

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 97 回議事録

1. 日時 平成 26 年 5 月 16 日（金） 10:00～12:06

2. 場所 食品安全委員会大会議室（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

・サラシア 100

・朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

清水座長、石見専門委員、磯専門委員、梅垣専門委員、小堀専門委員、佐藤専門委員、酒々井専門委員、平井専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、三森委員

(事務局)

東條事務局次長、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（サラシア 100）

資料 2 食品健康影響評価に関する資料（朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX）

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、定刻になりましたので、ただいまから第 97 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、漆谷専門委員、尾崎専門委員、林専門委員、本間専門委員、脇専門委員が御欠席でいらっしゃいます。奥田先生はいらっしゃる予定になっています。

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」と、新規品目であります「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」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。本日の資料ですが、議事次第、座席表、専門委員名簿、資料 1「食品健康影響評価に関する資料」（サラシア 100）、資料 2「食品健康影響評価に関する資料」（朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX）、資料 3「専門委員からのコメント」、参考資料といたしまして、「安全性評価に係る指摘事項」となっております。

そのほか、机上配布資料が 3 点ほどございます。まず一番上にありますのが、「新開発食品専門調査会に係る食品健康影響評価の審議状況」となっております。めくっていただきまして、次の 3 枚ほどがこちらのファイルにも綴じられているものでございますけれども、食品健康影響評価の評価実績でございます。机上配布の 2 つ目ですが、「コタラエキスの特定保健用食品評価書（案）」となっております。こちらは 1 品目目のサラシア 100 のときに御参考にしていただければと思います。なお、コタラエキスにつきましては、来週の火曜日の食品安全委員会に報告をしまして、パブコメに入る予定となっております。3 つ目の机上配布資料ですが、「ボグリボース錠ベイスンの添付文書の見本」となっております。こちらにもサラシア 100 の御審議のときに御参考にしていただければと思います。机上配布資料は以上でございます。

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、専門委員の皆様への机の上に置かせていただいております。不足の資料等はございませんでしょうか。不足等がございましたら、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「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 ありがとうございます。既に御提出いただいた確認書について、その後、相違はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、議題に入りたいと思います。本日は 2 件ございまして、今回は午前中で 12 時までというスケジュールでございます。まず、「サラシア 100」から始めたいと思います。

本食品については、平成 25 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ございますけれども、今般、申請者から回答書の提出がありました。

それでは、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、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。机にあります水色の紙ファイルを御覧ください。サラシア 100 の指摘事項回答書というものです。その回答書の 1 ページ目を御覧ください。指摘事項は 2 つございますが、続けて説明させていただきます。

指摘事項 (1)、前回の指摘事項 5 (2) の回答において、ラットを用いた 180 日間反復投与試験(資料 2-14)における 1,000 mg/kg 投与群の雄での AST 及び ALT の上昇に関し、サラシアエキス末の肝臓への毒性はないものと考えてしているが、どのような状況だったのかといいますと、回答書の 5 ページ目を御覧ください。

5 ページ目に表 2 とございまして、180 日反復投与毒性試験における AST 及び ALT と背景データということで、こちらの雄の 180 日間反復投与試験の 1,000 mg/kg 投与群において、AST 及び ALT に有意な差が付いておりまして、ほかの部分では付いていないというような状況でございました。

戻っていただきまして、このような上昇に関し、サラシアエキス末の肝臓への毒性はないものと考えているとしているが、当該食品を摂取したヒトへの影響を示唆しないとは判断できない。ついては、AST 及び ALT の上昇の原因について考察するとともに、本食品のヒトの摂取量と動物試験における投与量の関係を考慮し、本食品をヒトが摂取した場合にどの程度同様の影響が懸念されるか等について考察を行うこと。という指摘を出しております。

回答です。AST 及び ALT 値の統計学的に有意な上昇が認められたこの原因としましては、サラシアエキス末の糖質吸収阻害作用による低栄養状態の可能性、そのほか、サラシアエキス末中の副成分の関与の影響が考えられます。という回答になっております。

しかしながら、AST 及び ALT の上昇は、ヒト摂取量の約 167 倍という過剰量を投与した場合に起きたものであり、サラシアエキス末の 5 倍量あるいは 6 倍量を摂取させたヒト試験においては、AST 及び ALT の上昇は認められなかったことから、ヒトの使用する条件において問題となるような変化が起こる可能性は非常に低いと考えられます。という回答になっております。

その下に「よって総合的に判断すると」と記載があるのですけれども、過剰量を投与した動物試験では肝臓への影響が示唆されたものの、この「ヒトが本食品を摂取する条件」

というのがわかりにくかったので申請者に確認しましたところ、「ヒトが本食品の一日摂取目安量を摂取する場合」と読み替えていただいて結構という話でしたので、こちらにつきましては、ヒトが本食品の一日摂取目安量を摂取する場合での肝臓の安全性への懸念は、一定の過剰摂取リスクを考慮したとしてもほとんどないものと考えられました。というのが申請者の1つ目の回答になっております。

続きまして、4ページ目を御覧ください。指摘事項(2)です。こちらでもラットを用いた180日間反復強制経口投与試験(資料2-14)において、1,000 mg/kg群の雄でAST及びALTが異常な高値を示す個体が認められたと。この個体がどのような値をしていたのかという資料が、机にありますサラシア100の回答書、こちらのファイルの24ページ目を御覧ください。

24ページ目に表5-2とございまして、180日間反復投与毒性試験における肝臓関連データ(個体別)とありまして、その中で今回有意差が出ているのが雄の1,000mg投与群。この中で見ますと、動物番号で言いますと1204や1205でASTが高めの値が出ていると。かなりばらつきのあるような個体でのデータだったということがこれでわかると思います。

元の回答書に戻っていただきまして、回答書の4ページ目、AST及びALT値が異常な高値を示す個体が認められ、対照群の雌でALT及びASTの高値が認められる。そのため、試験実施期間における異常値が出た場合の取り扱いを確認し、説明すること。また、再試験等が実施されている場合はデータを提出すること。更に、試験に用いたラットのALT及びASTの背景値を示すこと。という指摘を出しております。

回答です。180日間反復強制経口投与試験(資料2-14)の実施機関にAST及びALTの分析体制等を確認したところ、下記の回答が得られました。測定結果が異常値かどうかを一律に判断する基準はなく、他の検査項目、症状などから総合的に試験責任者が判断する。異常値と判断され、さらに試験責任者により再検査が必要であると総合的に判断された場合、再測定を実施する。AST及びALTの測定範囲は、AST:2.6~1,600 IU/L、ALT:2.2~1,600 IU/Lであり、これらの値は臨床試薬の添付文書に記載されている測定範囲に基づいている。測定範囲を超えた場合の対処法はSOPに規定しており、具体的には、試料を希釈後再測定し、再測定値に希釈倍率を乗じた計算値を採用する。上記の取り扱いのもと、当該試験ではAST及びALTの再測定は実施していない。また、試験実施機関及び当該試験に用いた動物の供給元の背景データを表2に示しましたと。これが次のページの表2、先ほど御覧いただいた表の下の部分になります。

回答は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

今回のものはまだ先生方の御記憶に新しいと思いますが、前回審議したコタラエキスとほぼ同じような内容のもので、指摘されたことも同じようなことであり、それに対する回答等も似たようなものが出てきておりますけれども、この指摘事項(1)と(2)について、まず審議をしたいと思います。

まず、指摘事項（1）のほうです。AST 及び ALT 値がラット高用量で高くなっているということに関する問題ですが、これは指摘いただいたのが〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇でございました。本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、まずは事務局から御説明をお願いします。

○後藤評価専門官 お配りしました資料 3「専門委員からのコメント」という資料を御覧ください。こちらは 3 枚になっておりまして、1 枚めくりますと 1 ページ目、こちらについて、今回のサラシア 100 のみではないのですが、まず〇〇〇から、両評価書（案）について、「特に意見はありません」。それから、〇〇〇から、両評価書（案）について、「特にコメントはありません」。今回指摘をいただいていた〇〇〇から、サラシア 100 の回答書及びサラシア 100 の評価書（案）について、「今あるデータに基づく解釈、評価として、妥当だと思います」。という回答をいただいております。

以上です。

○清水座長 そういうことでございます。

それでは、〇〇〇、この点について、まず御意見をお聞かせいただけませんか。

○酒々井専門委員 今回の申請者らの回答書は既に提出されている資料 2-14 と 2-17 と 2-19 で、2-17 と 2-19 はヒト試験になっております。あと、資料の回-1 と回-2 という添付資料に基づいた回答になっております。今回の申請者らの回答書では、トランスアミナーゼ上昇の理由を被験物質投与に伴う低栄養の可能性と、被験物質に含まれている副成分の影響としています。

まず、雄ラットに見られた体重増加抑制に関してですが、これは先ほど事務局から御説明とおり、資料 2-14 に全てデータが載っています。これについては被験物質の作用、1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群でのアルブミン及び総コレステロール値の有意な低下の所見を考慮すると申請者らが述べているような低栄養の影響とするのが合理的であると考えられます。つまり、低栄養の影響で体重が抑制されたということがあります。

申請者が提出した文献資料があるのですが、これは回-1 というものです。水色の冊子についているものです。それに一定の低栄養状態でのトランスアミナーゼの変化のデータが示してあります。実験内容を簡単に説明しますと、雄 SD ラットに一日 4 時間だけ餌を食べさせることができる環境において一定の低栄養状態に置き、経時的に動物をと殺してサンプルを採取している実験です。この環境下ではラットが餌制限に気付かず、餌の摂取量は減りますが、そのうち学習して制限の 4 時間の間に一日分の餌を食べようとするものと思われれます。したがって、低栄養が維持できるのは学習前、つまり実験開始から 2 週間程度と思われれます。334 ページの①に関連した記載があります。これは和訳がついておりますので、適宜参照していただければよろしいかと思います。この文献の 332 ページの Table4 と Table5 にトランスアミナーゼの変化に関する結果が載っております。先ほど述べた条件より、14 日以前のデータを検証するのがよいと思われれます。つまり、学習する前のデータですね。これを見ますと AST 及び ALT 共に餌を自由に食べさせる群と比べて、

トランスアミナーゼが 1.1 倍～1.4 倍程度上昇しています。これらの結果から、一定の低栄養状態に置かれたラットの糖新生が亢進して、その結果、トランスアミナーゼが軽度上昇するのは合理的です。

当該試験の結果ですが、資料 2-14 では、雄の 1,000 mg/kg 投与群で AST が平均値で 2.6 倍、ALT が 2.7 倍の上昇を示しております。個体別に関したデータでは、先ほど事務局から説明がありましたように、高いものでは大体 8 倍程度と大体 5 倍程度のものが散見されます。トランスアミナーゼの軽度ではない上昇、つまり 2.5 倍～8 倍程度、これは中等度上昇と言っているかもしれませんが、それを低栄養に起因する糖新生亢進だけで説明ができるかの考察が今回の回答書では望まれます。当該試験では、肝の組織学的な所見に異常なしの結果ですので、炎症性病変は否定的と考えていいと思います。

今回の回答と以前に提出された資料の所見から、トランスアミナーゼがある程度以上の上昇についての糖新生亢進に加えて、副成分を含む糖新生以外の要因は否定できないと思われませんが、回答書にあるように、その上昇は他のマーカー値とリンクがないということと、ヒトが実際に摂取する量は当該試験の 167 分の 1 であること。ヒト試験での低栄養を示唆する所見がないということとトランスアミナーゼの上昇はないという所見、これは資料 2-19 と 2-17 に載っております。これなどを考慮すると、ヒト肝への安全性の懸念はほぼないとする申請者の回答はおおむね理解できます。

また、指摘事項 (2) に関してですが、申請者らの回答では、当該試験のトランスアミナーゼ測定値は異常値と判断されず、再検されなかったと考えられます。提出された背景値ですが、ラットの 6～19 匹の平均値が示してありますので、個体によっては 8 倍程度まで自然経過中の高値があり得るか否かについてはわかりません。個別データが参照できると非常によいかと思いました。

ちなみに以前のコタラエキスの資料では、n 数が 101 で、平均値と SD が 93 ± 88 というところのデータで、最高値が 727 というケースがありました。最小値が 44。今回の場合は n が 20 匹程度で、この程度の SD の場合に自然経過で中等度以上の上昇があり得るか否かについては、統計の専門の先生のコメントがあるといいかと思いました。

当該試験のトランスアミナーゼの上昇については、被験物質の毒性影響を積極的に支持する所見に乏しいですが、トランスアミナーゼの上昇所見について、評価書に反映できればよいと思います。

コメントとしては以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、続いて、○○○からも一言何かコメントがあれば。

○山添委員 今もう御説明いただいたとおりだと思います。私としては単純に糖の利用が制限されて、タンパク系の利用が行く結果として、生化学的指標、ALT と AST が上がったとするには、それだけで説明するには若干無理があるかなという気がします。そういうことで多分、関与成分以外のものと一緒に撰っているわけですので、その影響も無視では

ないのではないかと考えていますが、確かに回答書にあるように実際に使う量は副生成物の量は減ってくるということ。それから、器質的な変化が認められていないということなので、一応了承したいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○○○から詳細な御説明をいただきまして、本質的なメカニズムに関してはわからないところが若干ありますけれども、安全性の観点から言うと、余り問題はないと考えざるを得ないのではないかと結論になるかと思いますが、ほかの先生方は何か御意見はございますでしょうか。この件はそういう判断でよろしいでしょうか。

それでは、この回答書をこれで承認するという形で、次の指摘事項（2）にまいりたいと思います。

それでは、指摘事項（2）のほうですが、こちらは異常値が出たということに関する、その取り扱いということになりますけれども、これも○○○、○○○から御指摘があったこととございますので、これも○○○からコメントをいただければと思います。

○酒々井専門委員 先ほど述べさせていただいたとおりです。なるべく個体ごとのデータがあると参照しやすかったのですが、平均値になっておりますので、自然経過中のある程度以上のトランスアミナーゼの上昇は、理論的に考察することは可能かと思えます。この数値だけに関しては提出されたデータでよろしいかと思えます。

○○○、nが20程度で、この程度の±SDでどうでしょうか。maxはどの程度まであり得るのでしょうか。

○山本専門委員 これからは、なかなかわかりません。

○清水座長 では、この件はほかの先生方、何か御意見はございますでしょうか。

先ほど御説明があったように、高い値が出ている部分がございますけれども、理由はわからないということです。それから、再検査等に関しても回答書では余り客観的な判断基準が示されていなくて、どうも試験の責任者の主観的な判断に委ねられているような、そういうことで前回のコタラエキスに比べると少し問題があるように感じますが、それはそれとして、このような値が1つあるけれども、特に取り立てて、これを重く見る必要はないであろうということかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、特にほかに御意見がなければ、もう一つ、事前に○○○からコメントが届いておりますので、こちらを事務局から御説明いただきたいと思えます。

○後藤評価専門官 お配りしました資料3「専門委員からのコメント」の1ページ目を御覧ください。

○○○からのコメント。サラシア100のヒト試験の臨床試験値の変動について、ということで、机上にあります一番大きなファイルですけれども、この中でヒトの臨床試験として12週間試験としては資料1-11・2-18、12週間過剰摂取試験として資料2-17・2-20、4週間5倍過剰摂取試験として資料2-19が提出されております。これらはいずれも同じ医療機関で同じ手順で実施された依頼主への報告書であり、誌上発表された論文ではありません。

せん。この中で、統計学的検討方法がページ番号付きのページの次に別紙 1 として記されております。例えば、この資料 1-11・2-18 を御覧いただきたいのですが、ページ番号が付いているところは、こちらの資料ですと 40 ページの次のページになります。40 ページの次に別紙 1 とございまして、項目が左から順に、検査項目、方法、試験内容、空欄がありまして。その空欄のところでは例えば一番上のところだと、経時比較というのは対応のある t 検定、群間比較は対応のない t 検定というような検定で行われていると。〇〇〇からのコメントに戻りますと、前値と対応のある t 検定、群間比較は対応のない t 検定で、各ポイントの測定値が比較されております。これらは繰り返し測定値のある解析方法としては正しくない、誤って有意差ありと判定しやすいものだと思います。したがって、報告書にある各種測定値の有意差のある変動については、過剰評価されているものも多く、一定傾向を示し安全性に問題となる異常値は乏しいと判断してよいと思われます。という御意見をいただいております。

○清水座長 ありがとうございます。

これは指摘事項とはちょっと違う視点からのコメントでございますけれども、今、御説明いただきましたように、ヒト試験の臨床試験値に関する問題点で、ただ、統計処理がむしろ厳しく有意差の出やすい方法で、誤って有意差を判定しやすい方法を取っているので、安全性に関しては余りその値に関する問題視はしなくていいのではないかと、そういうコメントということだと思います。

これに関して、何か御意見はございますか。〇〇〇、どうぞ。

○山本専門委員 考え方にはいろいろあるのですけれども、まず何を見たいかというときに、有効性を見たいような場合には、誤って有効と言わないように厳密にアルファエラーをコントロールして多重性の調整をする。安全性を見たい場合には、危険を見落とさないために多重性を調整せずに緩めにする。過剰評価を許して、広めに取って検討するという考え方が一般的ではないかと思えます。

この場合は後者のほうなので、多重性を調整せずに緩めにするということは必ずしも間違いではないと思うのですけれども、いずれにしても、どのくらいの差を見込むかに基づいてサンプルサイズ設計はしないといけないのですが、この文献にはどうやってサンプルサイズ設計をしたか。どのくらいの差があれば有意とするのか、どのような調整をするのかしないのかというような記載がないので、サンプルサイズ設計が正しくされたかどうかはわかりません。もし正しくされていないのであれば、有意かどうかで判断することは余り意味がなくなってしまう。目安として有意な場合には検討しようということになりますが、サンプルサイズが少なければ、差があっても有意に出ないということなので、この結果、有意かどうかだけで判断するのは余り意味がないと思えます。では、どういうふうを考えればいいのかというと、結局その結果のばらつき、あるいは検査値がどのくらい外れているとか、臨床的におかしいかというようなことも含めて判断することになります。安全性の判断は常にそうあるべきで、有意かどうかだけで判断すべきではない。有

意でなければ安全であり、有意であれば安全ではないと判断すべきではなく、実際の値の変動を見て判断すべき。

その意味で、今回は過剰評価されている可能性が高いことはそのとおりなので、値から見ても〇〇〇が考察されているように、それほど問題ないということなので、結果としては〇〇〇のおっしゃっているように、今回は余り問題ないと考えていいのではないかと考察するのが一般的というか、標準的だと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。そういうことでございます。

それでは、指摘事項(1)のAST及びALTの有意な上昇に関する問題は、高用量のラットの結果であり、しかもその濃度を高くすると、それは見られないというような、濃度依存性もないということですし、いろいろな肝臓の所見等でも異常はないということで、問題視するようなことではないだろうという判断になるということ。

指摘事項(2)については、ちょっと背景値を超える値が出ているものがあるけれども、これも安全性を総合的に評価する上で、特に重要視するようなものではないだろうということで、一応この指摘事項に関する回答は了解するというようにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

特に御意見がないようでしたら、そういうことで、この指摘事項に対する回答はこれで了承したいと思いますが、これを認めていく上でもう一つ、事務局から御提案があるということですので、御説明をお願いします。

○後藤評価専門官 前回の調査会では、今回のサラシア100と同様の作用機序、 α -グルコシダーゼ阻害であるコタラエキスを審議したところですが、机上配布としましたコタラエキスの評価書を御覧ください。

7ページの「(7) 生殖発生毒性試験(ラット)」、こちらで出生児の体重増加抑制が認められておまして、母動物の糖質吸収抑制に起因する乳汁産生抑制によると考察されております。今回、サラシア100で生殖毒性試験(資料2-15)においては、出生児の体重増加抑制は認められていないところです。

サラシア100とコタラエキスを同時に行いました第92回の調査会においては、〇〇〇より資料の提出がございまして、これもまた机上配布資料のボグリボース錠ベイスンの添付文書見本ですが、この中の1ページ目の右側の使用上の注意の「1. 慎重投与」の(2)で「腸内ガス等の増加により腸閉塞が発現しやすい。」ということから、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者については慎重投与ということが記載されていることから、サラシア100、コタラエキスについて、開腹手術又は腸閉塞の既往のある人への注意が必要ではないかというコメントをいただいているところです。

またコタラエキスの評価書に戻っていただきまして、評価書(案)の9ページの「(3) 同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について」で、本食品と同様の作用機序である α -グルコシダーゼ阻害薬の添付文書において、使用上の注意として、腸内ガス等の増加

により腸閉塞が発現しやすいため、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重に投与することとされている。

また、こちら先ほどのベイスンの添付文書の中に記載されていることですが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないことから、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与することとされている。先ほど申し遅れたのですが、ベイスンの添付文書見本を御覧いただきたいのですが、2 ページ目の右側の下に「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」で、(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。理由としては、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けること。理由として、動物試験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。とごさいます。今回のサラシア 100 についても、このコタラエキスと同じような評価書への記載が必要ではないか、妊娠中・授乳中の女性及び開腹手術又は腸閉塞の既往のある人が本食品の摂取を避けるべきか、ということについて、御議論を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。

簡単に言いますと、前回のコタラエキスでは、動物試験で、生殖発生毒性試験で異常が認められて、肝機能異常あるいは妊娠中・授乳中の女性に対する使用を避けるべきであるという注意喚起をしようということになったわけですが、今回のサラシア 100 では、申請書のデータ見る限りでは、そういうことは何もない。しかし、同じような製品、同じような保健の機能のメカニズムを持つ食品として今回サラシアが出てきておりますので、やはり両者の整合性を考えて、こちらのほうにも同じような注意喚起をしたほうがよろしいのではないかと御意見でございます。

私も、片方はそういう注意喚起があって、片方はないというのは問題かなと思うのですが、先生方は何か御意見はございますでしょうか。これはそういう注意喚起をするという方向でよろしいでしょうか。

○清水座長 それでは、そのようにしたいと思います。

それでは、本食品については、安全性に特に問題はないということになると思います。なお、前に議論したときに、コタラエキスが飲料として摂取するのに対して、本製品は錠剤の形態であるので過剰摂取が懸念されるという御意見をいろいろいただいたと記憶しておりますが、その辺は消費者委員会のほうでもう一度きちんと審議をしていただくようにしたいと思います。安全性という点においては、ここでこれをお認めするということがよろしいのかなと思うので、評価書（案）をこれから確認していきたいと思います。よろしいでしょうか。

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 では、お配りしました資料 1、サラシア 100 についての食品健康影響

評価に関する資料を御覧ください。こちらの 6 ページ目から御説明いたします。

I. 評価対象品目の概要、1. 製品、(1) 商品名：サラシア 100 (申請者：小林製薬株式会社)、(2) 食品の種類：錠菓、(3) 関与成分：ネオコタラノール、サラシア・キネンシスの熱水抽出物由来、という注釈を付けております。663 μ g、こちらにも注釈が付いて、3 粒当たり。(4) 一日摂取目安量：3 粒 (0.96 g)、(5) 特定の保健の用途：食後の血糖値が高めの方、食事に含まれる糖質が気になる方に適する。

2. 関与成分、本食品の関与成分であるネオコタラノールは、サラシア属植物のサラシア・キネンシスの幹に含まれるものである。本食品には、幹からの熱水抽出液を乾燥し粉末化したサラシアエキス末が用いられている。

3. 作用機序、本食品の関与成分であるネオコタラノールは、 α -グルコシダーゼを阻害し食後血糖の上昇を抑制するとしている。

II. 安全性に係る試験等の概要、1. 食経験、サラシア・キネンシスを含む複数種のサラシア属植物は、日本国内で 10 年以上にわたってティーバッグ入りのお茶、顆粒、ドリンクなどとして摂取されている。海外ではタイやラオスで、サラシア・キネンシスの幹を熱水で煮だしたものがお茶として飲用されている。また、これらの食品に関して、これまでに重篤な健康被害の報告はないとしている。

2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、(1) 復帰突然変異試験、サラシアエキス末について、5,000 μ g/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施された。その結果、S9 非存在下で TA98 株の 5,000 μ g/plate において、陰性対照の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の増加が認められたことから陽性と判断されたが、S9 存在下では陰性であった。

(2) 染色体異常試験、サラシアエキス末について、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用い、染色体異常試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

(3) 小核試験、マウスにサラシアエキス末 2,000 mg/kg 体重を最高用量として、2 日間連続経口投与後に骨髄小核試験が実施されており、結果は全て陰性であった。

(4) 単回強制経口投与試験 (ラット)、① 試験 1、SD ラット (雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (サラシアエキス末：5 g/kg 体重) による、単回強制経口投与試験が実施された。その結果、投与日に全例で自発運動の減少、呼吸緩徐、眼瞼下垂、うずくまり、軟便、下痢及び肛門周囲の汚れが認められたほか、一部の例に流涎が認められた。これら症状のうち、下痢及び肛門周囲の汚れは、投与後 2~3 日まで継続的に観察され、投与翌日から投与後 3 日まで全例で軟便又は水様便が認められたが、投与後 4 日以降は全例で異常は認められなかった。また、死亡例はなく剖検所見に異常は認められなかった。体重推移において、投与翌日に雌雄で体重増加抑制傾向が認められたが、投与後 3 日以降は順調な体重増加が認められた。

② 試験 2、試験 1 で認められた自発運動の減少、呼吸緩徐等が低血糖に起因するものかを確認するために、SD ラット (雌雄各 5 匹) を用いた強制経口投与 (サラシアエキス末：5,000 mg/kg 体重) による単回強制経口投与試験が再度実施され、経時的に血糖値及

びインスリンの測定が行われた。その結果、血糖値の低下は認められず、血糖値の上昇及びそれに伴うインスリンの上昇が認められた。投与日に下痢（雄 3 例、雌 1 例）、肛門周囲の被毛汚れ（雄 3 例、雌 1 例）、外尿道口周囲の被毛汚れ（雄 2 例、雌 3 例）、ラッセル音（雄 1 例）が認められた。投与後 1 日では、全例で下痢又は軟便が認められ、投与後 2～3 日まで継続的に観察された。試験 1 で認められた自発運動の減少等は認められず、神経反応や流涎等も認められなかった。また、死亡例はなく剖検所見に異常は認められなかった。体重推移において、投与後 1 日の雄で体重減少又は体重増加抑制、雌で体重増加抑制が認められ、雄 1 例では投与後 3 日にも体重減少が認められた。投与後 5 日以降は、雌の数例での僅かな体重減少以外は、概ね順調な体重増加が認められた。申請者は、試験 2 で低血糖傾向が認められないこと及び本食品の作用機序が α -グルコシダーゼ阻害であることから、サラシアエキス末が空腹時血糖値を低下させる可能性は低いと考え、試験 1 で認められた自発運動の減少、呼吸緩徐などは、サラシアエキス末の過剰量投与による物理的作用及び糖質消化阻害作用に起因する軟便・下痢症状等によるものとしている。なお、申請者は、試験 2 で認められた血糖値の上昇及びそれに伴うインスリンの上昇は、サラシアエキス末由来の糖質によるものとしている。

(5) 180 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（サラシアエキス末：0、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）による 180 日間反復強制経口投与試験が実施された。その結果、体重は 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日群の雄で、対照群と比較して有意な減少が認められ、摂餌量は 2,000 mg/kg 体重/日群の雌で、対照群と比較して有意な増加が、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日群の雄で有意な減少が認められた。血液検査において、1,000 mg/kg 体重/日群の雄で、対照群と比べて ASAT 及び ALAT の有意な高値が認められている。申請者は、用量依存性を認めないこと、雌雄で一致した傾向を認めないこと、病理組織学的検査において本食品に起因した肝臓の器質的変化がないこと及びその他の肝機能関連マーカー（ γ -GTP、ALP、総ビリルビン）に変化を認めないことから、肝臓に対する毒性を示す変化ではないとしている。さらに、申請者は、この原因について、過剰量のサラシアエキス末摂取による糖質消化・吸収阻害作用のため低栄養状態が引き起こされ肝臓での糖新生が亢進した可能性が示唆されるとしている。また、申請者は、サラシアエキス末に含まれる副成分の影響は完全に否定はできないとしている。器官重量において、2,000 mg/kg 体重/日群の雌で、対照群と比べて肝臓の相対重量の有意な高値が認められた。申請者は、被験物質を長期にわたって大量に継続投与したことに対する生体適応反応によるものとしている。これら ASAT 及び ALAT の上昇と肝臓の相対重量の高値は、群毎の平均の比較及び個別データにおいても相関していない。以上より、申請者は、サラシアエキス末の肝臓への毒性はないものと考えているとしている。また、その他の、尿検査、血液検査及び器官重量における有意な変動、器官・組織の肉眼的観察並びに病理組織学的検査における所見が散見されたが、軽微であること、用量依存性を認めないこと、関連する項目に異常を認めないこと等から、被験物質投与に関連した

毒性を示すものではないとしている。

(6) 繁殖毒性試験、SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた強制経口投与（サラシアエキス末：0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日）による一世代繁殖毒性試験が実施された。その結果、F0 の雄において有意な体重増加抑制が認められたが、その他一般状態、繁殖機能、F1 の発育等に、サラシアエキス末の毒性を示す所見は認められなかった。

まずはここまででお願いいたします。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ただいまの評価書（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いただきたいと思います。

まず、最初の部分、6 ページの「I. 評価対象品目の概要」について、御意見、コメントをお願いいたします。いかがでしょうか。

○梅垣専門委員 いつも同じことを言っているのですけれども、関与成分のところ、コタラエキスの場合はネオコタラノールとして同じような含有量で書いてあって、この製品はネオコタラノールとなっている。この製品もそろえたほうが良いような気がします。

ネオコタラノールは、この製品の粉末の中の〇〇〇です。マルターゼの阻害についても〇〇〇。〇〇〇はまだわからないものがあるので、その辺をこのネオコタラノールに限定するというのは、見た感じでちょっと変だなと思うんです。実際に試験をしているのは、サラシアエキス末すから、実験を行っているものと表示との関係で、ここの関与成分の書き方が、既に通したコタラエキスと合わせたほうが良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。この件は事前に事務局とも話をしたのですけれども、手続上これはどういうことが可能で、この場ではどのような形でこれに対応したらよろしいのでしょうか。

○北村課長補佐 消費者庁のほうから来ている申請書類につきましては、消費者委員会のほうで検討がされ、関与成分はネオコタラノールということで来ております。現状こちらの評価書では、脚注でサラシア・キネンシスの熱水抽出物由来ということで記載をさせていただいているので、関与生物を現時点で変更することは難しいのですが、前回コタラエキスの件でも消費者庁のほうに、こういった意見がありましたということでお伝えするということになっておりますので、この件はお伝えしておきたいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○山添委員 その件で、やはり〇〇〇のおっしゃったことが重要だと思いますし、もう一つの問題は、サラシアの場合、ネオコタラノールと書いていて、コタラエキスのほうはチオシクリトールを言葉として全面に出しています。実際にこれを使う消費者側が同一の物質であって、併用したりして、違うものだとして使うようなことはないように配慮をいただくことを消費者庁のほうに連絡をするということではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ちょうど同じ時期に2つ同じようなものが出てきて、しかし、関与成分の表記が違うということには若干問題があるように思いますので、消費者庁の委員会のほうで、きちんとその整合性を取っていただくようお願いをしたいと思います。

ほかに御意見はございませんでしょうか。

それでは、よろしければ、次に「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」の1. 食経験、2. *in vitro* 及び *in vivo* 試験についてですが、ここに関する御意見、コメントをいただきたいとします。何かございますか。

〇〇〇、どうぞ。

〇山添委員 今、気がついたのですけれども、8ページの5~6行目のところで、サラシアエキスの過剰投与で血糖の上昇あるいはインスリンの上昇は、サラシアエキス末由来の糖質によるものとしているという記載があります。つまり、大量に投与した場合、血糖値が上がると言っているわけです。

ところが(5)のラットへの投与の時点では、結局、糖質の消化・吸収阻害作用のための低栄養状態が引き起こされ、となっています。さっとこれを読むと一見矛盾をしますが、そこら辺のところはどういうふうにしたらいいでしょうか。

〇清水座長 これは先生方、何か御意見はございますか。この上の部分と下の部分との間の何か矛盾があると感じられるということですが、これはどうしたらいいでしょうね。

〇磯専門委員 〇〇〇にお伺いしたいのですが、このときに5,000 mg/kg 体重ということで、(5)の多くても2,000 mg/kg 体重よりも2.5倍投与しているのですが、カロリーとかエネルギーの関係はどうなのでしょう。糖質的に非常に過剰投与になっているという考えが成り立つかどうか。

〇石見専門委員 このドーズが違うので、2.5倍の量によって血糖値が上がってしまったかなとは思ったのですけれども、私はこの抽出物の栄養成分値がすぐに頭に浮かばないのですが、その表がどこかに出ているかどうかを教えてくださいませんか。

〇北村課長補佐 サラシア100の製品については分析がされていまして、太いファイルのタグの6に栄養素の分析はあります。

〇石見専門委員 100g当たりで成分値を示されていますけれども、100g当たりのコタラノールの成分量はわかりますか。

〇北村課長補佐 今、探します。サラシア100全体の中には、サラシアエキス末が〇〇〇%ぐらい入っています。

〇池田評価情報分析官 ネオコタラノールは、サラシア100の中には3粒で0.96g当たりで663 µgとなっていますので、恐らく100gだと663の100倍ぐらいです。

〇磯専門委員 問題はサラシアエキス末にどのぐらい糖質が入っているかだと思います。

〇池田評価情報分析官 今、直接サラシアエキス末にどういう栄養成分が含まれているかという答えがすぐにでないのですが、サラシア100について、先ほど成分の割合がありましたので、サラシア100をつくるときにサラシアエキス末のほかに何を入れているのかと

いうのがありまして、サラシアエキス末を〇〇〇%ぐらい入れていて、ほかは〇〇〇が〇〇〇入ってまして、あとは〇〇〇です。〇〇〇が〇〇〇という形だと思います。今の原料の配合割合については、分厚い資料の 11 番の青いタグがついていますところの後ろから 3 枚目、9 ページのところですよ。

○石見専門委員 今のお話ですと、〇〇〇%が〇〇〇ということなので、この栄養成分表の〇〇〇というところが〇〇〇ということ、糖質は〇〇〇ということになると思うので、そうしますと、このサラシア末が 2.5 倍入っていたということになると、〇〇〇サラシア末由来の糖質が糖質上昇にかかわった可能性があるということになるのかなと思います。

○北村課長補佐 サラシア 100 の薄いファイルの別紙 3 が試験 2 の最終報告書になります。9 ページに考察があるのですが、その一番下の行で、被験物質が糖質〇〇〇%を含有しているという記載があります。

○清水座長 今の点はよろしいですか。問題は (4) のところの単回強制経口投与で血糖値が、要するに低血糖が起こらないかということを見る試験で、それが起こらなくて、むしろ上昇が見られたというこの記載と、(5) の反復強制経口投与試験で低栄養状態を引き起こされたという点が矛盾を感じないような形に少し書きぶりを変えるということ、対応するしかないかと思うのですけれども、そういうことですね。

〇〇〇、どうぞ。

○梅垣専門委員 質問ですけれども、このサラシアエキス末の品質規格はどうなっていますか。〇〇〇ののですが、ほかに糖質が入っているとか、一般成分のデータはどこかにあるのでしょうか。

何が言いたいかという、サラシアエキス末は評価書ではネオコタラノールとしていますが、実際は〇〇〇。では、ほかのものが何かというのが、どこかにそのデータがないと、今の糖質が多いとか少ないとかは全く判断できないということになるのではないかと思います。

○清水座長 わかりました。事務局はいかがでしょう。

○後藤評価専門官 厚いほうの回答書の 17 ページにデータが出ております、表 3 です。

○梅垣専門委員 糖分を多く摂り過ぎてというのはそれで説明できるのではないですか。

○清水座長 〇〇〇%以上入っているんですね。ですから、ここをぱっと読んだときに矛盾を感じられないように、その文言は少し追加するなり書き方を少し変えて、そういう誤解が生じないようにするということで、そこは後で検討させていただいて、それを見ていただくということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

〇〇〇、どうぞ。

○山添委員 この 8 ページの 8 行目から (5) の 180 日間反復投与試験ですけれども、ここでは明らかに体重の減少は認められているんですね。けれども、摂餌量がかなり減っているということがあるので、動物としては低栄養になっている可能性はあるんです。ただ、それが糖質の吸収阻害作用によって起きているのか、それとも忌避みたいなのがあって

何か原因で体重が減少した結果、低栄養になっていて、ASTとかそのものが上がっていた可能性もあって、この辺のところは糖質の消化吸収阻害作用のため、低栄養が引き起こされたと20行目にあります。そのこのところだけ摂取時の低栄養状態を起こしている可能性はあるのかもしれない。これが糖質の吸収の影響なのか、その辺のところを少し外しておけば、逃げられるかなという気がします。

○清水座長 ありがとうございます。その点もあわせて検討したいと思います。

ほかには、ここの部分で御意見はございますでしょうか。○○○、どうぞ。

○磯専門委員 22行目で「副成分の影響は完全に否定はできないとしている」と書いてあるのですが、実際に回答書の青いファイルの1ページに、「一定の過剰摂取リスクを考慮したとしてもほとんどないものと考えられました」と回答に書いてありますし、あとは2ページの下から4行目に「副成分の影響も相応に小さいと考えられ、ヒトが本食品を摂取する条件で問題が生じる懸念は非常に低いと考えられます」という文言なので、むしろこの回答者の言いたいことは、副成分の影響は否定はしていないが、その影響は非常に低いという意味だと思います。その点を回答者の回答に従って書いていただければと思います。

○清水座長 ありがとうございます。これだけ逆の意味が強くなるということがあるので、そのように修正をしたいと思います。

ほかはいかがでしょうか。○○○。

○山添委員 今の点ですけれども、確かにヒトに適用した場合には、ほとんど影響はないというのが申請者側のことではないかと思います。ヒトが実際に摂取する量は当該試験の約167分の1であるということですのでよね。けれども、この動物実験はその167倍なので、そのことについては完全に否定はしていないので、表現の仕方は若干違うかもしれませんが、その辺のところは変わらないのではないかと思います。

○山本評価第二課長 例えば、ヒトにおける用量においては影響が低いと考察しているといった修文であればよい、ということですね。わかりました。

○清水座長 ほかはいかがでしょうか。よろしければ、次は9ページ、ここから事務局に説明を続けていただきます。

○北村課長補佐 9ページのヒト試験のところをお願いします。事前に評価書案をお送りしておりますので、かいつまんで御説明をいたします。

9ページの3. ヒト試験、(1) 単回摂取試験になります。空腹時血糖値が正常高値及び境界域の32名を対象にした単回摂取試験です。血糖値が低い群と高い群と分けて解析をした場合、低い群では血糖上昇抑制効果は認められなかったということから、正常にコントロールされている血糖値を低下することはないとしています。

(2) 12週間連続摂取試験になります。結果だけ申しますと、血圧、血液検査等で有意な上昇、変動がありましたけれども、これらの変動はいずれも標準値範囲内ということですので。尿検査では臨床上的問題となる変動は見られなかったということです。25行目から、有害事象について、いずれの有害事象も発現時期や状況等から試験食品に起因するとは考え

られず、試験食との因果関係はないとしております。

31 行目から (3) 過剰摂取試験です。これは 5 倍の過剰摂取試験になっております。36 行目からが結果になります。血圧、血液検査については、有意な変動がありましたけれども、生理的変動の範囲内であり臨床上問題となる変化ではないとしております。尿検査でも臨床上問題となる変動は認められなかったということです。40 行目からが有害事象になります。10 ページまで記載してございます。2 行目になりますけれども、本食品群で腹部膨満感が認められた被験者 1 名は、試験食摂取開始後 8~15、17、21~28 日に、もう 1 例は、試験食摂取開始後 1~2、4、6 日に腹部膨満感を生じております。両者とも試験食の α -グルコシダーゼ阻害活性に起因する可能性はあるものの、症状としては軽微であり臨床上問題ないとしております。その他の有害事象は、試験食との因果関係はないとしております。

9 行目から (4) 12 週間の過剰摂取試験になります。結果になります。15 行目から血圧及び血液検査において有意な変動が認められたが、いずれも生理的変動の範囲内であり臨床上問題となる変化ではないということです。血糖関連指標については、群間差はなかったのですが、1.5 倍群及び 6 倍群では摂取前と比較して血糖値と HbA1c の有意な低下、1.5 倍群で 1,5-AG の有意な増加が認められております。尿検査では、群間差はありませんでした。20 行目から、有害事象を記載してございます。21 行目から、6 倍群で下痢・軟便が認められた被験者は、試験食摂取開始後 3、5~21、23~83 日の間に軟便・下痢を生じており、試験食の α -グルコシダーゼ阻害活性に起因する可能性があると考えられたが、軽度であり臨床上問題となるものではないとしております。その他については、試験食との因果関係はないとしております。

ここまででお願いします。

○清水座長 ありがとうございます。駆け足になってしまいましたけれども、ヒトの場合は若干の有害事象の記録はありますが、大きな問題はないということで一応一貫しているということでございますが、何か御意見はございますでしょうか。

ヒトの試験に関してはよろしいですか。

それでは、10 ページの下の方の 4. その他について、御説明をお願いします。

○北村課長補佐 10 ページの 28 行目から 4. その他になります。

(1) 品質管理について、本食品の原材料であるサラシアエキス末はサラシア・キネンシスの野生種から得られるものであり、産地、収穫時期等によって含有成分が異なることが考えられる。申請者は、原材料の採取地の選定、製造工程の各段階における品質評価、エキス末のブレンド等の管理体制を構築することにより、最終製品の一定の品質を担保するとしている。

(2) ASAT 及び ALAT の上昇について、先ほど議論がございました、ラットを用いた 180 日間反復経口投与試験において、1,000 mg 群で対照群と比較して、ASAT 及び ALAT の有意な上昇が認められたが、2,000 mg 群では有意な上昇は認められていない。病理組織

学的検査において肝臓への影響を示すような器質的変化は認められていない。サラシアエキス末 1,000 mg 群は、本食品一日当たりの摂取目安量の約 167 倍に相当する。また、ヒト試験では ASAT 及び ALAT の上昇は認められていない。これらのことから、申請者は、ヒトが本食品の一日摂取目安量を摂取する場合、肝臓の安全性への懸念は、一定の過剰摂取リスクを考慮したとしてもほとんどないと考えられるとしている。

(3) 医薬品と本食品を併用した際の影響については、記載のとおりでございます。

(4) 同様の作用機序を持つ医薬品の使用上の注意について、先ほど最後に御議論いただいたところになりますけれども、添付文書を引用してございまして、開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者には慎重に投与することとされている。ということと、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人、授乳中の方への注意喚起について引用してございます。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

(2) については先ほど議論した内容で、ASAT、ALAT の話でございます。(4) についても先ほど議論した内容でございますけれども、何か御意見はございますでしょうか。

内容としては、ちょっと細かいところまで十分に目をお通しになれないところもあるかもしれませんが、表現上の修正等は後ほど事務局のほうに御連絡いただいて、最終的には直していきたいと思えます。基本的な内容に関してはこういうことでいかがでしょうか。何かコメントはございますか。

よろしいようでしたら、12 ページの食品健康影響評価(案)に移りたいと思えますので、事務局からお願いをいたします。

○北村課長補佐 こちらは読み上げさせていただきます。12 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価(案)」になります。

参照に挙げた資料を用いて「サラシア 100」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ネオコカラノールは、サラシア属植物のサラシア・キネンシスの幹に含まれるものであり、本食品には、幹からの熱水抽出液を乾燥し粉末化したサラシアエキス末が用いられている。

食経験、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、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、繁殖毒性試験において、問題となる結果は認められなかった。ラットを用いた 180 日間反復強制経口投与試験において、雄の高用量群で ASAT 及び ALAT の有意な上昇が認められた。また、ヒト試験の結果、問題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、「サラシア 100」については、提出された資料の範囲において安全性に問題はないと判断した。

本食品は血糖値に影響するとされている食品であることから「特定保健用食品個別製品ごとの安全性評価等の考え方について」の 2 の (2) に規定する対応方針に基づく対応が必要であり、事業者は、健康被害情報の収集・情報提供に努めるとともに、治療を受けて

いる者等が摂取する際には、医師等に相談することの注意喚起表示を行うことが必要と判断した。また、医薬品である α -グルコシダーゼ阻害薬の使用上の注意を踏まえ、肝機能異常が認められる人、妊娠中・授乳中の女性及び開腹手術又は腸閉塞の既往のある人は本食品の摂取を避けるべきとの議論があった。

21 行目からはコタラエキスに倣って書いてございますけれども、25 行目にコタラエキスの場合は動物試験について記載しておりますが、今回は動物試験ではその知見がないので、動物試験については省略しております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

先生方から何かこの内容について、御意見はございますでしょうか。

○山本専門委員 ヒト試験のところで腹部膨満感とか見られたのがあったと思うので、生活習慣によるとか書いてあるものもあったのですけれども、信じればそのとおりかもしれないですが、必ずしもそうかどうか。

α -グルコシダーゼ阻害薬の影響を否定できない有害事象が散見されたが、安全性に問題はないと判断したとか、それまでの記述は申請者が言っていることなので、そのまま引けばいいと思うのですが、ここは我々の判断なので、見られたけれども、問題ないという言葉がいいかはわからないので、安全性に問題はないと判断したとか、何かそういうふうに書いたほうがいいような気もしました。

○北村課長補佐 12 ページの食品健康影響評価（案）のところですか。

○山本専門委員 そうです。

○清水座長 ありがとうございます。そのようにする方向で。

ほかには御意見はございませんでしょうか。

○佐藤専門委員 元に戻ってしまうのですが、6 ページの評価対象品目の概要のところネオコタラノールは、ここでは 663 μg の関与成分と書いてあって、それがヒト試験のほうでは、10 ページの (4) には、ネオコタラノール：0.332 mg (1.5 倍群) と書いてあって、単位が違います。前回のコタラエキスは、やはり 0.896 mg で mg 単位なのですが、この辺はそろえなくてよろしいのですか。

○清水座長 どういたしましょうか。前回は確かに mg で、今回は共存している形ですか。

○佐藤専門委員 申請者が確かに μg で申請はされているのですけれども、評価のところは。

○北村課長補佐 そろえたほうがよいということであれば、そろえます。

○清水座長 そろえて悪いことはないと思います。

○佐藤専門委員 確認ですが、(4) の 0.332 mg で 1.5 倍群というのは、1 日当たり 1.5 倍。

○山添委員 3 回飲むので。

○佐藤専門委員 わかりました。

○山添委員 表記のことですが、先生方が奇異に思われるのは当然ですけれども、申請者

が表記しているものを基本的にはそのまま使っていると思うんです。場合によっては変わってくるがあるので、原則としては申請者がそこで使った表記をそのまま使っているというのが農薬等の専門調査会を含めて共通しているので、一応確認してもらって、そのところで統一できるかどうかを見ていただくということでしょうか。

○清水座長 わかりました。そういうことがあるのであれば、事務局はそこで確認をしていただいて、別に支障は何もないわけなので。

○山添委員 奇異に感じるのは、先生方のおっしゃるとおりだと思います。

○清水座長 ほかに御意見はございますでしょうか。特にほかに御意見がなければ、今いただいた御意見に基づきまして、事務局で少し内容を修正させていただき、私のほうで確認をして進めていきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

○酒々井専門委員 1点よろしいですか。先ほどの〇〇〇からの御指摘に関してですが、単回強制経口投与試験と180日の試験の所見の書き方は一見矛盾しているようだというコメントでしたが、内容をよく精査してみると必ずしも矛盾しているというわけではないと思います。

最初の強制経口投与は1回5gをラットに与えて、それ以後は餌を自由に食べさせるという試験で、14日で終了しています。その具体的なデータは水色の冊子に載っているのですが、5gを投与して、インスリンとグルコースを測定しているのは2時間までのデータです。したがって、上がるのは当然です。この所見については間違っていないと思います。

180日の場合は、先ほど〇〇〇のコメントにあったとおりで、体重減少とかトータルコレステロールの低下とか、実際のグルコースの低下です。そういう所見が出ています。これは180日目でネズミを殺したときのデータになるので、それらの所見を考慮すると、その間は一定の低栄養にあったというのは正しい記述です。

したがって、必ずしも矛盾していないと思いますので、先ほどの〇〇〇のコメントにもありましたように、書き方は若干わかりやすくしていただくということでもよろしいかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。〇〇〇も矛盾しているとおっしゃったのではなくて、矛盾しているように読まれるからということ。

○山添委員 受け取られかねないので、ちょっと気を付けたほうが良いと思います。

○清水座長 その辺は文章を少し修正させていただきたいと思います。

ほかはいかがでしょう。よろしければ、そういうことで、こちらのほうは一旦ここで最終的なステップのほうへ動いていきたいと思います。ありがとうございました。

時間が大分なくなってまいりましたけれども、本日はもう一件ございまして、朝食プロバイオティクスヨーグルト **BifiX** がございます。これは今回初めてこちらに出てきたもので、今日中に結論を出すのはいずれにせよ無理でございますので、今日はどのような内容かということをお説明いただいて、問題点を共有し、次回に内容について少し詳しく見ていくということにしたいと思いますが、そういう進め方でよろしいですね。

それでは、事務局からこの製品について、資料に基づいて御説明をお願いしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○後藤評価専門官 それでは、朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX の審査申請資料を御覧ください。こちらの初めのほうについております、緑色の仕切りで添付資料 2 に表示がございまして、表示見本と書いてあるページから 2 枚ほどめくっていただきますと、表示事項という表が出ております。まずはそちらを御覧ください。上から、商品名、朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX。許可表示としましては、*B.lactis* GCL2505 (BifiX) は生きて腸まで届き、おなかで増えるビフィズス菌です。本製品は BifiX を含んでおり、BifiX が腸内で増殖した分、腸内のビフィズス菌が多くなるので、腸内環境を改善し、おなかの調子を整えます。一日当たりの摂取目安量、一日 100 g を目安にお召し上がりください。成分分析表、100 g 当たりですが、関与成分：*B.lactis* GCL2505 (BifiX) が 10 億個以上となっております。

次の黄色いタグで添付資料 3 の 2 ページ目を御覧ください。①関与成分の設定根拠の 3 行目です。関与成分である *B.lactis* GCL2505 は、グリコ乳業が独自に保管、使用してきたビフィズス菌であり、耐酸性、耐胆汁耐性に優れた菌株です。健常成人男性を対象とした *B.lactis* GCL2505 の単回摂取試験を実施したところ、*B.lactis* GCL2505 は摂取翌日の便中に生菌として存在し、さらに摂取菌数以上の菌数が糞便中に検出されることを確認しました。これらの結果から、腸内で摂取細菌数以上に増殖する *B.lactis* GCL2505 の働きにより、腸内ビフィズス菌を増加させることが示唆され、腸内環境を改善することが期待されました。このことより *B.lactis* GCL2505 を「朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX」の関与成分として設定しました。とあります。

続いて、同じページの下から 7 行目に「さらに」ということで改行されている部分ですが、*B.lactis* を保有していないことを確認した成人男性に *B.lactis* GCL2505 を単回摂取させ、翌日以降の糞便に含まれる *B.lactis* の菌数を測定しました。その結果、翌日以降の糞便に含まれる量としましては、摂取菌数の 21.5 倍であったり、8.9 倍というような値での増加が見られた。また、摂取 1 週間で排泄された *B.lactis* の合計と摂取菌数を比較したところ、31.8 倍であったり、11.7 倍といった菌数が検出されている。次のページの 1 行目になりますが、一方、摂取 7 日後には大部分の被験者で検出されなくなった。この大部分で検出されなくなったということから、申請者は、定着性は一過性のものであるということを考えております。3 ページの真ん中あたりですが、「関与成分の摂取量の設定」の上の段落で、「以上のことより」ということですが、*B.lactis* GCL2505 が示す整腸作用の機序は、本菌が生きて状態で腸まで到達し、腸内で速やかに増殖することによって腸内の総ビフィズス菌が増加し、腸内環境が改善されたことにより、腸内の蠕動運動が活発になり排便が促進されたためであると判断した。とされております。

4 ページ目の真ん中あたりから安全性の話になります。その最初のところで食経験。*B.lactis* は世界各地において発酵乳に使用されてきたビフィズス菌であり、十分な食経験

がある安全なビフィズス菌種です。また、*B.lactis* を使用した製品は特定保健用食品として既に許可されております。*B.lactis* GCL2505 は自社保有のビフィズス菌株であり、2008 年より自社の複数の発酵乳製品に使用しております。これまで 4 億食以上の販売実績があり、食経験が豊富であります。健康被害等は報告されていません。とされております。

続いて、変異原性試験および毒性試験における結果、という部分です。*B.lactis* GCL2505 の細菌を用いる復帰突然変異試験を行った結果、*B.lactis* GCL2505 の変異原性は陰性であった。続いて、*B.lactis* GCL2505 のラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したところ、特段異常は認められなかった。続いて、*B.lactis* GCL2505 を用いたラットでの 4 週間反復経口投与試験を実施したところ、特段問題はなかった。

今、申し上げました細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットでの単回、ラットでの 4 週間試験に用いた被験物質については、資料 2-4 を見ていただきたいのですが、6 ページ目です。上から、被験物質として名称 A11-05F というものを与えていまして、性状が乳白色粉末（微生物菌体）とあります。その含量として 3.1×10^9 cfu/mg とありまして、これが実際にどういったものなのかを事前に確認しております。この A11-05F とは、今回の関与成分であります *B.lactis* GCL2505 と同一の菌株です。性状は粉末で、凍結乾燥粉末になります。液体培地で培養した後、培養成分を除去するために菌体を蒸留水で繰り返し洗浄したものを凍結乾燥したものです。試料は、生菌を含む粉末（死菌体も含まれています）です。含量ですけれども、この凍結乾燥粉末 1 mg あたりの生菌数を示しております。とのことです。

また、タグの 3 の 5 ページ目を御覧ください。上から、バクテリアトランスロケーション検証試験における結果が記載されておありまして、まずムチン分解性試験を行いまして、ムチン分解性を持たないと判断された。*B.lactis* GCL2505 を 1 週間、マウスに連続で経口投与しまして、その後、各臓器等を採取し、これらから本菌が検出されるかどうかを確認しましたところ、*B.lactis* GCL2505 は検出されなかった。以上の結果より、*B.lactis* GCL2505 はバクテリアトランスロケーションの可能性は極めて低いと考えられる。としております。

続いて、抗生物質耐性遺伝子の水辺伝播の可能性についての検証試験における結果ということで、抗生物質とともに、この *B.lactis* GCL2505 を培養しまして、抗生物質に対する耐性を確認しました。その結果、同じ属、*Bifidobacterium* 属内又は同一亜種内での共通の性質の範囲内での強さであることから、自然耐性であり、獲得耐性は持たないと考えられました。*B.lactis* GCL2505 のプラスミドの有無を確認したところ、プラスミドを保有しないことがわかりました。以上より、獲得耐性が見られず、プラスミドもないので、プラスミドを介した水平伝播の可能性もないと考えられました。としております。

続いて、ヒトを対象とした試験です。過剰摂取では 4.5 倍量を 4 週間摂取させておありまして、特段問題は認められていない。長期で 12 週間試験も行っているのですが、特段問題は認められなかった。という結果になっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

これは消費者委員会新開発食品評価第二調査会で議論して、そこから上がってきたものですが、私はその委員会のメンバーとして、その審査にかかわってきましたので、若干注釈を付けさせていただきます。

こういうプロバイオティクスヨーグルトというのは既にいっぱいあるわけで、特段その問題視をするようなものではないのですが、実は今回の朝食プロバイオティクスヨーグルト BifiX は特徴がありまして、1つは、ビフィズス菌が腸内で増えるということです。恐らく今まで明確に腸の中で摂取したビフィズス菌がどんどん増えることは余り証明されたことがなくて、数は増えないけれども、そのまま腸内で何とか生き延びて出ていくという、それがこれまでの製品だったのに対して、増えるということがかなり明確に示されたということが1つ。

増えたということで、ひょっとして、それが腸内に定着して、そこに長期滞在して、いろいろな作用をする可能性があるのではないかと。定着をすると今度は逆に腸管にいろいろな作用をして、例えばバクテリアルトランスロケーションみたいなものを誘導してしまうとか、あるいは自らが体内に入っていくリスクが高まって、何か有害事象を引き起こすのではないかと。そういう新しい視点で再検討する必要があるのではないかとということで、食品安全委員会に回ってきたと私は理解をしております。

ですから、今回は定着性についてとか、バクテリアルトランスロケーションについてとか、抗生物質耐性遺伝子の伝播についてということが特に取り上げられているので、この委員会ではそういったことを考えながら議論をしていただきたいということでございます。

ただ、この会には余り腸内細菌とか、そのあたりの専門家がおられないという事実があります。一番専門が近いのはどうも私ということになってしまうのですが、十分な安全性の議論ができるかどうかは私自身も少し懸念しているところがあるので、場合によってはエキスパートの御意見をどこかで伺って、それを参考にするという手続を取ったほうがいいのかというのが私の個人的な感想ではあります。

一応今回の書類について、今のような視点から先生方に眺めていただいて、これは問題ないのではないかと、あるいはここはもう少し検討すべきではないかという御意見をいただいて、進めていけばよろしいのかなと思います。今日は予定した時間に近づいてまいりましたので、この辺で切らせていただいてよろしいですか。事務局からお願いします。

○山本評価第二課長 2点あります。一点目は、今回紹介させていただいて、特保はかなり案件があるものですから、今の段階で何か準備させておくべき資料とかがあれば、フリーで言っていただければ、次回に準備させていただきます。

もう一点は、先ほどは専門参考人という形で誰かをということでしょうか。

○清水座長 そこまででなくても、そういった方に見ていただいて、御意見をいただいておりますとか、特にバクテリアルトランスロケーションに関してエキスパートの方にこの辺の

データを見ていただいて、どう考えるかという意見を、いただいております、次回に出せるような形にしておくことで議論が非常に進みやすいかと思っております。

○山本評価第二課長 わかりました。早速次回の宿題で用意するものとして、そういうものを用意させていただきます。

もう一つは、これも要求する必要があるのかなど。資料3で〇〇〇からのコメントを担当から説明させます。

○池田評価情報分析官 資料3の最後のページでございます。動物試験について、〇〇〇から御指摘をいただいております。単回経口投与毒性試験（資料2-5）及び4週間反復経口投与毒性試験（資料2-6）についてです。両試験ともに、動物の種、系統、ブリーダー、入手日、週齢等が同じということで試験使用されているということですが、検疫・馴化期間、投与日も同時並行ということですが、下に挙げていただいております、動物の体重のところを御覧いただきますと、入手時体重（5週齢）の若干の差は当然のものと考えますが、投与開始時体重（6週齢）のところを見ていただきますと体重差がかなりあるということで、信頼性に関わる事項ではないかという御指摘があります。

多分これは申請者に何か原因等を聞いてみないとわからないと思いますが、この段階でもし聞いておいたほうがよければ、聞いておこうかということで考えておりますが、いかがでしょうか。

○清水座長 たまたま〇〇〇が今日来られなかったもので、この辺のコメントについての御説明はいただけないのですが、このコメントが出た以上は、これについて集められる情報というか、意見は聞いておかれたらいいのではないかと思います。

○池田評価情報分析官 わかりました。では、事務局のほうから聞いておくようにいたします。

○清水座長 〇〇〇、どうぞ。

○磯専門委員 私は門外漢ですけれども、そのバクテリアトランスロケーションが問題になる可能性があるといった場合に、動物実験で検討できるもののでしょうか。動物実験で検討できるのであれば、そのデータも出していただきたい。

○清水座長 一応それはやっているとします。動物を使ったトランスロケーション、実際に食べさせて、いろいろな臓器にそれが移っているかということを見るということは基本的にやるということで、それはデータがございます。

全般的で結構ですけれども、ほかに何か調べておいたほうがいいのか、もし何かそういう御懸念の点が今あれば、言うておいていただければ、次回それに対してお答えできるようにしておきます。

○磯専門委員 もう一つ質問です。そもそも腸管内の細菌叢の分布というのは、人間と動物では同じように考えてよろしいですか。

○清水座長 そこは大分問題があつて、同じではないと思っております。ですから、動物を使う限界はそこにはかなりあると思っておりますけれども、それは致し方がない問題です。

○山添委員 素朴な疑問で、こういうことがあるのかないのはわかりませんが、抗原性という点については全く考慮しないでいいと考えられているのですか。

○清水座長 プロバイオティクス等に関しては、理由はわかりませんが、腸はそれを意外と異物として余り認識しないような仕組みがあって、非常に低応答性になっているんです。ですから、多くの食用になっているようなものに対しては、免疫寛容になっているケースが多いようです。

○平井専門委員 教えていただきたいのですが、もともと持っている腸内細菌叢が非常にたくさんあるから、なかなかその辺を見ていくのは余り意味がないことかもしれないですが、そのあたりはどうですか。

○清水座長 腸内の変動はとても重要なので、今、その主要な菌叢がどのように移ったかというのは調べる方法はあるのですが、培養できる菌は非常に限られているので、今はむしろ遺伝子のレベルで調べるようなことになっています。ただ、特保などではその辺のやり方がまだ旧来の培養できる細菌だけを見て、物を言ったりしているところがございますので、それを少し新しい方法をもっと取り入れて議論しなくてはいけないのではないかと、そんな議論はあります。

○平井専門委員 それが安全性に直接関与するとか、そういうようなことは余り議論はされていないのですか。

○清水座長 そうですね。むしろ菌叢のバランスがすごく悪くなると、いわゆる有害菌が増えて、それこそ健康に影響を及ぼすような事象が起こるということでの有害性というのがあります。

○酒々井専門委員 ○○○からのコメントに関してですが、1週間で体重差が増加しているので、もし申請者らに質問するのであれば、4週間反復投与毒性試験のケージ当たりの匹数ですね。2~3匹と書いてあるので、どの個体番号が2匹のケージに入っていて、どの個体番号が3匹のケージに入っているかという具体的なデータがあると、ある程度この答えがわかるかもしれませんが、そういうところを聞けるのであれば、ぜひ聞いておくといいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには何か御意見はございますか。

○山本専門委員 申請者に対してではないのですが、過去にビフィズス菌で承認された特保があったかと思いますが、どういうことだったかは記憶にないので、そのときに有効性、安全性に関して、どういう議論がされたかというのを簡単にでも紹介いただければ参考になると思うので、お願いします。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには何か御注意いただく点はございますでしょうか。ないようでしたら、その辺の情報を集めておいて、次回に議論をするということにさせていただきたいと思います。

それでは、時間が過ぎてしまいましたので、本日の議題(1)はここで閉じたいと思い

ますが、議題（2）のその他については何かございますか。

○北村課長補佐 特にございません。今、御議論いただきましたけれども、朝食プロバイオティクスヨーグルト **BifiX** について、お気づきの点等がありましたら、事務局までお知らせいただければと思います。また、サラシア 100 の評価書（案）も説明が駆け足になってしまったので、細かい字句の修正等、お気づきの点がございましたら、事務局までお願いいたします。よろしく申し上げます。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、以上をもちまして、第 97 回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。