

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第117回会合議事録

1. 日時 平成30年10月4日（木） 14:19～16:13

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

・ ヴァームスマートフィットウォーター

(2) その他

### 4. 出席者

(専門委員)

清水座長、奥田専門委員、佐藤専門委員、林専門委員

本間専門委員、山本専門委員、脇専門委員、和田専門委員

(食品安全委員会)

川西委員、吉田（緑）委員、

(事務局)

小平事務局次長、吉岡評価第二課長、池田評価情報分析官、

飯塚課長補佐、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（ヴァームスマートフィットウォーター）

資料2 専門委員からのコメント

参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

### 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117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、梅垣専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、酒々

井専門委員、玉越専門委員、平井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った新規審議品目の「ヴァームスマートフィットウォーター」についてです。

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。

○飯塚課長補佐 それでは、議事次第に基づき、配付資料について確認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 特定保健用食品評価書案・ヴァームスマートフィットウォーター

資料2 専門委員からのコメント

参考としまして「『食品安全委員会における調査審議方法等について』に係る確認書について」、新たに清水専門委員から提出されたものを御用意しております。

また、机上配付として「消費者委員会新開発食品評価第一調査会における審議結果について」を御用意しております。

不足の資料はございませんでしょうか。不足等がございましたら、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」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。

○飯塚課長補佐 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、参考資料のとおり、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することとなる事由に清水専門委員が該当しております。

○清水座長 既に御提出いただいております確認書について、その後、相違はございませんでしょうかという質問で、私自身は特に相違はございません。

ほかはよろしいでしょうか。

では、事務局から先ほど御説明がありましたように、私自身が該当しておりますので、審議に参加できないということになっております。ついては、座長代理の脇専門員に座長をお願いしたいと思います。

改選後、最初の会議で大変恐縮ですけれども、脇先生によろしくお願いをしたいと思います。

私はそういうことで、ここでちょっと退席をさせていただきますので、失礼いたします。

(清水座長退室)

○脇専門委員 では、久々だと思ったら、しょっぱなで私にたくさんのお仕事をいただきまして、緊張しております。

では、この新規審議品目でございます「ヴァームスマートフィットウォーター」についての審議を行いたいと思います。

事務局から、説明をお願いいたします。

○森山評価専門官 評価書に沿って説明をしたいと思いますが、その前に、先に机上配付としてお配りしているものがあります。消費者庁から、消費者委員会の結果に関するものになります。その中で、最後の「3 その他」になりますが「申請品目の作用機序としてグルカゴンが血中へのグルコース放出を高める作用を有することから、糖尿病患者の血糖コレステロールに影響する可能性について懸念が示された。これについては、食品安全委員会に申し送ること」となったとありますので、評価書に今、一部記載はしていますが、後ほどまた、先生方で御議論いただければと思います。

また、もう一つ先に専門委員からのコメントとして、資料2があります。

今日来られていない先生方のコメントがありますので、先にお話しさせていただきます。

まず、尾崎先生からになります。これは、先ほど消費者庁からの事務連絡を先生方にお送りする前に来ていたコメントになりますが、同じように糖尿病モデルラットで試験を実施して、陰性と判断されているが、何かしらの注意喚起は必要ないでしょうか、というところになります。

平井専門委員からのコメントになりますが、これは添付資料1-31、2-23のもとの試験報告書の76ページのところになります。尿タンパクが陽性になっているという記載がありますが、一応、試験責任医師より安全性に問題はないと判断されたとの記載がされてあります。また、文献の1-31、2-23自体に尿タンパクに関しての記載はされておられません。

また、その下になりますが、肥満度1ということですが、潜在的に疾患を持っておられる方は被験者としては除外されているとしても、実際のニーズは異常値すれすれの人が多いのではと推察されます。そういう方たちに使用しても安全ということが明示されればありがたいですというコメントがありました。

石見専門委員からになりますが、申請書の方には本申請品のフェニルアラニン含有量は類似品に比較して2～5倍となっています。評価書にも書いていますが、フェニルケトン尿症の方への影響を考察する必要がある。また、表示において、フェニルアラニンに特化した注意喚起が必要ではないかとのコメントをいただいております。

あわせて、評価書になりますが、既にフェニルケトン尿症について記載はしていますが、フェニルアラニンを制限されているものに対する注記喚起表示に関する記載も必要ではないかということで、コメントがされています。

酒々井先生からのコメントになりますが、ラット試験のところで単回投与毒性試験、資料は2-19になりますが、2週間の観察で死亡なし、体重と剖検所見に特段の異常はなし、臓器の病理組織学的な検査は実施していません。評価書案に特段の異論はありませんとのコメントがあります。

続いて、13週間反復経口投与毒性試験において、これは資料の2-20になりますが、尿酸塩結晶が10匹中7匹に見られているということで、この所見について被験物質投与に伴う影響の可能性の有無について考察していただくといいでしょうと、コメントをいただいております。

います。

また、評価書の方は後ほど述べますが、記載ぶりについて1点指摘がされていますので、後ほど述べます。

5週間の反復経口投与・運動負荷試験というところになりますが、検査所見と肉眼所見にはリンクなし、血糖値とHbA1cの値に群間の有意差なし、血中グルカゴン値の経時的な変化を説明する資料の提示なしとあります。経時的なものはないのですが、最初と最後の数値が表には記載されています。評価書案について特段の意見はありません。

ということで、先生方のコメントを先に説明させていただきました。

あわせてなのですが、今、お手元にiPadがあると思うのですがけれども、基本的にお渡ししている資料全ては、iPadの中に入っています。適宜お手元の文献なり、気になるところがあれば、見ていただければと思います。

それでは、評価書案に沿いながら、部分的に切って説明をしていきたいと思います。評価書案の4ページからお願いします。

#### ○協専門委員

では、お願いします。

○森山評価専門官 まず、Iの概要のところを先に説明させていただきます。

I. 概要としまして、製品名は「ヴァームスマートフィットウォーター」です。

関与成分は3種類のアミノ酸としまして、アラニン375mg、アルギニン375mg、フェニルアラニン750mgを含有する500mLの1本のペットボトルの状態になってあります。

保健の用途としましては「身体活動による脂肪の分解と燃焼する力をより高めるので、脂肪の代謝を上げ、体脂肪を減らすことをさらに助ける。体脂肪が気になる方に適する」という表現をさせていただいております。

関与成分に関しましては、先ほどの繰り返しになりますが、3種類のアミノ酸となっております。申請書にはARFヴァームという書きぶりがされていると思うのですが、消費者委員会で、ARFという表現が何か別の特定のものを意味するように誤認されやすいので、その表現はやめるように指摘が入っていますので、評価書ではARFという記載はしていません。関与成分は先ほど言ったこの3種類になりますが、運動を併用した際に脂肪分解度が高いアミノ酸として1:1:2の比率のものが考案されております。また、運動習慣のある若年健常者、運動習慣のない中年肥満者及び運動を負荷した肥満モデルマウスにおいて、脂質の代謝を亢進させると示されています。

作用機序としましては、ヒトを対象とした短期的な試験において、身体活動と併用することで、血中グルカゴン濃度の上昇、それに伴う血中グリセロールとケトン体濃度の上昇が確認されております。グリセロールとケトン体は、脂肪の分解を評価する指標となっております。申請者はこの3つのアミノ酸の1:1:2の比率が、脂肪の分解と消費する力を高める働きがあるとしております。

Iの概要については以上です。

○協専門委員 では、評価書案に沿って皆様に御議論をいただきたいと思います。

まず、製品の概要については評価書案に記載のとおりですが、これについては特段問題がないかと、こちらの審議の対象ではないかと思しますので、特によろしいでしょうか。

では、次の関与成分についての表記ですが、これについても特段御意見ございませんでしょうか。

では、この3種類のアミノ酸を、比率を特別のものにつくって試験をして、作用機序を検討したということで、結果としては身体活動に伴って、グルカゴンの上昇、それに伴って血中グリセロールとケトン体が上昇したことから、脂肪の代謝が促進されたのではないかとということで作用機序が検討されていますが、これについては、この書きぶり等についても御検討いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○奥田専門委員 ちょっとよろしいですか。

○協専門委員 奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 どこで質問すればいいか、はっきりしなかったのですが、資料1-16と18と19に関して、これは動物実験、いわゆる毒性試験ではなくて、効果に関してのものです。

○協専門委員 16と。

○奥田専門委員 1-16と18と19です。

○協専門委員 皆様、iPadを使って、ちょっと確認をいただけたらと思います。

○奥田専門委員 どこになりますかね。

○協専門委員 10の中の1-16ですね。

○奥田専門委員 まず1-16に関して。

○協専門委員 1-16●●●というタイトルのペーパーです。

○奥田専門委員 よろしいですか。1-16に関して。

○協専門委員 219ページになりますね。どうぞ。

○奥田専門委員 これらの試験は全てハウスデータに近いようなものですので、試験系として通常の毒性試験での評価とはちょっと違いまして、この●●●試験でどういう効果があるかということ調べてはいるのですが、試験のやり方に関して、●●●話が出てくる。実際に使われる製品では1,500mgのアミノ酸量が500mLの容器に入っている。その中の配分比が375、375、750mgという量はわかったのですが、3つの試験の、例えば1-19の文献の3ページ目、下のところの3という社外秘になっているものの用量ですけれども、1-19の3ページ目です。

○協専門委員 ページとしては259ページですね。

○奥田専門委員 上の表の●●●、これは確かに750mgとか375mgなのですが●●●です。これですと相当、量的に多い。毒性試験のヒトへの換算で、体重60kgのヒトが投与されたときに相当高い量になるというものに至適する濃度になり、安全性試験をここでやっているわけではないのですけれども、効能効果を調べていくものに対して、量的に相当高い濃度での試験系であるということが、疑問に思ったのと、それが1-18でも同じように示され

ています。

あと、その同じページの●●●を検討しているのですけれども、その●●●どちらかがミスプリだと思います。

それから、●●●試験で絶食時間がそれぞればらばらで●●●に投与して調べるところがあり、動物試験としては、方法等に疑問があるというところですよ。

以上です。

○協専門委員 御指摘ありがとうございます。

有効性を検討する過程での動物実験の中で、そのプロトコルがいろいろ実験によって違っている。臨床量に比べるとかなり高用量であるとか、論文の書き方に不備があるという御指摘だったかと思いますが、いかがでしょうか。

このことは安全性については、特別直接的な評価の対象になるペーパーではないのですけれども、ほかにこのことについて御意見はございますでしょうか。

○吉田（緑）委員 よろしいでしょうか。

毒性試験が専門なので一言申し上げたいと思いますけれども、確かに今回はいわゆるこういったものですから、通常の毒性試験が行われているということではなくて、むしろ総合的に先生方に、これから他のデータもありますでしょうから、それも含めて見ていただくことになってしまいますけれども、その中でAdverseと呼ばれるもの、あるいはそういうものがあるかどうかを、全てを込み込みで見ていただくことになると思いますので、今、奥田先生の御指摘は心にとめていただきながら、続けて見ていただくということではないかと思うのですが、よろしく願いいたします。

○協専門委員 御意見ありがとうございます。

奥田先生いかがでしょうか。一応、毒性を見る研究でもないということで、探索的な実験だったかなと思うのですが、その中でちょっと用量も統一化されていないのですけれども、これは開発の中でいろいろ試行錯誤した結果かなとも考えられるかと思いますが。

飯塚課長補佐、お願いします。

○飯塚課長補佐 御意見ありがとうございます。

御指摘いただきました有効性の部分に関しましては、消費者委員会へ伝えさせていただこうと思います。

○奥田専門委員 わかりました。お願いします。

○協専門員 では、こういう実験の方法に多少問題がないとは言えないプロトコルで行われてきていることについては、消費者委員会にお伝えするという、消費者委員会のほうでいいですかね。まだ、あちらも審議中になっていると思いますので、お伝えすることで委員会の議事は進めさせていただきたいと思います。

他に御指摘事項はございませんでしょうか。

では、作用機序まではよろしいでしょうか。

グルカゴンを1つの効果反応としているのですけれども、これについてもよろしいでし

ようか。後々、安全性に関連する部分かと思えますけれども、この場はこれでよろしいでしょうか。

一応、議論を続けてみたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○森山評価専門官 それでは、評価書案の4ページ目に「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」について、また部分的に説明をさせていただきます。

「1. 食経験」というところになります。お手元の申請要旨でいくと、添付資料4の33ページあたりに記載がされていると思います。

日本人が食事から摂取するアミノ酸の1日当たりの平均摂取量はL-アラニンが4.28g、L-アルギニンが5.04g、L-フェニルアラニンは3.77gと推定されています。よって、今回の1本のアミノ酸の配合量は比較しても5~13倍量と多く、過剰摂取につながる可能性は低いと要旨には記載がされています。

また、申請者は、比率は異なりますが、類似のものとして3種類のアミノ酸を含有する清涼飲料水は既に販売されており、これまでに健康被害は報告されていないとしている旨の記載をさせていただいております。

次に2番の*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験のところについて、評価書に基づきお話をしていきます。

5ページになりますが「(1) 遺伝毒性試験」としまして、申請書では添付資料4の44ページあたりから記載がされてあります。評価書の方は表1として*in vitro*、*in vivo*試験をまとめさせていただいております。それぞれ復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験を行いまして、それぞれの参考資料は2-16、2-17、2-18となりますが、復帰突然変異試験においては5,000 $\mu$ g/plateが最高濃度となっております。結果、陰性と判断がされています。また、染色体異常試験においても、最高濃度は5,000 $\mu$ g/mLの投与によって出現率が5%未満であり、陰性と判定がされています。

続きまして、げっ歯類の骨髄細胞を用いた小核試験におきまして、1:1:2の比率のARFヴァームを4,000、2,000、1,000mg/kg体重となるように単回強制経口投与をしたところ、小核誘発能は陰性と判定されています。それについて表1にまとめさせていただいております。

続きまして、6ページからになりますが「(2) 単回投与試験」、資料としましては、参照は2-19の文献になります。「SDラット（一群雌雄各5匹）を用いた3種類のアミノ酸（アラニン、アルギニン、フェニルアラニンの重量比1:1:2の混合物）の強制経口投与（0、400、1,200及び4,000mg/kg体重/日）による単回経口投与毒性試験が実施された。その結果、死亡例はなく、一般状態及び体重における異常は認められなかった」と記載をさせていただいております。

続きまして「(3) 反復投与試験」になりますが、参考資料として文献は2-20になります。

まず、1つ目としまして、13週間の反復経口投与試験を行いました。SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた3種類のアミノ酸、比率は先ほどと同じでございます。その強制経

口投与（0、200、600、2,000mg/kg体重/日）による13週間の反復経口投与試験を行いました。その結果、死亡例はなく、一般状態、体重における異常は認められていません。

また、2,000mg/kg体重/日投与群の雌で、投与28日以降に、摂餌量が有意に低い値を示した旨の記載をしております。

また、血液学的検査及び尿検査において、2,000mg/kg体重/日投与群の雄で、血漿中尿素窒素の有意な高い値、Na排泄量の有意な低値が観察されました。また、600mg/kg体重/日投与群の雌でNa、K、Clが有意に高い値を示しています。しかしながら、これらの結果はいずれも用量反応性が見られず、病理組織学検査に異常が認められなかったことから、偶発的変動であると判断された旨の記載をしています。結果としまして「本試験の最高用量は2,000mg/kg体重/日であると考えられた」と記載をしています。

先ほど、酒々井先生のコメントに関するところになりますが、この評価書94行目の「病理組織学検査に異常が認められなかった」というところになりますが、正確には0と2,000の2つの用量のみなので、記載修正した方がいいというコメントがありましたので、これは後ほど修正をしようと思っております。

続きまして「② 5週間反復経口投与及び運動負荷試験」について試験がされております。申請要旨でいくと、添付資料4の45ページになりますが、今回、作用のメカニズムにより、糖代謝と脂質代謝の制御に関与するホルモンであるグルカゴンの分泌を促進する可能性が高いことから、インスリン分泌が正常でない糖尿病患者への安全性が懸念されたということで、申請者の方で、この②に関するところですが、②として自然発症糖尿病モデルZDFラットを用いた3種類のアミノ酸の強制経口投与（1,000mg/kg体重/日）による5週間の反復経口投与試験を実施しております。この際、軽い運動を併用するため、水泳運動を週3回、継続的に5週間負荷させております。

それに関するデータ自体は資料文献2-21のところになりますが、その結果としまして、血糖値及びHbA1c濃度は、被験物質群と対照群との間に有意な差は認められておりません。

肝臓、筋肉及び脂肪組織の重量においても、有意な差は認められておりません。

血液生化学検査において、被験物質群は、投与1週間後に総ケトン体濃度が有意に高い値を示しましたが、投与2週間後では有意差は認められなかったことから、一過性の変化であると考察がなされております。

一方、血中グルカゴン濃度に関し、被験物質群と対照群のいずれにおいても、群内比較において有意に上昇したが、群間に有意差は認められていません。血中グルカゴン分泌が亢進した理由として、ZDFラット特有の現象であると推察される旨を記載させていただいております。

以上の結果から、3種類のアミノ酸、この1:1:2の比率の3種類のアミノ酸の摂取と運動との併用は、自然発症糖尿病モデルラットの高血糖状態を悪化させないと示唆されたとしている旨の記載を評価書にさせていただいております。

まずはこの段階で、先生方からコメントをいただければと思います。

○協専門委員 ありがとうございます。

では、この安全性に係る食経験のところからの書きぶりについて、御意見ございますでしょうか。

日本人の平均的な食事から算出される、この3種類のアミノ酸の摂取量の概算がされ、それに比較し、この試験食品ではかなりそれを上回るものではないということで、安全性は確保できるのではないかという推測かと思います。

私からですが、もうこの食品は市販されているのですか。

○森山評価専門官 この商品は市販されていないです。ただ似ているものが。

○協専門委員 似ているものがあるのですか。

○森山評価専門官 そうです。今回3つのアミノ酸だけをトピックにしていると思うのですが、ヴァームというブランド自体は、17種類のアミノ酸を含めた清涼飲料水などでは既に販売されており、健康被害はない。

○協専門委員 この3つだけというのはないですね。

あと、いろいろなアミノ酸製剤とか、プロテイン製剤とかも結構市販されているかと思うのですが、そういう中での安全性というか、それが食経験になるかなとはちょっと思ったのですが、申請書には書いてなかったでしたか。

○森山評価専門官 添付資料の4の33ページに、下のほうに参考データということで記載がされていますが、比率が違うのですが、他のアミノ酸も含めた●●●を含有する清涼飲料水は既に販売されているというところです。

○協専門委員 ありがとうございます。

この辺は追記しなくてもいいですか。いかがでしょうか。ちょっと食事だけからだと余りに。

○森山評価専門官 それを評価書の5ページ目の59、60行になるのですが、ちょっと部分的にマスキングがされていたので、こういう表現でできないかなというところで記載をさせていただいています。この33ページの「参考データになるが」というところを、一応この59、60行のところでは表現をしたつもりです。

○協専門委員 わかりました。

ボリュームは大丈夫ですか。経験ということで、いつから、どれくらいということも、ちょっと加えておいた方がいいような気はしますがいかがでしょうか。

○森山評価専門官 一応、申請者に確認をして、そういう意見があったので記載をしたいということで、開示を求めたいと思います。

○協専門委員 はい。

ほかの先生方から御意見はございませんでしょうか。

では、次に動物実験のところに移りたいと思いますけれども、まず「(1) 遺伝毒性試験」の記載について、御意見ございますでしょうか。先ほどの酒々井先生の御意見は、取り入れるということです。

本間専門委員、お願いします。

○本間専門委員 遺伝毒性試験に関しては、この内容でよろしいかと思えます。そもそも、これはアミノ酸ですので、遺伝毒性には常識的に問題がないと考えるのが筋であり、こういったものは通常は、試験は免除されるものと考えています。

○協専門委員 御意見ありがとうございます。

きっちり試験はされたということです。

では、遺伝毒性試験についてはよろしいでしょうか。

次に、単回投与試験に関する記載について、いかがでしょうか。次の反復投与試験とあわせて御評価いただいても結構です。

酒々井先生から寄せられた御意見では、どの書きぶりにも、一応これでよろしいのではないかという御意見をいただいています。

ほかに御意見ございますでしょうか。

酒々井先生からは、13週反復経口投与毒性試験において、10匹中7匹に尿所見で尿酸塩の結晶があったということについて、これは、一応考察は求めた方がいいのではないかという御意見でしょうか。これは2-20の試験になりますか。

○森山評価専門官 多分、資料2-20の下のページ番号539のところに、このTable2-1があると思えます。Table2-1で、10匹中7匹に尿酸塩結晶が見られているということで数値の記載があると思えますが、確認できますでしょうか。

○協専門委員 pHから始まってずっとあって、どこですか。

○森山評価専門官 表2-1を開けますか。表の下から数的に3つ、左から4つ目ぐらいに7という数字があると思うのですがけれども、CRPSというところの項目をおっしゃっているのかなと思えます。

○協専門委員 リン酸塩ですかね。尿酸ではなくて。

一応、考察を求めるということでいいですか。しなくていいですか。どうでしょうか。

奥田先生、御意見ございますか。

○奥田専門委員 確かに、酒々井先生の尿酸塩結晶のところ、雄の2,000mg/kgだけで7匹、ほかの群、あるいは雌は全く出ていないのにということで、これがどういう影響で出てきたのか。それから、これに関して本来は何かしらのコメントが必要、ここの尿検査は統計的な解析がちょっと難しくて。

○協専門委員 定性的な。

○奥田専門委員 出てきた動物の数を見て、それでどう判断していくかというところですので、7匹というこの数字をあえて取り上げなかったのかということをお酒々井先生は取り上げて何らかのコメントを出しておくべきだという判断だと思います。

○協専門委員 ありがとうございます。

奥田先生の御意見はどうでしょうか。

○奥田専門委員 ちょっとわからないです。確かにこれで見ると数的に飛び抜けていま

すので、必要だと思います。

○脇専門委員 では、かなり特異的に2,000mgのmaleの動物でだけリン酸塩だと思いますけれども、結晶が出ているので、それについて申請者の見解を一応確認しておくということをお願いします。

ほかによろしいでしょうか。

あと、糖尿病について問題になってまいりますが、この②の5週間反復試験を糖尿病ラットで行っているということで、この試験結果についても、特に病的に意味のある変化はなかったということに試験結果はなっています。それを受けての評価書の書き方になっておりますが、よろしいでしょうか。

では、特段の御意見が今の段階でないようですので、次に移っていきたくと思います。

ヒト試験についてお願いします。

○森山評価専門官 では、ヒト試験について評価書案の説明をさせていただきます。

評価書案7ページ121行目のところからになります。まず(1)としまして「12週間連続摂取試験」で、対象者はBMIが肥満1度 ( $25 \leq \text{BMI} < 30$ ) の人を対象としています。

①としまして「750、1,500及び3,000mg/日摂取試験」です。関与成分の用量を設定する目的で、運動習慣のないBMIが肥満1度の成人35名を対象に、3種類のアミノ酸(1:1:2の比率)を含むもの、あるいは含まない被験食品を1日1本(500mL)を12週間経口摂取するランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されました。その際、身体活動の啓発として歩数増加を目指した指導が実際されております。なお、被験者35名のうち、実際には28名が有効性解析対象者とされております。

その結果としまして、腹部脂肪面積に関し、いずれの投与量においても対照群と比べて有意な減少は見られなかったが、中用量及び低用量では減少傾向が観察された。

また、重篤でない有害事象として34件が報告されておりますが、いずれも試験食品と対照食品との間に差は認められず、試験責任医師により、いずれも試験食品との因果関係はないと判断された旨の記載をさせていただいております。

次に8ページ目になります。摂取量の設定を検討しました先ほどの試験を踏まえて、②として「1,500mg/日摂取試験」になります。BMIが肥満1度の成人200名を対象に、3種類のアミノ酸を含む本食品、または対照食品を1日1本を12週間摂取させる無作為二重盲検並行群間比較試験が実施されました。なお、ここでも同じように身体活動の啓発として1日当たり1,000歩の歩数増加を目指した指導が実施されております。試験スケジュールとしては、本食品又は対照食品を摂取する12週間、その後の観察を4週間、計16週間となっております。なお、被験者200名のうち、都合等により中止したものを除き、194名が有効性解析対象者とされております。

その結果、腹部全脂肪面積及び腹部皮下脂肪面積において、本食品群は対照群に比べて、有意な減少が観察されております。さらに、歩数増加数による層別解析によると、1,000歩以上の被験者においては、さらにこの腹部全脂肪面積、皮下脂肪面積においてプラセボ

と比べて有意な差が観察されたが、1,000歩に満たないものにおいては、群間に差は認められなかった。一方、腹部内臓脂肪面積については、本食品群と対照群との間に有意差は認められておりません。

続きまして、血液検査、血液生化学検査において、本食品群は対照群と比べ、基準値から逸脱した項目が一部散見されてはおりますが、いずれも試験責任医師により、臨床上問題にならないと判定され、試験食品との因果関係はないと判断がされております。

それに加えて食事調査におきまして、本食品群の群内比較では、エネルギー摂取量が摂取後において、タンパク質の摂取量は摂取後16週間で、脂質及び炭水化物の摂取量が摂取後12週及び後観察16週で、摂取前と比べて有意な低い値を示しております。

有害事象としましては、133件が報告されておりますが、いずれも試験食品との因果関係はないと試験責任医師により判断がされております。

続きまして、(2)として「4週間連続3倍過剰摂取試験」についてですが、文献自体は2-22のところにてデータがあります。対象者はBMIが普通から肥満1度 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 30$ ) の人を対象にしております。成人30名を対象に、同じく3種類のアミノ酸を含む本食品、または対照食品を1日3本、4週間摂取させる無作為二重盲検並行群間比較試験が実施されました。スケジュールとしましては、両方とも摂取する4週間及び後の観察として2週間で、合わせて計6週間となっております。被験者の30名のうち中止者等はいなかったため、30名全てが有効性解析対象者とされております。

血液学的検査におきましては、本食品群の好塩基球白血球像において、摂取前及び摂取後2週でプラセボと比べて有意な差は認められておりますが、基準値範囲内の変動と判断がされております。それ以外の項目については、有意差は認められておりません。

血液生化学的検査におきまして、本食品群は対照群と比べて、空腹時血糖値及びHbA1cのいずれにおいても有意差は認められておりません。また、本食品群は対照群に比べて、尿素窒素が摂取後2、4週で有意に高い値を示し、Clが摂取前で有意に低い値を示しております。本食品群の群内比較では、一部の項目において、摂取開始時から有意な差が認められておりますが、いずれも基準値範囲内の変動と判断されています。

尿検査におきましては、有意な変動は認められておりません。

食事調査におきまして、群内及び群間比較のいずれにおいても、有意差は認められておりません。ただ、食物繊維摂取量が、摂取前で有意に高い値を示したが、責任医師により安全性を検討する上で問題はないものと判断がされています。

最後に、有害事象として30症例中11例15件が報告されておりますが、いずれも試験食品との因果関係はなく、安全性に問題はないと判断がされております。

ヒト試験については、以上になります。

○協専門委員 では、このヒト試験について御審議いただきたいと思っております。

まず、12週間で用量試験的な750、1,500、3,000mgの3種類の摂取試験がされている記載がございます。これについては用量試験みたいな感じなのですが、特に有害事象はなか

ったことになっています。この判断について、いかがでしょうか。文献が1-30ですか。評価についてはいろいろ御意見もあるかもしれませんが、一応、安全性をメインに御審議いただけたらと思います。

これを踏まえて、次の1,500mg試験が実施されています。これは長期試験を兼ねているかと思うのですが、3カ月である12週間で試験が実施されています。運動の促進ということで、1,000歩の運動をふやすよという指導のものと試験です。実際にはいろいろな方がいらしたということで、負荷としては運動プラスこの試験食品ということになるかと思ひます。それらの総合的な結果として、臨床像の変化について、問題がございましたら、御意見をいただきたいと思ひます。

この試験と次の3倍試験については、個々の症例のデータもいただいて、先生方にお配りしていたところかと思ひます。

○森山評価専門官 iPadの中にも入れておりますので、必要であれば御確認ください。

○脇専門委員 一番最後ですね。資料2-22。

○森山評価専門官 2-22と2-23は試験実施報告書をiPadの中に入れております。

○脇専門委員 先生方、見ていただけますでしょうか。大丈夫ですか。

○森山評価専門官 先ほど、最初にお話ししましたが、平井専門委員からのコメントの中に、ヒト試験の報告書76ページというのが書かれているのですが、これは、今、iPadの中で言うと資料2-23、試験実施報告書の中のページ番号を示されています。

○脇専門委員 この最後のほうの、個々の症例で検討されているペーパーを見ますと、統計学的に有意だったところも赤で示されているのです。私も確認させていただきましたけれども、試験食品群で有意に変動があったところというのは、余りないように思ひましたが、電解質が多少動いたり、少し貧血があったりするのですけれども、女性で月経周期の影響とかもあるようなマーカーが主かなと思ひまして、特別、臨床的には問題ないかと私自身は判断いたしました。

ほかに先生方、御意見がございましたら、いただきたいと思ひます。

過剰試験につきましても、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

平井先生からの御意見のように、ボーダーラインぐらいの、健常者だけれども、多少すれすれというような、すれすれとはどの辺のことを指すかも問題ですけれども、この場合、やはり耐糖能と腎機能というところが、医学的な問題としてはディスカッションすべきところかと思ひますが、この辺に関して何か御意見ございますでしょうか。

私自身は、過剰試験なのですけれども、2-22になります、これで個々の患者さんのデータを確認したところ、多少、やはり尿素窒素が上がっている方があるかなというのと、それから、56ページに個別のデータで、クレアチニンはどこでしたか。次ですね。

56/58と出るところがございすけれども、これで例えば●●●ですけれども、●●●ちょっと見づらいのですけれども、横に行っていただいてクレアチニンを見ますと赤字になっています。●●●ということで、ちょっとこういうボーダーラインにある、基礎値がや

や高めの方については懸念があるような印象がありました。

この方についてはカリウム値も、どちらかというと、やはり腎臓に問題がある方が上がりやすく、次の57ページにこの方のカリウム値の変動がございますけれども、●●●ちょっとやはり上がっているところがあって、たまたまかもしれないのですが、やはり前値がボーダーの方については懸念がゼロではないかなと思いました。

あと、今の1,500mg12週間の試験で食事摂取量が減っているということだったのですが、これは別に問題な作用として食欲が減るというわけではなく、たまたまでしょうか。そのような副作用として捉えなくていいだろうとは思いますが、食欲を落とす物質だったら、それはそれですばらしいのですけれどもね。

○森山評価専門官 今のは評価書の163行目のところになりますか。

○協専門委員 そうですね。

○森山評価専門官 記載しなくてもいいかなというところでしょうか。

○協専門委員 いやいや、これが問題な反応かどうかというのがちょっと思ったのですけれども、この試験だけで、ほかの試験ではそういうことがないので、偶発的な所見だったとしていいかなと思いますけれども、有効性の評価にこれにつながってくる。消費者委員会では、それが指摘されていたところなのですけれども、安全性から見ると、食欲が落ちるアミノ酸という可能性はないのかと、もしそうだったら、そちらのほう売れるという感じはあるのですけれどもね。

○吉田（緑）委員 これは評価書にも記載がされているように、被験者の方ではなくて動物実験で、約10%ぐらい摂餌量が落ちているのですね。ただ、体重は全く変わっていない。恐らく動物試験の先ほどの2,000mgというのは、そもそも申請のある量の100倍のアミノ酸が含有されているので、多分、それで栄養が足りてしまっていると言ったら変ですけれども、というように私は見ていたのですけれども、そういった結構過剰な試験をした場合に、被験者の方におかれてはそういうこともあるのですか。動物はそういうように理解をして、いわゆる毒性ではないだろうと納得したのですけれどもね。

○協専門委員 この場合は1,500mg試験なので、そんなに過剰ではなくて、日常のタンパク摂取量の変動の範囲ぐらいだと思いますので、それで食欲がすごく満足しているということは、ちょっとないようには思うのですけれども、御意見ございますでしょうか。

林先生、余り捉えなくてよろしいでしょうか。

○林専門委員 気にはなるところですけれども、摂食量が減ったというのは事実であるならば、ちょっとやはりコメントはもらっておいたほうがいいのかも思いますが、ありがちなことの範囲内であると言われればそうかもしれません。

○協専門委員 3倍試験では、食事は有意な変化はなかったもので、偶発的なことなのかもしれないとは思いますが、一応、意見だけ求めていただきましょうか。

ほかに御指摘がございますでしょうか。

いろいろな研究中の有害事象、鼻炎とかいろいろ出ていましたけれども、特に試験食群

で特殊なものはないという判断でよろしいでしょうか。

では、ちょっと腎機能についてだけ多少懸念がありますので、後でまた、どういう方を対象にどういう注意が要るかということをお議論いただきたいと思いますが、その折りに一緒に、また議論をしたいと思えます。

では、続けていただけますか。

○森山評価専門官 評価書9ページ目の200行目のところになりますが「4. その他」としまして「(1) 糖尿病患者における血糖コントロール」について、記載をさせていただいております。これが消費者委員会で御意見が出て、これに関して食品安全委員会で審議をするようになったものになっています。

まず「(1) 糖尿病における血糖コントロール」のところになります。繰り返しになりますが「申請食品の関与成分が脂質代謝を上げる作用機序の一つに、血中グルカゴン分泌の刺激が示唆されている」というところで、文献を引用させていただいております。

2つ目のパラになります。インスリン分泌機能に障害がある場合、グルカゴン分泌の亢進により血糖値が上昇する可能性が懸念されるため、先ほどにもありましたが、自然発症糖尿病モデルラットを用いた5週間の反復経口投与毒性試験が実施された。その結果については、先ほどの2. (3) ②に記載のとおり、血糖状態を悪化させないと示唆されている旨を記載させていただいております。

「また」としまして、申請要旨の中に参考となりそうな文献がありましたので、事務局で追記をさせていただいております。

また、健常者、成人発症型糖尿病患者及び若年発症型糖尿病患者が、高タンパク質食を摂取した場合、健常者の血中グルカゴン濃度は摂取前121pg/mLから摂取後は203pg/mLに上昇、成人発症型糖尿病患者では124pg/mLから207pg/mL、若年発症型糖尿病患者では129pg/mLから194pg/mLに上昇することが報告されている。したがって、成人型及び若年発症型の糖尿病患者のいずれにおいても、高タンパク質食の摂取により、血中グルカゴン濃度が上昇するが、その値は健常者と同レベルであると示唆されている旨の記載をしております。

続きまして、治療を受けていない2型糖尿病患者がタンパク質を摂取した場合と、水のみを摂取した場合に比べ、グルカゴン濃度、インスリン濃度が上昇している。一方、血中グルコース濃度は、タンパク質摂取後にわずかに上昇したが、摂取後2.5時間から下降することが示されている。

すみません。説明がちょっと前後してしまいましたが、これに関しては、文献は1-24の文献をもとに書いております。

尿素窒素から算出されたアミノ酸摂取量20~23gから推測される糖新生量は11~13gであるが、実際の循環血において観察された血糖増加量は2gであったと報告されております。したがって、治療を受けていないインスリン非依存型糖尿病患者において、タンパク質摂取は血糖値増加に与える影響は少ないと考察されている。その旨の記載を評価書には書か

せていただいております。

続きまして「(2) アミノ酸又はタンパク質制限」としまして、石見専門委員からのコメントにもありますが、フェニルケトン尿症について記載をしております。フェニルケトン尿症に代表されるフェニルアラニン代謝経路の障害によって引き起こされる疾患群は、先天性アミノ酸代謝異常症の一種であります。ここはちょっと飛ばしますが、申請食品の表示において、原材料名に「フェニルアラニン」が記載されております。ということだけ、今、記載をさせていただいております。

その他としまして②になりますが、申請要旨にはないので、事務局で想定されるものとして、あくまで書いております。

「腎臓病」としてタンパク質制限、慢性腎臓病では食事療法としてタンパク質制限が重要とされている。ガイドラインによると、CKDの進行を抑制するため、タンパク質摂取量を制限することが推奨されているということで、この点については、後ほど先生たちから御意見をいただき、書く必要があるのかとかをいただければと思います。

続きまして「(3) 遅発性ジスキネジア」についてですが、これについては、申請要旨にも記載がされております。

文献自体は2-12、2-13のところになりますが、申請要旨でいくと、添付資料4の39ページのところに、フェニルアラニンの遅発性ジスキネジアについて書かれてあります。遅発性ジスキネジアの症状を伴う統合失調症の患者において、フェニルアラニン100mg/kg体重の経口摂取により、不随意運動が悪化することが報告されている。フェニルアラニン、またはプラセボを同じ対象者に日を変えて摂取させる交差試験を行った結果として、プラセボに比べAIMSが有意に上昇している。

また、神経遮断薬を服用している鬱病患者で遅発性ジスキネジアの症状を伴う患者においては、フェニルアラニン100mg/kg体重の経口摂取により、不随意運動が悪化することが報告されているということで、データベースにある2つの文献が、まず、記載をさせていただいております。

この当該申請食品に含まれるフェニルアラニンの量は、この2つの上記の報告で使用されている1/8程度であるが、この遅発性ジスキネジアを生じている統合失調症、または鬱病患者に対して、並びに抗精神病薬を長期間服用している場合には、何らかの摂取に関する注意が必要と考えられる。よって、申請食品の表示において「摂取上の注意」として「疾患に罹患している場合は医師に、医薬品を服用している場合は医師、薬剤師に相談してください」との注意喚起を表示する予定で、申請要旨に記載がされております。

「その他」に関しては、以上になります。

○協専門委員 ありがとうございます。

では、それぞれの疾患について、この食品の安全性の評価をいただきたいと思います。

まず、9ページの「4. その他」の「(1) 糖尿病患者における血糖コントロール」についてです。幾つか動物実験のデータと、糖尿病の患者さんでの高タンパク食下でグルカゴ

ンの上昇の程度のデータというかなり古い試験ですね。参考にはなるかと思うのですが、グルカゴンの測定自体も非常に難しいので、ちょっと昔のデータということで、そういう状況を踏まえてデータを確認していただきたいと思います。

それから、1-24は糖尿病の患者さんにタンパク質摂取でのホルモンと血糖の変動ということで、ピュアなタンパク質だけの摂取でどうかというデータかと思います。これらを根拠に一応、糖尿病についての安全性を評価していかどうか、この製品の特性から考えられるリスクについて、ちゃんとこれで評価できているかどうかについて、御議論いただきたいと思います。

普段、タンパク質を食べただけでは特別、血糖をどうこう大きく動かすものではないことは、臨床的には言えるかなと思います。林先生、何か御意見ございますでしょうか。○林専門委員 先ほど座長からもありましたけれども、動物についてはちょっと詳しくないですが、ヒトの血中グルカゴンの測定は非常にトリッキーです。引用されているUnger先生の論文、1970年代ですか、当時のグルカゴンアッセイは、今となってはかなり、ちょっと言い方が難しいですが、真実を捉えていなかった可能性が否定しきれないと言われていました。

ヒトの血中グルカゴンアッセイはいまだ発展途上で、少なくともインスリンのアッセイほどの確には測れていないのが現実なので、ヒトのグルカゴンについて話をするときには、それがどうしても足かせというか、ついて回ることはあるのですが、そう言ってばかりでもしょうがないので、ヒトの糖代謝とグルカゴンの関係について言いますと、グルカゴンが血糖を上昇させる作用を持っているのは間違いないと思います。糖尿病の臨床の現場でも、インスリンの過量投与などによる低血糖の緊急対策として、グルカゴンの筋注というのは、広く行われています。

ただ、これによって到達される血中グルカゴン濃度は極めて薬理濃度なので、薬理濃度のグルカゴンが血糖上昇の効果を持つのは間違いないところではあると思うのですが、その一方で、病的に内因性のグルカゴンが過剰になるグルカゴノーマという余り多い疾患ではありませんが、そういう病気があります。それに対するインスリンの過剰分泌であるインスリノーマの主たる兆候は低血糖ですが、グルカゴノーマの主たる兆候は全身の衰弱、疲弊、やせてしまうというのと皮膚の所見が前景に立つ疾患であって、高血糖で悩まされる病気というものでは余り、血糖値がちょっと上がるのですけれどもね。

ですので、糖代謝へのインパクトについて言えば、インスリンとグルカゴンは、糖代謝については作用は逆方向で併記されるのですが、インスリンほどのインパクトはないのかもしれない。最近よく言われますのが、グルカゴンはむしろアミノ酸代謝をコントロールするのがメインの機能のホルモンであって、血糖上昇作用はついで作用ではないかと、そうやって考えると、さまざまな患者の病態を理解しやすいという意見もあります。

実際に、本品を飲んで、グルカゴン濃度がちょっと上がる。それによって、目にわかるほどの血糖上昇があるかというのと、余りはっきりとした、実測された対象となった人の血

中のグルコース、血糖測定では余り大きな差はないようです。

タンパク摂取と血糖についてどうかというと、これもまたちょっと搦め手からの議論にはなりますが、最近、糖質制限食が巷で流行ってしまっていて、糖尿病患者さんも、炭水化物を極力制限して、タンパク質ばかり食べるみたいな人がいるのですが、そういう人の血糖が上がるかということ、どちらかということ下がる。これは炭水化物を減らしているからだということがもちろん大きいのですが、タンパク質をいっぱいとることが血糖上昇につながるという確とした証拠は、少なくともヒトにおいては無いと思います。

ヒトの糖代謝と内因性のグルカゴンについては、大体そういうところだと思いますので、理屈の上でグルカゴンは血糖上昇効果があるから、そのグルカゴンの濃度を上げる本品はどうなのだという議論は、一応、議論としてはあり得るかとも思いますけれども、実際のインパクトはさほど大きなものではないという印象を持ちます。

○協専門委員 ありがとうございます。

私も同じような意見です。食事でタンパク質をとっているレベルの、ふだん経口でとる食事性のタンパク量の範囲の中の変動ですので、これで恒常的に血糖が上がることはないように思います。それよりもしっかり運動をしてほしいなと思います。

ということで、糖尿病についての議論は、こういう考察の上での結論でよろしいでしょうか。先生方、御意見ございませんか。

川西委員、どうぞ。

○川西委員 私は糖尿病予備軍にもかかわらず、余りよく知らないのですが、ということ、本品の場合は、この評価書は今、230行目が「以上のことから・・・」となっていますが、その部分に関しては、糖尿病の患者さんの場合でも、本品の安全性という視点から考えたときは、さほどの懸念がないという話になりますか。それとも、糖尿病患者さんの場合は、代謝系がいろいろ個々によって違うから、やはりこれは警戒すべきとか、差し控えるべきとか、その辺はどういう感じの考察になりますでしょうか。

○協専門委員 林先生、どうぞ。

○林専門委員 糖尿病患者が、本品の2~3種類のアミノ酸をそれなりに、人よりというか、普段より多目にとることによって、健康被害が起こることが懸念されるかということ、先ほども申しましたけれども、その可能性はかなり低いと思います。これもちょっとずるい議論ですが、糖尿病患者さんはいろいろなものを食べたり飲んだりしますので、これぐらいかわいいものだと言ってはいけませんけれども、本来が健康な人がとることを目的としたものであって、健康な人に対してどうかというのが、議論の本筋であって、病気のある人は主治医に聞いてくださいという決まり文句は、多分ついて回ると思うので、この3種類のアミノ酸を余計にとることが、糖尿病患者に明らかにこれはリスクになりそうだから気をつけるよというほどまでの議論にはならないと思います。

○協専門委員 よろしいでしょうか。

飲んだときのデータはないのですけれども、毎日飲まれてもリスクにはならないだろう

という推測ができるかと思しますので、わざわざ書かなくてもいいかということになるかと思えます。それより、飲んで運動してもらった方がいいかもしれないと思えます。

では、糖尿病についてはよろしいでしょうか。

次に、アミノ酸とかタンパク質の摂取制限のある疾患について検討していきたいと思えます。

まず、233行目の「フェニルケトン尿症」なのですけれども、これについては、この書きぶりではいかがでしょうか。石見先生から御意見をいただいていたところですが、特別の注意喚起を求めたほうがいいのかどうかについて御議論いただきたいと思えます。表示としては、何か製品見本はないですね。フェニルケトン尿症の方も、かなりしっかり食品を選ぶ習慣ができていらっしゃると思えますけれども、この食品にフェニルアラニンが入っていることはしっかり見ればよろしいかと思うのですが、アミノ酸と書いてあるだけですか。

○森山評価専門官 一応、原材料のところにフェニルアラニンという記載と、栄養成分表示等でフェニルアラニンが幾ら入っているというのは、添付資料2のところに記載があると思えます。

○脇専門委員 石見先生の御意見は、これをアミノ酸ではなくてフェニルアラニンと書いたりしていただいたほうがいいのかどうかということかなと思ったのですが。

○池田評価情報分析官 ご覧になっているかもしれませんが、一応、今の案では表示見本の添付資料2のところにありますような形で、原材料名のところにフェニルアラニンという言葉があるのと、左側の欄にもフェニルアラニンという言葉が入っている形で、フェニルアラニンが入っていることはわかると、あと、栄養成分表示の真ん中のところ、栄養成分表示1本500mL当たりのところにも、フェニルアラニン750mgという言葉が入っていると、今はこのようになっています。

○脇専門委員 ありがとうございます。

先生方も表示見本をご覧いただけると思いますが、一応、3カ所には書いて出ているのですけれども、プラスアルファ何か必要かということについて、いかがでしょうか。

○川西委員 ちょっとよろしいですか。

これも、私は余り患者さんと接することがないので、患者さんがどのくらい、いろいろそういうときに意識するか、フェニルケトン尿症の場合は、恐らく患者さんは相当意識されていると思うのだけれども、やはり「フェニルケトン尿症の場合は」とかいう表示が、直接的に必要なというのが多分関心事だと思うのです。通常は常識的に考えて、臨床の立場、臨床で患者さんをご覧になっている先生方から見ても、フェニルアラニンが含まれていると書いてあれば、そこはもう大丈夫だと考えてよろしいですね。

○脇専門委員 どうでしょうか。

私もそう思いますが、一応、小児期が一番やはりナイーブなところなので、そのときにしっかり避けることが重要ですが、トクホは大体、小児は対象にしていない

ということで、大人になって判断できる方がお飲みになるということだと、アミノ酸というだけで多分注意して見られるのではないかと思います。ということで、これだけ3カ所があれば、追加は特に必要ではないと私自身は思いますが、ほかに先生方から御意見がありましたら、いただきたいと思います。

佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員 アスパルテームとか、成分がそのままフェニルアラニンと結びつかないようなもの場合は、フェニルアラニンを含むとか書く必要があると思うのです。皆さんおっしゃっているように、ちゃんとフェニルアラニンが書いてあるので、特にこれは注意喚起は不要なのではないかな。

また、摂取上の注意にも「疾病に罹患している方は、医師と御相談ください」とか書いてあるので、フェニルケトン尿症の方は、そういうところもちゃんと注意しているのではないかなと思います。

○脇専門委員 ありがとうございます。

ほかに別の御意見ございますでしょうか。

よろしいでしょうか。

では、記載されている3カ所にあるという、3カ所は書いておいたほうがいいのかもかもしれません。それぐらい書いておいてというぐらいで、注意喚起は不要ということではよろしいかと思います。

では、11ページの腎疾患について、御議論いただきたいと思います。CKDの患者さんが増えているということと、日本全体でちょっと腎臓のことを意識しようということにはなっているかと思えます。特に若いときからどちらかというとタンパク過剰ということがいろいろ、高血圧等と相まって腎負荷が大きくなるかと思われませんが、このことについてはいかがでしょうか。

一口にCKDと言っても、ちょっとレベルがいろいろあるので、かなり腎臓病ですよと言われている方も結構、糸球体濾過率が落ちてくると注意喚起されている方が多いかと思うのですが、ただ、知らないでいるという方が中にはやはりいらっしゃると思うかと思えます。でも、それはもうやむを得ないですね。多分制限なく召し上がっているところかなと思うのですけれども、ただ、私は先ほど過剰試験のときに気がついた方のように、中にはちょっとこれぐらいの負荷でも、負荷になるタンパク量増加でも腎負荷になる懸念がある人がなくはない。完璧に否定できないと思いました。

あと、これについても平井先生から御指摘をいただいていたいました。尿タンパクも陽性になる場合がある。運動するからかشれないけれども、ということです。

○森山評価専門官 腎臓病の記載のところは、多分、要旨には一切書いてなくて、こちらのほうでちょっと書いているところはあるので、何かを求めるかどうかということもあれば、御意見をいただければと思います。

○脇専門委員 これについては、申請者には特別注意されていなかったポイントかもしれ

ないのですけれども、いかがでしょうか。

直接全然関係ないかもしれないけれども、動物実験で尿所見に問題のあるデータもあり、臨床的にも、やはり腎臓の機能マーカーに問題が多少懸念される症例があったことから。これについては、少し申請者の意見を聞いてもいいのではないかと私自身は思いますが、林先生、何か御意見ございますか。よろしいですか。

では、実際の食生活の中では、このタンパク量はそれほど大きい負荷ではないのですが、やはりボーダーラインの方々もこれを摂取されることが推測されるので、そういう場合、販売の上でどういう配慮をするつもりかぐらいでしょうか。表示上の問題になるかと思えます。

○森山評価専門官 多分、表示とかになるかもしれませんが、一応、その辺の申請者の考えを聞くということで。

○脇専門委員 そうですね。

何か今までトクホでタンパク質としてはあったことはあるのですか。アミノ酸でありますね。血圧の、なかったですか。ペプチド。

○池田評価情報分析官 ペプチドはあったかと思えます。

○脇専門委員 カツオペプチドとか高血圧のもの。

○池田評価情報分析官 サーモンペプチドとか。

○脇専門委員 サーモンとか、あれらのときは何か腎機能については、特別ついていましたでしょうか。高血圧、ちょっと量が違うかもしれないのですけれどもね。

○吉田（緑）委員 先ほど申しあげましたように、奥田先生もおっしゃいましたように、動物実験は非常に高用量ではあるのですが、若干尿中のpHも動いていたりしていますので、腎機能全体に与える影響ということでお尋ねになるのも、よろしいかと私は思うのですけれどもね。

○脇専門委員 御意見ありがとうございます。

まず、申請者の意見を求める、この食品が腎機能に与える影響が、特に境界域の肥満、血圧、軽度の腎機能異常が疑われるような方について、懸念のあるものかどうかについて、御意見をいただくということでよろしいでしょうか。その際、毒性試験のデータでもちょっと特異な所見があったようでしたが、それとあわせて聞いていただいてもいいかと思えますが、何か特別これについて試験をする必要までではないでしょうか。では、私が挙げた症例のこととかも一応踏まえて、見解をいただくということでお願いします。

次に249行目になります「遅発性ジスキネジア」についてということで、これはもう病的な方ですので「医師に相談すること」というその注意書きで、一応安全性は担保されてしまうことではあるのですが、申請者も特に考察を加えておられるということで評価書案にも書いてあります。この書きぶりで問題ないでしょうか。

では、全体を通してもう一度何か御意見がございましたらお願いいたします。

○池田評価情報分析官 先ほどのサーモンペプチドの製品については、安全であると確認

できなかったという結論になっているので、注意喚起の話は評価書には書かれていないのです。

○協専門委員 安全であるということになっていて。

○池田評価情報分析官 ですので、腎臓の影響についての注意喚起という話は、そのときは特にされていないようです。

あと、ペプチドが入ってそうなほかのものとして、カゼインホスホペプチドなどもありますけれども、このときにも特に腎臓の影響についての御議論は評価書上は書かれていないです。

○協専門委員 ありがとうございます。

それらのペプチドとしての量が余り多くないのですかね。

○池田評価情報分析官 カゼインホスホペプチドの量としては38mgなので、余り多くないです。

○協専門委員 そうですね。

大分析が違うので問題にはならなかったかと思います。

では、一応、見解をお尋ねしてください。

あと、表現のことなのですが、9ページの202行目「申請食品の関与成分が脂質代謝を上げる作用機序の一つに」これは「脂質代謝」というより「脂肪の代謝」「脂肪組織の代謝」です。「脂質代謝」というと中性脂肪、コレステロールとか、そういうものの物質の代謝になるので、これは「脂肪組織の代謝」脂肪組織の中の脂肪酸が血中に出て燃やされるだろうという分解という意味の代謝だと思いますので「脂肪組織の代謝」あるいは「脂肪の」だけにすべきだと思いますが、林先生どうでしょうか。

○林専門委員 「脂肪」だけだと血中を流れている脂肪も入ってしまうから「組織」もあったほうがいいのではないのでしょうか。

○協専門委員 では「脂肪組織の」にしましょうか。CTで撮った脂肪面積が減っているのが効果になっていますので。

ほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。もし、何かありましたら、また直接事務局へ御連絡いただきたいと思います。

では、申請者の見解を問うていただく点が、腎機能についてということになるかと思えます。それをどう扱うかですけれどもね。

○森山評価専門官 そうですね。何か所か御意見をいただいたと思うので、それをまとめて申請者に確認をして、要旨の修正なりを依頼するところになるかと思えます。

○協専門委員 もう一度、申請者に確認する事項を、一応ここで最後に確認しておいていいですか。

○森山評価専門官 まず、酒々井専門委員からのコメントにもありましたが、資料2-20、13週間反復経口投与毒性試験について、リン酸塩結晶が10匹中7匹出ているというところについて、被験物質投与に伴う影響の可能性の有無について確認をする点が、まず一点だ

と思います。

あと、ヒト試験のところですね。

摂取量が減ったというところについて見解というか考察を確認したいと思います。

あとは、先ほどありましたが、腎機能について評価書ではCKDのこと、タンパク、腎臓病のことを書いていますが、腎機能について懸念、申請者の見解というところの確認を求める。そういった方に対してどうするかというところで考察を聞くところになるかと思えます。

○協専門委員 そうですね。

○森山評価専門官 その3点かなと思いますが、あと、細かな誤字脱字の修正等は適宜していきたいと思います。

○協専門委員 では、その3点について見解を求めていただいた上で仕上げることになるかと思うのですが、その工程について、これからの予定はどうしますか。

もう一度委員会をするのか、調査会をするのかどうかということです。

○飯塚課長補佐 申請者に求めました回答を踏まえまして、もう一度調査会で御審議いただければと思います。

○協専門委員 わかりました。

最後の総合評価のことは、その折りにということでよろしいでしょうか。

では、この評価書案に基づきまして、今回申請のありましたヴァームスマートフィットウォーターについての審査は、以上でよろしいでしょうか。

では、御審議ありがとうございました。

続いて、何かありますか。

では、議題1については以上でございます。

次に議題2「その他」につきまして、何か事務局からございますでしょうか。

○飯塚課長補佐 特にございません。

○協専門委員 ありがとうございます。

以上をもちまして「第117回 新開発食品専門調査会」を閉会いたします。

どうも御議論ありがとうございました。