

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第104回会合議事録

1. 日時 平成27年2月6日（金） 14:03～15:09

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

・葛のめぐみ

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、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、山本専門委員、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（葛のめぐみ）

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、時間となりましたので、ただいまから第104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、石見専門委員、磯専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、本間専門委員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「葛のめぐみ」についてです。

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（葛のめぐみ）」。

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」となっております。

また、机上配布資料がございます。

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。

不足の資料等がございますでしょうか。不足等がございましたら、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。

○清水座長 それでは、審議に入りたいと思います。

まず、「葛のめぐみ」についてであります。本食品については、前回の調査会において審議を行い、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はありますが、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いたします。

○後藤評価専門官 回答書の説明に入ります前に、前回課題が残っておりました、ヒト12週間連続摂取試験について、おさらいをさせていただきたいと思います。お配りした資料の中に机上配布資料としまして、1枚紙の資料がございますので、そちらをお手元に御用意ください。こちらは前回第103回のときの回答書、机の上に置かせていただいております回答書の別添資料3-1-Aの抜粋をしたものとなっております。

まず、下にあります「図2：試験デザイン」を御覧ください。初めにスクリーニング期間がございまして、続いて前観察期間、その後の0Wということで摂取開始が始まっているのですが、この摂取開始の段階で先に行いましたスクリーニング検査の結果に基づきまして、BMI、性別、年齢に差がないように2群にランダム化したということになっております。この0Wの段階では65、65の130名でした。

この摂取開始日にCTスキャンを行いまして、その結果が21日後までに出ると。そのCTスキャンの結果によって30名を落とすという試験のデザインになっておまして、その試験の継続の中止について記載されているのが、この紙の真ん中のところですが、摂取開始日のCTスキャン検査の結果、各群15名（計30名）に達するまで、下記判断基準にて摂取開始21日後までに中止させる。1）腸内ガスやベルトの締め付け等の理由で、正確な腹部内臓脂肪面積の測定ができなかった者。2）腹部内臓脂肪面積が少ない者から順に、各群15名に達するまで中止させるという試験のデザインでした。

そして、摂取開始から12週間で摂取が終了しまして、その後、後観察期間4週間、事後検査という流れになっております。最終的に試験完了した者全てで50、50の100名となっておりますが、後ろのページを御覧ください。

この中の下のところにあります「21.2 被験者の棄却基準」がございまして、100名完了はしたのですが、アンダーラインを引いております④と⑤の部分で対照食品群の者になるのですが、「④スクリーニング検査から摂取開始日（0週）検査までの体重変動が3kgを超える場合」に該当した人が2人いました。続いて、⑤食事指導及び生活習慣に関する指導について違反し、かつ指導しても改善が認められなかった者が1名。対照食品群で計3名がこれに該当したので解析対象からは除外したと、このような試験デザインとなっております。

このような試験デザインでしたので、前回の審議の際には、これはランダム化の試験とは言えないという議論がありまして、その内容を反映させる形としまして、お手元にお配りしました資料1の評価書案を御覧ください。

資料1の7ページ目の32～33行目に、前回の評価書案では「無作為化」と記載があったのですが、ここは削除としております。

8ページ目を御覧ください。この無作為化を消した理由を記載しておいたほうがよいと考えましたので、9～13行目にかけてまして、なお、本試験では、被験者を無作為化割付けし試験食品の摂取を開始した後に、摂取開始前に行ったCTスキャンの結果により、摂取開

始21日後までに各群15名（計30名）の被験者、この被験者には注釈をつけておきまして、下のところですが、腸内ガスが多い等で正確な腹部内臓脂肪面積測定ができなかった者及び腹部内臓脂肪面積が少ない者を試験中止している。さらに対照群から3名を解析対象から除外している。そのため、本試験は無作為化試験ではないと判断した、と追記しております。

こちらは無作為化試験ではないということになりましたので、その上の3～5行目の部分ですが、こちらは被験食品群と対照食品群を比較して摂取前からの変化量において有意な低値を示した、体重、ウエスト周囲径、腹部内臓脂肪面積等についての記載があったのですが、ランダム化のところが崩れておりますので、有意とは言えないだろうと考えまして、それから、もともとこの部分というのは有効性についての記載でしたので、この部分は削る案にしております。

以上がおさらいになります。

それでは、回答書に入っていこうと思います。今回お配りしております薄い回答書になります。

回答書の2ページ目を御覧ください。指摘内容ですが、ヒト長期試験についてということで、本試験は被験者をスクリーニング検査の結果をもとにランダム化し、被験食品摂取群、対照食品摂取群の2群（各65名）に割付けた後に、CTスキャンの結果により各群15名（計30名）の被験者を除く試験デザインとされているが、安全性を評価する上では被験食品を摂取した被験者全員を対象にする必要があると考える。

ついては、中止者（各群15名（計30名））及び解析対象から除外された対照食品摂取群の3名について、個別の中止理由及び回答書、前回の回答書ですが、その別添資料3-1-Aの3ページにある評価項目の結果等、全てのデータを提出すること、という指摘を出しております。

回答です。「1. 個別の中止理由について」。

まずはCTスキャンによる中止者30名の中止理由が記載されております。表1ですが、上半分の15名が対照食品群、下半分の15名が被験食品群となっております。中止理由ですが、中止基準の②の1) 正確な腹部内臓脂肪面積測定ができなかった者。2) 腹部内臓脂肪面積が少なかった者となっております。

対照食品群ですが、1)に該当する者は●●●名、2)は●●●名、被験食品群は、1)は●●●名、2)は●●●名となっております。

3ページ目ですが、解析対象から除外された3名の解析対象除外理由について。こちらは対象食品群しかいませんが、先ほども申し上げましたが、棄却基準④に該当した者、スクリーニング検査から摂取開始日までの体重が●●●kg減少した者、●●●kg減少した者で、2名除かれています。それから、棄却基準⑤に該当で、複数回にわたる食事指導を行ったにもかかわらず食事内容に改善がみられなかったという者が1名という理由になっております。

データですが、まず「1) はじめに」というところで、CTスキャンによる中止者30名については、●●●のデータということで、こちらが回答書の後ろにあります1-A、1-C、1-Dという資料になっております。

続いて、解析対象から除外された3名について。●●●データ、こちらは1-B。●●●が1-Dとなっております。

「3) 自他覚症状について」ですけれども、CTスキャンによる中止者30名の自他覚症状のデータを1-Cとして提出させていただきます。なお、解析対象から除外された3名については、自他覚症状の発現はございませんでしたとあります。

1-Cを御覧ください。CTスキャンによる中止者30名の自他覚症状のデータとなっております。上が対照食品群、下が被験食品群。摂取開始前や摂取期間中での自他覚症状が御覧のとおり記載されております。

回答書の3ページ目にお戻りください。続いて、「4) 有害事象について」。有害事象については、試験に参加した130名全てを集計対象としております。その130名全てにおいて発現した有害事象が1-Dとなっております。1-Dを御覧ください。こちら上半分が対照食品、下が被験食品群となっております。こちらの被験食品群ですが、30名、CTスキャンにより試験を中止された者は、有害事象が発現しておりません。

回答書の3ページ目にお戻りください。最後ですが「3. 中止者30名の群間比較について」です。CTスキャンによる中止者30名のうち、対照食品群15名と被験食品群15名について、群間比較を行いました。その結果、主要評価項目である、腹部内臓脂肪面積、腹部皮下脂肪面積、腹部全脂肪面積、体重(BMI)、ウエスト周囲径、ヒップ周囲径、及びウエスト周囲径/ヒップ周囲径において、群間で有意な差は認められませんでした。また、その他検査項目においても、遊離T₄を除き、各検査項目の0週検査値に群間で有意な差は認められませんでした。こちらの詳細については、資料1-Eとなっております。このことからCTスキャンによる中止者30名について、対照食品群15名と被験食品群15名との間に偏りはなかったと考えることができます、という回答となっております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

前回の議論で動物試験等の問題は特になかったわけですが、ヒトの試験のデザインと途中で30名を中止にしたという、そのあたりが問題になりまして、これについて指摘をしていたところがございます。今日はその点について審議をしていただくわけですが、まず、事前に本日御欠席の磯専門委員からコメントをいただいておりますので、その説明を事務局からお願いします。

○後藤評価専門官 では、お配りしました資料2「専門委員からのコメント」を御覧ください。磯専門委員からのコメント。

評価書案の8ページ目、11、12行目の追加記載については、「.....を試験中止し、さらに対照群から3名を.....」と赤字の部分を加える必要があるかと思っております。このようなコ

メントをいただいております、今日お配りした評価書案には、こちらを反映するような形で記載しております。

続けます。最初の30名の除外者について両群間で各種パラメータに統計的に有意差がないと報告していますが、有意差を検出する統計的解析力がない条件での解釈となります。その後、対照群から3名解析除外をしていますが、その内2名は介入開始前に大きな体重減少があったケースです。すなわち、2段階でランダム化を崩しています。

評価書案の8ページ目、12、13行目の追加記載、「そのため、本試験は無作為化試験ではないと判断した」について、本来無作為化試験をめざし、結果的には無作為化を放棄したといったニュアンスとなると思われます。

この意味合いが、本文で表現されていると思いますが、念のため、生物統計・医学統計学の御専門の山本専門委員の御意見を伺ってください、とされております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今、磯先生のコメントにありましたけれども、山本先生からコメントをいただければと思います。

○山本専門委員 山本です。今、磯先生のコメントは評価書案についてですね。それについて言ったほうがいいのかということですか。評価書案の文言について、言ってしまっているということですか。

○北村課長補佐 それも含めて、お願いいたします。

○山本専門委員 わかりました。磯先生のコメントの前半部分、その除いた30名について両群間に差がないと言っているのは、先ほど事務局から読んでいただいた申請者からの回答書の3のところです。4ページのCTスキャンによる中止者30名について、両群との間に偏りはなかったと考えることができますと言っていますけれども、統計の基本的な考えを余りわかっていないのではないかとと思われるような記載です。正しい解釈は、有意差がなかった場合は差があるとは言えないというだけの話なので、この結果から両群に差があるとは言えなかったということだけで、差がないということを証明したことにはなりません。この結果は、積極的に差があるとは言えなかったということを示しているだけです。この結果から安全性がどうかということは判断できないので、それは別途、またこの後に判断していただくということだと思います。

次に、無作為化試験ではないと判断したという後半部分ですけれども、先ほど事務局から読んでいただいた被験者の棄却基準というところで、試験開始してから体重が減った人とか、食事指導をしても食事内容に改善がみられなかった人を除いたということは、これはやはりデザインとしてはよろしくないことなので、もともとそういう計画になっていること自体が問題だと思います。話がずれますが、結果として、その除いた3人のうち2人は体重がすごく減っているので、もしかしたら、その人たちを対照群から除いたせいで有効性に差が出たということだってあり得るので、本当に余りよろしくないと思います。

戻りまして、無作為化試験ではないと判断したということですが、磯先生が言われているみたいに、無作為化試験を目指して、結果的には無作為化を放棄したというニュアンスがあったほうが良いと思いましたが、無作為化試験ではないと判断したというよりも私が考えた文章としては、例えば、無作為化試験としての質を担保できていないとか、両群の比較可能性が担保されていない可能性があるとか、そういうほうが良いのではないかと思います。無作為化試験なのだけれども、無作為化試験としての質が担保できなくなってしまっているという記載のほうが良いのではないかと思います。

細かいことですが、「無作為化割付けし」となっていたのですが、「無作為割付け」だと思うので、そこは表現の問題ですが、以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

この問題に関しては脇先生からも前回質問をいただいていたので、脇先生からもコメントをいただければと思います。

○脇専門委員 統計学的な厳密な解釈については、山本先生にお任せしたいと思います。臨床的に安全性に問題がないかということに関しては詳細なデータを出していただいて、全例をチェックしましたが、特に問題な異常値等はないので、それについてはよろしいかと思います。

ただ、解析から除外された3名ということが、やはり山本先生がおっしゃったように、対照群に偏って、しかも全部終わってから解析から除いてあるという、そこが非常に不思議なところか、問題のある解析方法だと思いますし、そのうち3番目の患者さん、25歳の男性、これは食事指導が守れなかったということなのですが、データを見たら、そんなに飛び跳ねたデータになってもいけないので、なぜ除かれたのかなど。私としてはデータからはわからないのですが、担当者の判断がどういう根拠で除外になったのか、ということが客観的にはわかりづらいということがあると思います。安全性については一応了解をいたしました。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、ほかの委員の先生方、何かこの件に関して御意見はございますでしょうか。

今回の問題は要するに実験デザインや統計処理の方法に問題があるという部分と、それはそれとして、製品の安全性というものに関して、一応特段の問題があるかどうかという、その2つの違う性質のものが含まれておりますけれども、何か御意見がございましたら、お願いいたします。よろしく申し上げます。

○山本専門委員 今回、多分安全性はそんなに問題はないということだったと思うのですが、やはりちゃんとしたデザインでやらないと、このように問題になるのだということを、申請者の方というか、これから申請しようという人にもわかってもらったほうが良いと思うので、消費者庁に、これが非常に問題になったということはお伝えして、デザインがおかしいものはきちんとそちらでチェックをしていただくなどお伝えしたほうが良い

と思います。ここで議論をしても、どうにもならないことなので。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。特に御意見はございませんか。

では、まず、この製品の安全性に関しては特段問題はないと考えていいだろうということに関して、反対の御意見等はございますでしょうか。

特に何か問題だということも確かに見えてこないわけなので、安全性の評価という点ではそういう結論になるかなと思いますが、先ほどから御意見がありますように、やはり実験手法、デザイン、解析方法にいろいろ問題がりますようです。これはむしろ機能性評価のところでは本来はもうちょっときちんと考えなくてはいけない問題だということが出てきていると思いますので、それに関しては消費者庁のほうにお伝えして、もう一度何らかの形で検討していただくというふうにお願いをする。そのくらいしか、この委員会としてはやることはないかなと思いますが、ほかに何か御意見はございますか。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 今のことにしまして、答申等の際には、きちんと伝えるようにしたいと思います。

○清水座長 それでは、特に御意見がないようでしたら、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ので、次は評価書案について確認をお願いしたいと思います。

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、資料1の評価書案を御覧ください。まず、5ページ目をお願いします。

「1. 評価対象品目の概要」。

「1. 製品」、こちらについては御覧のとおりです。

「2. 関与成分」、本食品の関与成分である葛の花エキスは、マメ科クズ属のクズの花部を乾燥させ、熱水抽出して得られたものである。葛の花エキスに含まれるフラボノイド類のうちテクトリゲニン類は、Tectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside、Tectoridin (Tectorigenin-7-*O*-glucoside) 及びTectorigeninである。

「3. 作用機序等」、葛の花エキスは、*in vitro*試験及び動物を用いた*in vivo*試験により、肝臓で脂肪合成を抑制し、脂肪組織で脂肪分解及び熱産生を亢進することで抗肥満作用を発揮することが示唆された。

in vitro 試験により、テクトリゲニン類のうち、配糖体であるTectorigenin-7-*O*-xylosylglucoside及びTectoridinは、β-グルコシダーゼや腸内細菌により代謝され、Tectorigeninや6-Hydroxygenisteinに変換されることが示されている。動物を用いた*in vivo*試験により、経口投与したTectoridinは、血中では主にグルクロン酸や硫酸で抱合されたTectorigeninとして存在しており、Tectorigeninよりも多く存在していることが示されている。ヒトを対象とした葛の花エキス（テクトリゲニン類として36.08 mg）

の単回摂取試験の結果、Tectorigeninの血漿中の最高血中濃度到達時間は 4.2 ± 2.0 時間であったが、6-Hydroxygenisteinは血漿から検出されなかった。Tectorigeninの尿中排泄率は17.6%であり、尿中排泄量は6～9時間後にピークとなった。また、Tectorigeninの血漿中(摂取9時間後)及び尿中(摂取6～9時間後)の抱合体の割合はそれぞれ $88.2 \pm 4.3\%$ 、 $81.0 \pm 6.5\%$ であった、としております。

6 ページ目「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」。

「1. 食経験」、日本において、クズの若芽、若葉及び花は、山菜として酢の物や天ぷら等の料理法で食されており、クズの花は、大正13年には民間薬用植物として利用されていた。また、クズの花は、アジア地域において、伝統的にお茶として飲用されている。

なお、葛の花エキス配合食品が平成16年から申請者により販売されているが、これまでに葛の花エキスに起因すると考えられる副作用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) 遺伝毒性試験」。

「①復帰突然変異試験」、こちらの結果は全て陰性であった。

「②染色体異常試験」、こちらの結果は代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度が用量依存的に増加したことより、総合的に陽性と判定された。

「③小核試験」、7 ページ目になりますが、こちらの結果陰性であった、としております。

7 行目です。以上の遺伝毒性試験では、葛の花エキスは染色体異常試験において代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も陽性を示したが、比較的高用量域であること、代謝非活性時及び代謝活性時のいずれの場合も染色体構造異常のD₂₀値は高く染色体構造異常誘発能は弱いと考えられること、小核試験及び復帰突然変異試験の結果は陰性であったことから、生体にとって問題となるものではないとしている、としております。

「(2) 単回強制経口投与試験 (マウス)」、こちらの結果、葛の花エキス投与群において死亡例はなく、一般状態、体重推移、摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。

「(3) 90日間反復混餌投与試験 (ラット)」、この結果、葛の花エキス投与群において死亡例はなく、一般状態に異常は認められなかった。体重、摂餌量、心拍数、血圧、眼科学的検査、尿検査、血液検査、器官重量、病理組織学的検査及び剖検所見において、毒性的に意義のある変化もしくは葛の花エキスに直接起因すると考えられる変化は認められなかったとしております。

「3. ヒト試験」。

「(1) 12週間連続摂取試験 (対象者: BMIが25以上30未満の人)」、BMIが25以上30未満の成人を対象に、葛の花エキス配合食品又は対照食を一日1包、12週間摂取させるプラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。試験完了者100名(両群各50名)のうち、スクリーニング検査から摂取前検査の間の体重変動が大きかった2名及び複数回の食事指導にもかかわらず食事内容に改善がみられなかった1名の計3名を解析対象から除外した。

したがって、最終的に解析対象とした被験者は葛の花エキス配合食品群50名（男性24名、女性26名）、対照食品群47名（男性22名、女性25名）の計97名となった。

その結果、葛の花エキス配合食品群で、血圧、脈拍数、血液検査、尿検査において、摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも基準値範囲内での変動であった。また、試験食品と因果関係のある有害事象は認められなかった。

なお、本試験では、被験者を無作為割付けし、試験食品の摂取を開始した後に、摂取開始前に行ったCTスキンの結果により、摂取開始21日後までに各群15名（計30名）の被験者を試験中止している。さらに対照群から3名を解析対象から除外している。そのため、本試験は無作為化試験としての質を担保できなくなっていると判断した。

「(2) 4週間連続3倍過剰摂取試験（対象者：BMIが30未満の人）」、BMIが30未満の成人男女30名を対象に、本食品又は対照食を一日3包、4週間摂取させる無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。試験に参加した被験者のうち、1名が試験食品とは無関係の理由で試験を中止したため、試験を完了した被験者は本食品群14名（男性8名、女性6名）、対照食品群15名（男性7名、女性8名）の計29名であった。

その結果、本食品群で、体重、血圧、脈拍数において、臨床上問題となる変動は認められなかった。本食品群で、血液検査及び尿検査において、摂取前と比較して有意な変動が散見されたが、いずれも基準値範囲内での変動であった。また、試験食品と因果関係のある有害事象は認められなかった。

「4. その他」。

「・品質管理について」、本食品に使用されている葛の花エキスは、自生しているクズの花部を原料としており、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、品質管理にあたって、産地の選定、乾燥葛花の選定・受け入れ、葛の花エキスの製造の各工程で複数の品質管理検査を行い、製造段階においては熱水抽出時の温度及び時間を規格化することで、葛の花エキスの一定の品質を担保するとしている。

「・エストロゲン様作用及びアンタゴニスト作用について」、葛の花エキスのエストロゲン様作用に関する安全性を検証することを目的として、テクトリゲニン類のアグリコン型であるTectorigeninのエストロゲン受容体 α 及び β に対するアゴニスト活性の評価及び葛の花エキスを卵巣摘出SDラットへ投与する子宮肥大試験が実施された。その結果、Tectorigeninのアゴニスト活性は、大豆イソフラボンであるGenisteinと比較して微弱なものであり、葛の花エキスによる子宮肥大作用は認められなかった。以上のことから、申請者は、葛の花エキスは、生体内においてエストロゲン様作用を発揮しないと考察している。

Tectorigeninはヒトエストロゲン受容体 α に対してアンタゴニスト活性はなく、ヒトエストロゲン受容体 β に対するアンタゴニスト活性を有することが報告されている文献から、申請者は、そのアンタゴニスト活性は弱く、ヒトが葛の花エキスを摂取した際のTectorigeninの最高血中濃度ではアンタゴニストとして作用しないと推察している。また、ヒトエストロゲン受容体 β は卵巣及び前立腺に多く発現しているが、葛の花エキスを用い

た動物試験で、閉鎖卵胞の出現や前立腺における上皮陥入及び上皮細胞の過形成等の病理組織学的所見が認められておらず、卵巣及び前立腺重量に有意差や用量依存的な変動は認められていない。以上のことから、申請者は、葛の花エキスは、生体内においてヒトエストロゲン受容体 β を介したアンタゴニストとして作用する可能性は極めて低いと考察している、としております。

まずは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。

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。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ということで、ここではもう少し違うところでの修正をしていきたいと思います。

まず、5ページの「I. 評価対象品目の概要」、この部分について御意見、コメントがございましたら、お願いいたします。いかがでしょうか。

○脇専門委員 確認させてください。25～28行目の文章で、「経口投与したTectoridinは、血中では主にグルクロン酸や硫酸で抱合されたTectorigeninとして存在しており、Tectorigeninよりも多く存在していることが示されている」、これはちょっとおかしいです。

○清水座長 これはおかしいですね。

○北村課長補佐 文章がわかりにくくて、申し訳ありません。

○山添委員 26行目で、血中では主にTectorigenin、グルクロン酸及び硫酸抱合体として存在しており、Tectorigeninよりも多く検出されたということだと思います。

○脇専門委員 血中ではTectorigeninが存在しているのですか。

○山添委員 抱合体のほうが多いのですね。

○北村課長補佐 抱合化されたTectorigeninとして存在しているという意味で、グルクロン酸抱合体と硫酸抱合体とグルクロン酸及び硫酸の抱合体が存在しているという文献があります。

○山添委員 血中では主にTectorigenin、グルクロン酸及び硫酸抱合体として存在している、だけで文章はいいですね。

○清水座長 抱合化されていないもののことは書かなくていいかどうかですね。

○山添委員 ほとんど検出されていないのではないかな。31行目のところもそうなのですが、「Tectorigeninの尿中排泄率は17.6%」と書いてありますね。申請書の赤いラベルの資料1-12の8ページのところを見ていただくとわかるのですけれども、ややこしい書き方がしてあるのですが、左に図2というのがあります。そのところに、全被験者の尿中のTectorigenin総排泄量の平均値と標準誤差を示した、ということで、3コンマ幾つで何ミリというのが出てくるわけですね。ここはトータルで抱合体を含んだ全ての値で、これはこの尿中排泄率の数値がアグリコンではないのですね。アグリコンとトータルとの排泄を区別して、記述はしないといけないかなと思います。

確かに本文中にはTectorigeninの尿中排泄量、9ページの下から4行目にそう書いてあ

るものね。文章としては 3.7 ± 0.59 mgと書いてあるのですけれども、その実際のデータを左の図から下を見ると、総Tectorigeninと書いてあります。これは抱合体を含んだ値だと思います。

○清水座長 要するに、ここの部分のアグリコンのタイプと抱合体をつくっているものとの記述が明確に書き分けられていないような感じがあって、読んだときに少し誤解を生じやすいというところがありますね。

○山添委員 それと血漿中のデータのサンプルも分析の方法を見るとわかるのですが、4ページ、血漿分析を見てみると、血漿サンプルを分離してから β -グルクロニダーゼ処理をしてから量っています。これはフリーと血中濃度を書いているけれども、実はフリーではなくて、ほとんどのサンプルが抱合体だと思います。そのデータがどちらなのか、これは不正確ですね。

○北村課長補佐 酵素処理をしなかったものを量ってしまして、抱合の割合を算出しているようです。

○山添委員 データがどちらのデータなのかを確認したほうがいいと思います。

○北村課長補佐 内容を確認の上、修正いたします。

○清水座長 では、ここは正確に、誤解されにくいような書き方に修正をするということで、事務局のほうでその辺を修正していただければと思います。

ほかにここの部分で何か御意見はございますでしょうか。

よろしいようでしたら、次に6～7ページにわたる「Ⅱ．安全性に係る試験等の概要」、その中の「1．食経験」、「2．*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験」、この部分について御意見、コメントをいただきたいと思います。いかがでしょうか。

食経験はよろしいでしょうか。*in vitro*系も遺伝毒性、単回強制経口投与（マウス）、90日間反復混餌投与（ラット）という3つの項目がございしますが、特別に修正をする必要はないでしょうか。

ないようでしたら、次は、今回大分修正が入りました7～8ページの「3．ヒト試験」についてです。ここについて、御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

本日議論をしまりました、無作為化の問題等を含んでおりまして、今日御報告していただきました事務局の案は、先ほどの山本先生の御意見を入れて、既に修正が入っておりますけれども、何かそれ以外に修正をするべきところはございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、8～9ページの「4．その他」の部分です。品質管理、エストロゲン様作用、アンタゴニスト作用といった部分でございしますが、このあたりはいかがでしょうか。これもよろしいですか。

それでは、特に御意見がないようですので、最後に9ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」についてということになります。こちらのほうへ行ってよろしいでしょうか。

それでは、9ページの「Ⅲ．食品健康影響評価」、事務局からお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、9ページの23行目になります。

本食品の関与成分である葛の花エキスは、マメ科クズ属のクズの花部を乾燥させ、熱水抽出して得られたものである。

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、マウスを用いた小核試験及び単回強制経口投与試験、ラットを用いた90日間反復混餌投与試験、ヒト試験（BMIが25以上30未満の人を対象とした12週間連続摂取試験及びBMIが30未満の人を対象とした4週間連続3倍過剰摂取試験）及びその他の試験等において、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、「葛のめぐみ」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、とさせていただきます。

お願いします。

○清水座長 このようになっておりますが、これでよろしいでしょうか。

山添先生。

○山添委員 1つよろしいですか。関与成分のところで、マメ科クズ属のクズということですと通してきたのですが、これは日本産のクズと同じものと考えていいのですか。事務局、わかりますか。

中身の問題ではないのですけれども、申請書のタグ4の、3ページ目で「保健の用途等各項目別に使用した文献等の要約」というのが出てきて、「葛の花エキスとは」というところがあって、そのところは葛の花エキスに使用している原料はマメ科クズ属に属する *Pueraria lobata* subsp. *thomsonii* の花部あるとして、クズとは書いていないです。

○脇専門委員 その次の文章は、葛の花部と書いてある。

○山添委員 だから、そこが曖昧なのです。たしか学名は日本産のクズとは違うように思います。

○清水座長 クズは日本でも、最近はどうかはわからないですが、そこらにいっぱい生えているものですね。

○山添委員 マメ科で同じですけれども、多分subsp.が違うのだと思います。

○後藤評価専門官 参考になるかと思われまので、こちらの厚めのほうの回答書です。こちらの回答書の赤い札が一番最初についています別添1-Aという中の6ページ目を御覧いただきますと、中国各地でのクロマトグラムが7ページ目に出ていまして、9ページから日本産のもののクロマトグラムが出ていて、その解説として6ページになります。

中国のクロマトは大体同じようなところにピークが出ていて、中華人民共和国●●●地域産の葛花全てが *P.thomsonii* 基原であることがみてとれる、と記載されています。それを見比べているのが9ページにあります日本産のクロマトグラムのピークで、ちょっと違うものなので、日本産のものは *P.thomsonii* ではないのかなと思います。9ページの図8のところには、日本産のものは *P.lobata* 基原となっています。

○山添委員 だから、中国産がsubsp.なのですね。この辺のところをはっきりしておかな

いといけないのかもしれない。

○後藤評価専門官 あとは学名のところだと、こちらの厚い審査申請資料の1-1という資料なのですが、1-1の1ページ目に「マメ科クズ属に属する種およびその生息地」ということで、どちらも *P.lobata* の subsp. として *P.thomsonii*、それから *P.lobata* が1つ目のところに出ております。

○山添委員 今の表記の図を見ていくと、*P.lobata* ではあるのだけれども、*P.lobata* 中の subsp. が中国産ということですね。

○北村課長補佐 今回のものが *P.lobata* 中の亜種だと思います。

○山添委員 今回のものについては亜種ということですね。そこまできちんと書かないとまずいわけですか。日本産のクズという表記を書かないほうがいいのではないですか。クズ属まではいいのだけれども、その種のところにはクズと入れないほうがいいですね。わかるようにすればいいと思います。

○山本評価第二課長 食経験のところ、日本のものが違うのだとわかるようにしておかないといけないということですね。

○山添委員 だから、クズという表記を書かない方がいいのではないですか。

○池田評価情報分析官 *P.lobata* などの学名で書いた方がよいということですか。

○山添委員 クズ属まではいいのだけれども、種のところにはクズと入れないほうがいいです。

○池田評価情報分析官 違うものだというのがわかるように。

○山添委員 わかるようにすればいいと思います。

○山本評価第二課長 事務局で整理します。

○山添委員 調整してください。整理しておられればいいです。大きく分ければ、クズの仲間だと思いますけれども、そこはもう日本産の名前。

○山本評価第二課長 うちとしては消費者庁に伝えて、商標の名前は。

○山添委員 大きくはクズの仲間ではあると思います。

○清水座長 ありがとうございます。少なくとも日本のクズには Tectorigenin がほとんど入っていないですね。だから、違うものであるということはどこかで明らかにしておいたほうがいいのかという気はいたします。

ほかに何か御意見はございますか。

尾崎先生。

○尾崎専門委員 9ページのエストロゲン受容体のところの表現ですけれども、2行目のところですね。「エストロゲン受容体 α 及び β 」と書いてあるのですが、エストロゲン受容体 ER α 及び ER β と書くのが適当だと思います。分子種には正式な略語がありますので。その後のところでエストロゲン受容体 α 、エストロゲン受容体 β と書いてあるのは、全部 ER α 、ER β となるので文章もすっきりして良いと思います。

○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。よろしいでしょうか。

それでは、最初のほうで御指摘がありました、抱合体と非抱合体のわかりにくい表現のところを少し修正するということと、今、御指摘のありましたエストロゲン受容体をER α 、ER β という表現を使って書いていくということと、今の日本産、中国産の区別ということがあるので、それがわかるような書き方をすると。そのようなことを修正するということによろしいでしょうか。

脇先生。

○脇専門委員 済みません、後からですが、今の中国産かどうかの議論に続いて、6ページの「1. 食経験」の4行目「日本において」という文章については少し齟齬があるので、省いたほうがいいのかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。日本のクズは関係ないとなると、食経験の議論では、その部分は使えないかもしれません。

ほかには何かございますか。

○尾崎専門委員 でも、そうすると、2行目以下の「大正13年には民間薬用植物として」というのは、日本ということになりますよね。

○清水座長 では、その部分も少し事務局で整理をして、日本のクズと混同されないようにしておく必要があるかと思います。

それでは、特にほかの御意見がなければ、評価書案をただいま議論があった内容に従って修正をしたいと思います。これはどういたしましょうか。もう私のほうで一任させていただいて修正するということによろしいでしょうか。

○清水座長 では、私と事務局とで相談をして修正をし、そして、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、「葛のめぐみ」については、これで終わりにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、議題（1）については終わりたいと思いますが、議題（2）「その他」、事務局から何かございますでしょうか。

○北村課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、以上をもちまして、第104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。