

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 65 回) 議事録

1. 日時 平成 22 年 2 月 10 日 (水) 14:00～16:23

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・リプレ S
- ・トリグリティー
- ・ミドルケア粉末スティック

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長、石見専門委員、磯専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、奥田専門委員、
尾崎専門委員、酒々井専門委員、本間専門委員、山崎専門委員、脇専門委員

(食品安全委員)

小泉委員長、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、鶴身課長補佐、
新谷評価専門官

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

資料 2 専門委員からのコメント

参考資料 1 食品健康影響評価について

(平成 22 年 1 月 18 日付け消食表第 173 号)

参考資料 2 食品健康影響評価に係る指摘事項について

(平成 22 年 1 月 21 日付け府食第 34 号)

参考資料 3 特定保健用食品の表示許可に係る答申について

(平成 22 年 1 月 28 日内閣府消費者委員会事務局プレスリリース)

6. 議事内容

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 65 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本調査会は非公開で議論を行います。本日は御都合により〇〇、〇〇、〇〇、〇〇は御欠席ということでございます。本日の議題ですが、新規審査品目のリプレ S、トリグリティー及びミドルケア粉末スティックに関する審査です。

それでは、事務局から本日の資料についての確認をお願いできますでしょうか。

〇〇〇 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。

配付資料は議事次第、座席表、本専門調査会の名簿。

資料 1 「評価対象食品の概要」。

資料 2 「専門委員からのコメント」。

参考資料 1 「食品健康影響評価について」。

参考資料 2 「食品健康影響評価に係る指摘事項について」。

参考資料 3 「特定保健用食品の表示許可に係る答申について」。

以上になります。

なお、今までの評価書等その他の参考資料につきましては、ファイルにとじまして先生方の机の上に置かせていただいております。不足等がございましたら事務局までお知らせください。

〇〇〇 それでは、本日の議題に入る前に事務局から報告があるということですので、まずそれから説明をお願いいたします。

〇〇〇 2 点ほど報告させていただきます。

参考資料 1 を御覧ください。本年 1 月 18 日付けで内閣総理大臣より、本日御審議いただくリプレ S 等 4 品目の評価依頼がございました。このうちポリフェノール茶につきましては昨年 7 月に開催いたしました第 60 回の本専門調査会での指摘事項について、厚生労働省に通知しておりましたので、参考資料 2 を御覧ください。こちらの裏面がございます別紙にありますように、以前出していた指摘と同じ内容を改めて消費者庁あてに通知をしております。今後消費者庁から回答が来ましたら先生方に御審議をお願いすることになります。

2点目は評価済み案件に対する消費者委員会の状況です。参考資料3を御覧ください。先生方に評価審議をお願いし、食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に評価結果を通知いたしましたグルコバスターカプセル、ヘルシアコーヒー無糖ブラック、ヘルシアコーヒーマイルドミルク及び麦の葉生まれの食物繊維についてです。なお、参考資料3の中のリズムライフコーヒーというのが、ヘルシアコーヒーの名称を変更したものになります。

昨年12月25日に消費者委員会新開発食品調査部会が開催され、これらの製品について審議をした結果、ヘルシアコーヒー、リズムライフコーヒーについては特定保健用食品として認めて差し支えないということでしたが、麦の葉生まれの食物繊維については注意喚起表示に関する指摘が出され、継続審議となっております。

グルコバスターカプセルについては保健の用途が血糖値、包装の形態が瓶、形状がカプセルといった要素を持ち、どのように表示を変更しても医薬品との誤認は避けられないと考えられることから、特定保健用食品として認めることは適当でないという審議結果を出し、本年1月28日付けで消費者委員会委員長より消費者庁へ答申したとのことです。

御報告は以上でございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。ただ今こちらで安全性を評価したものについての御説明がございました。先生方の方からこれらのものについて、御質問あるいはコメントをいただけますでしょうか。

グルコバスターカプセルについてはカプセル、瓶ということで限りなく薬に近いという判定です。また、血糖値というのもいろんなところで議論になったんですけども、その作用の強さということから、安全性は担保できるのではないかと我々では結論したわけですが、たくさん飲んでしまうということがどうなんだということが、やはりあったのかなとは思っています。

その点について何か先生方の方で御意見はありますか。消費者庁のおっしゃることも納得できないことはなくて、やはりそういう点で、できればカプセルの形をとらない方がいいというのは、以前から我々の新開発の場でも議論があったわけですが。ただ、我々のところは基本的には安全性が保てるかどうかという点での判断で、実際に企業が言っているような量できちっとした形で使う限りは、問題はないという形で回答してきているわけです。〇〇も前からおっしゃっていますけれども、カプセルという剤形でクレームがついたということではないかと思うんです。

〇〇〇 おっしゃるとおりだと思うのですが、これは我々のところで、ここでカプセルについても今後は検討して、安全性を評価するという事なのではないでしょうか。そうすると今までのもの

はどうなるのかとか、いろいろあると思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 新開発では、指示をされたものの大体3倍量の安全性は少なくとも確保しようということで、そういう形では安全性を見ましたけれども、カプセルは飲もうと思えばたくさん飲むが、それはあくまでも補助としてのものだから、そういうことはしないだろうという上で、我々は大丈夫ではないかと判断してきたんだと思いますけれども、今後カプセルだとたくさん飲んでしまうとどうなるかということまで安全性で評価をしようとする、データのとり方というのが非常に難しくなる。実際にやっていただいて、ヒトでの話というのは無理なわけですから、それを動物実験でヒトに適用させるのは基本的に難しいですね。そういう問題も出てくる。こここのところが非常に難しいと思うんです。

〇〇〇 経緯は先生方よく御存じのとおり、特に今回のものはもともとスープとして承認があって、それをカプセルにしたというもので、カプセルになったことでどうかということについて特にこの調査会で御議論をいただいて、当時1回の摂取が5倍量で45カプセルぐらいだったと思うんですけれども、本当に飲めたのかというすごいぐらい飲んでいたと思うんですが、それでも問題がないということです。安全性上は問題はないだろう。

消費者庁の議論は特に薬と誤認をする。それで医療にアクセスするのが遅くなったりするのではないか。むしろそういった誤認の点が議論されたようですので、引き続き当専門調査会では安全性について御議論をいただければと思っております。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 この安全委員会で議論されるのは、やはり物として評価することが一番だと思いますが、健康被害ということを考えると、物として安全かどうかというのと、どう使われるかという両面も考える必要があると思います。

例えばビタミンAだと、特に普通の食品から摂取する限りはそんな問題はないのですけれども、過剰摂取できる条件だったらやはり考えなければいけないです。だから、1つは物質そのものを中心に議論しなければいけない。それが安全性を決めます。ただ、それで安全と判断されてもどう使われるかによって問題が起きるのだったら、ある程度それも含めて議論をしなければいけないと思います。

グルコバスターだと血糖値というのが出てきます。そうすると利用対象者はかなり広いと思います。間違っって医薬品と勘違いして利用して、病状が悪化するようなことも十分考えられる。その点が今回は問題になって、認めないという方向になったと思います。ですから、物自体は議論する中心ですが、プラスαどう使われるかも考えていかなければいけないと思います。

〇〇〇 今、〇〇から使われ方という議論があったんですけれども、それをこの場で議論する

のか。我々の第一番は使った場合の安全性です。食品として使った場合の安全性が担保できるかどうかを評価していて、使われ方を外れた場合どの辺のところまで考えなければいけないかという、そのラインをどこに引くかがすごく難しいです。

〇〇〇 特定保健用食品につきましては、現在消費者庁で正式な名称は忘れましてけれども、検討会をつくってございまして、基本的にこのものの在り方についてもいろいろ議論されていると聞いております。その議論の中でやはり今、先生方がおっしゃっていたような議論もございまして、特に薬と似つかわしいようなものの取扱いについても議論があると聞いております。

私どもは食品関係の分野で関係府省連絡会というのがありまして、幹部クラス、課長クラスの集まりがあるのですが、その中で今回このグルコバスターカプセルが表示の許可をしないと結論が出たということを知りまして、是非ともそういったいわゆる食薬区分的なものの整理も議論して、きちんと消費者庁としての見解をまとめてほしいということは伝えてございます。

したがって、基本的に当専門調査会におきましては、物の安全性をまず御評価いただきまして、当面は消費者庁における検討会の議論の行く末を見ておくということかと思っております。

一方で、いわゆる親委員会レベルでも、今日も若干薬に似たような成分のものが出てまいりますけれども、取扱いについて議論がございまして、場合によっては食品安全委員会でもその辺の考え方について、意見を出すということもあるかもしれないと思っております。とりあえず今は消費者庁の議論を見ているという段階です。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 今おっしゃったのは、確かにそうだと思います。使われ方を考えると、通常の食品形態と、錠剤、カプセルとは違います。普通の食品形態であれば味があるし容積があるし、幾ら頑張っても過剰に摂れないですから、試験は大体3倍量と言っています。そういう考え方ができるのですけれども、錠剤、カプセルだと別の考え方をしなければいけないです。そこで、食形態と錠剤、カプセルを分ければわかりやすいのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 私は法律の詳しいことはよく知りませんが、そもそも食品の中にカプセルが含まれるかというのは、文化的なことも考えて判断しなければならないと思います。先ほど事務局が指摘された形で方向性を示していただければと思いますが、私はカプセルは食品ではないと考えます。

〇〇〇 先生方御意見はあると思いますが、一応その消費者庁の御意見が出てくるのをまとも

った上で、また出た段階でその辺で我々に関わるところを議論したいなと思ひまして、一応その辺はここでまとめたいと思ひます。今、医薬品でも OTC で血糖に関するものを議論されていると聞いていますので、薬の中だけでも結構複雑化してきて、その上に健康食品が来るとなると、住み分けも含めた形でまとめた段階で議論した方がいいかと思ひます。

それでは、最初のことの説明についてはこれぐらいにさせていただきます、本日の議題の 1 に入りたいと思ひます。まずはリプレ S について事務局から概要を説明いただけますでしょうか。

〇〇〇 それでは、申請者が作成いたしました資料に基づき、御説明させていただきます。こちらのリプレ S という 8cm ぐらいのファイルで説明させていただきます。

タグ 2 を御覧ください。ラベル見本がございます。これを少しめくっていただきまして、タグ 2 の最後の紙に表示事項という 1 枚紙がございます。こちらで説明させていただきます。

商品名がリプレ S、許可表示は、本品は、イソロイシルトリプトファンを含むサーモンペプチドを配合しており、血圧が高めの方に適した食品です。関与成分としてはサーモンペプチドで、イソロイシルトリプトファンとして 0.3mg です。原材料にはりんご果汁、エリスリトール、サーモンペプチド、香料、リンゴ酸、甘味料（スクラロース）が入っております。

摂取上の注意といたしまして、本品は高血圧症の予防薬及び治療薬ではありません。体質により、まれに咳が出る場合があります。その際は医師に御相談ください。高血圧症で治療を受けている方、妊娠中または妊娠している可能性のある方、腎機能が低下した方は医師と御相談の上、摂取してください。一日摂取目安量として 1 日 1 本 100ml を目安にお飲みくださいということになっております。

タグ 4 をお開けください。こちらに文献の要約等がございます。4 ページの下の方に「2）引用した各文献毎の要約」というところがあります。こちらから説明させていただきます。

作用機序に関する資料ということで、サケ肉を食物由来のプロテアーゼ、パパインにより分解して得られるサーモンペプチドは、ACE 阻害活性を示した。自然発症高血圧ラット、ヒト試験として、軽症高血圧者を対象に試験をして効果が得られた。また、サーモンペプチドに含まれる活性成分の深索を行い、20 種のジペプチドとトリペプチドを同定した。その中で活性寄与率 5.2% と最も高いイソロイシルトリプトファンを活性関与成分と決定した。更にサーモンペプチドとイソロイシルトリプトファンについて、ACE 阻害活性以外の高血圧発症に関わる受容体に対する親和性を評価した結果、いずれも陰性であった。したがって、サーモンペプチドの降圧効果は ACE 阻害活性によるものと考えられた。

8 ページ「2 食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料の要約」

ということで「1) 引用した資料の全体の要約」のところになりますが、サケの食文化は深く、日常的に日本人の食卓に並ぶ代表的な魚である。サーモンペプチドはサケ肉を食物由来の酵素によって分解して得られ、1日当たりの摂取目安量は2.0gで、サケ肉約40gに相当する。サケ肉はパパイヤなどのプロテアーゼを含む食品との食べ合わせや、魚醤やなれずしなどサケ肉にプロテアーゼが作用した伝統食品があり、これらは食経験が豊富である。

サーモンペプチドの活性関与成分であるイソロイシルトリプトファンを含有する食品として、魚醤が知られている。また、特定保健用食品として既に許可されているサーディンペプチド、かつお節オリゴペプチド、ワカメペプチドなどにも含有している。

9ページから「3) 引用した各文献毎の要約」というものがございまして、10ページを御覧いただけますでしょうか。上から2つ目のポツになりますが、サケ由来ペプチドの遺伝毒性評価について、微生物を用いた復帰突然変異試験、Ames試験で評価した。その結果、擬陽性と判定されたが、変異コロニー数の増加はサケ由来ペプチドの変異原性によるものではなく、サケ由来ペプチドに含まれるアミノ酸の影響による可能性が高いことが示唆された。

サーモンペプチドの構成アミノ酸を定量した結果、サーモンペプチド1,000mg中にヒスチジンは27mg、トリプトファンは9mg含有していた。以上の結果から、Ames試験において陽性と判断された原因は、サーモンペプチドに含有するアミノ酸によるものと考えられた。

サケ由来ペプチドの突然変異誘発性について、マウスリンフォーマ細胞を用いて評価した。すべての試験系でL5178Y細胞に突然変異を誘発しないことが明らかとなった。

サケ由来ペプチドを5週齢の雌雄SDラット各5匹ずつに2,000mg/kgで経口投与した。死亡例及び一般状態の異常は認められず、剖検においても異常が認められなかった。

12ページ、サーモンペプチドのDNA損傷性について、枯草菌を用いた致死感受性試験、Rec-assayで評価した。DNA損傷性は陰性であると結論した。

また10ページにお戻りください。下から2つ目のポツになります。ここからヒト試験になります。正常高血圧者及び軽症高血圧者113名を対象に、サーモンペプチドを1.0g配合した飲料を用いて、二重盲検による2群並行群間比較で12週間連続摂取させた。被験食群において摂取2~6週間後に有意な血圧低下が認められた。摂取8週目以降に有意な差は認められず、サーモンペプチドの摂取量を1日当たり1.0gより多くする必要があると考えられた。また、試験期間中に理学検査値、血液・尿検査値、自他覚症状において副作用は認められなかった。

正常血圧、正常高値血圧者及び軽症高血圧者45名を対象に、サーモンペプチドを1.0g配合した飲料を用いて、その3倍量摂取時の試験を二重盲検による2群並行群間比較で行い、4週間連続摂取させた。その結果、被験食との因果関係があると考えられる臨床上問題となる検査

値異常変動や診察・問診においても、問題となる副作用の発生は認められなかった。

サーモンペプチドを 100ml 当たり 2.0g 配合したリプレ S を用いて、120 名の軽症高血圧者または正常高値血圧者を対象としたランダム化二重盲検試験を行った。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、両試験食群間において血液の変動パターンに有意な差が認められ、プラセボ群との群間比較では、摂取 2～12 週間後においてリプレ S 摂取群で有意な低値が認められた。

一方、試験期間中の有害事象として空咳が確認された。空咳は ACE 阻害に基づく特有な症状であり、ACE 阻害薬では服用者の 2～3 割にみられ、リプレ S 摂取群においてその発症率は最も多く見積もっても 7%弱であり、症状も軽度であったことから、摂取上の注意への記載により問題となる可能性は極めて低いと考えられた。

正常血圧、正常高値血圧者及び軽症高血圧者 45 名を対象に、リプレ S を用いて二重盲検による 2 群並行群間比較で行い、試験食を標準摂取量の 3 倍量を 4 週間連続摂取させた。その結果、いずれの被験者においても被験食との因果関係があると考えられる臨床上問題となる検査値の異常変動は認められなかった。また、診察・問診においても低血圧症状や空咳など、問題となる副作用の発生は認められなかった。

12 ページ、最後のポツになります。ACE 阻害剤は利尿剤との併用による降圧作用の増強や、疫学的調査による催奇形性のリスク等から妊婦または妊娠している可能性のある方に対する禁忌、更に重篤な腎障害のある患者では過度の血圧低下や、血液障害が起こるおそれがあることが知られている。サーモンペプチドは ACE 阻害を作用機序とするため、これらの症状が懸念される。しかし、サーモンペプチドの ACE 阻害活性は、特定保健用食品として既許可の関与成分であるサーディンペプチド、かつお節オリゴペプチド、ワカメペプチド等とほぼ同等で、カプトプリルと比べると 1/15,800 の活性しか示さず非常に弱い。それゆえ、リプレ S の摂取において ACE 阻害活性に起因する副次的な症状が問題となる可能性は、ACE 阻害剤と比べて極めて低いと考えられるということでございます。

13 ページに安定性に関する資料ということで、この製品を 9 か月間室温、倉庫、冷蔵条件の保存試験において安定性を確認し、これらの結果からリプレ S の賞味期限を 8 か月と設定しております。

14 ページに栄養成分の性状等に関する資料がございまして、サーモンペプチドに使用する魚種の選定について検討した。カラフトマス、シロサケ、ベニザケの 3 魚種がサケ漁獲量の 9 割以上を占めており、安定した供給を見込むことができる。各魚種からサーモンペプチドを調製し、ACE 阻害活性、活性ペプチド含量を策定して、その結果、魚種による違いは認められず、いずれの魚種もサーモンペプチドの原料として適していたということでございます。

説明は以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。今、このリプレスの内容について概要の説明がありました。先生方から御質問、御意見をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

まず今回のものはサーモンペプチドということで、関与成分、作用機序の面からスタートしていただければと思います。これまでに新開発食品としてはアンジオテンシンコンバーティングエンザイムインヒビターとして、ペプチドとして幾つか、ごまとか、いろんなものが既に許可になっています。機序的には同じ、ただ、ジペプチドですのでアミノ酸配列が変わったものだということになるかと思います。〇〇、その辺のところは薬理の点からどうでしょうか。

〇〇〇 まずよくわからないのは、ペプチターゼのプロダクトの混ざり物であるということで、最も生理活性が強いものだけの安全性を評価するというのは、全く意味がないのではないかと思います。これが安全ではないと言っているわけではなくて、毒性学的にサイエンスとしてこのジペプチドがいいか悪いかと、Ames をかけたりすること自体に私はちょっと違和感を感じるんですが、そういうことを言い出すとこれはできなくなります。

私見を述べますと、ACE インヒビターで空咳というのと妊婦には禁忌であるというのは、薬剤師を教えるときには2点セットでしっかり教えるわけです。だからそのことが注意書きに入っているからいいであろうと言うんですけれども、妊婦のことは別として、血圧は下がるし空咳も出るから ACE インヒビションが起こっているということのをうたっているにもかかわらず、ACE インヒビションの活性は 1/15,800 である。そういった状態で恐らくカプトプリルを 1/15,800 飲ませても血圧は変化しないと思うんです。

だからこれはロジックとしては通っていない。ただ2重盲検では効いているから効くんでしょう。そのような状態の中で関与成分1つだけ、関与成分と言ってもそれだけではないんでしょうけれども、最も ACE インヒビションの活性が強い1つのジペプチドを取り上げて、安全性を云々するのかなというジレンマがあります。

〇〇〇 今、先生がおっしゃるように、薬効の最も強いもののジペプチドの配列だけが出てきて、そのものだけについての安全性をするのでは合っていないのではないかという御意見だと思います。vivo に関して言えば、エクストラクトで実験をすれば、それで一応評価はできるんでしょうけれども、〇〇がおっしゃるのは、例えば遺伝特性とか変異原性などをそのペプチドだけで評価すれば、全体の評価ができていくかということですか。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 この製品につきましては、確かにイソロイシルトリプトファンを関与の活性成分とはしていますが、関与成分としてはサーモンペプチド全体のいろんなペプチドが入っているもの

で、試験もすべてサーモンペプチドでやっております。したがって、いろんなものが混ざった状態で試験をしております。

〇〇〇 私が言いたかったのは、サーモンペプチドでやると先ほども説明にありましたが、例えば変異原性のときにヒスチジンが入ってしまって擬陽性が出てしまう。そういう問題がどうしても出てしまっているわけです。そのために枯草菌を使って、そちらのヒスチジンの影響を受けないもので見た場合には問題がなかった、そういうことで変異原性も一応ないという結果を出してきているのではないかと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 これは勉強してくるべきだったんですが、ACE インヒビターとアンジオテンシンのレセプターブロッカーに共通して催奇形性があるというのは、どの程度までメカニズムがわかっているか。私は低分子化合物の固有の性質かなと思っていたんですが、ACE インヒビションもしくはアンジオテンシンの I の受容体を阻害することによって、これが催奇形性につながるというエビデンスがあるのでしょうか。

〇〇〇 どなたか詳しい先生いらっしゃいますか。私も絶対そうだったかという確証はないんですが、最初に開発をされた ACE インヒビターで催奇形性が出ています。それ以降についてはすべて確認ができず、申請書の添付文書の書き方についてはこのメカニズム持ったものについて出ているので、確認ができていないから使わないということに横並びに全部なっているんだと思います。実際に催奇形性の実験を全部の ACE インヒビターではやられていないと思います。勿論、実験はしていますけれども、ヒトで安全性の確保はだれもやっていないんだと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 食経験のところでは気になったんですけども、サケ肉を食物由来の酵素、パパインにより分解してということで、勿論サケ肉は食経験があってパパインも食経験があるんですが、サケ肉とパパインを一緒に摂取するということがあるのかということと、それによってできたペプチドが食経験があると言ってしまっているのか。あと、魚醤などいろいろ書いてあるんですけども、プロテアーゼと一緒になのかどうか。その辺りで食経験があると言っていいのかどうか、ちょっと疑問に思います。

〇〇〇 今回もそうなんですけれども、パパイヤと一緒に加えるという形でお肉をやわらかくするという目的で使っているんで、それをサケにまで広げたという意味だろうと思うんです。だから、パパインという物質とサケのペプチドとを食経験と厳密にしてみると、先生のおっしゃるようにそれはないかもしれないが、食肉とパパインとの組み合わせの経験から見て、食経験があると多分解して出てきているのではないかと思います。その点でやはりそれはまづいというのが〇〇のお考えですか。

〇〇〇 厳密に言うとは日本人でこういう食べ方をする人はいないと思うので、ほかのペプチドはかつお節ペプチドとかサーディンペプチドとか沢山ありますけれども、その辺りを実際に一つひとつ私はチェックしていないのでわからないんですが、そのときの評価がどうだったのか、少し確認しておいた方がいいかなと思いました。

〇〇〇 どうぞ。

〇〇〇 当専門調査会で言っている食経験は、食経験があるとすれば以降の *vivo*、*vitro* の試験は要らないという意味での食経験となりますので、今回のものは先生がおっしゃるとおり、本当に食べられているかどうかよくわからないですし、含量も測定されているわけでもないので、経験はゼロではないかもしれないけれども、この専門調査会で言うところの、いわゆる食経験があるとはまず見なせないのではないかということで、以降の *vivo*、*vitro* の試験を御確認いただければと思います。

〇〇〇 そうしますと、関与の成分に関しましては特定のペプチドだけには限定できないけれども、一応サーモンのペプチドが加水分解してできるものがミクスチャーとして、混合物として作用して効いているんだらうということについては、一応皆さん納得いただいているのかなと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 この評価書で、サーモンペプチド、カラフトマス由来と1つは書いてあって、1つは書いていないんです。結局先ほども話題になっていますが、サケに酵素を作用させてできてくるもので、原材料が変われば内容物も変わるわけです。その原材料を用いて試験をするのはいいのですが、本当にその原材料を用いて試験をしたかというのを明確にしておかないと、サーモンペプチドと呼ばれるものすべてが安全で、問題ないと拡大解釈をされる可能性があります。細かいですが、その部分だけ明確にしておいた方がいいのではないかと思います。

〇〇〇 今回の場合は3種類のサーモンに限定していましたね。だから、それということですか。

〇〇〇 補足説明だけさせていただきます。最初はカラフトマス由来のサーモンペプチドでいろんな試験を始めていたそうです。その開発段階でほかの使われているものも検査したところ、この3種類であれば成分がほぼ一緒で、含量とかもほぼ一緒なので、製品としてはこの3種類のサケから得られるサーモンペプチドを原料とするということで、途中からサケの範囲が広がったということです。ただ、資料1にありますカラフトマス由来ペプチドというのは、やったときのことをしっかり書いておこうということで、カラフトマス由来ペプチドと括弧書きにさせていただきます。

〇〇〇 よろしいですか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 勉強不足で教えていただきたいんですけども、ラクトトリペプチドというものがあります。あれの話が出てこないのは、注意書きとかそういうものは別の書き方がされているからなのでしょうか。サーディンとかワカメというのが例示されているんですが、ラクトトリペプチドは多分すごく早い時期に認可になったものですね。あれもアンジオテンシンだったと思うんですけども、踏襲されていないのかなと思ったんです。

〇〇〇 これは予想でしかないんですけども、申請者が似たようなものを幾つかピックアップして、ここの添付資料に付けたものを並べているのだと思います。

〇〇〇 多分そういうことでリストしなければいけないのかもわかりませんが、なぜかという、後のところで許可をされているものと一緒に飲んだらどうかというのは、また後で議論していただこうと思うんですが、そういうこともあり得るので、先生のおっしゃるとおりかもしれません。

もう一つは我々の体の中でペプチドを吸収する際に、アミノ酸として1個になるか、あるいは2個のアミノ酸、ここでいうジペプチドという形にならないと消化管からの吸収の効率は悪いので、ほかに大きなペプチドがあったとしても実際には吸収はされないで、体内にはほとんど入っていかない。そういう意味ではジペプチドが作用物質であるということは、一応の合理性はあるかなと思っています。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 安全性の評価ではないので、これは事務局から厚生労働省に必要でしたら確認していただきたいのですが、1本100mlを1日の目安量として、リプレSの中のサーモンペプチドが0.3mgで、例えば1-1の論文では0.3mgですと血圧の降下はありませんし、1-10の論文についても低用量群が1mgですが、血圧の降下は収縮期及び拡張期いずれも認められていません。この辺りはどういう解釈したらよいのでしょうか。

〇〇〇 サーモンペプチドは本製品には2g入っています。イソロイシルトリプトファンとしては0.3mgという形になります。

〇〇〇 了解しました。ただ、そうであれば表示がわかりにくいということになります。括弧内にイソロイシルトリプトファン0.3mgと入れるべきではないでしょうか。

〇〇〇 製品にする段階では、ジペプチドを0.3mg持っているのを保障することができたから、こういう表示になっているということなんですか。多分ペプチドとして2gというのは簡単に、はかれば重さはできるんですけども、ペプチドとして0.3mgというのは成分を分析しないとできないわけです。多分最初の段階でそういうことになっているのではないかと思うんです。

〇〇〇 どうしても品質管理の目的で有効成分、主たるものを品質管理の観点で何mgというのを決めないといけないので、主たるイソロイシルトリプトファンを0.3として管理をすると

いうことも含めてやっているのだらうと思います。ただ、先生の御意見があったことについては伝えておきたいと思います。

〇〇〇 ついでに表示のことでよろしいですか。この大きな表示を見させていただきますとタンパク質は 1.8g と書いてあるんですが、有効成分のサーモンペプチドで 2g ということでしたら、1.8 以上ということでしょうか。

〇〇〇 それはちょっと確認をさせていただければと思います。

〇〇〇 それは後で確認をしていただきます。多分脂肪が入っているんだと思います。あるいは繊維質かもわからないですけれども、そういうことになるかと思います。

それでは、一応関与成分についてのところは御議論いただいたということで、次に食経験について、例えば魚醤などで経験があるということ、先ほど食経験でパパイーンとペプチドでこんな食べ方はないと〇〇がおっしゃっていたんですけれども、一応安全性というものを見るための食経験という観点から、今回のものについて御意見をいただければと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 これに関しては、原料のサケの肉の部分をごどれだけ食べたかということで評価するしかないと思うんです。パパイーンで消化しようが、消化管の中に生理的に存在するプロテアーゼで消化しようが、結局ほとんどランダムに分解されていくので、その結果できるものというのはいろんなペプチドの混合物です。

消化管の中でできるものも人為的にパパイーンで消化したものも、ペプチドの混合物であり、特定のペプチドだけが非常に多いという状況ではないだろうということを考えると、サケ由来のペプチドの食経験は通常の食品としての摂取で十分あると考えていいと思うんです。ただし、それは量を見なかった場合です。特定保健用食品の場合はその手のペプチドを大量に摂取する可能性があるんで、量についてだけ十分な評価をすればいいのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 こここのところの書きぶりが、サケ肉はパパイヤなどのプロテアーゼを含む食品との食べ合わせとわざわざ書いてあり、これに限定しているような印象になってしまうので、多分ほかのペプチド類もそんなに限定していなかったと思うんですけれども、もしそういうことであれば、少しその辺りの書きぶりを変えた方がいいのかなと思います。

〇〇〇 これは申請者が出しているものなので、それをそのまま鵜呑みにする必要はないですから、これはそのままほうっておいても私は構わないと思います。

〇〇〇 多分先生方は同じことをおっしゃっていて、我々が評価をするのは、結局サケのタンパク質の部分として評価をすればいいのであるということについては、両先生とも納得してい

らっしゃって、その表現をどうするかだけのことだと思います。

我々としてはやはり今の〇〇がおっしゃったように、サケそのものについてはかなりずっと食経験があるし、そこからできるペプチドについては多かれ少なかれ、我々はずっと食べてきたものの中にあるということで、有効成分に関して言えば食経験はあるということになるかと思います。特にパパインから新しい物質が、消化管酵素ではできない物質ができていて可能性があるとするれば、そのことを問題にする必要がありますが、その可能性があるかどうかという点についてはいかがですか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 実際にできたプロダクトに差があるかどうかというのは、現在情報は持ち合わせていないんですけれども、厳密に考えれば違うものもある可能性があると思ったものですから、これをもって食経験と言っていいのかと疑問に思ったというのが私の意見です。

〇〇〇 私も最初、そのことは気になったんですが、よく考えてみるとパパインで消化をして、更に我々は飲むわけです。消化管の中に入ってもう一回消化してしまうんです。そうすると中間形態は多少異なっても、最終的には同じ形のものになって体の中に入るかなと考えるとすると、パパインで処理をしようが、していなくて我々の体の中に入ったとしても、最終的にアミノ酸あるいはジペプチドの成分については、差が出てこないという考え方もあると思うんですけれども、そういう考え方でいいのかということですね。

先ほども申し上げましたが、吸収される段階においては我々の体の仕組みからすると、ジペプチド以下に多分なっていますので問題はない。むしろ吸収されないもので、腸管に対して何らかトキシックなものが出ていれば問題だけれども、その点はどうかというと、それほど考える必要はないかなと私は個人なりに思いますが、先生方はどうでしょうか。

〇〇〇 先ほどの事務局の御説明のように、これを踏まえて毒性試験とかヒト試験をやっているので、それで問題がなければ問題ないと思いますけれども、ちょっと食経験というところは厳密にはどうかと思った次第です。

〇〇〇 〇〇、何かありますか。

〇〇〇 食経験というのは〇〇が言われたように、どれだけの量をとるかというのが非常に重要だと思います。昔、トリプトファンで問題が起こりました。トリプトファンはアミノ酸だから全然問題ないと皆さん思っていたわけです。しかし、1g ぐらいのレベルで摂ってアメリカで問題が起こった。量がやはり問題なので、その部分を踏まえて考えればいいと思います。何ができてくるかといっても、微量であれば恐らく何も問題は起こらないでしょうし、量が増えれば普通のアミノ酸であっても何らかの問題は出てくるものです。この成分については私は特に問題ないのではないかと思います。

〇〇〇 ほかの先生方はいかがですか。御意見をいただいた先生方で、この量である限り問題はないということで、一応食経験という非常に厳密な意味では違うかもしれないけれども、サケというもの、そして摂取している形として食経験という広い意味で認めることになるかと思えます。

では、次の方に少し進ませていただいて、*in vitro*、*vivo*の動物試験あるいは変異原性等の試験についてコメントをいただければと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 試験自体は問題ありませんが、評価書の中に復帰突然変異試験の記載がありません。これはどういった理由でしょうか。

〇〇〇 事務的に並べていただけでしたので、本専門調査会で書くべきということであれば、追記します。

〇〇〇 確かに見かけ上は陽性と判断されるかもしれませんが、説明としては復帰変異コロニー数の上昇は含有するヒスチジンの影響だということで、最終的な判定は陰性で構わないと思えますので、評価書の中にはやはりそういった中身も含めて記載した方がよろしいのではないかと思います。

〇〇〇 わかりました。それは修正させていただきます。

〇〇〇 その辺のところは追記をお願いいたします。そのほかいかがでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 ラットの単回投与試験なんですけれども、食品分野でこういう試験が OK というならいいんですが、通常動物実験をやる場合には対照群を設けて、その動物の体重の伸びであるとか、その動向を見て、なおかつ被験物質の投与群を見るんですけれども、この場合は後の審査するものもそうなんです、買ってきた動物がブリーダーの公表の体重の値の上下の間に入っているから、順調に体重が増加したという結論をもってして安全であるという言い方をしていることが、ケミカルの動物試験をやっている場合にはその考え方は納得できない書き方だなと思ったのが1つです。

〇〇〇 いわゆるコントロールといいますか、対照群というのを同時にやっていないということになるかと思いますが、その点についてはいかがでしょうか。考え方としてはこういう試験は全然成り立たないからすべてだめという考え方と、もう一つは試験のやり方としては問題があるけれども、得られた結果を見ると大した問題はなかったと記載をするか、その2つになるかと思えます。

〇〇〇 試験を依頼して、その結果をもってしてそれを評価のものにしている。なおかつ、見る限りは問題ないと私も判断はできますということは前提としてあって、実際に試験をやると

きにはこういう試験の委託を依頼すべきではないと私は思います。

〇〇〇 そうしますと提出された企業の方に、やはり今後のこともありますので、こういう実験のデータは今後とはとれない。だけれども、今回のデータとしては今までの過去のデータを踏まえた上で、評価はするというコメントを加えるのがいいのかなという気がしました。その辺でよろしいですか。

ほかに動物試験についてコメントがおありの先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。一応見かけ上問題となる点は何も出ていないのですが、確かにデザインそのものは少しまづいかなと思います。

それでは、次にヒトの試験についてコメントをいただければと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 評価書の書き方で誤記があるかと思うんですが、6 ページ 165 行目の 3 群の高用量、中用量、低用量で、高低が逆だと思います。事務局から送っていただいた評価書です。

もう一つ、3 倍試験のときに 1 例ですけれども、血圧上昇の方が見られたというレポートが資料 2-16 の論文に出ていまして、その最後のコメントで有害事象一覧ということで 61 歳の女性が服用後、徐々に血圧が上がって 4 週間には 183/85 となったために、医療機関を受診したというコメントがありまして、もともとやや正常高値の高血圧の方だったかもしれないということで、その試験の参加以前にも同様のエピソードがあったということで、試験とは無関係と結論されているのですが、やはりそういう未治療の高血圧の方もこういうものを飲まれる。しかもたくさん飲んだ方がいいかということで、多量に飲まれる可能性もあると思います。

このペプチドの降圧有効作用機序が ACE 活性阻害ということですが、ほかの昇圧機序への影響に関してはほかの生体物質への受容体への不活の活性はなかったと書いてあるんですが、もとの論文を見れば $\beta 1$ アドレナジック受容体へのアフィニティと、L 型のカルシウムチャンネルへのアフェニティのことしか書かれていません。ですから、ほかの作用、昇圧機序については検討されていないということで、もう少し血圧高い方において常用量以上の試験というのがあれば、その方が安全ではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。今、確かにヒトでの服用試験で逆に血圧が上がってしまっている方について、どう扱うかということがあります。過去にゴマペプチドとかいろんなペプチドが出てきたと思うんですけれども、その際に昇圧のような症例が出たということはありましたか。私は記憶にないんですが。たまたまほかの何らかの原因が重なって、こういうふうに昇圧を起こしているということがあり得ると思いますし、そこら辺は難しいかなと。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 もとのデータを見ますと SD がかなり大きいです。血圧は特に変動が大きいですから、

もし評価するのであれば個人データを出してもらって、昇圧している人がどれくらいいるのか。いたとしたら、その人がどれだけ上がっているかというのを個人別に評価しないと。平均値ではわからないと思います。

〇〇〇 私も同じ考えです。個人別のデータを多分とっていらっしゃると思うので、そのデータはどこかに記載がありますか。

〇〇〇 こちらに記載はないんですけども、とりあえずこちらにはいただいております。

〇〇〇 そのデータを〇〇に見ていただいて、判断をいただくとしたらどうかと思います。

〇〇〇 わかりました。

〇〇〇 その件以外で、ヒト試験において先生方から御質問ありますか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 教えてほしいんですけども、12週間連続でやったときに空咳が出た。その原因としてはACEのインヒビターであろうという考察が持たれている上において、過剰摂取の場合に4週間で1.5倍量、3倍量で何もそういう所見が出てきていない。

12週のときに長期投与によってそういうふうに出たというコメントが書いてあるにも関わらず、長期にわたって影響が出るようなものを4週で終わらせていいのか。過剰摂取のやり方はこれが定常だとは思うんですけども、そういう所見があるときに同じように4週3倍量が適切なかどうかを知りたいんです。

〇〇〇 今の場合には12週で出たものを4週で3倍量とはいえ、止めて出なかったというので評価は難しいということなんですが、1つはACEインヒビターの場合はかなりパーセンテージ、15~20%で空咳が出ると言われています。それはどうしても作用に結び付いていて、このタイプの薬物ではブラジキニンとかそういうところのものに影響して出てくると言われています。

今回は作用の強さ、いわゆるACEインヒビションと関連して咳が出ているのか、そのことが1つ第一の問題になることになってしまうと思うんです。そうすると降圧効果としてのレベルと空咳のレベルがあると思うので、因果関係を見逃せない空咳の一例が、ACEインヒビションに関連して出てきているのかどうかという点については、先生方いかがでしょうか。

〇〇〇 ペプチド類に関する特保に関して幾つも見ているんですが、臨床試験で空咳があったという報告が記憶にないんです。今回の食品が少し特異かなという気がするので、〇〇がおっしゃるように、空咳がこのペプチドに由来するものではなくて、ペプチド以外のこの食品に含まれている配合成分が原因である可能性、あるいはサケに対する食物アレルギーがあって、それが弱く出ている。そういうことを考えないといけないことがあるかもしれないです。

過去のペプチド類の特保の申請書の中で空咳があったかどうかというのは、すべてサーベイ

したわけではなくて、あくまで私の記憶の範囲内なので、これは厚労省ではなくて今だと消費者委員会に保存されているデータを見ていただくと、その辺がサーベイできるのかもしれないんですが、とにかく非常にまれな例だと思います。

〇〇〇 少なくともうちの方で評価したもの、こちらに全部評価書とか載っているんですが、これを見た限りにおいては因果関係があったものは1件もございませんでした。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 記憶が定かではないのですが、アミールが出たときに、そういうことを言っていた先生がいらっしゃったと記憶しています。アミールを飲んでいて、かつ、ACE インヒビターを同時摂取していて空咳が出やすくなったという情報だったと思うんですが、それが本当にアミールというものが原因かどうかというのはわからない。併用したから出やすくなったのではないかという情報があったように記憶しています。かなり昔の話なので、製品そのもので起きたというのとはよくわかりません。

〇〇〇 確率として、実際にこの製品そのものを飲んだ場合に空咳が出るというのは、本当に出るのであれば問題だと思うんです。今おっしゃったように、1つはアレルギーと関連するんだったら問題だし、本当に空咳がジペプチドに基づいて来るのであれば、ほかのものについて本当にないのかどうかということにもなってくると思うので、そのところが気にかかるんです。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 この薬の薬理作用から考えて、多少空咳が出るぐらい作用しないと、血圧も下がらないのではないかとこの考え方もあると思いますが。

〇〇〇 〇〇、どうぞ。

〇〇〇 注意喚起のところ、体質により空咳が出ることがありますと書くことになっているんです。だからそういう注意喚起があるということは、まれにあることを認めているのではないかと判断しました。

〇〇〇 逆に効くから、こういうふうに出るんですと。

〇〇〇 今、〇〇がおっしゃったように、ACE 阻害作用を持つペプチド類というのは同じ文言で全部注意喚起文が書いてあったと思います。検査する方もそういう視点で、咳がひよっとしたら出るのではないかという思いで検査をしているから、症状が挙がってくるのではないかと思います。

〇〇〇 私もチェックするのを忘れてしまったんですけども、被験者の年齢層で年齢層が高ければ、確率的に出てくるチャンスがあるかもわからないし、いろんな要素を見てみないといけないですね。

〇〇〇 薬との活性の比率の割には〇〇がおっしゃったように空咳の例が見られていますし、それ以外の他のものによる影響もしくはアレルギー性のものの可能性を否定できないという御意見もございますので、試験の期間が短い点も含めて総合的にどう考えるかということを目指してまとめていただければと思います。

〇〇〇 ですから先ほどと関連するんですけども、個別のデータをいただければ、それぞれの方で空咳が出た方と血圧の低下などが相関していたかとか、その辺のところのデータが出てくると思うので、この2つを合わせて個別のデータを出していただくということで、それを見て判断をするということでしょうか。いかがですか。いいですか。

そうしたら、そういうふうに指摘事項としては個別データを出してください。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 そのほか、ヒトの試験について先生方からコメントはおありでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 非常に細かなことですが、黄色タグの1枚手前の表示事項の取扱い上の注意のところの書きぶりなのですが、**「高血圧症で治療を受けている方」**、**「妊娠中または妊娠している可能性がある方」**とあるので、次のところでも**「腎機能が低下している方」**と書いた方がいいかなと思いました。

〇〇〇 表現上の書きぶりですね。そのほかございますか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 評価書の文言で幾つか。まず5ページの139行目で表と文章との関わりの問題だと思うんですけども、下から2行目の摂取3週間後のSBPが有意に低下というのは、表2-2を見ても3週間後というのは表記されていないということ、それから、6ページの141行。

〇〇〇 済みません、新しい方では6ページの下から2行目のことを今お話くださっています。

〇〇〇 新しい方でいきましょう。済みません。

139行目、3週間後のものが表2-2に書かれていないということが1つ。それから、7ページの141行に脈拍について低下したと書いてあるんですけども、これも表2-3に脈拍についてはここの中では見えません。同じく8ページの188行も脈拍について書いてありますが、これも表4-2には出てこないです。

〇〇〇 今のポイントなんですけれども、データ省略という形でもいいのか、それともデータを載せるべきか、〇〇、その点はいかがですか。

〇〇〇 必要なインフォメーションなら載せるべきですし、そうでなければ書いた限りはどうしてもそこを見てしまうので、脈拍がどれぐらい低下したのかなという見方をするのに、この評価書だけでは、これがどういう状態で行くのか、どういう公表のものとしてなるのかが

見えていなかったの、そういう質問をしたわけです。

〇〇〇 主要点のところ、それに添え書きみたいなもので追加にこういうものが観察されていて、こういう結果が得られたということで、この委員会として認めてデータがきちっとしていれば、確認ができればデータ省略という書き方もあるし、全部を載せて出すやり方と両方あると思います。

いずれにしろ、ここの場では確認をする必要があるかと思えますけれども、それでどうしましょうかということなんです。どうしても両方併記した方がよければ併記をお願いしますし、併記の必要がなければ確認だけをしてデータは省略という形で書けば、形としては少し1行入るといいう形になるかと思えます。どちらがいいですか。

〇〇〇 よろしければ評価書は指摘事項がございますので、今日の段階で最終にはなりませんので、またコメントをいただければ、その点についてお願いします。

〇〇〇 今、記載上の不備について御指摘をいただいたんですが、ほかにもございますか。ないようでしたら、今日御指摘いただいた点をもう一度提出者のからデータを出していただいて、それをもう一度検討するという方向で進めさせていただきたいと思えます。

リプレに関しましてはこれぐらいにしまして、次にトリグリティーの方に入りたいと思えます。それでは、トリグリティー及びミドルケア粉末スティックについて、事務局から説明をお願いしますか。

〇〇〇 それでは、この厚いものですが、トリグリティーの申請資料を基に説明させていただきます。

タグ2をお開けください。申請パッケージについて表示見本の固有記号についてで、箱の見本などがありまして、その後に表示見本記載事項という1枚紙がございます。こちらを基に御説明させていただきます。

商品名がトリグリティー、許可表示が「本品は、血中中性脂肪を低下させる作用のあるモノグルコシルヘスペリジンを含んでおり、脂肪の多い食事を摂りがちな方、血中中性脂肪が高めの方に適しています」。1日当たりの摂取目安量は1日1包(4g)を約130mlのお湯または水に溶かしてお飲みください。摂取上の注意は「多量に摂取することにより疾病が治癒したり、より健康が増進するものではありません」。関与成分はモノグルコシルヘスペリジンとして340mgでございます。原材料はデキストリン、ヘスペリジン、緑茶抽出物、米、緑茶、ビタミンCとなっております。

タグ4を御覧ください。各項目別の使用した文献等の要約になります。1.(1)の4行目、ポリフェノールの1種であるヘスペリジンは柑橘類の果皮に多く含まれており、血清中性脂肪

低下作用を始め、血管強化作用、LDL コレステロールの低下作用、血圧降下作用等の機能を有することが知られている。

糖転移ヘスペリジンは、ヘスペリジンと●●に糖転移酵素を作用させることにより製造され、ヘスペリジンと比較して水溶性に優れており、*in vitro* 試験や *in vivo* 試験により血清 TG の低下作用を有することが明らかになっている。

糖転移ヘスペリジンは肝臓のコレステロールエステルを低減させることによって、VLDL の会合を抑制し、肝臓から過剰な VLDL 分泌を低下させることで血清 TG 濃度を低下させることが、ヒト肝臓細胞 HepG2 を用いた *in vitro* 試験で示唆されている。更に高脂肪食負荷ラットを用いた *in vivo* 試験の結果により、糖転移ヘスペリジンは肝臓のコレステロールエステルのみならず、TG を低下させること及びこれらの効果を介して肝臓から血中への過剰な VLDL 分泌を抑制し、血清 TG 濃度の低下に寄与することが示唆された。本作用には肝臓における脂肪酸合成系の抑制と、ミトコンドリアの脂肪酸β-酸化系の亢進が関与すると考えられている。

4 ページ、3 つ目のポツになります。10%のヘスペリジンを食事とともにラットに摂取させると、脂質の消化吸収が抑制され、糞として排出される脂質量を増加させるとともに、血漿中の TG を有意に低下させた。

以上の知見より、関与成分である糖転移ヘスペリジンの血清 TG 低下作用は、生体内でヘスペリジンとして機能して肝臓のコレステロールエステルと TG を低下させることにより、肝臓から血中への過剰な VLDL 分泌を抑制すること、更に脂質の消化吸収抑制が寄与することが示唆された。肝臓の TG と CE の低減には脂肪酸合成系の抑制と、ミトコンドリアの脂肪酸β-酸化系の亢進が関与すると考えられる。

7 ページ、安全性に関する資料の要約のところになりまして、下の方の 2 つ目のポツ「食歴」になります。ヘスペリジンは温州みかんの果皮に多く含まれるフラボノイド配糖体であり、温州みかん等の柑橘類から自然に摂取されてきた食歴の長い食品成分であると考えられる。

市販されている糖転移ヘスペリジン配合食品は酢、錠剤タイプの食品、栄養飲料、果汁飲料、ゼリー及び缶詰に設定されている。年間約 8t が国内食品分野の市場で流通している。

モノグルコシルヘスペリジン 340mg は成熟した温州みかんに換算した場合、果実●●個の可食部に相当し、成熟したオレンジに換算した場合は果実●●個の可食部に相当する量である。

毒性試験になります。ヘスペリジンの安全性について米国実験生物学会連合では、米国食品医薬品局からの委託により安全性評価を行い、ヘスペリジンが極めて安全な食品成分であると結論している。

ラットに 2,000mg/kg の糖転移ヘスペリジンを経口投与する、単回投与毒性試験を行った。

その結果、雌雄ともに死亡個体は認められず、LD₅₀は 2,000mg/kg 以上であると判断された。また、一般状態、体重、剖検においても問題は認められなかった。

糖転移ヘスペリジンを 15,000ppm の濃度でラットの飼料に混合し、28 日間投与する反復投与毒性試験を行った。結果、試験期間中における死亡例は認められず、臨床検査値、飼料摂取量及び体重に変化は認められなかった。解剖による臓器の重量及び組織の検査においても異常は観察されず、毒性は認められなかった。

糖転移ヘスペリジンを 50,000ppm の濃度でラットの飼料に混合し、90 日間投与する反復投与毒性試験を行った。その結果、毒性は認められなかった。

SD 系交尾成立雌ラットに対し、妊娠 6～17 日の期間に糖転移ヘスペリジンを経口投与した結果、1,000mg/kg/day 投与においても糖転移ヘスペリジンに催奇形性は認められなかった。

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いて復帰突然変異試験を行った。糖転移ヘスペリジンは最高用量を 5,000 μ g/ml ということで、その結果、代謝活性化の有無に関わらず復帰コロニー数の増加を誘発せず、遺伝子突然変異誘発能を有しないと判断された。

チャイニーズハムスター培養細胞を用いて染色体異常試験を実施した。最高用量を 5,000 μ g/ml とし、その結果、短時間処理法及び連続処理法のいずれの処理群においても、糖転移ヘスペリジンは染色体異常を誘発しないと判断した。

マウスの骨髄細胞による小核試験を雄のマウスを使い実施。ヘスペリジンを 2,000mg/kg・体重までの用量で強制経口して行っております。この結果、小核誘発性は示さないと判断されております。

モルモットにおける遅延型アレルギー反応を指標にして、糖転移ヘスペリジンの抗原性を検討した。その結果、糖転移ヘスペリジンの 5%水溶液による惹起暴露で陽性皮膚反応は認められず、糖転移ヘスペリジンに抗原性はないと判断された。

ヒト試験になります。糖転移ヘスペリジン配合無糖茶（モノグルコシルヘスペリジンとして 340mg 配合）の長期摂取及び過剰摂取、この長期が 12 週間です。過剰摂取が 3 倍量の 4 週間です。それで検査をやったところ、血清脂質に関する検査項目、臨床検査値、自覚症状等において問題となる変動は認められなかった。

次のポツは本製品です。トリグリチーの血清 TG がやや高めの被験者 42 名を対象とした 12 週間試験及び血清 TG がやや高めの被験者と健常者の計 28 名を対象とした 3 倍量 4 週間摂取による過剰試験を行った。その結果、両試験において臨床検査値、医師による問診、自覚症状において異常な変動や問題となる症状は認められなかった。

次のページは製品の安定性についてやっております、製造時及び常温保存で検査をやって

おりまして、消費期限の間は問題ないということでございます。

以上でございます。

〇〇〇 どうもありがとうございました。今、トリグリチーについて説明をいただきました。まず順番に関与成分から順番にいかうかと思いますが、関与成分、作用機序について御説明をいただいたところについて、先生方から御意見ございますでしょうか。

このヘスペリジンはフラバノンの構造を持っていて、それに糖が付加していた。いわゆるグラライコンの形になっているものだと思います。恐らくそのままの形で吸収されるよりは、多分腸管で糖部分が外れて、体の中に入って作用するということが想定されているものだと思います。

今回の場合にはトリグリセリドで代謝に影響を与えるということなんですが、1つは作用点が2か所記載をされていまして、腓のリパーゼに対する作用と肝臓の中に入って脂肪酸の代謝系に作用するという、2つの機序が考えられているわけですが、その辺のところはどうでしょうかということになります。

〇〇〇 肝臓の中の作用につきましては、1-13の一番最後の紙に肝臓の脂質代謝に対し推定される、モノグルコシルヘスペリジンの作用機構の模式図がございます。

〇〇〇 後でいろんな論文の形をもう一度。ここのところは特に急ぐことではありませんので、先生方でこの辺のところの機序が、実際今回の場合にトリグリチーとして考えられる関与機序として、どちらがふさわしいのかという点を御検討いただければと思います。

そのところはこれくらいにして、また後で戻ってもいいかと思いますが、大事な食経験のところについてはいかがでしょうか。1つは柑橘類に結構含まれているということです。たしか食品添加物で陳皮はみかんの皮ですが、主要成分はヘスペリジンなので添加物としても認められているものだと思います。これは十分な食経験があるとしていいですか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 先ほどの議論で思い出したんですけれども、錠剤タイプの食品がもう出ていると書いてあるんですが、これは何か薬理作用、何かの効果とうたって売られているものなのでしょうか。

〇〇〇 その点はどうなんでしょうか。

〇〇〇 細かくは調べてはいないんですけれども、基本的にこういう特保として認めているものはないですし、実際にこの成分は食品安全委員会に初めて評価依頼が来ていますので、そういう効果をうたった場合、表示の問題はあると思います。

〇〇〇 〇〇、補足をお願いします。

〇〇〇 ヘスペリジンあるいは α -グルコシルトランスフェラーゼで●●を付加した糖転移

ヘスペリジンを配合した食品に関しては、いわゆる健康食品という食品のカテゴリではたくさん売られています。インターネットで検索していただくとわかると思いますが、非常に多いです。

現在国内でこの糖転移ヘスペリジンはかなり出荷されているはずです。これは「酵素処理ヘスペリジン」という名称で食品添加物にもなっていますが、使用量から言ったら、いわゆる食品への使用の方がはるかに多い製品です。

〇〇〇 添加物として使用基準があると思うんですけども、特に ADI その他の用量は決まっていないんですか。

〇〇〇 ヘスペリジンと糖転移ヘスペリジンは既存添加物に入っていますが、ADI は設定されていません。既存添加物の安全性確認の最初の段階で〇〇を中心とする研究班で評価をした際に、糖転移ヘスペリジンはビタミン P であるヘスペリジンに類似するものということで、安全性を急いで確認する必要がないという物質に区分されて、厚労省としては安全性確認をしておりません。ですから、ADI がないので使用基準はありません。

〇〇〇 ということだそうで、やはり新開発食品としての何らかの判断をしなければいけないことになるかと思います。今お話いただいたように柑橘類ということもあって、いろんな形で実際にヘスペリジンの形としては結構使っているということになるかと思います。実際に食している。だから少なくとも日本人であれば、ヘスペリジンというのは結構摂取はしているんだと思います。

あと問題は濃度になるかと思いますが、ここのトリグリチーの場合はグルコシルヘスペリジンとして 340mg で、たしかみかん●●個か●●個といった範囲にあるということになっていますので、量的に不自然な量でもないかなということなんですけれども、その点について先生方のコメントはおありでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 問題があるというわけではないのですけれども、この表現で、よく食品の中に何個分とか言っていますが、抽出したものと食材として使うのとでは消化吸収が全然違います。それを考えればあまり妥当な表現ではないので、もう少し考えた方がいいと思います。イソフラボンの場合も前にこの委員会で評価されたと思いますが、豆腐で摂取するのとサプリメントで摂取するのとでは、消化吸収のところが違うと思います。誤解を招くのでここのところは注意して表現した方がいいと思います。

〇〇〇 特に今回私も確認していないですけども、みかん●●個、●●個と書いてありますね。あれは皮を含んだ状態全部なんですか。それとも可食部だけですか。

〇〇〇 可食部だけでやっています。最初はなかったんですけども、今までの評価がそうい

うものがあつたもので、計算してみてくださいと、申請者に計算してもらいました。

〇〇〇 済みません、私もヘスペリジンの実験をやったことがあるんですけども、可食部にこんなにあつたかどうか疑問で、ほとんど皮と筋のところにあるはずですよ。可食部は確か10mg前後ではなかつたかと記憶しているんですが、そこをもう一回確認していただいていいですか。多分ホールだとこのぐらいは入っていると思います。

〇〇〇 私も疑問に思つたのは、陳皮というの皮ですね。そこでヘスペリジンをソースに使つていたはずなので、皮には多いはずだと思つていたんです。ということで、もう一度可食部なのかどうか確認をしていただけませんかでしょうか。

〇〇〇 2-18に計算式なども載つてはいるんですが、再度こちらでも確認はさせていただきます。

〇〇〇 お願いします。その数値の計算にもよりますが、物としては普段から食べているものである。量的には今のところを含めて最終的に判断するというところでよろしいですか。

そうしますと、あとはそれ以降の *in vitro* 及び *in vivo* の動物試験について先生方の御意見をいただければと思いますが、まずは変異原性等の試験について、〇〇いかがですか。

〇〇〇 特に問題はないと思います。

〇〇〇 私の方から質問なんですけれども、変異原性試験がモノグルコシルヘスペリジンについてやられているんですが、生体の中に入った場合ヘスペリジンなんです。その場合どうしたらいいのでしょうか。このアッセイ系で合わせてちゃんと評価ができているとするのか、その糖が切れないから問題だとするか。

〇〇〇 S9条件下では切れないですね。

〇〇〇 もう一つ私が危惧しているのは、大昔からフラボノイドの変異原性と発がん性で80年代からもめました。最終的には問題がないということになつたと思うんです。フラボノイドを扱う場合には変異原性そのもので出てくる可能性があつて、特にサルモネラでやると結構な数字が出てくるんです。実際には発がん性はないという結論になつていて、多分このものについても糖を切つたものについては出てくる可能性があると思うんです。だけれども、その上でほかのフラボノイドと同様の傾向を示すと判断するのかどうかということ、結論をつけておく必要があるかなと思うんです。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 専門ではないのですが、多分小核試験をやれば消化吸収のところも評価できています。*in vitro* でもしポジティブに出てきたとしても小核試験では恐らく出てこないと思うんです。フラボノイドで *in vitro* でポジティブに出てくるのは、私の記憶では自己分解して過酸化水素を出し、それで変異原性というのが出てくるという話だつたと思います。

ですから、普通の状態では過酸化水素を出すほど血液中濃度も上がらないし、恐らく消化管ではいろんなものと反応しますから問題はないと思います。そういう意味では小核試験をやれば恐らく *in vivo* でどれぐらいの濃度になって、それが本当に作用するのかどうかというのは評価できるのではないかと思います。専門ではないので。

〇〇〇 〇〇いかがですか。

〇〇〇 確かにイソフラボンとかケルセチンなんかは非常に強い *in vitro* での変異原性を示します。*vivo* では、小核試験はほとんどネガティブで、恐らくメカニズムとしては先生がおっしゃられたようなものが考えられています。確かに生体内に入って分解を受けて、変異原性をなくすということは可能性があるかもしれませんが、例えばこういったような食品に関しては、口から摂取して食道、胃を通過しますので、もしかするとそれら気管に何らかの DNA 損傷を起こす可能性があるのではないかと考えられます。そのため、フラボノイドに関しては胃のコメント試験 (DNA 損傷試験) をやったデータがあったと思うんですが、それでも陰性でしたので、恐らく *in vitro* ではそういった特殊な条件下では陽性反応を示しますが、実際に我々が摂取した場合に胃粘膜を含めて、体の中でそういった問題はないのではないかと一般的には考えています。

〇〇〇 ということでヘスペリジンの文献、データはきちっとあると思うんです。既にあるんですか。

〇〇〇 2-5 の資料を見ていただきたいんですが、米国実験生物学会連合というところでヘスペリジンについていろいろなところをやっておりまして、これで精製ヘスペリジンについて変異原性試験は直接法、代謝活性化法の両方で陰性という形で評価はされているようです。

〇〇〇 ということであれば、多分多くの方は切れたものがあると思ってしまうので、ここを記載しておいた方がいいかなと思います。〇〇、それでいいですか。

それでは、この変異原性試験、小核試験等についてほかに御意見はございますか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 コメントにも出しましたが、2-9 催奇形性の試験のところですか。17 ページを見ていただきたいんですが、骨格検査のところですか。ヘスペリジンが脂質代謝に影響することなんですけれども、骨代謝にも影響することがわかっている、パブメドでヘスペリジン、骨代謝で引くと大体 17、18 報出てくるんです。多くは閉経後の骨粗鬆症のモデル動物を使って骨吸収を抑制するという論文で、私もやったことがあるのですが、実際に骨代謝に影響することがわかっています。

ヘスペリジンには HMG-CoA 還元酵素の阻害作用があるということもここに書いてあるん

ですけれども、この阻害剤で有名なのはスタチン系の薬剤ですが、やはりそれもメタアナリシスで骨代謝、こちらの方はヒトを対象にしていますが、やはり疾病を持った方の骨吸収をスタチン系薬剤が抑制するという、骨形成も促進するという、ヒトに対しては悪いことはないんですけれども、ここの催奇形性試験のところでは有意差はないんですが、骨格検査で骨格異変を伴う胎児が 1,000mg/kg 群でそれぞれ 1 例ずつ、2 例あったということなんです。

表が 31 ページにあるんですけれども、肋骨と胸骨のところでは骨格異変と出ているんです。例数が少ないのでコントロール群と有意差はないんですが、骨代謝に影響があるということがわかっていますので、何かその辺り考察していただきたいと考えます。

動物試験では血中濃度が調べられていまして、代謝試験で大体 5~10 μ g/l という値が出ているんです。90 日間の試験から ADI を求めていて、kg 当たり 1 日当たり ●●と出ているんですけれども、その書きぶりが ADI をかなり下回っているんで、安全だという書き方が至るところに出てくるんですが、血中濃度で比較していただきたいというのが 1 つあります。

ヒトのデータを見たんですけれども、血中ではアグリコンになってヘスペレチンというものになるんですが、動物のヘスペレチン血中濃度が出ているんですけれども、ヒトでは出ていないので、もしサンプルが残っていたらどのぐらいの濃度になっているのか、骨に影響する濃度なのか、できたら調べていただいてチェックしていただいた方が安全かなと思います。

○○○ 今、○○からコメントをいただいたのは、ヘスペリジンの作用として骨吸収の阻害といますか、骨が必ずしも沈着、ついていく方の作用が 1 つはある。

○○○ 溶出するのを抑制する。

○○○ 溶出を抑制ですね。だから溶出抑制の作用があるということと、催奇形性との関連性について考察してほしいということです。関連性があるのかないのか、機序的な問題を含めて考察をするということをしてもらった方がいいのかどうかということです。○○、どうぞ。

○○○ 催奇形性のコメントだけさせていただきます。最高用量で 2 匹出ていますけれども、1 つは波状肋骨、1 つが胸骨核の異常ですが、この試験は動物 1 群 20 匹使って医薬品と同じようなやり方でやっている試験で、かなり信頼性の高い試験です。

結果として 2 例ですけれども、波状肋骨に関してはここのラボのバックグラウンドがわからないんですけれども、割と出るものです。たまたま今回コントロールで出ていなかったということもありますし、胸骨核は恐らく最後合わさるときに少しずれた状態で、2 分の 1 以上のずれが出た状態だと思うんですが、これは奇形と言ってもそのまま成長して骨のところは化骨していけば、ほとんどずれに関しては治ってしまうというか、化骨の途中でなっていて、だんだん骨の骨化が進むと正常にもなりますし、外に向けて全く異常が見られるようなものではない

ので、奇形と言っても生命に異常が起きるようなものではないので、私はこれは無視していい異常だと考えています。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇、コメントをいただいたんですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 私は催奇形性試験の専門家ではないので、先生の意見を尊重したいと思います。ただ、骨に対して作用があるということをどこかに書いておいていただきたいというのはありまして、ヒト試験に関するデータはあまりないと思うんですけれども、動物試験はたくさんありますので、コメント、考察は必要ではないかと思っています。

〇〇〇 今の骨吸収の阻害というのは、機序的に何らかのことは説明はあるんですか。

〇〇〇 HMG-CoA 還元酵素阻害ということで、その下流にグラニルグラニルオル、すなわちイソプレノイドができて、それがロウタンパクですとかラスタンパクというものをグラニルグラニル化して破骨細胞の活性を促進するという事なので、そのグラニルグラニルの産生を抑制することによって骨吸収を抑制するという作用機序が考えられているんです。

〇〇〇 いずれにしても薬のスタチンでは妊婦が禁忌になっていますので、全く同じかどうかはわかりませんが、先ほどのものと同じような話なんですけど、薬剤と併用したときの安全性についてどう考えるかとか、先生の御指摘のようなところは考察をさせるべきではないかと思っていますけれども、いかがでしょうか。

〇〇〇 今、事務局から言っていたんですが、やはり考察で記述をきちっとした形にしていただくのは必要かなと思うので、〇〇にもその辺のところを相談していただいて、コメントを出していただきます。

それでは、ほかに動物試験についてコメントはございますか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 催奇形性試験が出てきたので、18 ページの一番下 147 行ですけれども、流産はないという言葉があるんですが、実はラットはお腹の中で死んだ場合に吸収という形で残ります。だから外へ流産として出ることはいないので、これは吸収胚が多くても流産というものは存在しないことになりますので、この言葉だけは削っておいた方が賢明だと思います。

〇〇〇 そうしますと、先生がおっしゃっていただいたように、死亡例で流産はないというところを削った方がいいということですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。ほかにいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ヒト試験についてコメントをいただければと思いますが、いかがでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 摂取が、いつのタイミングで、例えば食前、食事中もしくは食後すぐにとか、朝、昼、

夜ということは論文中に書かれていなかったのですが、その点に関して何か資料はありますでしょうか。

〇〇〇 資料はありますか。

〇〇〇 伺う理由は、食品のラベルにもどういったタイミングで飲んだらいいかということは書いていませんが、作用機序から考えるとできるだけ食事の前後で飲んだ方がいいのではないかと推察されますので。

〇〇〇 同様のことで、3倍試験のときも3倍一遍に飲んでしまったのか、食間、食前に飲んだとか、そういうことで副作用の出方も大分変わってくるかと思っておりますので、研究についても一度問い合わせていただきたいと思っております。

〇〇〇 それでは、ヒト試験の場合での設定条件について正確な記載ということですね。それをお願いします。

〇〇〇 この製品を3倍飲んだときのヒト試験について、摂取した時間を日記から一覧表にさせていただいたんですが、ばらばらでした。時間は本当にばらばらでしたが、申請者側が言うには1度に3包摂取するように指導しているということでした。ただ、3包を130mlのお湯に溶解するという誤解を招くと考えたので、1包を130mlに溶解して3回分を一遍に飲んでくださいということで、論文には1日3回となっているんですが、指導的には1度で3回分飲んでくださいということで、実際も一度に飲んでいるということなんです。

大体見てみますと昼に飲んでいる人、朝飲んでいる人、飲んでいる人、それぞれの人によりばらばらですが、人を単位で見ると大体一定の時間に飲んでいるという感じです。

〇〇〇 そうすると実際には3倍量は飲んでいるけれども、時期については本人に任せられた状態で摂取していることになるかと思っておりますが、一応それを具体的にやはり書いた方がいいです。どういう状況で飲んでいるかというのを書いてもらえばいいかと思っております。

〇〇〇 もう一点よろしいでしょうか。1-20、2-14の論文に関しましては体重とか血圧の変化の記載があるんですけども、もう一つの1-21、2-15の論文にはそういう体重、血圧の変化については記載がないので、この作用機序を考えるとときに栄養の吸収も問題になるかと思っておりますので、体重等についてはデータがありましたら教えていただきたいと思っております。

〇〇〇 問い合わせていただけますでしょうか。

〇〇〇 先ほどの3回で3倍一度に飲んだかどうかとか、食事のいつに摂ったかどうかも含めまして、その辺の詳細については問い合わせをしたいと思っております。

〇〇〇 お願いします。そのほかヒト試験について先生方の方でコメントはありますでしょうか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 マイナーな点なのですが、表記に関して、例えば 19 ページの摂取後 4 週というのは摂取終了後という意味でしょうか。表 1 の一番右側にも摂取後 4 週という表記があります。

〇〇〇 はい。そういうことです。

〇〇〇 そう書かれた方がわかりやすいかと思います。

〇〇〇 そのほかございますか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 先ほどの機序のところでも少し思ったんですけども、模式図が出ている絵のところでは、糖が付いたものが肝臓で効いているように書いてあって、最初のイントロのところでは完全に切れてから体内に入っていて、先ほどの話だともう一段階生体内で切れるような話になっていて、どれが効くのかよくわからないんです。

今、言いたいことはパンクレアティックライペース（膵リパーゼ）の抑制がメジャーに効いているとすると、消化酵素を抑制して肥満とか高血糖に有効とされる他のタイプのもと同様に、必ず消化管症状が出ると思うんです。もしこれが効いているとすれば、脂肪消化の不全の症状が絶対に出るはずなのに全く見えていないので、これは効いていないのではないかと。効いていないというのは、その脂肪消化抑制の部分というのは機序としてはないのではないかと。思ったんですけども、副作用から考えるとそうになってしまうんです。別にいいですけども。

〇〇〇 先ほど機序はいいですかと聞いたのはそういうことで、普通は脂肪の吸収がうまくいかないとなると、下痢などの症状が出てもいいはずなんです。先生おっしゃるとおりで私もそう思いますので、だからそれを機序としてメインに出すのがいいのか、それとも吸収された後の物質としての作用を見るのがいいのか、そのところだと思うんです。だから、そういう点で私も糖が吸収された後からの部分で効いている可能性の方が多いと思うんですけども、そこら辺のところを少し考察する。だから〇〇がおっしゃってくださったことでちょうどいいと思うんですが、副作用とかそういうものが見えていないところから考えると、作用というのは書いているけれども、どうだというのはやはりそれは提出者側にもう一度コメントしてもらった方がいいかなと思います。

〇〇〇 厚労省の調査会の中で、脂肪吸収抑制のメカニズムがあいまいだと指摘をして回答も得たんですが、完全に明確になるところまでいかなかったんです。糞中へ出てくる脂肪の量が増えているという実験データがあるという程度の根拠なんです。

ですから、今、御指摘のように本当に消化管内でリパーゼに対して効いているかどうかというメカニズムに関しては、根拠データは不十分な状態のままです。

〇〇〇 それは有効性の段階からあったわけですね。わかりました。再度コメントを出して、もう一度きちっと考察をしてもらったらいいいと思います。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 食品で副作用というか、そういう症状が出るほど作用が強ければ逆に問題になってきます。先ほどの空咳の場合もそうですけれども、それだけ作用の強いものは食品には実はなじまないかもしれないということも、少し考えておいた方がいいと思います。

メカニズムのところは私の記憶ははっきりしていませんけれども、最初は消化吸収の段階を全否定をしていたと思います。そこでメカニズムを書き換えることで申請者に問い合わせ、今のような状態になったと思います。メカニズムは必ずこれだというのは言えないし、そこまで食品に求めるのは少し難しいという状況もあるということを考えておいた方がいいと思います。

〇〇〇 それはおっしゃるとおりだと思います。実際そんなに強くなれば問題なものもたしかなんだと思いますけれども、糞中排泄というのは結構難しいです。まだステロールの場合だと吸収と考えやすいんですが、脂肪酸で入った場合リンパで入ってしまいますので、血中で評価ができないところもあります。そうすると、どこというのは決めにくいのは確かにあると思いますけれども、一応どちらを代表的なメカニズムにするのかということ、後々安全性の対象をグライコサイドに重きを置くのか、それともヘスペリジンとして見るのかということにも関わってくるので、やはり一応コメントをいただいた方がいいかなと思います。

今、ヒト試験についてコメントをいただきましたが、ほかの点についてはいかがでしょうか。全体を通していかがですか。〇〇、どうぞ。

〇〇〇 追加だけで、動物実験のところを言い忘れても、先ほどのリプレと同じように、18 ページ 120 行からの単回投与の試験結果ですが、これは先ほどのリプレ以上に少しいい加減な試験結果でして、当然コントロールもなし、先ほどブリーダーの比べという、そういう体重の変化のこともなし、なおかつ投与してから次の体重をはかるのが 8 日目ですので、完全に回復したところの体重をはかっている状態という試験系であるということだけを少し認識しておかないと、急性経口投与と言えどもデータの出し方はかなりいい加減であるというのが 1 つのコメントです。

あと、表記で 18 ページの一番下の b と c の書き方ですけれども、これはケミカルのインタークスの量ですので、何 mg/kg 体重/日、1 日当たりの量で換算されていますので、その表記が必要である。それだけです。

〇〇〇 ありがとうございます。そうしますと、ここについてもデータが提出されていないということなので、そのブリーダーを含めたものの背景データあるいはそのところのデータがあれば、それを提出ということを知ることではいかがでしょうか。〇〇、それでいいですか。

〇〇〇 恐らくないと思います。

〇〇〇 ないですか。どうでしょうか。

〇〇〇 むしろ 28 日試験、90 日試験があるので、単回投与試験の結果がなくても後でフォローできていると思います。

〇〇〇 28 日試験、90 日試験については、デザインはちゃんとやった実験なんですね。

〇〇〇 はい。

〇〇〇 わかりました。それでは、ヒト試験の後で例えばほかのところのフェーズの評価も行われているところがありますが、そういうものを含めて先生方にコメントはありますでしょうか。

今日このトリグリティーについては先生から幾つかコメントをいただいておりますので、その点をやはり指摘事項として確認をさせていただきたいと思います。それを回答いただいた段階でまた御審議いただくことにしたいと思いますが、いかがでしょうか。ほかに先生方コメントありますか、そういう段取りでよろしいですか。

そうしましたら、今日の品目について議論をしたんですけれども、事務局の方からありますでしょうか。

〇〇〇 本日の議題については特にございません。

〇〇〇 そうしましたら、本日の議事は終了したということにさせていただきたいと思いますが、次回の開催についてはどうなっていましたでしょうか。

〇〇〇 専門委員の皆様の日程を確認させていただきましたところ、次回は 3 月 15 日月曜日の 14 時からが一番御都合がよろしいかと思います。お忙しいところ申し訳ございませんが、この日程で進めさせていただきますので、日程の確保のほどよろしくお願いいたします。

〇〇〇 3 月 15 日午後 2 時からということだそうです。よろしくお願い申し上げます。

どうも御審議ありがとうございました。本日は終わりにしたいと思います。