

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第 102 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 11 月 21 日（金） 14:00～16:21
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
 - ・蹴脂茶
 - ・葛のめぐみ
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
清水座長、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、酒々井専門委員、林専門委員、平井専門委員、
本間専門委員、脇専門委員
 - (食品安全委員会)
山添委員、三森委員
 - (事務局)
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、佐伯技術参与
5. 配布資料
 - 資料 1 食品健康影響評価に関する資料（蹴脂茶）
 - 資料 2 食品健康影響評価に関する資料（葛のめぐみ）
 - 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

それでは、時間となりましたので、ただいまから第 102 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。

本日は御所用により石見専門委員、磯専門委員、佐藤専門委員、山本専門委員の 4 名の先生が御欠席でございます。

本日の議題ですけれども、消費者庁から特定保健用食品としての安全性に関する審議の依頼がありました継続審査品目の「蹴脂茶」、「葛のめぐみ」についてであります。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 議事次第に基づきまして配付資料について確認させていただきます。

本日の資料は議事次第、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（蹴脂茶）」。

その後ろに「蹴脂茶」参照 18、19、20、21 を添付しております。こちらは「蹴脂茶」の評価書に新たに引用した文献等となっております。

資料 2 「食品健康影響評価に関する資料（葛のめぐみ）」。

資料 3 「専門委員からのコメント」。

参考資料「葛のめぐみの安全性評価に係る指摘事項について」。

また、机上配付資料がございます。

これら以外の参考資料につきましては、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。

不足の資料等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(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。よろしいでしょうか。

それでは、審議に入りたいと思います。まず「蹴脂茶」についてです。本食品については、先月の調査会において審議を行い、現状では安全性について評価はできない。それを

評価書の形にまとめたものについて次回に議論するとして継続審議品目でございます。本日はその評価書案について御審議をいただきます。

前回は欠席の先生がとても多かったのですけれども、出席の委員の議論によって評価できないので、一旦消費者庁、消費者委員会に戻そうということを決めまして、今日はそのための評価書の文案を検討するというところでございます。

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、評価書案について説明させていただきます。

お配りしました資料1を御覧ください。資料1の5ページ目になりますが「Ⅰ. 評価対象品目の概要」「1. 製品」こちら製品の概要が(1)～(5)で記載されております。御覧のとおりであります。

続いて「2. 関与成分」。本食品の関与成分であるエノキタケ抽出物は、食用エノキタケ子実体の熱水抽出物と抽出残渣をアルカリ処理して得られた成分からなり、エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物、β-グルカン、植物性キトサン、複合糖質等が含まれている、としております。

18行目「3. 作用機序等」。エノキタケ由来の遊離脂肪酸混合物は腸管から吸収された後、血液循環により脂肪細胞の表面に存在するβアドレナリン受容体への結合を介して脂肪の低減作用を発現している可能性が示唆された、としております。

「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」「1. 食経験」。30行目ですが、エノキタケ抽出物は、サプリメントを中心にチョコレート、クッキー、スープ等に配合されたものが流通しており、これまでに問題となる健康被害は報告されていない、としております。

「2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」「(1) 復帰突然変異試験」。こちらの結果は全て陰性であった、としております。

6ページ「(2) 単回強制経口投与試験(ラット)」。こちらの結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった、としております。

「(3) 90日間反復強制経口投与試験(マウス)」。こちらの結果、死亡例はなく、一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量及び尿検査に異常は認められなかった。血液検査において、2,000 mg/kg 投与群の雌雄では対照群と比較してASTの有意な上昇が認められたが、組織所見や血液検査において関連する項目に異常が認められないことから、エノキタケ抽出物が肝機能障害を引き起こす可能性は低いとしている。また、正常動物の血液検査値の適正範囲内ではあるが、総コレステロール、中性脂肪等で投与量に依存した低下傾向が認められ、特に雄性マウスにおいてその傾向は顕著であった。さらに2,000 mg/kg 投与群において血液検査の多くのパラメーターで有意な低下が認められたが、体重減少や摂餌量等の変化が認められず、病理学的にも異常所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変動ではないとしている。臓器重量において2,000 mg/kg 投与群では、対照群及び他の群と比較して肝臓重量(絶対重量)の有意な低値が認められた。その原因について剖検所見における1,000及び2,000 mg/kg 投与群での肝臓の小葉中心静脈周囲の脂肪滴数の減

少としているが、統計学的処理が行われていないため有意に脂肪滴数が減少したかは明らかではない。その他にも所見が散見されたが、病変を呈する組織変化ではないこと、軽微であること、対照群でも観察されたこと等から、毒性学的意義は低いものとしている。

また、血液検査において、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 投与群の雄の CK 値で対照群と比較して有意な高値が認められた。また、その実測値は ICR マウスの背景データと比較すると、平均で約 3~17 倍の値であり、雄よりも雌の方が高値であり、飼育環境が不適切であった可能性や被験物質投与に起因する可能性が否定できなかった。

以上のことから、本試験結果を用いて安全性を評価することはできないと判断した、としております。

続きまして「3. ヒト試験」です。

(1) 12 週間連続摂取試験、次のページの 2 行目になりますが、こちらの結果、体重は試験食群で経時的な減少が認められた。血圧は、試験食群では収縮期血圧及び拡張期血圧で、対照食群では拡張期血圧で、試験前と比較して摂取 12 週後に有意な低下が認められた。血液検査において、各群とも摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、異常変動とは認められず、健康への影響はないとしている。尿検査において、有意な変動あるいは正常範囲からの逸脱は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係が不明とされた頭痛、かゆみ、イライラ感、不眠が認められたが、いずれの事象も短期間で消滅したため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はない、としている。

(2) 4 週間連続 2.85 倍過剰摂取試験。こちらの結果、体重等の体構造、血圧、心拍数及び血液検査において、摂取前と比較して有意な変動は認められなかった。

試験期間中の有害事象として、試験食との因果関係を否定できないとされた軟便が認められたが、軽度で一過性のものであったため、臨床的には問題ないとしている。また、試験食との因果関係が不明とされたかゆみ、めまい、軟便、意欲減退、倦怠感が認められたが、いずれの事象も症状が軽微であり一過性のものであったため、本食品を摂取する上で問題にならないものとしている。その他、散見された事象については、医師所見により試験食との因果関係はないとしている。

続いて「4. その他」。βアドレナリン受容体への作用について。申請者からの提出資料によれば、本食品の作用機序はβ₃アドレナリン受容体刺激作用によるものであることが示唆されたとしている。また、βアドレナリン受容体にはβ₁、β₂ 及びβ₃ のサブタイプが存在するが、本食品の関与成分はそれらのサブタイプに対する結合親和性に有意差がないことから選択性は低く、非特異的に全てのサブタイプに対してアゴニストとして働くとされている。

本食品の関与成分が非特異的なβアドレナリン受容体刺激作用を有するとすれば、薬理学的にみて、特にβ₁アドレナリン受容体刺激作用による動悸、頻脈、不整脈、血圧上昇等

の循環器系への影響等多岐にわたる作用が生じる可能性がある。さらに β_2 アドレナリン受容体刺激作用に関しても、呼吸器系や生殖器系への影響が懸念され、選択的 β_2 アドレナリン受容体作用薬において精神神経系や循環器系等に関係する副作用等の報告がある。こちらについては添付しました参照 20 を引用しております。

また、 β_3 アドレナリン受容体は脂肪細胞や膀胱筋のみに局在するものではなく、近年では心血管系にも広く分布することが知られるようになっており、こちらは参照 18、19 と新たに添付しております。選択的 β_3 アドレナリン受容体作用薬においても心臓に関係する副作用等の報告がある。こちらも参照 21 として新たに添付しております。ヒト試験の結果においては因果関係のある有害事象は認められていないものの、本食品の関与成分が β アドレナリン受容体に対して非特異的的刺激作用を有するとすれば、その作用によって心血管系、泌尿器系、呼吸器系、生殖器系等、多岐にわたる臓器に影響を及ぼすことは否定できない。

15 行目、作用機序については *in vitro* では β_3 アドレナリン受容体刺激作用として説明がされているが、生体内において実際にその機序で作用していると判断するには十分なデータが示されていない。本食品の関与成分が

β_3 アドレナリン受容体刺激作用により有効性を示し、さらに β アドレナリン受容体に対する非特異的的刺激作用を有するというのであれば、上記のことから、提出された資料からは本食品の安全性が確認できない。そのため、科学的に適切な有効性と安全性の根拠が示されない限りにおいては、本食品の安全性を評価することはできないと判断した、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。

以上のようなことですが、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くこととして、ここでは本質的なことについて討議をしていきたいと思っております。

まず最初に 5 ページ「I. 評価対象品目の概要」について御意見、コメントがございましたらお願いいたします。何か御意見ございますでしょうか。製品の関与成分はこれまでも見てまいりました。作用機序のところも最初の案とちょっと変わっているところが下にございますけれども、これでよろしいでしょうか。

特にないようでしたら、今この製品の概要についてはこれでいくことにいたしまして、では次の「II. 安全性に係る試験等の概要」について「1. 食経験」「2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」について、まず御意見、コメントをお願いしたいと思います。この部分はいかがでしょうか。特に 6 ページの 90 日間のマウスの試験がこれまでいろいろ議論になって、どうも実験自体がいろいろな問題をはらんでいて、このデータをもってある結論を出すのは少し無理ではなかろうかという議論がございました。その結果、6 ペ

ページの 33 行目、34 行目のように、これでは評価できないという結論にしているわけですが、いかがでしょうか。

○尾崎専門委員 6 ページ目 (3) の 28 行目の CK 値です。前回もこのところ、随分議論されたかと思うのですが、これに関して事務局が用意してくれた β_2 アゴニストと β_3 アゴニストの副作用、この書類で言うと参照 20 と 21 ですけれども、その中に例えば参照 20 のホクリナン錠、ホクリナンドライシロップであれば 2 ページ目の左のカラムの下の部分、ここに CK 値が上昇というデータが出ています。

それから、参照 21 のベタニスでも、3 ページ目の左のカラムの下の表のところに代謝及び栄養障害というところにやはり CK の上昇というのが出ています。

私は気になって、イソプロテレノール、 β アゴニストについて調べてみたのですが、これは実は私は毒性の専門でなかったのでも知らなかったのですが、イソプロテレノールは急性心筋梗塞のモデルとして極めて頻繁に使われているものなのです。これと PubMed で isoproterenol-induced myocardial necrosis とキーワードを入れると 461 も論文がヒットしまして、その中の 1 つのレビューが 2014 年のものですが、急性心筋梗塞のモデルとしての位置づけというものが書かれたものが出てきているところです。

そういったしますと、ここでは 31 行目のところで飼育環境が不適切であった可能性や被験物質投与に起因する可能性が否定できなかったという記載になっているのですが、私もはっきりは言えないのですが、 β 受容体刺激を介して CK 値が上がった可能性があるとおかしくはないのかなという気がいたしました。

○清水座長 いかがでしょうか。この試験環境等の問題では、三森先生から大分いろいろ御意見をお聞かせいただいたのですが、先生はこの部分どのようにお考えになりますでしょうか。

○三森委員 前回これについては酒々井先生も御指摘をされていて、できたら心臓の病理組織検査をもう一回申請者に聞いてみたらということであったと思います。それで今回、尾崎先生が御指摘のように標的が心筋であってこのようなことが起こり得るということであれば、その因果関係も否定できないのではないかと思います。しかし、出てきたデータからはそこから先に入れないので、不十分なデータという形でとまると理解しているのですが、これはどうなっていましたか。向こうに聞くのですか。もういいんですということですね。

○北村課長補佐 前回、こういったことも聞いたほうがいいという御指摘をいただいたのですが、結果としてこの試験結果からは判断できないということになったことと、 β アゴニスト作用のことでも懸念がございましたので、申請者に聞くことはしておりません。

○清水座長 ですから尾崎先生言われたように、 β アゴニストとしての問題があるかもしれないけれども、そもそもこの試験自体がコントロール含めて相当理解できない値であって、ここから何かを言うのはできないだろうという、それが今回の答申の問題なので、こ

こはこういう形でもよろしいかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○酒々井専門委員 尾崎先生のコメントは非常に大事だと思っています。

申請者らは筋の活動量が増加した原因として明らかではないのですが、もし尾崎先生御指摘のように心筋の収縮力が上がったり、心拍数が上がったりという影響があるとすると、恐らくこの現象が一定期間継続すれば、つまり慢性的な作用であれば、心筋の組織に何らかの所見が出ると思います。

今回その所見については検討できておりませんので、はっきりしたことは言えない。恐らく心筋に何らかの影響があるような慢性的な作用が続くのであれば、ラットは心不全の状態になると思います。そうすると今回のCKのマーカ―ともう1つ、心臓系の例えばBNPとかそういうマーカ―が変化してくるはずなので、もし進めるとすればそういうマーカ―の変化がどうであったかというようなことの検討もできるかと思いますが、先ほど三森先生からのコメントもあったように、現段階でははっきりした結論は導けないということかと思っています。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ですから、そういう懸念材料がこういうデータから見えるので、それをもって何か結論を引き出すのは無理だけれども、そういう懸念があるということをごここにちょっと書いておくかどうかということになりますかね。

○脇専門委員 私もこれは以前に指摘したところですが、前値からCK値が高いので、そのような今、尾崎先生がおっしゃったようなことを評価することは非常に重要なのに、本試験は不相当であるということで、 β 刺激作用を介する本被験物質については心筋への影響も評価したいのに、この試験ではできないというようなニュアンスの言葉を少し入れた表現にしてはいかがかと思っています。

○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か。

○三森委員 今、見て気がついてしまったのですが、6ページ23行目の表現で、「その原因について、剖検所見における」と書いてありますが、小葉中心静脈周囲の脂肪滴が減少するという事は、剖検所見ではみられないです。病理組織所見においてではないかと思うのですが、酒々井先生、いかがですか。

○酒々井専門委員 先生のコメントのとおりです。

○三森委員 修正してください。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今の点は修正するとして、CKの方は心筋の将来的な心不全になるような変化が起こる可能性がこのデータから少し見えるにもかかわらず、それをきちんと評価するような実験をそもそもやっていないから、これでは評価できないんだという、そういうふうにもう少し具体的に書くということで、ここの部分はよろしいでしょうか。

○奥田専門委員 強い表現になってしまうかもしれないのですけれども、基本的にこの動物実験自体がよく読むと SPF の動物を使っていなくて、コンベンショナルの環境下での試験ということでいけば、動物実験そのもの、飼育環境が不適切であった可能性というか、可能性を乗り越して不適切だと判断してしまっていて、前回のところで言いましたように、これ以外の 28 日試験等での結果があるなら、そちらが見られればという話はしていたのですけれども、これ自体、この試験自体が動物実験としてのレベルとして成り立たないのではないかと思います。

○清水座長 そうすると、CK にかかわる懸念とかそういうことは出さずに、それは出してもいいですか。では、事務局で CK にかかわる懸念材料はあるにもかかわらず、きちんとしたことをやっていないし、そもそもこの試験自身が評価に値するようなレベルのものになっていないから、これでは評価できないんだ、という形で少し文面を修正していただければと思いますが、そんなところでよろしいでしょうか。ここの部分の対応は。

○池田評価情報分析官 記載の仕方については、御担当の先生や尾崎先生も含めて御相談をさせていただきたいと思います。

○清水座長 よろしく願いいたします。

それでは、次はヒト試験になります。6 ページから 7 ページにわたってヒト試験がございますが、ここについての御意見、コメントをお願いいたしますが、こちらは何かございますでしょうか。

ヒト試験に関しては、以前にも配付されたときの案と特に変化はございませんが、ヒトの方はこれでよろしいですか。よろしければ、ヒトは特にこの文面で修正することはないということで、次の 7 ページの下の方へまいりたいと思います。「4. その他」についての御意見、コメントをお願いいたします。これはアドレナリン受容体の問題ですが、今日御紹介いただいたこの文案でいかがでしょうか。御意見をお願いいたします。

尾崎先生、この問題について最初に強く御意見をいただいてこうなったのですけれども、いかがでしょうか。

○尾崎専門委員 ここで直っている部分は、私があらかじめ意見を差し上げた部分です。

○清水座長 では、これをほかの先生方がどうお考えになるかということですね。

○尾崎専門委員 特に薬理学的な表現については、漆谷先生にコメントをいただければと思います。

○清水座長 では、御指名があったので漆谷先生、御意見をいただけますか。

○漆谷専門委員 認識は全く共有しているところであります。ただ、私はこの評価書がよくわからないのですが、安全性を評価することができないと判断したということは、いずれは評価すると言っているのかということなのです。

私は基本的にβの非選択的アゴニストを臨床に持っていくということ自体おかしい、これは製薬会社だとしたら最初の会議の段階で却下になります。そんなことはあり得ないことなので。この食品がもし効くのだとすれば、メーカー側はβでないことを証明するべき

だと思うのです。でないといけない。β₃ スペシフィックであるという可能性は自分で否定していますから、そうするとβ₃はあるけれども、生理活性が出るような量ではないということを証明する以外にないと思っているのです。なぜか有効性は証明されているので、もしβ₃で効いているのだとすれば、絶対にβ₁とβ₂の作用が出ないと薬理的におかしいので、私個人的にはβ₃では効いていないと思っているのです。それをメーカー側が証明するのであれば OK なのかなと思います。

ここら辺の議論は今回のものに限らず、似たようなものが出てきたときにどうするかという話で、ACE インヒビターのペプチドのときももやもやしていたのですけれども、明瞭なターゲットが証明されていて医薬品として出ているものの類似体を食品として評価するときに、安全性だけ別個に評価していいのだろうかというのは常に思っております。ですから、βアゴニストが出てきたらβアゴニストとしての医薬品のような安全性評価をすべきだと思うのですが、ここの仕組みではそうになっていない。では我々は何ができるかというところ、評価できないから突っ返すしかないのかなと。

これは脂質なので多分、ローデントの試験からは否定されますが、例えば PPARαアゴニストである可能性があるかなと思っていたのです。今、ほかの製薬会社でも開発しようとしていますし、脂質がいろいろな核内受容体を介して作用するのはわかっていますから。そういうものが食品として出てきたときに、我々はコンベンショナルな安全性試験だけで通すのか。

話がずれましたけれども、明瞭な薬理的活性があったら、薬理学をやってきた者としては医薬品と同等の評価をせざるを得ないということできくと、この結論が評価することができないという結論はどういう意味なのかというのが私はわからない。

○清水座長 ここではあくまで安全性を評価できないという意味ですね。今の先生の御意見は本質的なことで、要するにまた食と薬の話になっていて、我々は食の機能というものを研究するときには一体どういうスタンスで進めていけばいいんだという原点に戻ってしまう話なので、ここでは議論しにくい。ここではそこまでさかのぼらなくても方法論的な問題があるということと、やはり非常に安全性に危惧が持たれるようなメカニズムが前面に出ているので、評価できないというスタンスで一旦戻すしかない。それが前回の委員会の議論だったと思います。

○山本評価第二課長 そこはおっしゃるとおりで、そこはニュアンスとして事務局としても 8 ページ 34 行目で一回端的に安全性を評価することはできないと言った上で、もう一度重ねて 36 行目で作用機序についてこれこれ考えられるのでといった上で、40 行目の後ろからですけれども、そのため、科学的に適切な有効性と安全性の根拠が示されない限りにおいては、ということで違うメカニズムとか、そういうものを含めて今の考え方では難しいということを重ねて言ったつもりではあるのです。

○清水座長 ほかに御意見ございますでしょうか。もともとこれが大変いろいろと矛盾をはらんでいる部分があって苦労してきたわけです。このβアドレナリン受容体を介するも

の自身が実際にこの食品で機能しているかどうかというところもよくわからない、だからこれは危険だということも言えないという、とても歯切れの悪い部分がありますので、それで評価できないと言って戻すしかないというのが現在の我々の考えだと思っておりますが、いかがでしょうか。漆谷先生、今回はそのような考え方でよろしいでしょうか。

○北村課長補佐 もしわかりにくいとか、修正したほうが良いところがあれば、教えていただければ助かります。

○清水座長 それでは、これにつきましては差し戻すということにならざるを得ないと思っておりますので、評価書の内容をもう一度、先ほどの部分も含めまして、私と事務局のほうで相談をして修正案をつくって、メールでもう一度先生方に見ていただいて、最終的なものを食品安全委員会に報告するという形で進めさせていただきたいと思っておりますが、それでよろしいでしょうか。

では、「蹴脂茶」のほうはそのような形で処理をさせていただきたいと思っております。先生方も何かお気づきの点あるいは修正に関する御意見がございましたら、事務局に修正案をお寄せいただきたいと思います。

○北村課長補佐 今、評価書案の 8 ページの「Ⅲ. 食品健康影響評価」は御説明しておりませんが、後ほど修正案を御確認いただくときに、こちらもよろしくお願いたします。

○清水座長 お願いいたします。

それでは、「蹴脂茶」についてはこれで一旦終わりたいと思っております。

続きまして、「葛のめぐみ」の評価についてです。本食品については、本年 6 月の調査会において審議を行っておりまして、先生方から出され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。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 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。

こちらの水色のファイルを御覧ください。

まず指摘事項の 1 ですが、回答書の 3 ページ目を御覧ください。指摘の内容ですが、原材料の品質管理体制についてということで、本食品の原材料である葛の花部は、中華人民共和国の特定の地域に自生するものとされているが、将来的にも同地域で採取したものに限定して用いることとしているのか、もしくは別地域で採取したものを用いることも検討しているのか説明すること。また、上述のどちらの場合であっても、一定の品質を担保するための管理体制を説明すること、という指摘を出しております。

回答ですが、3 ページの真ん中あたりなのですけれども「1. 葛花の産地の選定について」という部分です。現在の葛花の産地は●●●です。将来的には●●●別地域で採取した葛花も用いる予定ですが、新規産地の葛花を用いる際の前提として、●●●します、という回答になっています。

続きまして、一定の品質を担保するための管理体制についての回答ですが、4 ページ目を御覧ください。まず●●●におきましては、表 1-1 にありますように先行サンプルでの選定基準を設けております。続いて 5 ページ目の●●●については表 1-2 に示されているような●●●を設けております。続いて製造の段階におきましては、●●●を規格化することで、一定の品質を担保しております。これらのことによって一定の品質を担保している、という回答になっております。

以上です。

○清水座長 まずこの部分からやってみますが、1 番の原材料の品質管理体制につきましましては、指摘されたのが石見先生でしたけれども、今日は御欠席でございます。ただ、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いたします。

○後藤評価専門官 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。1 ページ目の真ん中ですが、「葛のめぐみ」について石見専門委員からのコメントの指摘事項 1 の部分です。上から 6 行目の最後の部分ですが「品質管理が回答のとおり実施されれば安全性に問題はないと考えます。ただ、土壌によってはセレン等の毒性のある微量元素の含有量が異なることから、●●●のみならず、これらの微量元素についてもモニターしておくことが望まれます。また、可能性は低いと思われませんが、中国以外の国からの採取は避けるべきです」というコメントをいただいております。

こちらの最後の部分で、中国以外の国からの採取は避けるべきですという部分について事前に申請者に確認しましたところ、原料としましては中華人民共和国に限定したものと考えております、という回答でした。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、この部分で何か御意見、コメントございますでしょうか。品質管理体制は一応、詳細な説明が戻ってきておりますが、これでよろしいでしょうか。

それでは、特に御意見がないようでございますので、指摘事項 1 に対する回答はこれで了承することにしたいと思います。

それでは、続きまして指摘事項 2 にまいります。事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 回答書の 7 ページを御覧ください。指摘事項 2 はラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験、資料 2-18 についての指摘です。こちらについては(1)、(2)と 2 つあるのですが、続けて御説明いたします。

(1)葛の花エキス 5.0%投与群の雌の胸腺の相対重量が、対照群と比較して有意に低い値を示しています。それから、ヒト試験（資料 1-15・2-23、2-22）において甲状腺機能に関連する項目（T₃、T₄、TBG、TSH 等）に有意な変動が散見されております。ついては、本食品の成分の甲状腺への作用を考察するとともに、ラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験における雌の胸腺の相対重量の有意な低値について、免疫毒性以外の原因の考察を追加すること。また、葛の花エキスの本食品への使用量を踏まえ、ヒトへの影響について

考察すること、という指摘を出しております。

回答です。1 つ目の回答ですが、胸腺重量を低下させる免疫毒性以外の原因についての考察から回答が始まっております。

その考察に当たりましては、1)としましてエストロゲン受容体を介した作用の可能性に関する考察。7 ページ下にあります 2)その他胸腺重量を低下させる経路の可能性に関する考察、こちらについてはストレスですとか加齢（生理的退縮）、ダイオキシン、AhR を介した経路、鉄欠乏、亜鉛欠乏、ビタミン B6 欠乏等について考察しております。

8 ページ目の下の部分になりますが、3)で葛の花エキスのラットを用いた 90 日間反復混餌投与試験で得られた個別データからの考察も行っております。それらをまとめたものが 9 ページ目の真ん中のところの 4)小括の「その結果」というところからですが、①90 日試験で認められた葛の花エキス 5.0%投与群での胸腺重量の有意な低下は、生理的変動の範囲内に収まる軽微な変化であること。

②また、胸腺重量の低下は ER を介した作用とは考えにくく、その他、鉄、亜鉛、ビタミン B6 欠乏に起因したものや AhR を介した作用等の経路とも考えにくいこと。

③90 日試験の剖検時の週齢（19 週齢）では、胸腺の生理的退縮期にあると考えられることから、90 日試験で認められた胸腺重量の有意な低下は、生理的退縮期の偶発的な変動と考えられます、という回答になっております。

続いて 3 行ほど下がりましたところで、なお、ヒトへの健康影響評価を考察するに当たっては、雌雄共に、胸腺重量に有意な変動が認められていない投与量である 1.5%混餌相当量から計算した場合でも、本食品に含まれる葛の花エキスの通常摂取量と比較して●●●の開きがあることも考慮すると、本食品の摂取がヒトの胸腺に毒性を発揮する可能性は極めて低いと考えられます、としております。

続いて「2. 甲状腺への作用についての考察」です。こちらについては「1)甲状腺ペルオキシターゼ阻害についての考察」、11 ページに移りまして「2)エストロゲンと甲状腺との関係について」「3)ヒト長期・過剰摂取試験の個別データについて」について考察を行いまして、それがまとめてあるのが「4)小括」です。

本食品を用いたヒト試験で認められた甲状腺関連検査項目の変動は、TPO が阻害された場合の典型的な変動である T₃ や T₄ の低下及び TSH の増加とは一致せず、また、葛の花エキスを投与した 90 日試験において TPO 阻害剤の投与で報告されているような甲状腺重量の増加や組織の所見は認められませんでした。このことから本食品を用いたヒト試験において、葛の花エキス中の成分が、TPO 阻害によって甲状腺関連検査項目を変動させた可能性は考え難いといえます。

また、エストロゲン様作用の影響についても、テクトリゲニン類のエストロゲン様作用は弱いこと、90 日試験においてエストロゲン投与で報告されている甲状腺重量の増加や組織の所見は認められていないこと、ヒト試験においてエストロゲン投与で報告されている TBG の増加は認められていないことから、葛の花エキス中の成分がエストロゲン様作用に

よって甲状腺関連検査項目を変動させた可能性は考え難いといえます。

次のページに移りまして、また、本食品を用いたヒト試験における甲状腺関連検査項目の被験者個別の検査値を確認したところ、全ての項目で基準値内から基準値外に逸脱した例は認められませんでした。これらのことから、ヒト試験で認められた甲状腺関連項目の変動は偶発的なものであり、臨床上意味のあるものではなく、本食品の安全性についての懸念となる事象ではないと考えます、という回答になっております。

続けて指摘事項 2(2)ですが、回答書の 14 ページを御覧ください。葛の花エキス 5.0% 投与群の雄の腎臓の病理組織学的検査で対照群では認められない尿細管壊死等の所見が散見されている。これらの所見が認められた原因について考察すること。また、所見の程度について判断基準を示すこと、と指摘をしております。

回答です。こちら「はじめに」とあるところの 3 行下ですが、90 日間試験実施機関（株式会社田辺 R&D サービス）に問い合わせを行いました、●●●。そこで、別の安全性試験受託機関である●●●に 90 日試験の腎臓の病理標本を開示し、対照群と葛の花エキス 5.0% 投与群の全個体の追加病理評価を実施しました。こちらの詳細については添付されております別添資料 2-2-A を御参照ください、とされております。こちらの別機関で病理組織検査をした結果が 15 ページの表 2-2-1 になります。再評価の結果、程度に多少の相違はあるものの、審査申請書、資料 2-18 に記載していた結果とほぼ同様の所見が得られました。また、特筆事項として発現した所見は全て右腎のみであったこと、新たに右腎の腎盂拡張（軽度）が認められたことが挙げられます、としております。

14 ページの下から 4 行目になりますが、以上より尿細管壊死等の所見が散見されていた個体、こちら No.3 という雄の個体になるのですが、で見られた所見は尿のうっ滞に端を発した一連の変化であり、初発病変と考えられる腎盂拡張はラットでは右腎に自然発生的に見られること、腎盂拡張をはじめとした尿のうっ滞を示唆する変化は葛の花エキス 5.0% 投与群の他の個体では見られないこと等から、偶発的なものであると考えることができます、としております。

所見の程度についての回答ですが、こちらは 18 ページを御覧ください。3. というところで、所見における程度の判断基準を 90 日試験実施機関に確認したところ、前述したように●●●。そこで●●●にて再評価した際の所見における「程度の判断基準」を記載します。こちらが 19 ページの表 2-2-3 になります。

こちらを見ますと、株式会社田辺 R&D サービスでの●●●という評価は、●●●における●●●に相当すると考えられます、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。

このラットの試験ですが、まず最初の胸腺の重量の問題は御指摘いただいた委員が石見先生、奥田先生、山添先生でございました。本日御欠席の石見先生からコメントをいただいておりますので、まずこれを事務局から御説明をしていただくことにしたいと思います。

お願いします。

○後藤評価専門官 資料3の2ページ目を御覧ください。こちらについて石見先生からのコメントです。最初のパラグラフのところですが、胸腺重量が対照群と比較して低値を示した理由について、申請者が最終的に生理的退縮の偶発的な変動によるものと結論しています。しかし、資料2-18では雌雄ともに葛エキスを摂取した3群において胸腺重量が対照群に比べ低値を示しており、これは体重補正によりさらに明確化しています。統計学的に有意差が認められるのは雄5%葛エキス群のみですが、他の群においても明らかに同様の傾向が示されています。

したがって、本結果から葛エキス群の胸腺重量の低下が生理的退縮期の偶発的な変動によるものとは考えにくいのではないのでしょうか、というコメントがまずありますが、資料2-18の青いファイルの資料なのですが、Table5について上半分は絶対重量、下が相対重量を示しておりまして、そこでコントロール群と比べまして相対重量の5.0%群のところだけ有意差がついておりますが、有意差がついていない部分につきましても、コントロールに比べると投与群は低い値を示していると石見先生はコメントで述べておられます。

続いてコメントに戻りまして、2つ目のパラグラフの「また」以降なのですが、ヒトでは動物に比べてフラボノイド類の代謝が遅いことから、通常は体表面積比あるいは動物体重1kg当たりの摂取量がヒト1個体の摂取量に相当すると考えられています、としております。したがって、体重比で考察することで当該成分がヒトの胸腺に毒性を発揮する可能性は極めて低いとは言い切れないのではないかと考えます。

最後のパラグラフですが、甲状腺への影響については、ラットを用いた90日試験においては甲状腺重量と病理組織学的検査において異常な所見は認められていませんが、ヒトを対象とした過剰摂取試験ではFT₄、TGB、TSHの低下が観察されています。回答では、これらの低下はホルモン間の連動した変化ではなく、臨床的に意味のないものとしていますが、健康影響については臨床の先生に御判断いただく必要があると考えます。なお、文献検索で報告がないということと、安全性に問題がないことは異なることに留意する必要があります、というコメント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。

石見先生は回答に対する若干の疑問点、懸念を示されておりますけれども、その上で、それではまず奥田先生から御意見をいただけますか。

○奥田専門委員 石見先生のコメントそのものと同じ返答をするつもりでした。

今、ちょうどTableを見ていらっしゃると思いますけれども、胸腺に関して雄雌ともにコントロールに比べると、雄は濃度にリレートしていないのですが、雌は動いている。また、実重量がそれで体重比に関しても同じように雄雌ともにコントロールに比べて有意差がつかないけれども、この投与によって変動している。それはその下の卵巣、子宮にも同じことがいえるのです。ですから何らかの免疫毒性という言い方でいくと否定はされたと

しても、ホルモンを介在するような何かは私はどうしてもぬぐい切れないということが考えられます。

13週試験ですから、生理的に小さくなるという免疫系の胸腺は小さくなっていくのは明らかにわかっているのですけれども、それとしてもコントロールとの比較を重視した場合には、ちょっと疑問が残ります。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、この胸腺の問題ですけれども、何かつけ加えて御意見ございますか。

○北村課長補佐 すみません、御参考に御紹介させていただきたいのですけれども、個別のデータが今の 2-18 の後ろに添付されてございます。雌の臓器相対重量の個別のデータにつきましては、一番後ろから 6 枚目になっております。それと、今回の回答では背景データとして引用がされておられませんけれども、回答書の引用文献の 2-1-8 というものに背景データが添付されておまして、1 枚めくっていただきまして臓器重量という表がございます。こちらの試験は 19 週齢ですので 20 週齢のところは当てはまるかと思しますので、こちらの方も御参考にさせ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。

この表も見つつ、何か御意見ございましたらお願いしたいのですが、いかがでしょうか。

○三森委員 石見先生と奥田先生は、雌の胸腺重量の低下を何らかのエストロゲン作用に関連するものであろうという形でとっていらっしゃるのですが、通常、毒性評価をする場合、胸腺重量に影響があるのであれば、実重量も下がってしかるべきであるし、病理組織学的検査を行って重量が減少する一番大きな理由はリンパ球の減少ですので、抗がん剤やストレスをかけるとリンパ球がアポトーシスに陥りますので、何らかの形態的变化を必ず伴うわけですが、今回、何らそのような形態的变化が出ていません。それと、なぜ雌だけなのかということですね。用量を公比 3 分の 1 で落として 5.0%から 0.5%まで、雌だけに影響があつて雄の胸腺には何ら影響がみられないという性差が激し過ぎるということも納得できないです。

そのようなことから、13 週間の亜急性毒性試験ですから、週齢としては 19 週齢ぐらいですので、事務局から説明した背景データを見ても大体そのぐらいの値になってきております。さらに明らかな変化が生じているというようには私とはとれないのですが、私と同じ専門領域の酒々井先生の御意見も聞かせていただけたらと思います。

○清水座長 酒々井先生、お願いします。

○酒々井専門委員 今、三森先生のコメントがありました。毒性学的に問題があるようであれば、組織像で何らかの変化が出るはずなので、この場合、特に所見がないということであれば、それほど問題はないという印象があります。

○清水座長 ありがとうございます。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 三森先生、酒々井先生の言われることは、病理学的なところで異常がないということで、確かに毒性学的には恐らく問題にするものではないとは思いますが、ただ、有意差がついたのは雌の最高用量だけで、数字的に雄の実重量、体重比とも数値上ではかなり雌と同じような変動をしているというところで、有意差が全く雄に関してはついていないのですけれども、そういうところで若干気になったので私の指摘はそういうことでしたわけです。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

私はこの辺は門外漢でよくわからないのですけれども、奥田先生の今の御意見というのはどういうふうに先生は。

○三森委員 そこから先の決める手法がないのです。ですから、そこからは空論だけで、推論の域を脱し切れないのです。本日コメントを出された石見先生も御欠席ですので、この話はここから先に進めないような気がするのです。もし許されるのであれば、申請者にこの試験の再現性を見ていただくというのが一番よいと思うのですが、そういうことが可能であればです。再試験で同じ実験条件で実施していただいて、それで最高用量で胸腺重量に何ら影響が出てこないということであれば、再現性のないデータということになると思います。もともとこれは植物エストロゲンですので、何らかのエストロゲン作用はあるのかもしれませんが、有意差がついているのは雌の最高用量の5.0%群の、それも相対重量だけということですので、本来であれば絶対重量も同じように落ちてほしいですが、そのような変化は出ていないので、それほど強い影響とはみなせないです。事務局、できるのですか。

○北村課長補佐 御検討いただきたいのですが、事務局から最初に説明いたしましたように、申請者としてはエストロゲン受容体を介した作用の可能性については否定をしているところなので、その辺をどう考えたらいいか教えていただきたいのですが。

○池田評価情報分析官 あともう一つ、仮にエストロゲン様作用が何らかあるとしても、毒性学的に問題がある変化ではないのではないかというあたりの御意見は、余り齟齬がなかったような気がするのですが、そうすると今ここで検討いただかないといけないのは、このものを食品としてとったときの安全性の問題なので、そこに影響する程度なのかというところで御議論をいただければいいのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

そういう点からいかがでしょう。

○漆谷専門委員 専門外でわからないので教えていただきたいのですけれども、フィトエストロゲンをやったときに成長とともに小さくなるので、成熟が早まってということは実験的に出るのでしょうか。それは毒性と捉えずに、多少早く成育した。

○奥田専門委員 毒性学的には余り意義がないものと考えられます。こういうホルモンの試験をやるときには、ホメオスタシスを遮断した状態でのことでの試験があつたりします

ので、その中での遮断していない状態での動物での動きですので、歯切れが悪いですがけれども、毒性学的にはほとんどの試験自体、漆谷先生が言われるように毒性としては捉えなくてもいいのかなと、そういう結論になると思います。

○清水座長 ほかにいかがでしょうか。毒性学的には余り問題はないだろうということなので、あと先ほど事務局からも御意見がございましたけれども、実際にヒトが摂取するような量的なことも考えると、これをどこまで問題にするかという、その辺を考える必要があるかと思います。

○三森委員 事務局に伺います。5.0%の摂取量というのは通常の摂取量に比べてすごく高い量ですね。5.0%の実摂取量はどのぐらいなのか。

○北村課長補佐 1.5%の量でヒトの摂取量と比較すると●●●倍ということです。

○三森委員 ●●●倍ぐらいですね。「葛のめぐみ」は1袋2.5gでも多くは含まれていないのですね。ですからほとんど通常の暴露ではあり得ない。5.0%暴露ということはありません。その辺のことも考慮すればそれほど毒性学的な意義があるものでもないですね。

○清水座長 石見先生のコメントの2つ目のパラグラフで量的なことをちょっといっておられるのですが、これはどういうことですか。ヒトでは代謝が遅いので、動物体重1kg当たりの摂取量はヒト1個体の摂取量に相当する。そうするとここで50倍ぐらい変わってきてしまうということですかね。そうすると●●●倍でも●●●倍ぐらいになると考えるということでしょうか。

○北村課長補佐 石見先生から御指摘がありまして、ヒトと動物とでは代謝が違うということで、体表面積比か動物体重1kg当たりの摂取量がヒト1個体に相当するという仮定のもとで、事務局のほうで計算をしてみました。そうしましたところ、1.5%の重量ですとヒト1日当たりの摂取量は●●●倍という計算になります。先ほどの●●●倍のところをヒト1個体当たりと動物体重1kg当たりイコールということで計算し直すと●●●倍という計算になります。

○山本評価第二課長 先ほど座長がおっしゃった5.0%だと●●●倍ぐらいという、それと同じことの説明です。

○清水座長 そうすると、先ほどの●●●と比べるとかなり近い量なので、少し考え方が変わってくるかもしれないということですね。

●●●倍だったら無視してもいいのかなと思ったのですが、もし本当に●●●倍ということになった場合は、どう考えたらよろしいでしょうか。

○北村課長補佐 あと御検討いただきたいのが、石見先生がおっしゃっている動物試験の50mg、特定保健用食品の関与成分の摂取量と比較していいかということと、今回のテクトリゲニンについてもこれが当てはまるかどうかはわからないというところがあります。

○清水座長 それでは、この胸腺の問題は若干議論すべきことが残っているかもしれませんが、ちょっと後回しにし、先へ行って甲状腺の方ですけれども、指摘事項2(2)はいかが

でしょうか。2(2)は酒々井先生が御指摘された点でございますが、どうでしょう。

○酒々井専門委員 腎の所見についてですが、申請者より提出された回答は、腎の組織学的所見を別の会社に再評価の依頼をした結果に基づいています。雄の葛の花エキス 5.0% 投与群の個体に見られた尿細管壊死等の組織学的所見は、自然発生の腎盂拡張に起因すると申請者は推測しています。

解剖学的理由から、右尿管の通過障害が生じて、結果として尿細管壊死等の所見がみられることがあるという考察なのですが、これは合理的であろうと考えています。ただし、雄の対照群の 10 匹には腎盂の拡張は見られておりませんので、恐らくこの SD ラットの雄での所見の頻度というのは大体 20 分の 1 程度、5%程度なのかと思います。

申請者はそれ以外に文献検索に基づく考察をしております。葛の花エキスに含まれる各成分に関する毒性の組織学的所見について文献を調べている。イソフラボン、カフェ酸とソルビトールが調べられております。特に毒性の所見とヒットしたものはこれらの 3 つということになりますが、イソフラボンについては文献で見られるような石灰沈着が 90 日試験で認められておりません。カフェ酸投与に伴う所見というのは 90 日試験に相当する量の約●●●倍の投与量であるということがあります。ソルビトール試験については投与経路の違いに起因する所見と考えられるということです。したがって、90 日試験での腎所見は葛の花エキス成分とは考えにくく、偶発的なものでありたいと考えております。この考察は文献検索に基づいて科学的なものです。したがって、合理的であり妥当と思います。

腎所見の程度の判断基準について承知しました。

以上です。

○清水座長 大体この回答でよろしいのではないかとということですが、ほかの先生方がどうでしょうか。これでよろしいでしょうか。特に御意見がないようですので、では 2(2)の回答は了承したということにしたいと思います。

2(1)は残しておきまして、次の指摘事項 3 へ行かせていただきたいと思います。ヒトの長期試験の方ですけれども、これについて御説明をお願いできますでしょうか。

○後藤評価専門官 では、回答書 21 ページを御覧ください。指摘事項 3 につきましては(1)から(3)までの 3 つの項目で指摘を出しておりますが、こちらも続けて御説明させていただきます。

((1)の指摘内容ですが、ヒト長期摂取試験(資料 1-15・2-23)について、試験に参加した被験者のうち、30 名が摂取前の CT スキャンの結果により試験を中止しているが、そのカットオフ値又は判断基準を示すこと。また、CT スキャンによる測定位置を示すこと、という指摘を出しております。

回答です。試験計画段階で各群(対象食品群、被験食品群)15 名ずつ、摂取前の CT スキャンの結果により中止させるプロトコールを設計しております。そこから 3 行ほど下がりまして、各群 15 名の中止者の判断基準としては、●●●そういう基準を設けております、という回答になっております。

続いて、CT スキャンによる測定位置ですが、日本肥満学会の測定基準に準じ、臍部（腰椎 L4 中心）に合わせて測定を行っております、という回答になっております。

22 ページ、指摘事項 3(2)12 週間の摂取期間終了後の身体検査においても、体重が減少している。ついては、長期間の本食品摂取を中止した後の持続影響（影響の残余期間、程度）について考察すること、という指摘を出しております。

こちらの回答がまとめられているのが次の 23 ページの「3. 結論」です。被験食品群の摂取 12 週間後から事後検査までの体重変化量は、経時的に有意差はなく、対象食品群のそれと比較して同等もしくはそれに近い変動と考えられることから、意義のある変動ではないと考えられます。また、本食品の試験デザインは被験食品の影響を排除した場合、体重や腹部脂肪面積等は現状維持～微減するデザインであるため、摂取中止後でも被験食品群の体重がリバウンドせずに、現状維持～微減していることは合理的な結果であると考えられます。

以上のことから、長期間の本食品摂取を中止した後でも、体重や体脂肪がさらに減少してしまうとは考えにくく、効果の残余はないと考えております、という回答になっております。

続いて 24 ページ、指摘事項 3(3)、ヒト長期摂取試験の対象者は BMI が 25 以上 30 未満の成人男女としているが、それ以外の人も本食品を摂取することが考えられる。ついては本試験の対象外の人が本食品を長期にわたり継続的に摂取した場合の安全性について考察すること、と指摘をしております。

回答ですが、申請書の資料 1-13・2-20 の試験では BMI が 25 未満の方、こちら図 3-3-1 の白抜きのところですが、25 未満の方と、黒で塗りつぶされております 25 以上の方とに分けて層別解析を行いました。こちらの図がその結果になっております。腹部脂肪面積の変化量を縦軸にとっております。こちらの図を見ますと葛の花エキスの 300 mg/日の腹部脂肪面積低減作用は、BMI が 25 未満の方に対しては効果が弱まると考えることができます、とされております。

続いて 25 ページです。こちらはヒト長期摂取試験、資料 1-15・2-23 の被験食品群について腹部内臓脂肪面積の摂取前の値と、腹部内臓脂肪面積の摂取前から摂取 12 週間後までの変化量の関係性について解析を行ったものです。こちらのグラフを見ますと横軸に摂取前の腹部内臓脂肪面積の値をとっておりまして、縦軸に腹部内臓脂肪面積の変化量を示しております。腹部内臓脂肪面積の摂取前の値が低い程、本食品の腹部脂肪面積低減作用は弱まると推察することができます、とされております。

以上のことから、BMI が 25 未満の方が、本食品を長期にわたり継続的に摂取した場合でも、体重や体脂肪を必要以上に減らしてしまうリスクは低いと考えている、という回答になっております。

続いて 26 ページですが、本食品を長期的に摂取した際のその他検査値に及ぼす影響について、ということで、体重や体脂肪以外の検査値への影響について考察しております。

肥満者と非肥満者で摂取前の値が大きく異なり得る検査項目としては、メタボリックシンドロームの診断基準として採用されている血中中性脂肪、血中 HDL-コレステロール、血圧、空腹時血糖であると推察されます。そのため、本試験におけるこれらの検査項目の摂取前の値が健常範囲にある方のみを解析対象として追加解析を行いました。その結果、これらの検査項目が健常の範囲の方において、本食品の摂取により有意な変動は認められておりません。また、被験者個別に見ても、これらの検査項目に有害事象は認められておりません。

以上のことから、本試験の対象外の方が、本食品を長期にわたり継続的に摂取した場合でも、安全性に問題はないと考えております、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。

それでは、指摘事項 3 の(1)CT スキャンですが、これは脇先生から御指摘があったのですけれども、先生、何か御意見ございますでしょうか。

○脇専門委員 一応、測定方法とか基準値を明確にさせていただいて、その方法自体は標準的に使われている方法だと思いますので、方法論は妥当かと思えます。

ただ、1 の被験者の選択基準については、これでいいのか。山本先生の御意見もお伺いしたかったかなとは思っております。食品の摂取対象にならないような非肥満の人は省いたということだと思えるのですけれども、試験方法に組み込まれている検査をして、そのデータで省いて試験を始めているというのがいいのかどうか私はよくわかりません。

○清水座長 そういうことで、方法自体はいいのだけれども、被験者の選択のところでも若干疑問があるということでもございましたけれども、ほかの先生方、何か御意見ございますか。これはこれでよろしいでしょうか。被験者の件は、山本先生に確認だけすることにいたします。

それでは、次の 3(2)の持続影響。これも脇先生から御意見いただけますでしょうか。

○脇専門委員 一応きっちり統計学的にも検討されて、継続して有意に体重が下がっているわけではないという結論と、試験デザインの条件として食事、運動の基本的な生活習慣が管理されているということで説明されているので、了解できるかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

何かつけ加えることはございませんでしょうか。これもよろしいでしょうか。

それでは、3(3)の長期にわたって継続的に摂取した場合ということでもございますが、これは梅垣先生と脇先生の御指摘だったのですが、まず梅垣先生、何か御意見ございますか。

○梅垣専門委員 聞きたかったのは、BMI が 25 以下のヒトがとってもほとんど意味がないということよりも、別の安全性の問題があるのではないかということです。回答はこちらが意図したものと若干違うのです。動物試験もされていますけれども、動物では把握できなかった現象がヒトで出てくる可能性があるのです、試験をされたときに対象外とされている人で何か問題が起こったかどうかというのを本当は知りたかったのです。これは、な

なかなか難しいと思いますから、今回の回答でいいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門委員 安全性には問題ないということで了解しました。ただ、この食品がお腹の周りの脂肪が気になる方へということで、その辺が気になる人はやせている人も、やせていても気になる人があって、こういう検討の基準値以下の人もあり得るということはあると思うのですけれども、だからどんどん下がるという、減量できるというわけではないということは示されているので、過剰な体重減少のリスクは少ないということは言えると思いますけれども、そこは有効性に対してはどうかのかなということはありますが。

○清水座長 ありがとうございます。

梅垣先生、いいですか。

○梅垣専門委員 26 ページにいろいろな血中のデータが書いてあるのですけれども、それ以外のものも、もしあるのではないかとということを知ったのです。

○清水座長 こういう検査以外にも、実際に体調不良的なものの訴えがあったかとか、そういうふうな。

○梅垣専門委員 そうです。動物実験で安全性はほとんど問題ないと思うのですけれども、若干、前の議論でクエスションのところもあります。動物と人は違うので、人が摂取したときにいろいろな現象が出るかもしれない。特に対象外とした人について血中の中性脂肪とか血圧とか、それ以外のものに何かあったかどうかということも見てほしいということだったのです。なかなかそれは難しいので了解しました。

○清水座長 ありがとうございます。

(3)のヒト試験で、ほかの先生方で何かつけ加えることはございますでしょうか。

では、指摘事項 3 も了承したということにしたいと思います。

次は指摘事項 4、アンタゴニストの問題ですが、事務局から御説明をお願いします。

○後藤評価専門官 回答書 28 ページを御覧ください。

指摘事項 4、アンタゴニストとしての作用について。

指摘内容ですが、資料 2-16 ではエストロゲン受容体へのアゴニスト活性の強さと子宮肥大試験の結果より、「葛の花エキスは強いエストロゲン様作用を有する成分を含有せず、生体内でエストロゲン様作用を発揮しないものと考えられた。」と考察している。また、資料 2-18 の動物試験において、子宮重量の低下等が認められている。アゴニスト活性がなく、かつ、エストロゲン受容体に結合活性があるとすれば、アンタゴニストとして作用する可能性があることから、葛の花エキスがアンタゴニストとして作用する可能性及びその安全性について、文献等を参考に考察すること、という指摘を出しております。

回答です。28 ページの下のところ、2. というところからですが、葛の花エキスに含まれるイソフラボン類の主成分のアグリコンは Tectorigenin と 6-Hydroxygenistein であり、葛の花エキス摂取後のヒト血中内では 6-Hydroxygenistein またはその抱合体は検出され

ておりません。以上より、葛の花エキスに含まれるイソフラボン類のうち、生体内にて ER に対してアンタゴニストとして作用する可能性が最も高いのは Tectorigenin であると推察することができます。そこで、この Tectorigenin を対象として ER との結合に及ぼす影響、それから、エストロゲン標的遺伝子の転写に及ぼす影響について文献調査を実施しました。

29 ページ、上から 2 つ目のパラグラフ「以上により」からですが、Tectorigenin のエストロゲン受容体との結合は、内因性エストロゲンと比較して非常に弱いものと推察することができます。また、Morito らは、hER α 及び hER β に対する結合について大豆イソフラボンである Genistein についても検討しており、それと比較した場合、Tectorigenin の EC₅₀ はいずれの受容体に対しても Genistein の 10 分の 1 程度であると考察することができ、Genistein と比較しても十分弱いものと推察されます、としております。

続いて 2) アンタゴニスト活性のところですが、Morito らは Tectorigenin は hER α に対してアンタゴニスト活性はなく、hER β に対してのみアンタゴニスト活性を有することを報告しております。葛の花エキス（テクトリゲニン類として ●●●mg）をヒトに摂取させた際の Tectorigenin の C_{max} は ●●●M であり、この付近の濃度以下においてはほとんどアンタゴニスト活性は示しておりません、としております。

3) 小括です。Tectorigenin は hER β に対してのみ弱いアンタゴニスト活性を有するものの、ヒトに葛の花エキスを摂取させた際の Tectorigenin の C_{max} である ●●●M オーダーではアンタゴニストとして作用しないものと推察されます、としております。

続いて 3. Tectorigenin が生体内においてアンタゴニストとして作用する可能性について、という部分です。30 ページを御覧ください。上からですが、ER α は女性生殖器に多く発現しており、ER β は前立腺及び卵巣に多く発現していることが知られております。前述のとおり、Tectorigenin は ER β に対して弱いながらもアンタゴニスト活性自体は有することが報告されているため、ER β が高発現している前立腺及び卵巣について考察しました。

前立腺と卵巣について、90 日反復混餌試験（資料 2-18）で、その重量に対して有意差や用量依存的な変動を示す傾向は認められておりません。ER β ノックアウトマウスに認められる病理的所見が 90 日試験では認められておりません。そのことから Tectorigenin が前立腺、卵巣に対してアンタゴニストとして作用している可能性は低いと考えます、としております。

最後の「4. 結論」の部分ですが、以上のことから総合的に考えますと、*in vitro* で確認されております Tectorigenin の ER β に対するアンタゴニスト活性は、生体内で何らかの毒性が懸念されるレベルのものではないこと、さらには *in vivo* の結果を考慮すると、葛の花エキスに含まれるその他のイソフラボン類についても同様であり、安全性に懸念はないものと考えます、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。

それでは、アンタゴニストの問題ですが、この問題は漆谷先生と奥田先生から御指摘をいただいたものでございます。まず漆谷先生から御意見をお願いできますでしょうか。

○漆谷専門委員 アンタゴニストの議論に関しては納得性がありまして、これでよろしいかと思えます。ただ、アゴニスト活性についてはやはりあるのかなという印象はあります。

Genistein の 10 分の 1 というのは結構強いかなと。

○清水座長 奥田先生、お願いします。

○奥田専門委員 私も同じ意見になります。フィトエストロゲンとしての作用を確かに **Genistein** に比べれば弱いということは言えますけれども、それが生体にどう影響があったかというところをいくと、先ほどの議論にもなりますが、子宮の重量の低下でドーズ・レスポンスはしていないですけれども、プラトーに達しているという考えでいけば、投与群のところまで下がっているという見方もできなくはない。だから恐らくエストロゲンとしてのアゴニストとしては何らかの動きは出ているのかなと思えます。ただ、それが毒性学的に見ると意味があるものと言われると、それはない。先ほどの議論になってしまいますけれども、そういうことになると思えます。

○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か。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。指摘に対する回答としては、これで了承してよいということでしょうか。

それでは、指摘事項はこれで終わりですね。そうすると残ったのが先ほどの指摘事項の 2 番目の胸腺の問題となります。先ほどの御意見もあったように毒性学的には余り問題がないように思われる一方で、量的な問題で実はヒトの場合は少ない量でも効果が出る可能性があるのではということがありまして、その辺をどのように考えたらいいかということになるかと思えますが、これはいかがしたものでしょうか。

フラボノイドは動物に比べてそんなにヒトでは効きやすいというのは明らかかなのですか。

私もあまりよく把握していないのですけれども。

○梅垣専門委員 ドーズの話ですけれども、サプリメントの場合はヒトに外挿する計算式みたいなものがあるのです。マウスだと多分、ドーズを人に換算すると 30 分の 1 か何かで、ラットはまた違う。だから石見先生が言われた値というのは大体合っているのです。**mg/kg** 体重でなかなか物がいえないので、代謝とか考えて **Human Equivalent Dose** というものを計算する式があります。

1 つ問題というか、作用があるということは当然有害なものが出てくる可能性が高い。一番の問題はドーズなのです。どれぐらいのドーズを摂取しているかという問題で、今、危惧しているドーズがヒトが摂取するかどうかというところが一番問題になると思えます。

この製品は錠剤とかカプセルではないので、恐らく水に混ぜて飲みます。ドーズとして例えば 10 倍量というのは私は余り現実的ではないと思えます。2 倍とか 3 倍だったらあり得ると思うのです。そういう面で考えないと、何か高いドーズで影響が出たと言って問題視したら、効果があるものは全部排除しなければいけない。どういうドーズで、どういう

使い方をされるかというのを、この場合は考えないとうまく理解でき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。

漆谷先生、どうぞ。

○漆谷専門委員 これがエストロゲン作用があるのかなのかというのがポイントだと思
っていて、以前、大豆イソフラボンで摂取量の問題があったときに、通常計算すると日本
人であれば納豆を食べて豆腐の味噌汁を飲んでしまったら、もうそれで1日の許容量を過
ぎてしまうというベースがあって、そこにイソフラボンのようなものを足すというのが現
在の現状なのです。申請者のいうように、これはエストロゲン作用は全然関係なくて、未
知の作用の話だとすれば、かぶさってこないのが危惧はないのですけれども、もしこれを
イソフラボン類似体だというふうに思うと、通常の食品とかぶるのではないか。だから容
易に過剰量を超えるのかなと。作用点が違えば超えないし、私はそこら辺がわからない。

○清水座長 この辺はやはり石見先生がいていただくとよかったですね。

○山添委員 記憶の彼方ですからよく覚えていませんが、たしかヒトは日本人で平均二十
数 mg ぐらいを平均的にとっていたと思います。イソフラボンとして。あのときにここま
でならいいよねといったのが 70 mg 少し手前ぐらいだったと思うのです。上乗せ量として、
だからその差の部分までは OK ですねという話になっていまして、そうすると力価とい
うかエストロゲン作用の持っている強さも現実には弱いと思いますけれども、ある程度ま
では許容の範囲であるというのも事実なのかなと思うのです。

○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。もし何らかの問題があってこれを今すぐには認め
られないとすると、どういう問題をクリアしなければいけないということになるのですか。

○三森委員 梅垣先生がおっしゃったように、換算してみたでどのぐらいの摂取量でとい
うことがわからない限りは先に進めないと思うのです。動物実験からは、90日試験のデー
タが足りないところがあります。例えば甲状腺の影響についても血液中の T_3 、 T_4 は測って
いないし、TSH も測っていないです。ただ甲状腺の病理組織学的検査では何ら異常がない
ということで、一方、ヒトでは臨床データからいくと T_3 、 T_4 、TSH が有意に変動している
というところがあり、これはまだ議論されていないと思うのですが、この辺を連結する
ところのデータがないわけです。

あと、エストロゲン活性につきましては別途子宮肥大試験を実施しています。これは
OECD のガイドラインに合わせて実施してあり、1,000 mg/kg まで投与しているのですが、
子宮に肥大性の変化は起こっていないということですから、典型的なエストロゲン活性は
それほど強くないということです。しかし、バインディングアッセイをすると Genistein
の資料 2-16 のところにあります。6-Hydroxygenistein と Tectorigenin のアゴニスト活性
が、イソフラボンの Genistein に比べれば 100 分の 1 から 100 分の 4 程度という非常に弱
いエストロゲン作用ということですから、この辺のことも考慮していかなければいけない

と思うのです。強いエストロゲンではなく、Genistein よりも弱いわけであり、毒性試験においても重篤な変化が起こっているわけではありませんし、高用量ではある程度の変化が生じたとしても、人間がそれだけの量を摂取していないと思うのです。そのどのぐらい暴露されているかという換算値のデータをどなたか御専門の方にやっていただくようなことをしないといけないのではと思います。

○清水座長 ロジカルに考えるとそういうことになるような気も私はしますけれども、それでは、その辺の計算をどこかでやっていただいて。

○北村課長補佐 計算の方法等は今、事務局ではわからないので、石見先生に御相談の上ということでもよろしいでしょうか。梅垣先生と石見先生にお願いをさせていただきます。

○清水座長 その辺のところは実際に考える場合にはほとんど考慮しなければいけないほどのものでなければ、一応これは特段の問題はないということになるような気がいたしますが、そんな進め方でよろしいでしょうか。事務局、何かございますか。

○山本評価第二課長 試算は例えば今、イクイバレントで 30 で計算すれば摂取量はヒトの●●●倍ということになりますし、50 でいけば●●●倍ということで、計算をして先生方にお示しして問題ないということであれば、もうこの結論で。

○清水座長 それでよろしいかなと。三森先生。

○三森委員 石見先生のコメント、甲状腺への影響について御議論いただいているのではないです。資料 3 の 2 ページ目の第 3 パラグラフです。これについてヒトの臨床的な意味がないものかどうか。その辺のことについて御専門の先生の御意見をいただきたいと思います。

○清水座長 申しわけございません。見落とししておりました。

では 2(1)胸腺の後に甲状腺の話がついておりまして、石見先生も 3 つ目のパラグラフでこれについて御説明があったわけですが、これについて委員の先生方から御意見をいただきたいと思います。

○北村課長補佐 データについて御説明いたします。

まず 1-15、2-23 で長期摂取試験が行われております。244 とページがついているところがございまして、表 8 に内分泌検査の結果が示されています。被験食品摂取群で有意差がついているのは TBG のところで、摂取の 8 週間後と摂取の 12 週間後で男性、女性で有意に低値ということでした。

もう一つ、資料 2-22 が過剰摂取試験になっております。この中のデータですと 180 ページの表 6 の続きというところにこれらの値が載っておりまして、摂取群では FT₄ の摂取前で対照群と比較して有意に低値で、TBG は男性の摂取 4 週間後で対照群と比較して有意に低値、TSH が試験食品群の全体で摂取 4 週後に摂取前と比較して有意に低値ということでした。ただし、いずれも基準値内です。

以上です。

○清水座長 という御説明でした。いかがでしょうか。この変化について御意見をいただきたいと思いますが。

○脇専門委員 よろしいでしょうか。まず 1-15、2-23 の試験では、表 8 で示されておりますのが試験食品では TBG の変化だけということでありまして、TBG は Thyroxine Binding Globulin で甲状腺から出るものではなく血中のタンパク質ですので、甲状腺機能という直接の甲状腺のファンクションという問題ではないのではないかと思います。

もう一つの試験 2-22 ですが、これも非常に微細な TSH の変化で、TSH が全例 14 例の検討で平均値で 0.3 下がっているということは、逆に言えば本当は T₄ がちょっと上がっていることがあったのかもしれないのですけれども、データとしてはそういうふうになっていないので、余り意味のある変動ではないのではないかと考えます。

これらは、普通ネガティブフィードバックがかかっておりますので、ミラーイメージで動いて意味があるかと考えます。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。

○山添委員 先ほどのフラボノイドのうちのエストロゲン作用をはかるために、この Tectorigenin がどれだけの強さがあるのかということをお話がありましたね。ちょっと待ってねと思った理由は、葛の花は Tectorigenin の純品ではないのです。それで、この資料 1-1 の 5 ページから 6 ページ、葛の花のこういう絵があるところです。そうすると葛の花のエキスの中にフラボノイド類としてどういうものがあるのかなというのをさっと見た分析のデータが表 4 に載っています。そして、次のページの表 5 にフラボノイド類の定量結果というものがあって、ここに Genistein そのものも入っているのです。だから換算をするときは複雑だなと思って、こういう場合はどうしたらいいのかなと。梅垣先生、どうするのですか。

○梅垣専門委員 本来ならばトータルで何か見ないと、個別成分を見ても不十分ですし、こういうものを扱う人というのは、単一のものではなくて複合的に何かいい効果があるとよく話しているのです。逆を言えば安全性の問題も複合的に何か問題が起こるかもしれない。できたらトータルでアッセイするようなものを行ったほうが、本当はわかりやすいのですけれども、どうやってやるかは私もわかりません。

○北村課長補佐 お聞きしたいのですが、石見先生の換算では大豆イソフラボンをターゲットにしていると思うのですけれども、今、山添先生もおっしゃったようにいろいろなものがあって、Tectorigenin についてどのくらいというのはわからないのですね。

○梅垣専門委員 調べればわかると思いますけれども、Tectorigenin だけで評価していいものなのか。要は使っているものは抽出物全体を使っているわけですから、個別のものでやってもいろいろな心配事が出てくるわけです。だからトータルで何かはかる方法を考えないと、個別はいいかもしれませんが、複合的な影響があるのではないかという懸念が出てくるので、ちゃんと評価したことにはならないと思います。

○北村課長補佐 お持ちでいらっしゃる 30 倍というのは、何で見ている 30 倍なのですか。

○梅垣専門委員 動物を人に換算する。それは単一のものでやっている試験です。例えば

レスベラトロールがどうのこうのという話題で、それをヒトに換算したらこれぐらいの濃度ですよというのが換算式で出ていました。

○山本評価第二課長 座長、済みません。重量比では●●●倍あって、それをどれだけ換算するかということで、石見先生は体表面積というような案も示されています。事務局でまた相談させていただいて、幾つかのパターンで計算するのもわかりませんし、済みません、後で相談させていただきます。

○清水座長 ただ、要するにフラボノイドによってそれぞれ体内動態とか違うわけですから、それを一々わかっていないでしょう。だから一応計算してみるというだけの意味しか基本的にはないわけです。一応でもやってみましょうということです。

ほかに御意見ございますでしょうか。

○山添委員 もう一つ、石見先生のところのコメントで胸腺の委縮のところは解決したのでしたっけ。

○清水座長 まだです。

○山添委員 それはこれからですか。

○清水座長 そうですね。厳密に言うと解決はしていないと思います。ただ、三森先生がやはり毒性学的に見て濃度の問題等を考えると、実際にどこまで有害性があるかということは、この辺では余り考えてもしょうがないというか、有害性があるとは言えないのではないかというような御発言があったので、むしろそういう量的な議論になってしまったということかなと思うのです。

○山添委員 ここのところで、フラボノイドからは理屈的に考えにくいというのは皆さん納得されることなのだろうと思うのです。これも結局、抽出物の中に含まれている何かの寄与している可能性は否定はできないのだけれども、そうなってくるとこういうものの食経験で過去にそういうものがあって、こういうものの作用がなければそれでいいのですけれども、そこら辺のところですね。

というのは、この申請者が出してきている資料の1つにステロイドのことが論文を出しているものがありますね。今回のところでコレステロールか何かの回答か何かのところ。結局そういうステロイドか何かを考えない限り、微量の含有物がこういうような作用に寄与しているとは考えにくい。この植物にこういうものが含まれていないのであれば、考えにくいと判断するか、何かそういうこと以外に追求のしようがないのではないかという気もするのです。

○池田評価情報分析官 ちょっと確認させていただいてよろしいでしょうか。今、恐らく最後残っている問題は、胸腺でみられた変化の話なのだろうと理解しているのですけれども、それについてまず毒性学的意義についてはあると言えるような変化ではないということではよろしかったのでしょうか。そこが1つと、今、量を計算しましょうという話をさせていただいているのは、仮にそれが問題だった場合にどの程度で起こるかというのを計算してみましょうということなのかなと思うのですが、それでよろしいですか。

○清水座長 私のまとめ方がうまくなかったのだと思うのですけれども、1 つは毒性学的な有害なことが本当にあれば胸腺の形態的な変化とか、いろいろなことが見えるはずなのに、そういうことは何もないので、恐らく毒性学的に見ると余り問題はないと考えていいだろうというのは1つ明確になったと思うのです。

ただ、一方で何かほかにありそうだということはぬぐい切れない。奥田先生も御指摘されていましたが、そういうものがあるので、それでは量的なことも考えてみて、本当に実際に使用する量では、そういったことも考える必要はないだろうということであればということになって、量の議論になったように私は理解しています。最初は●●●倍とか言うから、ほかに何か関係ないものが入っていたとしても、実際は関係ないだろうというところが、実際にそれがフラボノイドの場合だと●●●倍ぐらいの差しかないとなるとどうでしょうかという、そんな議論の進み方だったように私は理解しています。

○池田評価情報分析官 計算してみて、それなりにその作用も恐らく通常量では出ないだろうというところを確認してみたいということですか。

○清水座長 そういうことになると思うのです。

よろしいですか。私の理解が正しくないかもしれないので、間違っていたら御指摘いただきたいのですけれども。

では、そういうような考え方で、もう少しそこを詰めた上で最終的に決めていくということかなと思います。

○北村課長補佐 今、そのような形でおまとめいただきましたけれども、評価書はいかがいたしましょうか。

○清水座長 あと、甲状腺が完全に済んでいなくて、脇先生から御意見をいただきましたけれども、ほかの先生方から甲状腺のほうの問題はこれでいいのかどうかということは一応、確認をさせていただきたいと思うのですけれども。

○三森委員 ラットの 90 日試験では甲状腺に影響は出ておりませんので、そして今、先生がおっしゃったような形でヒトのデータでも FT₄ と TSH についての意味は余りないということですから、そこで結論は出たものと思います。

○清水座長 ありがとうございます。では、これはそういうことで片づいたということにさせていただきます。

それでは、そういうことで 2(1)絡みのところが少し残っておりますので、そこを整理した上で評価書をもう一度つくっていただいて、それをメールで先生方に見ていただくということで、特段の問題が出てこなければですけれども、そういうふうな進め方でよろしいでしょうか。

○三森委員 石見先生がラットの 90 日試験の結論をどのように考えていらっしゃるかが私はわからないので、毒性作用ととって、無毒性量が幾つなのか、どの辺のところまで石見先生は持っていきたいのか、あるいは本専門調査会での御議論の結果、そこまでは要らないということで、胸腺の影響については問題ないというスタンスでいらっしゃるのかが

見えないのです。評価書をどのようにまとめるかが、そこで相当変わってしまうと思うのです。そこを御出席いただいたときにもう少し御議論いただいたほうがよろしいと思うのです。

○清水座長 ですから1つは一応整理し直した結果を石見先生にまずメールでお送りして、それでいいということならいいですし、場合によっては12月にも委員会がございまして、そのときに御出席いただけるなら、そこで確認をさせていただくことでよろしいですか。

○北村課長補佐 あらかじめ御確認はしようと思っておりますので、よろしくをお願いします。

○清水座長 それでは、そういうことで今日は2つの案件がどちらもきちんとは片づかなかったのですが、問題点は、明らかになりました。そんな大きな問題点ではないと思いますので、この後、評価書案をつくっていただいて、御覧になった後にできれば12月の委員会でそれを確認して、最終的な手続に進めていくことにしたいと思っておりますが、よろしいでしょうか。

○清水座長 それでは、これで議題1の審議は終わりということではよろしいでしょうか。では、終わりしたいと思います。

その他ですが、何かございますか。

○北村課長補佐 事務局から2点ほど御報告がございます。

まず1点目ですけれども、先日、メールではお知らせしたところでございますが、消費者庁におきます特定保健用食品の表示許可等に関する通知が改正され、「特定保健食品申請に係る申請書作成上の留意事項等」がまとめられまして、平成26年10月30日付で発出されたところでございます。本通知につきましては皆様方に既に郵送させていただいております。また皆様の机の上に青いファイルをお配りしてございまして、その後ろのほうに青い仕切りがありまして、消費者庁通知というところにとじてございます。必要があればこちらを御覧いただければと思います。

もう一点になりますけれども、前回の本調査会で御相談させていただきました、本調査会への申請企業関係者等の参加についての話でございますけれども、特に専門委員の皆様方からは御意見をいただいておりますが、今後また実施する際には改めて御相談させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願いたします。

以上でございます。

○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102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す。