

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 89 回会合議事録

1. 日時 平成25年8月22日（木） 13：59～17：37

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事
 - （1）特定保健康食品の食品健康影響評価について
 - ・サラシア100
 - （2）その他

4. 出席者
 - （専門委員）
清水座長、石見専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、奥田専門委員、
尾崎専門委員、小堀専門委員、平井専門委員、本間専門委員、松井専門委員、
山崎専門委員、山本専門委員、脇専門委員
 - （食品安全委員会）
山添委員
 - （事務局）
本郷事務局次長、山本評価第二課長、池田評価情報分析官、北村課長補佐、
後藤評価専門官、中村技術参与

5. 配布資料
 - 資料 1 平成25年度食品安全委員会運営計画
 - 資料 2 食品健康影響評価に関する資料
 - 資料 3 専門委員からのコメント
 - 参考資料 「安全性評価に係る指摘事項」

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、第 89 回の新開発食品専門調査会を開催いたします。

本調査会は議事次第にありますように、「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行います。

本日は御所用により〇〇〇が御欠席でいらっしゃいます。

本日の議題ですが、消費者庁から特定保健用食品としての安全性に関する評価の依頼があった継続審査品目のサラシア 100 についてです。

議題に入ります前に、事務局より配布資料等の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 配布資料を確認させていただきます前に、事務局の組織再編に関わる御報告をさせていただきます。5 月 16 日付で評価課が評価第一課と評価第二課に分かれました。評価第一課は添加物・農薬などの化学物質系、評価第二課は生物系と新食品等となっております。新開発食品の担当は評価第二課に所属することになっております。この組織再編に伴いまして、評価課長でありました〇〇〇が評価第一課長となりまして、評価第二課長として〇〇〇が着任してございます。

○山本評価第二課長 〇〇〇でございます。お世話になります。よろしく申し上げます。

○北村課長補佐 また、4 月 1 日付で評価情報分析官が〇〇〇から〇〇〇に替わりましたので、御報告いたします。

○池田評価情報分析官 〇〇〇でございます。よろしくをお願いいたします。

○北村課長補佐 また、8 月 1 日付で〇〇〇が上席の評価調整官となりましたので御報告いたします。

○前田上席評価調整官 引き続きよろしく申し上げます。

○北村課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして配布資料の確認をさせていただきます。配布資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 といたしまして「平成 25 年度食品安全委員会運営計画」、資料 2 といたしまして「食品健康影響評価に関する資料」、資料 3 として「専門委員からのコメント」、最後に参考資料としまして指摘事項を添付してございます。

なお、これら以外の参考資料につきましては、ファイルに綴じまして委員の皆様の机の上に置かせていただいております。本ファイルについては、調査会終了後、回収させていただきます、次回また配布いたします。

不足等ございましたら事務局までお願いいたします。

○清水座長 続きまして、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○山本評価第二課長 それでは、私のほうから今年度最初の専門調査会になりますので、資料 1 をお願いいたします。資料 1 に基づきまして今年度の運営計画について説明させていただきます。

まず、1枚めくっていただきますと左上に審議の経緯とありますが、本年1月に企画等専門調査会での御検討を踏まえまして、2月から国民からの御意見・情報の募集を行い、3月に食品安全委員会で確定したものでございます。

右のほうに目次がありまして、項目として第1から第9までの柱で整理しております。これについては昨年と同じ柱になっておりますが、内容について次のページ、1ページから適宜説明させていただきます。

まず1ページ第1で、これは平成25年度の運営の重点事項でございます。その中で特に(2)のところに重点事項を四つ挙げております。①食品健康影響評価の着実な実施ということで、ここについては効率的な情報収集、計画的な調査審議、事務局体制の強化等によって評価を着実に実施するというので、先ほどの組織の見直しが5月16日付で行われております。

②はリスクコミュニケーションの戦略的な実施ということで、後段にありますようにマスメディア、消費者団体との連携強化など、戦略的なリスクコミュニケーションを実施することとしております。

③は調査・研究事業の重点化でございまして、予算も厳しい中、1行目の後ろのほうにあります、真に必要なものに重点を置いてしっかりとやっていくと。

④が緊急対応の強化でございます。

第2として、運営全般について整理しておりますが、2ページの(3)のところが食品健康影響評価に関する専門調査会の開催の部分でございます。以下に掲げる方策を活用しながら専門調査会を開催するというので、読み上げますと、既存の専門調査会での審議が困難な課題や複数の調査会に審議内容がまたがる課題について効率的な審議を実施するというので、①として部会ワーキンググループの設置、②として他調査会の専門委員を招いての審議、あるいは③として合同での開催というようなことも踏まえながら効率的な実施に努めるというようなことが書いてあります。

あと、(4)では委員会と専門調査会の連携の確保、(6)では事務局体制の整備。あと(7)10周年記念の御報告ですが、7月に10周年を迎えて講演会の開催、10年史の編纂等の記念事業を実施したところでございます。

第3が食品健康影響評価の実施ということで、これについては1で要請された案件の着実な実施と、その次3ページの中ほどですが、評価ガイドライン等の作成ということで、2行目にありますように、必要に応じ危害要因ごとの評価ガイドラインの策定を進めるということで、こういうものを充実させていこうということを書いております。

3としては「自ら評価」の関係でございまして、このページの一番下のほうに、(2)の「自ら評価」の実施ということで現状を整理してございます。①から4ページの②、③、④、⑤、⑥、⑦というふうにそれぞれの案件についての実施の計画を記載してございます。

5ページ、ちょっとはしりながらで申しわけありませんが、5ページ、第4、これは

評価結果に基づく施策の実施状況の監視を行おうということでありまして、1としては施策の実施状況の調査を行う。2として、食品安全モニターからの報告、これを利用して把握、監視を行うというものです。

その下に第5として、食品安全の確保に関する調査・研究事業の推進ということで、1としては食品健康影響評価技術研究の推進。内容は省略しますが、右のほうの中段に2として食品の安全性の確保に関する調査の推進。あと後ろのほうにつけていますが、これについて別紙3、別紙4、別紙5と三つのスケジュール、それぞれについて今言った内容についてのスケジュールをつけておりまして、それに基づいてやろうという整理をしております。

6ページの下には第6としてリスクコミュニケーションの確保ということで、7ページの上段のほうですね、2としてマスメディア、消費団体等の関係者との連携充実・強化なども具体的に書き込んでおります。

ずっといきまして、8ページの下のほうには緊急事態への対処ということで書いております。

次、9ページまでいきまして、第8としては食品安全確保に関する情報の収集、整理、活用。そして、第9が国際協調です。

(1)で幾つかの今年度の海外への派遣のスケジュールが書いてありますが、10ページの上のEUROTOXが6月になっておりますが、これがちょっと9月に訂正をしていただきたいと思っております。申しわけありません。

あとは、その下に海外研究者の招へい、そして(3)として海外の食品安全機関等との定期会合の開催ということでありまして、2行目にEFSA及び豪州・ニュージーランド食品安全基準機関(FSANZ)との定期会合ということでありまして、本年7月にはFSANZとの第1回の定期会合を開催しております。

また、(4)で海外への情報の発信というようなこともあります。現在ジャーナルの発行というようなことについても準備を進めているところでございます。

以上、ざっとでございますが、運営計画を御報告させていただきました。

○清水座長 ただ今年度の食品安全委員会の運営計画について御説明をいただきましたけれども、この件について御質問等がありましたらお願いいたします。

よろしいですか。

それでは続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について(平成15年10月2日食品安全委員会決定)」のものでありますが、それに基づき必要となる専門委員の調査審議への参加に関する事項について報告をお願いいたします。

○北村課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこ

ととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○清水座長 提出いただいた確認書について、相違ございませんでしょうか、よろしいですか。

それでは、この件はいいといたしまして。

それでは、特定保健用食品の審議に入らせていただきたいと思います。本日はサラシア 100 についてであります。

本食品については、平成 23 年 7 月の調査会において審議を行ってございまして、先生方から出された指摘事項について消費者庁を通じて申請者に回答を求めていたところですが、今般申請者からの回答書の提出がございました。今日は指摘が七つぐらいありまして、かなりのいろいろな回答が返ってきておりますので、今日は一応 3 時間としてはありますが、なるべく効率よく進めたいと思いますので、よろしく御協力をお願いいたします。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者より提出されました回答書に基づき、まず指摘事項 1 について御説明させていただきます。

こちらの回答書の 1 ページ目になりますけれども、指摘事項としましては、本食品の原材料はサラシア・キネンシスとしているのですが、サラシアは品種としてキネンシス、レティキュラータ、オブロンガといったものをサラシアとしておりますので、こういったものについて品種、それから品種によって含有成分や食経験が異なることが考えられる。提出資料においてこれらの品種が混在しておりましたので、それらを明確に区分して資料を整理することという指摘を出しております。

回答ですけれども、まずサラシア・キネンシスの資料の中で、食経験に関するものについて整理したものが回答書の 2 ページの表になります。上から見ていきますと、資料 2-1 というものにつきましては該当種が複数種のサラシア属、続いての資料 2-2 というものはサラシア・レティキュラータ、オブロンガ、キネンシス 3 種のもの。ちょっと下に下がりがりまして、2-4 から下はサラシア・キネンシスのみについてのものというように分類されております。

それから、安全性試験に関する資料ですけれども、*in vitro*、動物、ヒト試験については全てサラシア・キネンシスの幹の熱水抽出エキスを用いたものであるという回答となっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

まず、この指摘事項 1、提出資料における品種の問題でございますけれども、これについて何か御意見ございますでしょうか。これは〇〇〇が御指摘をされたので、もし〇〇〇から最初に何かありましたら。

○山崎専門委員 これに関して回答はほぼ妥当だと思います。サラシア属のいろいろな種に関して食経験があるというような全般的な話と、あとはキネンシスに関する食経験が回答書の表にきちんとまとめられております。初めからこういうふうにとまとまっていれば理解しやすかったのだろうと思いますが。この回答書と最初の申請書を見た結果、食経験に関しては一応の食経験はあると判断していいと私は思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにこの件、指摘事項 1 に関して御意見のある先生いらっしゃいますでしょうか。いかがでしょうか。

これはこのように表に一応きちんとまとめた回答が来ておりますけれども、これでお認めしてよろしいでしょうか。

それでは、一応ここではこういう回答で、問題ないということで次に進めさせていただくことにいたします。

それでは、続いて指摘事項 2 について、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、指摘事項 2 についてですけれども、回答書の 3 ページ目になります。指摘事項の内容としましては、本食品の関与成分はネオコタラノールであるが、安全性の評価を行うに当たり、ネオコタラノール以外のチオシクリトール、マンギフェリンなどのサラシアに含まれている成分に関する情報も必要である。よって、ネオコタラノール以外の成分の含量について明確にすること。また、それらの体内動態について考察することという指摘を出しております。

回答としまして、まず、ネオコタラノールの類縁体をチオシクリトールとしている文献、文献調査をしたところそういった文献が少なかったということでしたので、以後チオシクリトールという名前ではなくてスルホニウム化合物ということで考察を進めております。

続いての 4 ページ目になるのですけれども、スルホニウム化合物の含量について文献の調査をしたところ、表 2-1 のような含量の文献が見つかったという回答になっております。

続いて次の 5 ページ目になりますけれども、ヒト試験において本食品摂取との関係が示唆された有害事象として、食事由来の糖質の消化阻害に起因すると考える消化器症状が認められたため、本食品におけるスルホニウム化合物の安全性を評価するに当たっては糖質消化酵素に対する阻害作用を検討することが重要と考えました。

それで、既報をもとに各成分の含有量と阻害活性の強さを算出してみたところ、先ほどの 4 ページ目の表のものになりました。○○○

これらを踏まえまして、本食品に使用しますサラシアエキスについて LC-MS 法を用いて定量分析を行った結果が表 2-2 になっております。

実際この自社製のサラシアエキスを見ても○○○という答えになっております。

続いて 6 ページ目ですけれども、これらスルホニウム化合物の体内動態について記されております。ネオコタラノールの体内動態については申請資料の 1-7 という資料なので

すけれども、それにおいて胃の中で分解されず小腸からもほとんど吸収されないと報告されております。

同様に、〇〇〇についても今回の回答書の回 - 5 という資料によって示されておりまして、〇〇〇という回答になっております。

これらをまとめまして、その他のスルホニウム化合物についても構造が類似しているため、試験データ報告というものはないので、小腸から吸収されにくいものと推測されましたという回答になっております。

続きまして、7 ページ目になりますけれども、指摘の中でも出ましたマンギフェリンの含有量と体内動態についての回答になっております。含有量につきましてはこのページの表 2-3 で分析を行ったところ、この表の中にあるような含有量でした。マンギフェリンの体内動態につきましてはヒトで検討した報告がございまして、その吸収性は非常に低いと考察されているということでございます。

さらに本食品の 1 日摂取目安量に含まれておりますマンギフェリンの量というのは〇〇〇であり、国内で流通する代表的なマンゴー果肉 2 切れで 50 g としまして、その含量よりも低いということから、特に健康に影響を及ぼすものではないと考えているという回答になっております。

続いて 9 ページ目ですけれども、その他の成分について文献調査を行いましたところ、表 2-5 のような物質が含まれているという報告があったということでございます。これらについて含量に関する報告というのは特にありませんでした。

次の 10 ページ目ですけれども、それらその他成分の各成分について考察した内容が書かれております。初めに、糖アルコール類について、こちらについては本食品 1 日摂取量当たりのサラシアエキスから考えまして〇〇〇を超えることはなく、一般的な食品からの糖アルコール類摂取量と比べても少量であるため、安全性に問題となる可能性は非常に低いと考えております。

続きまして、ポリフェノール類ですけれども、こちらについても余り体内動態についての報告はなかったのですが、特にカテキン類についてスルホニウム化合物と比較して弱いながらも α -アミラーゼや α -グルコシダーゼに対する阻害活性が報告されており、特にガラートエステル体の活性は非エステル体と比べて強いということがありましたので、本食品に使用されておりますサラシアエキス〇〇〇について分析を行った結果が次のページの 11 ページ目の表 2-6 というものでして、大体このような含量になっております。

このような値が出ているのですけれども、既許可の特定保健用食品、もう既に出ているものは 1 日摂取目安量当たり 400~540 mg 程度のカテキン類を含有しているということに対して本食品の 1 日摂取目安量における含量はそれよりも極めて低いため、安全性に問題ないと考えておりますという回答になっております。

続きまして、11 ページの最後の段落なのですけれども、ビテキシン及びイソビテキシンの体内動態についてはラットを用いた結果が報告されておりまして、投与後 20 分後に

最大血中濃度に達し、半減期はビテキシンで約 6 時間半、イソビテキシンで約 10 時間と報告されていると。実際本食品のエキス末を用いて LC-MS/MS 法により定量分析したところ、〇〇〇ということでございます。

次のページの 12 ページなのですが、テルペン類について。テルペン類は非水溶性成分であり、本食品に使用するサラシアエキス末は熱水抽出物であるため、本食品にはほとんど含まれていないと考えます。また、テルペン類としてトリテルペンが多数報告されておりますが、トリテルペンの配糖体であるサポニンが含まれているとの報告はありません。テルペン類についての体内動態に関する報告は見つかりませんでしたという回答になっております。

以上です。

○清水座長 はい、ありがとうございます。

大変たくさんの方がまとめて出てきておりますけれども、一応この主要成分であるネオコタラノールなどのスルホニウム化合物、それからマンギフェリン、それからその他の成分として糖アルコール、ポリフェノール、テルペンなど、これらの含量がどのくらいであるかということと、それから体内動態についてわかっていることを一応記載してきたということでございます。

これについて何か御意見ございましたらよろしくお願いたします。これも最初御指摘いただいたのが〇〇〇ですので、〇〇〇からもし何かあれば、最初に。

○山崎専門委員 順番にいきたいと思いますけれども、最初にまずスルホニウム化合物ですけれども、スルホニウム化合物という名称を使うことは特に問題はないと思います。では、そのスルホニウム化合物のうちどれを主な関与成分とするかということに関してです。マルターゼの阻害活性で評価していますが、今回の場合で言えばこれしかないのかなと思います。マルターゼの阻害活性が表 2-1 に示されていますけれども、このマルターゼ阻害活性の IC₅₀ と、各成分のエキス中の平均含量を見ますと、〇〇〇というのかな、製品を管理する場合の指標成分としてはネオコタラノールを使うことに問題はないだろうと思います。ただ、ヒトに対するマルターゼ阻害活性がネオコタラノールでほとんど説明できるかどうかというのは、今回寄の回答書では与率が示されていないので、このサラシアエキス中の総活性に対してネオコタラノールが何%寄与しているのか、あるいは〇〇〇が何%寄与しているのかというパーセンテージの数字がわかりません。これに関してはネオコタラノールで十分に活性が説明しきれぬかがちょっと私には判断しかねています。必要でしたら寄与率をパーセンテージで出すことが必要かもしれません。ここに関してはほかの先生の御意見を伺いたいなと思っています。

それから、体内動態に関してなのですが、〇〇〇という実験を行っております。この実験結果からスルホニウム化合物はほとんど吸収されないと結論していますが、これは代謝されない状態のスルホニウム化合物に関してはほとんど吸収されないといいることが言えるのかなと思います。ただ、腸内細菌叢でスルホニウム化合物が代謝を受けた場合に代

謝産物が吸収されるかどうかというのは、今回行った実験系では評価できないですね。まとめると、代謝産物がどうなるかということはわからないのだけれども、この物質がもし腸内細菌叢で代謝をされなかったならば余り吸収されないだろうという企業の回答は一応受け入れることができると思います。

それからもう一つは、腸内細菌叢でスルホニウム化応物がどう代謝されるかという問題は、ラットと人間ですと腸内細菌の菌叢が違いますので、ラットの実験の結果をそのままヒトに適用することが非常に難しいと思います。

そういう意味で、追加の実験を求めたら何か新しいことがわかるかということ、多分、動物実験をやってもヒトに適用できる新しい知見は得られないと思いますので、体内動態に関して追加の指摘をするよりも、ヒトを使った臨床試験の結果を見て何か有害事象があるかないかの判断をするのがよいと私は思います。

それから、マンギフェリンに関してです。マンギフェリンは確かにサラシアエキスの中に含まれているということが確認されたのはいいことだと思います。さらに、通常の食品であるマンゴーの中のマンギフェリンの含量を参考資料として出されていて、マンゴーの中のマンギフェリン含量と比較するとサラシアエキス中の含量は決して多くはないということを説明しています。この説明に関してもほぼ妥当だろうと私は思いますので、通常の摂取をする限りにおいてはマンギフェリンがヒトの健康に有害な影響を及ぼすとは思えないと判断しました。

それから、その他の成分ですが、いろいろな成分がありますが、まず糖アルコールに関しては、量が多少あっても問題ないだろうと思います。

それから、ポリフェノール類に関しては、カテキン類は確かに〇〇〇入っていることがわかりましたけれども、カテキン類はお茶のほうが確かにたくさん入っていますので、ヒトに対しての有害影響は余り考えなくていいのかなと私は思いました。

それから、最後のテルペン類ですが、サラシアエキスが熱水抽出なのでテルペン類はほとんど抽出されないでしょうと考察していますが、熱水抽出ですと抽出効率は悪いのですが、ほとんど抽出されないということまでは言いきれないのですね。熱水抽出ですと疎水性物質もそれなりに抽出されますので、もしテルペン類が大量に入っていたならばそれなりの影響がありますが、ここに挙がっている物質が著しい生理活性を持つような物質でなければ、またサラシアエキス中に極端に多く存在しているのでなければ、問題はないだろうと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇の今の御意見だと、スルホニウム化合物に関しては寄与率という問題が一つ残るとのこと。それから、体内動態の場合に腸内細菌の影響がどのように影響してくるかということに関する考察がないという御指摘が特にありましたけれども。マンギフェリンと糖アルコール、ポリフェノール、テルペン等についてはその量的な問題等でそれほど大き

な問題はないかもしれない。ごく簡単にまとめるとそういうふうな御意見だったと思います。

ほかの先生方、今の問題について御意見がありましたらよろしくお願ひいたしますが、いかがでしょうか。

○北村課長補佐 事務局から補足なのですけれども、寄与率等については既に消費者庁のほうで確認されているかと思うのですが、こちらの厚い資料の 1-4 に関与成分の検討の資料がございます。要旨のところに、*vitro* の試験では〇〇〇%、ラットのデンプン負荷試験では〇〇〇%という記載があります。

○清水座長 事務局からの追加は当面それだけですか。

はい。ということで寄与率に関してはそれなりのデータが申請書に載せられているということではあります。

委員の先生方、ちょっといろいろな成分が混在しておりますけれども、御意見がありましたらよろしくお願ひいたします。〇〇〇。

○山添委員 〇〇〇にちょっとお伺ひしたいのですけれども、先ほどの最後のところのテルペノイドの記述のところで先生心配をなさっていたのですが、僕も少し気になるところがありまして。これトリテルペンの配糖体のサポニンが含まれていた場合には熱水抽出エキスに入ってくる可能性というのは考えなくていいのでしょうか。

○山崎専門委員 サポニンですと熱水抽出で結構抽出されてきます。それは〇〇〇がよく御存じだと思います。

○山添委員 いや、実は後のところで毒性のデータのところで 180 日の試験等が出てきますよね、そのところで〇〇〇が少し影響と、〇〇〇なんか出てきますよね。どれだけサポニンが体内に取り込まれるかというデータ僕もよくは詳しくは知らないのですが、入ったとすると溶血作用があるのですよね。そうすると、率は悪くても少し入ってしまうとそういうことに関係してくる可能性はあるのかなと思って少し気にして先生にお伺ひをしました。

○清水座長 ありがとうございます。トリテルペンの配糖体は確かに溶出されてくると思うので、それが体内で糖が外れれば先生言われたようなことになる可能性はあるということですよ。濃度にもよるでしょうけれども。

ほかに御意見ございませんでしょうか。

まず、このネオコタラノールなどのスルホニウム化合物に関しては一応寄与率の問題はいいということですね。そうするともう一つ、腸内細菌で代謝されて代謝物が吸収されるようなケースがあった場合はどうだろうという御懸念が示されたわけですが、これについては何か御意見ある先生いらっしゃらないでしょうか。

〇〇〇が言われたように、ヒトとラットではもちろん違うので、この辺の実験をやってみるかにするということにはちょっと不可能な部分があるかなとは思いますが。

一応これはこれ以上何かを求めるといことは特にできないのではないかなという判断

でよろしいですかね、このスルホニウム化合物についてはですね。

それから、先ほど申しましたけれども、マンギフェリン、糖アルコール、ポリフェノールに関しては量的な問題だったり、それから糖アルコールやポリフェノールに関してはそれほど安全性を危惧しなくてはいけないようなファクターがあるようにも思えないということで、残るはそうするとテルペンの話になるのですが、テルペンに関してはいかがでしょう、何かほかに御意見ございますか。

これはまた後で毒性の話が出てきたときにもう一度考えるということにして、次へ行かせていただいてもよろしいですかね。

それでは、時間もありますので、この指摘事項 2 のネオコトラノール以外の含有成分については一応どういものがどのぐらい入っているかというデータがきちんと出された。若干不明な部分があるけれども、全体としてはこういう回答に関しては認めていいかなということで。あと、テルペンの話は後ほどもう一度蒸し返すかもしれませんが。そういうことでこの指摘事項 2 は一応処理して。

〇〇〇、お願いします。

○漆谷専門委員 ちょっとわからないのですけれども、12 ページにトリテルペンの配糖体であるサポニンが含まれているとの報告はありませんという記述があるのですが、これはサポニンは含まれていないことが証明されていると読むのか、それとも調べていないと読むのかというのがわからなくて。こういうふうに書かれていた場合はないというふうに判断してよろしいのでしょうか。

○後藤評価専門官 文献の検索をして見つからなかったということです。

○漆谷専門委員 そうなんです。

○山添委員 実際は調べてみないとわからないというのが答えだと思います。ただ、トリテルペノイドは通常は配糖体として構造を決める部分は糖の部分まで決めていくのは結構難しいので、通常最初にあるのは糖のついていない部分で決めてしまうので、その報告はあるということではないかなとは思いますが。

○清水座長 要するにこれはわからないわけですね、サポニンが入っているかどうかはね。これはその辺を分析してくれというふうな注文をつける、これは結構大変な作業ですか。

○山崎専門委員 既に論文として書かれていることは、ある一定の抽出法で抽出した成分を見ているので、この論文の抽出法ではサポニンは抽出できない方法なのですね。テルペン類は抽出できるということなので、〇〇〇おっしゃったように、テルペン類配糖体、つまりサポニンが入っているか入っていないかは研究している論文がないだけであって、入っているともしないとも今の時点ではわからない。

では、研究しようと思ったらどうするかというと、テルペン配糖体が抽出できるような抽出条件で抽出をして、それで成分解析の実験をします。天然物化学をやっている人が数カ月一生懸命やらないと多分データは出てこないと思います。

しかも含有量が非常に少ないのと、あと一番問題なのは、サポニン標準品があまりない

と思われるので、LC-MS で研究するにしてもかなり探索的な研究になります。決定的なことまでどれだけ言えるかわからないと思います。

○清水座長 少なくともでもこの製品に使われているエキスは熱水抽出物なのですよ。でも、そこにはサポニンが入り得るわけですね。

○山添委員 ○○○、ただ後で毒性についてそのことを考えなければいけなければあとで判断をするということで、ちょっと後で。

○清水座長 はい。では、その毒性のところではサポニンの影響が特に危惧されるような事象があった場合にはここに返ってさらに要求をするというようなことを考えるということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、そういうことで指摘事項 2 を済ませたいと思います。

次は指摘事項 3 の品質管理体制についてということで、事務局から説明をお願いします。

○後藤評価専門官 それでは、回答書の 13 ページになります。指摘事項 3 としまして、本食品の原材料であるサラシアエキスは○○○であることから、○○○が考えられます。最終製品の品質等を一定に担保するために○○○必要があることから品質管理体制を示すことという指摘を出しております。

回答としまして、13 ページの図なのですけれども、○○○しております。

続いて 14 ページですけれども、こちらの図 3-2、これは○○○どのような量のネオコタラノールが含まれているかということ进行分析した結果でございます。この結果、○○○と申請者は判断しております。

続いて 15 ページですけれども、こちらが製造のフロー図、こちらの各工程において品質評価結果を確認しながら製造することとしております。代表的なもので言いますと、○○○製造しておりますということになっております。

続いて 17 ページですけれども、表 3 としましてサラシアエキス末の成分分析結果ということで、○○○平均値と標準偏差から○○○であると申請者は考えているという回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

これはここで用いている素材が○○○から得られるものであるということで出た指摘だったわけでありまして、○○○こういうデータを出してきているわけでありまして。これについてどのように考えたらいいかという御意見をいただきたいと思います。

これは御指摘された先生、まず○○○、何かございますでしょうか。

○梅垣専門委員 資料から指摘した事項に対してきっちり答えられているというふうに判断していいと思っています。○○○ですからなかなか難しいところもありますけれども、これぐらいされていけば問題はないと思います。

○清水座長 ○○○も御指摘いただいておりますけれども、よろしいですか。

○山崎専門委員 はい、〇〇〇の回答に賛成です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょう。〇〇〇。

○奥田専門委員 直接問題ではないかとは思いますが、実はこの申請のあった後にサラシア属植物普及協会というところが、その前から結成はされていたみたいですが、その協会でサラシアに関してそのエキスをつくる際の規格を決めて、なおかつ分析方法の確立を近いうちに目指すということが、これは今食品化学新聞社というところからのレポートが出ていまして。この申請で出されたものをこういうふうに加工作るといふものの一方で、そういう協会団体がサラシアエキスというのはこういうものだという規格を出したときに、これとの齟齬がどこかで発生してくる可能性があるとなると、今はこれでオーケーですが、いつの間にかその規格が変わってくる、そのときにまたどういった審査が必要なのかはちょっと今わからないですが、そういうことが今一方で進んでいるという。この小林製薬もその協会の幹事者になっているようなので、ちょっとその辺の懸念が出てきているわけです。

○清水座長 貴重な情報をありがとうございます。

事務局、何かありますか。

○北村課長補佐 今お話がございましたように、もしその協会の規格に合わせて調整法や含量を変えろということになってしまえば、このものと違うものになるのでまた申請が必要になると考えているところです。

○清水座長 私もよくわからないのですが、そういう協会が規格をつくったときには、製造者は全てそれに縛られることなのですかね。

○山本評価第二課長 今のは制度的な話なので、特保でこの規格に概念に縛られますので、自主規格ができたといつてそれに自動的に引張られるわけではなくて、逆にこちらがそれに合わせるという必要性が生じたときにはこちらを修正するという作業が必要になりますので、そういう性質のものかと。

○清水座長 ありがとうございます。

一応この製品はこういうことで認めるということですかね、当面はね。そのときはそのときでもう一度きちんと評価をし直す必要があるということですか。

○池田評価情報分析官 もしこの製品の規格をそちらに合わせるのであれば改めて必要と。

○梅垣専門委員 特保はこの製品、この原末として許可しているのだから、別のものを使うということはありませんね。それは別のものとしてもう一回申請してもらえないか。サラシア、これはキネンシスに対して調べていますから、業界がいろいろなサラシアをまとめてきても、そちらに誘導されることは恐らくないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、この品質管理についてはこれでよろしいということで進んでよろしいでしょうか。

それでは、指摘事項 3 は……。

○北村課長補佐 先生、すみません、今お話がありましたように、規格というものが結構大事になってくるかと思うのですが、その対象となるこのものを特定するのに評価書のほうに品質管理の項目ということで製造者の品質管理の方法を簡単に記載する必要があるかどうか御意見いただければと思いますが。

○清水座長 はい。今回は、やはり品質管理というのが非常に重要な要素だと思うので、書くことはよろしいのではないかと思うのですが、何か、〇〇〇。

○梅垣専門委員 この申請書にきっちり入れてもらわないと、この場で話したのとちょっと齟齬が出ると思います。

○池田評価情報分析官 基本的に申請書自体は消費者庁のほうに出ており、こちらに要請されているのは安全性評価ということになっているので、こちらができることというのは何か安全管理上などで必要なことがあれば評価書に盛り込む形で消費者庁に返して、そこで読み取っていただくということになるのかなと思っております。そうすると、今回答にありました〇〇〇などについては特に申請書のようなものには記載がないようなのですが、そこについて何か言及しておく必要があるかどうかというところをちょっとお伺いしたいと思っておりまして。そういう意味で評価書の中にそういった関連の事項を評価の結果として書き込んでおく必要があるかどうかということで御検討いただきたいなと思っております。

○清水座長 これが必要かどうかということはちょっと私自身は余りよくわからないのですが、この辺はどういうふうに判断したらよろしいですか。

○梅垣専門委員 私は必要だと思います。使うものが違ったら別の評価になりますし。後の評価書のところにネオコタラノールで、と書いてありますけれども、これ実はネオコタラノールを含む抽出物として評価しているもので、そこがすり替わってしまうと単一の化合物で評価したことになります。安全性試験も粉末でやっていますから、そのところは明確にしておかないとだめなので、評価書なり、後で記録としてきっちり残るようにすべきだと思います。

○山本評価第二課長 おっしゃるとおりで、最終的に特保の規格として担保されるときにはこの申請書を差し替える必要があります。我々はこの評価書にこういうのを前提に評価して、それが前提で管理される必要があるよと評価書に書くことによって消費者庁で最終的に申請書にそこを追加するという二段構えになりますので、それがちゃんといくようにさせていただきたいと思います。

○山崎専門委員 私も〇〇〇の御意見に賛成で、この場合は正しい起源の種の原料を使うということが必須条件なのですね。ですから、種をきちんと特定する品質管理と、抽出方法を含めた製造工程が再現性のある方法でいつも一定の方法で行われているということが、絶対必要なのです。この二つが担保された方法で作られたサラシアエキスを使う場合を評価しましたというのであって、今後もこの品質管理が非常に重要であるということの評

価書に書いていただくことに私も大賛成です。

それから、関与成分ネオコタラノールの含量は、あくまで品質管理をするための指標成分としてのネオコタラノールの量を測るということなので、このネオコタラノールの含量が一定であればもう品質管理はそれで全てだというような印象を持ってもらっては困るのですね。ここがこういう抽出物を使う場合の一番重要なポイントだと思います。品質管理の重要性を何らかの形で評価書に記述していただければありがたいです。

○清水座長 ほかには追加の御意見ございますか。

今何人かの委員の先生方がおっしゃったように、品質管理というのはやはりきちんと明示をしたほうが、評価書に明示をするという線でそれではお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、次の指摘事項4にいてよろしいでしょうか。指摘事項4、食経験であります。これについて事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、回答書の18ページになります。指摘事項4の内容としまして、食経験についてサラシアをお茶として摂取した場合の安全性に関する資料は添付されておりますが、本食品のような錠菓の形態で摂取した場合の食経験は不明である。成分が濃縮され、過剰摂取されやすい形態である本食品の安全性について考察することという指摘を出しております。

回答としまして、〇〇〇。そのため、本食品の摂取は伝統的な食経験の範囲を超えるものではないと考えております。

それから、過剰摂取されやすい形態である本食品の安全性についてですが、ラット及びヒトでの過剰摂取試験で問題がないこと、それから、10数年前からサラシア属植物を配合した錠菓形態の健康食品が販売されておりますが、重篤な健康被害の報告がないこと、これらのことから、本食品の過剰摂取時の安全性が確認されていると考えております。また、〇〇〇と申請書は回答しております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

まずは、〇〇〇ので、食経験の範囲を超えてはいないという判断。それから、ラットやヒトでの過剰試験で余り問題がないこと。それから、10数年前からサプリメントのような形で使われているけれども、特に問題が出ていないという状況。さらに〇〇〇、こういう回答のようであります。

これについて御意見をいただきたいと思いますが、これは御指摘、梅垣先生でしたので、何かございましたら。

○梅垣専門委員 お茶として飲むのと錠菓として飲むのとはやはり使い方が違います。この書かれているのは製造側の考え方で書かれていますけれども、使う側の考え方は全然違います。その辺がなかなかみ合わないところなのですけれども。そもそもこの錠菓というのですか、これは薬とどう違うのかというのは私自身も非常に疑問に思うのです。ただ、

そういっても制度として錠剤も許可するとなってしまうています。過剰摂取されないようにという、そういう使う側への配慮をして注意喚起するしか今のところはできないのではないかなと思います。だから、そういう回答をしていますので、これ以上どうのこうのというのはできないというふうに考えます。

○清水座長 ほかに御意見いかがでしょうか。必ずしもこれをもって食経験云々というのはちょっと違ふと。

いかがでしょうか、何か御意見ございますか。

○山崎専門委員 食品安全委員会で審議するのか、消費者委員会の調査部会で審議するのかがちょっとわからないのですが、〇〇〇がおっしゃったように、錠剤形態のものの過剰摂取というのはやはり問題です。それを防ぐための注意喚起〇〇〇ということでもいいでしょうと言っているのですが、〇〇〇がそもそも十分かどうか気になります。これは食安委で指摘をするのか、消費者委員会の調査部会で指摘をしたほうがいいのかが私にはわからないのですが、過剰摂取を防ぐための注意喚起としては〇〇〇はちょっと弱いのかなという気がするのですね。別紙のところに書かれています。

○北村課長補佐 すみません、事務局ですが、表示の文言をどうするかという議論については表示の問題ですので、消費者委員会のほうで検討するようなことになります。

○清水座長 〇〇〇。

○梅垣専門委員 実はこれはもうかなり以前から議論があったと思います。だから、やはりある程度の方向性を作っておかないと、このままずるずるいくというのは私はよくないと思うのです。ただ、ここの食品安全委員会の場で議論する内容ではないと思います。製品自体に問題があるかないかというのはいいのですけれども、どう使われるかというのは表示の問題だし、消費者にどう伝えるか、教育する場合の話ですから、ここで議論するものではないのですけれども、毎回この話は出ていまして、しっかり消費者庁に話を伝えていただいて安全で、有害事象が起こらないように、もしくは起こってもすぐに情報が上がるような体制をとるというのを、申し入れなりされたほうがいいと思います。

○脇専門委員 〇〇〇ですが。後で副作用のこととかヒトでの試験についての評価と回答についてのときにお話ししようと思っていたのですけれども、今その表示のお話が出ましたので意見を述べさせていただきます。

ここに別紙 2 にありますような〇〇〇だけでは利用者としては非常に不十分だというふうに思っております。まず、〇〇〇ということをもう少しラベルの大きいほうに書いてほしいということとか、それから〇〇〇ですけれども、これは食後の血糖値が高めの方というフレーズと非常に矛盾があって消費者を惑わす一つの表現ではないかと思えます。

それから、〇〇〇ということについては、ほかの治療薬を使っている方についての安全性の評価と関連することですが、後で述べたいと思いますが、この表示も少し問題があるので、この場合は〇〇〇と記載されていますけれども、〇〇〇も困るだろうなということがありますので、これは原則は使わないでいただきたいというような表示が望ましいと思

います。

それから、〇〇〇につきましても同等で、これについては何も評価ができてませんので、勧めないというのが基本ではないかというふうに思っております。

それから、〇〇〇では表示されていないのですけれども、〇〇〇、これは非常に大事なことで〇〇〇にしてほしいというふうに思っております。

それと、この錠菓ですけれども、最近 OD 錠という口腔内崩壊剤もあって本当にそっくりだなと思うのですけれども、食事とともに摂らないといけないというところが非常に大事なところだと思いますので、その飲み方についての注意書きもちょっとあっさりとして〇〇〇というような書き方で不十分ではないかというふうに思っております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○松井専門委員 今〇〇〇おっしゃったように、医薬品としてベイスンという同じ機序の薬が出てます。その注意喚起にあるように常用量でもお腹が張ったり放屁が出ますので、そのことについてももう少し検討するべきだと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇。

○山本専門委員 〇〇〇です。今のところですが、〇〇〇注意喚起するというのは摂りすぎはよくないということに対する注意喚起だと思うのですが、そういうふうには全然書いてないと思うんですけれども。〇〇〇と書いてあるだけで、摂りすぎはよくないとか摂りすぎに対する注意喚起ではこれはないと思うので、ちょっと不十分。次の表現も〇〇〇ことがいいのだったら摂ってもいいということになってしまうではないですか。なので、摂りすぎはいけませんということはここではちっとも言ってないのではないかなというふうに思います。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇。

○石見専門委員 食品安全委員会の食品の健康影響評価の基本的な考え方のなかでは、原則として関与する成分の安全性について評価を行うという記載がありますけれども、食品として全体形状も含めて評価するというふうな記載もありますので、やはりこれ錠菓というのであればもう少しお菓子らしく大きくしていただいて、噛んで食べるというような方法も考えられるのではないかと考えます。摂取の仕方のところに〇〇〇と書いてあるので、ちょっと食品の摂取の仕方とは異なるかなと考えます。

○清水座長 いろいろと御意見が。表示の問題はちょっと違うのかもしれませんが、安全性に非常に深く関わる場所なので、ここでこういう御意見を出して消費者委員会の調査部会に伝えるということは全く妥当であろうと思います。一応適正に飲んでる限り、食べている限りにおいては何か特別の有害事象が出るとはここまでのところでは考えられ

ないということですので、ここは今食経験の話のところなのですからけれども、これに関してはいいということでしょうか。

○山本評価第二課長 我々評価するときに過剰に摂取しないという前提で評価をします。その過剰摂取を防止するための表示がどこまで妥当かというのは消費者庁のほうで担保するということになりますので、前提はやはり過剰摂取しないと。そのときにこの記載であると矛盾しているということは伝えることはできますので、これでは過剰摂取の記載にはならないよという考えをちゃんとお伝えするということになると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、食経験については一応お茶と錠菓の違いはありますけれども、食経験のレベルでの摂取になっているということで、いわゆる食経験についてはこれで認めざるを得ないかなというふうに思います。注意喚起表示等についてはまた後で、それもこの後動物試験やヒトの試験の結果を見てその後でどうなるかが決まっていくわけですので、この食経験については一応これで終わりにさせていただきたいと思います。

それでは、続きまして指摘事項 5、動物試験について事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、指摘の 5、回答書の 20 ページ目になります。

まずは指摘 5 の (1) なのですからけれども、ラットを用いた単回強制経口摂取試験において〇〇〇が認められており、重度の低血糖による症状とも考えられます。ついては、本食品の血糖値に関するデータを提出すること。また、このような症状の原因について考察することという指摘を出しております。

回答としまして、この指摘の出た資料 2-12 では血糖値についての分析を行っていませんでした。同プロトコルにおいて再試験を実施しました。その結果、低血糖の傾向は見られませんでした。本食品の作用機序は消化管でのマルターゼ阻害であることから、空腹時の投与で血糖値低下作用を示す可能性は低いと考えております。このような事例の起こった原因としまして、大過剰量のサラシアエキス末投与による物理的作用によるもの、それからサラシアエキス末の糖質消化阻害作用に起因する軟便、下痢等の症状によるものである可能性が考えられますという考察になっております。

以上です。

○清水座長ありがとうございます。

この 5 (1) の単回投与試験における低血糖様症状というところでございますけれども、再試験をやったら低血糖傾向は認められなかったということと、作用機序が消化管内でのマルターゼの阻害であるということから、空腹時の投与での血糖低下というのは余り可能性として高くないのではないかとということ。それから、過剰投与による物理的な作用で軟便や下痢が起こったのではないかとという回答でございます。

この低血糖については今日御欠席の〇〇〇が御指摘されたのですが、コメントをいただいておりますので、まず事務局からその御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 配布資料 3 というものですが、1 枚紙で裏面になります。○○○からのコメント概要ですが。当該試験、この資料 2-12 での試験での血糖データがないため、症状と血糖値との因果関係は不明ですが、追加試験で得られた血糖値データにより当該試験結果を推定し、考察するのはある程度妥当でしょうという回答をいただいております。

ただ、確認したらよいのではないかという内容としまして、追加試験、当該試験、資料 2-12 と追加試験のプロトコルの同一性を担保するため、使用したサラシアエキス末のロット番号が同一かどうか確認するとよいでしょうという御意見をいただいております。

それで、事前に申請者に確認しましたところ、○○○という回答を得ております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。ということで、○○○は追加実験でやった結果から考察して、ある程度それでいいのではないだろうか、妥当であろうというふうなコメントをいただいておりますが、○○○という御説明でありました。

この点でございますけれども、何か御意見ございましたらよろしくお願いたします。いかがでしょうか。追試験ではこの○○○の問題点は観察されなかったという結果にはなっているようでありますが、どのように考えたらよろしいか。

この問題について何か御意見のある先生いらっしゃらないでしょうか。これはこれでいいということにいたしますか。

いかがでしょうか。

今御意見がすぐに出ないようでしたら、次へ行って、また後ほど戻って議論をするということでもよろしいですかね。では、そのようにさせていただきます。

同じ動物試験ですが、(2) と (3) の指摘事項について御説明いただいて、そちらのほうから議論を始めたいと思います。それでは、事務局、指摘事項 5 の (2) と (3) について御説明いただけますでしょうか。

○後藤評価専門官 それでは、指摘事項 5 (2) 、 (3) 、内容が重複するので同時にご説明させていただきます。

指摘事項の (2) ですが、ラットを用いた 90 日間反復強制経口投与試験、それから 180 日間反復強制経口投与試験において○○○が認められ、180 日間反復強制経口投与試験において投与群では○○○を示しています。関与成分以外の成分を含め、サラシアエキス末の○○○への影響について考察すること。

こちらについての回答としましては、まず○○○というのは○○○に対する毒性を示す変化ではないと申請者は考えております。理由としまして、まず 22 ページ表 5-1 を御覧いただきたいのですが、こちらが対象群 1,000 mg、2,000 mg の群ごとの比較を示した表でして、○○○。

また、ページが進みまして、24 ページの表 5-2 を御覧いただきたいのですが、○○○を毒性を示す変化ではないと考える理由として挙げています。

それと、〇〇〇について〇〇〇を認めていないと。また、病理組織学的検査において〇〇〇。〇〇〇。

それから、〇〇〇についてですが、〇〇〇、被験物質を長期間にわたって大量に継続投与したことに對する生体適応反応であると考えていますという回答が指摘事項 5 の (2) の回答となっております。

続きまして指摘事項 5 の (3) の内容ですけれども、ラットを用いた 180 日間反復投与試験において、〇〇〇が認められており、NOAEL が示されていない。ついでには、1,000 mg/kg より低用量での試験を行わずに、本食品の安全性が確認できるとした根拠を示すことという指摘を出しております。

回答ですけれども、〇〇〇でサラシアエキス末が毒性を示さないと判断し、NOAEL を 2,000 mg/kg に設定できると考えました。そのため、〇〇〇より低用量での試験は実施しておりません。

〇〇〇毒性学的意義のある変化を認めませんでしたので、NOAEL を 2,000 mg/kg に設定できると考えております、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

指摘事項 5 の (2) と 5 の (3) というのはラットを使ったときの〇〇〇への影響などでございますけれども、回答ではこの〇〇〇は〇〇〇に對する毒性を示す変化ではないという結論で、〇〇〇というそういう結論に 5 の (2) はなっているわけでありまして。それから、5 の (3) は NOAEL の値を決めるに当たっての考え方の問題でありますけれども。

これについては、最初の〇〇〇への影響というのは〇〇〇御指摘されているのですが。○梅垣専門委員 回答は理解できるのですが、〇〇〇を今臨床で測ってますよね、〇〇〇として。これをどう考えたらいいのかと私自身もよくわからないのです。御専門の先生にちょっと御意見をいただきたいと思っております。

○清水座長 その前に、〇〇〇も御指摘いただいていたので。

○山崎専門委員 これ、最後は病理所見がどうかということの判断になると思えました。動物病理の専門家の先生に御意見を伺いたいと思っております。

以上です。

○清水座長 〇〇〇。

○奥田専門委員 〇〇〇に聞いたほうがいいのですけれども。一応試験をやった結果として、〇〇〇と、これは有意差マークがついてますので基本的には考察に取り上げないという事象、結果であると考えられます。ただ、〇〇〇というところ、それから〇〇〇というところで行きますと、基本的には〇〇〇の数値だけでいく場合、基質的变化というところがない状態での機能の変化ということで行きますと、両方そろった場合にアドバースエフェクトという動物実験の中では考えています。ですから、〇〇〇で何もついてないということで、そこをアドバースエフェクトということにしてないというその申請者の回答に

関しては納得できる言い方ではありません。

ただ、実は α -グルコシダーゼ阻害薬というものの教科書を見てみると、〇〇〇、重大な副作用情報、これが実は申請書類にも何も書かれてなくて、それは α -グルコシダーゼ阻害薬の重大な副作用情報というものの中に低血糖と腸閉塞とそれから肝機能障害、その肝機能障害のときにASAT、ALATの上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがあるという表示がありましたので、これを重要視した場合に、〇〇〇これは動物の個体の差で出てきた可能性もありますし、これを看過するかどうかというところで実はちょっと思い悩んでいるところではあります。

そういう副作用情報がある限りはそういうことが起きる可能性を示唆しているという見方をすれば、動物実験ではアドバースエフェクトというとならえ方はできないですけども、先ほどの別紙の注意事項の中に〇〇〇を持たれている人に関しては注意を要する。これを食べるときには気をつけるというような情報を入れる必要があるのかなという気はしました。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

一応〇〇〇だけではアドバースエフェクトとは言わなくて、実際の〇〇〇が起きているのと合わせ技でアドバースエフェクトだということがあるのですね、一応。

○奥田専門委員 基質変化と機能変化両方合わさったときにアドバースという見方を基本的にしていますので。

○清水座長 はい。そうすると、今回はその視点から見ると一応問題とは言えないということになるけれども、 α -グルコシダーゼインヒビターの有害な重大な副作用の中に〇〇〇というのがあるということを見るとどうしたらいいかというそういうことですね。

ほかの先生方。

○山添委員 〇〇〇、これ〇〇〇。その点と、それから〇〇〇と、先生のおっしゃるように〇〇〇だけだったら問題ないと思うのですけれども、それを含めた上でも〇〇〇はオーケーというふうに判断していいのかどうかということをお伺いしたいのですが。

○奥田専門委員 〇〇〇に関しましては私も一番最初に〇〇〇に関してどう考えるかと思ってました。実はこのサラシアエキスの粉末というのはもともとダイエット食として扱われている、先ほどの情報でいくと10年前からもう錠菓の形でとられていると。ダイエット食品、健康食品という名目で相当売られているようです。

ですから、〇〇〇自体は基本的に反応はしたものと、この被験物質によって〇〇〇ということは考えてます。ですから、基本的にエフェクトとしては〇〇〇から出ていると。なおかつ〇〇〇、エフェクトとしての反応はこれは薬効成分という逆に見方をすれば、薬としての α -グルコシダーゼ阻害薬としての反応としての出方はこの濃度、〇〇〇ぐらいから出ている、なおかつ〇〇〇への影響もエフェクトとしてはあるだろうと。ただ、そこが重大な〇〇〇を起こすようなアドバースエフェクトとしての見方をした場合に、〇〇〇で

出てない。なおかつ〇〇〇でごみのようなものが検査項目で出ているといったところに、その〇〇〇をアドバースエフェクトと言い切るだけの根拠が今のこの結果では言い切れないという。ちょっと説明が難しいですけども、そう思っております。

○清水座長 ほかに御意見。〇〇〇。

○松井専門委員 今〇〇〇が言われたとおりでと思うのですがですけども、やはり真っ白とは言い切れないのですね。〇〇〇原因が不明というふうに回答書にありますけれども、これをどういうふうに判断するのか一つ考えなければいけないと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生いかがでしょう。〇〇〇。

○石見専門委員 この申請書の資料の 1-10、2-16 というのはヒト試験のデータなのですが、その 15 ページのところに〇〇〇が出てるのですよね。これは過剰摂取の試験ではないので〇〇〇なのですが、やはり〇〇〇にヒトで通常の摂取量で出てるといえるのはあると思います。

資料としては 1-11 と 2-18、一緒の資料ですが、その 15 ページです。

○清水座長 こういう結果が出てきたときにどのようにしたらいいのかというのは私もわからないのですが、必ずしも白ではないけれども、黒とも言えないという状況で、それで回答書でもどう評価するかということを決めないといけないのですが、〇〇〇、こういうときはどのように判断したらよしい。

○山添委員 先生の間で議論していただくことになるのですが、実は僕もちょっと気になったので〇〇〇とも、ちょっと今日出てないのですが、事前に相談をしました。90 日のデータが〇〇〇この 180 日のデータで判断をせざるを得ない状況になっています。その二つのデータの間を見れば〇〇〇、一応多少〇〇〇で傾向はあるのですが、こんなばらつきはなさそうだということもあります。

だから、一つはテクニカルな問題でばらついているという要素はあり得るのかなと考えざるを得ない。〇〇〇のですよね、両方ともね。そういうこともあります。

ただ、〇〇〇で、例えばこの資料の今日の回答書のところにありますように 24 ページのところに〇〇〇なんていう〇〇〇は通常は出ない数値なのですよね。傷がなかったら。出ないような数値が出てるのをどういうふうに理解をするのか。それから、先ほども申し上げましたが、〇〇〇というのをこれが血糖抑制の影響と見るのか、それから〇〇〇ために〇〇〇と見るのか。どちらも見るができるというので非常に判断が難しいところなので、このデータをどう解釈するか、もう〇〇〇にお伺いしましょうと言ったのですが、

○奥田専門委員 動物実験、毒性試験をやっている立場から言うと、毒性学的にはクエスチョンはつきませんが、ただ、逆にこういう α -グルコシダーゼ阻害薬という情報がなくてこの結果が出たときの状態だけ見ると、〇〇〇をどういうふうにとらえるかとしたとき、それから〇〇〇、それからそれ以外のパラメータを見たときに、試験は〇〇〇という

こともありますし、試験の形態試験のやり方等勘案したときに毒性があるという言い方は基本的にはできないです。ただ、安全性試験としてのサイドから見た場合には、この結果に対していろいろな情報が、そのヒトでの情報であるとか先ほどの副作用情報等を入れると、安全サイドに立った場合にはこの〇〇〇というのは割と重要なターニングポイントの数値なのかなという気はしています。その立場によってどうとらえるか、それから情報量、周辺のいろいろなのを掛けあわせたときの判断が今求められているというところです。

○清水座長 これ全体的に見るととても悩ましい案件なのですよね。それで、90日、180日間の試験といっても、先ほどちょっと〇〇〇が言われたように、その90日のほうのデータが〇〇〇があったりとか。本来きちんとしたデータの上で結論を我々を出していきたいのですが、何となくそうでないところで話を決めないといけないというところがあるので、こういう場合の考え方というのはちょっと私自身もよくわからないところがあって。

○山添委員 一つは、このデータで判断ができるのかできないのか。できない、要するに最終的な結論が、後のヒトの使用実績等も踏まえてその安全性が保証できるならばその判断をするし、できないならできないと言わざるを得ない。

○清水座長 それでは、まずこの指摘事項 5 (2) に関しては、毒性学的なところから見ると一応黒とは言えないわけですが。ちょっと他のいろいろなことを勘案して最終的なことは言っていかななくてはいけないということだろうと思います。

それから、ちょっとこれは少しテクニカルなことになるのかもしれませんが、指摘事項 5 の (3) のほうで、その 1,000 mg/kg よりも低用量での試験を行わなかったというこの点に関してはこれでよろしいのかどうかというのは〇〇〇はどうお考えになりますか。〇〇〇で毒性を示さないと判断をして、NOAEL を 2,000 に設定できるから〇〇〇より下はやらなかったという。これはどういうふうに考えたらよろしいのでしょうか。

○奥田専門委員 これは申請者の考え方として、2,000 を NOAEL と判断した場合にはもう当然〇〇〇はそれに含まれていますし、それ以下をあえて再実験する必要はないという判断での言い方です。

○清水座長 では、これは NOAEL を 2,000 と判断したということで、これはこれでいいということになるわけでしょうか。

○奥田専門委員 ですから、今さっきから問題にしているのは、〇〇〇ですらアドバースでないと切り切れるかどうかというところの判断が今求められているわけですね。

○清水座長 そうですね。

それで、そういうふうに全てが明確にクリアカットにならずに話が進んでいるのですが、ついでに指摘事項 5 の (4) のこちらについてもここまでできたのであれば一緒に議論をするほうがよろしいかと思うので、こちらについても事務局から説明をお願いしたいと思います。

○後藤評価専門官 それでは、指摘事項 5 の (4) ですが、指摘事項の内容は回答

書の 20 ページですけれども。ヒトに対する 12 週間連過剰摂取試験において、サラシア抽出物〇〇〇がありますが、本申請には当該試験に関する資料が添付されておりません。当該試験の添付を不要と判断した理由について説明することというのがまず一つで。

もう一つは、〇〇〇という指摘を出しております。

回答ですけれども、23 ページになります。〇〇〇の結果ですが、〇〇〇で毒性影響は認められないという結果でした。この結果というのは 90 日試験、180 日試験の結果と同様であり、これらの資料で安全性を担保できると考えたので申請書には添付しておりませんでした。

〇〇〇につきましては〇〇〇とのことです。そのため、サラシアエキス末の反復投与試験の毒性については 180 日試験の結果にて評価をお願いしますという回答になっております。

以上です。

○清水座長 これは〇〇〇問題であるということ、〇〇〇が御指摘されたのですが、それについて返ってきた回答ということになります。

それで、今御説明あったように、いろいろと申請資料に書かれた内容に疑問が多いところがあるということで、そこを調べてもらったわけですが、〇〇〇というこういう回答が返ってきているわけですね。〇〇〇という背景があるのですが。こういったデータが出てきた中でちょっと我々またどうしたらいいかというのが非常に悩ましくなっているわけですが、これはどのように対処したらよろしいもののでしょうか。

〇〇〇。

○奥田専門委員 まず、少なくとも〇〇〇を引っ込めるということに関しては賛成です。基本的に試験の報告書の形態をなしてないですし、内容に関しても精査する必要がないぐらいのものでした。それから、〇〇〇のほうも要約だけ出て来てますけれども、これも非常に稚拙なものでして、これに関しても全く判断する必要はない試験と考えております。ですから、判断材料としては 180 日試験のみで試験を考えざるを得ないかなと思います。

○清水座長 ありがとうございます。そういうことで、これはもう非常にクリアに〇〇〇、〇〇〇は見ない、180 で判断すればよろしいという〇〇〇の御意見ですけれども。

ほかの先生方は何か御意見をお持ちでしょうか。

○山添委員 〇〇〇、その〇〇〇は全く消してしまうのか、あるいは参考データとして残すか、その辺のところはいかがですか。ごめんなさい、〇〇〇ばかり聞いて。

○奥田専門委員 いえいえ。前回の審議のときにデータ分だけとってきてやればいいのかという考えも出したのですけれども、もう表自体の書きぶりであるとかということを見ても、データ自体も信用しないほうが私は逆にいいと思います。

○清水座長 いかがでしょう、そういうことでこれは 180 日だけで審査を進めるということでもよろしいですか。

はい。では、このところはそういう考え方でまいりたいと思います。

それで、ラットの動物試験のことで、結局どういうふうにしたらよろしいでしょうかね、これは。まず低血糖症状については再試験等やったら見られなくなったというふうなことで、〇〇〇、これは一応余り問題とする必要はないと考えるやり方が一つはあるかと思えます。

それから、動物試験の 2 と 3 については〇〇〇への影響というのは先ほど来議論しておりますように〇〇〇とそれからいろいろな機能的な問題、障害との両方が一度に見えているわけではないので、毒性学的に言うと特にアドバースエフェクトがあるということとはできないということになるかと思えます。

その辺までは一応明確に言ってもよろしいのかなと思うのですが、その背景にこういった機能を持ったものが〇〇〇を引き起こすという可能性があるということが言われているということがございますので、ただこれで安全であるという結論を出すのはちょっと難しいかなと、そんなようなところなのかなというふうに今御意見を拝聴して思ったわけですが。

動物試験、これを全体的にどのように評価したらいいか、先生方御意見をちょっといただければと思うのですけれども。

○山崎専門委員 毒性病理の専門家でないので間違っていたらごめんなさいなのですが。〇〇〇がおっしゃっている医薬品としての α -グルコシダーゼインヒビターの重大な副作用の中に〇〇〇があるというのやはり気になるのですね。一方、動物実験の〇〇〇でも〇〇〇に対して影響はあったと。それが有害かどうかは別という話はそのとおりで思うのですが、人間の場合に〇〇〇をしたときに数値に異常が出る可能性は否定できないと、〇〇〇の御意見から推測できるのではないかと思うのですね。だから、有害ではないかもしれないけれども、〇〇〇の数値に影響が出るような結果は、〇〇〇もある意味〇〇〇を見ることになりまして、〇〇〇がおっしゃった〇〇〇というの〇〇〇ということを反映しているのかもしれないし、とにかく何らかの〇〇〇にダメージが出ている可能性はあるので、ここの評価に関しては〇〇〇が有害ではないと言い切ることはしないような文章にしておく。ヒトの試験結果と含めて総合的に判断する結論の文章にしていくほうがよいのではないかなというのが私の意見です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょう。今一つの解決法を示していただいたのですけれども。

一応今〇〇〇言われたのが多分方向性としては一番正しいのかなという気がするのですが。ここで余りきちんと始末つけようと思うとこれだけで時間がなくなってしまいそうなので、もっと重要なヒト試験の結果を議論して、その上で最終的に総合的に判断して答申を考えていくというのがいいのかなというふうに思います。それでよろしいですか。ちょっと 2 時間議論してきたので、5 分、10 分休んで少し休憩をとらせていただきたいです。よろしいですか。

では、一応 4 時 10 分から再開ということに。

(休 憩)

○清水座長 それでは、時間になりましたので、再開させていただきます。

それでは、ヒトのほうの議論を少ししたいと思いますので、指摘事項 6 について事務局から御説明をお願いしたいと思います。

○後藤評価専門官 それでは、指摘事項の 6 ですが、回答書の 25 ページになります。

まず、指摘事項 6 の (1) ですが、本食品は食事とともに摂取するよう表示しておりますが、食事を摂らずに本食品を摂取した場合の影響について、低血糖及び低血糖症状に付随する副作用の発現の可能性も含めて考察すること。考察に当たっては、ネオコタラノール以外の成分による影響についても検討することという指摘を出しております。

回答はネオコタラノールやネオコタラノール以外のスルホニウム化合物の作用機序は、消化管でのマルターゼ阻害であることから、空腹時の摂取で血糖低下作用を示す可能性は低いと考えております。また、マンギフェリン及びポリフェノール類は〇〇〇と考えております。以上のことより、本食品を空腹時に摂食しても低血糖及び低血糖症状に付随する副作用を発現することはないものと考えておりますという回答です。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ヒトにおける低血糖の発現の可能性について検討することということでございましたが、この件については〇〇〇から事前にコメントをいただいておりますので、こちらの御紹介もお願いいたします。

○後藤評価専門官 またでは資料 3 という 1 枚紙になりますけれども、下の部分です。〇〇〇からのコメントですが、概してこれらの考察は科学的に合理性があり、少なくとも低血糖についての回答は妥当と考えられますという回答をいただいております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ということで、一応作用機序がこのとおりであるとすれば、低血糖のことは余り考える必要はないだろうということで、この回答は妥当だろうというのが御意見ということですが、ほかの先生方、何か御意見ございますでしょうか。

マルターゼ阻害というのが作用機序だとすれば、空腹時の摂取での低血糖を起こす可能性は低いという考え方でよろしいですか。

特に御異議がなければ、6 の (1) 低血糖に関しては一応この回答で了承するというようにしたいと思います。

それでは、次に 6 の (2) の有害事象についてですが、これを事務局から御説明いただきたいと思います。

○後藤評価専門官 6 の (2) も回答書の 25 ページになります。指摘の内容ですが、ヒト試験における試験食摂取との因果関係について、「因果関係なし」、「因果関係不明」とされている有害事象があるが、本食品の作用機序から試験食摂取の影響と考えられる事例

も存在する可能性があります。ついては、本食品摂取と有害事象との因果関係について、判断根拠を詳細に示して、再度考察することという指摘を出しております。

回答ですが、回答書の中の 28 ページ目の表を御覧ください。こちらの表がヒト試験において有害事象と考えられたものの中で試験食摂取群についてまとめたものです。〇〇〇なのですが、こちらには記載がないので、口頭にて補足しながらご説明いたします。

こちらの表の中で黒く塗られている部分が「因果関係あり」であったり「因果関係不明」とされているものになります。

上から、この資料 2-17 ですけれども、摂取の量としましては 1.5 倍量もしくは 6 倍量の摂取についての試験です。こちらの試験の実施人数ですけれども、34 名おりました、そのうち〇〇〇おります。

続いて真ん中のところの資料 2-18 ですけれども、通常量の摂取で長期摂取の検査です。こちらの被験者は 42 名、〇〇〇とされております。

一番下のところですが、5 倍量の過剰摂取試験、こちらの被験者は 41 名、〇〇〇とされております。

この表の中で〇〇〇となります。

黒く塗られている「因果関係あり」もしくは「不明」とした事例ですけれども、事例としては〇〇〇がございしますが、こちらについては〇〇〇、日常生活に支障を来すものではなかった〇〇〇と考えているという回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

28 ページの表にありますように、いろいろな所見というか有害事象のようなものが報告されておりますけれども、〇〇〇ということが医師の所見として述べられております。

それから、高用量になりますと〇〇〇のような症状が出ているけれども、これは〇〇〇に起因するものではないかというふうな判断がなされているということでございます。この点に関して御意見をいただきたいと思っております。

まず、御指摘をいただいたのが〇〇〇なので、何か御意見をお願いいたします。

○脇専門委員 一応回答では詳細に状況を確認して、またその重症度を評価されていて、適正な回答ではないかと思っております。しかしながら、この 28 ページの表で「因果関係なし」とされています試験食の摂取時の症状ですね、例えば食〇〇〇とか、〇〇〇とかございますけれども、この試験食を服用しているときにはこういう少しの非日常的な刺激があっても症状が起こる可能性があるということで、これも必ずしも「因果関係なし」というふうには言えないのではないかと思います。この食品の効果が有効性のあるものであるとするならば、こういう副作用的な症状も有害事象もあって当然だと思われまので、症状は起こりやすいものであるということで認識しておく必要があると思っております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

前回この問題御指摘されたもうお一方は〇〇〇なのですけれども、何か御意見ございませんでしょうか。

○山添委員 今お答えいただきましたとおりだと思います。比較的詳細に検討はしてくださっているなどは思っています。〇〇〇最後におっしゃいましたように、やはり作用があるものはそれに伴った副作用がきちっと量的には相関してちゃんと出てきているというふうに私も感じました。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。

ここに示されているのは〇〇〇ということは確認をいたしました。

これはそれでは、よろしいですか。

はい。それでは、ヒト試験の有害事象に関しては一応回答どおりでよいということで。

次は、指摘事項 7 でございます。事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 指摘事項 7 は回答書の 29 ページになります。指摘の内容ですけれども、本食品は錠菓という形態であるため過剰摂取のおそれがあります。また、本食品と医薬品が併用される可能性も考えられます。過剰摂取や医薬品と併用した際の影響について考察するとともに、事業者としてこれらの摂取方法を予防するための対策について示すことという指摘を出しております。

回答ですけれども、過剰摂取時の安全性についてはヒトの過剰摂取試験において臨床上問題となるような所見は認めておらず、安全に摂取できることを確認しております。

医薬品との併用に関してですが、糖尿病治療薬で治療中の患者が本食品を医薬品と併用した場合に低血糖が発現する可能性について文献検索を行って考察を行いました。そのところ、 α -グルコシダーゼ阻害薬とスルホニウムウレア、それから α -GI 薬とメトホルミン、それと α -GI 薬とインスリン、 α -GI 作用を持つ既許可の特定保健用食品と糖尿病治療薬の併用の報告が見つかりましたが、その中で 1 例のみで軽度の腹痛と吐き気が認められたのみで、低血糖の増加、それから副作用の発生は認められなかった。そのことから、同じように α -グルコシダーゼ阻害作用を持つ本食品を糖尿病治療薬で治療中の糖尿病患者が併用しても、本食品に起因する低血糖が引き起こされる可能性は極めて低いと考えております。

それから、過剰摂取や医薬品との併用を予防するための対策としまして、表示で血糖値に異常を指摘された方や糖尿病治療中の方は医師に相談する必要があるという旨を〇〇〇注意喚起を行うとともに、〇〇〇という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

過剰摂取、それから医薬品との併用という問題に関する回答であります。一応過剰摂取に関しては過剰摂取試験をヒトでやっていて特に問題はなかったということ。それから、医薬品の問題では、各種の糖尿病治療薬とそれから他の薬剤ですか、それとの間の併用の

問題などいろいろと文献を調べて余り問題はないのではないかというふうなことを書いてきているわけです。それから、最終的には先ほど議論があった注意喚起表示をきちんとやって、あと〇〇〇、これをつくるというふうにっております。

この問題、では〇〇〇からまず御意見をお願いいたします。

○漆谷専門委員 私の立場は〇〇〇という段階で私はこれを食品だと思っていませんので、通常の α -グルコシダーゼ阻害の錠剤だと思っていますので。例えば私薬剤師として服薬指導するとすれば、アカルボースを処方した患者にはこれは飲むなと言うと思います。この健康食品なるものが割と自由に摂取されるような状態というのはよろしくないというのは明らかだと思います。もう作用機序がはっきりしていますので、これ医薬品であれば併用はあり得ない。では、健康食品だったらいいかという、これは錠剤で〇〇〇という指示がある限りはあり得ないというのがずっと私は思っていることです。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇はいかがでしょうか。

○脇専門委員 糖尿病治療薬との併用についてですが、提示されている論文は空腹時血糖も HbA1c も少し高めの患者さんを対象にした試験でありまして、低血糖は起こらないだろうなというのが想像できるレベルです。それと、本剤とはまたいろいろな多様な患者さんで同じかどうかということについてはちょっと一概に安全とは言えないと思いますので、しっかり服薬時は服用しないようにというふうに明言していただいたほうが安全だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

あと〇〇〇からも以前御指摘をいただいているので。

○山添委員 先生方お二人の発言でもう十分満たされているかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの委員の先生方、この件に関して何か御意見ありましたらお願いいたします。いかがでしょうか。

医薬品との併用というのは少なくともこういった食品の場合にそれを推奨するようなことは言えるわけがないので、なるべくそういうことはするなという線で、という点では皆さん多分御意見同じだと思うのですけれども。特につけ加えて御意見ございますか。

〇〇〇。

○山崎専門委員 医薬品との併用は認めないときっぱりと言い切るのは、多分食品安全委員会の評価でも初めてになるのではないかと思うのですね。今まではこの事業者が言っているように、医師に御相談ください程度の注意喚起ではないかと思うのですが。今回もう医薬品との併用は認めないというような答申にするのかどうかを再度確認したほうがよろしいのかなと思いますけれども。

○清水座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 その場合やはりちょっと議論、我々が消費者庁に伝えるときのこと

を考えると、具体的な根拠をもってこれについては特定の懸念がある というのか、一般論として医薬品を投与されているような患者さんには何らかの効果があるものという、そこで大分位置づけが違ってくるものですから。どちらの意味合いとして伝えるのかというのをちょっと検討いただければ。

○清水座長 御意見ございますか。

今回のものを突然認めないという強い表現で書くかどうかというのはちょっと私もそこまでは考えていなかったのですが、もし書くとすると、これまで認めてきた同じような血糖値の上昇を抑制する GI、グルコシダーゼのインヒビター的なものとこれが何が違うかということを確認に言わないといけないと思います。それはちょっと今回急には難しいかなという気もしますけれども、いかがでしょうか。

○○○。

○漆谷専門委員 私はすごく形態にこだわっているのですが、これまで許可されたグルコシダーゼ阻害を持つ特保がお茶だったりあとお菓子、ちょっと忘れましたが、今回は明らかな医薬品の剤型をとっているのが気持ち悪いだけなんです。ただそれをどれだけ強く言えるかというのはわかりません。

○清水座長 前にカプセル型のやつが消費者庁の部会のところでリジェクトされたという例はありますので、そういうふうな流れになる可能性はあるかもしれませんが、それに対して我々この委員会の中でどのような形で表現するかというのはちょっとまた別の問題かもしれません。

事務局、何かございますか。

○北村課長補佐 過去の事例ですけれども、今事例に挙げましたグルコバスターカプセルについては評価書のほうで、本食品は血糖値に影響する可能性のあるカプセル形態の食品であることから、「特に糖尿病で治療中の患者については本食品の摂取を控えるべきとの議論があった」ということを書いて返しております。

○清水座長 はい、それはだからちょっと踏み込んだ表現になっているわけですね。

ということで、最終的にこれを上に上げるというかそのまま認める形で消費者庁に戻すときの表示に関する要望としてはそういうふうなことになるかもしれませんが、ここでそもそもこの製品を安全と認めるのか、さっきの動物実験のいろいろなもろもろの疑念などをどのように勘案して○にするのか×にするのかというまずそっちが先にあるのかなと思うのですけれどもね。

端的に言って、これは×にするのか、それはちょっと難しいだろうから○にして、いろいろと少し縛りをつけて返して部会に任せるかというその辺の判断かと思うのですけれども。また、認めないと言ったときはどの辺がその認めない根拠になるかという議論になると思うのですよね。

どうぞ。

○松井専門委員 この α -グルコシダーゼ阻害剤なのですが、臨床の場で、さっき

〇〇〇とお話したのですけれども、かなり肝機能障害が認められます。その時は、投薬を中止して違う薬に変えるというふうにしているわけですが、実際肝機能障害は起こります。

○清水座長 肝機能障害についてはそういう状況があるということですが、特保のレベルで、要するにまだ境界域の方、リスクはそう高く見えない方が日常に利用することを阻害するものかどうかというところなのではないでしょうか。

○脇専門委員 今の〇〇〇のお話のように、モニターしてれば肝障害はディテクトできるわけですが、自覚症状が薬剤性の肝障害である場合は非常に乏しいと思いますので、発見が遅れるということはあるかとは思いますが。対象者が、有疾患者ではなく、まだ耐糖能異常が境界型なりプレクリニカルな方々にとってはもしそういうことが起これば非常に重大な問題になると思います。

○清水座長 今までも幾つもありますよね、それはお茶タイプだったりするわけですが、その辺の食品に関してはそういうリスクは余り深く考えなくてもいいということではよろしいのですか。

○脇専門委員 お茶はたくさん飲めないということが多分あると思うのですが、これは非常に安易に摂れるということはやはり懸念の材料となる、一番大きなポイントではないかと思えます。

○清水座長 ということはやはりタブレットの形態であるということがかなりいろいろなところに判断に影響を与えるということですかね。

では、〇〇〇。

○尾崎専門委員 α -グルコシダーゼ阻害はどのようなメカニズムで肝機能障害を起こすというふうに説明されているのでしょうか。わかっているのでしょうか。

○清水座長 どなたか御存じの先生いらっしゃいますか。

○脇専門委員 一応薬理学的には血中には吸収されないと言われているアカルボース等も肝障害を起こしているという事実はありまして、何らかの機序でたまには血中に入っているだろうというふうに思われます。ですから、本食品も同様に腸管での作用ということですが、必ず血中に入らないか、肝臓に届かないかということについては断言はできないのではないかと思えます。

あとは、薬理的な肝障害の機序は、申しわけありません、ちょっと私は知りません。

○尾崎専門委員 何か別の分子ターゲットがある可能性はあると、そういうことですね。

○山添委員 今〇〇〇おっしゃったように、未知のメカニズムもあるし、もう一つそれほど研究は進んでいないのですけれども、腸内細菌叢が一部変化をして、いわゆるバクテリア由来のサイトカイン系を介したメカニズムで肝障害が起きる可能性というのは指摘はされていますけれども、実態にそれを証明されたというデータはないと思えます。

○清水座長 〇〇〇。

○漆谷専門委員 トキシコゲノミクスプロジェクトでアカルボースをやってみて、28

日間連続投与試験までやりましたけれども、いわゆる器質的な障害は認められません。遺伝子発現変化に関してはちょっと私覚えてないので。ただ、臨床的に明らかに出る医薬品の肝障害がラットで再現できる例というのはレアケースです。レアケースという有名な肝障害物質では再現できますけれども、いわゆる臨床で汎用されている薬というのは大体ラットでは障害は出ません。そもそも動物試験をクリアしたやつが臨床に進んでいるので。ですので、逆に言うところラットの〇〇〇、〇〇〇で出てるというのは、これを医薬品として臨床に持っていかうとする場合と仮定するとかなり製薬会社としては懸念を持つのではないかなというふうには思います。

○清水座長 〇〇〇、さっき手を上げられていた。

○梅垣専門委員 前のグルコバスターのときの議論と似てるのですけれども、この製品は錠剤ですよね。メーカーは製薬会社ですね。そうすると、その製品を見た人は恐らく医薬品だと私は一般の人は勘違いすると思うのです。そのところ、要するにつくる側の理論で今やってますけれども、使う側の理論でいけば、これは明らかに医薬品と間違える人はほとんどだと思えるのです。そのところが非常に心配です。まともな医療が多分できなくなると思います。もし血糖値が高いのだったらちゃんとした医療を受けて、ちゃんとした薬を使えば、だれがどうやって使っているかというのは把握されていますから、有害事象が起きたときもすぐに把握できます。けれども、食品としてもこれを許可して流通した場合は、消費者の人は勝手に使うわけですね。そうすると、有害事象が起きたときはかなりひどい状態になっているという可能性もあります。それをここで議論するかどうかはちょっと私もわからないですけれども、そういう問題は絶対に起きてくるということを認識しておかないといけないと思います。

○池田評価情報分析官 多分先生のおっしゃる御懸念はよくわかりますし、多分今まで錠剤形態のものでも同じような議論がされていたのかなと思うのです。ただ、今ここで恐らく議論していただいて伝えることができるのとすると、そういった懸念があるのでそこに十分注意して管理してくださいというようなことを伝えるということなのかもしれない、もしここで安全性について通常の量をとったときの安全性については問題なしとするのであればという話なのですから。前例を見て考えるとそういうことになるのかなという気はいたしますけれども。

○梅垣専門委員 おっしゃるとおりだと思います。だから、もう何回もこれ議論していますから、これが食品なのかというと、恐らく食品だと思わない人がほとんどだと思えるのですよね。そのところもやはり考えないといけない。それはこの商品の安全性を科学的に見るといふのと、実際に消費者がどう使うかといふのと違う見方をしなければいけないのです。だから、ここでの評価は私は難しいと思うのです。それを議論しだすと。でも、そういう問題があるというのはやはり伝えるなり対応をどこかにしてもらおうような配慮をしないと、有害事象が私は必ず出ると思います。

○山本評価第二課長 おっしゃるとおりで伝えることはできるのですけれども、形態がそ

れだからだめというようなことをここで議論するのはおっしゃるとおり難しく、ボックスで御案内の基本的な評価の考え方、食品安全委員会で示しているものの中にもいわゆる錠剤、カプセル剤、エキス剤、粉末といったものについては過剰摂取のことも踏まえてしっかり評価しましょうと言ってるので、その形態だからだめという議論はもう既にはないのですね。

今回 1,000 mg だと 160 数倍の用量だと。2,000 mg だと 330 倍の用量だと。それがそこで起こってるエフェクトのようなものがどれくらい懸念されるのかというようなところ、そしてどうあるべきかということをお示しいただければ、我々は消費者庁なり評価書の中に反映させていけるのかなと思っております。

○梅垣専門委員 少なくとも動物の実験の段階で 90 日とかを見ないというふうになっています。けれども、やはりそのところが抜けて、一つのデータだけで評価するというのは無理があるのではないかなと思うのです。だから、全く問題ないと言えない状態で評価できるかという、やはり評価する材料が今ないというふうにも考えてもいいのではないかなと思います。

○清水座長 そうすると一つの考え方は、ヒト試験に関しては一応今日議論したように、ある程度は特に明らかな副作用問題点はなかったから平気そうに見えるけれども、しかしやはり動物実験で得られるデータというのもここでは非常に重く見て評価をしなくてははいけないという前提が多分あると思います。その動物実験がいささか不十分なところがあって、濃度依存でないような〇〇〇で何かが出て〇〇〇で出ないとかいろいろと、それから 90 日の実験があやしくて 180 日だけで判断しなくてはいけないはめに陥っているとか、そういうふうなことを考えるとその辺をもう少しきちんとしてくれないと安心できませんよというそういうスタンスになるというのは一つの考え方ですね。

だから、どうしてもこれでいきたければ少なくとも動物実験をもう一度しっかりやって、濃度依存的な効果も含めて再現性のあるきちんとしたデータを出してくれないと、ちょっと動物実験のこの結果だけで何か判断するのは少し難しいですよということで一旦返すというのも一つの手かもしれません。

それとももう一つは、最終的な表示のところで厳しい縛りをつけて返して、消費者庁調査部会でしっかり考えて、安易に認めないでくださいよというメッセージを送るんだというそういうことかなと思うのですけれども。

どうぞ。

○漆谷専門委員 ちょっと臨床の話は私よく知らないのですが、間違っていたら指摘していただきたいのですが、 α -グルコシダーゼ阻害薬の最大の危険は、低血糖になったときに飴をなめてもだめなので、グルコースタブレットを持ってなければいけないというのは教科書的には教えるのですけれども、これが医薬品であればそういう注意喚起で処方されるのですけれども、健康食品になってしまうとそれができない。効果が弱いと言ったらそうなのでも、たくさん飲む人は出ます。当然糖尿の人は絶対飲みます、これ。

でも、そういう注意喚起とかできない状態なのです。私はこれは食品ではないと思っているのです。

動物の〇〇〇とかという問題ではなくて、臨床で一番の危険はそこにあると。

○清水座長 そうなのですけれども、たださっき事務局のほうからも御説明があったように、一応今のルールの中ではこういうものもこのジャンルの製品として認めるという流れがありますので、その中で議論をせざるを得ないというのも事実としてありますと。

何か御意見ございませんか。〇〇〇。

○石見専門委員 やはり動物試験で 180 日間の試験しかないということで、前回〇〇〇と 90 についても指摘を出しているのにその回答が得られていないということを重ねて、180 日間の試験だけで判断するという事は現在では難しいのではないかと考えます。ですから、現時点では結論が出せないということで、少なくとも 28 か 90 をやっていただくという線が私はいいというふうに考えます。

また、この錠菓と言いながらも錠剤の形をしていますので、やはり慎重に安全性については評価していくべきではないかと考えます。

○清水座長 〇〇〇。

○山本専門委員 〇〇〇です。180 日の試験の結果ですけれども、僕は人間のデータしか余り触ったことがないので、毒性試験のときに通常どういうふうにするかということとはわからないですけれども、有意かどうかというのはサンプルサイズに非常に依存するので、これは同じデータで 20 とか 30 匹やっていたら有意になっていたと思うのですね。雄についても雌についても上がっているわけですから、これは有意になったからアウトというのではなくて、これはもう〇〇〇で有意ではなくてもかなりグレーだと思うのですね。もし人間のデータで我々が臨床試験でやっているときに同じようなデータがあればこれは危ないかもしれない、危ないというか影響が出てるのではないかと疑います。ただ、毒性試験の分野で通常 10 匹ずつやってそれで有意ではなかったらそれはいいことにするのでということがあれば、それは単なる統計の問題ではなくて、これまでの経験に基づいてそれぐらいだったら大丈夫だろうという知識の蓄積に基づいて判断しているということなのでそれでいいと思います。ただ、単純にこのデータだけ見るとかなり怪しいというふうには思います。

もし別のもう一回 90 日とかとやったときに、そちらで真っ白なデータが出たときに、180 のほうは怪しいのに 90 では白かったとなったときに、ではもう本当に大丈夫なのかと言えるのだったらやってもらったらいいと思うのですけれども、こっちで出るとするとこれを覆すぐらいきっちりしたデータでないと、例えば 180 日、90 日でもっと数をたくさんやるとかというふうなのでないと、これを覆してまで真っ白だというふうにはなかなか言えないのではないかという気がします。どういうデータが出てくるかでまた悩むみたいなのもあり得るので、一応その点も考えたほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 〇〇〇、何か今の考え方について。

○奥田専門委員 もっともな御意見です。基本的に今回〇〇〇、90、180、そのそれぞれの試験で納得できない結果となった場合に再現性を求める場合にはまた〇〇〇、90、180、三つ試験をやる必要があって、90日だけを再試験をやっただけでデータとしてこれが全部オミットできるかという、それは無理ですね。やはりこの結果は結果として厳然と今ありますので、少なくとも180日と同じ規模で、あるいはGLP試験として実施された場合に、次の評価としては非常に高いレベルで考えることができるかとは思いますが、

それから、先ほどの試験の有意差の問題ですけれども、確かに有意差ついたらつかないというところが最初の議論の始まりにはなるのですけれども、全体像を見渡してどういうふうに考えるか。先ほど言いましたように、安全性サイドから見ればこれはもう限りなくクエスションのつく結果だと私は判断しています。

○清水座長 〇〇〇。

○山崎専門委員 食品添加物の安全性評価を考えた場合、短い試験として90日試験を位置づけています。毒性の先生方に聞くと、90日試験をやると出るものは出るんだよと。そこで危ないかもしれないと判断したならば、普通は慢性毒性試験にいくと聞いているのですね。ですから、今回180日試験で不十分だからそれよりも短い投与期間の試験をやりなさいというのは理屈に合わないと思うのですね。もしも短い期間の試験を求めるのだったら、今までの試験、要するに180日の試験項目では得られなかったデータを求めるために短くてもいいからこういう試験項目を設定しなさいというような指摘を出さないと意味がないと私は思うのですね。

180日試験のデータでは不十分だったならば、通例は慢性毒性試験をやりなさい、2年間の投与試験をなささいという形しかないのかなと思いますけれども。

○清水座長 という御意見ですが。どのようにこれは落としていったらいいのでしょうかね。

今の〇〇〇の御意見だと、これで新たな動物実験を要求するのであれば、少し違う切り口の問題点を指摘してやらないと不自然だろう、論理的でないということですね。

○山添委員 ただ、今回の毒性の報告のデータの質を見た場合、〇〇〇ではなくて〇〇〇で出てるとか、ちょっときちっとした試験では考えにくい形の結果として出ているというところもあって、その点がきちっとクリアできれば僕は慢性毒性試験をやる必要は、現在要求していませんし、この種のものについて、それについてやる必要が本当にあるのかはもう少し先生方の間でちょっと吟味をしていただければと思うのですが。

当初は先ほどもありましたように、90日の試験できちっとした回答が得られないと、〇〇〇。それから、180日の試験についても用量相関性が見られないので、〇〇〇という何らかのきちっとした試験の結果に何か少し疑念が残るという感じなので、真っ黒ではないのですよね。というかグレーといってもそんなに再度実験をしていただければクリアできる範囲にあると考えてもいいのかなというふうに個人的には思っています。

○中間専門委員 私も〇〇〇の意見に賛成で、データが不十分だからこれは問題があるというのではなくて、やはり毒性学の見地からこれは本当に安全性があるかどうかという

のを判断した上でやるべきであって。これまでデータが不十分だったのはいっぱいあるわけですから、それを一々再試験していたら何のために我々が科学的な見地のもとで論議しているのかというその根拠がわからなくなってしまうので。やはりここではもう〇〇〇に頼るしかないかもしれないですけども、毒性学的に考えてこれが十分に安全と担保できるのであれば私としては別にこれをさらに再試験する必要はないのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇の名前が出たのですけれども、この動物試験のデータ自体が、これはこれで認めてよいということであれば、そうすると一応動物実験も問題はあるけれども、形の上では一応しかるべき実験をやって結果を出している。ヒトの場合も一応それなりの実験をやって結果が出ているから、これは一応認めざるを得なくて、ただいろいろな注意喚起等、あるいは錠菓という形態の問題、そういった点をしっかりと指摘して消費者庁に戻すというそういう線になってくるのですが。

〇〇〇、いかがでしょうか。

○奥田専門委員 動物実験の形態を例えば国の評価書に使う場合には、基本的に GLP 試験であるとか信頼のおけるラボでの結果であるとか、考察等含めて正確性を求めています。そういう結果をもって、例えば国の評価としてその結果を使うという、数値を使ったりするときにはそういうスタンスでいるわけですので、そのところでいくと、まずこの試験はレベルとしては1段階落ちると。

それから、試験の今回の結果の〇〇〇を含めた血液学的なパラメータを見る限り、それからヒトの有害性の評価の結果と兼ね合わせたときには、動物実験で私はかなりグレーに近いものと今回判断しています。この試験の結果でヒトの安全性が担保できるとは私は言い切れないというスタンスでいます。今の実験の結果だけでいけばそうなります。

試験を再試験するには 180 日試験が考えられます。この試験をもう一度やってどういう結果になるかはわからないですけども。ただ長期の試験にもしいくとすれば、もしというか、この濃度を用いますと体重の増加抑制でいくと 1 段下げた状態のものでないと、発がん性試験の場合大体体重の 90%を切るような場合には長期にまでもたないというか 2 年間の試験という状態にはもっていきませんので。となると、長期試験の濃度には適切ではない濃度であるということであれば、再試験を求めるなら 180 日試験で再現性が、この試験結果の再現性があるのか、あるいはもっとクリアな結果になるのか、それが重要だと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

そういうことになりますと、やはり新規成分なのでちょっと難消化性デキストリンを認めるのとはわけが違うというところは確かにあるわけですので、慎重にやったほうがいいというのは事実だろうと思います。

今〇〇〇が苦渋の決断で一つの方向性を示してくださったのですが、やはり国の指針と

して使われているレベルから見ると実験の質が高いとは言えない、1 ランク低いというふうなことをおっしゃいましたけれども。そうするともう一度 180 日間でいいから実験をやっ、同じようなデータが出る、有害事象がないということを確認してほしいという要求を出すということになりますね。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 一つ確認をしたいのですが、例えば今の試験は質が低いもので今あるデータだと判断ができないということで、判断できるものをそろえてもらうためには今の 1 段上のレベルの 180 日試験が必要だとした場合に、そこでどういう結果が出ればよしと考えるのかというところをちょっとお聞きしておきたいのです。そこを御議論いただいてよろしいでしょうか。

○清水座長 ○○○、お願いします。

○奥田専門委員 よしとなると、少なくとも○○○等含めて、あるいは体重、体重はこれはいたし方ない結果なのかもしれないですけども、できれば体重減少のないような濃度を含む、ですから完全に NOAEL、NOEL と言われるような濃度から毒性が見られる濃度を含めたドーズでの試験結果が欲しいですね。その中で判断が可能になりますので。

○池田評価情報分析 ちょっとお聞きしたかったのは、今○○○、○○○含めてグレーなとか影響が懸念されるというお話があって今のようなお話になっているのかなと思うのですが、同じようにやった場合に、その結果が再現されて、そこで○○○も動いているみたいな結果であったときに、それでも認めてよいという判断になるのかどうかというところがちょっとわからなかったので教えていただければと思ったのですが。

○奥田専門委員 ○○○で影響があるようなことが出れば、もうそれは少なくともその濃度では判断できないと。例えば低い濃度でエフェクトがなかった場合に、その濃度をもって今度 ADI 見て、それから今回の錠菓の濃度と対応したときにヒトでも安全であるということが担保できればその結果は有効に使えると思います。

○山本評価第二課長 要は我々調査会の判断として、今回の中では毒性がない、安全とは判断ができないということで、さらにより低いドーズも含めた試験をして判断する必要があると、そういうことが外向けの、外向けというのは変ですけども、結論としての整理になるのでしょうか。

○山添委員 多分○○○おっしゃっているのは、その NOAEL がとれる量が再度実験やったら 1,000 になるかもしれないし 2,000 かもしれないし、逆に例えば 400 か 300 ぐらいになるかもしれないのだけれども、とにかく次の実験きちっとした形でその数値を出してもらえれば、そこから ADI の設定の数値も考えられるということだろうと。

○山本評価第二課長 ちょっとよくわからないのですが、これは ADI 決めるのですか。もともとここでそんなことを論議したことはなかったような気がするのですが。それだったら摂取量からどれぐらいの投与量が必要かということはある程度推定できるのではないですか。

- 山添委員 それをやって今回〇〇〇と〇〇〇をやってらっしゃるのだと、実際に。
- 本間専門委員 実際には 500 をつくって、500、1,000、2,000 やれば、500 でとれば問題ないという形でいいということですか。
- 北村課長補佐 500 だとヒトの摂取量の 80 倍です。
- 本間専門委員 1,000 が NOAEL でなければだめだということですか。
- 北村課長補佐 1,000 だと 167 倍という状況です。
- 山崎専門委員 今まで一般の食品の場合には、NOAEL を出して、その 100 倍なり何百倍なりの値を ADI とするというやり方は一般の食品には通用しないということで、適用していなかったと思います。通常の食品の場合は、普通の ADI を設定すると多くの食品成分が食べられなくなってしまいうらいギリギリの MOE なのですね。ですから、今回だけ ADI を出すというのは無理だと思います。
- 奥田専門委員 例えば ADI と私はちょっと口を濁した言い方をしたのですけれども、少なくとも今 1,000 でヒト健康影響が担保できないという量という見方をすれば、この試験の結果だけでいけば安全と言いきれないという。そうでもないですかね、ちょっと待ってください。
- 山添委員 1,000 の結果が毒性だという結果がきれいに出ていればそれはそれで判断も別にできるのだと思うのですけれども、〇〇〇の投与量の結果を明確に判断できないわけですよね、現時点では、いろいろなデータを見た限りにおいて。そこが問題になっているのではないですか。
- 山本評価第二課長 そこで我々も整理する段階で苦慮したのは、出てきた回答が完全にそこがバッティングしてまして、〇〇〇でもないのだといったときに、この試験の設計がまずいからこれは信用できないといって返すのか、〇〇〇のところで判断できないといったときには〇〇〇でも出てないではないかとか、どういうふうに返すのかなというのが難しいなと思ったのです。
- 山添委員 そうですね。
- 梅垣専門委員 投与量が必ず増えれば影響が増えるというのは実験をやってみなければわからないですよ。1,000 では出るけれども、もう少し低かったらもっと出るかもしれない。それは消化吸収とかそういうのが影響するからわからないのですね。実際にここの〇〇〇で出ていることは事実なので、それを明確にしてもらおうというのが必要だと思います。データを常識的に見れば投与量が増えれば当然増えるのですけれども、体重の減少とかいろいろな要因があるかもしれないし、それはちょっとわからないのではないかなと思うのですけれども。
- 山添委員 先ほどの議論のことなのですけれども、〇〇〇は出てないからという話なのですけれども、ではそのデータに何かエラーがあってたまたま出てないのかというのと、ウェイトの置き方は 1 対 1 なのですね。だから、そのところが難しいということだと思ふのです。要は〇〇〇がおかしいのかと主張するか、たまたまおかしいから〇〇〇のデ

ータをとってくださいというか、〇〇〇のデータがおかしいからと、ウェイトの置き方によって全く逆転してしまうわけですね。というふうに我々が言われたときにどういうふうに回答するかというところが難しいですね、実際、出てきたデータに関しては、1対1だと思うのです、重みづけは。今回2ドーズしかないのです。

そういうふうに考えた場合には、今回のデータで何らかのはっきりとした明確な根拠があって〇〇〇のデータがおかしいと、それは何らかの異常値であるということが決められれば〇〇〇のデータは生きてくると思うのですよ。そういう証拠が何か出せるかどうかだということだと思います。出せないと、先ほど〇〇〇がおっしゃったように180日のデータでもう一回やるなりしてそれを証明するという方法になる可能性を考えざるを得ないということだろうと思います。

○清水座長 〇〇〇、先に。

○山崎専門委員 では今回の毒性試験をどういう意味で使うかということを考えて場合に、ADIを出すという目的で使わなければドーズレスポンスは必ずしも必要ないと思います。そう考えた場合には、このエキスの中の何らかの成分が有害性を持つかどうか、つまりそのハザードのキャラクタリゼーションをするのだという考えでいけば、通常ADIを出す試験のときのように、毒性が出ない濃度と明らかに毒性が出る濃度を設定してきちんとドーズレスポンスが出るような試験計画を必ずしも組まなくても、とにかく何らかの毒性が出るぐらいの量を投与してその結果がどうなるかをきちんとと言えるような試験データであれば、評価に使えるのかなと思うのですね。

そういう観点で見ると、〇〇〇おっしゃったように、〇〇〇のデータがおかしいのか〇〇〇のデータがおかしいのかを判断ができないから、試験データの信頼性がわからないのでハザードキャラクタリゼーションができません。ヒトの医薬品でも〇〇〇があるので、やはりこの部分は重要ですから、きちんとしたデータが得られているということが保証できるような実験データを出しなさいという形で再試験を求めるのだったら理屈に合うのではないかなと思うのですね。

信頼のできるデータを得る条件は何々ですということを、文章にしなくても口頭でもいいと思いますけれども、きちんと先方に伝えて、それが満たされるような試験が行われればそれでよしと。その場合は、どういう結果が出ようともうそれで判断をすることになると思いますけれども。

○清水座長 いかがでしょうか。何かコメントございますか。

○池田評価情報分析 今〇〇〇がおっしゃっていたように、ちょっと我々が懸念しているのは、再試験に何を求めるかというか、それで何を証明させようとするかというところが明確に示せないといけないのかなというところで。例えば信頼性が今出されているものが低いから、同じような結果でもいいのだけれども、きちっと再現性があるものかどうかを出すことができればよしということなのか。例えば今グレーなのだけれども、きちっとやったら白かもしれないから白だということを示さないといけないのかということによって

もちょっと位置づけが違ってくるのかなという気がして。

そのきちんとしたデータが出ていないからきちんとしたデータを出すということが主たる目的なのであれば、さっき ADI を出すものではないのではという御議論もありましたけれども、その場合はある程度ドーズレスポンスを見るのかどうかわかりませんが、毒性影響がはっきり出てますねということがわかったとしても、全部踏まえてオーケーになる可能性があるということなのかとか、その辺がちょっと見えないと指示の仕方が変わってくるかなと思ったものですから。

動物試験できちんとしたやり方をしていないので質が低いのでこれでは判断できないというところは多分皆さんおっしゃっているところなのですけれども、それできちんとした1段レベルの高い質のいいものを出してくれば、それはそれでどういう結果であれ評価をするのかそうではないのかというあたりをちょっと明確にさせていただく必要があるのかなと思ったのですけれども。すみません。

○清水座長 ありがとうございます。この最後のところの議論は先生方どういうふうにご覧いただいたのかということをお答えいただきたいと思うのですけれども。

○漆谷専門委員 ちょっとずれるかもしれないのですけれども、用量依存性が出ない可能性として、〇〇〇の場合は吸収されないと出ないとしますと、高用量だと下痢がかなり出てますので、吸収される前に排泄されているのではないかなというふうに思いました。だから、低用量の場合のほうがよく吸収されて〇〇〇が出てしまうかなと。かなり下痢が出るというのは、ちょっとちゃんと見てませんけれども、かなり出てるので、高用量ほど〇〇〇が出なくてはいけないというのに対してはそれは反論できるのではないかと思います。あと、ばらつきもそうで、吸収が一定しないのではないかなということもちょっと考えました。ただ、ではどういうふうにご覧いただくかというのには私わかりませんが。

○清水座長 いずれにせよもう少し具体的な何を目標としたという実験をやれという指示を出さないといけないようなのですけれども。いかがでしょうか。

○池田評価情報分析 お時間かなり過ぎて大変恐縮なのですけれども。ちょっと一つ伺います。先ほど得られているデータから評価をするというお話もちょっとあったのですけれども、その場合に例えば今質のよくないという動物試験データのほうからははっきりしてないのだけれども、今見る限りは影響なしとは言えない、白ではないという御評価がありました。一方で、ヒトでは類薬で肝障害が出るというのはかなりもうはっきりしていることだというお話がありました。もしそうなのであれば、もう一度動物試験をした場合も〇〇〇がある程度の確率で出る可能性があるということが懸念されるということではないかと思うのですけれども。そのことは多分今の段階でもわかっていて、動物試験をしても状況は変わらないのかなと思うのですけれども。そういうものを認めていくのかどうかというあたりはいかがなのでしょう。

○清水座長 今の御発言は要するにヒトでやはりある種のリスクがいろいろな状況を考えてあるので、動物実験の結果にかかわらずやはりどう考えるかということを決めておく

必要があるということですか。

○池田評価情報分析 というよりは、多分今までも類薬での副作用のことはわかっていて、状況としては恐らく動物試験した後も同じだと思うのですね。もしそこで出たにしても出ないにしてもヒトの類薬で懸念があるというところはぬぐいきれないのだろうなという気はしているのです。ただ、それだけを理由にだめということも、今までの例からすると難しいのかもしれないというのは事務局のほうで思っていますが。だとすると、動物試験をやることで判断にプラスする部分があるのかとかというのがちょっとよくわからなかったものですから。

○清水座長 私の感覚では、このいわゆるルールにのっとって見ていくと、少なくともヒトでは実際にある問題が起こるということを強く示唆するデータは当面はないと。〇〇〇でしょうけれども、そのメカニズムが明確でない以上はこのグルコシダーゼの阻害というのがそのメカニズムの根本にあるかどうかということ判断することはできないので、全然別のメカニズムだとすればこの今回の対象のものは必ずしも〇〇〇を引き起こすとは言えないと思うのですね。

ただ、動物実験でかなりそのグレーの結果が出ているので、そこでもし何か明確に〇〇〇を引き起こすというような示唆するデータが出た場合は、やはりそのままヒトで当面出していないから大丈夫だと認めるわけにはいかないだろうというそういうふうな感じではないのかなというふうにとらえているのですね。

だから、もし動物実験をもう一回やってある程度きちんとしたデータが出て、そこでやはり毒性学的にはオーケーだということになったら、形としては認めていかざるを得ないのかなというふうに感じているのですけれども。私の感覚は間違っていますでしょうか。

〇〇〇。

○奥田専門委員 私が最初にこの物質で動物実験の結果を見たときに、なおかつインターネット等でこの α -グルコシダーゼ阻害薬を見たときに、なおかつ小林製薬が出しているサラシアのそれ以外の会社のサラシアの宣伝文句を見た限り、ダイエットの食品として、だから体重の増加を抑制する、なおかつ脂肪の吸収を抑える、それから糖尿病に効く、そのところを見た限り動物実験で出てきた結果がそれが反映しているものという判断をしたので、アドバースではないけれども、エフェクトだというふうに最初に言いましたように、その結果のあらわれとして出てきているものだという判断をしたので。それをヒトにどのレベル、どういうふうに置き換えるのか、そのところが私の中ではまだはっきりしてなくて、私の中である ADI という概念が食品に合わない、前もそういう話をしたことがあったのですけれども、基本としてのヒトの安全性を見たときの立ち位置でいくと、どうしても ADI という数値をもってしてヒトの影響をしてみるというところになってしまうのは否めないのですけれども。

ですから、当然特保ですから何らかの影響が出るようなものを与えるわけですから、それが動物実験で出てきても何らおかしくはないと。ただ、副作用という概念で出てくるヒト

で有害作用が出てくるものが動物でも出てしまうと、それを本当にエフェクトとしていいのかなと今日議論している中で考えたときに、いや、ちょっとアドバースに近いものなのかなということで、先ほどどうしてもヒトの健康影響を見たときに動物実験だけでヒトにも安全であるという結論が出ないというのが今の正直な気持ちです。

○清水座長 逆に言うと、これで動物実験の追加というかやり直しをやってもらって、その結果でそのアドバースエフェクト的なことは考えなくていいだろうということになった場合はまあいいだろうということになるというそういうことでよろしいのですか。

動物試験の結果とそれからヒト試験の結果とそれからもろもろのことをどのような配分で総合評価をしていったらいいのかというのが私自身ちょっとはつきりにつかめてないところがあるのですけれども。

○山添委員 先ほど〇〇〇おっしゃっていただいたように、ヒトはヒトのデータがあるし、ただ動物で懸念が出ているときにヒトでも見られる可能性があるものがわかっているときに、それをよしとはできないというのが皆さんの共通概念ではないかなと思うのですよね。ですから、動物実験で〇〇〇に関する項目が十分クリアできるとなれば、それはたとえ α -グルコシダーゼでまれに出てくるとしても、そのことはこの物質が該当するかはわからないわけで、それは使用してみる以外にないのではないかなと思うのですけれども。

○清水座長 はい、ありがとうございます。

そんなところしかないかなという気が現時点ではいたしますけれども。

○平井専門委員 ちょっと質問。過去の状態が余りよくわからないので教えていただきたいのですけれども。表 6 のヒト安全性における有害事象一覧と書いてますが、ここで「因果関係あり」というのは〇〇〇書いてあって、あとグレーのところに「因果関係不明」と書いてますけれども。これは例えば治験なんかだったら因果関係あるかもしれないという書き方をしたりするのですよね。だから、これはそういう表現は使わないのですか。

○清水座長 「因果関係不明」という表現がおかしいのではないかとということですが、これはどうなのでしょう。

○北村課長補佐 この申請者はこういう分類をしましたということにして、26 ページにその少し詳しい説明がありまして、このものに起因する可能性は否定できないけれども、症状は軽いからといった説明がされていて因果関係は不明でしたということは説明されています。

○平井専門委員 では、因果関係はあるかもしれないという認識ではあるということですね。でも、不明と書いてしまったら、全くわからないとか、ないのかもしれない、というような感じを受けてしまうので、これは使っているうちに治ったから因果関係不明だ、とありますけれども、最初に出てきたのはこれひょっとしたら因果関係がある可能性は高いと思うのですよね。だから、不明という書き方はちょっと補足説明が必要かなと思いました。

○北村課長補佐 はい、ありがとうございました。

○池田評価情報分析 すみません、長くなって申しわけないのですが。ちょっと今日いろ

いろ指示があった中で主として残っているのが今の毒性試験の問題なのだろうと思うのですが、そのときに評価をどのように考えるかという、その考え方のルールのようなものというのがないという話なのかなと思いましたので、もしよろしければ評価の考え方と、あとどのような指示を申請者にしたらいいのかというのをちょっと事務局のほうで案を考えさせていただいて、それをもとにたたき台にして御議論いただくというようなことでもよろしければそのようにさせていただこうかと思えますけれども。

○清水座長 そうしていただいたほうがよろしいかと思うので。指摘事項の 4 までは一応大体いいかなという、さっきちょっともうサポニンの話は飛んでしまいましたけれども、いいということで、結局 5 番の動物試験とヒト試験のところですよ。ヒト試験は少なくともここで出てる部分に関しては特に注目して問題視しなくてはいけないところは見当たらないので、結局動物試験のところは何となく気になると、そこをクリアにしてほしいというのが一つなので、そこをどのように具体的な指示を出すかということのをちょっと考えていただいてということかなと思うのですけれども。

○山本評価第二課長 すみません、先ほど座長が御指摘されたように、どういう案文でどういう考え方でやるのかと、それと指示する動物試験の位置づけなり内容がリンクしてきますので、ちょっとたたき台というか考え方を幾つかの案になるかもわからないですけれども、まず準備させていただいて御議論いただければと思います。

○北村課長補佐 そうしましたら、事務局のほうで案文をつくりますので、メールでそれを確認していただいて検討していただくということでよろしく申し上げます。

○清水座長 そうですね、一応御専門の先生方の御意見が特に重要なので。

○北村課長補佐 もしメールでまとまらなければまた次回御審議いただくということでよろしく申し上げます。

○清水座長 わかりました。

それでは、今回はそういうことで継続審議というふうな形にさせていただきたいと思えます。

それでは、議事 1 はこれで終了ということでよろしいですね。

では、その他ですけれども、何かございますか。

○北村課長補佐 特にございませぬ。

○清水座長 それでは、これで本日の新開発食品専門調査会の議事は終了ということにさせていただきます。

どうも長時間ありがとうございました。