

○池上座長 どうもありがとうございました。今、山崎先生の方から、厚生労働省での調査会での審議の内容について御説明をいただきました。この問題を御指摘になられたのは山添先生だったように思うんですが、先生の方で今回配付されました資料等を御覧になって、いかがでしょうか。

○山添専門委員 まず濃度の違いといいますか、前の試験の時にはあまりにも10の3乗の濃度の差があったので、これでは説明にならないのではないかとことを申し上げました。今回のところで一応再実験をしていただいて、2つのポイント。

1つは、このものが吸収されないのではないかと論文もあったんです。パブリケーションの中に血中濃度で。ところが実際に投与していただいて血中濃度が出ていますので、一応は吸収されているということ。そして、その吸収されたものの濃度のレベルと血圧の低下に用量相関性があるというんですか。ある程度のところで飽和はしているんですけども、一応減少傾向は見られているということで、フェルラ酸を経口投与した場合には血圧が低下するという事は、ラットの実験、高血圧ラットでは一応証明はできているのではないかと思います。

○池上座長 ということは、今回の資料、あるいは資料に基づく説明は、先生としては一

応妥当なものとして判断されるということですね。

ほかの先生方で新しい回答書に基づいての説明について、御異存はありませんでしょうか。

○山添専門委員 私も記憶がないんですが、「ヘルシアコーヒー」は今回の場合は、フェルラ酸が作用物質というのは、前回の時とストーリーは同じでしたか。

○鶴身課長補佐 それはもともと関与成分としてはクロロゲン酸を入れていて、腸内で代謝をされてフェルラ酸になってというストーリーは。

○山添専門委員 あの時カフェイックアシッドではなかったですか。

○鶴身課長補佐 当初からこれです。

○池上座長 ほかの先生方で御指摘はございますか。問題はないでしょうか。

○鶴身課長補佐 今、間違えたんですけれども、添加をしているわけではなくて、HHQを除いてあって、もともと含まれているクロロゲン酸がそのような作用を持つということです。

○池上座長 前回の指摘の中では、そのHHQの問題についても御指摘があったように思いますが、どの先生が御指摘になったか記憶はないんですけれども、このことについても今回の回答書の説明で、先生方はよろしいでしょうか。

○山添専門委員 ちゃんと除いた組み合わせでフェルラ酸が効いて、それに加えると阻害をするというデータを一応やっていますので、これならば説明を求められても、メカニズムとしては可能ではあると思うので、一応回答にはなっているかと思えます。

○池上座長 梅垣先生はSHRの動物を使って、高血圧の問題をずっと研究されてきて、このクロロゲン酸の作用メカニズム、その他に関して御意見はありますか。

○梅垣専門参考人 SHRではスーパーオキシドがNADPHオキシダーゼを介して産生させてます。その時にNOがスーパーオキシドによって不活化されますが、このクロロゲン酸とヒドロキシヒドロキノンにより、NOの有効性が高まるというようなデータではないかと思って見えています。

ですから、そのほど変わったことではないと思います。ここでは、ヒドロキシヒドロキノンというのが入っていないというのがかなり重要だと思います。フェルラ酸だけではなくて、このHHQが少ない原材料を用いた時に有効であるということです。商品の表示を見た時に、クロロゲン酸類としか書いていないのです。それだと普通のコーヒーでも入っているから、表示としては問題があると思います。

普通のコーヒーの3%まで下げているということですから、関与成分としてはクロロゲ

ン酸類が入っているけれども、そのヒドロキシヒドロキノンが何%まで下げている関与成分を使ってという表示をしないと、実際の表示は妥当ではないと思います。

○池上座長 その件に関しては、従来のいわゆる関与成分の考え方がこの商品に関しては適用はできないと思います。今までは特定の成分を入れたことが関与成分であるという考え方ですけども、今回は **HHQ** を低減することも有効性にかかわっています。その組み合わせにおいて有効なんだということに関しては、これまでの審議の時には先生方も、それを一応前提にして議論はしてきたということです。

ただ、表示に関しては、これは我々の委員会での議論ではなくて、管理官庁の役割ではないかと思います。

○梅垣専門参考人 おっしゃるとおりです。実際の商品の表示に示されていないと誤解を招くと思いました。ここの議論とは違うのですけれども。

○池上座長 どうもありがとうございました。先生方はよろしいでしょうか。御異議がないようでしたら、実際の評価書（案）の方に議論を移させていただきます。本食品については、安全性に特に問題はないということになると思いますので、評価書（案）について確認をしていきたいと思います。

それでは、評価書（案）について、事務局の方から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 資料1を御覧ください。評価対象品目の概要の5ページ目になります。

「Ⅰ. 評価対象品目の概要」。「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」及び「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」は、元来含有しているクロロゲン酸類を関与成分とし、その作用を阻害するヒドロキシヒドロキノン **HHQ** を低減した清涼飲料水形態の食品で、血圧が高めのヒトに適することが特徴とされている。

1日当たりの摂取目安量は製品1本であり、含まれる関与成分はクロロゲン酸類 **270 mg** とされている。

43行目。本食品に含まれるクロロゲン酸類の主体作用機序は、クロロゲン酸類の代謝産物の一つであるフェルラ酸により血管内皮細胞由来の主要な血管弛緩因子である一酸化窒素が関与する血管拡張反応であると考えられており、本食品では、この作用を阻害すると考えられる **HHQ** を低減している。

「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」。

「1. 食経験」。コーヒーの飲用実態に関する調査によりと、1週間当たりのコーヒー飲用杯数は **10.43** 倍であり、1日当たり **1~2** 杯飲用するヒトの割合は **22.5%** であった。一般的なコーヒーにはクロロゲン酸類を **30~350 mg**、**HHQ** を **0.1~1.7 mg** 含有するとし

ている。

本食品に含まれるクロロゲン酸類は、原材料のコーヒー抽出液に由来しており、クロロゲン酸類の添加等を行われておらず、HHQが低減されている。

65行目「2. 関与成分の体内動態」。経口摂取されたクロロゲン酸類は、一部は未変化体として吸収されるが、大部分は腸内において腸内細菌により加水分解を受け、カフェ酸とキナ酸となり吸収される。

吸収されたカフェ酸は、血中または肝臓においてメチル化を受け、フェルラ酸となる。

75行目。フェルラ酸は、血管内皮細胞由来の主要な血管弛緩因子であり一酸化窒素の活性を高めることにより血管拡張作用を向上させると考えられている。

一方、コーヒーに含まれるHHQは活性酸素を発生させ、活性酸化が一酸化窒素と反応して、一酸化窒素の活性を低下すると考えられることから、本食品ではHHQを低減している。

89行目「3. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」。

「(1) 復帰突然変異試験」。「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」について、500 µg/plateを最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9mixの有無にかかわらず結果はすべて陰性であった。

2行とばしまして、フェルラ酸について、500 µg/plateを最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、結果はすべて陰性であった。

「(2) 染色体異常試験」。フェルラ酸について、2.0 mg/mLを最高用量とした染色体異常試験が直接及び代謝活性化法で実施され、直説法では陽性であったが、代謝活性化法では陰性であった。

「(3) 小核試験」。ICRマウスにフェルラ酸 2,000 mg/kgを最高用量として2日間連続経口投与後に骨髄小核試験が実施されており、結果は陰性であった。

「(4) 単回強制経口投与試験 (ラット) ①」。SDラットを用いた「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」20 mg/kg体重を強制経口投与による単回強制経口投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく一般状態、体重増加及び剖検結果に異常は見られなかった。

「(5) 単回強制経口投与試験 (ラット) ②」。高血圧ラット及び正常血圧ラットを用いたフェルラ酸 50 mg/kgを単回強制経口試験が実施された。投与後6時間までの血圧変化を観察した結果、高血圧ラットでは投与後0.5~4時間後に有意な血圧低下が見られたが、正常血圧ラットでは認められなかった。

「(6) 28日間反復強制経口投与試験 (ラット)」。SDラットを用いて「ヘルシアコーヒ

ー 無糖ブラック」20 mg/kg 体重/日を最高用量とした 28 日間反復強制経口投与試験が実施され、その結果、死亡例なく、一般状態、感覚反射機能検査結果、着地開脚幅等において、被験物質投与による影響は認められなかった。

「4. ヒト試験」。

「(1) 単回過剰摂取試験」。正常血圧者及び薬剤治療を受けていない正常高値血圧者を対象に「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」3 本またはプラセボ 3 本を摂取させる一重盲検クロスオーバー法による単回過剰摂取試験が実施され、飲用直後から 4 時間目までの血圧を測定した結果、収縮期血圧及び拡張期血圧とも摂取後 15 分から 4 時間にわたり摂取前値と比べて上昇傾向を示したが、摂取期前値との比較及び摂取期前値からの変化量の群間比較においてともに有意な差は認められなかった。飲用後早期の血圧上昇傾向がカフェインによる作用と推察される。脈拍数は摂取期前置と比べて低下傾向を示したが、有意な差は認められなかった。摂取期前値からの変化量の群間比較において、摂取 15 分後に本食品群の有意な低下が認められたが、ほかの測定点では有意な差は認められなかった。

「(2) 12 週間連続摂取試験」。正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女を対象に「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」を 1 日 1 本 12 週間摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施され、その結果、摂取期前値との比較において、本食品では 4 週及び 8 週において SBP 及び DBP が有意に低下したが、過度な血圧の低下は認められなかった。

なお、血圧検査及び尿検査の結果、臨床上問題となる変化は認められず、試験期間中の医師による問診においても、本食品に起因する有害事象は認められなかった。

「(3) 12 週間連続摂取試験」。正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女を対象に「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」を 1 日 1 本 12 週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対象並行群間比較試験が実施され、その結果、摂取期前値との比較において、本食品群で DBP の有意な低下が認められたが、SBP、脈拍数は両群で有意に低下し、体重 BMI は両群で有意に増加した。

また、軽症高血圧者のみの解析においては、摂取期前値並びにプラセボ群の値と比べ、4 週より本品摂取群の SBP の有意な低下が、更に 8 週より、摂取期前値に比べ本品摂取群の DBP の有意な低下が見られた。一方、正常高値血圧者のみの解析においては、これらの差は有意ではなかった。

血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題となる変化は認められず、試験期間中の医師による問診においても、本食品に起因する有害事象は認められなかった。

「(4) 12週間連続摂取試験」。正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤治療を受けていない成人男女を対象に「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」を1日1本12週間摂取させるランダム化二重盲検プラセボ対象並行群間比較試験が実施された。その結果、SBP及びDBPが有意に低下したが、摂取期前値との差の平均値は最大でSBPが7.6 mmHg、DBPが4.7 mmHgであり、過度な血圧の低下は認められなかった。

196行目。体重及びBMIについては、両群で摂取期前値に比較して有意な低下が認められた。

血液生化学検査の結果、本食品群では摂取期前置と比較して、8週に鉄が有意に低下したが群間差は認められなかった。尿検査の結果、臨床上問題となる変化は認められなかった。試験期間中の医師による問診では、本食品に起因する有害事象は認められなかった。

「(5) 4週間連続3倍過剰摂取試験」。正常血圧、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女を対象に、「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」を1日3本、1回から3回の頻度で4週間摂取させる二重盲検並行群間比較試験が実施された。

その結果、血圧は本食品群の2週で正常血圧者のSBPが有意に増加したが、正常高値血圧者のDBPは有意に低下した。脈拍は本食品群の6週後の事後観察で正常高値血圧者は有意に低下した。また、血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題となる変動は認められなかった。

試験期間中の自覚症状として、本食品群では上腹部不快感、胸やけ、下痢が、それぞれ1名観察された。上腹部不快感が観察された1名は摂取を中止したところ、症状は消失した。原因として、本食品と関連する可能性または同時期のアルコール摂取量の増加が考えられたが、後日行われた腹部超音波及び胃カメラにより、異常がないことが確認された。試験責任医師により同様の症状が通常のコーヒー摂取によっても起こる可能性があると考えられることから、本食品の過剰摂取時の安全性に問題ないと判断された。残りの2名については、本食品摂取との関連性はないと判断された。

「(6) 4週間連続3倍過剰摂取試験」。正常血圧、正常高値血圧及び軽症高血圧を呈する薬剤による治療を受けていない成人男女を「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」摂取群またはプラセボ摂取群に分け、1日3本を自由に4週間摂取させる二重盲検群間比較試験が実施された。

その結果、血圧、脈拍数、血液学検査結果に摂取期前後の有意な変化は見られず、血液生化学検査の結果においても、臨床上問題となる変動は認められなかった。

被験者による試験期間中の体調変化の記録によると、本食品群では扁桃腺炎、気管支炎が報告されたが、試験責任医師により日常生活に起因するものであり、臨床的に問題となる有害事象ではないと判断された。

「(7) 4週間連続 2倍過剰摂取試験」。血圧降下剤を服用している高血圧症患者を対象に「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」を1日2本、4週間摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー群間比較試験が実施され、その結果、血液検査結果に有意な差は認められず、医師の間診において本食品の摂取に起因する有害事象は認められなかった。

なお、本試験では1名が胃の不調により脱落したが、試験責任医師により脱落者は通常コーヒーを飲用する頻度が少なかったことが原因と考えられ、関与成分に起因する症状ではないと判断された。

「Ⅲ. 食品健康影響評価」。参照に挙げた資料を用いて、「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」及び「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」の食品健康影響評価を行った。本食品はコーヒーからヒドロキシヒドロキノンを低減した食品であることから、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28日間反復強制経口投与試験、ヒト試験として正常血圧者、未治療の正常高値血圧者、軽症高血圧者、治療薬を服用している高血圧症患者を対象とした継続摂取試験及び単回連続過剰摂取試験において問題は認められなかった。

特に本食品は従来の特典保健用食品とは異なり、食品中の特定の成分を低減させ、元来含まれている成分により特定の保健の目的を期待するものであることから、関与成分の体内動態、他の含有成分と影響等についての確認、また本食品の形態から一度に多量摂取した場合の血圧の急激な変化等について確認を行うため、生体内で実際の作用物質であるフェルラ酸の毒性試験、経口投与試験や他の成分の含有量等について追加資料に基づき検討を行った結果、特に問題は認められなかった。

上記試験結果を評価した結果、「ヘルシアコーヒー 無糖ブラック」及び「ヘルシアコーヒー マイルドミルク」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断された。なお、本食品は血圧に影響する食品であり、「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」の2に該当することから、事業者は健康被害情報の収集、情報提供に努めるとともに、治療を受けているもの等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断された。

以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。長文の評価書（案）ですので、少しずつ切って文章の確認をしていきたいと思えます。

それでは、まず5ページにあります「I. 評価対象品目の概要」のところですか。この部分について特に文章上の問題があるかどうか、御異議がありましたら御指摘をお願いします。よろしいでしょうか。

御指摘がなければ、IIの方に移らせていただきます。5～6ページの「II. 安全性に係る試験等の概要」という部分です。6ページの87行までですが、この部分について文章上の御指摘がありますでしょうか。なお、細かい文章上の表現等について、もし御指摘がありましたら、これはまた後ほどメール等で事務局にお知らせいただきましたら、修正はさせていただきます。今日はできるだけ基本的なところでどうぞ。

○山添専門委員 今回、追加の資料でSHRで比較的低い投与量で薬効が出たわけですが、今回の報告書の資料に使われているのは、前のパブリケーションそのものですね。つまり高い濃度のデータをここにはそのまま記載していますね。そうすると我々が感じた疑問と同じようなことが再燃するのであれば、最終的には今回の追加資料の1ページの2のところにあったような低い濃度のデータに関することは、記載をしておく必要があるのかなのか。こういう場合はどうするのか、私もよくわからないんです。

○池上座長 事務局の方から御説明をお願いしますか。でも、先生、例えば6ページの79行とか80行のところは「添付資料1、2」となっているんですが、これは追加資料ではないんですね。

○鶴身課長補佐 これは以前の回答書です。その辺りに多少なりとも入れられるようにして、また先生の方にも御確認をいただきたいと思えますので、よろしくをお願いします。

○池上座長 ほかの先生方はよろしいでしょうか。そうしましたら今の箇所に関しては、追加資料のところを少し加えて、文章の修正をしていただくということで直していただきます。

次に「3. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」についてですが、6～7ページの134行目までです。この部分で何か御指摘はございますでしょうか。ないようでしたら、ここは了解ということにさせていただきます。

次は7～11ページの253行までの間ですが、「4. ヒト試験」についての記載に関して、御意見とかコメントはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

御指摘がなければ御了解いただいたということで、最後の12ページの256～281行まで

の「Ⅲ．食品健康影響評価」ですが、この部分について、いかがでしょうか。御指摘、コメント等がなければ、先ほどの2のところの御指摘の部分を追加していただいて、先生方にもう一度よく見ていただいて、字句等の修正がありましたら、事務局の方にお知らせをいただいて、特にその内容について、私の方で事務局と確認をさせていただきながら、問題がなければ食品安全委員会の方に報告をしたいと思います。

なお、先生方の方から事務局にお知らせいただいた修正意見で、もし問題があるような場合には、再度検討させていただきます。修正案を事務局の方に寄せていただければと思います。よろしいでしょうか。

○村田委員 あまり安全性とは関係ないんですが、「Ⅰ．評価対象品目の概要」でクロロゲン酸類は云々と書いてあり、このとおりでもいいのかもかもしれませんが、カフェオイルキナ酸、フェルロイルキナ酸、ジオフェオイルキナ酸の9種類と書いてありますが、実際にコーヒーには例えばカフェオイルフェルロイルキナ酸とかがあります。ここの書き方というのは何かの定義になるのでしょうか。違う物質もクロロゲン酸類といった時に入るような気がするんですけども、こういう書き方で規定するのはよろしいのでしょうか。

5 ページの37行目に、クロロゲン酸類は9種類の化合物の総称でありと書いてありますが、多分9種類ではなくて、もうちょっと多いような気がします。こういうのはこれでもよろしいのですか。ここで決めてしまえばいいのかもかもしれませんけれども。

○池上座長 私もそこまで厳密には見ておりませんでした。

○鶴身課長補佐 これはコーヒー中に含まれるということで、申請者からの申請書に記載があるものだったと思います。ただ、その辺は確認をしまして、そのような内容であれば、それが明確になるように修正をさせていただきたいと思います。

○村田委員 わかりました。

○池上座長 この部分も事務局で確認をいただいて、化合物名、数、その他について適正かどうかの確認をお願いしたいと思います。全体として、後で気が付かれた部分があれば、追加していただいて結構です。

一度修文をしたものについては、先生方にお送りして、もう一度確認をいただいて、それを食品安全委員会の方に報告させていただくということで処理させていただきます。今日はお出しになれなかったような御意見がありましたら、事務局の方にお届けいただければ、また検討させていただきますので、よろしくをお願いしたいと思います。

それでは「ヘルシアコーヒー」の議題に関しては、ここでの議論は終了させていただきます。

次の議題に移らせていただきます。次は「ポリフェノール茶」についての審議に入らせていただきます。本食品につきましては、昨年2月の調査会において審議を行っておりまして、先生方から出されました指摘事項について、厚生労働省を通じて申請者に求めたところですが、今般、申請者から回答書が寄せられましたので、それについて、まず事務局の方から御説明をお願いしたいと思います。

○新谷評価専門官 それでは、事前に配付させていただいておりましたクリアファイルの「食品安全委員会新開発専門調査会（平成21年6月26日）『ポリフェノール茶』提出資料」を御覧ください。これを基に説明させていただきます。

1 ページをお開きください。指摘事項1の吸収・代謝について。こちらの指摘事項として、(1) プロシアニジンの糞便中への排泄量について考察すること。

(2) ラットにアップルフェノンを混餌投与した試験での糞便中の脂肪酸排泄についての試験方法を確認するとともに、糞便中に排泄されるTG脂肪酸等の量についても説明すること。

(3) 別冊における「ほとんど吸収されない」という記載については、(1)(2)との考察を踏まえ、記載を改めることとしておりました。

回答として、(1) まずプロシアニジンの糞便中への排泄量ですが、糞便の色がプロシアニジンの検出を妨害することから測定法が確立されておらず、リンゴ由来プロシアニジンに関しましても糞便中の排泄量については明らかにできませんということでした。

しかしながら、リンゴ由来プロシアニジンを実験ラットに過剰投与すると、低分子のプロシアニジンが血中にごく微量に検出されること。また、高分子のものは検出されないことを確認しており、このことから吸収されなかった高分子プロシアニジン及び大部分の低分子プロシアニジンは糞便中に排泄されたものと推察しているということです。

(2) 糞便中の脂肪酸についてですが、3行目になります。糞便中の残留総脂肪酸量を測定するには、トリグリセライドのみを定量するのではなく、総脂肪を加水分解して脂肪酸メチルエステルにした後、総脂肪酸量として定量することが食品機能研究法において推奨されており、申請者もこの方法に従い、脂肪酸量を算出したということでした。

(3) として、記載事項の訂正です。改訂後となっているところです。プロシアニジンのうち、一部の低分子プロシアニジン(2,3量体)は血中にごく微量に吸収されるものの、吸収後、速やかに代謝され、尿中に排泄される。それ以外の高分子プロシアニジンは吸収されないと訂正をするということです。

4 ページの「2 作用機序について」。プロシアニジンによる膵リパーゼ活性阻害以外の

生体内作用について、安全性の観点から考察をすることということで、(1)としてヒト試験における排便量については高値となっており、またウサギにタンニンを投与した試験の見かけのタンパク質の吸収率が低下している。これらの作用機序について考察すること。

(2)として、 α -アミラーゼ、トリプシン等の消化酵素の活性低下、体内の種々の酵素の変動、胆汁酸排泄の増加、糞便中の脂肪酸排泄の増加。ヒト試験において血圧の変化が認められている。これらが膵リパーゼ活性阻害による副次的な変動か、リンゴポリフェノールによる特異的な作用かについて考察することとしておりました。

回答といたしまして、(1)排便量の高値に関するメカニズムは明らかにできておりませんが、膵リパーゼ活性阻害作用を有する他のポリフェノール類でも観察される現象であることが考えられます。

一方、動物試験ではプロシアニジンによる腸内細菌叢への影響が示唆されており、このことから当該食品につきましても腸内細菌叢の改善により糞便量の増加は認められたのではないかと推察しておりますということです。

また、当該食品の摂取が原因と考えられる下痢や軟便等の発生は認められず、本試験で認められた糞便量の高値は消化器官等に有害な影響を及ぼす可能性はないものと判断しましたということでございます。

5 ページの真ん中辺りの「見かけのタンパク質の吸収率低下について」。3 行目の後半からになりますが、タンニンを高含有した飼料を摂取した多くの動物では、消化管においてトリプシンを始めとする消化酵素が阻害され、飼料効率が低下するとしております。一方、1%混餌させた試験では、飼料効率の低下は認められませんでした。

下から 6 行目になります。この飼料添加濃度 1%をラット体重に換算すると、1 日当たり 970 mg/kg 体重に相当し、更にこれをヒト 50 kg 換算すると当該食品関与成分の摂取目安量の約 80 倍に相当します。

以上のことから、見かけのタンパク質の吸収率低下は、極めて高濃度のタンニンを摂取した際に発生するトリプシン等の消化酵素阻害に起因することが考えられ、当該食品をヒトが摂取した際に同様の事象が観察される可能性はないと考察したということでございます。

(2) 御指摘のうち、高濃度タンニンや複数の植物由来タンニンの混合物などを対象とした試験報告については、その変動に対するメカニズムは不明ということで、リンゴ由来ポリフェノールに関する試験で認められた変動について、以下のような考察したということです。

「酵素変動について」。酵素変動については、下から 4 行目になりますが、リンゴポリフェノールの腭リパーゼ活性阻害による脂肪吸収抑制の結果、摂取カロリー量が低下したことに観察されたものであることが推察され、リンゴポリフェノールの腭リパーゼ活性阻害による副次的な変動であるものと考えているということです。

「糞便中の脂肪酸排泄の増加について」。7 ページの上から 2 行目になります。こちらについては、腭リパーゼ活性阻害によるものであると考えているということです。

「胆汁酸排泄の増加について」。2 パラ目になります。*in vitro* の試験において、リンゴ由来プロシアニジンによる胆汁酸のミセル可溶化阻害が確認されていることから、腸管内におけるプロシアニジンの胆汁酸再吸収阻害、すなわち特異的な作用であると考えます。しかしながら、当該食品を摂取したヒト試験結果より考察したところ、胆汁酸排泄増加作用が原因と考えられる栄養素の吸収阻害やそれに伴う健康被害は一切なく、またコレステロール値についても基準値内の変動のみであり、安全性の面でも特に問題はないと判断しました。

「血圧の変化について」。8 ページを御覧ください。上から 4 行目辺りからになります。リンゴポリフェノールの腭リパーゼ活性阻害作用による脂肪吸収抑制に伴う副次的な変動であると推察しました。各試験において個別データを確認したところ、低血圧を引き起こす大幅な低下は認められなかったこと。急激な血圧低下はなかったことから、安全性の観点において問題にならない範囲の変動であると判断したということでございます。

9 ページです。「3 変異原性試験結果の考察について」。

2 パラ目になります。本食品の摂取により、胃、腸管細胞及び腸管細菌が暴露されても、それらに遺伝子突然変異を引き起こさず、変異原性に関する安全性に問題ないこと等を観察すること。

回答としまして、4 行目になります。胃及び結腸を対象とした *in vivo* コメットアッセイ試験を実施し、いずれも陰性であることを確認しました。プロシアニジンの原料であるリンゴの長い食経験や他のプロシアニジン類を含有した一般食品の食経験を考慮しましても、当該食品の摂取による変異原性に関する安全性には、特に問題はないと考えるということです。

11 ページ「4 毒性試験結果について」。ラットにアップルフェノンを 90 日間強制経口投与させた試験において、被験物質投与による影響と考えられる種類の所見が認められている。については各項目について回答した上で、被験物質の無毒性量について再考察することという指摘でございます。

その回答としまして、本試験の実施期間により確認と考察を行い、その内容を基に本試験結果の再考察をいたしました。その結果、種々の所見はいずれも被験物質投与の影響をもたらした生理的適用反応によるものであり、毒性を示すものではないと考え、本被験物質の無毒性量は 2,000 mg/kg であると判断いたしました。

「5 ヒト試験における試験機関中の被験者の食生活と嗜好傾向について」。ヒト試験について、試験期間中に脂質の多い食事を避ける傾向がなかったかについて確認すること。また、脂質の多い食事を摂った後の副次的作用について、安全性の観点から考察すること。

回答といたしまして、食事調査を詳細に実施したヒト試験においては、プラセボ群、被験食品群ともに、脂肪エネルギー比に大きな変動はなく、脂質の多い食事を避ける傾向は認められませんでしたということです。

また、脂質の多い食事を摂った場合の作用については、当該食品とともに高脂肪食を単回摂取させた試験の結果を確認しました。そのほか、脂質の多い食事を摂った後においても、脂肪吸収阻害に伴う副次的作用はなく、安全性に問題はないと考察いたしましたということです。

19 ページ「6 ミネラル吸収阻害について」。指摘事項の 3 パラ目になります。カルシウム排泄量に関するデータがあれば、提出の上、カルシウム吸収機能が低下していると考えられる高齢者等が本食品を摂取することに関し、安全性の観点から考察するとともに、リンゴポリフェノールによる栄養素のトランスポーターへの影響について考察すること。また、リンゴポリフェノールと各種ミネラルとの平衡解離定数がわかれば示すこと。

回答といたしまして、2 パラ目になります。リンゴポリフェノールがミネラル吸収に与える影響について、ラットを用いたカルシウム、マグネシウム、リンの出納試験の結果、リンゴポリフェノール摂取によるミネラル吸収阻害作用は認められませんでした。

また、ぶどう種子由来のプロシアニジンにおいて、カルシウム機能が低下した状態を改善する可能性も示唆されております。このことからカルシウム吸収機能が低下していると考えられる高齢者が摂取した場合におきましても、カルシウム吸収低下やそれに伴う骨量低下やカルシウム欠乏症などを引き起こす可能性はないと考察しました。

更にミネラル以外の必須栄養素であるビタミンにつきましても、吸収阻害やそれに伴う健康被害などは一切観察しておりません。

以上を踏まえ、当該食品によるビタミン、ミネラルなどのトランスポーターへの影響がなく、脂肪以外の栄養素吸収が阻害され、健康上の問題をもたらす可能性はないと考察いたしましたところでございます。

「7 血清 Fe の上昇について」。4 週間連続過剰摂取試験で血清鉄の値が上昇していること及びそのことが慢性肝炎等の炎症性疾患を持つヒトに与える影響について考察すること。

回答といたしまして、ヒト試験における血清鉄値の変動を確認したところ、各試験における血清鉄の変動は一律ではなく、また、いずれにおいても基準値内の変動であったことから、血清鉄への影響はないと考えております。

更に貯蔵鉄量を示すフェリチン値について確認したところ、いずれも基準値内で推移し、当該食品による上昇は認められませんでした。

これらのことから、体内に過剰に鉄がたまりやすく、鉄による障害を受けやすくなっているヒトが当該食品を摂取した場合においても、血清鉄値や貯蔵鉄量を上昇させる可能性はなく、安全性に問題はないと考察しました。

23 ページに一覧表を付けてあります。

24 ページ「8 腸内細菌叢に与える影響について」。本食品を継続的に摂取することによる腸内細菌叢に与える影響について考察すること。

回答の 4 行目になります。カテキンの抗菌作用がもたらす主成分エピガロカテキンガレートはリンゴポリフェノールには含まれておりません。ポリフェノールを高含有するリンゴの濃縮物を摂取させたラットにおいて、リンゴ由来プロシアニジンが腸内細菌叢の改善に寄与したことが報告されております。これらのことから、当該食品の継続摂取により腸内細菌叢に負の影響を与える可能性はないものと考察したということでございます。

以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。提出資料はかなり膨大になっておりますので、少し区切りながらディスカッションさせていただきます。

まず回答書の 1～3 ページの指摘事項 1 です。これについて先生方から御意見等をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○松井専門委員 既にお茶のポリフェノールは発売されていますね。その吸収は出ているんですか。お茶のポリフェノールを飲んだ場合に、糞便中にどのくらいポリフェノールが出ているというのは、今まで許可された品目の中で、そういうデータはあるんでしょうか。

○鶴身課長補佐 少しお待ちください。確認します。

○池上座長 私もわからないんですけども、黒ウーロン茶というのもポリフェノールですか。ここでそのことが議題になったことがありますか。覚えがないですが、どうでしょうか。

○村田委員 お茶の場合には EGCG ですね。こちらはプロシアニジンなので、分子量が違うとか、2 量体とか 3 量体で大きくなっているの、それで違うので、これで出ているのではないかと思います。

○松井専門委員 ただ、お茶のポリフェノールはすぐに分解されますから、便中の濃度を測る又は血中濃度を測るなどにより正確な値を測定するのは、難しいですね。そういうものなので、本当にこれが測れるのだろうか。

○池上座長 今回の件に関して、梅垣先生は昔、何か測っていらっしゃいましたか。

○梅垣専門参考人 お茶のカテキンは数%程度しか吸収されないというのが一般的です。お茶の中の EGCG は投与した後、血中に結構検出できます。このプロシアニジンはわかりませんが、ブドウ種子のものを昔分析したことがあるのですが、若干検出できます。でも、かなり濃度は低いです。ほとんど吸収されないと考えていいと思いますが、全くゼロではない。否定はできません。2 量体とか 3 量体は若干入るとい論文があります。

○松井専門委員 便中にどのくらい出るかというのは、測ることはできますか。

○梅垣専門参考人 分解してしまう可能性がありますので正確に分析はできないと思います。

○廣瀬委員 私も以前、お茶のカテキンのことをやったんですけども、カテキンをやっていた最初のころ EGCG はほとんど吸収されないということだったのですが、その後、研究が進んできて、たしか 7~8% は吸収されるというようなデータが学会等に出ていたような記憶はあります。

○鶴身課長補佐 先ほどのクリアファイルの新規文献の 2 番になりますが、比較としてポリフェノール高含量ウーロン茶ですが、排泄便量の増加、高値が報告されていると。この文献を彼らも参考に引用している状況になっています。

○池上座長 今回のデータになる部分はどの辺でしょうか。先生が御指摘になられた文献の中のどの図を見ればいいのか、わかりますか。

このデータでは特に糞中への排泄とか吸収は見ておりませんね。違いますか。

○鶴身課長補佐 脂質の排泄量が高まっているということで、考察をしているという状況だと思います。

○池上座長 松井先生、どのくらい吸収するか、どのくらい排泄するか。

○松井専門委員 それがわからないと思います。

○池上座長 わからないということでもいいですか。

○松井専門委員 現状では、わからないということでもいいと私は思って、それでお聞きし

ました。

○池上座長 廣瀬先生は7~8%吸収するという事なんですが、梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門参考人 お茶のカテキンの場合も分解してしまえば、どれくらい入ったかがわからないです。EGCGとしては血液中に検出できます。ただ、濃度としてはEGCGとして測ると、かなり過剰投与した動物実験でも3 μmol/Lとかで、数 μmol/L以上にはならないですね。毒性量を投与してもそのレベルです。

実際にどれくらい吸収したかというのは、分解してしまえば全くわからないので、総量としては評価できないと思います。多分、廣瀬先生が言われたのは測定法の違いの影響もあります。EGCGとして測定するのか、全部ひっくるめて測定するのかで、変動があると思います。もともとはかなり吸収しにくいと一般的には言われていると思います。

○池上座長 今、梅垣先生が御指摘になったのは、糞中の排泄量から吸収量を見るという方法を取れば、廣瀬先生の言われたようなパーセンテージが出るかもしれない。ただし、糞中に出てくるものはかなり分解を受けた後のものだから、正確にはそれははかれないと。ただ、血中からは検出できるので、吸収していることには間違いはないという御意見でいいのでしょうか。

○梅垣専門参考人 EGCGとか分子量の小さいものだったら検出できます。それらでも血中に入ってもグルクロン酸抱合とか硫酸抱合されてしまいます。その測定方法によってフリーで測るのか、抱合体として測るのかでも違います。糞中で検出するのはかなり難しいと思います。以前にアイソトープを使って測定された事例がありまして、それでは結構入っていると云われますが、どこの部分をラベルしているかによって、またその結果も違います。どれくらい入ったかというのを正確に評価したものはあまりないと思います。

○池上座長 どうもありがとうございました。なかなか難しく、検出がしにくい物質であるということに関しては、昔からよく指摘をされているところなんですが、この吸収代謝については、事務局の記録によりますと、山添先生から御指摘があったんですね。前の書き方ではほとんど吸収されないということを言っているんですけども、今回は一部その低分子量のものは吸収されると修正をしてくれているんですが、先生としては、これでよろしいでしょうか。

○山添専門委員 正確を期した形で表現をしてくださっていると思いますので、これでいいと思いますし、大部分は吸収されないということの理解でいいのだらうと思います。そうならば、後での胆汁酸の変動とか脂肪酸の変動とかも、その機序と絡むので、そここのところの解釈だけを明確にしておいたらいいだらうということで申し上げたということ

す。

○池上座長 この2ページの改訂後の文章がこういうふうになっておりますけれども、梅垣先生、廣瀬先生、この文章に特に問題はないでしょうか。

○梅垣専門参考人 これでよろしいと思います。

○池上座長 廣瀬先生もよろしいでしょうか。

○廣瀬委員 はい。

○池上座長 ほかにこの問題に関して御指摘はありますか。この吸収代謝のところでは、この問題についてはよかったです、2番目の問題。腓リパーゼ活性の阻害であるとする、TGで排泄される可能性が高いと思いますが、一応試験法としては難しいということが書かれていて、結局TGで糞便中に出たものも全部分解をして、遊離脂肪酸で測定するという方法を取っているんですけれども、定量法上そうならざるを得ないということがここでは書かれています。私もわからないんですけれども、この点はどうか。

こういうふうには回答されていますので、これはおかしいという積極的な御意見があれば別ですが、なければここは一応了承とさせていただきたいと思います。

○菅野専門委員 動物で調べる場合がありますね。これは普通どのくらいまで食べさせて無毒性だったらいいと考えたらよいでしょうか。与えている量がまちまちなんです。1,000 mg/kgでやめていたり、場合によっては100 mg/kg相当でやめていたり、200 mg/kgまでやってみたり、90日間は2,000 mg/kgまでやってみたり、強制経口もあれば混餌もあれば、いろいろやっているわけです。

普通は毒性試験の混餌と言え、5%まで混ぜろということになるわけですが、例えば3ページの上から3行目の場合は、1,000 mg/kg体重となるような大量を単回投与ですけれども、ある時は1,000 mg投与であったりするわけですが、そこら辺の考え方はどうなっていましたか。

○池上座長 その点について、どなたか答えていただけますか。

○菅野専門委員 後の毒性のところでも結構ですけれども、見回していただくと、その都度、用量は巧妙にと言ったらいいか適切にと言ったらいいかわかりませんが、変えられておりますので、そこもお気に止めていただくとありがたいです。

○池上座長 わかりました。最後の安全性の毒性試験のところは特に先生が御指摘になっているように問題になっていますので、そのところへ行くまでに皆さんで見ていただく時に、実際に動物にどのくらいの量を投与して、それぞれの計測が行われているかというところに注意をしながら見ていただくことにさせていただきます。

○菅野専門委員 御参考までに、1%混餌が大体 1,000 mg/kg に当たると、書いてありました。

○池上座長 指摘事項1に関して、追加の御意見やコメントはありますか。この「ポリフェノール茶」についてはたくさんありますので、またお気づきの点がありましたら、後ほど御指摘をいただくということで、次へ行かせていただきます。

4~8 ページの「2 作用機序について」になります。この部分に関して、何か御意見等がございますでしょうか。山崎先生からもこの部分は御指摘をいただいていたんです。

○山崎専門委員 これは医薬品でタンニン酸アルブミン、通称タンナルピンと言われるものが臨床で使われるんですが、それを考えた場合に単にこのリパーゼ活性を阻害するというだけではなくて、もう少し幅広く消化管に作用をもつだろうと考えたわけです。

ポリフェノールでも今回問題になっているような高分子量のもものは、いわゆるタンニン類と言ってもいいんですが、そういうものはタンパク質の吸着が非常に強いというのは皆さん御存じだと思います。タンニン類とタンパク質が共存すると吸着をする、あるいは *in vitro* で沈殿を起こすという状態になりますので、リパーゼだけが作用を受けるのではなくて、あらゆるタンパクが影響を受けるだろうと推定されます。

その中で、消化管の機能に特に影響を持つような酵素があれば、その影響が現象として表れるだろうと考えます。リパーゼに対する影響は、ここの回答書にもありましたけれども、やはり重要だと企業は言っております。そこは私も異存はないと思います。

ただ、消化管に現れた現象がリパーゼ阻害だけで説明できるかということ、やはり難しいと思います。ただ、不明なところがあっても、それはやむを得ないというのが私のこれを読んでの感想です。

○池上座長 どうもありがとうございました。ここでの回答に関しては、先生は特にこれで異存はないということでしょうか。

○山崎専門委員 企業が見解を述べるという意味では、これでいいと思います。

○池上座長 ほかの先生方で御指摘等がございますでしょうか。

○山添専門委員 今の山崎先生の回答についての質問なんですけれども、これは実際に使われる用量としては、投与量は低いわけですね。そこでの作用はリパーゼの作用で一応説明が付くということなんですか。

○山崎専門委員 リパーゼの阻害だけで説明が付くかどうかは、私もわかりません。

○山添専門委員 高い用量の時などでは、胆汁酸の排泄量が変化をしていますね。恐らくこれなどを見ると、不溶性になって胆汁酸が再吸収されないの、結果的にコレステロー

ルとかの利用率を上げているわけですね。

胆汁酸ミセルもないから、結局脂肪酸の吸収も上げない。タンニンで収れん作用があるので、腸管の収縮能を上げているので、糞中排泄が増えているのはどちらかというと、このタンニンの収れん作用に基づくもので、運動を亢進していて、そのために糞の排泄が増えていると考えれば考えられる作用で、私はその点については、それほど問題はないと思うんですけども、確かにリパーゼだけで説明が付くのかなというのは疑問なので、少しマイルドな表現にしておいた方がいいのかなと思います。

○池上座長 という御指摘ですが、ほかの先生方でどうでしょうか。

私も1か所気になる文献があります。ここで新規文献3というのがあるんですが、これを見ていただくと、糞便量の排泄が増えるといった説明に使っているんですけども、実際にはこれはリンゴのペクチンなんですね。それから高ポリフェノールの乾燥したリンゴ状態なので、ペクチンをかなり大量に含んでいるんです。

使っているサンプルがもしペクチンがそのまま含まれているようなものであれば、ここに出てきているような糞便量を増やす可能性とか、あるいは短鎖脂肪酸が増えるというのは、ペクチンによる、腸内細菌叢の分解による短鎖脂肪酸生成というのは増えてくるので、この文献は実際には不適切で、このリンゴのポリフェノールにどの程度ペクチンが残留しているのか。組成を確認してこなかったんですが、事務局でわかりますか。リンゴポリフェノールは60%ポリフェノールと書いてあるんですが、後の40%は何を含んでいるのかというところは調べてこなかったんです。

ただ、3の引用文献はこの説明に使うには不適切だということです。

○鶴身課長補佐 このリンゴポリフェノールは商品名がアップルフェノンですが、プロシアニジン自体が6割くらいで、あとは手元にある資料によると、カテキン類が12%、カルコン類が6%、フェノールカルボン酸類が11%というのは手元にございますが、それ以上はございません。

○池上座長 カテキン等も含めていくと、純度としてはかなり高い可能性はあるので、ペクチンの影響というのは、それほど大きく考える必要はないのかもしれないかもしれません。私はこの3の引用文献は不適切ではないかと思います。

この部分に関して、ほかの先生方から御指摘等がありますか。

○池上座長 追加の御意見がなければ、リパーゼの活性阻害だけでここをまとめていくというのは、多少問題があると思います。もう少しリパーゼ以外の要因の可能性をきちんと書いておく必要があるのではないかという御意見だろうと思います。そういうまとめ方で

よろしいでしょうか。

ほかに追加の御意見等はございますか。

○脇専門委員 3～8 ページ血圧についても含めてよろしいですか。

○池上座長 どうぞ。

○脇専門委員 ほかの先生方からも御指摘があって、私はこれは体重が減ったことに付随した血圧変化ではないかとお答えしたような記憶があるんですけども、この企業の回答もそういうふうを書いてあるようなんですが、8 ページ目の上から 5 行目にリンゴポリフェノールのリパーゼ活性阻害作用による脂肪吸収抑制に伴う副次的な変動であると考察しましたとありますが、これは副次的というよりは、続発した体重増加がもたらされ、その結果として血圧が下がったということで、リパーゼ活性の阻害による副次作用と表現するのは表現自体には飛躍があるような気がするんですが、解釈としてはよろしいかと思えます。

○池上座長 事務局の方で今の先生の御指摘を記録しておいていただいて、ほかにございますか。もしないようでしたら、次は 9 ページの「3 変異原性試験結果の考察について」というところに行かせていただきます。

ここは本間先生から御指摘をいただいていたんですけども、今日は御欠席ですね。この回答に対する御意見は寄せられておりますでしょうか。

○新谷評価専門官 資料 2 の方にも載せてあるのですが、本間専門委員の方から指摘した部分の回答に関しては問題ありません、了承いたしましたというコメントをいただいております。

○池上座長 この部分に関して、ほかの先生方で御意見はありますか。新規にも実験が行われて、一応確認をされているという内容だろうと思います。文章の方も変更されているということでよろしいでしょうか。

それでは、次に「4 毒性試験結果について」に移りたいと思います。これについては菅野先生から御指摘がかなりあったと思いますが、先ほどの量の問題も含めて、菅野先生からもう一度、この回答に関して御意見があれば。

○菅野専門委員 分厚い資料の 105～132 ページです。そこに各動物ごとに病理所見が書いてあるんですけども、そこには、雄雌両方とも十二指腸の粘膜固有層に色素を持ったマクロファージが集まるという所見がありまして、マイナスが何も無い。1 プラスが軽度。2 プラスが中等度で、3 プラスが高度。

最高用量群になりますと、これは雄の場合、10 匹中 3 匹が高度で、6 匹が中等度で、1 匹

が軽度。雌になりますと、7匹が高度、2匹が中等度、1匹が軽度。勿論、溶媒対照群は全く無変化という判定なんです。

写真が付いていまして、白黒で非常に見づらいですけれども、上段が溶媒対照群で、下段が3プラス高度で、これを見ますと明らかに絨毛が「腫れて」いまして、そこにびっしりマクロファージがたまっている。さらに、所属リンパ節に肉芽ができる、肝臓にも所見があり、この図は十二指腸ではなくて空腸の方の絨毛に油がたまっているという所見が載っているわけです。これらは毒性ではないと報告者は言い張っているのですが、形態異常を来たしてしまえば、これは吸収阻害もあるだろうから、これを毒性にとらないのは無理だと申し上げました。すると、これは1匹だけの所見だとの返事なのです。これ以外の写真を●●に見てもらって、差はないという返事をいただいたという返事が来たわけです。

1匹だけだとおっしゃるんですが、これらの写真の下に何番の動物の写真かが書いてあるのですが、これらの強い変化を示すのが同じ1匹の動物かということ、違うのです。675番だったり674番だったりするんです。この星取表でわかるとおり、3プラスの動物が複数いて、うちの1匹だと言って最初は報告されたわけですね。しかし、最後には、この写真を引き下げて、残りの動物で差がなかったというふうに持っていかれるのは、腑に落ちないわけです。

なぜ2,000 mgをそんなにNOAELと取りたいのかという問題があります。ほかの試験は全部1,000くらいまでしかやっていないのに、この90日間だけ2,000までやっている。ただし、5%の混餌が5,000相当だとすれば、5%混餌には全く至らない量に相当するものを強制経口投与でやっての所見である。勿論、混餌と強制経口では所見が変わりますけれども、このタイプの病変は恐らく1日にしてできる病変ではなくて、徐々に徐々にオーバーロードがかかってたまってくる病変だと思うので、混餌でも起こるのではないかと思います。

ですから、普通は5%まで混餌をやって、何も出なければ無罪放免というところを、やっていない上に、なぜ2,000の所見を最初はデモンストラブルに出してきておきながら、勿論この絵を出しながらも毒性ではないとおっしゃったのは事実ですが、これを病理形態学の見せられれば、機能不全を伴うだけの肥厚があると診ざるを得ない。ほかのパラメーターも動いていますから、いかに第三者コンサルタントの診断書があるからと言っても、この写真を取り下げた上で残った、もっとおとなしい平均的な写真だけをもとに得られたコメントであることも加味すると、承服はできないという結論です。

解決策としては、えりすぐった写真で判定するのは限界がきているから、1群10匹しか

いないので、もし十二指腸の標本ができていたら、輪切りの弱拡大と部分的なところの拡大を全部写真に撮って電子ファイルで送ってくれと、こちらで見るからと。そういう解決策くらいしかないです。それを見て納得できれば納得しますけれども。その追加資料はもう配られているんですか。

○鶴身課長補佐 それは配っておりません。

○菅野専門委員 実は第三者に見てもらいましたというレポートの中に、最初のレポートの写真はただ1匹だけの所見なので除外した、ということの後になって言っているのです。

○池上座長 今、菅野先生から御指摘されている部分に関して、ほかの先生方からどうぞ。

○廣瀬委員 今回の菅野先生の考え方におよそ賛同しますが、もう少し詳しく言うと、沈着している物質は結局、被験物質に含まれている植物成分由来の褐色色素であるということは想像されるんですが、この物質が生体にとって異物として認識されて、それがマクロファージに増殖されて、十二指腸、空腸、胃などの消化管だけではなくて、肝臓あるいはリンパ組織、どういうわけかわからないんですけれども、歯肉縁あるいは肺にまで沈着してきてしまって、十二指腸では絨毛の腫大や粘膜の肥厚まで認められておりますので、これは毒性と判断せざるを得ないと思います。

申請者はこういうポリフェノール類はタンパク質に吸着されやすいので、腸管のリンパ管内に吸収された後、色素が組織に沈着されたというような推察をしておりますが、私自身は今まで、例えばカカオのプロシアニジンあるいは茶カテキンを含めて、多くのポリフェノール類について動物実験を行ってきましたけれども、このアップルフェノンのように色素が消化管に沈着したという例は経験していません。

プロシアニジンの大部分は吸収されずに排出されるが、一部の低分子プロシアニジンは血液中に微量に吸収され、尿中に排泄されるという記載もありますけれども、いろいろな臓器に沈着しておりますので、この記載とも少し矛盾した所見ではないかと思っております。

結局アップルフェノンというのは、多少吸収されるけれども、その後、なかなか消化されにくい、あるいは沈着しやすい等の何か特別な性質があるのではないかという気がします。

90日間試験での結果では、沈着に対する障害反応は見られていないようですけれども、より長期の試験では消化管以外にも、周囲の臓器に沈着して障害を起こす可能性も否定できないのではないかと思います。無毒性量につきましては、十二指腸における色素沈着を根拠として500 mg/kg未満と判断せざるを得ないと思います。なお、ほかの調査会でもも

しそれを審議したとしても、同様な結論になるのではないかと思います。

次に（３）の尿の所見です。これは雌だけに見られておりまして、尿量の減少、浸透圧の増加、尿比重の増加、カリウム、ナトリウム、クロールの低下。このような所見はすべて用量相関性があります。しかしながら、血液の電解質には全く異常はない。したがって、腎機能を示唆するような所見はないとは思いますが、これも投与の影響と考えざるを得ないと思います。

この原因として、申請者はヒトの実験の結果、高ポリフェノール含有のウーロン茶の文献を参考として、被験物質の生理作用、つまり先ほども出てきましたけれども、腓リパーゼ活性阻害による脂肪排泄量の増加作用によって糞便の排泄量が増加して、二次的に体内の水分が尿中よりも糞便中に多く排泄されたことが原因であって、尿中のミネラル量の異常等もそれに伴って認められたというような考察をしておりますが、ラットの試験では糞便量の増加あるいは下痢、軟便等が観察されておられませんので、原因は不明と言わざるを得ないと思います。

（４）で、好中球、白血球数が増加したという所見に関しては、白血球、好中球ともほぼ用量相関性に増加しておりまして、高用量では有意差が見られております。申請者は病理組織学的に炎症や組織障害は見られないと。骨髄等で造血亢進がないと。更に白血球数は背景データの範囲内であるということから、毒性学的には意味がないと考察しております。

確かにそうかもしれないのですが、用量相関性があるって雌雄とも同様な傾向が見られるということから考えると、投与の影響を完全に否定するということは、なかなか難しいのではないかと思います。

私の結論としましては、今まで説明してきました消化管やその他の臓器における色素沈着、尿所見の異常、白血球、好中球数の増加の毒性学的な意義や原因、再現性を確認して、更に無毒性量を定めるためにも、より長期の試験。つまり慢性毒性が一番いいと思うんですけれども、そういう試験を行う必要があるのではないかと考えております。

以上です。

○池上座長 どうもありがとうございました。お二人の毒性学の立場からの御指摘なんですけれども、廣瀬先生は慢性毒性の試験もきちんとやるべきだということなんです。菅野先生はその点に関してはいかがでしょうか。

○菅野専門委員 それに越したことはないと思います。一番最初にコメントをしたとおり、マージンを出している実験がありましたね。あれも 1,000 でちょうどぎりぎりなんです。

あれは吸収でしたか。要するに 1,000、2,000 のところでちょうど用量相関的には所見が出てきているところで、それに連動して、ほかの機能的なファクターも全部動いていると思われるのです。ですから、そこまで含めれば廣瀬先生がおっしゃるように、きちんとやってもらおうというのは、結構なことと考えます。

私がほかのポリフェノールをやった経験がないものですから、わからなかったのですが、今までのものと違うようだということが重要だと思うので、そういうことからすれば、廣瀬先生の御意見は尊重されるべきだと思います。私自身は 1,000 くらいを NOEL としていいのかなとは思ったんですけれども。

○池上座長 もし慢性試験をやるとしても、NOEL も含めて取るとすると、投与量としては 2,000 mg くらいまでのレベルでドーズを見ていくというような実験をした方がよろしいでしょうか。

○菅野専門委員 NOEL を取りたいければ 2,000 トップで更に 500 より下が必要になると思います。2,000 はあった方がよいと思います。これは廣瀬先生とまだディスカッションさせていただいていないんですが、色素を持ったマクロファージが出るころから毒性と取るか、そこは NOEL ではないけれども、NOAEL と取るかというところで、形態的にファンクションの異常が示唆されない軽度のものは NOAEL に取っていいとすれば、500 が NOAEL、あるいは甘く取れば 1,000 が NOAEL。けれども、2,000 はどう頑張っても無理だと。そういう立場もあるかと思うんですが、そこはほかのポリフェノールでこういうことはまずなかったんだということであれば、きちんとやった方がいいというふうに、ここで私の意見を変えさせていただきます。

○池上座長 ありがとうございます。ただ、今までのポリフェノール類でこういったような毒性が見られていないのでしょうか。私はこういうところはわからないんですが、ほかの先生方でカテキン類やポリフェノールをおやりになられた方々で、お茶などでのデータはどうなんでしょうか。

○菅野専門委員 黒ウーロン茶というのは、これの前にもう通ってしまったんですか。厚生労働省の時に。

○鶴身課長補佐 こちらで評価書をつくっています。

○菅野専門委員 その時に 90 日試験の情報がありますか。

○鶴身課長補佐 評価書がお手元の新開発食品専門調査会と書いたファイルの最初の緑色のタグで評価書というところを開けていただいて、39 になります。

○新谷評価専門官 90 日はないんですが、この時は 28 日をやっております、タグ 39

の 2 ページ目になります。その 8 行目から 5 週齢の雄のラットを対象にコントロール及び黒ウーロン茶エキスを凍結乾燥させた飼料を 1 日 1 回 28 日間強制経口投与したところ、一般状態及び血液学的検査値に異常は認められず、死亡例もなく、病理解剖学的検査でも異常は認められなかった。

なお、病理組織学的検査において、高用量投与群において雌雄の胃に前胃境界縁上皮空胞化及び境界縁付近前胃粘膜上皮副細胞腫脹が認められたが、いずれも高濃度溶液の反復投与による変異性の刺激性変化と考察された。これらのことから無毒性量は雌雄とも 2,000 mg/kg 体重/日以上と推定されたということになっております。

○池上座長 菅野先生、よろしいでしょうか。このリンゴポリフェノールでは特異的な作用の可能性というものがこの試験からは示唆されるように思われますので、今のような形でもう少し毒性試験については厳密なデータを出していただく形にするということでしょうか。

○菅野専門委員 ウーロン茶の場合は OTPP というのが主成分。

○鶴身課長補佐 ウーロン茶重合ポリフェノールです。

○菅野専門委員 こちらのほうが薄いんですね。

○鶴身課長補佐 たしか製法上は濃く煮詰めただけということだったと思います。

○菅野専門委員 こちらのリンゴの方は。

○池上座長 先ほどのお話のように、純度は高い。

○鶴身課長補佐 ただ、それをウーロン茶に添加をしているというものです。試験自体は基となる 60% のものでやっているということです。

○菅野専門委員 ここには引用文献は付いていないんですね。

○鶴身課長補佐 はい。

○菅野専門委員 どうでしょうか。見てみますか。ウーロン茶の方をもう一回確認しますか。

○廣瀬委員 ウーロン茶に入っているのは、どういうポリフェノールでしたか。やはりカテキン類がほとんどですか。私が衛研にいた時に、既存添加物で茶抽出物というのがありまして、その 90 日毒性試験をやりましたけれども、やはり十二指腸あるいは消化管には何の変化も出てきていなかったです。

そのほか、がんの抑制ということで、より長期の試験も市販のサンフェノンですとか、いろいろありますが、そういうのでやりましたけれども、特に消化管にそういう所見は出てきていなかったです。

○菅野専門委員 2,000 mg だったら、このリンゴの方は 28 日目でも所見が出ていると思われませんか。

○廣瀬委員 それは出ていると思います。

○菅野専門委員 そういうことで結構だと思います。

○池上座長 わかりました。ただ、同じポリフェノールでこういった違いの出る可能性という辺りも気になるところなんですけれども、梅垣先生、どうでしょうか。

○梅垣専門参考人 これを見ているのはポリフェノールだと言われるんですが、100%のものではありません。例えば健康食品の原材料などを見ていると、表示されていないものが若干入っていて、それが共存することによって影響が出る場合があります。リンゴのポリフェノールは出て、ほかのポリフェノールでは出ないということはあると思います。

○池上座長 ポリフェノール本体そのものが影響しているというよりは、原料に含まれているほかの成分の影響の可能性もあり得るという考え方ですか。

○梅垣専門参考人 あると思います。特に健康食品などの原材料を見ると、表示してあるものしか注目しないのですけれども、全く表示していないものが生態影響を示すことはあります。ですから、使った原材料を全部分析して、ある程度把握できていればいいのですけれども、把握できていない場合はこういう試験をして、疑わしかったら追試をして、明確にした方がいいと思います。

○池上座長 わかりました。どうぞ。

○清水専門委員 私はポリフェノールの重合体に今ちょっと関わっていますけれども、最近技術が進んで、このポリフェノールのダイマーから 10 くらいの重合体までは全部きれいに分離されるようになってきまして、その辺のデータが出るようになってきたんです。私が見ているのは免疫的な機能なんですけど、そうすると大きさによって随分違ってきますので、その辺の違いは結構出てくるかなという気がします。

黒ウーロンは記憶にあまりないんですけれども、やはり重合度は少し小さいのかなと。このアサヒさんのものは結構長いものがいろいろとあって、そういうところも関係しているかもしれない。一応そういう情報がございます。

○池上座長 ありがとうございます。皆様方からの御意見を総合して、やはりここでは毒性試験については再度新しいデータを出していただいた上で判断をするというふうにさせていただきますけれども、よろしいでしょうか。

試験方法その他に関しては、今、御議論をいただいたような方向性で行くということで、

もう少し詳細の詰めは、事務局と菅野先生あるいは廣瀬先生、池上辺りが御相談をさせていただきながらすすめていくことにしたいと思います。山崎先生、いいですか。

○山崎専門委員 1つお願いなのですが、廣瀬先生がお話をした既存添加物の安全性確認試験の中で、ブドウ種子抽出物の毒性試験結果を厚労省が持っているはず。ブドウ種子抽出物もこれと同じようなプロアントシアニジンなので、そのデータは参考資料として厚労省から出してもらっておくと、有効な情報になるのではないかと思います。

○池上座長 どうもありがとうございました。それは現時点で厚労省から出してもらうのは可能ということですね。事務局の方としては、それに対応していただくということによってよろしいですか。

○鶴身課長補佐 はい。指摘としましては、慢性毒性試験をやりなさいというよりは、むしろそういったいろいろな情報を加味して、もともと指摘にありました無毒性量の考察のために、それも一つの方法かもしれないんですが、当初、菅野先生が言われたような、更に NOAEL を詳細に見るという方法ももしかしたらあるかもしれない。ただ、90日の場合はセーフティーファクターは 1,000 ですか。

○菅野専門委員 これは食べ物ですから、セーフティーファクターの概念は適応できない。混入物ではなくて主成分ですからね。先ほども実はここまでどうしようかなと思ったんだけど、マージン・オブ・エクスポージャーが 80 と出たんだけど、難しいところですね。基本的には本当は安全係数は、前から、食べ物はかけてはいけないと思っていますので。

○鶴身課長補佐 いずれにしても、指摘事項案をつくりまして、御確認をいただきたいと思います。よろしく申し上げます。

○池上座長 それでは、この部分に関しては、今のような形で進めさせていただくことにして、次へ進めさせていただきます。

5のヒト試験については脇先生の方から御指摘があったんですが、この回答案でいかがでしょうか。

○脇専門委員 一応、脂肪を忌避するような食事のパターンの変化はなかったということを確認させていただけたということで結構です。

○池上座長 わかりました。次はミネラルの吸収阻害ということで、これは石見先生の方から御指摘があったんですけども、この回答の内容でいかがでしょうか。

○石見専門委員 私の趣旨としましては、このヒト試験において尿中のカルシウムとか糞中のカルシウムを測っていたら出してくださいということだったんですけども、出てき

たのは動物試験ということで、恐らくヒト試験の時にそこまでデータを取っていなかったんだらうということが推測されます。

出納試験ですから動物でやったということだと思います。新しく試験をして新規の文献 6 として出しております。●●混餌によるミネラルの代謝に対する影響ということで見ておまして、特にミネラルの吸収低下はカルシウム、マグネシウム、リンについては見られなかったということで、本当は 5%くらいまでやっていただきたかったことはあるんですけども、実際は 0.003%ということですので、カルシウム代謝には影響がないという動物での出納試験の結果で了承したいと思います。

ただ、カルシウムの摂取量が少ない高齢者の場合はどうなるかということで、これについても動物試験をしていただきたかったんですけども、リンゴポリフェノールではなくてブドウ種子のプロシアニジン添加物でそういう報告があるということで、新規文献 7 として挙げられております。

一応カルシウム、これは出納を見ているのではなくて、骨量ですとか骨密度に対する効果を見ておまして、低カルシウムの状態でこのブドウのプロシアニジンを添加した食事によって骨密度が有意に高かったということですので、特にカルシウム摂取量が少ない場合にカルシウム代謝に悪影響を及ぼすわけではないということがわかったんですが、これはリンゴポリフェノールではないので、どこまで評価したらいいのか、わかりかねます。ただ、全体を通して動物試験ですけども、ミネラル代謝に負の影響を及ぼすわけではないということが確認されたので、これでよいと思います。

○池上座長 このものに関して、ほかの先生方から御指摘、御意見等はございますか。

それでは、御指摘の石見先生の方からは、いいでしょうというお返事をいただきました。

次は「7 血清鉄の上昇について」ということで、これは脇先生の方から御指摘のあった部分ですが、回答書の内容に関して、先生の御意見はいかがでしょうか。

○脇専門委員 新しいデータはあまり出ていないと思うんですけども、長期にわたる効果はまだ十分ではないのではないかと思います。正常範囲内での微増だということで、注意深い観察はしていただく方が望ましいとは思いますが、直ちに問題だとは取り上げられないかもしれません。非アルコール性の脂肪肝の方と過剰な鉄摂取ということが長期にわたっては問題になる可能性もありますので、注意を怠らないようにしたいと望みます。

○池上座長 この部分に関しては、どういうふうにしたらいいですか。先生の今の御意見を注意喚起とかで追加するという必要があるととらえた方がいいですか。

○脇専門委員 もしもう少し長期のデータがあったら、教えていただきたいと思います。これは4週間前後のデータまでだと思いますので、鉄代謝ということでもう少し長いスパンのデータがあれば望ましいと思います。

○池上座長 それは業者の方にそういうデータを再度検討するよという指摘でよろしいですか。

○脇専門委員 新しく臨床試験を組むというのは大変なことだと思うので、そこまで望んでいかどうか躊躇しますけれども。

○池上座長 指摘しておいて、再度もう少し探すよということですか。

○新谷評価専門官 後ろの表のF、Gが14週間、12週間の試験の血清鉄のグラフでございます。

○脇専門委員 わかりました。14週間まで大丈夫ということで結構です。

○池上座長 この件に関しては、ほかの先生方からの御指摘や御意見はありますでしょうか。それでは、ここの部分はこれで一応終了させていただきます。

次に「8 腸内細菌叢に与える影響について」。この部分は石見先生から御指摘をいただいた部分ですが、石見先生の方でこの回答書でいかがでしょうか。

○石見専門委員 カテキンの試験を私もやったことがありまして、かなり腸内細菌数が減ってしまうということがあり不安だったので、リンゴポリフェノールについてもお尋ねしました。先ほどの新規文献3でリンゴポリフェノール0.07%、池上先生のお話のように当該の食品とは違うんですけれども、リンゴの濃縮物ということで使用していて、リンゴポリフェノールが0.07%という低い濃度ですけれども、むしろ腸内細菌叢の改善が認められたということですので、リンゴポリフェノールについては特にカテキンに認められたような腸内細菌叢に対する負の影響はなかったと理解いたしました。この回答からは問題がないと判断いたします。

○池上座長 恐らく増加したのはペクチンによるものだと思うので、本当はこの論文はあまり適切なものではないと思うんですが、とりあえず一般のカテキンに見られるような腸内細菌叢へのネガティブな影響はそれほど大きくないと判断するということでしょうか。ありがとうございました。

あと26ページには一部文献の修正がありましたということですね。

この「ポリフェノール茶」に関しては、今日は評価書(案)の審議には至りませんので、先生方から特に今回、毒性試験のデータに関しては十分ではないという御指摘を菅野先生、廣瀬先生の方からいただきましたので、今日は一応評価書の審議の方には進めないという

ことでよろしいでしょうか。

また、先生方からお気づきの点がありましたら、事務局の方に御指摘をいただいてからということになるかと思えますけれども、厚生労働省を通じて申請者の指摘を送るということにさせていただきます。

時間が大分押してきているんですけれども、最後の議題に移らせていただきます。「麦の葉うまれの食物繊維」について、審議に入らせていただきます。本食品につきましては、調査会において2回審議を行っておりまして、前回の一昨年11月の調査会において、先生方から出された指摘事項について、厚生労働省を通じて申請者に求めていたところですが、今般、申請者から回答書の提出がありました。それにつきまして、事務局の方から御説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは「麦の葉うまれの食物繊維」回答書ということで、平成21年6月12日送付という事前に送付させていただいた青いファイルになります。この回答書の3ページを御覧ください。

指摘事項1「大麦若葉末摂取による消化管組織への影響について」。

(1)として、当該試験結果の妥当性を確認する必要があると考えるので、実際に試験を行った機関、組織の観察を行った機関等により申請者に提出された報告書、一連のスライド標本を提出すること。

(2)として、杯細胞の増加が食物繊維以外の含有成分による影響も考えられることから、食物繊維以外の含有成分のうち、腸管への影響が考えられる成分について調査の上、影響を考察すること。また、詳細な食物繊維の成分、特にヘミセルロースの組成について示すこと。

(3)として、当該試験において、ラット小腸について検討が行われていない理由について明らかにすること。

(4)として、ミネラル出納試験において用いたラットにおいて、消化管組織のスライド標本を作成していれば併せて提出すること。また、実際に試験を行った機関、組織の観察を行った機関等からの報告書も添付すること。

回答としまして、この申請資料別添3の8の試験は大学で行われたものということで、提出を求められている全個体のスライドが保存されていないことや小腸についての検討が行われていないなど、試験計画等に検討の余地があることから、指摘事項1に対する回答を行うことが困難であると判断し、新たに試験及び調査を実施したということです。

まずラット消化管追試からの考察ということで、SD系ラットを用い、最高用量20%混

餌で 28 日間やっておりますが、3 行目になります。大麦若葉末投与によって問題となるような所見は認められませんでした。特に細胞増殖性、杯細胞増殖性及び炎症所見において異常所見は認められませんでしたということです。

ヒト長期摂取試験の追試からの考察として、腸管炎症マーカーである PGE-MUM 及び Talstad score、非特異的炎症マーカーである CRP 定量において問題となるような所見は認められず、また小腸における栄養素の吸収マーカーである脂肪染色においても問題となるような所見は一切認められませんでしたということです。

その他、文献調査を行っておりますが、5 ページに総括として、大麦若葉末ひいては本食品が免疫反応など消化管の重篤な炎症を引き起こす可能性は、極めて低いものと考えられますということです。

指摘事項 2 「成人男女を対象とした本食品による 12 週間の継続摂取試験について」。

(1) として、栄養摂取が不十分な人が継続的に摂取した場合の安全性について考察すること。

(2) として、体重、血清脂質等の低下原因について、これらの原因と考えられる場合には、実際の食事記録、摂取エネルギー量の推移、月経周期との関係を示す等をして、科学的な考察をすることとしております。

回答として、3 行目の下線が引いてあるところからです。環境要因などの試験食品以外の要因を排除した上で、本食品がこれら検査項目に与える影響を検証することを目的として、新たに対照食品摂取群をおいた長期摂取試験を実施しました。

ヒト長期試験で下から 2 行目になります。被験食品摂取群で、体組成において被験食品との因果関係が疑われるような変動は認められませんでした。また、消化管における栄養素の吸収マーカーである脂肪染色においても被験食品との因果関係が疑われるような変動は認められませんでした。

文献調査を行っておりますが、ヒトの追試験と文献調査の結果から、本食品は適切に摂取する限りにおいて、継続的な摂取による安全性への懸念はないものと考えられます。

指摘事項 3 で「90 日間反復強制経口投与試験の用量設定の理由について」。最高用量 1,000 ではなく 500 mg/kg/日に設定した理由があれば報告することという指摘を出しております。

回答としまして、2 行目。この 500 というのは一般的な設定用量ではございません。衛生第 29 号に準じ 5% 混餌によるラット亜急性毒追試を実施しました。6 週齢の SD 系雌雄ラットに大麦若葉末、最高用量 5% を 90 日間連続で混餌投与した結果、死亡例及び一般状態

の異常は認められず、被験物質に起因すると考えられる変化は認められませんでした。

指摘事項4「大麦若葉の毛の混入について」。本食品が毛を含有する可能性について、安全性の観点から考察する。電子顕微鏡写真等を用いて、大麦若葉末の粒子について、原料大麦の由来部位を明らかにすること。申請者の方からは、顕微鏡写真ですとか提出されております。

回答4といたしまして、微粉末において原形をとどめた毛は確認されず、更には毛の植物学上の定義及び体内での毛の消化性の検討の結果から、本食品を適切に摂取する限りにおいては、安全性に問題はないと考えられますということです。

指摘事項5「本食品の注意喚起表示について」。注意喚起表示の過敏性腸炎は過敏性腸症候群に改めることと出しておりました、申請者からは変更いたしますという回答を得ております。

以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。今の回答書につきまして、先生方の方からコメントや御意見をいただきたいと思っております。いかがでしょうか。

指摘事項1ですが、これは尾崎先生、菅野先生、廣瀬先生から、大麦若葉末摂取による消化管組織への影響についてということで御指摘があったんですが、この回答書（案）に関して、先生方の御意見をお願いいたします。

○尾崎専門委員 たしかここではゴブレットセルの異常所見が見えていて指摘がなされたところだと思いますけれども、申請者は新たに試験を追加して、そのような所見はないことを確認したということでよろしいかと思っております。

○池上座長 菅野先生はいかがでしょう。

○菅野専門委員 写真はないですか。

○池上座長 最初の方にありました。

○菅野専門委員 これは大学でやり直した方でしたね。

○池上座長 そうです。学生の卒論か何かなんです。

○鶴身課長補佐 添付資料3になりまして、別の機関に依頼をして、やり直したということなんです。

○菅野専門委員 3の方は、標本はないんですか。後でもし写真があればということだけです。

○池上座長 前回御指摘いただいているんですけれども、廣瀬先生はいかがでしょう。やはり不十分ですか。

○廣瀬委員 28日試験では空腸等の細胞増殖もありませんし、病理組織学的な変化も見られていない。これはペクチンを恐らくポジコンで使っていると思うんですけども、これでは変化が出てきたということで、この麦の若葉食では結局何もなかったということですので、これでいいと思います。

○池上座長 菅野先生、後で気づかれたら、また御指摘をいただいて、今のお二人の先生方のお話から行くと、恐らく問題はないだろうということのようです。

○菅野専門委員 多分大丈夫だと思います。

○池上座長 次は、回答書の5~6ページの指摘事項2「成人男女を対象とした本食品による12週間の継続摂取試験について」ということで、何か御意見やコメントはございますでしょうか。この部分では脇先生からも御指摘があったように思います。

○脇専門委員 理由がちゃんと考察されていなかったということで指摘をしたと思います。今度のところでも結局は書いていないということで、恣意的な考察を省いたという考察になっているかと思います。

○新谷評価専門官 ヒト試験を12週間やり直しまして、問題はなかったという結果が今回、回答書で来ております。

○脇専門委員 体重が減らなくて、脂質も変わらなかったということですか。

○池上座長 因果関係が疑われるような結果は出てきていないということですが。

○脇専門委員 済みませんが、少し時間をいただきます。

○池上座長 及川先生も御指摘なんですけれども、この件に関しては特に及川先生からのコメントは来ておりませんね。

○鶴身課長補佐 はい。及川先生からのコメントは来ておりません。

○池上座長 済みませんが、脇先生、御覧になっておいてください。また戻ります。

次は、指摘事項3「90日間反復強制経口投与試験の用量設定の理由について」ということです。これも試験をやり直しているんですね。

○鶴身課長補佐 はい。前回のは、安全性を事前に動物で確認する目的ということだったので、今回は5%という形でやり直しております。

○池上座長 この点は廣瀬先生の方から御指摘があった項目なんですけれども、事務局がちゃんと書いてくださっているんですが、一応試験は5%までを設定した上でやり直しをされているんですが、御覧いただいていいですか。

次が7ページの指摘事項4で、これは山添先生が毛の混入を気にされていたように思うんですが、写真が添付されているようです。

○山添専門委員 消化管での物理的な刺激で、そういうので症状が出たのではないかと
いうこととの関連性があるかないかを検討してもらいました。製造過程で●●になった時点
では、毛が完全に原形をとどめているものはないということですので、それです承しまし
た。

○池上座長 ほかの先生でこの項目に関して、何か御意見等はございますか。それでは、
一応ここのところは OK ということです。

指摘事項 5 「本食品の注意喚起表示について」。これについては言葉の修正が尾崎先生
の方から御指摘があったんですが、これはそのとおりに修正がされていますので、一応問
題はないと思われまます。

それでは、もう一回基に戻りまして、指摘事項 2、3 というところですか。これについ
て、もう一度御覧下さい。12 週間の継続摂取の試験が新たに追加されて行われて、特に問
題はないということのようなんですが、いかがでしょうか。

○山添専門委員 再現性がなかったもので、記載をする必要はないということでもいいのでは
ないかと思えます。

○池上座長 いいでしょうか。

○廣瀬委員 追加の 90 日試験についても、パラメーターが若干上下しているのもありま
すけれども、いずれも毒性学的な意義は少ないということで、無毒性量は 5% となってお
ります。それでいいかと思えます。

○池上座長 ありがとうございます。どうぞ。

○菅野専門委員 20% 群ではぱらぱらといろいろな所見が取れているんです。ゴブレット
セルも増えていますし、BRDU のラベリングも増えていたりしていて、それはペクチンと
同じように動いている場合もあるんです。ですから、20 は NOAEL と取れないとしても、
5% で NOEL ということでもいいと思えます。ただ、20% では逆に所見が取れていたとい
うことです。

○池上座長 食物繊維類では 20% も飼料に入れると、かなりいろんな生体影響はこうい
う形で出てきますので、これはやむを得ないのではないかと私も思いますが、ほかに御指摘
はありますでしょうか。

今日は評価書（案）まで行った方がいいですか。

○鶴身課長補佐 時間の許す限り。

○池上座長 先生方もかなりお疲れではないかと思えますが。

○鶴身課長補佐 一応 5 時まで。

○池上座長 それでは、時間の許す限りで「麦の葉うまれの食物繊維」の評価書（案）について。

○鶴身課長補佐 もしよろしければ、脇先生から先ほどの点をお願いします。

○脇専門委員 長期試験を確認させていただきました。体重減少については再現されるものではなかったということによろしいかと思えます。また、コレステロールの変化は文献的にも知られているということで、研究によっては一貫性はないんですが、そういう結果を示した群があっても、既知の知識の範囲内ということによろしいかと思えます。

○池上座長 ありがとうございます。少し走っていますので、後で御指摘があれば、また戻っていただいて御指摘いただきながら、評価書（案）の方に移らせていただきます。

事務局の方から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 資料1「評価対象食品の概要」の31ページをお開きください。まず事務局からなんですけれども、この評価書の中に網かけ部分等がございまして、これは申請者が非公開としたい記述・数値をまだ残しております。この部分について、評価書に記載しないで大丈夫なのか、それとも必ず記載する必要があるので非公開対象の記述・数値を用いない別の表現とするべきなのかも含めて、御検討いただければと思います。

「Ⅰ．評価対象品目の概要」。

「麦の葉うまれの食物繊維」は、関与成分として大麦若葉由来食物繊維を含む粉末形態の食品で、水またはお湯に溶かして飲用に供するものであり、お腹の調子が気になる人に適することが特長とされております。

1日摂取目安量は製品3袋であり、含まれる関与成分は大麦若葉由来食物繊維2,001mgとなっている。

4行とばしまして、大麦若葉末の摂取により保水力と体積増加効果が高い不溶性食物繊維が腸管内にたまり、腸のぜん動運動を活発にすると考えられている。

「Ⅱ．安全性に係る試験等の概要」。

「1．食経験」。大麦若葉末1969年ごろより青汁素材として使用されている。申請者が供給する大麦若葉末を配合した食品が2001年以前より販売されており、これまでに延べ7億食以上販売されているが、これらの食品を摂取することによる健康被害の報告はないとしている。

「2．*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験」。

「(1) 復帰突然変異試験」。大麦若葉末について、5,000 µg/plateを最高用量とした復帰突然変異試験が実施されており、S9mixの有無にかかわらず、結果はすべて陰性であっ

た。

「(2) 染色体異常試験」。大麦若葉末について、5,000 µg/plate を最高用量とした染色体異常試験が短時間処理法及び 24 時間連続処理法で実施されており、結果はいずれも陰性であった。

「(3) 単回強制経口投与試験 (ラット)」。Wistar ラットを用いて大麦若葉末 2 g/kg 体重投与による単回強制経口投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態、摂餌量、体重推移及び剖検結果に異常は認められなかった。

(4) は大学の試験成績でしたので、一応削除させていただいております。

「(5) 90 日間混餌投与試験 (ラット)」。SD ラットを用いた混餌投与による 90 日間混餌投与試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態の変化も認められなかった。少し飛ばしますが、病理組織学的検査においては、被験物質等による影響は認められなかった。

「(6) 抗原性試験 (モルモット)」です。モルモットを用いた週 5 回、3 週間の強制経口投与週 1 回 3 週間の皮下投与により、能動感作させた後、惹起抗原を投与する抗原性試験が実施され、その結果、被験物質投与群ではいずれもアナフィラキシー症状は見られなかった。

失礼いたしました。(4) は用量が低かったので削除させていただいて、(7)(8) が大学の試験結果でしたので、今のところ削除させていただいております。

「(9) ラットにおける消化管組織の観察試験」。SD ラットを用いた混餌投与による 28 日間の投与試験が実施され、消化管組織の観察が行われた。その結果、BrdU 標識率では、大麦若葉末 20% 群の空腸では有意な低値を示した。腸陰窩の総上皮細胞中における杯細胞の割合では、大麦若葉末 20% 群の空腸で有意な高値を、直腸で有意な低値を示した。

「3. ヒト試験」。

「(1) 単回摂取試験」。健常成人男女を対象とした大麦若葉末 30g を最高用量として摂取される単回摂取試験が実施された。その結果、大麦若葉末摂取量の増加に伴い、排便回数は増加する傾向にあった。大麦若葉末 30 g 以上の摂取により下痢症状が発現し始めるものと考えられた。

胃腸症状として、20 g 以上の摂取時では膨満感を感じた被験者が増加したが、いずれも軽度または中度であり、2~5 時間程度で回復した。女性 1 名で貧血の出現回数が増加したが、医師による問診の結果、被験物質摂取によるものではないと判断された。

「(2) 12 週間連続摂取試験①」。軽度便秘傾向者及び健常者の成人男女を対象とした本

食品 1 袋を 1 日 3 回摂取させる 12 週間連続性試験が実施され、その結果、女性では体重 BMI 体脂肪率が有意に低下し、脈拍数が有意に増加した。血圧に有意な変動は見られなかった。男性ではこれらの項目に有意な変動は見られなかった。血液検査及び尿検査の結果、臨床上問題のある変動は認められなかった。

このパラの以下の文章については、科学的ではないという指摘を出しておりましたので、評価書からは削除させてもらっています。試験の有害事象として下痢が見られたが、被験者の体調や体質によるものと判断された。

「(3) 12 週間連続摂取試験②」。軽度便秘傾向者及び健常者成人の男女を対象にした本食品 1 袋を 1 日 3 回摂取させる 12 週間連続摂取試験が実施された。その結果、排便日数及び排便量において有意な増加が認められた。血中リン脂質においては、摂取 4 週、12 週及び摂取後観察期間にて有意な低下が認められたが継続的な変動ではなかった。本食品による血中脂質、体脂肪、栄養素吸収、消化管炎症及び脱水症状に及ぼす影響は認められなかった。

試験期間中の有害事項として、本製品摂取群においてしぶり腹が見られたが、本食品摂取による影響ではないと判断された。

「(4) 4 週間連続 4 倍過剰摂取試験」。軽度便秘傾向者及び健常者の成人男女を対象とした本食品 4 袋を 1 日 3 回摂取させる 4 週間連続摂取試験が実施された。その結果、体重、血圧及び脈拍に摂取期間前後で有意な変動は見られず、血液検査及び尿検査の結果に臨床上問題のある変動は認められなかった。試験期間中の胃腸症状として、腹痛、吐き気、ゲップ回数、放屁回数の増加が散見されたが、下痢の出現に増加は見られなかった。

最後から 2 行目ですが、これらの症状は軽度かつ一過性の症状であったことから問題ないものと考えられた。

「4. その他」として「(1) フェオホルバイドについて」です。申請者でクロロフィルの分解物であるフェオホルバイドを含有する可能性について検討しております。本食品を室温にて 1 年間又は 40℃にて 5 か月間保管し、総フェオホルバイドを測定したところ、いずれの条件でも総フェオホルバイドは検出されなかった。このことから、大麦若葉末におけるフェオホルバイド等について安全性に問題がないものと考察している。

「(2) 重金属等について」。191 行からになります。本食品における重金属の管理については、申請者において、製品に使用する大麦若葉末についての自主規格を設定している。

上記規格上限値量を含むと仮定した場合の本食品摂取による鉛、カドミウム及びヒ素の

理論上の暴露量は、国際機関等で評価されている暫定的耐容週間摂取量の2～6%と試算される。

「(3) 本食品の摂取上の注意について」。申請者では本食品摂取にあたり、本品は食物繊維を多く含む食品であるため、過敏性腸症候群や炎症性腸疾患等の大腸に疾患を持つ方はかかりつけの医師に御相談の上、摂取してくださいと注意喚起表示を行うとしている。また、本食品の摂取にあたり、水分を大目に摂取することが望ましい旨の注意喚起表示を行うとしている。

36 ページ「Ⅲ. 食品健康影響評価」。参照に挙げた資料を用いて「麦の葉うまれの食物繊維」の食品健康影響評価を行った。

本食品は、出穂前的大麦の茎葉から製造された食品であり、これまでに十分な食経験があるとは認められなかった。細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験。90日間混餌投与試験、モルモットを用いた抗原性試験、ラットにおける消化管組織の観察試験、ヒト試験として健常者を対象とした大麦若葉末の単回摂取試験、軽度便秘傾向者及び健常者を対象とした本食品の継続摂取試験及び連続過剰摂取試験において問題は認められなかった。

特に大麦若葉末を用いた消化管組織の観察試験で認められたラット消化管組織への影響について及び本食品の継続摂取によるヒトへの影響について再考察が行われた。その結果、本食品摂取による問題は認められなかった。

また、大腸に疾患を持つ人、高齢者等が本食品を継続的に摂取することについて、安全性の観点から考察が行われ、本食品摂取に当たる上記Ⅱ. 4.(3)に示す注意喚起表示を行うこととされた。

なお、本食品に含まれる重金属については申請者から管理基準値が提出されたが、一般に植物は環境由来の重金属を蓄積する可能性があること、また、重金属は通常の食生活でも摂取されることから、管理基準の対象とした重金属及びその基準値について議論され、申請者において、鉛、カドミウム、ヒ素の含有量について適切な管理基準値が設けられることとなった。

上記試験結果を評価した結果、「麦の葉うまれの食物繊維」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断された。

ただし、本食品にはビタミン K を含む大麦若葉末に加え、スピルリナ末が配合されていることから、抗凝血剤（ワルファリンカリウム）服用者及び医療従事者への情報提供のために注意喚起表示を行う必要があると判断されたとしております。

以上でございます。

○池上座長 どうもありがとうございました。逐次議論をさせていただきます。

まず最初に 31 ページの「I. 評価対象品目の概要」で 26～36 行について御意見等がございましたら、御指摘をお願いいたします。今は網かけの部分は置いておきまして、文章上問題がないかどうか。

○山添専門委員 30 行目のところで、繊維が 2,001 mg と細かく規定してあるんですが、これはここで残しますか。私は 2,000 でいいと思います。

○新谷評価専門官 これは 1 袋にどれくらい入っていて、それの中の何%というものの 3 倍という計算から出てきた数字が 2,001 となっています。

○山添専門委員 私は 2 g でいいのではないかと思います。

○新谷評価専門官 わかりました。修正させていただきます。

○池上座長 この網かけ部分なんですけど、このところはどういうふうに取り扱えばいいですか。

○山添専門委員 1 つは 33 行目のことですが、ヘミセルロース、セルロース、リグニンというのは植物由来なので当然入っているものですね。ここの部類については、別に秘密でも何でもないのではないかと思いますけれども、パーセンテージについては提出者がそう思うなら、それはそれでいいと思います。

○池上座長 一般的には不溶性の食物繊維の組成はこの 3 つだというのは常識で、教科書に書いてあるので、秘密にするような内容ではないと思います。そこは事業者に対して、そこまで網かけにする意味はないということは御指摘いただいて、量のところは削除するという形でよろしいでしょうか。

○山添専門委員 はい。

○池上座長 ありがとうございます。それでは、II のところで 39 行から 33 ページの 115 行までのところですが、ちなみにこれは今まで一度も評価書（案）で議論してはいないんですね。

○新谷評価専門官 議論しておりません。

○池上座長 初めてということですね。先ほど削除するところが出てきていましたが、そうするとこの番号が送られていくということでもよろしいですね。

○新谷評価専門官 その予定にしております。

○池上座長 どうでしょうか。in vitro 及び動物を用いた in vivo のところについて、何か御指摘はございますか。

○廣瀬委員 先ほどの事務局の説明で 32 ページの（４）の 90 日間の毒性試験ですけれども、この試験を削除した理由として、用量が低いためというようなことをおっしゃいましたけれども、もしこれは用量が適切であれば、大学の試験であって non-GLP の試験であっても、これはここに記載していいというような判断になるのでしょうか。

私は原則的にこういう 90 日試験というのは信頼性が担保できるような試験にすべきだという考えでいるんですけれども、その辺を確認したいと思います。

○新谷評価専門官 こちらの（４）については大学の試験ではなくて、用量の問題だけで、とりあえず今は削除という形でさせてもらっております。

（７）（８）というのが大学の試験だったので、これは信頼性の問題から削除という形で、今のところは入れさせていただいております。

○池上座長 廣瀬先生、よろしいですか。

○廣瀬委員 わかりました。

○池上座長 それでは、（４）のところは削除して、今（５）となっているところが（４）へ繰り上がっていくということでよろしいでしょうか。何か御指摘等はございますか。

○菅野専門委員 （４）は低いから何もなかったという情報ではあるわけですね。信頼性とかの話ではないですね。あえて消す必要もないという考えもあるかなというのが 1 つ。あとは大学で信頼性がありそうなものは恐らく残していいわけですね。そのさじ加減は、この 2 つはあまりよくなかったということなんですか。それとも無条件に落としてしまった。

○池上座長 先生の御意見としては、このままここへ置いておいたらどうかということですか。

○菅野専門委員 そうです。もし害もなければ、低いところでは何もなかったという駄目押しにはなると思います。

○池上座長 繰り返してこういうふうに試験をされたということも、それはそれなりに意味があるわけですので、そういうふうにして、ここは生かしていくということにします。

（６）辺りについては特にございませんか。

（７）と（８）についてどうするかということなんですが、大学で行われた試験ということで、これは削除したらどうかという案なんですが、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 一律にそれをやってしまうとデータがなくなってしまう場合や、重要なデータが落っこちてしまう場合があるので、信頼性をある程度計られた上、駄目だったという理由だといいいのではないかと思います。

○鶴身課長補佐 これはその試験結果について疑義があって、指摘を前回したわけです。その指摘をした時に新しくやり直してきたと。ですから、この結果をそのまま書いていいものかどうかについては、クリアーになっていないので、そういった意味でも削除してはどうかという点です。

○池上座長 (8)(9)は試験としても全く同じ内容ですので、あえて2つを載せると、(8)の方に問題があるということになりますか。

○菅野専門委員 (8)の方もやり直してきたんですか。

○池上座長 そうです。(8)をやり直して(9)になったということですか。

○菅野専門委員 大学もやり直したし、DIMSにも投げたんですか。

○鶴身課長補佐 DIMSでやり直した。

○新谷評価専門官 大学の方は前にやった試験の原本というか、その写しを大学から出してもらったわけです。

○菅野専門委員 そういう時は消してもいいかな。(8)を消すのは同意いたしました。(7)はまた違う試験ですか。

○池上座長 (7)は内容の異なる試験ですので、これは消していいかというところです。

○菅野専門委員 要するに試験としての要項が足りないというのであれば、落とせばいいと思います。

○池上座長 そうすると(7)(8)と削除ということにさせていただきます。

あと気になったのは(9)のところなんですけれども、20%を混餌した場合の消化管への組織の観察だけが詳しく書かれているんですけれども、実際には5とか10でどうだったのかというのは、もっと書いておいた方がいいのではないかと思ったんですけれども、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 そうだと思います。

○池上座長 では、これは少し文章を追加していただいて、これでは大麦若葉末は消化管に悪い影響を与える印象だけが残るので、5や10で出ていないようだったら、そこはきちんと書いておいた方がいいだろうと思います。

それでは、次には33ページの「3. ヒト試験」に関していかがでしょうか。34ページの173行までですが、ここはよろしいでしょうか。脇先生からの御指摘の部分は削除して、文章が修文されておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

もし御指摘がなければ、35ページの「4. その他」です。これについて175～207行までのところです。どうぞ。

○菅野専門委員 子どもは飲むかもしれないですか。特に体重比当たり大量に行ってしまうと、動物実験の場合、ある程度刺激とか有害性が出ていますので、マージン・オブ・エクスポージャーでみると、4倍やっただけで出ているわけです。

ですから、ヒト試験は当然、成人男女でやっているわけですが、子どもが本当にフリーハンドでアクセスしていいかという問題が気になるんです。特にこれはボリュームで効いてくるものですね。親が何かの勘違いで飲ませる場合もあるかもしれないんですが、そこら辺はどうでしょうか。

○池上座長 梅垣先生はどう思いますか。梅垣先生がつくっているホームページのところには、子どもに健康食品を与える場合の注意をつくっておられるので、御意見をいただければと思います。

○梅垣専門参考人 多分摂らせる人はいると思います。子どもの面倒をできるだけみようという人に限って、こういうものを与えているようです。親が摂っていたら、子どもにも与えるという傾向があるようです。ですから、先生がおっしゃるように、可能性はあると思います。

○池上座長 ただ、これだけに特化して、そういう処置をするかという問題はあるんですね。そういうことはほかの食品にも本来なら当てはめられる。でも、今までそういうことは、特別な例を除いては議論をしてきていないという経過もあるので、これにだけそれを当てはめる必然性があるかというところが気になります。

○菅野専門委員 1つには、分子レベルではかなりとげとげしたようなものなので、これは粉ですかね。これは顕微鏡で見える粉が入っているんですか。セルロースとか。

○山添専門委員 そうですね。粉末は見えている。

○菅野専門委員 きらきらと見えるんですか。そういう意味からすると、溶けたものでもないし、物理的な刺激で、特に小さな子どもに飲ませて大丈夫かなと思ったものですから。これが特殊なのかどうかというと、セルロースみたいな硬い繊維状のものがたくさん入っているという意味でそうである、そのくらいしか思い付かないです。

○池上座長 判断が難しいところですね。

○鶴身課長補佐 もしよろしければ、過去の食物繊維、セルロースのようなものがどうなっているかはもう一度確認をさせていただいて、メール等で御連絡をさせていただきたいと思います。

○池上座長 先生、それでいいですか。

○菅野専門委員 たしか●●のように、あれは完全に溶けたように見えますね。あれは繊

維ですけれども、うんと短いんですか。

○池上座長 低分子です。

○菅野専門委員 そういふのだったら、あまり気にしない。

○池上座長 あれは逆に大腸の浸透圧を上げて、非常に下痢がしやすいんです。

○菅野専門委員 子どもの方がよくないんですか。

○池上座長 そうです。ですから、一概には言いにくいところがあるんです。

○菅野専門委員 あれは子どもはやめておきなさいと言わないですね。

○池上座長 言っていないです。ですから、結構難しいと思うんです。梅垣先生がおっしゃるように、常識として考えられないようなことをされる親もいらっしゃるので、先生の御心配は確かにありますが、この商品にそこまでの必要性があるかどうか。

○菅野専門委員 むしろ全般的にという話ですね。

○池上座長 そうなんです。一応事務局の方で少し確認していただいて、過去の例とうまく整合性が取れるかどうか。そこのところは検討させていただきます。

もう一回戻って、その他のところでよろしいでしょうか。

○尾崎専門委員 1つよろしいでしょうか。200行目の「過敏性腸症候群や炎症性腸疾患等の大腸に疾患を持つ方は」というところで、大部分は大腸だとは思いますが、一部は小腸の疾患もこれらには含まれていますので「腸に」と直した方がいいと思います。

○池上座長 消化管まで行く必要はないですか。

○尾崎専門委員 胃ですか。

○菅野専門委員 消化管でもいいでしょうか。

○尾崎専門委員 そうですね。そうすると224行目にも「大腸に」とあります。

○池上座長 ここのところは直腸が問題になって書かれているので、203行目以降は、文章的には、直腸の問題として取り上げられているように思うんです。

○菅野専門委員 先生は何行とおっしゃいましたか。

○尾崎専門委員 200行と224行です。

○菅野専門委員 繰り返しが出てくる。

○池上座長 わかりました。ここのところは消化管という形にして、直させていただくということにします。

それでは、最後の36ページのところです。ここでも今、御指摘いただいたようなことがあります。224行目ですね。

すみません。もう一回戻らせていただいて、先ほどの網かけがあるんですけれども、こ

の網かけ部分は削除をするということでもいいですか。上の●●というところもです。なぜこだわるのかはわかりませんが、いいですか。

では、もう一回戻って 36 ページの最後のところです。先ほどの尾崎先生からの御指摘の部分の修正と、ほかに何か。

○松井専門委員 消化管といったら胆のう、肝臓、膵臓とかすべて含まれてしまいますので、腸くらいの方がよろしいと思います。

○池上座長 わかりました。今、御専門の立場から御指摘がありましたので、そういうふうにさせていただきます。

ほかの部分で特に問題はないでしょうか。梅垣先生。

○梅垣専門参考人 236 行目のところです。ビタミン K が入っていると書いてありますが、非常にあいまいです。含量は書かなくてよろしいのですか。少なければ別に無視はできますけれども、多分これは多いと思います。どれくらい入っているかというのはある程度書いておかないと、医療従事者に相談しろと言われても、摂らなければいいのか、摂っても大丈夫なのかというのは、判断できないと思います。

原材料を見ると、100g 当たり 2,367 μ g と書いてありましたけれども、製品としてはスピルリナにも入っていますから、トータルでどれくらいあるかわかりません。非常に漠然としているので、書いた方がいいのではないかと個人的には思います。

○池上座長 どうでしょうか。事務局の方で確認できますか。

○新谷評価専門官 これはトータル量では確認できなかったもので、このような状態にしています。

○鶴身課長補佐 時間が過ぎているので大変申し訳ないんですが、ここの点だけ確認をしていただきたいんですけれども、先ほど梅垣先生からもお話がありましたように、100 g 当たり 2,000 という話がありまして、1 日摂取目安量当たりだとビタミン K にしますと大麦若葉から来るものが 120 μ g ですね。あとスピルリナのようなものが多少入ってくるんですが、この 236 行目からの 3 行を追加するかどうかという点について、御意見をいただければと思っております。

過去にキューピーさんでビタミン K を足したものというもので、当然このような表示をさせた例はあります。もう一方で納豆のようなものだと 430 μ g くらいで、特に表示をしておりません。大麦若葉には含まれているんだということは、業界ではよく言われているようではありますけれども、1 日摂取量当たり 120 μ g であえて表示をさせる必要があるかどうかという点なんです。

○池上座長 松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 これだけ微量、1日 0.12 mg ですので、表示は必要ないと思いますがワルファリン服用量の調査でビタミン K の 1日最高摂取量 0.25 mg でトロンボテストに影響しないとの報告があります。

○池上座長 脇先生はいかがですか。

○脇専門委員 医療従事者としては知っておきたい情報ではあると思います。これに書くのが適当かどうかは判断しかねますけれども、そういう情報提供は医療従事者にはあるべきかと思います。

急にこういうのを飲み出されると、モニターをしているトロンボタイムとかプロトロンビンタイムとかが急に変わって、担当者としてはなぜかがわからないということはありません。ですから、患者さんがちゃんとおっしゃってくだされば、対応ができるんですけれども。

○山添専門委員 前に特保の納豆の時にも表示はなかったんですね。

○鶴身課長補佐 はい。納豆は表示は要らないとしています。

○脇専門委員 納豆はみんな知っているという状況です。

○猿田評価調整官 脇先生が言われたとおり、医師の指導は納豆はやめなさいと言うんですけれども、これに入っていること自体を知らないで、今日、田嶋先生は帰られてしまったからあれなんですけれども、やはり微量でもやめておけというのが臨床の先生だと思いますので、そこのところは今日御欠席の先生もいらっしゃるので、及川先生とか田嶋先生に聞いた上で、ここに残すのか残さない方がいいのかを聞いた方がよろしいかと思います。

○池上座長 わかりました。今、事務局の方から御提案がありましたので、見解は分かれるようなんですけれども、ほかの臨床の先生方の御意見も聞いた上で、ここの表示内容については決めさせていただくとさせていただきます。

ほかの部分で御指摘はありますでしょうか。最後の方は時間も考えながら、議論が十分でなかった部分もあると思います。修正はある程度必要になっておりますので、また事務局の方に御意見を寄せていただいて、それで評価書（案）を再度、先生方に御連絡をして決めていき、食品安全委員会の方に提出するという手続でやらせていただくということでもよろしいでしょうか。

何か全体を通して御指摘があれば、お願いしたいと思います。ないようでしたら、時間が予定より 15 分ほど超過いたしましたけれども、今日の議題 3 つはこれで終わりにさせ

ていただきます。

その他は何かありますか。

○新谷評価専門官 1点だけ御報告させていただきたいと思います。

昨年7月に厚生労働省から評価依頼のありました「ライフナビ カルシウムを含むお茶」ですが、今年の6月8日付けで取下げの御連絡をいただいております。参考資料2として付けさせていただきます。

この製品はカルシウムを関与成分とする疾病リスク低減表示を行うものとして評価依頼があったものです。申請者の方から厚生労働省あてにありました取下げの理由といたしましては、本専門調査会から追加試験等の指摘をいただいたのですが、本製品については厚生労働省への申請自体が平成18年ということで、申請後、長期間を経過していることから、その間の市場動向を考慮した結果、開発の継続は困難であるという結論に至ったということでございます。

なお、この取下げにつきましては、6月18日の食品安全委員会で厚生労働省から報告がございましたので、御紹介させていただきます。

以上です。

○池上座長 それでは、これで今日の議題はすべて終了いたします。ありがとうございました。