

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第95回会合議事録

1. 日時 平成26年3月4日（火） 14：00～15：29

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

・素肌ウォーター

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、石見専門委員、奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、
佐藤専門委員、酒々井専門委員、林専門委員、平井専門委員、脇専門委員

（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

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、ただ今から第 95 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、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りました継続審査品目の「素肌ウォーター」についてであります。

それでは、事務局から、配布資料の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。

本日の配布資料としまして、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1 としまして「食品健康影響評価に関する資料」、資料 2 として「専門委員からのコメント」、参考資料といたしまして「素肌ウォーターの安全性評価に係る指摘事項」となっております。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 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）に基づき、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御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い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、変更ございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、審議に入りたいと思います。「素肌ウォーター」についてです。

本食品については平成 24 年 10 月の調査会において審議を行いまして、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、申請者から回答書の提出がございました。回答書の内容が妥当なものかどうかをこれから議論していただきますが、それでは、事務局から内容の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回答書に基づき御説明させていただきます。

こちらの回答書の 2 ページ目を御覧ください。指摘事項の一つ目です。食経験につい

て、こんにやくとこんにやくエキス乳化物とは製造方法が異なることから、こんにやく中のグルコシルセラミド含有量を示し、その生体への利用効率の違いについても考慮し、食経験に関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。2 ページ目の下のところに表 1 がございまして、こちらは市販品のこんにやく、それからこんにやく芋（生）及び米飯中のグルコシルセラミドを定量した結果が表になっております。表 1 に記載してあります商品、試料中のグルコシルセラミド量は回答書の参考資料 1-6 というものの分析方法に記載されている抽出方法である、〇〇〇にて抽出しまして、〇〇〇こんにやくエキス配合飲料中のグルコシルセラミドの試験方法の定量方法に従って定量を行ったものです。

表 1 にあります、こんにやくやこんにやく芋、それから〇〇〇という米飯、それらを分析しましたところ、グルコシルセラミド量として 100 g 中に〇〇〇 mg～〇〇〇 mg 含まれていたと。ちなみに、本食品、今回の申請品の「素肌ウォーター」の一日摂取目安量、一日 1 本ですが、340 mL 中にはグルコシルセラミドが 1.8 mg 含有されております。

続きまして、2 ページ目の下の 2 行ですけれども、市販されているこんにやくの一般的な製法と〇〇〇を次のページの〇〇〇に示します。特に生芋こんにやくはこんにやく芋をスライスした後、蒸してからすりおろして成形し、アク抜き、図の中の下のところですが、水さらし工程のアク抜きをしてからカットするので、〇〇〇の成分は、生芋こんにやくに包含されていると考えられます。

以上より、グルコシルセラミドは市販されているこんにやく中に含有されており、特に生芋こんにやく中により多く含まれていることがわかりました。普段の食事としてこんにやくを摂取した場合のグルコシルセラミドの生体への利用効率については不明な点は多いものの、グルコシルセラミドの食経験はあると考えられます。

また、こんにやくエキス成分は生芋こんにやくに包含されていると考えられますので、こんにやくエキス成分としても食経験はあると考えられます。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 指摘事項 1 について御説明いただきました。

こちらについては事前に今日御欠席の〇〇〇からコメントをいただいておりますので、まずは事務局からその説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 〇〇〇からのコメントですが、今回お配りしました資料 2 を 1 枚めくっていただきまして、〇〇〇からのコメント、指摘事項 1、食経験の部分ですが、申請者は、こんにやくとして食べているところに、〇〇〇も含まれるから安全性に問題はないと考えられているようです。安全性については、摂取対象者、摂取形態、摂取量、摂取目的を全て考慮するべきで、これまで食べてきたという事実だけで安全性を説明するのは適切ではないと思います。本品の関与成分は、グルコシルセラミドとしていますが、このグルコシルセラミド以外の成分とその摂取量の影響にも配慮して説明してほしいと考えてい

ました。ただ、この点については指摘 3 で回答されています。また、本件については「こんにゃく芋の〇〇〇」での安全性試験が実施されていますし、過剰摂取されにくい飲料タイプですから、この指摘に関して申請者にこれ以上の対応を求めることは困難と考えます。というコメントをいただいております。

○清水座長 ありがとうございます。

ということで、食経験はあるというふうに企業からはデータをつけて説明がございましたけれども、何か御意見ございますでしょうか。

これはこういうことで、こんにゃくの中にもそれなりに含まれているということでもよろしいということで、いかがでしょうか。

それでは、特に御意見よろしければ、食経験に関する指摘事項 1 についてはこの内容で結構であるとさせていただきたいと思えます。

それでは、次の指摘事項 2 にまいりたいと思えます。次は代謝の問題でございますが、内容を事務局から御説明お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、回答書の 4 ページ目を御覧ください。指摘事項 2、代謝について。こんにゃく芋由来のグルコシルセラミドを構成するスフィンゴイドの主要分子種は、二重結合やヒドロキシ基の有無や数の観点から、ヒトのスフィンゴイドの主要分子種には通常含まれていない（例えば、ヒトの主要分子種には 4-hydroxy 体が存在しない）。ついては、こんにゃく芋由来のグルコシルセラミドがヒトの体内で問題なく代謝されるかについて、考察すること。なお、4-hydroxy を持つスフィンゴイドは植物に広く含まれていることから、植物系食材の食経験についても参考とすること。という指摘を出しております。

回答です。動物体内のグルコシルセラミドは主としまして、4 ページ目の真ん中あたりあります表 1 の上から三つ、sphinganine、sphingosine、4-hydroxysphinganine というものが主として含まれております。一方、植物由来のグルコシルセラミドは、こちらの表にあります 6 種類すべて含まれておまして、例えばこんにゃく芋、米及びトウモロコシ中のグルコシルセラミドは主としまして、こちらの表の下から 2 番目と一番下の 4,8-sphingadienine、それから、4-hydroxy-8-sphingenine、こちらの 2 つが植物には主として含まれていますが、こちらの 2 つについては動物体内には含まれておりません。

摂取したグルコシルセラミドは消化管等でグルコシルセラミダーゼによりセラミドとグルコースに加水分解され、さらにセラミドはセラミダーゼによりスフィンゴイド塩基と脂肪酸に分解されることが知られておりますが、グルコシルセラミドを構成するスフィンゴイド塩基の違いが、消化管等での代謝に影響するという文献は見られませんでした。

次のページになります。4 行目ぐらいです。しかしながら、こんにゃく芋、米及びトウモロコシに最も多く含まれる 4,8-sphingadienine より構成されるグルコシルセラミドをラットに経口投与した *in vivo* 試験では、腸間膜リンパ節から代謝物であるセラミド、それから 4,8-sphingadienine 及び脂肪酸、それから別の試験で同様の試験で胸管リンパ液

からグルコシルセラミドと代謝物であるセラミドを検出している。そして、トウモロコシ由来のグルコシルセラミドをラットに経口投与後、胸管リンパ液から代謝物である 4,8-sphingadienine を検出している。これらの結果は、ラットにおいて植物由来のグルコシルセラミドが問題なく吸収及び代謝されることを示唆しています。としております。

これらの動物試験の結果から考察しますと、ヒトの体内においても植物由来のグルコシルセラミドは代謝されると考えられます。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 2 について、何か御意見ございますでしょうか。

スフィンゴイド塩基の違いが代謝に影響するかどうかということについてそのものズバリの文献というのはないということですが、動物実験において一応吸収され代謝されているということを示唆する結果が幾つか得られているということのようであります。

御意見ございますか。

これ自身が特に安全性評価に重要な影響を及ぼすというものではないような気もいたしますけれども、どういうふうに代謝されるかという説明を求めたものでありまして、こういう回答があったということですが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか、これも。

それでは、これも特に御意見ないということですので、次に移らせていただきますが、よろしいでしょうか。

それでは、指摘事項 3、関与成分グルコシルセラミド以外のこんにやく芋粉抽出物由来成分の有害性についてということで、これについての御説明を事務局からお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、回答書の 6 ページ目を御覧ください。6 ページ目の指摘事項 3、グルコシルセラミド以外のこんにやく芋粉抽出物由来成分について。こんにやく芋粉抽出物に含まれる植物ステロールの前立腺肥大改善作用に関する文献が添付されていることから、グルコシルセラミド以外のこんにやく芋粉抽出物由来成分が有害な影響を引き起こす可能性について、本食品中のそれらの含有量も考慮の上、考察すること。という指摘を出しております。

こちらについてはまず回答書の参考資料 3-1 というところを御覧ください。オレンジ色のタグのついているページになります。こちらにはこんにやく芋粉抽出物の成分分析の結果が出ておりまして、こんにやく芋粉抽出物には、脂質が〇〇〇～〇〇〇%と多く含まれています。脂質は単純脂質と複合脂質が〇〇〇存在しています。〇〇〇は検出限界以下であり、〇〇〇についても製品中では微量であるため、安全性の懸念は低いと考えられます。したがって、今回の回答では脂質について考察いたしました。

単純脂質につきましては 3-1 にありますように、遊離脂肪酸、脂肪酸エステル、植物ステロール、植物ステロールエステル、アシルグリセロール、脂溶性ビタミンについて。そ

して複合脂質については、ステリルグルコシド、アシルステリルグルコシド、モノグリコシルジグリセリド、ジグリコシルジグリセリド、それからリン脂質についてそれぞれ考察が行われております。

それらをまとめますと、申請食品に含まれております各物質の量は、一般の食品中での含有量よりも少ない。それから、特段危険情報というのものない。申請食品に含まれている各物質の量では有害な影響を引き起こす可能性は低いという考察になっております。

また、指摘事項にありました植物ステロールについては、回答書の 9 ページを御覧ください。回答書 9 ページの上から 9 行目のところ、「また」の次から、前立腺肥大に対する植物ステロールの改善効果は、 β -シトステロールとして計 60 mg/日の投与量で認められているものであり、本食品に含まれている植物ステロール量（1 本当たり〇〇〇）では、その効果に影響しているとは考えにくい。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。

これは前の専門委員である〇〇〇と、それから〇〇〇もこの件について指摘をされておられましたけれども、何か御意見ございますでしょうか。

○奥田専門委員 質問したときに植物ステロールの前立腺肥大を改善させる作用というのがこの文献の中にありましたので、それと動物実験で行った前立腺重量の低値、それとの関連づけでどういうふうに、それが有害作用とならないという回答ですので、含まれる量が少ないということで、この回答で私はこの部分はよしとします。

○清水座長 ありがとうございます。

セラミド以外の成分は〇〇〇脂質なわけですが、各種脂質、植物ステロール含めまして各種脂質の影響について回答が出ておりますが。

ほかに何か御意見ございますか。

これも特にほかに御意見がなければ次にいかせていただきますが、よろしいでしょうか。

それでは、成分に関する指摘事項に関してはこれで一旦区切りまして、次に今度は指摘事項 4 の *in vivo* 試験です。ラットを用いた 90 日間反復強制経口投与試験について。これに関し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 回答書の 18 ページを御覧ください。指摘事項 4、ラットを用いた 90 日間反復強制経口投与試験（資料 3-5）について、指摘事項が 3 個ありまして、続けて御説明いたします。

(1) こんにやくエキス乳化物 1 及び 2 mL/kg 投与群の前立腺重量が対照群と比較して有意に低値を示した原因について、単核細胞浸潤等の病理組織学的所見、腺細胞の委縮や間質の減少等の形態学的所見等を踏まえ、考察すること。なお、考察に当たっては、指摘 3 及びテストステロンへの影響等も考慮すること。

(1) の回答です。本試験では 1 mL/kg 投与群の前立腺で絶対重量及び相対重量に統計学的に有意な低下がみられましたが、2 mL/kg 投与群においては絶対重量のみの低下で

相対重量低下はありませんでした。組織学的にも 2 mL/kg 投与群で重量低下として反映される可能性のある所見は認められませんでした。また、前立腺の生理機能と深い関係のある精巣及び精巣上体に、器官重量や単核細胞浸潤等の病理組織学的検査で異常所見は認められませんでした。本試験でみられた前立腺重量の変化については明らかな用量依存性はなく、当施設の背景データとの比較から、偶発性の変動と考えています。また、テストステロン分泌への影響に関しては標的器官である前立腺、精巣及び精巣上体に影響がみられなかったことから、こんにやくエキス乳化物との関連は低いと考えられます。したがって、こんにやくエキス乳化物の雄性生殖器への明らかな影響はみられなかったと判断しています。というのが (1) の回答です。

続けて、指摘の (2) ではこんにやくエキス乳化物 2 mL/kg 投与群の雌 1 例で肝臓での巣状壊死及び単核細胞浸潤が認められている。については、こんにやくエキス乳化物の肝臓への影響について、文献等を調査の上、考察すること。という指摘を出しております。

(2) の回答ですが、本試験でみられた肝臓での巣状壊死や単核細胞浸潤はしばしば本系統ラットにおいて偶発性にみられる変化です。また、単核細胞浸潤は対照群においても同程度、同頻度でみられています。さらに、巣状壊死について、その発生部位に一貫性はなく、その発生頻度及び重篤度から考慮しても、偶発性病変と判断されます。なお、文献も調査しましたがけれども、安全性に関する文献はありませんでした。という回答になっております。

最後の (3) の指摘ですけれども、(1) の前立腺重量の低値等について、背景データ内での変動であることから被験物質投与による影響ではないと考察している。については、背景データの数値の根拠について説明すること。という指摘です。

(3) の回答です。背景データは、試験実施施設において 2001～2006 年に収集した本系統ラットのデータを基に作成したものです。本試験結果における前立腺重量の平均はいずれも背景データの平均±2SD の範囲を超えるものではありませんでした。という回答になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

(3) はこういった影響を考える上での背景データがきちんと示されていないので、その根拠について調べて述べなさいという、これは○○○の御指摘だったと思いますが。これを基盤に (1) の前立腺重量の有意な低値についての回答、これが妥当なものかということをもとに御議論していただきたいと思っております。

この問題を指摘されたのは○○○、○○○、○○○なので、この回答に対する御意見をお聞かせいただければと思います。どなたからでも結構ですが、いかがでしょうか。では、○○○。

○酒々井専門委員 申請者らの回答によると、被験物質投与群での前立腺重量の減少を説明するような腺の委縮あるいは分泌物減少、間質組織の減少等の組織学的所見はみられな

かったということです。精巣や精巣上体に重量変化及び組織学的な異常所見はみられない
ということです。用量依存性がないことをあわせて、被験物質投与による毒性影響ではな
いとしています。

テストステロンへの影響については、前立腺、精巣、精巣上体への異常所見はみられな
いという回答になっています。

動物試験でのこれらの所見と、前立腺の重量減少というのは、今回の回答にあったよう
な所見を考え合わせると、被験物質の影響とは考えにくいと判断するのは適当であると思
います。

したがって、原案の評価書案にこれで特段の異論はありません。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

○○○。

○奥田専門委員 私も結論としては異存はないのですが、用量依存性という点でい
くと、実験の中での群での○○○、それから○○○という流れでいくと、○○○の関係を
きめ細かくみれば少し言い切るには、依存性がないという言い方をするにはちょっと無理
があるのかなという気はしました。ただ、○○○が言われるように、病理学などところでの
影響等を勘案しますと、この回答でいいかと思えます。

それから、背景データに関しては、この時期 SD が IGS 化されたりしてバックグラウ
ンドのデータをどこにどういうふうに根拠を求めるかというところがありましたので、回
答はこれで十分かと思えます。

以上です。

○清水座長 ありがとうございました。

○○○。

○尾崎専門委員 私も申請者のこの回答で特に問題はないと思います。結構だと思います。

○清水座長 ほかの先生方、何か御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、(2)の肝臓への影響に関して御意見をいただきたいと思えます。これは○
○○が御指摘されたのですが、いかがでしょうか。

○酒々井専門委員 申請者らは試験に使用された SD 系統ラットでの臓器の組織学的所見
の背景データをこの文献として提示しています。回答書にある参考資料 4-(3)-1 になりま
す。この文献を提示して偶発的にみられる所見であるとしています。

この文献を読みますと、動物にビークル溶液であるメチルセルロースを投与されていま
す。したがって、このメチルセルロース付加条件下での各臓器への組織学的所見をみてい
るということになります。

被験物質の 90 日間の反復投与経口試験では、vehicle 対照群として○○○、○○○を
投与していますので、○○○を vehicle として使っている文献が望ましいと思えます。

したがって、本試験では特に巣状壊死ですね、focal necrosis は被験物質投与群のみに

みられる所見なので、被験物質単体での影響を除外できるだけのエビデンスを示す必要があると思います。

この点に関してですが、提出された回答には focal necrosis についてその発生部位に一貫性はないというコメントがあります。文章から判断すると、focal necrosis がありましたが、それが小葉中心性であったりあるいは中間部だったり、小葉の端っこのほうであったりという所見がみられたということだと思います。恐らく被験物質の投与であれば部位特異性がみられるはずなので、これには相当せずに、したがって偶発的な所見とみなしたということだと思います。

このコメントに関しては、つまり一貫性はないというコメントなのですが、以前の申請書、この分厚いほうの申請書にはそのコメントがないので、恐らく申請者らは以前のデータを再検討したり、あるいは組織学的所見を詳細に検討したりして所見として提出したものだと思います。

一般的に化学物質による急性あるいは慢性の毒性試験では小葉中心性の壊死がみられるのですが、ただし、その壊死というのはどこにでも起き得るということがあります。一般的には小葉中心性が多いという所見がありますので、そういうところを考慮して、あとは安全性に関する〇〇〇あるいは〇〇〇上での文献なしということ等、もう一つ他の検査所見、つまり臓器重量あるいは生化学的所見、例えば transaminase や白血球とのリンケージについて、明らかな組織学的な炎症の所見と生化学的所見のリンケージがないということを考えあわせると、この回答おおむね妥当であろうと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

幾つかの小さい問題はあるようではすけれども、生化学的、組織学的、すべて総合的に判断をするとこういう解釈でよろしいのではないのでしょうかという御意見だったと思いますが。

ほかの先生方、何か御意見ございますでしょうか。

この回答でお認めするという事でよろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、次のコメント、指摘事項 5 の今度はヒト試験でございますけれども、これについて議論をしたいと思いますので、まず事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 20 ページ目を御覧ください。指摘事項 5、ヒト試験について、こちらについても指摘は 3 つございました。それぞれ続けて御説明いたします。

(1) 有害事象について、担当医師が試験食との因果関係の有無を判断しているが、その判断基準を示すこと。

回答の (1)、こちらに下記の判断基準を使用していますということで、1. 関連なしの判断基準、2. 多分関連なし、3. 多分関連あり、4. 関連あり、5. 評価不能、という 5 つの判断基準について示しております。

(2) の指摘です。過剰摂取試験及び 12 週間連続摂取試験（資料 3-8）について、被験者の男女別の人数を示すこと。また、男女で基準値が異なる検査項目について、全体の検査結果の平均値から基準値の範囲と判断しているが、その根拠を示すこと。

回答の (2) ですけれども、過剰摂取試験における被験者の男女別の人数はそれぞれ男性 21 名、女性 22 名、長期摂取試験では男性 20 名、女性 23 名です。今回男女によりそれぞれの基準値が異なる検査項目について、両試験ともに改めて男女別の平均を算出し、それぞれの基準値と比較したところ、試験品群においてはいずれも基準値の範囲でしたという回答です。

指摘事項 (3)、過剰摂取試験及び 12 週間連続摂取試験（資料 3-8）について、皮膚に対する影響について、被験者日誌、医師の診察・問診結果等を踏まえて示すこと。という指摘を出しております。

回答 (3) ですけれども、過剰摂取試験では試験品群で〇〇〇、〇〇〇を記載しており、対照品群でも〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇が記載されておりました。長期摂取試験では、試験品群で〇〇〇、〇〇〇を記載しており、対照品群でも〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇を記載しておりました。

過剰摂取試験及び 12 週間連続摂取試験は安全性の評価を目的とした試験であり、有効性に関する試験ではなかったため、肌あれが気になる方の肌あれ自体が改善したかについての評価は行っておりません。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。

それでは、この件、ヒト試験についての回答について御議論いただきたいと思いますが、まず、5 の (1) ですが、こちらについては事前に〇〇〇からコメントをいただいておりますので、まず事務局から御説明をお願いします。

○後藤評価専門官 お配りした資料 2 を御覧ください。〇〇〇からのコメントの二つ目のところで、指摘事項 5 (1) の部分ですけれども、こちらの回答でよろしいと思います。という回答をいただいております。

以上です。

○清水座長 ということで、これを御指摘されたのが〇〇〇ですけれども、これでよろしいでしょうか、ということでございます。これはよろしいでしょうか、判断基準に関しては、

それでは、(2) の男女での基準値云々ということ、これは〇〇〇から御指摘あったのですけれども、いかがでしょうか。

○脇専門委員 適切に男女分けて平均値の推移を両群で検討されていて、平均値については問題はないと思います。ただ、1 例ずつのデータを詳細にいただいております、中にはもともと基準値を超えているデータを持っていらっしゃるような方もいらっしゃるのですけれども、例えば男性では CK の高い方とか、ちょっとクレアチニンが高めで、もともと基準値をちょっとオーバーしている方がいるようなのですが、経過を見せていただくと一

定の傾向がないということで、この試験食品に伴う変動というのは問題ないかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

特に問題はないのではないかと御意見でしたけれども、ほかの先生方はいかがでしょうか、何か追加で御意見ございますでしょうか。

これもよろしいでしょうか。

5 の (3) は皮膚に対する影響について、これは〇〇〇が御指摘になった点でございます。いかがでしょうか、〇〇〇。

○奥田専門委員 指摘したときに、この資料 3-8 で皮膚の肌荒れ等の改善作用があると文献的にも言われていて、なおかつ長期試験でそれがどうなったかが知りたいということで質問として出したわけなのですけれども、もともと安全性を調べるためのものなので、有効性はこれでいくと実際いろいろな検査値では有効性がいろいろ示されていても、実際は人によりけりでしょうけれども、こういうような結果もあり得るのだということで、一応納得しました。

○清水座長 ありがとうございます。機能のほうに踏み込むとちょっとまた違う議論になってしまいますので、それは消費者庁にお任せするというにせざるを得ないと思うのですが。

皮膚に対する影響、ほかの先生方、何か御意見ございますか。よろしいでしょうか。

それでは、指摘事項 6 に移らせていただきます。では、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 22 ページ目を御覧ください。指摘事項 6. その他、こんにゃくエキス乳化物は、これまで食品に使用されているとのことであるが、それらの使用者からの有害事象に関する報告の有無について、確認すること。という指摘を出しております。

回答です。こんにゃく芋抽出物を配合したサプリメントを販売している〇〇〇に問い合わせたところ、有害事象に関連する報告としまして〇〇〇。いずれの件でも再度連絡はありませんでした。そのため特にフォローの必要のないと判断した、と記載されております。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ということでございますけれども、御意見ございますでしょうか。〇〇〇。

○奥田専門委員 私からの指摘でしたので、この回答でよろしいかと思えます。ただ、〇〇〇というのがすべて販売されたものかどうかという疑問が少しありまして、こういうサプリメントというのは基本的に試供品として提供されることも結構あるのかなど。そうするとそういうものについてのクレームは恐らく出てこないかと、そういう推察もされます。ただ、そこまで突き詰めるとよくないかと思えますので、これでよしとします。

○清水座長 ありがとうございます。

この件、ほかの先生方、御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでしたら、これが指摘事項についての議論でございますけれども、それ以外に何か御意見ございますか。

特にないようでしたら、次のステップへ移らせていただくこととなりますけれども、よろしいですか。

本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われまます。そうなりますと、この評価書案についての確認ということになります。

それでは、評価書案について説明をしていただきたいと思います。事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、お配りしました資料 1「食品健康影響評価に関する資料 素肌ウォーター」という資料を御覧ください。

こちらめくっていただいて、こちらの資料の 5 ページ目を御覧ください。5 ページの上から順に御説明していきます。I. 評価対象品目の概要、1. 製品、(1) 商品名：素肌ウォーター（申請者：株式会社資生堂）、(2) 食品の種類：清涼飲料水、(3) 関与成分：グルコシルセラミド 1.8 mg、(4) 一日摂取目安量：1 本（340 mL）、(5) 特定の保健の用途：肌が乾燥しがちな方に適する。

2. 関与成分、本食品の関与成分であるグルコシルセラミドは、こんにゃく芋に含まれるものであり、長鎖塩基（スフィンゴイド塩基）と脂肪酸が酸アミノ結合したセラミドが、グルコースとグリコシル結合した糖脂質である。本食品には、こんにゃく芋粉抽出物を乳化したこんにゃくエキス乳化物が用いられている。

3. 作用機序、摂取されたグルコシルセラミドの一部は、消化管内で、グリコシル結合が加水分解されてグルコースとセラミドとなり、さらにセラミドはスフィンゴイド塩基と脂肪酸に加水分解されるとしている。グルコシルセラミドの代謝物であるスフィンゴイド塩基によるコーニファイドエンベロープの形成促進、セラミド再構築及びタイトジャンクションの機能亢進により、経表皮水分蒸散量を抑制し皮膚バリア機能を改善することが示唆されている。

II. 安全性に係る試験等の概要、1. 食経験、こんにゃく芋は、サトイモ科の多年生植物で、約 1,500 年前に中国より渡来したといわれている。板こんにゃくの消費量は、一世帯当たり 5.2 kg/年（平成 22 年）である。グルコシルセラミドは、こんにゃくや米飯に含まれている。また、本食品の原材料であるこんにゃくエキス乳化物は、食品原料として飲料などに使用されている。

次のページ、6 ページ目です。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、(1) 復帰突然変異試験、こんにゃくエキス乳化物について、5,000 µg/plate を最高用量として復帰突然変異試験が実施されており、結果はすべて陰性であった。

(2) 染色体異常試験、こんにゃくエキス乳化物について、雌チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株を用いて、5 mg/mL を最高用量として短時間処理法及び連続処理法

で染色体異常試験が実施されており、結果はすべて陰性であった。

(3) 単回強制経口投与試験（ラット）、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた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、体重推移及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった。

(4) 90 日間反復強制経口投与試験（ラット）、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与による 90 日間反復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、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査の結果、こちらは先ほどの回答書で審議いただいた部分ですので黄色で示しております。前立腺重量の低値等の有意な変動及び肝臓での巣状壊死や単核細胞浸潤等の所見が散見されたが、こちら先ほどの議論の中で用量依存性のことを書くべきかどうかこれから議論いただきたいのですが、用量依存性を認めないこと、一過性の変化であること、関連する項目に異常を認めないこと、背景データの範囲内の変動であること等から、被験物質投与による毒性変化ではないとしている。

3. ヒト試験、(1) 12 週間連続摂取試験、健常な成人男女 43 名を対象に、本食品又は対照食を一日 1 本（340 mL）、12 週間連続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た。その結果、問診結果に臨床上問題となる所見は認められなかった。また、理学的検査及び血液検査において有意な変動が散見されたが、いずれも基準値内での変動であり、生理学的変動の範囲内であると判断された。試験期間中の有害事象として、本食品群では頭痛、胃痛、感冒などが、対照食群では感冒、湿疹、手湿疹、接触性皮膚炎などが認められた。いずれも軽度かつ一過性のものであり、試験食との因果関係はないとされている。

次のページ、7 ページになります。

(2) 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験、健常な成人男女 44 名を対象に、関与成分 3 倍含有飲料又は対照食を一日 1 本（340 mL）、4 週間連続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た。自己都合により 1 名が中途脱落したため試験完了者は 43 名であった。その結果、問診結果に臨床上問題となる所見は認められなかった。また、理学的検査、血液検査及び尿検査において有意な変動が散見されたが、いずれも基準値内での変動であり、生理学的変動の範囲内であると判断された。試験期間中の有害事象として、本食品群ではめまい、感冒、肩こりが、対照食群では感冒、胃痛、尋常性座瘡、腹部膨満感が認められた。いずれも軽度かつ一過性のものであり、試験食との因果関係は「関連なし」もしくは「多分関連なし」とされている。としております。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ただ今の評価書案について御意見、コメントをお願いしたいと思います。なお、細かい字句の修正等については後ほど修正箇所を事務局までお伝えくださるのも結構です。

まず、5 ページの I. 評価対象品目の概要というところから御意見、コメントをいただ

きたいと思います。製品、関与成分、作用機序、三つに分かれておりますけれども、何か御意見ございますでしょうか。

○小堀専門委員 作用機序のところなのですけれども、動物実験の結果でヒトでの結果はないということなので、わかるようにその「動物実験の結果から」とかと記載したほうがよいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。作用機序の場合はなかなかヒトでは明らかにするのは難しい部分が多くて、動物実験が主になるケースが多いかもしれませんが、動物実験の結果ということのを頭に記載して明確にしておくというほうがよろしいでしょうか。

そうすると、作用機序の最初の 2 行半はこれまでの基本的な知識が書いてあるので、その次のコーニファイドエンベロップ云々、セラミド再構築及びタイトジャンクション云々という、この文章の先に動物実験の結果という文言を入れるということかなと思うのですが。

事務局、何かございますか。

○山本評価第二課長 よろしければそれで。そういう意見でよろしければ修正させていただきますが。

○北村課長補佐 すみません、すべて動物実験かどうか確認の上、修正させていただきたいと思います。

○清水座長 では、これはどういう実験でこのメカニズムが導かれたかをもう一度確認の上、ここに注釈が必要だと考えれば書くということにしたいと思います。

ほかにはこの I の部分で御意見ございますでしょうか。○○○。

○尾崎専門委員 一つ、作用機序のところの下から 3 行目、いきなり専門用語であるタイトジャンクションという言葉が出てきますけれども、細胞間接着装置であるタイトジャンクションの機能亢進によりというふうに少し丁寧に説明したほうがいいかなと思います。

○清水座長 一応下に 4 番で注釈は出ておりますけれども。

○尾崎専門委員 出てますか。

○清水座長 どうでしょう、本文にも入れる必要ありますか。

○尾崎専門委員 気がつきませんでした。そのまま結構です。

○清水座長 肩書きで 4 がついてますので、ではそれでよろしければこのままということにいたします。

ほかには御意見ございますか。

関与成分はここに書いたとおりということになりますし、作用機序もこの記載ぐらいのところかなと私も思いますが。

あとは、注釈の部分、2、3、4、5 というものがございますが、こういう説明でよろしいかどうか目を通していただければと思いますが。

ほかには御意見ございますか。

よろしいようでしたら、次の II. 安全性に係る試験等の概要というところへ話を進めた

いと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、Ⅱ．安全性に係る試験等の概要、1. 食経験、2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、そして 3. ヒト試験と続いております。こちらの内容でお気づきの点があったら御意見をお願いいたします。

○脇専門委員 すみません、ヒト試験のところでもよろしいでしょうか。

6 ページの 36 行目で、「いずれも基準値内の変動で」ですとか、次のページ 7 ページの 9 行目も同様の「いずれも基準値内での変動であり」というのがあるのですけれども。先ほどもお話ししましたように、個々のデータをみますと当初から基準値外のデータの人もあるのです。例えばクレアチニンですとか CPK ですとか尿酸ですとか高めの方もありますので、生理的な変動の範囲内であるという判断はいいと思うのですけれども、この「基準値内での変動で」というのはカットしていただいたほうがよろしいと思います。

○清水座長 「いずれも基準値内での変動であり」というのは正しくないという、外れている人がいるということですので、ここをカットして、「有意な変動が散見されたが、生理学的変動の範囲内であると判断された」とするという御意見でございますが、よろしいでしょうか。

それでは、6 ページの 36 行目と、それから 7 ページの 9～10 行目、このところをそのように変更させていただきます。

さっきの用量依存性のところはどういたしましょうか。用量依存性を御指摘されたのは〇〇〇でしたか。これは動物、(4) の。

○奥田専門委員 さっきの回答書のほうは「明らかな」という言葉が入って、これは抜いてあるというところと。それから、前立腺重量低値の有意な、基本的には低値ですけれども、有意差がついているところはそんなになかったの、有意な変動ではなくて、低値等がみられたというところで強くないという言い方を少し緩める形をとったほうが結論に導くための言葉になるかと思えます。

○清水座長 今のところは、6 ページの 24 行目～25 行目にかけてのところ、**「前立腺重量の低値及び肝臓での巣状壊死や単核細胞浸潤等の所見が散見されたが」**とするということ。

その後の「用量依存性を認めないこと」というのはよろしいのですか、これで。

○奥田専門委員 一応。

○清水座長 はい。ではそのように修正するというところで。

ほかに御意見ございませんか。

特に御意見ないようでしたら、こういう今の修正を加えて、1 カ所調べた後修正するかもしれないというところはございますけれども、こういう形でⅠとⅡを作成したいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、最後の 7 ページ、Ⅲ．食品健康影響評価についてです。事務局からお願い

します。

○北村課長補佐 III. 食品健康影響評価の 18 行目からの案です。参照に挙げた資料を用いて「素肌ウォーター」の食品健康影響評価を実施した。本食品の関与成分であるグルコシルセラミドは、こんにゃく芋に含まれているものである。細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類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及び 90 日間反復強制経口投与試験において、問題となる結果は認められなかったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられる。ヒト試験として健常者を対象とした 12 週間連続摂取試験及び 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験において、問題となる結果は認められなかった。上記試験結果等を用いて評価した結果、「素肌ウォーター」については、提出された資料に基づく限りにおいて安全性に問題はないと判断した。とさせていただいてよろしいでしょうか。

○清水座長 今読み上げていただいたようなことで食品健康影響評価の文言としたいということですが、よろしいでしょうか。特に問題はない。

はい。それでは、幾つかの修正ございますけれども、先ほどのメカニズムのところですね、どういう実験の結果メカニズムをこのように定めたかということに関しては事務局に調べていただいて、その文言については私に一任していただいて修正をし、食品安全委員会に報告をさせていただきたいと思います。

それでは、議事 1 については終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。

議事 2 の「その他」ですけれども、事務局からよろしく願いいたします。

○北村課長補佐 机上配布資料をお願いいたします。

こちらですけれども、先日の調査会で少し御紹介させていただきました消費者庁で進められております「特定保健用食品の審査等取扱い及び指導要領等の改正」に関しまして、先日先生方に意見照会をさせていただいたところでございます。お忙しい中、短時間で御確認いただくことになりまして大変申し訳ございませんでした。また、御意見いただき、どうもありがとうございました。

いただいた御意見につきまして、机上配布資料に見え消しで記載をしています。こちらの資料は、お送りしました資料の（別添 2）の「特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項の改正案」というものになりまして、御意見を 4 点ほど頂戴いたしております。

机上配布資料の 8 ページを御覧いただきたいと思います。赤字で追記をしておりますけれども、こちらは〇〇〇の御意見になりまして、「また、適切な条件の下で、再現性のあるデータの提出に努めること。」という追記でございます。この理由ですけれども、これまでの事例で事後の試験結果の問合せに対応できない事例等こういったことが守られていない事例があるということから追記の御意見です。

次ですけれども、9 ページをお願いいたします。ア *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo*

試験、のところに赤字で追記をしております。「なお、それぞれの毒性試験について標準的な実施方法は、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」（平成 8 年 3 月衛化第 29 号生活衛生局長通知）の第 V 章に示されている。」という追記でございます。こちらは〇〇〇からの御意見になりますが、この赤字の 5 行ほど上のほうに、「保健機能食品であって、カプセル、錠剤等通常の食品の形態でない食品の成分となる物質の指定及び使用基準改正に関する指針について」というものがございます。こちらの I の (6) の①というところに、毒性に関する試験については GLP に従うこと、また、毒性試験の標準的な実施方法は、「衛化第 29 号」という通知に示されているという記載がございます。しかしながら、審査申請書に添付されている *in vivo* の試験については GLP に準拠していなかったり、この「衛化 29 号第 V 章」に示されている毒性試験のガイドラインに準拠していないというものが多く見受けられるためということでございます。例えば無処置対照群が設置されていないという不備があるという御指摘でございます。

続きまして 11 ページをお願いいたします。こちらは〇〇〇からいただいた御意見になりますけれども。前の 10 ページの e というところに観察項目及び測定時期という項目がありまして、こちらの内容と整合性をとるための修正ということでございます。赤字のように、10 ページの e とあわせて「血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査」ということで具体的な記載をしたほうがよいという御意見でございます。

次、12 ページをお願いいたします。(8) のところに「ロットの定義を明確にすること。」という記載をさせていただいております。別ロットの製品と記述しているけれども、ロットの定義が明確にされていないと、定性、定量、安定性の比較が明確にならないということからの修正の御意見となっております。

以上でございます。以上につきまして消費者庁へ回答しようと思っしているところでございます。

○清水座長 ありがとうございます。

この特定保健用食品申請に係る申請書作成上の留意事項(案)ですけれども、これは一昨年から去年にかけてくらいでしょうか、消費者庁からの委託事業で議論が始まりました。当初は開発する企業が特保を開発して申請するに当たってどういう実験をやればよいかという明確なガイドラインがなくて、個別審査という名のもとに、それぞれかなり違う形でデータをつけて申請してくるものを個別に評価してきました。企業のほうからの、もう少し明確な基準が欲しいという声を受けて動き出したと理解しておりますけれども。そのためにもう少し具体的にどういう実験をどのような方法で行ってデータを出せばいいかということを議論した、そこから始まりました。

私もその委員会の委員で、ここでは〇〇〇も委員でしたよね。そこで作り上げた案を消費者庁に戻して、消費者庁でも特に安全性に係るものは食品安全委員会でもんでほしいということで両方でやってきたのがこれだと理解しています。

それで、こういうものが出ると企業もどういう実験をやってデータを整えればよいかと

ということがやりやすくなりますし、それから一方では評価する側も余りいいかげんなデータを相手に頭を悩まさなくてもよいということが出てきますので、非常にこれはよいことだと思っております。今回最終バージョンに大分近づいておりますけれども、食品安全委員会から幾つかの非常に適切な修正を出していただいで、もうすぐこれが世の中に出ると。

我々はこういった方法がガイドラインがあるということを念頭に置いてこれから申請書類を見ていけばよいと、そういうことになるのかなと思っております。

これはこれでよろしいのですか、このまま消費者庁へ戻すのですか。

○北村課長補佐 よろしければ、このような内容で進めさせていただきたいと思えます。

○清水座長 よろしいでしょうか。

○脇専門委員 すみません、よろしいですか。消費者委員会のほうでも同じような検討があって発言したのですけれども、18 ページの指標のところですけど、体脂肪に係る指標で。コンピューター（CT）と、それからインピーダンス法という方法で最近腹部の脂肪面積が測れますので、4 週間ごとの CT というのはかなり被ばくの問題もあるので、そういう被ばくのリスクの少ない方法も追記されたほうが望ましかと思いました。

あと、「腹囲長」という言葉があるのですが、腹囲あるいは臍周囲長、どちらかのほうが適切かと思っておりますので、また修正御検討いただきたいと思えます。

○北村課長補佐 すみません、先生、これは消費者庁にもお伝えいただいているということでしょうか。わかりました。

○清水座長

よろしいでしょうか。

○○○。

○尾崎専門委員 11 ページのところでも○○○がその前のページ、10 ページの e との整合性をとるということでこのような修正を書かれているのですが。この後段のところ「男女の違いがあればそれも提示するとともに」となっているのですけれども。前項の f のところでは性別とそれから年齢という言葉も書かれているのですね。したがって、男女の違いあるいは年齢による違いがあれば年齢についての記載もあったほうがよいのではないかと思うのですが。

○清水座長 いかがでしょうか。

では、e を受けてということだと年齢についてもどこか入れておくというほうがよいかもしれませんね。

○尾崎専門委員 ただ、そのように書くと年齢についてもきちんと分けて安全性試験をしないといけないととられるのであれば、少し厳しくなりすぎるかなという、そういう気もしますけれども。

○北村課長補佐 すみません、ここの記載なのですけれども、基準値の違いがあれば提示してくださいという意味かと思うのですが、年齢別で基準値が違うものがありますでしょうか。

○脇専門委員 特殊な内分泌の検査とかは年齢別もあるかと思うのですけれども。非常に限られた項目になると思います。あと体格とか、子どもということも念頭に置くのであれば、書いておいてもよいかと思うのですけれども。子どもは特保の対象にはならないですよ。だから、いらないと。

○山添委員 ならないと思いますよね。

○清水座長 これはfの下の方に妊婦や小児等は除外されると書いてあるので、ここに書いてあればよいのかなと思いますけれども。

年齢はどうでしょうか、どういう格好で、入れるのか入れないか、全部書き出すといういろいろ大変になってしまうというところもありますけれども、ここはなくてもよいですか。

○山添委員 年齢で差があるようなものを特保にしていかがうかということになるのでは。それだけの。

○山本評価第二課長 11 ページ (ウ) 安全性の確認方法のところなので、結果を確認する上で、この食品安全委員会が必要と思えば我々意見として出したいと思います。御議論いただければですけども。もし書くとすれば、「男女や年齢による違いがあればそれも提示する」というようなことになるとと思いますが。

○清水座長 後段のところはどうするのですか、後ろ、「男女ごとに評価を行う」とありますけれども。

○山本評価第二課長 男女や年齢に違いがあればそれを提示し、その違いごとにか、そこは事務局で文章を整理させていただいて相談させていただきますが。

○清水座長 年齢によって安全性の評価が違ってくることがあるのであれば、今のような修正を入れて出すということは。

○○○。

○石見専門委員 特保の場合、中高年の方を対象とした場合に、若い女性が利用するというようなこともあり得るので、やはり子どもでなくても若い方、若年成人か中高年ということで差があることがあると思いますので、入れておいたほうがよいかと思います。

○清水座長 では、年齢を入れると。その辺の文言は事務局で調整をしていただくことにいたしましょう。

では、それが追加の修正ということで、ほかはよろしいでしょうか。

では、よろしければそういった形で消費者庁へ回答させていただきたいと思います。

それでは、終了してよろしいですか、今日はこれで。

○平井専門委員 すみません、私途中から参加したので最初の頃のことをよくわかっていないので教えていただきたいのですけれども。今その基準になるようなお話があったのですが、この中に例えば成分が体内に吸収されているとかいうことを調べるという項目は入らないのですよね。例えば先ほどのこの「素肌ウォーター」だったらグルコシルセラミドが吸収されているとかそういうことは特に必要はない。

安全性とは直接関係ないのですけれども、薬物なんかだったら一般的に体内動態とかを

みたりすることが多いので。でも、これは食品なのでそういう、また単一成分とは限らないから調べられないということがあるのかもわからないのですけれども、そういうことに関しての議論は特に必要はないということ。

○清水座長 その関与成分の作用とか作用機序に関しては資料をつけて出すことになっていきますので、どこに書いてあるのかな。

○北村課長補佐 お配りしております机上配布資料の 5 ページの一番最初になりますが、「関与成分の *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験により、関与成分の作用、作用機序、体内動態を明らかにするための資料を添付する。」ということになっております。

○平井専門委員 だから、そういう資料がほかにある場合にそれをつけて出すということですね。特にそれをまた新たにやらなければいけないというわけではないという。

○北村課長補佐 資料として付けてくださいということです。

○山添委員 このところでは関与成分といった場合には基本的には有効性評価のときにまず消費者庁でやっていただくときに、そのときに体の中に入るか入らないかというのが必然的に必要になるので、そのときのデータを、だから有効成分については安全性にもそのデータを使って評価をしているというのが現状だと思います。

○清水座長 ほかに何か御意見ございますか。

それでは、ないようですので、以上をもちまして第 95 回の新開発食品専門調査会を閉会いたします。

ありがとうございました。