

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第115回会合議事録

1. 日時 平成29年8月7日（月） 14:00～16:22
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
 - ・ 健やかごま油
 - (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、小堀専門委員、
佐藤専門委員、酒々井専門委員、本間専門委員、山本専門委員
 - (食品安全委員会)
山添委員、吉田委員
 - (事務局)
小平事務局次長、吉田評価第一課長、吉岡評価第二課長、池田評価情報分析官、
内海課長補佐、森山評価専門官、松田技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 食品健康影響評価に関する資料（健やかごま油）
 - 資料2 専門委員からのコメント
6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから「第115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、尾崎専門委員、林専門委員、平井専門委員、脇専門委員が御欠席でございます。

また、酒々井専門委員が16時に退室されるかもしれないということです。本間専門委員は16時半ぐらいに退室されるかもしれないということでございます。

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った新規審議品目の「健やかごま油」です。

事務局から配布資料の御確認をお願いいたします。

○内海課長補佐 資料の確認を行います前に、事務局の人事異動がございましたので御報告をさせていただきます。

7月10日付で、事務局次長の東條の後任として小平が着任しております。

○小平事務局次長 よろしくをお願いいたします。

○内海課長補佐 また、同日付で評価第二課長の鋤柄の後任として吉岡が着任しております。

○吉岡評価第二課長 よろしくをお願いいたします。

○内海課長補佐 また、7月11日付で評価第一課長の関野の後任として吉田が着任しております。

○吉田評価第一課長 よろしくお願ひします。

○内海課長補佐 また、8月1日付ですが、評価第二課課長補佐の井上にかわりまして、私、内海が、それから私の後任に評価専門官として森山が着任をしております。

○森山評価専門官 森山です。よろしくをお願いいたします。

○内海課長補佐 それでは、引き続き、議事次第に基づきまして配布資料の確認をさせていただきます。

本日は、議事次第、座席表、専門委員の名簿。

資料1として「食品健康影響評価に関する資料（健やかごま油）」。

資料2として「専門委員からのコメント」。

また、机上配布資料がございます。

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席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。事務局まで、何かございましたらお知らせください。

○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。

○内海課長補佐 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でした。

○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。

(「はい」と声あり)

○清水座長 それでは、新規審議品目である「健やかごま油」についての審議を行いたいと思います。

事務局から、御説明をお願いいたします。

○内海課長補佐 それでは、申請者から提出されております申請書の説明をさせていただきます。

この青色のドッチファイルを御参照いただきまして、まずタグの2番の最後のページ。「表示事項」となっております一覧表がございます。こちらに基づいて、製品の概要を御説明いたします。

商品名は「健やかごま油」、品名は「食用ごま油」、許可表示ですが、「本品はセサミン・セサモリンが含まれており、LDLコレステロールを減らすのを助けます。コレステロールが気になる方やコレステロールが高めの方におすすめします。」

表の真ん中あたりですけれども、一日当たりの摂取目安量、こちらは大きじ1杯(14g)を目安に使用することになっています。「普段ご使用の食用油と置きかえて毎日の食事の中でお召し上がりください。食用油の過剰摂取を避けるため、摂取量の目安量を守って使用してください。」とされております。

上のほうに戻っていただきまして栄養成分表示ですけれども、下段の関与成分、セサミンに関しては14g当たり77.8mg、セサモリンに関しては同じく14g当たり28.7mgとなっております。

続きまして、「関与成分の設定」について御説明いたします。タグの3のページ3-2の中ほどをご覧ください。

「関与成分の設定」ですが、焙煎ごま油を搾油し、ろ過した後に得られる「純正ごま油」に含まれるリグナンは主にセサミン及びセサモリンであるとされております。「純正ごま油」の脂肪酸組成はこめ油と同等であり、植物ステロールの含有量はわずかであることから、その作用は期待されないとされております。

純正ごま油中の分析の結果は、資料1-5に記載がございます。純正ごま油中のリグナンとしては、セサミン、セサモリン、セサミノール及びエピセサミンが検出されておりますが、それぞれ70%、27%、1%、1%、1%ということで、セサミンとセサモリンで約97%を占めるということで、純正ごま油の主たる関与成分をこれらリグナンのうちセサミンとセサモリンに特定をするとされております。

続きまして、作用機序になります。資料の1-6をおめくりください。

まず、ラットにゴマ添加飼料を15日間摂取させて血清中及び肝臓中のリグナンの濃度を対照群と比較しております。その結果ですが、ゴマ添加飼料群では、ごまの添加濃度に依存してセサミン及びセサモリンが血清中及び肝臓中で検出されております。

続きまして、資料1-7になります。同じく、ラットを用いてリグナン添加飼料を10日間摂取させまして、脂肪酸代謝に及ぼす影響を対照群と比較しております。

試験1、「血清中及び肝臓中のセサミン及びセサモリン濃度」ですけれども、リグナン量がいずれも用量依存的に増加したことが認められております。

続いて試験2、「血清中及び肝臓中のコレステロール濃度」への影響の比較ですが、リグナン添加飼料群では、血清中及び肝臓中のコレステロール濃度が低下したとあります。

それから試験3ですけれども、「肝臓における脂肪酸の β 酸化及び脂質生合成に関連する酵素の活性及び遺伝子発現量」の比較ですが、セサミン添加飼料群では肝臓における脂肪酸の β 酸化に関連する7種類の酵素のうち、3種類の酵素で有意に高い活性が認められております。それ以外のリグナン添加飼料群では、対照群と比較していずれの酵素についても活性が有意に高かったとされております。

次のページですけれども、 β 酸化に関連する12種類の酵素のmRNA量ですが、用量依存的に増加したとされております。

それから、セサミン0.6 g/kg添加飼料群では、脂質生合成に関連する4種類の酵素のうち、3種類の酵素で有意に活性が低かった、それ以外のリグナン添加飼料群では、対照群と比較していずれの酵素においても活性が有意に低かったことが認められております。

それから、飼料中の濃度にかかわらず、リグナン添加飼料群では、脂質生合成に関連する12種類の酵素のうち、9種類の酵素のmRNA量を対照群と比較して有意に低下させたとあります。

続きまして、資料の1-12を御参照ください。同じくラットにリグナン添加飼料を15日間摂取させまして、血清中及び肝臓中のコレステロール濃度への影響、それから肝臓のコレステロール代謝に関連する酵素の遺伝子発現に及ぼす影響を検討しております。

試験1でございますが、リグナン添加飼料群では血清中及び肝臓中のコレステロール濃度の低下が認められております。

試験2ですけれども、リグナン添加飼料群ではコレステロール生合成の律速酵素であります、HMG-CoA還元酵素の遺伝子発現が有意に抑制されたとあります。その他のコレステロール産生に関する酵素の遺伝子発現は、おのおの有意に抑制をされております。また、脂肪酸の β 酸化及び脂質生合成に関する酵素の遺伝子の発現についても、対照群と比較してリグナン添加飼料群では多くの酵素で有意な変化が確認されたとされております。

続きまして、資料1-13を御参照ください。ラットにゴマ添加飼料を16日間摂取させまして、肝臓における脂肪酸の β 酸化及び脂肪酸合成に関連する酵素の活性に及ぼす影響を検討しております。

試験1ですけれども、ゴマ添加飼料群では肝臓における脂肪酸の β 酸化に関連する酵素の活性が高く、脂肪酸合成に関連する酵素の活性が低かったとされております。

タグの3のページ3-2にお戻りください。ページ下段の「関与成分の作用機序」のところですが、先ほど御紹介しましたことから、セサミン及びセサモリンがコレステロールの代

謝に関与することによって、血中コレステロール値を低下させるものと考えられるとされております。

なお、申請食品中に含まれるエピセサミンは、コレステロールの生合成に関与する酵素の発現にセサモリンと同程度作用することが報告されておりますが、申請食品中の含有量が1%、セサモリンの含有量に対して約4%ということで、申請食品におけるコレステロール低減作用への関与は低いものと考えたとされております。以上が、作用機序になります。

続きまして、一日摂取目安量の設定に関してです。こちらはタグ3の3-3ページ、③のところになりますが、LDLコレステロールが高めの成人男女108名を対象に、申請食品の一日当たりの摂取目安量の設定を検討すべく、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施しております。

脂肪酸組成を申請食品に近似させて調合した植物油、それから高用量試験群は申請食品の純正ごま油を14 g、低用量試験群は申請食品の純正ごま油10 gにプラスプラセボの油4gを調合した油として、各々1日14 gを12週間連続で摂取させます。

なお、高用量群では14 g中に冒頭に御紹介したセサミン77.8 mg、セサモリン28.7 mg、低用量群ではセサミンは55.9 mg、セサモリンは19.9 mgの含有量となっております。

この有効性評価の結果が資料の1-15、赤いタグになりますけれども、こちらに記載がございます。

さらに一つページをおめくりいただいて、結果の要約のところになりますが、右の列の中ほどですけれども、主要評価項目であるLDLコレステロールに関しましては12週目、それから8週目、いずれにおいてもプラセボ群に比べて高用量群及び低用量群で有意に低値を示したとされております。

ページの右側に移りまして、副次評価項目であります総コレステロールですが、12週目においてプラセボ群に比べて高用量群で有意に低値を示しております。

また、8週目においてはプラセボ群と比べて低値でしたが、高用量群及び低用量群で有意差はなかったとされております。

このことから、申請者は、申請食品として1日14gを摂取させることで有効性が認められるものと判断しております。

さらに赤いタグの資料の1-16になりますけれども、先ほど資料の1-15で御紹介した試験とほぼ同じ試験を、有効性が認められた1日14 gの摂取とプラセボで実施をしております。

この結果ですが、めくっていただいて右の段の中ほどになりますけれども、プラセボ群と比較をしまして主要評価項目の血清LDLコレステロール濃度は、被験食品群摂取の8週目及び12週目の検査値で有意な低下が認められたとされております。

以上が、一日摂取目安量の設定根拠となっております。

続いて、「食経験」の御説明になります。タグの3のページ3-4をお願いいたします。申請者は1858年よりごま油の製造を行っておりまして、この純正ごま油は1967年から製造販売されております。

家庭用の純正ごま油の販売数量ですけれども、2001年から2014年の平均が1本200 g容量換算で3,476万本であったとしており、この期間に、因果関係が明らかな健康被害の報告はなかったとのことです。

なお、この申請食品ですけれども、セサミン及びセサモリンを特に添加したものではなく、先ほど御紹介した、ヒトで有効性の認められたセサミン及びセサモリンの含量を規格として保証したのになります。

それから、家庭におけるごま油を含む植物性油脂の摂取量は、平成27年の国民健康・栄養調査の結果から1日当たり 8.4 ± 8.2 gとなっており、1日14 gのごま油を含む植物性油脂の摂取量はこの範囲内であるとしております。

また、関与成分のセサミン及びセサモリンは市販のごま油や、その他のゴマを原料とする食品、粒ゴマ、すりゴマ、練りゴマ、ごま豆腐等から日常的に摂取されておりまして、その多くは市販のごま油によって摂取されているとされております。

先ほど御紹介した植物性油脂の摂取量が1日当たり 8.4 ± 8.2 gであることから、植物性油脂としてごま油を使用した場合の日常的な関与成分の摂取量は、申請食品における関与成分量の下限値でありますセサミン100 g当たり556 mg、セサモリン100 g当たり205 mgから算出すると、セサミンが 46.7 ± 45.6 mg、セサモリンが 17.2 ± 16.8 mgと推定されております。

以上のことから、申請食品及び申請食品中の関与成分は、食品として人が摂取してきた経験が十分に存在するものと考えられたとしており、このことから安全性における動物を用いた*in vivo*試験の実施については必要ないものと考えたとしております。

また、ここの最下段、「また」ですけれども、ゴマの摂取に伴う過敏症があることが報告されており、申請食品の摂取をする上での注意事項に、「ごまの摂取による過敏症の報告があります。特に喘息の既往歴のある方は医師にご相談ください。」といった表示をすることとしております。

続きまして、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験を御説明いたします。タグの3のページ3-5、それから資料の1-8を御参照ください。

こちらは、ラットにセサミンを経口投与しまして体内動態を見たものになります。まず、肝臓中への蓄積性ですが、8週間投与をし、濃度を測定したところ、セサミン及びエピセサミンしか認められず、濃度は肝重量g当たり0.5 µg未満であったとしております。

続きまして、セサミンのリンパ液の吸収を確認した結果ですけれども、セサミン及びエピセサミンの混合物を胃管投与し、継時的にリンパ液を回収して吸収性を見たところ、投与後、0~3時間のリンパ液中にセサミン及びエピセサミンが検出され、累積のリンパ液中の吸収量にこれらの間で有意差はなかったとしております。

それから、ラットにセサミンとエピセサミンの混合物を経口投与し、組織中及び血清中の濃度動態を確認しております。

その結果ですが、セサミン及びエピセサミンは最初に肝臓に取り込まれ、その後は別の

組織、肺、心臓、腎臓、脳に移行し、投与後24時間以内に体内から消失するものと推測されております。

続きまして、遺伝毒性試験になります。資料2-18を御参照ください。セサミン及びエピセサミンの遺伝毒性を細菌を用いた復帰突然変異試験、ハムスター培養肺細胞を用いた染色体異常試験、マウスの骨髄小核試験、ラットの肝臓を用いたコメットアッセイにより評価をしております。

その結果ですが、セサミンは代謝活性化系の有無によらず、エームス試験において陰性であったとされております。*in vitro*の染色体異常試験においては、セサミンは代謝活性化系非存在下で染色体異常を誘発しなかったが、代謝活性化系存在下の細胞毒性濃度で構造異常を誘発したとされております。

セサミンの最大用量2.0 g/kgの経口投与では、*in vivo*骨髄小核試験での小核を有する多染性赤血症の割合も、*in vivo*の肝細胞を用いたコメットアッセイでのコメットテイル内のDNA比率も有意に増加しなかったとされております。

エピセサミンですけれども、代謝活性化系の有無によらず、エームス試験、*in vitro*の染色体異常試験、*in vivo*のコメットアッセイにおいて陰性であったとされております。

これらの結果から、セサミンは*in vivo*でDNA損傷をせず、セサミンとエピセサミンは遺伝毒性を有しないと判断されております。

続きまして、資料の2-19になります。こちらは、既存添加物であります「ゴマ油不けん化物」、セサモリンを主成分とするものですが、その安全性の見直しに関する調査研究のために行われた遺伝毒性試験になります。

一段下がっていただいて遺伝毒性試験の結果でございますけれども、復帰突然変異試験及び染色体異常試験の陽性の結果が得られているものの、*in vivo*の小核試験、トランスジェニックマウス及びヒト培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験の結果を考慮すると、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとされております。

詳細は、おめぐりいただいた結果の要約のところに記載がございます。

続きまして資料の2-20、こちらはセサモリンの遺伝子突然変異誘発性の有無を見た試験になります。陽性判定の基準となる復帰変異コロニー数の最高値が陰性対照値の2倍以上に増加しなかったことから、遺伝突然変異誘発性は有しないと判断したとされております。

続きまして資料の2-21、チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞を用いましたセサモリンの染色体異常試験になります。代謝活性化系の有無によらず、構造異常、数的異常ともに、いずれの用量においても染色体異常の誘発は認められなかったとされております。

総合的な判断から、この被験物質の染色体異常誘発性は陰性と判定されたとなっております。

資料1、「食品健康影響評価に関する資料」の8ページに先ほど御紹介した遺伝毒性試験の概要をまとめてございますので、こちらをあわせて御参照いただければ幸いです。

続きまして、反復投与試験の御説明になります。先ほど御紹介しましたとおり、申請者

は本食品の食経験が十分にあるということで、動物を用いた反復投与試験は基本的に実施不要と判断しておりますが、文献情報として幾つか申請資料の中を含められております。

まず資料の2-13ですけれども、ラットにセサモリンの1%添加飼料を2週間摂取させた試験になります。その結果ですけれども、セサモリン添加飼料群では、摂取量、体重、腎臓重量に有意差がなく、肝臓重量は有意に増加しましたが、両群ともに肝臓の組織学的な変化は見られなかったとされております。

糞便中には、セサモリン添加飼料群でその代謝産物であるセサモール、セサモリノール、セサモリンのβ-グルクロン酸抱合体及び硫化物が含まれていたとされております。また、摂取したセサモリンの80%程度が大腸に存在し、他の臓器や血漿には微量であったとされております。

続いて資料の2-19、こちらは先ほど御紹介した既存添加物のゴマ油不けん化物の安全性の見直しに関する研究の一環で行われております90日間の反復投与試験でございます。ラットを用いた強制経口投与による90日間反復試験によりまして、一般状態、体重推移、摂餌量、尿検査、眼科検査、血液学検査、血液生化学検査、器官重量、病理組織学的検査を行った結果、いずれの群の動物においても死亡は認められず、無毒性量は雌雄で300 mg/kg/dayであると結論されております。

続きまして、ヒト試験の御説明をさせていただきます。資料1-9を御参照ください。

申しおくれましたが、机上配布資料として紙束の一番下につけておりますものは、事前に送付しております資料からの差し替えになります。説明が遅くなって申しわけございません。下線を付している部分が、追記修正がなされた部分になっております。この机上配布資料の3ページが、資料の1-9の差し替えになります。

まず、ヒトにセサミンを摂取させまして血中の濃度動態の確認が行われております。セサミン及びエピセサミンの混合物を含むカプセル形状の食品を摂取させ、摂取1日目及び28日目で血中のセサミン及びエピセサミン濃度を測定しております。

その結果ですけれども、摂取1日目には摂取後5時間に血中のセサミン及びエピセサミン濃度が最大値を示したとされております。それから、摂取1日目と28日目の比較で、血中のセサミン及びエピセサミンの濃度動態は同様であり、Tmax、Cmax、AUCのパラメータに有意な差はなかったとされております。

それから、安全性の評価項目としまして身体測定、理学検査、臨床検査を実施しております。

その結果ですけれども、プラセボ群で9件、セサミン及びエピセサミンの混合物を摂取した群で8件の有害事象が認められております。そのうち1件の有害事象として鼓腸、いわゆる腹部膨満感になりますが、これに関しては被験食品摂取により関連する可能性がある判断されております。

その他の有害事象は、プラセボ群またはゴマリグナン群に関連はないと判断されております。

臨床検査では、プラセボ群、ゴマリグナン群のいずれにおいても有意な変動が認められた項目がありましたが、いずれも臨床上、問題はないと判断されております。

続きまして資料1-10、こちらも机上配布資料で差し替えがございますので7ページをご覧ください。こちらは、成人男性を対象にしまして申請食品摂取による血中セサミン及びセサモリン濃度動態を確認するオープン試験の結果になります。申請食品14 gを摂取させ、摂取前、摂取後に採血を行い、血中濃度を測定しております。

その結果ですが、申請食品摂取後の血中のセサミン濃度は摂取後1時間で最大値を示し、摂取後24時間でほぼ消失したとされております。

他方、セサモリン濃度ですが、摂取後3時間で最大値を示し、摂取後24時間で最大の約15%に濃度が低下したとなっております。

安全性の評価項目ですけれども、有害事象の発現はなく、問題は認められなかったとされております。臨床試験で有意な変動が認められた項目がありましたが、実施医師責任者により、臨床上問題はないと判断されております。

続きまして、元の資料にお戻りいただいて、資料1-15になります。こちらは、先ほど御紹介した一日摂取目安量の設定を行うための有効性試験、12週の連続摂取試験になりますけれども、この中で安全性の項目の評価が行われております。

めくっていただきまして、結果の要約の右のページの中ほどになります。「有害事象については」というくだりからですけれども、被験者108名を対象として評価を行った結果、幾つかの自覚症状の訴えが見られたが、症状は全て軽度であり、重篤な有害事象は見られなかったとされております。

低用量群、申請食品10 g、1日当たりの摂取量ですけれども、こちらで軽度の下痢、1名については試験食品との関連があるかもしれないと判断されましたが、その後、自然に消失したため、安全性に特に問題はないと判断されております。

プラセボ群での胃部不快感、1名は試験食品との関連性ありと判断されておりますが、試験食品の安全性に特に問題はないと判断されております。

それから下痢1名、胃もたれ1名は試験食品との関連性は多分なしと判断されております。

それから、個々の被験者の臨床検査値の変動についてですけれども、1名が4週目に尿潜血が陽性を示したため有害事象としましたが、一過性で速やかに改善しているため、試験食品との関連性はなしと判断されております。

その他、基準を外れた検査値が散見されておりますが、いずれも一過性、または軽微な変動と考えられるため、検査値等から総合的に見て試験責任医師の判断で有害事象には該当しないと判断されております。

それから、同じく資料1-16、こちらも有効性を確認した試験になりますが、おめくりをいただいて結果の要約の右側のページになります。試験期間中に幾つかの自覚症状の訴えが見られたが、重篤な有害事象は見られなかったとされております。

試験食品との関連性ですが、被験食品群の1名に摂取開始1日から3日目の摂取後に軽度

の胸焼けがあったが、以降、摂取を継続するも症状は出現せず、一時的な症状と考えられるため、試験食品との関連性は多分なしと判断されております。

プラセボ群のヘモグロビンの変動1名については、摂取前検査から低値であったが、摂取後さらに低下したため、有害事象とし、自覚症状の発現とあわせて試験食品との関連性はなしと判断されております。

それから資料の2-17、赤いタグのページをご覧ください。こちらは、申請食品の1日当たり摂取目安量14 gの3倍量を4週間連続で摂取した過剰摂取時の安全性評価の試験になります。

中段のほうですけれども、有害事象は22名のうち8名、13件発現したが、いずれも程度は軽度であり、試験責任医師により、試験食品との関連性は全てなしと判定されております。副次作用も認められなかったとされております。

個々の被験者の計測及び臨床検査値においては、基準範囲を外れた検査項目が散見されておりますが、いずれも一過性の軽度な変動であり、試験責任医師により、臨床的に問題はないと判断されております。

また、計測及び臨床検査の平均値に摂取前と比較して有意な変化が認められておりますが、いずれも軽度な変動であり、臨床上的問題はないというふうに判断されております。

申請資料の説明は、以上になります。

○清水座長 ありがとうございます。関与成分からヒト試験まで、全般にわたって御説明いただきました。

いろいろ資料もたくさんありまして複雑ですが、最初から幾つかの項目に分けて議論をしてみたいと思います。

まず、関与成分、作用機序等に関する部分について議論をしたいと思います。

本食品の関与成分はセサミン及びセサモリンでありまして、ごま油の中のリグナン構成比がこれらで97%を占めるということから、この2つの成分に特定されているということになっております。また、作用機序としては、脂肪酸のβ酸化に関与する酵素の活性を高める。あるいは脂質合成、コレステロール合成に関与する酵素を抑制するというふうなデータがついているということでございます。

この部分につきまして、何か御意見がございましたらよろしく願いいたします。

では、本間先生お願いします。

○本間専門委員 関与成分ですけれども、ここでの関与成分は2つ、セサミンとセサモリンですが、この関与成分の書きぶりを見ても、私はこれでどういったものなのか、さっぱりわからないので、化学構造式をここで記載するという事はどうでしょうか。そうすると、2つの化学物質の関係が非常にわかりやすいのではないかと思います。

特に連続性試験はその単体で試験を行っていますので、そういった情報が重要かと思えます。

○清水座長 構造は、どこに出ていますか。

○内海課長補佐 資料4-1の右上にページがございまして、57ページにゴマリグナンの構造式が記載されてございます。セサミン、セサモリンは左上に赤線で囲まれたものになります。

○清水座長 本間先生、これをご覧になって何かここから考えられることはございますか。

○本間専門委員 考えられることはないですけども、こういう情報は重要なな思っているだけで、ビジュアルインスペクションというのは大事かと思っています。

○清水座長 ほかに何か御意見ございますでしょうか。

奥田先生、お願いします。

○奥田専門委員 ゴマリグナンの含有量が基本的に、ごま油の幾つかのホームページを見たんですけども、0.5%から1%という量です。ごま油を摂っているとセサミンとセサモリンがその程度で、今回はその多いほうのものということになりますが、普通の市販のごま油を14 g摂取しても同じような作用機序があると考え、トクホにする意味合いが弱く、特にこの製品が飛び抜けて関与成分が多い訳ではなく、関与成分が確実に入っているという証拠だけでというような書き方がしてあったんですけども、トクホにする理由がいまひとつ疑問です。以上です。

○清水座長 これは根本的なことだと思いますが、基本的には、普通に市販しているごま油と同じものが出てきているという考え方でいいのかなと私は思っていますが、そこにトクホとしてのお墨つきをつけたいということです。なぜそうするのかということについては申請者のほうは何か言っておりましたか。

○池田評価情報分析官 特にそこを確認しているわけではないのですが、一般的に、通常食べているものであってもトクホにするかどうかの違いというのは、こういう効果があるということやうたうかどうかという違いだと理解しております。今回の場合、普通売られているごま油にコレステロール低下作用があると書くと、そこは問題になりますので、そういうことではなくて、データに基づいて、そういう作用があるということを表示できることが確認されたものがトクホになるのかなということかと思えます。

○清水座長 ですから、従来売られている油に、一応エビデンスをつけて健康表示ができるようにして売りたいということかと思えます。

ほかには何か御意見ございますか。どうぞ。

○小堀専門委員 作用機序のところなんですけれども、コレステロールに関してはこの参照論文の中の一報だけで遺伝子発現しか見ていないので、このほか、精製した化合物ではないのですが、混合物などで酵素活性を調べているとか、そのほかにも糞中排泄促進とか、別の作用の報告もあるようですので、その辺も含めて整理していただいたほうがいいんじゃないかと思えます。

あとは、脂肪酸合成排出との関係も含めて整理して記載していただいたほうがい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。

では、お願いします。

○漆谷専門委員 すみません。ちょっと忙しくて調べ切れていないんですけども、データを見ますと、脂質代謝の関連遺伝子をたくさん誘導してHMG-CoA関係はちょっと抑制して、それでラットに連投しますと肝肥大が出ているということで、どう見てもPPAR α アゴニストに見えるんですね。PPAR α というのは脂質に応答するものだから、天然脂質がリガンドであるのは当たり前なんですけど、そこに触れていないのはなぜかということです。

それから、もっと言いますと、これは有名な話で、PPAR α アゴニストはラットでは発がん物質ですが、人間では大丈夫だということになっています。私は毒性をやっている立場からじくじたる思いがあって、有効性をラットでやっていて、安全性は種差があるから大丈夫だということで、PPAR α アゴニストは臨床で使われております。

そうすると、そもそも脂質代謝の種差と安全性というのは実験レベルでは現在議論できるレベルにないんじゃないかというふうに個人的には思っています。ただし、結論から言わせていただくと、今回のものは、通常、食べている油群を14 gだけごま油に置きかえたほうが良いというだけの話なので、医療コストをかけるかどうかは別として、これ自体は非常に良いことだなというふうに思っています。

ただ、メカニズムを言い出すと先ほどのような面倒くさいことが生じるなという感じですね。ですから、ラットでメカニズムをやってもPPAR α アゴニストに関してはヒトとラットはものすごく違いますので、意味がないというふうに私は思っています。

○清水座長 ありがとうございます。先生方も御存じのように、今は消費者委員会と、それから食品安全委員会が同時並行で審査を進めております。消費者委員会のほうでは第一調査会でこの議論をして、その機能のを中心にして結論を出そうとされていると思うんですが、梅垣先生と佐藤先生が消費者委員会の調査会の委員ですね。必要に応じて、その辺の機能にかかわる話が出てきたときはコメントなどいただいたほうが、速やかにいろいろな理解ができるのかなと思いますので、もし何か今の点について少しコメントがあったらお願いできますでしょうか。

○梅垣専門委員 そこまで理解はしていませんでした。

ただ、ヒト試験をして有効性が確認できている。それで、メカニズムはあくまでも想定であって、それが確かだとまでは言えないし、ほかのメカニズムもあるかもしれない。そのところは先ほどおっしゃったようにもう少し検討というか、書類上も検討したほうが良いとは思っています。

○清水座長 ありがとうございます。

山添先生、どうぞ。

○山添委員 議論のために、要はこのごま油の関与成分が本当にこのセサミン及びセサモリンなのか。

というのは、ごま油というのは不飽和脂肪酸の固まりなんですよね。さっき漆谷先生が

おっしゃったように、不飽和脂肪酸というのはPPARのリガンドですから、当然のことながら脂質の導引をします。その結果として、LDLのコレステロールが下がるのは、不飽和脂肪酸をたくさんとれば下がるわけですね。

だから、ここでの問題点は、我々が関与成分をセサミン及びセサモリンだけとして考えていいのかどうかということになると思うんです。その辺の御議論を、消費者庁のほうでなさっているのでしょうか。

○梅垣専門委員 していないと思います。

ただ、私もこの関与成分セサミン、セサモリンというのは非常に抵抗があって、調べているのは油なんですね。ごま油としてです。だから、これを含むごま油というのが本来の関与成分だと私は思うんです。

その理由は、今、食品安全委員会でセサミン、セサモリンで安全性に問題ないというふうに回答したとすると、では実際に今、機能性表示などでカプセルが出てきますが、その安全性の根拠にしているのかどうかというのは、非常に今後問題になってくると思います。今の場合、先生がおっしゃったように、セサミン、セサモリンが関与成分と限定するのは私自身もちょっと抵抗があります。

特に、安全性の問題ですね。有効性は普通、食べているごま油ですから、実際にコレステロールが下がったというんだったらいいかもしれませんが、安全性の問題が将来いろいろ出てくる場合は、この関与成分の名前ですね。これは、ちょっと考えておいたほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 佐藤先生、何か御意見ございますか。

○佐藤専門委員 私は、消費者委員会の会議は最後のほうしか出ていなくて最初の議論に関わっていなかったんですけども、やはり梅垣先生おっしゃるとおりで、これはいわゆるごま油なので、セサミン、セサモリンだけが安全かどうかというより、ごま油全体としての安全性ということ安全委員会のほうでは議論されるほうがいいのかなと思います。

○清水座長 ありがとうございます。そういうことで、これは少し整理して議論していかないと、とても難しいことがあると思いますが、まずセサミンとセサモリンの安全性評価ということは一応それなりにできると思うんですね。

プラス、今度は油のほかの成分がどうなっているかということもここではやはり議論しなくてはいけないということになると思うんですけども、そういう議論は消費者委員会のほうでの機能・効能のものとは別のステージのものとして議論していくべきなんではないでしょうか。

○山添委員 別に並行して考え方として議論はできると思うんですけども、先ほども申し上げましたようにこの油の約40%が不飽和脂肪酸なんですね。それで、通常、不飽和脂肪酸というのはLDLコレステロール側に対しては下げるということは、いろいろな別の不飽和脂肪酸であれば出るわけですね。リノレン酸とかで、そのためにやっているわけです。

そうすると、有効性も実を言うとセサミンと限定していいのかどうか。あるいは、どの程度、不飽和脂肪酸に依存するのかということによって、結局、物の見方はかなり変わっちゃうんじゃないかということを懸念しています。

それで、これはごま油そのものについてのデータがきちんと結局、遺伝毒性も含め、それからいろいろな安全性に関する項目もデータがあればいいんですけども、ほとんどの場合がセサミンに置きかわっちゃっている。

だから、整理をしないと、それぞれの元のもの、この一部というのがストーリーをうまくしないと判断ができないというのが実態のような気もするんです。

○清水座長 おっしゃるとおりだと思います。そういったことをちょっと念頭に置いて進めていくことにはなりますが、まず今日のところはどういうデータが出されていて、それぞれのデータについて我々はそれをどういうふうに取り受けるかということ整理しながら進めていければいいかなと思っております。

それでは、まず関与成分に関しては今、議論があったようにセサミン及びセサモリンは確かにあるんでしょうけれども、それ以外の不飽和脂肪酸、あるいはそれ以外のものも関与している可能性があるということで、これは多分、消費者委員会のほうでさらに議論をしていただくといいかなと思います。

それから、作用機序に関しては遺伝子発現のデータがいろいろ出ているわけですが、それだけで果たしてどこまでのことが言えるのかということ、かなり疑問である。

それから、脂質については、脂質ということ自体、例えば動物試験でどこまでその安全性評価ができるかわからないというような現実もあるということで、この後、どういうふうに進めていくかということが出てくるのではないかと思います。

それでは、ちょっと先へ進ませていただきますが、関与成分が結局ここではセサミン、セサモリンということで一応話が進んでおります。1日当たりの摂取目安量、本食品の摂取量14gということをもとに設定してございますが、これについて何か特段の御意見はございますか。

これは、ヒト試験の結果、14gという数値が一応出ているということで、これはこれでよろしいでしょうか。

それでは、続いて食経験です。今の話とも関係あるんですけども、申請者によりますと、このごま油は1858年から製造していて、純正ごま油という申請品目も1967年ですから50年前から販売しているというふうになっていて、特にそこで問題は出ていないということです。それから、関与成分のセサミン、セサモリンの多くがそれ以外のごま油でも摂取されているので、食経験としては問題ないのではないかという記述になっております。これはそのまま、そうですねということよろしいでしょうか。

小堀先生、どうぞ。

○小堀専門委員 1日当たりのごま油を含む植物油脂の摂取量8.4gで計算されていますけれども、統計的な数字は余りはっきり出ていないようなのですが、なたね油とか、ほかの

油からたくさん摂取していることを考えると、単純に置きかえて計算されているのではなくて、もう少しごま油について計算して書かれたほうがい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。現実的にはそういうこともあろうかと思いますが、ここでは今、使っている油をごま油に置きかえれば一応機能が期待できるという書き方になっているかと思います。ほかに御意見はございますでしょうか。

では、どうぞ。

○山添委員 要は、今回摂取するものはごま油なんですよ。それで、植物油の脂肪酸の油脂でもないんです。ごま油なので、ごま油の中に含まれているのは脂肪酸とかセサミンだけではなくて植物性成分ですので、実はたくさんの物質の混合物なんですよ。そうすると、それらの物質で構造は特定されていないものを含めて、そういうものを14 gの中に含まれているものをとったときに安全かどうかということは経験していないと思うんです。

だから、これは少なくともごま油についてどれだけ摂取した経験があるのか。それがやはりないと、脂肪酸に置きかえていいものにはならないという気がするんですけども、その辺のところを御議論いただければいいと思います。

○清水座長 要するに、かなり長いことごま油として利用しているとは言っても、その量は50年間わからないわけですね。

○山添委員 そうです。これまで昔からとってきたことは確かなことなので、それはそれでいいと思うんですけども、それにはその量、それだけのごま油の量というものをどれだけ使ってきたかという、その範囲での食経験はあると思うんです。それをちょっと考えると、10倍くらい上げるんじゃないかと、その1桁上げたときに大丈夫ですかということ踏まえて検討しておく必要があるのかなと思うんです。

○清水座長 よろしいでしょうか。1.4 gくらいは食べてきていた可能性はもちろんあるけれども、14 g毎日ということになるとちょっと仕切り直して考える必要があるだろうということですね。

吉田先生、どうぞ。

○吉田委員 私は全く栄養の専門でも何でもないのですが、国民健康・栄養調査というのは油の1、2次摂取量とか、そのあたりはデータとしてはあると思うんですが、それが例えば100%ごま油とか、実際にどのくらいなのかというのはゴマとしてもひよっとしたらあるかもしれないですね。私はそのあたりは、もし佐藤先生が御存じだったら。

○清水座長 事務局から何かありますか。

○内海課長補佐 事務局から御紹介します。

国民健康・栄養調査でごま油の摂取量の情報はないのですが、いわゆる植物性油脂ということで1日当たり8.4 g、標準偏差±8.2 gという情報がございます。

○清水座長 小堀委員、どうぞ。

○小堀専門委員 調べてみたんですけども、ごま油としてどのくらい摂取するというデータは今のところインターネット上では公表されておりません。それで、食用あるいは食

用でないものも含む消費量のデータなどからすると、かなりごま油は少ないようで、それに比べるとなたね油や大豆油などが桁違いに多いので、実際にこの8.4 gのうちのごま油の割合は少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。

それでは、そういうことを一応頭の中に入れて次のところへいきたいと思います。次は、*in vitro* 試験、そして*in vivo*試験、体内動態をチェックしたものなどを含めた*in vitro*、*in vivo*試験について御意見を伺いたいと思います。

まず、体内動態に関する試験が幾つか行われておりますけれども、ここについて何か御意見はございますでしょうか。

○小堀専門委員 代謝排泄のところ、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として存在することとあるのですが、セミサン、セサモリンなど、皆グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体にかなりなっていて、それを酵素分解して測定した値がほかの吸収、分布のところに書かれているので、特にその抱合体として存在することを記載しないか、初めのほうにセサミン、セサモリンが硫酸抱合体で存在するという記載にするか、したほうがよいのではないかと思います。

○清水座長 今回の議論は、資料1の食品健康影響評価に沿って進んでいる感じになっておりますけれども、5ページが一番上が「食経験」で今、議論したとおりでございますが、次の2番、「*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験」の「(1)体内動態試験」の内容に関わってきているところです。

○小堀専門委員 すみません。③の13行目がなくてもいいかということですか。

○清水座長 ここですね。6ページの③のところ、小堀先生はこここのところの書き方を少し修正する必要があるという御意見ということでしょうか。これは、その論文にあるものをそのまま書いているということでもあるんですね。

○山添委員 ちなみに、ここで言う関与成分のセサミンに関しては、実は結構幾つかの論文が既にありまして、P450の強いリガンドで阻害剤だということがわかっています。それで、医薬品の血中動態を変化させますので、逆に言うと肝臓に結構たまるというのは合っていて、阻害はする作用もある。

ただ、通常我々がゴマ、あるいはごま油としてとっている部分のところについては、むしろ薬の効き目を多少増強するくらいで消化管内の代謝の分解を抑えて血中濃度が上がるくらいなので、そう極端にはならない。それほど顕著ではないですけれども、作用があることは既に知られている幾つかの論文があります。

○清水座長 そうすると、逆に言うと高濃度で摂取した場合は、そういった代謝系の酵素の変動がまた別の動き方をして問題を引き起こす可能性があるという理解でよろしいのですか。

○山添委員 証拠がないので明確には申し上げられませんが、例えば一番近いグレープフルーツの事例と同じように、出ない人もいれば出る人もいて、薬が効き過ぎて起立

性の低血圧が出るというようなことがグレープフルーツでは起きるということで臨床検査を新発売の場合は必ずやっていたことがあると思いますが、それと類似のことが量をふやしたときに出てこないとも限らない。その辺のところの判断がつきにくいというのが、ちょっと悩ましいところかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに、吸収、代謝、排泄関係でお気づきの点はございますか。

○吉田委員 先生方にお伺いしたいのですが、今回の体内動態試験で一つも今回申請となっている商品を投与したものがなくて、関与成分の一部及びあるいはゴマそのものだったりして、それも非常に大量だということにおいて、これで先生方は吸収なり、ある程度推測できるというように御判断いただけただけということなのではないでしょうか。

○清水座長 そこが問題だと多分、先生方は認識していると思うんですけども、この点については今後こういうふうなことをしてほしいという意見を出していくことになると思いますので、何かほかにコメントはございますか。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 食経験のところも少し日本の状況ではなくて、例えば海外でごま油だけをどれくらいとってという量的なところがあればもう少しわかりやすいんですけども、今の書き方だとちょっとわからないですね。

それで、山添先生がおっしゃったように量の問題がここで一番ネックになって、少量だとほとんど問題ないと言えますけれども、健康強調表示をしていいというふうに表示をしようとするればかりをとる人もいますから、量が過剰になって今まで想定できなかったような現象が起こるかもしれないということなので、ごま油として撰っている地域が多分あるはずですから、そういうものを検索していただいて、もう少し量の考え方を入らせていただく。

あとは、動物で実験されていますけれども、ゴマを使っていたり、いろいろなものを使っているデータなので見ているほうもわからなくなる。そこはどういう原材料というか、どういうものを使って評価したかということをしっかしっていただければ、どこのデータがあるとか、ないとかというのはわかります。その部分は整理していただいたほうが理解はしやすいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。食経験の部分について、もうちょっと海外のデータなども一応集めて考えて整理してほしいということと、動物試験でも試料がやはり問題ですね。ですから、そこはやはりこのごま油を使った実験というものを加えていただいてもう少しいろいろなものが見えるようにしていただかないと評価ができないということかと思えます。

○山添委員 先ほど漆谷先生からちょっと動物実験がやりにくいというお話があって、今、吉田先生からも少しその辺のことをおっしゃられたのですが、PPARの誘導作用が恐らく出てくるんだと思うんです。肝臓も、肝重量も増加していますし、出てくると思うんです

けれども、例えば器具、容器などのところではフタレートの樹脂などでも動物の実験、ラットとかマウスの実験も見ますが、PPAR作用以外のところで何らかの安全性に懸念があるような症状があるのか、ないのかを見ることで、実際には、げっ歯類のデータも使って安全性の評価をしていますので、別に今回のものについてもラットでやったら答えが出ないとか、そういうことではなくて、出てくるのだろうと思うんです。

というのは、ごま油を投与していただいたら、その物質の持っている特性を出してもらうので、例えば不純物のところでも今回気になるのは、後で遺伝毒性のところでも本間先生はおっしゃると思うんですけども、抽出物からはちょっと偽陽性というか、陽性の結果とかが出ていますね。それで、結局セサミンとかセサモリンからは出てこないわけです。だから、中に含まれている成分がどういうものかはわからないので、それを持っている特性をきちんと出していただくということで、やはりこの油を通した実験のデータを出していただいて、その上で我々はPPARならばそれなりのことは適用できないというようなことはわかった上で判断をすればいいのかなと思います。

○清水座長 漆谷先生、今の御意見はいかがでしょうか。

○漆谷専門委員 そのとおりです。これを認めないと、ちょっと毒性試験自体が成立しなくなるので、それはわかりました。

○山添委員 そうですね。そうしていただければ。

○漆谷専門委員 1点よろしいでしょうか。どこで言おうか、よくわからなかったんですけども、代謝絡みでいきますと資料4-1のところちょっと私はひっかかっていたことがあって、フェノールがくっついた構造をしているので、あれっと思ったのですが、やはり書いてあって、腸内細菌で分解されるとエストロゲン作用が出るものができるんだと書いてある。それで、こういうものは我々が要求しているような試験では出てこないんですね。

それで、論文上そういうことがあった場合にどう扱うかということですけども、これはセサミンを余分に添加したものではないので、例えば大豆の女性ホルモン様物質と同じ程度のものだろうとは思いますが、さっき梅垣先生がおっしゃったようにセサミンを関与成分として認めると、これに便乗してと言ったら言い方は変ですが、例えば次にセサミンカプセルなるものが出てくると、今回の審査結果が引用されることになるので、繰り返しになりますけれども、これはセサミンを審査しているんじゃないということは突っ張らないと、微量の女性ホルモンができるという物質を大量にとったらどうなるかという話がまた出てきてしまうと思うので、ちょっと議論は戻りますけれども、ごま油として評価したいというふうには思います。

○清水座長 セサミンからホルモン様代謝物ができるとどこに書いてありましたか。

○漆谷専門委員 資料4-1の60ページの最後のところですよ。

○清水座長 ありがとうございます。腸内細菌が絡んでくると大変悩ましいことになります。今は大豆のイソフラボンも腸内細菌で代謝されてエクオールというものによって、より活性が高まる。女性ホルモン様活性が高まると言われています。でもそれも菌を持っ

ている人と持っていない人がいるという世界なので、なかなか難しくなってしまうのですけれども。

では、時間もありますので、続いて遺伝毒性試験関係について御意見をいただきたいと思えます。*in vitro*試験の幾つかでは陽性結果なども得られていたりしますけれども、これについてはどのように考えたらよろしいか、御意見をいただければと思えます。

本間先生、どうぞ。

○本間専門委員 遺伝毒性に関しては先ほど申しましたけれども、関与成分としてセサミンとセサモリンについて単独で行われています。

それで、セサミンについては資料の2-18についている論文を見ていただけるとわかりますが、これはサントリーで行っていますね。ですから、いわゆる健康食品と言われるようなものとして評価しています。それで、こちらではセサミンと、あとはエピセサミンの評価をしています。エピセサミンというのは、セミサンがシスの形で、エピはトランスになっているような状況だと思えます。どれだけ関与に関して違うかどうかわかりませんが、いずれにせよ遺伝毒性についてはセサミンに関してはこの報告では全て陰性ということになります。

一方、セサモリンに関しては、こちらは国立衛研の我々の研究室のほうで食品添加物の安全性の再評価ということで、ゴマ油不けん化物という形で評価しています。こちらのほうは一部陽性の反応が出ていますけれども、主に*vitro*の試験、エームス試験及び染色体異常試験が行われています。それを実際にフォローアップするとして*vivo*の試験としてさらに小核試験、コメット試験、トランスジェニック、突然変異試験と行っています。

通常、これだけ多くの試験をすることはめったにないのですが、そういったものでも*vivo*の試験で全て陰性ということから、特に問題はないと考えています。

さっき構造のことを言いましたけれども、構造を見てもこれからDNAと反応するようなアダクトをつくるような可能性は低いと思えますし、一部、確かに特殊な代謝によって変異原性をもつ代謝物の可能性は否定できないかもしれませんが、少なくともこの試験系の結果とこの構造を見て遺伝毒性があるようには思えません。

ただ、ちょっと気になるのは、少し細胞毒性が強いような印象は確かにあります。チャイニーズ・ハムスターや、ヒトの培養細胞でも低い濃度でかなり強い毒性を示すということから、もしかすると膜に作用して細胞を死滅させるとか、そういったような作用があるような気もしますけれども、いずれにしてもそれはあくまでも*vitro*の条件下ですので、それは*vivo*においては問題ないと考えています。

さっき山添先生のほうから不純物の話が出ましたけれども、ちょっとこのデータからでは不純物のことに関してはわかりません。というのは、これはあくまでもセサミンとセサモリンだけでやっていますので、確かに先生がおっしゃるようないろいろな脂質過酸化等によってそういったものが出ることは否定できませんけれども、この実験結果においては特にこの2つの関与成分についての遺伝毒性は問題ないと考えています。

○清水座長 ありがとうございます。一応若干プラスに出ているものもありましたけれども、ネガティブということでもよろしいだろうかということですが、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして反復投与試験について議論をしていただきたいと思います。こちらに関しては、申請者は申請食品及び関与成分の食経験が一応十分であるということを経験理由にして、動物を用いた*in vivo*試験の実施は不要であるという判断をしております。そのかわり、既存の文献を添付しているわけですが、既にちょっと議論をしてしまいましたけれども、これでいいかということちょっと不十分だろうということでもよろしいですね。

では、奥田先生どうぞ。

○奥田専門委員 見てのとおり、試験自体はセサモリンであったり、栽培ゴマ、あるいはそのゴマにセサミンとかセサモリンを強化したゴマであるとか、あるいは90日試験ではゴマ油不けん化物というばらばらの状態であっても、基本的に試験の結果からいうと肝臓の重量はどれも少し大きくなっている。それで、病理で見たときに影響がないからそんなに強い毒性は示していないかとは思いますが。

ただ、それをどう捉えるか。例えばですけれども、タグの資料1-13・2-10の文献の中にペーパーがついていて、2650ページの右下の一番下のところ、赤括弧では基本的に肝臓への影響で*mitochondria*、*peroxisome*などの肝臓の細胞内小器官の増殖を示しているということが書いてありますけれども、その項の下から6行目、*hypertrophy*の*accompanying*と書いてありますね。だから、基本的に何かしら肝臓に影響が出ている可能性はある。それが適応性の変化であるのか、器質変化の大きなものは出ていないので機能性だけかもしれないんですけれども、その辺がいろいろな物質、いわゆる先ほどから言っていました、本当にこの製品を使ってやられたものではないので、どういうことでどういうふうになっているかというものの収拾がつかないんですね。

でも、当然ですけれども、どうも肝臓に影響がありそうだなと思いました。以上です。

○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。

では、酒々井先生どうぞ。

○酒々井専門委員 今回の奥田先生のコメントにつけ加えますと、3つほど文献が出ていますが、これはごま油商品を調べたものではありません。例えば資料の2-13であれば肝重量が増えているという所見があります。組織では変化がないということです。

あとは、資料の2-10です。これは、肝重量は増えていますが、組織の所見がありませんので、もし正確に考察するならば組織所見の記述がある文献を申請者は探してくる必要があります。

90日の強制経口投与試験ですが、資料の2-19です。これに関しても、生データがないので詳細は不明ですが、最高用量投与量群と300 mg/kg投与群で肝重量と相対肝重量が増えたという考察があります。特に、300 mg/kg投与群での増加は偶発症としてよいかというところの考察が必要です。

したがって、申請者は例えばごま油を投与して、肝重量が増えている。それに対して、なぜ増えたかという考察を載せた文献を探すか、自分で実験をしてそれを考察するというのが適当と思います。ここに載っている所見以外に、例えば体重、摂餌量、尿検査などのデータがそろった文献があれば、そういうものを参照してある程度の考察はできるか思います。

あとは、用量反応関係がうまく考察できるような文献があると非常によいと思います。いずれにせよ、ごま油商品ではないのでなかなか判断は難しいと思います。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

提出されている幾つかの資料の中で、やはりデータの的に十分でないもの、それからディスカッションが十分でないものなど、いろいろあるようですので、もっとデータを探す、あるいは自分で出すという作業が必要であるということと、そもそもごま油の実験、試験がないので、それでは物がわからないというふうなことを多分言っていくことになるのかなと思われま。

ほかには何か御意見はございますか。

○吉田委員 私も先ほど先生がおっしゃったように、大変不足している資料ではありますが、もう少し詳細なデータがあれば先生方の御議論の助けになると思います。

例えば、今回の資料2-19などの文献というのは厚労省の既存添加物でしておりますので、多分報告書としてそんなに昔のものではないので、フルセットの報告書が本来あると思うんです。それには個別別表まではわかりませんが、少なくともサマリーテーブルはついているのではないかと思います。

例えば、げっ歯類の場合、GPTはほぼゼロに近いので、それが1になっただけで100%といいますが、そのゼロが1になったものが肝障害ですかというようなことも先生方に御判断いただけると思いますし、現在一般的には恒常性が維持されている限りにおいては肝肥大というのは適用として実験動物での試験の場合、毒性とは判断しませんが、それが続いて、例えばシングルセルネクロシスが肝臓の肝肥大につきまちは毒性と判断いたしますから、そのあたりのデータもないと、先生方には肝肥大と書かれてもそれが本当に適用性の範囲内か、毒性かということもわかりませんので、引き続き申請者の方におかれてはもう少し中身のわかる資料を提出すべきというようにお伝え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。やはりせつかく専門の方がいらっしゃるの、そういう組織所見などが実際にはないところで物を言われてもちょっと判断できないというところはあります。それを、やはりなるべく出していただくということかと思ひます。ほかはいかがでしょうか。

石見先生からのコメントというのは、まだ紹介していなかったでしょうか。

○内海課長補佐 資料の2の「専門委員からのコメント」です。石見専門委員から幾つかコメントを頂戴しておりますので、ちょっと議論がさかのぼりますが、上から御紹介をさ

せていただきます。

まず1番目ですけれども、「製品の安全性に関して:2001年～2014年では市販品に関する健康被害の報告はなかったということですが、加熱調理による申請食品の変化に関して資料があれば提出し、考察してください」とのことです。

お手元の資料の3-1をご覧くださいなのですが、実はこの加熱による関与成分の影響について考察したものがございます。炒め物ですけれども、通常、炒め油として5分なり10分なり加熱を行った場合に、実は関与成分としてセサモリンが4%程度減少することがわかっております。

さらに一番下ですけれども、揚げ物に使用した場合、200℃を5分間加熱した場合にセサモリンが約80%低下をするということがわかっております。なので、少なくとも本品の使用に当たっては揚げ物等には使用しないでくださいという注意書きが付されることとなっております。

また、この点に関しましては消費者委員会でも同様の議論がされておまして、加えて調理をした場合に調理器具、フライパン等にも付着をして実際に摂取されない油があったときに、ヒトで有効性が認められた量の関与成分を摂取することがちゃんと保証できるのかというような議論がありました。これを受けて、申請者のほうで関与成分量の見直しを行っていると聞いております。

それから、石見専門委員からのコメントの2点目ですけれども、原料規格について、原産国が●●●にわたっていますが、製品規格に影響する可能性が否定できないことから、原料原産国は可能な限り限定すべきではないかというコメントがございます。

この原料に関しましても、消費者委員会で議論がされております。資料でいくと8-1の(1)になります。搾油用の原料ゴマということで、原産国がここにお示しをしている●●●ということになっております。

おめくりをいただいて、その残留農薬の検査であるとか、さらに原料分析書ということできざまな性状分析などを行って、自社の規格に合うものを原料として使用しているということですが、これらの規格に従って同様の品質管理がなされるということで申請者のほうからは回答がございます。

それで、ここにお示したのは●●●とあるんですけれども、実際は●●●からに関しましては●●●ことから、この搾油原料ゴマの原料規格表の原産国の記載から削除をする、結果的に●●●から調達をするということで変更がなされております。

それから、石見専門委員からのコメントの3点目でございますが、「動物試験とヒトを対象とした試験に用いた関与成分の用量の関係について、ラットにおける反復投与試験では、それぞれ関与成分セサモリン、強化ゴマ、ゴマ油不けん化物等を用いています。これらの動物試験で用いたセサミン及びセサモリンの用量と、ヒトを対象とした試験で用いた用量との関連について、関与成分の血中濃度等を指標にして比較して考察してください」とございます。

この点につきましても消費者委員会で指摘がなされておりまして、実際に動物試験で投与されている用量と、ヒト試験で投与されている関与成分の用量が100倍近く異なる。それで、これらがヒトでの作用機構を示していると考えられる根拠を示されたいということで、この点につきましても一応継続の審議という扱いとなっております、まだ申請者からの回答はない状況でございます。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。この石見先生のコメントに関しては消費者委員会のほうで同じように対応して進行中ということのようですので、その結果を待ちながらということでもよろしいですか。

○山添委員 各国から輸入されているゴマというのは、植物基原としては均一のものなんですか。あるいは、日本で使っていたものを外に持って行って海外でつくって持ち込んでいるならばいいんですけども、もともと違った植物基原のものもゴマとして扱って輸入しているのか。そこだけ確認しておいていただければいいと思います。

○内海課長補佐 承知いたしました。

○清水座長 幾つかの品種なり、ミックスしてブレンドして使うというのは食品の世界では結構やることだろうとは思いますが、可能な限り限定すべきというものなかなか難しいかと思えます。

○山添委員 製品として均質であって、そのもののちゃんとした試験でやってオーケーであればそれでいいんだと思います。だから、1種に限定しろとか、そういうことにする必要はむしろないかと思うんですけども、要するに品質が一定でそのものの安全性が確保されているということであればそれでいいと思うんです。だから、別に1種にしろという意図ではありません。

ただ、問題は、食経験のところに違った種類が入ってくると、食経験という経験年数のことになるから、余りそうなってほしくはないですけども。

○清水座長 それでは、一旦その先へいかせていただいて、残っているのはヒト試験のデータに関する議論でございます。ヒト試験について何か御意見、お気づきの点はございますでしょうか。

今、ヒト試験に関して脇先生からのコメントが配布されましたので、ちょっとこれを御説明いただいてから議論するというのもよろしいでしょうか。事務局、説明をお願いできますか。

○内海課長補佐 脇専門委員から寄せられましたコメントを御説明申し上げます。

恐らく、このページが書かれておりますのは資料1でお配りをしております「食品健康影響評価に関する資料」のページに当たるものと思います。

まず、ヒト試験のうち薬物動態試験ですが、「ゴマリグナン50 mgは、本食品の一日摂取量よりも少ないとおもわれますが、代謝動態はほぼ同等と考えてよいのでしょうか」とございます。この点は、資料を見た限りで何かお気づきの点がございませうか。実際の文献は、資料の1-9になります。

○清水座長 この試験は、食べさせて血中の変化を見るいわゆる動態試験で、摂取量がちょっと少ない、50 mgということですが、脇先生の御意見としては代謝動態、リグナンの変化ですが、大体そういうふうな傾向ということで問題はないのではないかと御意見だと思います。

山添先生、何かお気づきの点はございますか。

○山添委員 先ほども申しあげましたけれども、多分この摂取量で量的に特に血中濃度は用量の相関の範囲にあると思うのですが、通常の問題はないと思うのですが、先ほども言いましたようにほかの医薬品とかとったときに影響というか、この治験の目的ではないところで影響が出るのが考えられますので、その辺のことを少し考えた上で判断をする必要があるかと思えます。

○清水座長 これは、そもそも油と一緒に摂取したときには大分吸収とか変わってきそうな気もするんですけども。

○山添委員 きっと、吸収率がいいと思うんです。

○清水座長 そうですね。

○山添委員 ただ、ゴマでとった場合には構造物がたくさんあって、実際には中の成分全部が吸収されているわけではないですね。ですから、ゴマの摂取の部分と、油にして含んだときの含量の摂取というのは体内の移行率は違っている可能性もあるので、一緒にできるかどうかは摂取の割合の中でちょっと難しいと思うんです。それも含めて考える必要があるのではないかと思います。

○清水座長 では、次のコメントの御説明をお願いします。

○内海課長補佐 次はヒトの単回摂取試験、資料の11ページになりますが、こちらの17行目ですが、「生化学的検査において、摂取前に比べ、総ビリルビン濃度、中性脂肪濃度及び血糖値は有意に高い値を示し、LD濃度及び尿素窒素濃度は有意に低い値を示した」とございます。この点につきまして脇先生からは、臨床的には問題ないとの判断でよいと考えるとのコメントをいただいております。

続きまして11ページで、この下段からですが、ヒト試験の12週連続摂取試験についてです。まず高用量群、低用量群で投与した1番目の試験に関して、108名から高用量群36名、低用量群36名、プラセボ群36名に分け、おのおの34名、35名、34名で解析したという人数について、この評価書内に書き込んでもよいと思えます。それから、有害事象については臨床的に問題ないとの判断でよいと考えるとのコメントを頂戴しております。

○清水座長 では、まず2と3だけあわせて議論してしまったほうがいいのかと思えます。

○内海課長補佐 承知しました。

○清水座長 このヒト試験単回摂取と、それから12週間連続試験、特に臨床的には問題ないという判断でよいと思えますというのが脇先生の御意見です。

ただ、評価書内の書き方についてはちょっと書き込む部分があってもよいのではないかと御意見ですが、これらはどうでしょうか。よろしいですか。何かお気づきの点はご

ございますでしょうか。

それでは、その次の4番目の栄養調査関係のところですが、こちらについて御説明をお願いします。

○内海課長補佐 先ほど御紹介しました2つの12週連続試験、それから4週間連続の3倍過剰摂取試験の中で栄養調査が行われております。その分析には、試験食品やプラセボ食品が含まれているのか、それともそれ以外の食事内容だけなのか、はっきり記載がされておられません。

前者のように読み取れますが、また前者であるとしても試験食品で毎日126 kcalが摂取されるため、エネルギー過剰摂取の懸念があります。ラベルには普段の食用油と置きかえて毎日とるように記載されていますが、次のP12、13、12週連続の2つ目の試験になりますけれども、体重の変化はありませんが、実際のエネルギー摂取量が12週後には約100 kcal/dayほど有意に増加をしています。

実際には資料の2-16、図表の11になります。ページ数が打っていないんですけれども、テーブルの2-5、栄養調査とされています横向きの資料になります。

「以上から、12週を超える長期摂取時の体重への影響などについての考察を求めたいと考えます」というのが脇先生からのコメントでございます。

○清水座長 ありがとうございます。そういうことで、幾つかの記載の仕方と、それから考察の追加といったようなことを求めておられるということですが、先生方から何かお気づきの点がございましたらお願いします。

○漆谷専門委員 私はよくわかっていないんですけれども、食経験のところでは摂取目安量が14 gとなっていて、ただ、植物油脂としては人・何gが中央値か平均値で、14gとらないと効かないのかと思ったら、ヒト試験では10 gでも有意差が出ているんですね。それで、8.5 gしかとっていないのを置きかえて14というのは計算が合わないので、脇先生もエネルギー過剰になっているんじゃないかとおっしゃっていて、何で10 gにしないのかというのが私にわからなかったところです。

○清水座長 目指す設定自身をもうちょっと考えてくれということでしょうか。

○漆谷専門委員 10 gで効かなかったならば仕方がないと思うんですけれども、効いているので。

○内海課長補佐 事務局からの補足ですが、この申請者の自社調べで、一般家庭におけるごま油の1回の使用量が大体7 gという調査がありまして、これを1日2回使うことを想定して14 gという設定になっているということです。

○清水座長 1回7 gを使って1日に2回くらい炒め物をするを想定してというような話ですか。いずれにせよ、漆谷先生のおっしゃるようなことを考えるとちょっと不明な点もありますし、それから体重増とかエネルギーの過剰摂取というふうな課題も出てくるので、もう少し何か考えていただく必要があるかという気はいたします。ほかには御意見ないでしょうか。

あと1つ、尾崎先生のコメントを紹介していませんでしたけれども、これも最後にお願
いできますでしょうか。

○内海課長補佐 御紹介します。尾崎専門委員からですが、「セサミンの抗酸化作用はよ
く知られていますが、要約の部分ではこれについて触れられていません。抗酸化物質の長
期過剰摂取は有害となることもあるので、安全性を考える上でも、記述しておくべきと思
います」。以上です。

○清水座長 これは、セサミンを過剰に摂取し続けると何か悪影響が出るのではないかと
いう御懸念ですけれども、どうなのでしょう。セサミンからプロオキシダントみたいな
ものができやすいかどうか、私はよくわかりませんが、ちょっと違う話かもしれませ
んが、いずれにせよ過剰摂取というのは多分大きな問題になるので、そういう中に含ま
れてくる問題かもしれません。

では、どうぞお願いします。

○山本専門委員 私も全てこのごま油としてやるべきだということに賛成なんですけれど
も、もともと、もしごま油にセサミンを足していたとしたら、そのときはセサミンの効果
と安全性だけ評価していたのでしょうか。そのときはごま油全体の安全性を見なくて、セ
サミンを足した分だけの安全性を見て安全と判断するとすれば今回の結果との整合性はど
うなるのでしょうか。ちょっとそこがわからなくなったのと、あとは今回ごま油として見
た場合、そうするとこの会社のものことしか見ていないということで、ごま油全体で
はなくてこの製品ということになるわけですね。

○山添委員 そうですね。

○山本専門委員 その2つを確認したかったということです。

○清水座長 ですから、例えば大豆油にセサミンを添加してそういう機能を高めるとい
うことであれば。

○山本専門委員 大豆油にセサミンだとわかるんですけれども、この油にさらにセサミン
を足すとかした場合に、結局この油自体にも効果があるわけじゃないですか。そのとき
にセサミンを足した分だと、セサミンだけの安全性を見るということになると変だなと思
って、これと同じなはずなので、その辺は具体的にそういう例が出てこないとわからないか
もしれませんが。

○清水座長 今の問題は、どう考えたらいいか。

○山本専門委員 別に今日話すこともないと思うので、いいですが。

○清水座長 では、どうぞ。

○山添委員 基本的に今回企業からの申請はかどやのこの油についての申請なので、これ
についての特性を評価してトクホとして認められれば、このものについてはトクホになる
と思うんですが、それではほかのメーカーのごま油でなるかどうかというのは、混合物で
単一物質ではないので個別になる可能性のものもあるかと思えます。同一性をきちんと明
確にしない限りは。

○清水座長 梅垣先生。

○梅垣専門委員 話はちょっと違うんですけども、トクホで納豆でビタミンKを多く産生するものが認められているんです。だから、もともとの食品で何かが多いというのを認めると今のような議論になって難しいところがあります。けれども、前例がそういうものもありますので、どう考えるかというのはその前のものをちょっと参考にして考えていかないと、なかなか解釈が難しいと思います。

○清水座長 これは難しいですね。そもそも、もともと存在する食品をトクホにすること自体が、昔はそういうのは範囲外だったような気もするんですけども。

○梅垣専門委員 ずっと昔はそういうのはなかったんですけども、納豆のビタミンKというのが出てきて、その当時、そういうものを認めていいのかということで議論があったというのは聞いています。要するに、もともとあるものがわかりにくいんです。

ただ、安全性の面では食経験があると言われれば問題ないでしょうとなりますけれども、今の場合には食用油なんですね。油とか、塩分が多いものというのは、かなり以前はトクホでは認めていなかったんです。それは生活習慣のことを考えると余りなじまないとしていたんですが、最近はお醤油が出てきたり、食用油とかほかのもが出てきたりしているので、そのところはだめだとは言えなくなったというのが今の状況だと思います。

○清水座長 でも、塩分を含む醤油にしる、一応ある種の仕掛けというものをして、それで効能というものをうたうわけですね。それから、納豆の場合も、あれは要するにビタミンK2を高生産する納豆菌を探索して拾ってきて、それで普段のつくり方ではないレベルのビタミンK2を含む納豆をつくったということで、かなりある種の戦略があってつくられているものだと思うんですけども、これはそれが何もないのでちょっと違和感がありますね。そういうものをまた厳しく安全性を評価するということが果たして妥当なのかというところで、ちょっと躊躇するところがあるんですけども。

○山添委員 今回の問題は、量の問題じゃないですか。だから、通常の今まで使っているものであれば問題はないと我々も認識しているし、それを実際の量的に私は1桁くらい多いんじゃないかと思うんですけども、そういうものをとることの是非について議論しているんだと思います。

○清水座長 わかりました。そういうふうに考えると、ちょっとすっきりしてきますね。ですから、やはり過剰に摂取したときに何が起こるかということをお際、明らかにしてほしい。その場合は動物試験で何が見えるか、限界はあるかもしれませんけれども、やはり一通りの安全性試験をやってほしいというスタンスでよろしいですか。

一応、ヒトの場合は3倍試験とかやって、これはちょっとつらい過剰摂取でしょう。

○山添委員 そうだと思いますね。

○清水座長 どう考えても何か問題が出そうな、長期でやったら問題が出ると思うんですけども、でも一応そういうことで出てきている以上はそういうことを要求するということで進めていくことでよろしいでしょうか。

一旦ここで今日出てきたような議論を整理して、そして向こう側に出すという形でのよろしいですか。

○内海課長補佐 ありがとうございます。一部、有効性の議論にも関連する御議論がございました。この点に関しましては事務局のほうで取りまとめを行いまして、消費者委員会のほうに申し送りをさせていただくということでのよろしいでしょうか。

○清水座長 それ以外の安全性に関わるところはちょっと整理をしていただいて、そして申請者にこういう資料を出せとか、そういうふうなことで進めていけばいいですか。

○内海課長補佐 消費者庁を通じて、申請者のほうにお伝えをします。

○池田評価情報分析官 1点確認させていただきたいのですが、今日の御議論の中では試験に使っている材料の話があって、あとはこの委員会としてはリグナンではなくてごま油についてやるべきだという話がいよいよ出ていたんですけれども、申請者のほうへの指摘をまとめるに当たって、リグナンではなくてごま油そのものについての試験を実施してデータを出していただきたいと言うのか、もしあればですが、既存のものでいいとするのか、そのあたりの考え方を確認させていただいてよろしいですか。

○清水座長 既存のものというのは、新たに動物実験等で油を食べさせる実験をやらずに、これまでのデータをもう少し整理し、充実し、追加データを出していただき、そこで対応できるかどうかということですね。

○内海課長補佐 はい。

○清水座長 いかがでしょうか。

○山添委員 というより、この油についてのデータがないと先生方は御指摘をされているので、この油についてのデータで未提出のものがあれば出していただくことになると思いますし、なければこの物質の持っている特性をきちんと示すためのそれぞれの項目についてのデータを出していただくのが一番いいんじゃないかと思うんです。もしもそれだけでなく、ほかで代用できるにはそれなりの理由をきちんと示すということになるかと思います。

○清水座長 それがなかったときには、実際に実験をやってほしいということになるわけですね。そこまで向こうがやるかどうかはわかりませんが。

池田さん、どうぞ。

○池田評価情報分析官 もう一点、先ほど吉田先生からありました代謝のところのご指摘の件ですけれども、確認させてください。それもごま油を投与したデータはないということだと思うのですが、代謝について見るときというのは多分、物がどこにいつているかというのを探索することになるので、ミクスチャーの場合は見方が難しいと思いながら伺っていたんですけれども。

○吉田委員 私が申し上げたかったのは、まさしく対象物質が非常に限定されていない中であるのが、そもそも1つは単なるゴマですよね。単なるゴマを投与して、それが今回の試験で動態の試験として使用できるとした理由です。

申請者がなぜこれが使えると判断したかという理由が余りこの資料からも読み取れない

ので、それをしっかり書いていただくことと、今回は非常に高用量のことを考えているのではなくて、もう既に食経験のあるものですから、先生方もおっしゃっているように、この物についてはそう安全性への懸念というのではないというふうに思っているのですが、問題は量の問題、あるいは梅垣先生がおっしゃったその先のことを考えているとしたら、それはちょっと違うんじゃないですかと言っていた問題をしっかり私たちはある意味ではストッパーとして評価書の中に書き込んでいく必要があるのではないかと思います。

ちょっと安全性、動態のところから話はずれましたが、まずデータを出してもらって、そこでどうしてもそれがなくて今回のかどやの申請のもう既に使われている油が評価できないとなったときはまた考えていただくということですが、まずあるものは出してもらって、どういうふうに申請者が考えているか。その申請者の考え方をまず御提示いただくのが先ではないかと私は思いますけれども、いかがでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。まずそういうことでよろしいですか。

それでは、そういった形でまず進めていくことにいたしましょう。

○奥田専門委員 安全性の話ではないんですけれども、申請書類の不備が幾つかありました。

タグの資料1-16/2-16の日本語の報告書ですけれども、「試験実施報告書」で、これは基本的には提出が2015年9月17日で、修正版として一番下のところに2017年7月18日になっていますね。2年たって修正版という形で、どこが修正されたかは全くわからなくて、この日本語の最後のところの試験実施報告書の承認が2015年9月17日と、それから実施報告書の承認が2017年7月18日で、違う人が違う承認をしていて、修正された箇所がどこなのか。

通常、動物実験、特にGLPの場合は修正されたときには修正の報告書が必ず入っていて、どの部分が修正されたかがわかるようにはなるのですが、ヒトの試験でありながらも修正箇所がわからないというのと、承認が組織の違う人だった。それ以外のヒトの試験も、よくよく見ると修正がされているんですけれども、修正箇所は全くわからないということで、それだけちょっと注意したいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、事務局からこの点もお願いいたします。

○内海課長補佐 承知しました。

○本間専門委員 また細かいことで、評価書案の7ページの上から5行目ですけれども、「セサミン100 g/ml」になっていますが、これは「μ」の間違いで「μg/ml」です。それを修正してください。

○清水座長 ほかにお気づきの点はございますでしょうか。

ほかにはないようでしたら、一応今回はこのあたりで閉じようと思います。

それでは、先生方からいただきました意見や確認事項を指摘事項として取りまとめまして、先生方に御確認いただいた上で、消費者庁を通じて申請者に指摘を行っていきたくい

思います。

それでは、議題1についてはこれで終わりにしたいと思います。

議題2のその他ですけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○内海課長補佐　ございません。

○清水座長　それでは、以上をもちまして第115回の新開発食品専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。