

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## (第 51 回) 会合議事録

1. 日時 平成 20 年 2 月 22 日 (金) 14:00～15:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

・ポリフェノール茶

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、石見専門委員、磯専門委員、漆谷専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、  
清水専門委員、本間専門委員、松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、脇専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、小泉委員、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、鶴身課長補佐、浦野係長

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

・ポリフェノール茶

資料 2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第 51 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本日は池上専門委員、及川専門委員、菅野専門委員、田嶋専門委員、山本専門委員が御欠席でいらっしゃいます。

本日は非公開で議論を行います。

本日の課題は、新規審査品目のポリフェノール茶に関する安全性の審査であります。

それでは、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○猿田評価調整官 配付資料の確認をさせていただきます。

議事次第。

座席表。

本専門調査会の名簿。

資料1としまして「評価対象食品の概要」。

資料2としまして「専門委員からのコメント」。

また、資料番号を振ってございませんが、申請者からの追加資料となっております。

なお、その他の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。このファイルにつきましては調査会終了後、回収させていただき、次回また配付させていただきます。

不足等ございましたら事務局までお知らせください。

事務局からは以上です。

○上野川座長 それでは、ポリフェノール茶の審議に入らせていただきます。

本品は、先ほど申し上げましたように新規審査品目でございます。まず事務局から当該品目の概要を御説明いただいて、審議を行いたいと思います。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○鶴身課長補佐 御説明をさせていただきます。

その前に、まずグレーのファイルですが、今まで紙ファイルで置かせていただいておりますが、少し内容を変えてグレーのファイルにさせていただきます。

1 ページめくっていただくと、過去の食品ごとの関与成分等を一覧にさせていただきます。また、評価書なども付けさせていただきます。

この中で、ブルーのタグの「諮問通知」の一番最初に、今回のポリフェノール茶の内容があります。1枚めくっていただいて、右側に厚生労働省から概要の説明の紙がありますので、まず簡単に御説明をさせていただきます。

「①商品名」はポリフェノール茶。

「②申請者」がアサヒ飲料株式会社。

形態は清涼飲料水ということです。

「(2) 関与成分」はリンゴ由来プロシアニジンで、右側に構造式がありますが、それぞれ  $n$  となっているところがそこで重合している。このプロシアニジンはリンゴに含まれるポリフェノールの主要成分で、構造はカテキン類が縮合重合体になっているものであるということです。

「(3) 作用機序」としては、腸管内でリパーゼの活性阻害により脂肪の吸収が抑えられるというものでございます。

それでは、申請者の資料に戻らせていただいて、申請者の資料に別冊として薄いファイルが付いておりますので、こちらの方で御説明をさせていただきたいと思っております。

2 ページをお開けください。先ほど申し上げましたように「(1) リンゴ由来プロシアニジンとは」ということで、リンゴポリフェノールに最も多く含まれているポリフェノールの成分である。カテキン類の縮合重合体であって、2 量体、3 量体、4 量体またはそれぞれの多量体がある。一般には勿論リンゴの中にもありますし、チョコレートや赤ワインのようなさまざまな食品に含まれているというものです。

一番下の段落に行きまして、プロシアニジンは例えば重合度が 2 量体、結合様式が 4→8 であるプロシアニジン B2 が、最も多い成分となっているということです。

3 ページの上の図 1 になりますが、リンゴポリフェノールは商品名でアップルフェノンというものです。ニッカウキスキーが販売をしているようですが、それを転換をしていってこの中の約 6 割がプロシアニジンになっております。この中に 2 量体、3 量体、4 量体といろいろと入っているということです。

3 ページの「(2) 関与成分の代謝、吸収並びに排泄」ですが、ほとんど吸収されずに排泄をされる。吸収後も速やかに尿中に排泄されるとされております。下の段落の中段ぐらいになりますが、SD ラットを用いた混餌投与試験において尿中へのプロシアニジン代謝物の回収量から、2 量体の吸収は 6.5%、3 量体の吸収は 0.7%、それ以上の多量体の吸収は 0.5%程度であろうと推察をされたというところでございます。

4 ページにまいりまして、別の試験でプロシアニジン B2 を SD ラットに単回投与をして、血中、尿中の濃度を測定しておりますが、投与 30 分後にピークとなって、その後徐々に減少をして、6 時間経過後いずれも 0.1 $\mu$ M 未満となった。尿中の回収量から、尿への排泄は経口投与の 0.34% であると推察されたとしております。

また、リンゴポリフェノールからプロシアニジン類のみを取り出した画分を Wistar ラットに単回投与していますが、その場合には投与後 2 時間でピークを迎えて、4 時間後までに半減をしている。更に、24 時間後までに消失をしている。ピーク時の血中濃度はいずれも微量であったこ

とから、プロシアニジンが吸収されずに排泄されていることが示唆されたとされております。

6 ページ、関与成分の有効性のお話です。有効性のところなのでかいつまんで御説明をさせていただきますが「①動物試験における体脂肪低下作用並びに *in vitro* 並びに動物試験による作用機序解明」ということで、7 ページのグラフの図 4 になります。易肥満性 Zucker ラットにおける 88 日間の混餌投与試験が行われておりまして、いずれもアップルフェノン投与群で有意な脂肪の低下が認められたというものでございます。

更に、7 ページの半分から下のところ、通常のラットに対して 1% 含有高脂肪食を 9 週間摂取させた試験がございまして、7 ページの一番最後、内臓脂肪を摘出し重量を測定しておりますが、いずれも内臓脂肪の有意な減少が確認されたというものです。

8 ページの図 5、作用メカニズムについて検討がされております。*in vitro* でリンゴポリフェノールのリパーゼの活性阻害について検討がされておりますが、図 5 にありますように、0.1mM の 4-メチルウンベリルフェリルオレイン酸を用いて、遊離したメチルウンベリルフェロンを蛍光で測定しております。ここに記されているように、リパーゼの活性阻害が確認がされたというものでございます。

9 ページの真ん中のパラになります。マウスを用いて脂肪の負荷試験が行われております。コーン油を kg 体重当たり 10mL 経口投与されておりますが、リンゴ由来プロシアニジンと同時に摂取させた場合には、血中の中性脂肪の上昇の抑制が確認をされているというものでございます。

9 ページの一番最後、これらの結果から、リンゴポリフェノールが小腸で膵リパーゼ活性を阻害をして、脂肪の分解と吸収が抑制されていると考えられる。更に、先ほどの Zucker ラットを用いた試験において糞便中に脂肪酸が排出されていることから、それらが裏づけられるというものでございます。

10 ページ、リンゴポリフェノールに含まれるポリフェノールを分画をいたしまして、それぞれの膵リパーゼに対する阻害活性が観察されております。それが 11 ページの図 8 になります。リンゴ由来ポリフェノールのプロシアニジンのところとプロシアニジン以外のポリフェノールのところでリパーゼの活性阻害を見たところ、プロシアニジンの方が活性阻害が高かったというものでございます。図 9 は、更にそのポリフェノールを重合度に応じて活性阻害を見ておりまして、多量体、5 量体以上のもので活性阻害が非常に強かったというものでございます。

10 ページの下から「補足」になります。一番最後の行で、プロシアニジンのこれらの作用は、膵リパーゼや  $\alpha$ -アミラーゼといった消化酵素に対する阻害作用に基づくと考えられてきたとあります。膵リパーゼのみならず、 $\alpha$ -アミラーゼの活性阻害もあるのではないかとこのところ

す。

11 ページの中段ぐらいから、カルコン類のフロリジンについての考察が追加されておりますが、フロリジン自体は本食品については含まれている量が少ないので活性が認められるということはないであろうということです。

$\alpha$ -アミラーゼの活性については申請資料に間に合わなかったので、追加の資料としてお手元に配付をさせていただいております。別途配付をさせていただいております番号のない追加の資料です。

3 ページ目、右肩に「追加資料 1」としてありますが、申請者から提出されたものです。 $\alpha$ -アミラーゼの阻害活性について提出されております。いずれも *vitro* の試験ですが、腓リパーゼ、 $\alpha$ -アミラーゼの阻害作用を確認がされておまして、概要が 4~5 ページの表になっております。腓リパーゼの阻害が IC50 で 4.8 $\mu$ g/mL となっておりますが、これは申請者の間違いで 5.6 $\mu$ g/mL です。訂正をお願いします。5.6 $\mu$ g/mL が腓リパーゼに対する IC50 であった。

一方、 $\alpha$ -アミラーゼの阻害としては 3 種類の試験がありまして、29.3 $\mu$ g/mL のもの、中段が 260 $\mu$ g/mL のもの、下段が 1,000 $\mu$ g/mL というものの 3 つの試験があったということです。

3 ページに戻っていただいて、申請者の方ではこれら IC50 の違いというのは、測定に用いた基質の種類や酵素、反応条件、検出方法が異なっているため検出値が異なっているということで、同じ試験の方法を用いた結果、つまり先ほどの 4 ページの 3 段でいけば、一番最後の 1,000 $\mu$ g/mL というものと左側の腓リパーゼ活性阻害を見たものが同じ試験で行われている。ここで見比べると、いずれも  $\alpha$ -アミラーゼの活性は腓リパーゼの活性阻害よりも大きな値を示しているのが特に影響はないだろう。

また、お茶に含まれるエピガロカテキンガレートと比較をしておまして、普通日本人が飲んでいる緑茶の飲料の範囲内に相当するであろうということで、 $\alpha$ -アミラーゼの活性阻害についてはそんなに強いものではないだろうと考察がされております。

先ほどの概要書に戻っていただいて、12 ページ、ヒトを対象とした脂質吸収に対する考察というものが行われております。健康な成人を対象としてクロスオーバー試験で行われておりますが、本食品と試験食としてコーンクリームポタージュスープに無塩バターとラードを添加した食品と一緒に摂取をしております。摂取後経時的に採血をして、血清中の脂肪を測定しております。高値を示す食後 2 時間において、実測値、変化量いずれも有意な群間差が認められ、プロシアニジン摂取群において血清中の脂肪の上昇抑制を確認したというものです。

13 ページ「③ヒトを対象とした脂肪排泄に関する評価」で、健康な男女 10 名を対象として本食品で試験が行われております。10 日間まで統一食を設定をして、1 日に 3 回摂取をして、8~

10 日までの便を採取をしております。

下の方の段落になりますが、その結果、プロシアニジンを摂取することによって排便量が増加し、総脂質排泄量が有意に増加することが確認をされたとされております。

また、一番最後の行になりますが、本品摂取に起因する有害な事象は認められていないとされております。

14 ページ「④ヒトを対象とした有効性評価」ですが、BMI が高めの健常な成人を対象として、本食品と同量リンゴポリフェノールを含んだカプセルを 1 日 1 回 12 週間摂取させた試験が行われております。内臓脂肪面積が試験開始前に比べて有意な低下が認められたということでございます。

(4) 「ポリフェノール茶」のヒトにおける有効性です。

15 ページ、①12 週間の継続飲用試験において、高用量となっているのは本食品と同じものです。低用量となっているのが半量、半分の量になっていますが、BMI が高めの健常な成人で試験がされております。1 日 1 缶の摂取を行い、12 週間毎日摂取をしたというものです。

16 ページ中段のところに、その結果を表 1 に記したということです。

表 1 は 18 ページ以降にあります。結果として、摂取前と比較をして体重、BMI、体脂肪、CT 検査、全脂肪面積、内臓脂肪面積が有意に低下をした。加えて、その変動量については内臓脂肪面積が有意な低下が認められたというものでございます。

17 ページ「②3 倍量過剰摂取試験」が行われておりますが、BMI が高めの方で本食品を 3 倍量、4 週間毎日摂取をしたということです。最後のパラになりますが、終了後、体重、BMI が摂取前に比べて有意な低下が認められたというところでございます。それが有効性に関する試験でございます。

20 ページ、本食品の安全性、安定性に関する要約になっています。

「①食経験」ですが、本食品に使用されているアップルフェノンというのは 95 年から販売がされていて、平成 16 年までに 15.5 トンが販売されている。リンゴ由来プロシアニジンを主成分としたリンゴポリフェノールというものを含有した製品というものは、市場に今、幅広く流通がされているというものです。

21 ページがその例です。アップルフェノンという商品名のリンゴポリフェノールは既存添加物にもなっておりまして、それらを使った食品が流通がされているということでございます。

22 ページ、中段のところになりますが、勿論リンゴにも含まれていまして、リンゴ生果との比較、それからリンゴジュースとの比較がされております。ただ、本食品の方がやはり含有量は高めになっているということでございます。

その他の「②安全性試験」として、残留農薬に関する試験や無機物のヒ素、金属含有農薬など、それ以外の農薬などについても残留の確認はされているということでございます。

24 ページ、安全性試験の一覧が添付されております。遺伝子突然変異、Ames 試験において、リンゴポリフェノールを被験物質として行われております。直接法のサルモネラの TA98 株において 2,500 $\mu$ g、それから 5,000 $\mu$ g で陽性が確認をされております。ただ、それ以外の菌株では陰性でありまして、また S9 の存在下でも陰性であったということでございます。

染色体異常試験も実施がされておりました、異常は認められなかった。

SD ラットを用いた小核試験においても、小核の誘発性は確認されなかったということです。

以上の結果から、生体内においては代謝されることから変異原性が認められないと考えられたとされております。

SD ラットの急性毒性試験で 2,000mg の単回投与が行われておりますが、異常は認められておりません。

Wistar ラットを用いた 5,000mg の単回投与においても異常は認められなかった。

SD ラットを用いた 90 日間反復投与試験が 500mg～2,000mg を用量として実施されておりますが、異常は認められなかったというものです。

BMI が高めの成人 48 名を対象にリンゴポリフェノール含有、これはカプセルですが 12 週間投与されております。600mg ですから本食品と同量の量になりますが、有害事象は認められていない。

健常な成人 13 名を対象として 4,500mg、6,000mg ですから過剰な試験になりますが、単回投与で錠剤を投与した試験が実施されております。4 週間で異常は観察されていないということでございます。

一番最後のところで、BMI が高めの健常な成人 22 名を対象に錠剤で、これは 5 倍量で 4 週間試験がされております。一部で血圧の低下が示唆されておりますが急激な血圧の低下は認められず、その他有害な事象は観察がされなかったというものでございます。

25 ページ、それ以外のヒト試験ですが「①体脂肪高値者における 12 週間飲用試験」で、BMI が高めの健常の成人 92 名を対象に、当該食品を 12 週間連続摂取をさせた試験が行なわれております。その結果、体重、BMI の低値が摂取前期と比較して認められた。ただ、これは群間と比較をすると、有意な差は認められていないということです。その他、臨床上問題となる有害事象は観察はされなかったということです。

「②体脂肪高値者における過剰量摂取試験」で、BMI が高めの健常な成人に 3 倍量、本食品を摂取をした試験が 4 週間行われております。26 ページの上になりますが、その結果、摂取前と比

較をして体重 BMI が有意に低下をしている。そのほか、臨床上問題となる検査値や有害事象は観察されなかったというものでございます。

「(3) 作用機序から予想される症状に関する考察」が行われています。

1 つは腹部症状に関することで、結果 1) というところがありますが、リンゴポリフェノールを 0.2%、1% 混合した試料を 88 日間投与したときに、内臓脂肪量の低下が認められております。また、糞便中の遊離脂肪酸の量が有意に増加している。しかし、急激な体重の低下や脂肪性の下痢、糞便の状態、一般状態の観察において異常は認められなかったというものでございます。

結果 2) 12 週間のヒト試験ですが、腹部症状に関する所見として認められたのが 138 症例中、下痢が 3 件。その内訳は、本食品の摂取群とか半量の摂取群、プラセボでもそれぞれ 1 件ずつ認められた。いずれも試験食の摂取を継続する中で軽快したために、試験食との因果関係はないであろうと担当医によって判断がされたというものです。

結果 3) ヒト試験における過剰試験です。4 週間の 3 倍過剰試験になりますが、53 例中、下痢が 2 例見られた。いずれも摂取を継続したところ自然軽快が認められたために因果関係はないであろうと判断がされた。

結果 4) 12 週間連続のヒト試験で、48 症例中、リンゴプロシアニジン摂取群で下痢、プラセボで便秘が 1 例ずつ発生した。下痢の方については、試験期間中に自然軽快をしたために本食品の摂取と因果関係は低いと担当医が判断をした。

結果 5) コレステロールが高めの方で、4 週間の 2.5 倍の過剰試験が行われておりますが、48 症例中、プラセボで下痢が 2 件、リンゴ由来プロシアニジン摂取群で下痢が 2 件、便秘が 1 件、110mg の摂取群で腹部の膨満感が 1 件、275mg で下痢が 1 件確認されていますが、いずれも摂取中に消失したことから問題がないと判断がされているというものです。

28 ページ、ビタミン、ミネラルの吸収です。ビタミン A、D、E、K などの脂溶性のビタミンの吸収について考察がされていますが、5 歳以下の一部の若年齢層を除いてほぼ充足できている状況にある。本食品「ポリフェノール茶」は味が苦めの商品設計となっていることから、幼児が好んで摂取するようなものではない。更に、ビタミン E については体内で調節機能があるので、本食品に伴う吸収阻害が仮にあったとしても、安全上、懸念にはならないであろう。

ミネラルについても、特に顕著な吸収阻害が認められているわけではないので、吸収能力が低下している高齢者に対しても、大きな影響はないと考えられた。

「ポリフェノール茶」を用いたヒト試験、これは 12 週間の試験ですが、内臓脂肪が低めの被験者よりも内臓脂肪面積が高めの被験者で、その面積の低減効果が高いということがわかったので、内臓脂肪値の低いヒトが摂取をしても内臓脂肪の低下の作用が得られにくいと推察がされた

とされております。

ビタミンの吸収で更に追加の資料がありまして、先ほどの資料番号が付いていない資料の 17 ページになります。申請時の資料で、先ほど考察に用いた資料は『第六次改訂日本人の栄養所要量－食事摂取基準－』を用いて考察をしていたけれども、新しい『日本人の食事摂取基準』が出ているので、それに基づいた考察を追加するということです。

中段ぐらいの(4)、ビタミン A、D、E、K の脂溶性ビタミンは A、D、K で充足をしている。ビタミン E は若年層の一部で若干充足できていないが、先ほどと同じように仮に吸収阻害があっても安全上懸念はないであろうと修正がされております。

具体的にビタミン E の充足できていないところですが、25 ページを御覧ください。栄養素の摂取量ですが、これは男性のもので、四角で囲ってあると思いますが、1～2 歳児で 4.7 になっていますが、これは基準値が 5 のところが 4.7 であった。3～5 歳で 5.9 になっていますが、基準値が 6 のところが 5.9 であった。6～8 歳では多少年齢の切り方が基準値と違うんですが、7.2 となっていますが、基準値は 7 とか 8 になっていますので若干不足をしている可能性がある。9～11 歳では 8.9 となっていますが、基準では 8 とか 10 という数字です。26 ページ、15～17 歳では 9.8 となっていますが、基準値では 10 となっています。

27 ページ、女性の場合ですが、6～8 歳で 6.9 となっていますが、基準値は 6 や 7 など若干不足をしているということでございます。

概要書の方に戻っていただいて、28 ページの熱安定性。1 か月間、室温と 50℃で保存をしたところ、成分に明確な差は認められず安定的であることが確認された。

更に、常温の条件下で 4 か月間保管をした場合、含量に大きな減少が確認されなかったので安定性は確認をされていますというものです。

30 ページ、物理学的、化学的、生物学的性状で、ロット間のプロシアニジンの重合体の組成比は安定をしているというものです。

32 ページはゲルろ過で分析をした結果です。プロシアニジンの含量としては一番上のチャートのところにありますように、括弧でくくっているところ全体をプロシアニジン B2 に換算をして含量を出しているということです。ちなみに、一番最後のプラセボ群はヒト試験で使ったプラセボですが、本食品でリンゴポリフェノールを添加していないもの。逆に言うと、烏龍茶に由来するカテキン類などは含まれていませんということが言いたいことのようなのです。

更に、33 ページは本食品の製造工程ですが、烏龍茶から熱水を抽出したエキス、香料を戻して烏龍茶エキスをつくって、水に対してリンゴポリフェノールを●●%、烏龍茶エキスを●●%、残りはほとんど水で、あとは●●と●●を添加して、●●をしたポリフェノール茶になっている

というものでございます。

説明は以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

では、ただいま御説明いただきましたけれども、項目別に各先生から質問や御意見を賜りたいと思います。

まず別冊の2ページ～5ページです。先ほど説明があったかと思えますけれども、2ページ～5ページには代謝、吸収、排泄等についての記載がございます。この部分について何か御意見ございませんでしょうか。いかがでしょうか。

山添先生、何かございますか。

○山添専門委員 別冊の3ページの「(2) 関与成分の代謝、吸収並びに排泄」で、最初の1行目のところに「プロシアニジンほとんど吸収されずに排泄される。吸収された場合も速やかに尿中に排泄される」と書かれているんですが、一方で吸収されたデータがちゃんと4ページのところにあるわけです。だから、自分の中で文章としては矛盾をしているところがあって、ここでの結果が出されているのは、尿中排泄に関しては4ページの第1段落の最後のところに「0.34%である」と書かれています。多分、尿中排泄としてはわずかであるということであると思いますが、尿中排泄では必ずしも吸収された量はわからない。大半のものは多分糞中に出ていっていると思いますので、吸収量についてほとんど吸収されずに排泄されるかどうか、ここところは疑問が1つは残るということです。ただし、血中からの消失から見ると、それほど長くはとどまらないで出ていくというのはいいのではないかと思います。

○上野川座長 少し表現を変えなさいという御指摘ですか。

○山添専門委員 そうです。

○上野川座長 よろしいでしょうか。

漆谷先生、何か御意見ございますでしょうか。

○漆谷専門委員 意見というよりも質問なんですけど、前、サントリーの黒烏龍茶というのがあって、あれは重合カテキンだと思ったんですけども、全然そちらの方は知らないんで、烏龍茶なのにそちらが重合カテキンで特保になっている。この場合は重合カテキンが全然なくてリンゴの重合カテキンを入れている。こういう話は済んでいるのかもしれませんが、後学のために、もしどなたか御存じだったら教えていただけないかなと思います。

○上野川座長 オリジンが違うんですか。

○鶴身課長補佐 先ほどのグレーのファイルで言いますと、2番目の緑色の「評価書」の39というタグが黒烏龍茶になっています。関与成分としては烏龍茶重合ポリフェノール。烏龍茶を熱水

を抽出をして、更に烏龍茶のポリフェノールで濃縮をさせて含量を高めたものが関与成分になっているということです。

○上野川座長 こちらに来たのは、一応ポリフェノールと言えども、リンゴから来ているから基本的には違うかもしれないということで新規製品として来たこと、私は理解しております。

○漆谷専門委員 そんなことはないと思うんですけども、ポリフェノールが幾つも入っているのに、リンゴのポリフェノールだけを問題にしているのは不思議だったんですが、あまり理解していなくて、少なくともこちらの話では烏龍茶由来のポリフェノール重合体は検出できないぐらいの量しかないという理解でよろしいのでしょうか。

○鶴身課長補佐 申請者の方に言わせると、最後のクロマトがありましたが、単量体とか2量体ぐらいであればカテキンと同じところぐらいにピークが出るでしょう。もう一つは、烏龍茶のそういった影響を受けないようにするために、どちらかと言うと烏龍茶アロマとなっていますが、香料成分を多くして、烏龍茶のエキス自体も●●%、●●%なのでほとんど入っていないですし、クロマトを見ても含まれていなくて、ほとんどがリンゴ由来ポリフェノールから来る重合体によるものであろうと話をされております。

○漆谷専門委員 わかりました。

○上野川座長 どうぞ。

○本間委員 今、おっしゃられたリンゴというのは、勿論フレッシュなリンゴそのものですね。

○鶴身課長補佐 はい。製造方法では、未熟果を搾汁をして酵素処理をして精製をしているとなっています。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 今の問題で、補足で説明させていただきますと、今回の関与成分がプロシアニジンと言われているのですが、プロシアニジンというのは総称でして、別の言い方をすると縮合型タンニンです。ですから、烏龍茶から取ってきたポリフェノールも縮合型タンニンですので、ここで言っているものと総称としては同じです。ただ、あくまで集合体なので個々の化合物がどういう構造をとっているかというのを詳細に見ると、その組成は原料によって少しずつ違っていると理解していただければ結構です。ですから、大きな枠で見ると全部縮合型タンニンであるという点では共通です。

○上野川座長 したがって、新規製品として安全性をチェックしてほしいということですね。

どうぞ。

○本間委員 今の御説明はもっともだと思いますが、そのときの、例えば抽出の仕方あるいは攪拌とかいろんな条件によって、これはどんどん重合が起こる可能性があるわけです。これはオリ

ジンが違うことと、あと処理の言わばノウハウなのかもしれないけれども、そここのところの酵素反応など、どの程度逆にゆっくりやらせるかとか、その辺が千差万別いろんなものが出てくるわけです。ですから、これを規定するのは材料だけではなくて、本来はフルーツの熟度あるいは粉碎の細かくする仕方、空気にどのぐらいさらすとか、そういうもので非常に違って来るものでありまして、物質的にはなかなか決めにいくいですね。その代わりに、製造条件できちんと記述しているということが唯一の取決めではないかと私は考えますけれども、多分それは厚労の方できちんとおやりになっているはずだと考えます。

○上野川座長 よろしいでしょうか。ほかに何か御意見ございませんでしょうか。

では、先ほどの山添先生の御指摘の書き方についてを、指摘条項として残しておきたいと思えます。

続きまして、6 ページ～11 ページまでの関与成分の作用機序の部分です。6 ページ～11 ページの部分につきまして、御意見があれば賜りたいと思えます。

山崎先生、何かございますでしょうか。

○山崎専門委員 基本的にはリパーゼ阻害による脂肪の吸収抑制だということを言っていて、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害はあるんだけど、重要ではないと言っていますので、それに関しては特段問題はないと思えます。

○松井専門委員 よろしいでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○松井専門委員 ほかのホルモン例えばキモトリプシンとかトリプシンのことに関しては、全然記載はないんですか。

○鶴身課長補佐 ここでお話しをするのか、もう少し後の方がいいのかと思ったんですが、コメントもいただいておりますので先にコメントを紹介をさせていただいてよろしいでしょうか。

資料2の2 ページで、本日御欠席の池上先生からもコメントをいただいております、まずコメントを御紹介させていただきます。

膵リパーゼの阻害を根拠としているけれども、その他の消化酵素（アミラーゼ、トリプシンなど）の低下のデータも申請書の中には一部あります。リンゴポリフェノール自体の阻害は非特異的であって、その他のデータから栄養素のトランスポーターにも変動がある可能性も考えられる。その場合には栄養素の種類によっては安全性に問題があることも考えられる。その考察が不十分である。

②として、体内の種々の酵素が変動をしている。膵リパーゼによる作用から副次的な変動か、ポリフェノールによる特異的な作用なのかということの考察が十分にされていない。脂肪酸合成

系の酵素の変動はわずかに吸収された成分による作用とも考えられる。また、リポプロテインリパーゼの活性変動についてはどのように説明がされるのか。こうした酵素の変動も脂質代謝に影響をするので、作用機能には関係がないのだろうか。また、①だけが理由であれば、一部吸収されるプロシアニジンである必要はないと考える。

全部行きますが、③として、胆汁酸排泄が増加していますが、その理由は不明である。胆汁酸排泄が亢進されれば、脂肪の吸収にも影響する。

④として、先ほど山添先生の御意見にも関連するのかもしれないですが、糞便中の脂肪酸の排泄増加を測定しているけれども、膵リパーゼの阻害であれば、脂肪酸は排泄されずにトリグリセライドとして排泄されるはずで、分解されないのではないかというようなコメントをいただいております。

申請資料の中には、このポリフェノールやリンゴ由来ではないポリフェノールのトリプシンとかアミラーゼに *vitro* で阻害が一部認められるというようなデータも一部付いておりまして、その辺が含有量も含めて、本食品でどういう生体内で影響を及ぼしているのか。また、ないのかということについての考察が十分ではないというような池上先生からのコメントだと思います。

○上野川座長 したがいまして、今の問題は、今日、池上先生御欠席でいらっしゃるんですけども、ちょうど松井先生の質問とかぶっているところがございますので、この点についてもやはり申請者側に一応問い合わせるということになるかと思えます。

基本的にはポリフェノール重合体による酵素は、みんな加水分解酵素だと思うんですけども、インヒビションというのはいわゆる一般的で言う競争的阻害とか、そういう意味でかなりスペシフィックな阻害ではなさそうな感じがする。そうすると、先ほど言ったように非常に不明というところがあります。ある意味酵素の阻害もするかもしれないけれども、いわゆるトランスポーターの阻害も十分に考えられると、構造が非常に複雑ですので複合したような形になるかと思えますので、その点どこまで。

ただし、先ほどお話に出ましたけれども、黒烏龍茶も機能としてはやはりこういう種類の機能だったでしょうかね。そうしますと、そのときにこういう似たような質問について、果たして似たようなことが議論されているかどうかというのは気になることです。

○山崎専門委員 先生、よろしいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○山崎専門委員 先ほど、私、作用メカニズムはまあまあいいでしょうと言ったんですが、厳密に言うと、先ほどから言われているような問題を私も実は感じております。

脂肪吸収阻害というメカニズムはそれでいいと思うんですが、どうして脂肪吸収阻害が起こる

かについては、*in vivo*での話となると必ずしも腓リパーゼ阻害だけとは限らないと思うんです。それは、ポリフェノールというのは一般的にタンパク質を凝集する力があります。ですから、*in vitro*で実験をすると、ほとんどの酵素に対してタンパク質を変性させてしまう、あるいは凝集させてしまいますので、見かけ上、とにかく酵素活性が落ちるんです。そのほかに、ポリフェノールというのは脂質を吸着させる力もを持っています。

ですから、*in vitro*の実験で酵素阻害を見ると、酵素阻害がいろんな酵素で起こるはずですし、*in vivo*での作用が酵素阻害が本当に主要なメカニズムとして寄与しているかどうかというのは疑問なところがあるというのは、池上先生や松井先生がおっしゃるとおりだと思います。ですから、たとえば、脂質を単純に物理的に吸着をして糞便中への脂質排泄が多くなるという可能性だってあると思います。

はっきりは覚えていないんですけども、サントリーの黒烏龍茶のときでも、脂肪の吸収抑制のメカニズムを細かく突っ込んで解析していなかったと思います。結果として脂肪吸収阻害だということで、吸収が阻害されれば体脂肪が減りますよというストーリーが成り立つだけだったような気がします。

○上野川座長 そうですね。結局、前回でも議論になったかと思いますが、関与成分ははっきりしている。そうした場合に、安全性と関係する作用機序の場合は十分に尽くすべきである。一応、関与成分がわかっている、機構がわかっている、従来の安全性に関する幾つかの試験について、集中的にそれがクリアーしているかどうかというのが基本的な本調査会のポリシーと理解しています。

ですから、今の問題で作用機序自体は細かく議論してというか、作用機序自体が安全性と非常に関係するという場合なら前回と別ですけども、これにつきまして、安全性という視点から、既に片方ではポリフェノールが一応パスしているという背景もあるように思いますけれども、そういう視点から御意見いかがでしょうか。

○山添専門委員 上野川先生、いいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 私も先生のおっしゃる説でいいと思います。

基本的に、サントリーの黒烏龍茶のときと今回のものと作用機序を大枠で見たときに同じか、違うのか。同じであれば、同じメカニズム。安全性はある程度認められるという方向で、中身をもう少しチェックすればいいのではないかと思います。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

では、続きまして、12 ページ～19 ページまでの有効性についての内容ですけども、何か意

見はございませんでしょうか。

よろしいですか。

そうしたら、次の 22 ページ～29 ページまでの安全性についての意見を賜りたいと思います。この点につきましては、事前に本間専門委員と石見専門委員からコメントをいただいております。遺伝毒性試験については、まず本間先生の方から御説明をいただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

○本間専門委員 では、そのままではありますけれども、コメントを読まさせていただきます。

別冊の 24 ページの表 4 を御覧いただくとわかりますけれども、リンゴ酸由来プロシアニジンの安全性試験において、微生物による遺伝子突然変異試験で、S9 非存在下で 2,500、5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$  で陽性を示した。一方、S9 存在下では陰性を示した。

申請者は、S9 存在下で陰性であったことから「生体内においては代謝されることから変異原性は認められないと考えられた」と結論づけているが、本製品はほとんど吸収されず、代謝を受けないことから、この結論は適切ではない。本製品の摂取により胃、腸管細胞、もしくは腸内細菌が暴露されても、それらに遺伝子突然変異を引き起こさず、変異原性に関する安全性は問題ないことを考察することというコメントを出させていただきました。

○上野川座長 今回の本間先生のお話は、生体内において代謝されることから変異原性は認められないと考えられたという結論ですけれども、ここに書いてありますように、本製品はほとんど吸収されないで代謝を受けないことから矛盾があるのではないかというお話ですね。本製品の摂取により腸管細胞もしくは腸内細菌が暴露されても、それらに遺伝子変異を引き起こさず、変異原性に関する安全性が問題ないことを議論すべき、考察すべきであるという御意見です。

少なくとも、これはやはり指摘事項として申請者の方に考察するよう伝えるということにしたいと思うんですけれども、よろしいですか。

○本間専門委員 はい。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 本間先生に伺っておきたい。今の変異原性を、つまり突然変異を起こすのは対象は何を意図としているんですか。

○本間専門委員 基本的には腸内細菌ということを気にされているということですか。

○山添専門委員 その話なんですか。

○本間専門委員 Ames で陽性であったからということでつけ加えさせてもらいましたが、基本的には胃とか腸壁の生体の細胞を中心として考えていただきたいと思います。

これが実は医薬品だったら結構問題になるかと思います。医薬品だったら、多分、胃での細胞

のコメント試験を要求するところです。でも、これはもう食経験がありますのでそこまでは必要ないだろうと判断して、考察をしていただきという考えです。

○上野川座長 ほかにかがででしょうか。

今の本間先生の方は遺伝毒性についてのお話であったわけですがけれども、続きまして、ミネラルの吸収について石見先生の方からコメントをいただいていますので御説明いただきたいと思います。

○石見専門委員 コメントを読ませていただきます。

申請者はミネラルの吸収について「臨床検査値などより、血清鉄を含めて吸収阻害が顕著にみられる項目は見当たらなかったことより、ミネラル吸収機能が低下している高齢者に対しても大きな影響はないと考えられる」としています。

カルシウムに関しましては、本申請のヒト試験（申請書資料 1-22、1-23）では、血清カルシウム濃度を評価して影響はないとしているわけですが、血清のカルシウム濃度というのは、カルシウム代謝調節ホルモンである PTH ですとか、活性型ビタミン D などによって厳格に調節されていますから、腸管からのカルシウム吸収量が低下しても、骨からカルシウムが溶出されるために普通は変動しません。したがって、カルシウムの吸収に関しては、厳密に言えば摂取量、尿中のカルシウム排泄量と糞便中の排泄量も評価をして、対照群あるいは摂取前後で比較する必要があります。しかし、カルシウム摂取量の変動がそんなに大きくなければ、このようなホルモンが動く前にカルシウム吸収量が必要に応じて調節される事実もあります。つまり、吸収率が上がるということです。

ただ、高齢者においてはカルシウムの吸収能が低下していること、カルシウムの摂取量も食事摂取基準に満たない場合が多いので、カルシウム排泄量に関するデータがあれば提出、特に尿中のカルシウム排泄だと思えるわけですが、なければこの点について考察する必要があるのではないかと考えます。鉄だけで吸収、変化がないということですのですべてのミネラルについて済ませてしまうのは、考察が足りないという印象です。

○上野川座長 今の御意見につきまして、何かございますか。

どうぞ。

○本間委員 私も今、石見先生の御指摘に賛成です。こういうポリフェノールはミネラルの結合というのがかなり強いのがあって、それは金属の種類によって随分結合定数が違うのが普通だろうと思えます。ですから、サンプルはたくさん持っているわけですから、一度きちんとした試験をやっておけば、そのところはクリアーできるのではないかという気がいたしまして、やはりカルシウムのところをきちんとおやりになるべきだと、私も同感です。

○上野川座長　ほかにかがでしょうか。

今、石見先生が言われましたように、基本的にはこのコメントの部分で、高齢者におけるカルシウム吸収の低下を考慮して、カルシウムの排泄量に関するデータがあれば提出し、なければこの点について考察する必要があるというようなことを、申請者の方に指摘事項として伝えるという形をとってみたいと思います。

ほかにかがでしょうか。どうぞ。

○松井専門委員　上野川先生にお聞きしたいんですけども、これだけ腸内に脂肪がたくさん排出します、そうすると、腸内細菌叢というのはそんなに変化がないんでしょうか。

我々、潰瘍性大腸炎のラットモデルを使って、脂肪食とそうでないものでやりますと、脂肪食群では、すごく潰瘍性大腸炎が悪くなるんです。かなりの脂肪が便中に排泄されていますが、腸内細菌叢の動きというのを、先生教えてください。

○上野川座長　個人的にはそういう研究をやっているものですから、コメントさせていただきたいと思います。

腸内細菌叢の備える変動、経口的に投与された食品成分による変動というのは、御存じだと思うんですけども、主として行われているのが糖類だと思うんです。やはり資化性を中心に展開されているということ。それはほとんどの研究で、では一体脂肪はどうかについては、実は私個人不明といたすところですけども、脂肪による影響、脂質による影響というのはあまり論文として読んだときはございません。多分、多くの人は、それほど大きな影響はないのではないかなというような考えを持っていらっしゃるのではないかなと思うんです。

ただ、先生が今おっしゃったように、実際に潰瘍性大腸炎のときの腸内細菌と潰瘍性大腸炎の関連というのは密接な関係であるということは、御存じのように知られていて、それに脂肪が関係するというようなお話でしたらば、明確な結論にはならないですけども、やはり今後の研究の展開としてやらざるを得ないのではないかなというのは、私は理解しております。今のお話ですと、いわゆる脂質のたぐいも腸内細菌の生育と関係する可能性もあるかもしれない。ただ、一般的に今まではあまり検討されていないというのが、現状のように理解しております。

どうも、失礼しました。

○尾崎専門委員　上野川先生、一つ。

26 ページ、27 ページ、今の事柄と関連するんですけども、作用機序から予想される症状というところで、下痢という症状をずっと扱ってきているんです。このときに中間と言いますか、軟便という意味でそういった症状を観察しているのかどうか。もし、しているとすれば、そういったことについてのコメントもあってしかるべきではないかなと思いました。

○上野川座長 これについては、申請書の方には詳しく対応できるかどうかというのはあれですけども、むしろこれは松井先生が御専門でいらっしゃると思うんですけども、一応症状が見られた部分もあって、そのときにはいわゆる医学的に言って日常的に起こるということで、担当医師によって異常ではないというような判断をされるという言い方をされていて、そういう言い方をされてというか、そういう報告が中には申請書にあるというのが現状かと思います。したがって、一応、医学的、内科学的、消化器学的には問題ないだろう。

○松井専門委員 通常、慢性膵炎時、酵素の分泌が低下して脂肪性下痢になるんですけども、大体 10%ぐらいのものなんです。今回のデータを見させていただきましたけれども、それほど問題になる下痢症状はございません。

○脇専門委員 その件についてよろしいでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○脇専門委員 もし脂肪摂取量が多いときにどうかということについては、一連の研究では検討されていないと思うんですけども、例えば資料 2-3 の研究の 10 日間の 3 倍摂取試験でも、脂肪エネルギー比が 30% ぐらいの食事ということで、やや脂肪が多い程度の割と標準的なものだったようです。しかし、中には非常に高脂肪食を食べて下痢を誘発するというようなこともあり得たかと思いますが如何だったでしょうか。

もう一つ、アメリカでやはり腸管のリパーゼ阻害剤が抗肥満薬として使われて、下痢とか軟便を誘発しやすい。そういうのが嫌だから、患者さんは食べない。脂肪を食べるのを避けるというような傾向があるようなんですけども、この研究中に自然とそういうような傾向があったかどうかということは、データがあつたら出してほしいと思います。

○上野川座長 高脂肪食のときの、例えば関与成分ポリフェノールを摂取したときの影響についてということよろしいでしょうか。

○脇専門委員 そうですね。食べ物が変わったとき。

○上野川座長 どうぞ。

○石見専門委員 カテキンなどは抗菌作用がありますので、特保の歯を健康で丈夫にする食品の関与成分になっていると思うんですけども、リンゴポリフェノールもそういうような菌に対する、あるいはここでは腸内細菌に対する直接作用があるのではないかなと思うんですけども、それについてざっと読んだところ、コメントがなかったようなので、その辺りはわかっているのでしょうか。

○上野川座長 ほとんどわかっていないのではないかと思います。

○石見専門委員 もしなかったら、下痢との関係についてもポリフェノール自体の腸内細菌に対

する作用を恐らく調べていると思いますので、聞いてみた方がいいと思います。

○上野川座長 そうしますと、要するに文献的にも、従来そういうデータがあるかないかについての検討をすべきであるという、脇先生のも含めて指摘事項という形で渡したいと思います。

先ほどの池上先生の件については、総体的なところで最初議論しようかと思ったんですけども、先ほど出てしまったのでよろしいですね。事務局も池上先生の件は一応済んだという形でよろしいですか。

○鶴身課長補佐 指摘として出す必要は特にないという理解でよろしいですか。

○上野川座長 指摘として、先ほど松井先生もあったので、それも指摘事項として確認する。

○鶴身課長補佐 わかりました。出すということですね。

○上野川座長 そういうことです。

○鶴身課長補佐 わかりました。

○脇専門委員 もう一件よろしいでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○脇専門委員 これは有意な変化ではないようなんですけども、2つの試験で血中の鉄の濃度が上がる傾向にあるんです。それに関してはあまりコメントされていないのですが、上がるというのはいいとも言えないと思うんです。炎症惹起していく可能性ということです。

ちなみに試験は添付資料 2-13 の試験と 2-1 の試験です。2-1 の 61 ページと、2-13 の試験の 18 ページ。

○上野川座長 事務局よろしいでしょうか。

○鶴身課長補佐 はい。

○上野川座長 それについて指摘があったので、一応回答を寄せるようにということです。

ほかに全体を通じて、何か御意見ございませんでしょうか。

どうぞ。

○小堀専門委員 資料の何か所かで、プロシアニジンに血圧を低下させる作用があると書いてありまして、それで問題はないとは書いてあります。12週 of 試験と 4週 of 過剰摂取のところでは血圧の変動があるようですけども、こちらは問題ないのでしょうか。一応、確認したいです。

○上野川座長 わかりました。

脇専門委員。

○脇専門委員 私は血圧変動、資料 2-13 の 4週間連続 5倍試験、BMI が高めの人が対象ということで、これは試験結果で体重も下がったということで、それに伴っておこった血圧降下で、好ましいリーズナブルな反応かなというふうにはとったんです。

○上野川座長 よろしいですね。

○脇専門委員 関与成分の直接的な働きだけではなくて、減量による降下ということかもしれないと思います。

○上野川座長 小堀専門委員、よろしいですか。

○小堀専門委員 はい。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

では、今まで多くの御指摘をいただきましたので、ただいま各先生方から提出された御意見、確認事項を指摘事項としてとりまとめて、各先生に御確認いただいた上で、厚生労働省を通じて申請者に対して指摘を行いたいというステップを踏みたいと思います。

では、今日はこの案件だけですので、議題（１）は一応これで終了させていただきたいと思えます。

議題「（２）その他」について、何かございますでしょうか。

○鶴身課長補佐 特にございません。

○上野川座長 それでは、これで本日の新開発食品専門調査会のすべての議事は終了いたしました。

次期の開催日につきまして、事務局の方からよろしく申し上げます。

○鶴身課長補佐 御都合をお伺いいたしましたところ、次回は３月１４日金曜日２時からが、一番皆さんの御都合がよろしいかと思っておりますので、お忙しいところ恐れ入りますが、よろしくお願いをいたします。

○上野川座長 本日は御審議どうもありがとうございました。これで終了させていただきたいと思えます。