

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第90回会合議事録

1. 日時 平成25年9月13日（金） 10：00～12：06

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）特定保健用食品の食品健康影響評価について
 - ・レア スウィート
 - （2）その他

4. 出席者
 - （専門委員）
清水座長、漆谷専門委員、奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、
酒々井専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、山本専門委員
 - （食品安全委員会）
山添委員、三森委員
 - （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 食品健康影響評価に関する資料
 - 資料2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○清水座長 それでは、全員おそろいになったようなので、ただ今から第 90 回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、所用により〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇が御欠席でございます。

本日の議題ですが、本年 8 月 20 日付で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新規品目であります「レア スウィート」についてです。

それでは、事務局から配布資料の御確認をお願いいたします。

○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について確認させていただきます。

本日の資料としまして、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 といたしまして「食品健康影響評価に関する資料」、資料 2 といたしまして「専門委員からのコメント」、資料 2 の追加の資料もございます。

また、机上配布で GRAS に関する資料をお配りしてございます。こちらは〇〇〇から御紹介いただいたものになります。

なお、これら以外の参考資料については、ファイルにとじまして専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。不足の資料はございませんでしょうか。

不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○清水座長 それでは、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）」に基づきまして、必要とな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 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。「レア スウィート」についてです。

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、申請者が作成しました資料に基づきまして御説明させていただきます。

こちらの申請資料を御覧いただきたいのですが、まず、概要も含めまして表示の説明をさせていただきます。

タグ②とされており、緑色の仕切りのところから表示の資料がついておりまして、こちらのタグ②の中の一番最後のページを御覧ください。頭に表示事項と書かれているページになります。

商品名、レア スウィートです。

許可表示としまして、「レア スウィートは、〇〇〇」とされておりまして。

栄養成分量及び熱量ですが、こちら、1包当たり 5 g のものです。〇〇〇、関与成分としまして D-プシコース 5 g とされておりまして。

原材料名は D-プシコースです。

摂取上の注意としまして、「〇〇〇」とされておりまして。

一日摂取目安量、「〇〇〇」ですが、「〇〇〇」とされておりまして。

続いて、こちら、D-プシコースについての説明をさせていただきます。またタグ、仕切りなのですけれども、こちらはタグ⑩、10 番目の一番最後の仕切りなのですけれども、その中の資料の 2-4 というものを御覧ください。

2-4、1 枚目、めくっていただきますと、D-プシコースの食経験の調査とございまして、上から「D-プシコースは、〇〇〇製造される」。真ん中のところに図がございまして、〇〇〇とされておりまして。

本食品の製造の方法なのですが、タグを前に戻っていただいて、タグの⑧番の黄色い仕切りなのですけれども、その仕切りをめくっていただきますと、製造法等を含む追加資料とありまして、そのページ番号を見ますと 1 ページ目を御覧ください。〇〇〇ということが記載されておりまして。

続きまして、タグの④、ピンク色の仕切りのところに移っていただけますでしょうか。

D-プシコースの作用機序について、御説明させていただきます。タグ④の 2 ページ目を御覧ください。

1 の次の 1) の 2 段落目からです、「D-プシコースの炭水化物摂取による血糖上昇を抑制する作用機序は、現在 2 つの機構によるものとされておりまして。一つは、小腸の消化酵素である α -グルコシダーゼの阻害作用であり、スクラーゼ、マルターゼなど二糖類分解酵素の阻害作用について *in vitro* 及び動物試験において確認されておりまして。もう一つは、D-プシコースの肝臓中のグルコキナーゼ転移作用による肝糖代謝の促進です。」そこから 2 行ぐらい下がったところに、「D-プシコースはケトヘキソキナーゼによってリン酸化され、生成した D-プシコース 1-リン酸がグルコキナーゼ活性調節蛋白質 (GKRP) と結合し、その結果、グルコキナーゼが核から細胞質へ移行して糖の利用を促進する。さらに、グルコキナーゼによるグルコースのリン酸化はグリコーゲンの合成を促進することから、D-プシコースの摂取により肝臓中のグリコーゲンの蓄積が促進され、耐糖能は改善される」とされておりまして。

続きまして、食経験に関する説明なのですが、このタグ④、同じタグの中の 5 ページ目を御覧ください。

こちらの 2 とありまして、1) 引用した資料の全体の要約の次から御説明いたします。

「米国の GRAS 制度において招集された専門委員会の評価により、D-プシコースは食品成分として安全であり、GRAS に相当するということが決定しております。

D-フラクトースの異性体である D-プシコースは、フラクトースを含む食品の加熱調理などにより生じ得ることが報告されております。石灰処理した甘藷糖の絞り汁を加熱したものをはじめ、我々がよく口にする一般的な食品（フルーツジュース、フルーツシリアル、ウスターソース、コココーラなど）にも含まれ、さらに、広く清涼飲料水に利用される異性化糖中にも微量ながら含まれております。それらを換算しますと、日常の食事を想定した一例では、一日約 0.2 g の D-プシコースを摂取していると推定されます。また、○○○と記されております。

続いて代謝・排泄についてですけれども、同じ 5 ページ目の下から 3 パラグラフ目ですが、「D-プシコースを摂取すると、上部消化管で 7~8 割程度が吸収されて、解糖系にて代謝されることなく尿中に排泄される。また、わずかに下部消化管に流入しても腸内細菌での発酵をほとんど受けることなく排泄されるため、利用されるエネルギー値はほぼゼロであると考えられる。摂取した D-プシコースは、体内への蓄積性がないことも確認されている」とされております。

続きまして、毒性試験に関する部分なのですが、同じタグ④の中の 7 ページ目を御覧ください。

7 ページ目の上の③毒性試験に関する資料というところですが、1 つ目、微生物を用いる変異原性試験。D-プシコースを 5,000 µg/プレート用量を最高としまして突然変異誘発能の有無を検索しました。その結果、D-プシコースの突然変異誘発能は陰性であることが確認されたとされております。

続きまして、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験。こちらは D-プシコースを 5,000 µg/ml を最高用量として染色体異常の観察を行いました。その結果、D-プシコースの染色体異常誘発能は陰性であることが確認されました。

続いて、ラットを用いた急性毒性試験。こちら、SD ラットを用いて D-プシコース○○○の経口投与による試験を行っておりまして、14 日間で○○○。また、○○○とされております。

続きまして、ラットを用いた急性毒性試験。ラットを用いた 8 g/kg、11 g/kg、14 g/kg、17 g/kg、20 g/kg の D-プシコースの経口投与によりまして LD₅₀ 値を算出しているのですが、2 つの方法で算出しまして、1 つは 16.3 g/kg、もう 1 つは 15.8 g/kg と算出されております。

続いて、亜慢性毒性試験ですが、このタグ④の中では記載がちょっと少ないので、資料のタグ⑩の中の、まずは 2-8 の資料を御覧ください。2-8 の中で、34 日間の反復混餌投与による試験が行われております。こちら、D-プシコースの混餌投与の用量としまして、D-プシコース（本食品）ですが、0%、10%、20%、30%、それから 40%による 34 日間

反復混餌投与試験が実施されております。その結果ですけれども、死亡例が 30%群では 1 例、40%群では 5 例、下痢が 20%群 2 例、30%群及び 40%群では全 7 例で認められております。結果の Table 3 を御覧いただきたいのですが、こちらで体重の増加量、摂餌量及び摂餌効率について、D-プシコースの用量依存的に有意な低値が認められております。続いて、Table 4 で心臓、脾臓及び腹腔内脂肪の絶対重量は、D-プシコースの用量依存的に有意な低値が認められております。また、肝臓及び腎臓の絶対重量なのですが、10%群で 0%群及び 30%群と比べますと有意な高値が認められております。続いて、次のページの Table 5 を御覧ください。こちらでは血糖値及び血中 TG 値は 30%群で他の群と比べて有意な低値が認められております。また、肝臓 TG 値は 10%群で 0%群と比べて有意な高値が認められております。

続いて、次の 2-9 という資料を御覧ください。2-9 では、12 か月または 18 か月での反復混餌投与試験が行われております。混餌投与量としまして、D-プシコース（本食品）の 3%、それとスクロース 3%での 12 か月、18 か月反復混餌投与試験が実施されております。結果が Table 1 に記載されているのですが、御覧ください。18 か月後の D-プシコース群は、スクロース群と比較して体重及び体重増加量の有意な低値が認められております。それから、臓器相対重量においてですが、18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較して脳、肺及び脾臓の有意な高値、腹腔内脂肪組織の有意な低値、12 及び 18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較しまして肝臓及び腎臓の有意な高値が認められております。続いて Table 2 を御覧いただきたいのですが、18 か月後の D-プシコース群はスクロース群と比較しまして盲腸内容物量の有意な高値が認められております。こちらの血液検査については、変動はあったのですが、いずれも基準値内での変動ということになっております。続いて、病理組織学検査の結果ですが、ページが次の次あたりまで飛びまして、Table 5 を御覧ください。Table 5 では、12 か月後の D-プシコース投与による異常な所見というのは認められなかったと。続いて Table 6 ですけれども、18 か月後の D-プシコース群のみで肝臓の脂肪変性及び褐色色素を伴う線維症が認められました。ですが、これはいずれも軽度であったということでございます。D-プシコース群はスクロース群と比較しまして、肝臓及び腎臓の相対重量において有意な高値が認められましたが、こちらの血液検査結果及び病理組織学検査結果との関連性は明らかではなかったとされております。

続いて、次の資料ですけれども、2-10 という資料を御覧ください。こちらは肝発がん性試験を行っておりまして、用量としまして D-プシコース（本食品）0%、0.01、0.1、1.0%、それから D-フラクトース 1.0%での試験を行っておりまして、結果は肝発がん促進作用を示さないとされております。

ただ、Table 1 を御覧いただきたいのですが、Table 1 において、1%D-プシコース群は対照群と比較しますと肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められております。

これらの動物試験において D-ブシコース投与量による肝臓の増加というのが見られておりますが、これについて申請者が考察を行っておりまして、それが記載されているのが、前に戻るのですが、タグ③という黄色い仕切りの 3 ページ目になります。3 ページ目の下から 2 パラグラフ目の、「D-ブシコースの肝臓重量の増加に関しては」というところからなるのですけれども、まとめますと、申請者としては、肝機能指標（ビリルビン、AST、ALT）に影響が認められず、病理組織学検査においても異常所見が認められていないことから、D-ブシコース投与による肝臓重量の増加は肝臓への悪影響を示していないとしております。また、〇〇〇と申請者は推察しております。

続いて、ヒト試験になります。また後ろのタグ⑩の中の資料で御説明させていただきます。資料番号でいいますと 1-4 兼・2-17 という資料を御覧ください。こちらはヒト試験の単回摂取試験を行っております。対象者は、空腹時血糖値が正常域及び正常高値の成人 8 名です。D-ブシコース（本食品）7.5 g のみを摂取させる単回摂取試験が実施されております。2-17 の参考という、後ろの 2-17 の後の青い札のついている資料を御覧いただきたいのですけれども、その結果、血糖値及びインスリン値はほとんど変化が認められませんでしたという結果になっております。

続いて、資料番号 1-6・2-20 という試験を御覧ください。こちらはヒト試験での 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験を行っております。対象者は、空腹時血糖値が正常域及び正常高値の耐糖能に異常を示さない成人男女 18 名です。D-ブシコース（本食品）又は D-グルコース（対象食）5 g を一日 3 回、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ております。その結果ですけれども、理学検査（身長、体重、血圧、脈拍など）及び血液検査において有意な変動が散見されたのですが、いずれも基準値内での変動でした。有害事象についてまとめられたものが、この 2-20 参考②という青い札のついた資料になるのですけれども、2/3 ページ目を御覧ください。有害事象としまして、〇〇〇が認められました。〇〇〇という判定をされております。

続きまして、資料番号の 2-22 という資料を御覧ください。こちらは 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験でして、対象者は空腹時血糖値が境界域の人及び糖尿病〇〇〇患者の成人男女 20 名です。試験食品は D-ブシコース（本食品）を一日 3 回、5 g×3 回を 12 週間摂取させるオープン試験が実施されております。〇〇〇重篤な有害事象ではないとされております。〇〇〇と推察しております。

続きまして、1 つ資料が戻るのですけれども、資料 2-21 を御覧ください。こちらは 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験です。対象者は、空腹時血糖値が正常域及び正常高値及び空腹時血糖値が境界域、それから HbA1c が 5.9~6.5% の成人男女 14 名です。D-ブシコース（本食品）を一日 1 回 15 g、これは先ほどまでの 3 倍過剰摂取と違ひまして、先ほどまでは一日に 3 回、5 g ずつということだったのですが、こちらの試験は一日に 1 回、15 g を一気に摂るといような試験を 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験をオープン試験で実施されております。その結果、〇〇〇としております。

説明は以上になります。

○清水座長 ありがとうございます。

関与成分の性質からヒトの試験の結果まで、全部まとめて簡潔に御説明をいただきましたが、今御説明いただいた事柄について、これから先生方の御質問、御意見をいただきたいと思います。

まず、最初に御説明いただいた関与成分、D-プシコース、そしてその作用機序等について議論をしたいと思います。

本食品の関与成分は D-プシコースというものでありまして、作用機序は小腸における α -グルコシダーゼ阻害作用及び肝臓におけるグルコキナーゼの転移作用ということでありますがけれども、この体内動態を含めまして、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。申請者の説明等で疑問点などございましたら、よろしくお願いたします。

○小堀専門委員 すみません。よろしいですか。ちょっとよくわからなかったので確認したいのですが、このグルコキナーゼの肝臓での代謝促進作用の方なのですが、これは D-プシコースはほとんど代謝されずに、そのまま排出されるという話ですが、この部分とか、それから、後の肝臓でグリコーゲンが増加したのではないかというような考察からすると、ちょっと矛盾するのではないかと思うのですが、それはないのでしょうか。ちょっとわからなかったので教えてください。

○清水座長 今の点ですが、何かこれに関する御説明というか、御意見がある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

今の御指摘は、要するに、この D-プシコースは、少なくとも消化管内等では代謝されることがなく吸収されているらしいということですよ、一方では。

○小堀専門委員 はい。吸収されて、代謝されずに、そのまま排出されると。

○清水座長 肝臓におけるグルコキナーゼの作用を上昇するというか、そここのところの作用と、D-プシコースというのが比較的代謝されにくい糖であるということと、その辺のかかわりが何かうまく説明がついていないのではないかということですか。

○小堀専門委員 彼らは、〇〇〇と同様のメカニズムで、このグルコキナーゼの作用に影響を及ぼしていると言っているのですが、後のほうで肝臓重量の増加が〇〇〇ではないかと言っているのですが、その辺は、代謝されていると考えているからではないかなと思ったのですが。

○清水座長 いかがでしょうか。このあたり、ちょっと。

○漆谷専門委員 私の理解では、グルコキナーゼの活性化というのは、レギュレーションするタンパク質と結合していて、それと解離するかどうかで、トランスロケーションするかどうかで決まっていて、通常の代謝される糖であれば、グルコキナーゼを活性化した後、グルコース-6-リン酸からグリコーゲン合成に行くのだけれども、この糖は自分自身は代謝されないのだけれども、レギュレーションタンパクを解離させ、核からサイトゾルに移行さ

せる力はあるということによろしいのではないかと思うのですけれども、違いましたか。
○小堀専門委員 申請書の1-2の資料に、今、〇〇〇から御説明いただいたものが説明されています。私のほう、そこはよくわからなかったので、リン酸化されてという内容のところまでがこの資料の内容に書いてあったのですけれども、その後、代謝されるのか、そのまま排出されるから問題ないのか、その辺がちょっとわからなかった。今のお話ですと、代謝されずに作用するというのであれば問題はないかと思えます。

あと、安全性のところでは肝臓重量の増加のところでは〇〇〇というのは代謝を想定しているのかと思ったのですけれども、そこはまた別の話になりますかね。

○清水座長 お願いします。

○漆谷専門委員 私の理解では、〇〇〇。ただ、そういう記述を私はちょっと見つけられなかったのですけれども。

○三森委員 よろしいでしょうか。

今のことであれば、評価書案の9ページのところの35行目から、D-プシコース投与による肝重量の増加についての考察がされています。これを見ると、38行目のところに、病理組織学検査においても異常所見は得られていないとのこと。矛盾しています。今の話でいくと、〇〇〇するわけですから、〇〇〇、病理組織学的には〇〇〇が増えるわけですから、それは光顕レベルでも十分認識できる変化だと思うのですが、異常はなかったと書いてあるところが矛盾しています。そこが理解に苦しむところです。

○漆谷専門委員 私は単純に、それを異常とは見なかったというふうに読んだのですけれども。病理学的判断とすれば、〇〇〇が増えていけば異常所見ととるはずなので。

○三森委員 通常、〇〇〇は増えますので。しかし、対照群がどういう状態で飼育されているのかわかりません。これ、無処置対照群があるのですか。無処置対照群と比較して異常がないと言っているのか、そうではないのかが読み取れなかったところがあります。事務局、わかりますか、そのところ。

○山本評価第二課長 対照はスクロースを与えている。無処置ではないです。

○三森委員 これは12か月投与している試験ですか。

○山本評価第二課長 12と18。

○三森委員 そうすると、無処置対照群がないですね。

○山本評価第二課長 スクロースの群とD-プシコース。

○三森委員 ということは、どちらも〇〇〇ていきますね。スクロースを入れているわけですから。

○山本評価第二課長 〇〇〇の検査項目で、そこは表記として出ている。

○三森委員 無処置対照群と比較してどうなのかということが見えていないということになりますね。

○清水座長 ラットを使った実験での肝臓の所見等というのは、また先のところで *vivo* の実験、*vitro* の実験のところ議論することになると思いますので、その時に議論する

ことといたしまして、ここでは、この D-プシコースがどのように吸収され、そして代謝される、あるいはされなくて、こういうメカニズムで作用しているらしいという、この考え方に関して特に大きな問題がないかどうかということに絞って議論をしたいと思うのですが、 α -グルコシダーゼの阻害をするということに関しては、一応そういう作用があると。それから、もう一つの肝のグルコキナーゼの活性化をしてグリコーゲンをためるといこと、〇〇〇、一応グリコーゲンの量も増えているということなので、こういったメカニズムだろうという、この大筋の考え方に関しては認められるものなのか、どこか論理的に破綻しているのかという、その辺についてここでは議論したいと思うのですけれども。

私も、D-プシコースが 7、8 割吸収されるというのだけれども、どうやって吸収されるのかとか、疑問に思うところもありますし、それから、肝のグルコキナーゼの活性化、先ほど結合タンパク等の動態に影響してということでしたけれども、具体的に D-プシコースがどういうふうに作用するのかなというのが、ちょっとよくわからないところもあるのですが、現時点ではこういうことできているらしいという、こういった説明については大筋よろしいでしょうか。

それでは、もうちょっと重要な点が先ほどの肝臓の異常等の問題で出てくると思いますので、この関与成分と作用機序については、一応こういう説明であるということで、次にいきたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、続きまして、食経験について議論をさせていただきます。

食経験についてですけれども、D-プシコースは一般食品、あるいは異性化糖中にも含まれているということが確認されているということでございますが、これについてはどのように考えたらよろしいでしょうか。一応食経験のある成分ということで、これはこれでよろしいという判断をするかどうかということだと思えます。

先ほども一部触れたところがあると思えますけれども、本製品に関連した食品では、この D-プシコースを含む甘味料というのが食品原料として平成 23 年 6 月から香川県限定で販売されておりまして、香川県内の食品メーカーにより洋菓子、和菓子、飲料、惣菜などさまざまな食品に利用されているということがございます。それから、今年の 6 月からは、この D-プシコースを含む甘味料の全国販売が開始されていると、こういうふうな情報も一応ございます。

実際に日常的に口から入ってくる D-プシコースの量と、この製品に使われる量では、やはり量的に差がございますけれども、一応これはこれで特に問題はないというふうに考えてよろしいでしょうか。

特に御意見なければ、食経験については一応認めてよいのではないかとということでもよろしいですか。

それでは、次の、もう少し問題がいろいろあるかもしれない、先ほどもちょっと出ました *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、これについて議論をしてまいりたいと思います。

まず、*in vitro* に関しては特に異常というものが、復帰突然変異試験、それから染色体異常試験に関しては特に問題がないということなので、*in vitro* に関してはよろしいかと思うのですが、ラットを使った *in vivo* 試験については、いろいろな値の有意な変化等が見られております。この辺について議論をしてみたいと思いますので、先ほどのグリコーゲンの肝臓における蓄積等の問題も含めて結構ですが、御意見をいただきたいと思っております。

○酒々井専門委員 資料の 2-8 を御覧ください。これは 34 日間の反復混餌投与試験になっています。顕著な所見としては Table 2 だと思います。20%以上の D-プシコース混餌投与によって下痢が発生している。10%で頻度が 2/7 です。30%及び 40%で 7/7、つまり全例で起きているということになります。D-プシコースの量別の下痢の頻度、Table 2 を見ていただいて、及び摂餌量が Table 3 に書いてあります。血清及び肝組織中の中性脂肪の量が Table 5 になっています。

恐らく、この量が増えていくにつれて、このネズミは食べなくなってしまって下痢もひどくなっていると思われれます。したがって、ある程度の糖の負荷で脱水と低栄養が起きていると考えられます。したがって、負荷量がある程度の量以上になると、糖あるいは脂質代謝——先ほど〇〇〇の御発言もありましたが——に与える影響があるだろうと考えています。したがって、代謝に対する影響をしっかりと考察しないといけないと思っております。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょうか。

○奥田専門委員 同じ文献の中で、515 ページになります。2-8 の右側のところで WHO が、この文献自体をちょっと読んでいないのではっきりしないのですが、体重増加の抑制の原因として栄養成分以外の物質が関係していて、どうもそれが盲腸の膨大との関係がありそうだと。特に若齢の動物でそれが見られると。この文献の最後のところのコンクルージョンにも、一応フラクトースと違って腸管に有害作用があるので注意を要するというので、どうも盲腸が大きくなる、膨大して、それから内容量も増えてという、そのところをちょっとどういうふうにか考えるかが必要なこと。何か、この動物実験をずっと読んでいて、肝臓と腎臓の重量増加もそうなのですから、盲腸を中心とした腸管への影響というところを、ヒトでのお腹が膨らむとか放屁との関係もどういうふうになっているのかが気になったところです。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにはいかがでしょうか。

○三森委員 よろしいですか。今の 34 日間の毒性試験ですが、お 2 人の先生が御指摘のとおりであって、さらに病理組織学的な検査を実施していないので、毒性学的なプロファイルを見ることができないという大きな欠落があるのです。通常、毒性試験として評価す

る場合には、その辺の検索もした上での評価ということになるのです。米国の GRAS 認定されたエキスパートレポートを見ると、その辺のところも全て無視した状態で評価されており、そのような形で評価してよいかどうか、当専門調査会で御議論いただきたいと思っております。

○清水座長 ありがとうございます。

今、GRAS の話が出ましたけれども、今日、資料を〇〇〇の御指示で置いてありますけれども、これ、ちょっと簡単に御説明をいただけますでしょうか。

○奥田専門委員 これは、実は、この申請資料の 2-1 が出されています、これはエージェントが FDA に対して申請する前に、そのメーカー中心、あるいは専門家を集めて、食品として認めるのに値するかどうかをディスカッションしたものがこの 2-1 です。それをもって FDA に申請して、FDA でこれが食品として値するものかどうかの審議をされた。その間、1 年間いろいろなやりとりがあったと思っておりますけれども、その内容ははっきりは今私は知りませんが、ただ、最終の報告書でいくと、使った数値が評価に、最終的な耐量をどれぐらいにするかとか、その数値は申請とはちょっと数字が違って来ると。基本的に食品としては認められるだろうという結論になっています。ただ、medical foods という範疇では、ラベリングその他含めて問題ないが、メディカルフードの範疇に入れない、違うカテゴリー、例えば栄養補助食品や食品添加物とするのでは違う省庁が担当するものなので、この FDA としてはそこまでは踏み込んでいないというような内容になっています。

使われた動物実験も、この申請書類全てじゃなくて、恐らく信用・信頼性のあるものだけを用いて、あるいは数値的に確保できるようなもので出されているということです。FDA でのメディカルフードというものと、この調査会での特保で表示できるものとの関係が私はちょっと今はっきり知らなくて、そこを含めてお聞きしたいなと思っていました。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この GRAS 認定という制度を私は余りよく知らなかったのですが、この申請のときのものと、それから最終的な出されたもので、その数値などが必ずしも一致していないということと、それから……

○池田評価情報分析官 すみません。ちょっと、その点については制度的なところの問題だと思いますので、事務局のほうで確認をさせていただくということによろしいでしょうか。

○山本評価第二課長 今言った、メディカルフードが何に当たるのかという事務局への質問がありましたので、特保に当たるのか、それか日本でいうところの特別療養食のようなものに当たるのか、どういうものになるのかは、調べた上で回答させていただきます。

○清水座長 一般の食品と、そういうメディカルフードでは、ちょっと考え方は変わるといふことなのですね、実際に。

○奥田専門委員 規制の対象が違うと思いますので。

○清水座長 では、その辺は事務局に調べていただいた後、この GRAS 認証に関して、どういうふうにこれを我々は受けとめたらいいかということは結論を出すということになるかと思います。

あと、今、資料 2-8 の論文に関しては、3 人の先生からいろいろな御指摘がございまして、考察の不十分さとか、あるいは盲腸の肥大といったような、そういった問題に関する議論がないとか、あるいは、そもそも病理組織の試験がきちんとされていないので問題ではないかという御意見だったと思いますが、ほかには何か御意見ございますでしょうか。

○奥田専門委員 同じ盲腸の話になりますけれども、同じ著者が、恐らくこの盲腸への影響を気にしたのだと思いますけれども、2-12 という文献で、そこで単回投与したものの消化管への影響で、最終的には 24 時間でなくなっているのかな、たしか。そういうような話をしているのと、それから 2-16 で、〇〇〇、これは体内動態に関してのもので、〇〇〇、ただ、ここでちょっと 1 つ問題があって、この 2-16 は、実は投稿中という形で出された資料なのですけれども、その後、既にもう 1 年以上たった時点で、少なくともこの雑誌にはアクセプトされていないものでした。だから、インプレスなら基本的にその文献を活用するなり申請書類として使ってもいいとは思うのですけれども、これは今の話とは関連しないのですけれども、この投稿中というものの解釈をどういうふうにするか。それによって、これ、D-プシコースが蓄積がないということが示されたというような結論をまとめとして出されているという、その評価に対してもちょっと考える必要があるのかなと思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

○池田評価情報分析官 すみません。今の点については、投稿してから時間が経っているということなのですが、今の状況は確認をしてみます。

○三森委員 〇〇〇、もう一つよろしいでしょうか。事務局にお伺いします。先ほどの 34 日間の混餌投与試験の評価を、先ほどの GRAS のほうで NOAEL を出していたと思うのですが、資料いくつでしたか。資料 2-1 に載っていましたか。20%が NOAEL だと評価されていたと思うのですが、どこのページか該当ページを教えてくださいませんか。

このエキスパートレポートではそのように表記しているのですが、当専門調査会としてはどのように評価するのか。先程〇〇〇がおっしゃったように、非常に濃度が高く、普通の毒性試験では行わない 30%という用量で投与しているわけですので、餌は食べない、体重は落ちてくるなど、副次的な影響が沢山出ている状態で、20%を NOAEL ととってよいのかどうなのか。ましてや、先ほどの 2-8 の資料を見ると、病理組織学的検査以外に血液生化学検査が Table 5 に載っておりますが、血清中のグルコースと TG を測定しているだけなのですね。こういう状態で無毒性量という形で評価してよいのかどうなのか。その辺について、先ほどの〇〇〇が御指摘の件と絡めて、これも御議論いただけたらと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

いろいろ、この論文に関しては問題点が見つかってきておりますけれども、血液生化学検査や病理組織学検査がないとか、濃度的に 20、30、40 というような非常に高い濃度でやっていて、しかも NOAEL との関係でよくわからないところがあるということなのですけれども。

○山本評価第二課長 ちょっと確認……。〇〇〇への確認になるのかもわからないですけれども、資料 2-8 が 34 日間で非常に高い濃度でまぜたもので、その後、12 か月、あるいは 18 か月というのが資料 2-9 でありまして、事務局としては、いろいろ出された資料を参考にするものも含めて並列で出してはいるのですけれども、逆に 34 日のこれだけで NOAEL を出すという作業が要るのかというようなことも含めて御議論いただけたらいいかなと思うのですが。

○三森委員 私が申し上げているのは、GRAS に認定されたときのディスカッション、今見つけました。資料 2-1 の右下に 0000 という後に数字が書いてありますが、23 ページ。その第 1 パラグラフのところ、今の 34 日間の亜急性毒性試験の結論のところですが、第 1 パラグラフの下から 2 行目のところに「NOAEL was found to be 20%」とここで評価しています。各試験ごとに NOAEL は出しているわけですが、このような形で持っていけるものなのかどうなのか、その辺を専門調査会で御議論いただきたいということでございます。

○池田評価情報分析官 すみません。〇〇〇にちょっと 1 点確認させて下さい。恐らくここで出されているのは GRAS のための書類だと思うのですけれども、その中ではそういうものとして出しているのです、この書類の記載自体はこのまま変わらないとは思われません。ただ、先生がおっしゃるように、ここでの評価として NOAEL をとるかというのはこの書類で NOAEL をとっているかとかとは別問題だと考えているのですがよろしいでしょうか。事務局としてもそこは NOAEL とする必要があるとは考えていないので、今のところ評価書の案では事実関係というか、所見を並べているという形になっております。

○三森委員 ですから、本専門調査会としては、新開発食品についてはこのような形から NOAEL は出さないと決めているのであれば、そのように評価すべきです。先ほど〇〇〇がおっしゃっているように、毒性試験としては用量が高過ぎて二次的な影響が多く出ているような状態でどうやって評価できるのかという問題点もあるので、この GRAS の申請書では 20%が NOAEL と言っているけれども、通常の毒性試験から見れば NOAEL は出すことができません。病理組織学的検査も実施していなければ、全ての血液生化学検査も実施されていないわけですので、その状態で毒性評価はできないと思うのです。〇〇〇から来たものであって、もともとそれが〇〇〇このような物質に変わったということ、そして食経験もありますので、強い毒性は起こらないことは理解できるのですが、申請資料が提出されている限りは、そのことについても納得した上でディスカッションすべきだということです。

○清水座長 ありがとうございます。

○池田評価情報分析官 もう一点、ちょっと確認までになのですが、今のお話からいくと、毒性試験として、そもそも評価に値するものなのかというところが問題なのであれば、恐らくここに書かないということもあり得ると思うのですが、ある程度この所見の中で評価に参考になる部分があるのであれば載せるのかなということで今書いてあります。ですから、そういう観点でちょっと御議論をいただければいいのかなと思っております。

○清水座長 よろしいでしょうか。

それ以外に、先ほどもちょっとお話がありました資料 2-9 で、スクロース 3%と比較をしているけれども、0%との比較がないという問題とか、あるいは、18 か月後の D-プシコースで肝臓の脂肪変性や褐色色素を伴う線維症が認められているという、こういう異常も報告されているわけですが、この辺に関しては何か御意見ございますでしょうか。

○酒々井専門委員 今の文献に関してですが、資料 2-9 です。〇〇〇の御指摘もありました。まさにそのとおりでありまして、D-プシコース投与の18 か月目で肝臓の脂肪変性所見があります。これは 8 匹中 4 匹の所見になっています。この場合、コントロールはスクロース群になっていまして、ノートリートメント (no treatment) 群はないのですが、スクロース群では 8 匹中 0、所見なしということになります。したがって、明らかに所見の差があると考えられます。

肝でのスコアに関しては、被験物質、この場合 D-プシコースなのですが、有意差がありとなっています。したがって、これらのデータというのは D-プシコースの長期投与で肝に影響を与えた可能性を示していると考えております。この文献には 18 か月目の血液データがないですね。Table 4 で示されているのは 12 か月目のデータのみとなっています。したがって、18 か月目のデータがあるようであれば、それを検討材料にできるかと思っております。

それに加えて、腎の組織学的所見なのですが、12 か月目及び 18 か月目に尿細管での硝子円柱とか尿細管への褐色色素の沈着というのは、スクロース群及び D-プシコース群、全例で認められています。12 か月及び 18 か月での腎の相対重量の増加や細胞の肥大所見は、この場合、細胞の肥大所見や間質の浮腫等は認めておりませんが、沈着物や円柱の増加に伴う変化と考えております、この腎重量の増加というのは、恐らく、糖の長期投与に伴う変化と考えております。

残念ながらといいますか、この所見ではノートリートメント (no treatment) 群がないので、スクロース群と比較せざるを得ないのですが、両方糖なのですが、恐らく糖をある程度の期間、一定量を投与すると何らかの所見が臓器にあらわれるということを示しておりますので、この点についての考察がぜひ必要であると考えています。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

糖の長期投与による変化というのが見られるような条件になっているので、これに関する考察が必要であるということですが、ほかに御意見ございますでしょうか。

それでは、その辺はまた申請者に確認することといたしまして、次の資料 2-10 の発がん試験、肝の発がん性試験について、肝重量の有意な高値が認められているという現象、この辺についてはどのように判断したらよろしいでしょうか。

○酒々井専門委員 この発がん性試験に関しては、いわゆる伊東法という非常にエスタブリッシュ (establish) された方法で行われています。方法自体問題はありません。

この方法は、発がん剤を投与してから肝を切除して、それで 8 週目に評価ということになっております。したがって腫瘍自体は見られないのですが、前がん病変で評価するという試験になっています。

それで、肝重量の相対的な増加というのは、恐らく 8 週程度の変化ですので、先ほど〇〇〇のコメントにもあったように、恐らく代謝に伴う影響だと思っております。脂肪の蓄積、あるいはグリコーゲンの蓄積、そういうものによる影響だと思っております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

○三森委員 すみません。今、〇〇〇がおっしゃったように、この 2 段階発がんモデルを用いた試験系で肝腫瘍プロモーション作用がないという結論は納得できるものだと思うのですが、1 つ知っておきたいのは、1%を最高用量にしているのですが、その最高用量にした根拠が、〇〇〇、文献に書いてありましたか。

○酒々井専門委員 はっきりしない。

○三森委員 それを確認したほうがよいと思います。それと、評価書の 7 ページ 14 行目の肝発がん性試験は、従来の発がん性試験とは違うので、発がん促進作用確認試験など、具体的に書いたほうがよいと思うのです。非常に短い試験ですので発がん性試験ではないです。これはコメントです。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございますでしょうか。

〇〇〇と〇〇〇から、一応この肝発がん性試験という名前がおかしい、発がん促進作用確認試験のような、そのようなものがないだろうということは御意見をいただきましたが、試験方法としては特に問題がないであろうと。それから、肝臓重量の増加は脂質の蓄積とかグリコーゲンの増加といったようなこと、生理学的なものと考えてもいいのではないかと。ただし、1%の餌でやった理由というのは質問をすべきであると、そのような御意見をいただいたと思いますが、これはそのような対応でよろしいでしょうか。

先ほど〇〇〇が最初に言われた、組織学的な試験で〇〇〇が増えたものというのをどういうふうに考えるかという御質問というか御意見がございましたけれども、この辺はどうなのでしょうか。〇〇〇が増えるということが組織学的に何か、やはり大きな変化と考えるのかどうか。

○三森委員 ○○○は、もともと生理的にも蓄積しますので、それをもって異常とは言い切れないのですが、無処置対照群にそれが出ていなくて、D-プシコース投与群でそれが明らかに出ていたとなれば、それはやはり毒性変化ですので、そういう形で認識せざるを得ないと思います。先ほどの12か月試験ではそれが見えないので、無処置対照群がございませんから○○○が増えているかどうかはわからないということです。ただ、その試験実施機関の担当者が、○○○があっても、それは正常だととったのかもしれないですね。その辺が見えないところがあるということです。

○清水座長 では、それは一応向こうにもう一度確認をして、そういう○○○の蓄積みたいなことは見えているけれども、異常という評価はしなかったというふうな、もしそういう判断であれば、それを一応確認するというにしたいと思います。お願いします。

○山本評価第二課長 では、そこは確認させていただきますが、恐らくこの申請者がつけてきた資料2-9の文献の276ページのところにディスカッションとして肝臓重量の増大というのが枠で囲んでありまして、その中に○○○というようなことが書いてあって、それは異常とは認識していないというのが参考でつけてあるので、そこは確認しますが、同じような認識でいる可能性が大きいです。

○清水座長 では、確認していただくということでお願いいたします。

それでは、この動物を用いた *in vivo* 試験では、やはり資料2-8の論文の、これをそもそも条件から見て安全性試験として適切かどうかという疑問がいろいろ出ましたので、その辺の確認、それから、幾つかのいろいろな変化、盲腸の変化でありますとか、それから病理的所見がないというふうな、そういう幾つかの不十分な点がありますので、その辺をもう一度少し申請者に確認をすることが必要ということですね、1つは。

それから、糖の長期投与による変化でいろいろなことが起こっているらしいということで、その辺をもう一度少しまとめて考察をしていただく必要があるということと、今の資料2-10の肝発がん性試験、試験の名前の少し変更ということがありますが、その辺の問題。それから、この試験において用量を1%にした理由の確認。それから、今、最後の○○○と、それから肝の所見の判断という、その辺のことを確認してみるということで、この *vivo* の試験の対応はよろしいでしょうか。

○山崎専門委員 指摘事項というよりも、評価書をまとめる際に、どう考えるかということで意見を述べさせていただきたいのですが。今、○○○が言ったような問題を含めまして評価書に書く場合に、動物実験の試験全体を、有害作用があるかないかという観点だけでなく、生理的な代謝に対してどう影響を与えているのかという観点もつけ加えれば、有害作用はないけれども、通常の生理的な代謝に対して影響を与えていることがわかるような評価書の書き方ができるのではないかと思うのですね。ですから、先ほど○○○がおっしゃったような○○○の増加というのは、有害ではないかもしれないけれども、糖代謝に影響を与えるということは言えると思います。あとは、D-プシコースを大量摂取すると当然カロリー不足になるとか、それ以外のいろいろな影響が出るというのがわかります。

ですから、ヒトの場合も含めて、大量摂取し過ぎるとこういう現象が起きますという摂取上の問題、あるいは糖代謝に対する影響ということ、この動物実験の中でまとめるということもいいのではないかと思うのです。そうすると、NOAELがどうかという問題だけではなく考察が専門調査会としてまとめられるのではないかと思いますけれども。

○清水座長 事務局、お願いします。

○山本評価第二課長 今のような課題も含めて、事務局でまとめるに当たっての考え方は一度整理させていただいてお示しして、それをもとに御議論いただきたいと思います。

ちょっと今日は説明には入りませんが、いわゆる毒性で、あるいは薬効・薬理を見る、ppm単位で投与して、その反応を見るような試験と、食品として栄養価を含めながら、その中で動く生体反応とか動きと、それを同列で比較するののかという問題もありまして、その関係でいくと、今日説明はできませんけれども、この調査会の参考資料の厚生労働省が求めている資料も、毒性用量をはかるような試験設計をそもそも求めているということがあって、これが新開発食品調査会参考資料の後ろのほうのタグで、厚労ホームページよりというようなタグが後ろについているのですが、その中のタグで1、2、3と青囲みのタグがあって、1が、厚労省が、平成17年ですけれども、特定保健用食品審査申請における添付資料作成上の留意事項についてというようなときに、さっきの1%にも関係してくるのですけれども、与える量というのが一般的な食品としての利用の中を想定した量ととれるような表現の部分もあるので、ちょっとここは今日説明するのが意図ではないのですけれども——ということで、ちょっと我々も勉強して、考え方をお示しさせていただきたいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。ちょっと私もこの辺、ちゃんと把握しておりませんでしたので、これから勉強させていただきます。

○山添委員 ちょっといいですか。今回のときに動態のところの記載がほとんどないのかなと思っていたのですが、2-11にラットでD-プシコースを投与した論文が一応あるのですね、1つ。それが2-11のところを見ていただくと、たった2枚の紙なのですが、201ページのところをあけていただきますと、経口と静脈内投与したときの後の動態が出ています。そのところで特徴的なのは、やはり経口で投与したときに尿中に35%程度から37%排泄されるから、吸収はされているということですね。それとともに、もう一つは、Carbon dioxideに変わっているということは、腸内細菌で入ったものがかなりの部分が処理をされているということになるのだと思うのです。それから、もう一つの記載は、その下線部が引いてあるところの5行目ですね。5行目のところの右側のところに、尿中に入ったもののうちの30%、「remaining 30% of the radioactivity in the urine」とあります。そのところが「unidentified products of metabolism」となっていて、評価書は代謝されずに排泄されるという記載になっていたのですが、ここを見ると「おっ」と思ってしまったので、今日今申し上げているのですが、ということは、何らかの代謝も受けているということですね。ですから、それを含めて考慮する必要があるかなと思いま

す。

○清水座長 ありがとうございます。これ、随分古いペーパーですね。1974年。

○山添委員 ペーパークロマトグラフィーですから、物は同定されていません。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ヒトの試験について議論しなくてはいけないので、次に移らせていただきたいと思います。

ヒトの試験でございますけれども、これについて御意見を伺いますが、まず、本日御欠席の委員の先生からコメントをいただいておりますので、事務局から紹介をしていただけますか。

○後藤評価専門官 それでは、〇〇〇、それから〇〇〇からコメントをいただいております。今回お配りしました資料の 2、専門委員からのコメントという紙を御覧ください。あと、1枚紙で資料 2 の追加資料という紙が 1枚ございます。

まず、〇〇〇のコメントですけれども、資料 2-22、12 週間連続摂取試験について、〇〇〇。

いずれにしましても、例外的な現象かもしれませんが、使用法に注意が必要な例があるということは留意すべきでしょう、というコメントをいただいております。

続いて、〇〇〇のコメントですが、ヒト試験の資料 2-21、2-22、どちらでもそうなのですけれども、〇〇〇について考察を求めたい、ということでございます。

続いて追加資料の部分ですけれども、申請資料の 2-22 の参考の④の、〇〇〇という記述について、考察としては不適切と思われます。症例ごとに変化が一様でないからこそ多数例で測定して、統計学的検討を施し、変動の有意性を科学的に検証するのが臨床試験ですという御意見。

もう一つが、〇〇〇という御指摘。

それから、最後に 2 ページ目の表 3 ですけれども、〇〇〇を検討すべきかと思っておりますという御指摘をいただいております。

以上です。

○清水座長 御説明ありがとうございました。

〇〇〇からが、〇〇〇に関する疑問点について御指摘がございまして、それから、〇〇〇は、〇〇〇に関して気にしておられるということでございます。

それでは、そのことも含めまして、このヒト試験の結果に関して御意見がある先生がおられましたらよろしく願いいたします。いかがでしょうか。

○漆谷専門委員 1つ確認なのですけれども、〇〇〇を確認されましたでしょうか。

○後藤評価専門官 〇〇〇確認しておりません。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。

〇〇〇のコメントの 2 つ目で、「〇〇〇」という、この記述は正しいということによろしいのですか。

ほかに御意見ございませんでしょうか。

○山崎専門委員 臨床の専門でないので門外漢としての意見なのですが、臨床試験の結果を見ると、D-プシコースは〇〇〇に何らかの影響を与えていると感じます。その影響が全くないことを求めると、恐らくこの D-プシコースは何も有効性がないということになってしまうと思いますので、ヒト試験で見られた〇〇〇が健康障害を及ぼすほど大きな問題なのか、あるいは〇〇〇にいい影響を与えるような範囲の中におさまるのかという考察を専門調査会として行わないと、ヒト試験に対してどういうふうに指摘を出すかという考え方が違ってくるのではないかと思うのですね。その臨床上の評価を私はできないので、そこは専門の先生に御意見を伺いたいなと思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

機能性食品の評価をするときの根本的な矛盾点というか、機能を期待すると何か動くから、安全かどうか逆に心配になるという、そういう根源的なことがあります。この場合も D-プシコースで多分起こっている〇〇〇の変化というのは安全性の観点から見て許容範囲のものであるか、特に大きな問題があるかないかということ判断する必要があるのではないかという御意見だったと思います。いかがでしょうか。

○山添委員 先ほどの肝機能の問題等に若干関連してくるのですが、〇〇〇、事例としては。

それで、この報告書の 2-9 番、先ほども出てきた動物実験のときの 12 か月のところの値に、ページ数でいうと 274 ページの Table 4 のところを見ていただきますと、そのところで Group というところのカラムのほうで真ん中から少し下のところで TBIL、それから DBIL、トータルとダイレクトのビリルビンの値が出ています。そこでスクロースとの対比しかないのですけれども、それで見ても、D-プシコースの方が有意差はないから示していないのかもわかりませんが、値は変化をしていますね、どちらも。こういうことが出ていることと、それから、臨床のところでは先ほどのところでヒトのデータを見ていても、先ほど〇〇〇からのコメントにもありましたが、〇〇〇。そのところを見ていくと、肝臓の中ではグルコースの余分な利用は制限されている。つまり、なぜかという、グルクロン酸というのはグルコースからカルボン酸になって、末端のところはそれで UDPG になって、それを利用するというので、直接のエネルギーではなくて余っているときに UDPGA に持って行って、それがグルクロン酸抱合にする。そのときの酵素ではなくて、つまり補酵素、UDPGA そのものが足りない状態であると、ダイレクトなビリルビンも減少しても理屈的には合ってくるのですね。だから、全ての人にこういうことが起きているわけではないのだけれども、少数の例にこの補酵素としての UDPGA の供給が足りない状態があると、ビリルビンの抱合にも影響が出てくる、内因性のものにもですね、というふうに理解することは可能なの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。

申請者は、幾つかの有意な変動が観察されているということではありますけれども、基

本的には当該の試験食との関連はないとか、そういう結論にしているわけですが、その辺の論理がどこかおかしい部分がありましたら、この場で御指摘をしていただきたいのですが、いかがでしょうか。

○漆谷専門委員 ちょっと覚えていないのですが、〇〇〇のコメントの中で、このものの生理的な変化としては悪いのではないかということとして、〇〇〇というのがありますが、これは動物試験では再現されていたでしょうか。ちょっと私、どこを見ていいかわからなかったのですが、これは動物試験ではっきりわかっている、ヒト試験で傾向が出ているのだと、これは長期的にとるとまずいのではないかみたいな……

○山添委員 高い投与量のときに TG の血中レベルが上がっていましたよね。あれは恐らく末梢からの、足りないので動員がかかっていると考えられますよね。この〇〇〇も、恐らく吸収によって入ってくる糖が若干減る、それとグルコキナーゼのところをきいていてグリコーゲンに持っていく。ですから、肝臓の中においてもエネルギーに供給する部分が若干不足気味になっている。そして末梢から〇〇〇のパーティクルとして出てきて、問題は肝臓の表面で〇〇〇のレセプターがどの程度きいているかですけれども、ともかくそういうふうには供給しないと肝臓が足りない状態。だからこそ、さっき言ったグルクロン酸みたいなものの生成が足りなくなる。グルコースとしてはぎりぎりメンテナンスされているとか、その程度の、何かバランスとしては、そういう傾向として見ると全体としてはマッチしていくのかなと思いますけれども。

○清水座長 一応生理的な適応現象の延長線ということですね。

ほかに御意見ありませんでしょうか。

○池田評価情報分析官 すみません。先ほど〇〇〇のおっしゃった点、ちょっとはっきりはしないのですが、2-9 で〇〇〇は測っているようですが分けては測られていないのではないかと思います。〇〇〇のお話があったのですが、〇〇〇の値自体は対照群との間での明確な変動はなさそうなデータであると思われま。

○山添委員 TG が、これも対照に無処置がないのでわからないのですよね。その表、Table 4 の表で見ると、TG はスクロースよりは若干高目にやはりなっている、全体として先ほど申し上げたような傾向になっている。

○北村課長補佐 2-8 でも 515 ページのほうで、TG 等は 10%、20%投与群では上がっている傾向です。

○山添委員 だから、どこまでを生理的な適応の範囲とするかということになりますよね。

○清水座長 いずれにせよ、この製品は今回、今日のこの会議でこれを認めるというような結論にはならないと思いますので、申請者に対する質問というか、意見の中に、ヒトに関してはどのような指摘をするかということになると思います。事務局、何かございますか。

○池田評価情報分析官 1点ちょっと、ヒトの試験に関しての指示事項を確認をさせていただきかけたのですが、今いただいている〇〇〇と〇〇〇からのコメントに関して指示

を出すということになりますでしょうか。

○山本評価第二課長 今いただいた意見と、このペーパーで机上配布した、いただいたコメントをもとにどういうことを求めればいいのか、ちょっと整理して、また相談させていただきます。機械的に投げるというのも問題です。

○清水座長 それ以外に、何か今御指摘があったら承っておきたいと思います。

○山本専門委員 ○○○です。

報告書の 2-20 の 12 週間連続摂取の試験では、○○○について、もうちょっと考察があったほうがいいのかというふうに思いました。

○清水座長 ありがとうございます。これは事務局のほうで加えていただけますか。それとも、既に何か情報がありますか。

○後藤評価専門官 2-20 の参考の②という紙の 3 枚目です。その中の○○○という被験者ですけれども、コメントのところに所見が書かれています。

○山本専門委員 ありがとうございます。ここについて十分検討したほうが良いと思いましたが指摘しました。

この内容についてこれで妥当かどうか、ちょっとよくわからないので、○○○なりに特に問題がないかということを確認していただいたほうが良いと思います。

すみません、もう一ついいですか。○○○の 2-22 に対してのコメントで、(3) のどういう解析をしているのかわからないというところがあったのですけれども、確かにそのとおりだと思います。それで、もともと何でこういうことをしているかという、○○○と思いました。

○清水座長 ありがとうございます。その辺も、では一応追加で。

○山本専門委員 すみません。今のコメントの意図は、この○○○のコメントのとおりやっていたことは必要だと思うのですけれども、そのとおりやっていたからといって何か証拠が増えるわけではないのではないかというふうに思ったので、それも含めて申請者に聞くかどうかは検討していただければと思います、という意味です。すみません。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには御意見ございますか。

ちょっと別のことで私から質問なのですが、今回の試験では糖尿病の患者さん相手のデータをたくさん出しているのですけれども、本来これはどう考えたらいいのですか。患者さんを相手にはしないし、この会のこれまでの議論の流れでも、糖尿病の治療を受けているような方には、こういう食品は摂取してもらいたくないという基本的な考え方があると思うのですが、こういうデータは特に必要とされているわけではないのですよね。これはあえて出てきたときに、どこまで我々は踏み込んでその結果を議論したらいいのかというのが、私自身わからないのですけれども、どなたか教えていただけませんか。

○池田評価情報分析官 それに関して 1 つ補足させていただきますと、確かにそういう対象に関しても試験をしていないといけないということは指針等でも言っていないという

状況ではあります。

ただ、恐らく今までの例ですと、表示上はそういった病的な状態にある方については相談をしてくださいというような書き方をして、それで通しているものとかもあると思うので、そういう事例も踏まえて申請者の方が自主的にやってきたという可能性もあるかとは思いますが。

○清水座長 一応そういう参考資料として役に立つ部分があるということで、出てきたものは一応参考として扱うという感じかなということですね。

○山崎専門委員 わざわざ糖尿病患者を被験者にして、医薬品との併用の影響があるかないかという試験をやっているのは、恐らく申請者はタガトースの例をかなり承知しているせいかなと思うのですね。タガトースというのも D-プシコースと同じように糖の異性体で、生体内で吸収されないという糖なのですが、その安全性評価が昔 JECFA で行われました。その際に、この手の糖は糖尿病患者が利用する可能性が高いのと、あとは、動物試験だったかヒト試験だかで腎に対する影響が出ていたのですね。それで、異例だったのですけれども、薬剤との併用という観点での評価が必要だということで追加の試験を求めたということがありました。タガトースに関しては食品安全委員会でも評価をしていたのですが、審議は途中で終わっていると思います。多分取り下げ……。

○北村課長補佐 食品安全委員会での評価は終わっているのですけれども、〇〇〇最終的な許可にはなっていないかと思えます。

○山崎専門委員 そのときにも糖尿病薬との併用の試験というのはたしか入っていたと思います。そういう前例を多分申請者はよく研究されて、今回の申請書をつくられたのではないかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。患者が摂取する可能性が非常に高いから、併用を考えてそういう実験を求めた。いつごろの話ですか、それは。

○北村課長補佐 お配りしております机上配布の参考資料に評価書が載っております。評価書というグリーンのタグの 11 番のところになります。2006 年 6 月に食品安全委員会での評価が終わっております。

6 ページのその他のところに、糖尿病治療薬との併用摂取による低血糖症の発現について記載がされております。

○清水座長 ありがとうございます。

○奥田専門委員 直接評価には関係ないのですけれども、表示の事項、この箱の表示のところの最後のところですが、②の表示見本の一番最後のページの認可表示のところの注意書きのところ。「〇〇〇」という、〇〇〇、どちらの言い方が正しいのかなと。

○山本評価第二課長 その下に摂取上の注意がありますので、実際の摂取上のところはそこを踏まえないと使っていただかないと。

○清水座長 これは消費者委員会のほうの問題だと……。ただ、この表示の書き方はちょっと難しいですね、理解が。

ほかに特に御意見ございますでしょうか。

○漆谷専門委員 これは言ってもしょうがないかもしれないのですが、現在臨床には、グルコキナーゼの阻害薬はまだ available ではないですが、今治験が進んでいます。α-グルコシダーゼの阻害薬の場合は、医薬品があって、そこに後から特保が出てくるわけですが、今回の場合はこれが出ると、グルコキナーゼの阻害物質が特保で既にあると、そこに薬が上市されます。今開発されているやつというのはメカニズムが違って、制御蛋白を介さず直接活性化するやつなので、恐らくすごい相乗作用が出るというふうに、薬理的には予測されるのですが、現在ではその併用はあり得ないので気にする必要はないですが、将来には起こるかなと思っております。だからどうしろというわけではないのですが。

○清水座長 そういう形で出てくるのがどういう意味を持つかというのは、私もわかりませんが、その辺も意識しておく必要があるかなと思います。

特にほかに御意見がないようでしたら、今日出た御質問、また全部まとめていただいて、申請者に一度問い合わせるという形で進めさせていただきますけれども、それでよろしいでしょうか。

それでは、事務局、何かございますか。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、議題（1）につきましては、本日はこれで終わりたいと思います。

議題（2）のその他というのが一応ついておりますが、事務局、何かございますか。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、現専門委員による調査会の審議は今日で最後ということになります。2年間どうもありがとうございました。再任される方におかれましては、引き続きよろしく願いいたします。

以上をもちまして、第90回の新開発食品専門調査会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。