

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第109回会合議事録

1. 日時 平成28年2月22日（月） 10:00～11:37
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
 - ・松谷のミニビスケット
 - (2) その他
4. 出席者
 - (専門委員)
清水座長、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、小堀専門委員、
酒々井専門委員、平井専門委員、本間専門委員、脇専門委員
 - (食品安全委員会)
山添委員、吉田委員、堀口委員
 - (事務局)
東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、
北村課長補佐、後藤評価専門官、佐伯技術参与
5. 配布資料
 - 資料1 食品健康影響評価に関する資料（松谷のミニビスケット）
 - 資料2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○清水座長 時間になりましたので、ただいまから第109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、佐藤専門委員と林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、新規品目の「松谷のミニビスケット」についてでございます。

それでは、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○北村課長補佐 資料の確認をさせていただく前に、昨年7月1日付で食品安全委員会の委員の改選がございました。本日は委員に就任されました堀口委員が御出席されておりますので、御紹介させていただきます。

○堀口委員 おはようございます。7月から食品安全委員会の委員になりました堀口と申します。どうぞよろしくをお願いいたします。

○北村課長補佐 ありがとうございます。

続きまして、議事次第に基づきまして、配布資料について確認させていただきます。

本日は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1といたしまして、「食品健康影響評価に関する資料」。

資料2といたしまして、「専門委員からのコメント」。

また、机上配布資料で、消費者庁からの申し送り事項と審議状況の表をお配りしてございます。

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、専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。

資料の不足等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 ありがとうございます。

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。

○北村課長補佐 本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の2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。

以上でございます。

○清水座長 既に御提出いただいている確認書について、その後、相違はございませんで

しょうか。

○清水座長 それでは、続きまして、「松谷のミニビスケット」について審議を始めます。
事務局、御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、申請者が作成しました資料に基づきまして、御説明させていただきます。

まずは関与成分の説明です。お配りしています申請書の最初のところから3番目、黄色いタグ③の6ページを御覧ください。上から見ていきますと「関与成分である『高架橋度リン酸架橋でん粉』の概要」とされております。

1つ目からですが、関与成分の定義。タピオカでん粉に高度のリン酸架橋を施した加工でん粉であり、かつ食物繊維含量75%以上（酵素・重量法）の難消化性でん粉、とされております。

続いて、概要ですが、今回の関与成分は、原料となるタピオカでん粉に高度のリン酸架橋を施した加工でん粉である。2行下がりまして、食品安全委員会において安全性が評価され、2008年に加工でん粉11品目が食品添加物に指定された。「高架橋度リン酸架橋でん粉」はこの時食品添加物に指定された加工でん粉の一つ、リン酸架橋でん粉に相当する、とされております。

そこから下にあります図ですけれども、こちらは食品添加物のリン酸架橋でん粉の中で今回の関与成分が占めるエリアを図示したのになっています。リン含量0.5%以下というのは添加物の規格でして、その中で原料となるでん粉、タピオカでん粉であり、かつ、リン酸含量が0.44～0.49%というものが今回の関与成分、とされております。

続いて、図の下ですが、でん粉を高度に架橋することで、本来糖質として消化・吸収されるべきでん粉に酵素抵抗性が付与され、難消化性でん粉・レジスタントスターチとなることが知られている。つまり今回の関与成分は、加工でん粉であると同時に、難消化性でん粉・レジスタントスターチでもある。加えて高架橋度リン酸架橋でん粉は整腸効果が確認されている水に不溶の食物繊維素材でもある、とされております。

続いて、表示の説明になるのですが、タグが前に戻りまして、緑色の②表示見本というタグを御覧ください。

1枚目です。一括表示とされておりました、商品名は「松谷のミニビスケット」。

許可表示は「本品は食物繊維（高架橋度リン酸架橋でん粉）が含まれているため、食生活で不足しがちな食物繊維が手軽に摂れ、おなかの調子を整えたい方や、お通じの気になる方に適しています。」とされております。

続いて、成分分析表、1袋28g当たり、こちらの中の下のところですが、関与成分として高架橋度リン酸架橋でん粉（食物繊維として）7gとされております。

そこから2つ下になって内容量、28gとされておりますが、こちらは1袋の重さでして、ページをめくっていただきますと、このようなパッケージで、1袋で28gということになります。

一日摂取目安量ですが、1日1袋（28 g）を目安にお召し上がりください。

摂取上の注意は「摂り過ぎあるいは体質・体調によりおなかのはったり、ゆるくなることがあります。多量摂取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。」とされております。

続いて、作用機序の説明です。また黄色いタグ③に戻っていただいて、3ページの上から6行目、有効性と書かれている次の行からになります。高架橋度リン酸架橋でん粉はヒト試験において小腸で消化吸収されず、大腸で腸内細菌による発酵もほとんど認められなかった。したがって、高架橋度リン酸架橋でん粉は消化管内でその構造や性質が改変されることなくそのまま通過し、便中に排泄されると推察される。つまり便が高架橋度リン酸架橋でん粉によってかさ増しされることにより排便量が増加するとともに、かさ増しされた便が腸管内壁を物理的に刺激することで腸管の蠕動運動を活性化させ排便回数の増加につながるものと考えられる、とされております。

続いて、食経験の説明です。同じページの下から7行目を御覧ください。高架橋度リン酸架橋でん粉は松谷化学工業（株）より「パインスターチRT」の商品名で●●●年より販売されている。日本国内で年間●●●程度、累計で●●●以上が加工食品に食物繊維源として利用されているが、これまでに健康被害は報告されていない、とされております。

同じく食経験の説明になりますが、後ろのほうに白いタグがついているもので、資料2-2を御覧ください。資料2-2は食品安全委員会の食品添加物の評価書「加工デンプン」というものでして、こちらは2007年に出ております。これは、このリン酸架橋でん粉を含む11種類の「加工デンプン」についての評価書になっております。

この評価書の3ページを御覧ください。要約と書いてあるページになります。この要約の下から2パラ目です。「今回評価の対象となった11種類の加工デンプンについては、わが国においても、食品として長い食経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていない。」とされています。次のパラグラフで、「以上から、今回評価の対象となった11種類の加工デンプンが添加物として適切に使用される場合、安全性に懸念がないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）を特定する必要はないと評価した。」という評価書になっております。

続いて、また食経験の話ですが、資料2-5を御覧ください。引用文献解説表の次のページになります。要旨というところです。●●●、とされております。

このページの下から3行目です。●●●、とされております。

続いて、動物試験等の説明に入ります。次の資料2-6を御覧ください。

まずは1枚目、引用文献解説表に表がありまして、結果の要約というところを御覧ください。こちらは3つ試験を行っておりまして、①ラットを用いた2,000mg/kg 体重による単回強制経口投与試験の結果、一般状態異常なし、死亡例なし。高架橋でん粉の致死量LD₅₀値は雌雄ともに2,000 mg/kg 体重を上回ることが示唆された、とされております。

続いて、②ラットを用いました28日間反復強制経口投与試験です。こちらの結果、死亡

例及び一般状態異常はなし。投与に起因すると考えられる健康面への影響は認められなかった。高架橋でん粉の無毒性量は雌雄ともに1,000 mg/kg 体重を超えると判断された、とされており。

③復帰突然変異試験です。高架橋でん粉に変異原性は認められなかった、という説明になっております。

この中で②の28日間反復強制経口投与試験について詳しく説明いたします。この資料の39ページにあります表1を御覧ください。表1は尿検査の結果になっておりまして、下から2つ目の潜血のところです。こちらで、ごく軽度または軽度の潜血が少数例認められておりますが、用量依存性はなく、他の検査項目で泌尿器系への影響が認められていないことから、偶発的な変化である、としています。

続いて、表2の血液検査につきましては、雌の500 mg/kg群で赤血球数及び白血球分類中の好酸球比率、それから、雄の1,000 mg/kg群の総ビリルビンにおいて、対照群と比較しまして有意な高値が認められておりますが、わずかな変化であることや、用量依存性のない変化であることから、被験物質投与による影響ではない、とされています。

続いて、表3、器官相対重量についてです。こちらは雄の500 mg/kg群の脳、それから500及び1,000 mg/kg群の睾丸で、対照群と比較しまして有意な低値が認められておりますが、こちらは背景データの範囲内であることから、被験物質投与の影響ではない、としております。

続いて、病理組織学的な検査結果なのですが、特に表がないので、ページを1つ戻っていただいて、38ページの本文の左側、上から4行目のところに病理組織学的検査についてまとめられておりまして、肺にごく軽度の血管壁の鉍質沈着（片側）が雌雄各1例、それから、空腸のパイエル板にごく軽度の鉍質沈着が雄4例及び雌2例に認められておりますが、対照群にも認められていること及びラットで通常認められる背景病変であることから、被験物質投与による影響ではない、とされております。

続いて、ヒト試験の説明です。資料2-9を御覧ください。こちらでは、12週間の長期摂取試験、それから、4週間の3倍過剰摂取試験が行われておりまして、まずは長期摂取試験の結果の説明になります。793ページの表3「身体計測および生理学的検査値の推移」を御覧ください。体脂肪率、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数におきまして有意な変動が散見されておりますが、いずれも軽微な変動であり、臨床上問題となる変動ではない、とされております。

次のページの表4、血液検査の結果です。上から見ていきますと、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数、AST、ALPで摂取前と比較して有意な高値を示しています。それから、ナトリウムとクロールにつきましては、摂取前と比較して有意な低値を示しております。こちらにつきましては、いずれも基準値内での変動であることなどから、臨床上問題となる変動ではない、という考察になっております。

こちらのナトリウムとクロールにつきまして、有意な低値が示されているということで、

食品安全委員会の前に行われました消費者委員会から申し送り事項がございます。こちらは机上配布資料としてまとめている紙を御覧ください。

机上配布資料の「『松谷のミニビスケット』の安全性に係る申し送りについて」という文書ですが、消費者委員会新開発食品評価第二調査会において了承されたところですが、下記のとおり、安全性について申し送り事項があります、とされております。

記の下ですが「資料2-9のヒトを対象とした長期摂取試験について、被験食品群でカルシウム以外のミネラル（Na及びClなど）の血中濃度に変動がみられたことから、カルシウムについても腸管で吸収抑制が起こっているのではないかとの意見があった。」という申し送り事項になっております。

こちらについては、消費者委員会の審議で指摘事項も出されておりました、その回答も参考資料として添付しております。同じ机上配布資料の3枚目の裏側を御覧ください。まず、消費者委員会から出した指摘事項（4）というところ、四角の中ですが「過剰投与や長期投与のヒト試験結果を見ると、カルシウムの吸収が阻害されているように見受けられる。また、資料2-2の食品安全委員会の添加物評価書によると『リン酸部分の代謝については調べられていない』とあり、関与成分の高架橋度リン酸架橋でん粉のリン酸とカルシウムが反応してリン酸カルシウムとなる可能性も考えられる。本製品の摂取によってミネラル代謝に影響がないか確認されたい。」という指摘事項が出されておりました。

それに対する申請者の回答は、「『過剰投与や長期投与のヒト試験結果を見ると、カルシウムの吸収が阻害されているように見受けられる』とのご指摘ですが、資料2-9に関するものと推察し、改めて同資料のカルシウム平均値より下図を作成しましたところ、対照食品、被験食品に係らずすべての測定ポイントで基準値内に収まっており、有意な変化もなく、被験食品の摂取が原因とみられる値の上昇・下降傾向も認められませんでした。」。

次のページです。「また、資料2-6として提出済みの、ラットを用いた関与成分の28日間連続投与における血液データを表2で確認しますと、カルシウム並びに無機リンの値は対照区との比較で違いは認められませんでした。『関与成分の高架橋度リン酸架橋でん粉のリン酸とカルシウムが反応してリン酸カルシウムとなる可能性』ですが、関与成分中のリン酸はでん粉のアミロース・アミロペクチンとジエステル結合し、アミロース・アミロペクチンに二方を囲まれた疎水的な環境下で結合リンとして存在するため、イオン化してカルシウムと反応することは困難です。以上より、申請品の摂取によってミネラル代謝に影響はないと考えます。」という回答になっております。こちらはまた後ほど、御議論いただければと思います。

それでは、今のヒト試験の長期摂取試験に戻りますが、資料2-9の後ろから3枚目を御覧ください。有害事象の一覧がございます。ナンバーを丸で囲んだものは被験者がプラセボ対照群ですので、丸で囲まれていないところをご説明します。有害事象として、本食品群で感冒が2例、感冒症状による咽頭痛などの炎症症状が原因と考えられる白血球数の上昇、一過性の頭痛及びぎっくり腰と診断された腰痛が認められておりますが、全て医師により、

試験食との因果関係は否定されております。

この中でNo.23の被験者がWBC、白血球数の高値とありまして、この記載と実際の資料2-9の記載にそごがありました。資料2-9の796ページを御覧ください。先ほど御覧いただいた表で白血球数の高値があったというのは被験食品群の被験者でしたが、796ページの本文、左側の下から6行目を見ますと「また、臨床検査の内容としては、対照食品群で、1件のWBC上昇が認められたが」とありまして、こちらは対照群なのか、それとも被験食品群なのか、どちらが正しいのかと申請者に確認しましたところ、被験食品群、表のほうが正しいですという回答を得ております。この原因としましては、委託しました臨床試験会社からの報告書に誤記があって、そのまま論文化されてしまったと。そのため論文の著者全員に修正の同意書を取りまして、これから投稿雑誌への修正依頼を進めていく、という回答をいただいております。

続きまして、過剰摂取試験の結果についてです。795ページの表5を御覧ください。こちらは身体計測、生理学的検査値の推移となっております、特に被験食品群での有意な変動はございませんでした。

続いて797ページの表6を御覧ください。血液検査の結果です。まず、上から4つ目のヘマトクリット、こちらは摂取前と比較して有意な高値を示しております。有意な低値を示しているのは、上から見ていきますと、赤血球数、ヘモグロビン、総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、これらが摂取前と比較して有意な低値を示しておりますが、いずれの項目も基準値内の変動であることなどから、臨床上問題となる変動ではない、とされております。

続いて、過剰摂取試験の有害事象ですが、同じく2-9の後ろから2枚目を御覧ください。こちら丸がついていない被験者が本食品摂取群ですので、丸がついていないものの説明になります。試験食品群では、感冒症状、虫歯と診断された歯痛及び歯痛の影響と考えられる頭痛が認められておりますが、医師により、試験食との因果関係は否定されているという結果になっております。

説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ただいま御説明がありました事項について、これから先生方から御質問や御意見をいただきたいと思いますが、本食品の関与成分は高架橋度リン酸架橋でん粉でありまして、まず、これは食品添加物のリン酸架橋でん粉に相当するということが1点でございます。

作用機序は、便の総量を増大させ、腸管内壁を刺激し、蠕動運動を活性化し、排便回数が増加するという、比較的単純な作用機序であると。代謝されたり吸収されたりすることは余りなくて、このもの自体が腸管内で蠕動運動を活性化して、排便回数を増やすという、そのような御説明になっているものであります。まず、これが安全性の観点から見てどうであるかということ、今日、御議論いただくということでございます。

何か御意見、御質問がございましたら、お願いしたいと思っておりますけれども、まず、石見

先生、消費者委員会の第二調査会でこのカルシウムの問題、吸収に影響しているのではないかという問題を御指摘されましたので、そのあたりについて少し御説明していただくとよろしいかと思えます。

○石見専門委員 ヒト試験のところでは先ほど御説明があった資料2-9の表4です。ナトリウムとクロールの血中濃度が被験食の摂取によって下がってきているということで、食物繊維ですからミネラルの吸収が抑えられているのではないかということが推測されました。

特にミネラルで健康影響が出るという場合、カルシウムが最も重要かと考えました。カルシウムについては、血中の濃度は変わっていないのですけれども、カルシウムの血中濃度というのはホルモン、例えばPTHですとかカルシトニン、そして活性型ビタミンDで厳格に調節されていますので、腸管での吸収が抑えられても、骨からまずはカルシウムが溶出されて、血中濃度は全く変わらないということが想定されます。

実際、カルシウムの吸収についてはどうなのですかということで、カルシウム代謝についてディスカッションをしていただきましたのですが、申請者からの回答は、血中濃度が全く変わっていないので問題ないということになっておりまして、私が質問したことについての回答にはなっていないという状況でございます。

○清水座長 ありがとうございます。

そのようなことが1つ問題になったということでございますが、いつものように、この関与成分を中心に、食経験、それから動物試験、ヒト試験、それぞれについて御意見を伺いながら進めていきたいと思えます。

まず食経験についてですけれども、この関与成分である高架橋度リン酸架橋でん粉というのは、先ほども御説明がございましたように、●●●年から申請者により販売されております。また、食品安全委員会の添加物評価を2004年から2007年にかけて、ちょうど10年ぐらい前に評価を受けておりまして、リン酸架橋でん粉を含めた11種類の加工デンプンについては、我が国においても食品として長い食経験があり、これまでに安全性に関して特段の問題は指摘されていないということになっております。

この食経験、あるいは添加物となっていることに関して、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

考え方としてはいかがでしょうか。食経験に関しては、これまでもいろいろ議論があって、幾ら製品としてこのところ売れているといっても、少なくとも10年以上前のものぐらいいないと、食経験というのは認めにくいというような議論があったこともございましたけれども、●●●年から販売されているということと、添加物として認められているというこの2点から、この点では問題はないだろうということなのですが、いかがでしょうか。

漆谷先生。

○漆谷専門委員 食品添加物としての審査というのは、あくまでも添加物で、私もちょうんとは読んでいないのですが、生体に対して影響がない量というので認められていて、食品の物理的な性状とか、食味とか、そういうところで少し入れていいだろうみたいな問題だ

ったと思うのです。

今回は添加物ではなくて、それを関与成分として、もともと生理的な反応を起こす量を期待して入れているので、こういうのを食経験と言うのかというのがよくわからないのです。変異原性とかそういうところを見るときにはいいのかもしれないけれども、ここで議論する安全性に関しては、明らかに生体で影響がある量を使うという前提があるので、だからいかんと言っているわけではなくて、食経験はどこまでそう言うのかというのが、私はよくわからなかったというのが印象です。

○清水座長 ありがとうございます。

確かに、食品添加物というのは本来、そのように体に影響するということとは別のもので、むしろ体に影響しないという前提で認めているようなところがあるわけですが、この点はいかがでしょうか。

山添先生、食添のときの評価とかにも関わっておられましたか。

○山添委員 そのときは、今、漆谷先生がおっしゃったように、基本的に添加物としての量として、カロリー摂取とかそういうものに影響がない範囲ということであれば何ら問題はないでしょうという判断でいって、吸収率もほとんどないということで、オーケーになっていると思うのです。同じ物質でありますけれども、量的に増やしてきた場合に、今回、どう扱っていいのかということは、前の延長でいいとはいかないのではないかと、一応議論が要ると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

そういうことでよろしいですね。ですから、食添として認められているということは、事実としてはあるわけけれども、ここではそれは置いておいて、ここに出されたデータから安全性を評価するというスタンスで進めることでよろしいですね。

それでは、そういうことで、ほかの実験データを見ながら考えていきたいと思いますが、次は、*in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験についてでございます。この試験について、何か御意見はございますでしょうか。

お願いします。

○奥田専門委員 動物試験に関しましては資料2-6になります。先ほどの議論でいきますと、食品添加物ではなく、違う機能があるという考え方の上での話になりますけれども、ここで一応、急性毒性と28日間試験をやられています。基本的に、食品添加物の場合は90日試験であるとか、あるいは食べ物に混ぜますので混餌試験でやるとか、食品添加物の安全性試験のガイドラインでいくと、そういうことになっています。

ただ、この報告で使っているものは、それに則っていないということ。それから、検査の内容に関しても、検査項目をオミットしているものという形で、食品添加物としての試験、安全性に関しては、食経験があるから加工デンプンの範疇にしているけれども、より機能を持たせているということであれば、食品添加物と同じレベルの試験が必要なのではないかと私は考えます。これでは不足している部分が多いかなと。特に病理でピックアップ

プされている項目も少ない、という意見です。

○清水座長 ありがとうございます。

こういった機能性成分として考える場合には実験のデータが不足しているという御意見でございますが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○酒々井専門委員 資料2-6の動物試験についてですが、追加のコメントをします。

39ページの表1ですが、尿検査の所見が書いてあります。雄1,000 mg/kg群の6分の2、雌500 mg/kg群の6分の3、1,000 mg/kg群の6分の2に、ごく軽度あるいは軽度の潜血という記述があります。この変化は対照群にも6分の2の頻度で見られます。これは恐らく、検尿スティックによる定性試験か、あるいは半定量試験の結果と思われるのですが、より正確な判断のためには、ごく軽度と軽度の基準について示していただくとよいと思います。

次は表3に関してですが、これは器官重量を示してある表です。所見としては、500 mg/kg群と1,000 mg/kg群で相対精巣重量が有意に減少しているというものです。

申請者は、背景データとの差がないこと、絶対重量には有意差がないことを述べていますが、相対重量は個々の体重で標準化していますので、科学的に信頼できる数値です。したがって、この数値に変化があるということがありますので、これについてはコメントが要ると思います。例えば、組織学的に精母細胞の変性や数の減少、あるいは間質の萎縮等の所見があったかどうかについての情報があると、毒性影響の有無について、より正確な判定ができると考えられます。

もう一つ、奥田先生から御指摘がありました。組織学的所見、38ページです。空腸のパイエル板、パイエル板というのはリンパ濾胞のことですが、それにごく軽度の鉍質沈着が見られたということ。雄の対照群に6分の3例で見られた。1,000 mg/kg群で6分の4例、雌対照群に6分の1例、1,000 mg/kg群に6分の2例見られたという記述があります。

鉍質沈着というのは偶発的に見られること、あるいはカルシウムの代謝異常により誘発されることがあります。前者に関しては異物反応の一部として起きることがありますので、例えば巨細胞の出現や壊死、変性を伴っていると考えられます。これに関して、所見としては、限局性に見られると考えられます。

これに対して、後者、つまりカルシウムの代謝異常に伴う変化であれば、全身的にその変化が起きているはずなので、所見というのはある程度の広い範囲に見られるはず。つまり、びまん性の所見が観察されるはず。組織学的変化は、限局性であるか、あるいはびまん性であるか、あるいは随伴所見があるかどうかについて、正確に記述があるとよろしいかと思えます。したがって、この点について、追加のコメントがあると正確な判断ができるかと思えます。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには御意見ございますでしょうか。いかがでしょうか。潜血の説明とか、精巣の変化に関する毒性影響の有無を判断するためには、もうちょっと情報が必要であると。ある

いは、パイエル板の鉍質沈着の問題に関しても、病理所見といたしますか、組織検査が必要で、そういったものの説明、追加コメントを求めたほうがよろしいでしょうということでございます。

石見先生。

○石見専門委員 今回の御指摘では鉍質沈着が認められるということですので、やはりカルシウム代謝に異常をきしている可能性もあると想定されますので、ぜひそこについては、全身のカルシウム代謝、特に食物繊維ですから吸収のところからその先、全体の代謝についてディスカッションしていただきたいと思います。

○清水座長 お願いします。

○吉田委員 この試験は、恐らくOECDのTG407だと思うのですが、28日間の試験に準じて、GLPに即して行われているので、量的、あるいは、それなりに試験実施機関からの報告書が申請者の方に提出されているはずですが、それには先生方が今、御懸念のテーブルだけでなく、個別別票も出ているはずですので、そういうものも提出していただけたらと思います。

ただ、ネズミは基本、たんぱく尿症なのです。ですから、そのあたりが実際にヒトに外挿されるかどうかというのも難しいですし、石灰沈着がぼろぼろ出るというのはよく見る所見なので、そのあたりは先生方にエキスパートジャッジをしていただくことになると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、その資料を出していただければ、ある程度、今の幾つかのコメントに関する答えは得られるかもしれないということだろうと思います。

ほかに、*in vitro*、*in vivo*試験に関して、何か追加のコメント、御質問はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、今の部分は追加の資料なりコメントを出していただくということで対応する必要があるかと思えます。

次は、ヒト試験について議論をしたいと思えます。先ほど石見先生からも少し御説明がございましたけれども、消費者委員会からの申し送り事項についても、カルシウムの吸収阻害について、我々にその辺をきちんと評価してほしいということでございますので、それについて議論をしたいと思えます。何か御意見ございますでしょうか。

お願いします。

○漆谷専門委員 メーカーからの回答で、化学構造上、このリン酸基はカルシウムと複合体はつukらないのだというのがあったのですけれども、●●●、あの化学構造で、リン酸残基がネガティブチャージを持って、そこにカルシウムが結合。つまり、カルシウム塩にならないというのは正しいのでしょうか。

済みません、無機化学はよくわからないので。ここでスルーしてしまうと、その説明を科学的に認めることになるのですけれども、ああいう形で両側がひっついているものは、

私は経験がないのです。フリーについていけば絶対。

○清水座長 リン酸基がどちらも糖のOHと結合してしまっていると、イオン化しないからカルシウムがくっつかないという説明だと思うのです。それ自体はわかるのですけれども、実際にどのぐらいが完全に結合していて、フリーになっているものがないかとか、そういうことはここからは読み取れませんが。

○山添委員 漆谷先生がおっしゃるのももったいなのですが、それ以上に、どういう立体構造をしているのかがよくわからない物質なのです。要するに、決められた試薬と試薬とを決められた方法で反応させてできたプロダクトということになっているのだと思うのです。構造は多分、分子量においても、ある粒度分布の中に入っている範囲のもので、一個一個が均質のものであるということではないのだと思うのです。

このものの性質を読んでいくと、私もよくわからないところがあって、膨潤しないですね。ということは、膨潤をするということは水溶性の残基が外側を向いていて、親水性のものと一緒にいるから糊化、のりのようになるとか、いろいろな現象が起きるのですが、これがしないといっていて、粒状をずっと保っている。それで、作用機序を見ても、機械的な刺激で腸壁にぶつかってそういう作用をするという説明がされています。その意味では一貫性があるのです。ですから、浸透圧を変えるとか、そのような作用ではなさそうな感じですね。そうすると、表面上にリン酸基があったとして、カルシウムが来たときに、いわゆるケージというか、かごみたいに取り込まれるのか、取り込まれないのか。そうじゃなくて、接触はあったとしても、ほとんど何らかの処理をした場合にすぐ外れるような形になっていて、非常に親和性が低いのか。その辺のところははっきりしないので、先生方を含め、私も、どうなっているのだろうかという状態を皆さんがお持ちなのだと思うのです。

だから、もう少し詳しいカルシウムとの作用を無視できるようなことの説明が、形状なり物性とのかかわりで説明をしてくださいということで、問い合わせただけだと思います。

漆谷先生、こんなところでいいですか。

○漆谷専門委員 実験室ですぐできると思うのです。カラムのようなものをつくって通してしまえば、それでカルシウムを定量すれば半日でできるので、やはりデータとして示してもらって。そうすれば、私はカルシウム代謝に影響しないというのは納得します。

○清水座長 そういう試験はやっていないのですね。すごく簡単な実験だと思います。この程度の実験だとそんなに負担になるわけではないので、カルシウムとの結合性があるかどうか、データを出してみただけかもしれませんがぐらいのことは言っても、先方にそれほど負担にはならないだろうと私も思います。

○山添委員 基本的には溶けないので、カルシウムの濃度の中に、ある濃度のところに物を入れていって、どの分のカルシウム量が減ったかどうか、濃度の変化を見ていけばいいので、くっついたとしても、一回溶出すると、また溶出液の中に出てきていけば親和性は

低いわけで、その程度のことではないかと思えます。

○清水座長 ●●●、基本的にはどの辺が一番問題になったかというのを、もし御記憶であれば、少し御説明いただけませんか。

○石見専門委員 ●●●やはりカルシウムの問題で適切な回答が得られなかったというところで、もう少しカルシウム代謝について、食品安全委員会のほうでより詳細に検討していただくという内容で、このような消費者委員会からのコメントになっているということです。

○清水座長 ありがとうございます。状況はわかりました。

そうすると、消費者委員会から出した指摘事項に関する回答書、●●●点がございませうけれども、●●●のカルシウム吸収絡みのところが問題としては残っていて、それは我々に下駄を預けられたような形になっている。ほかの点に関しては、おおよそ回答にある内容で了承されたという感じですね。わかりました。

お願いします。

○磯専門委員 1点、質問といたしますか、このヒト試験に関して(1)の12週間連続も、3倍過剰試験も、論文を見る限りは年齢の記載がないのですが、被験者は20代、30代、あるいは40代前後でしょうか。今、石見先生が御指摘されているようなカルシウム吸収の問題がもしあるのであれば、例えば閉経前後の女性や高齢者において、カルシウム代謝に問題ないのかが議論になってくる可能性があります。

○清水座長 これについての情報はどこかにありますか。

○磯専門委員 平均値が書いてありますね。年齢幅は記載されていないですが、40歳前後ということですね。そうすると、50歳の方もいるということですね。了解しました。

あと、もう一つ教えていただきたいのですが、血中のナトリウムとクロールがこれだけ変動するというのは、どういうメカニズムの可能性があるのか。なぜ、ナトリウムとクロールはこれだけ摂取群と対照群で変動の相違があったのか、ナトリウムとクロールの摂取が抑えられたということと理解してよろしいのでしょうか。

○清水座長 脇先生。

○脇専門委員 これが有意かどうかというのは、臨床的に患者さんのデータを見ていますと、ナトリウムでこれは2 mMぐらいの変動ですので、有意とはちょっと言いがたいと思います。食べたから上がるとか、食べなかったから下がるというだけでもないので、これだと無視して、何もなかったと考えていいデータかとは思いますが。

○清水座長 石見先生、何か追加を。

○石見専門委員 私も、そのところが臨床的にどのように評価されるかということが知りたかったので、脇先生の今の御判断で納得できました。脇先生の御判断では、恐らく、カルシウム吸収も、この程度ですと問題ないのではないかとということでしょうか。

○脇専門委員 この期間では評価できないのではないかと思います。

あと、本当に摂食量の少ない方がこれをとったらどうかということは非常に問題になっ

てくるかもしれませんが、普通の健康な方という条件がつくならば、問題にはならないかと思えます。

○清水座長 ありがとうございます。

○脇専門委員 もう一つ追加で、この食品のコンセプトは、毎日1個ずっと食べるということなのでしょうか。それとも、お通じが出づらいときだけ2週間ぐらい食べようかなというものなのでしょうか。それによってもちよっと考え方は変わってきますので、月に半分ぐらい食べる程度であれば、カルシウムのこと余り問題にならないかと思えます。

○清水座長 これは毎日1回とか、書いているのですでしたか。

○脇専門委員 一応、効果は2週間で評価してデータにしているようなので、それくらいで反応があれば食べ続けなさいということなのでしょうか。

○清水座長 食べるときは1日に1袋という目安は書いてありますけれども、毎日続けてくださいとか、そういうことは書いてありませんが。ヒトのデータを見た限りにおいては、カルシウム吸収の問題もそれほど危惧することはなさそうかなという、そんな印象ではありますか。

○脇専門委員 あと、こういう電解質のデータは、かなり脱水とか体液状態でも変わるので、検査する時期とか、前日の食事状態とか、そういうことでも2 mMぐらいはゆうに変わると思えます。

逆に言えば、この食品が水も吸着しないということで、脱水を催す可能性についてはどれくらい懸念があるのかなと思うのですが、排便量が増えるということで、水分としては、とっていないときよりもマイナスになるのであれば、やはり高齢の方とかには脱水注意ということは要るのではないかと思えます。

ただ、その面でデータを見ても、脱水を起こしているということを示唆するような生化学的なデータはないと思えます。ですので、この過剰試験とか長期試験が行われたときに便通はどうだったのかというのも、ちょっと気になるところです。

この2-9の試験は、便通は書いていないと思えます。

○北村課長補佐 有効性の面での便通は調べていないのですが、有害事象として、おなかの調子が悪くなったというのはないようです。

○清水座長 どうぞ。

○脇専門委員 あと、どちらかというと、電解質よりも脈拍がちょっと上がっているほうが、私としては気になったところです。長期試験でも、血圧は両群ともやや上がっていて、脈拍だけが被験食品群で前に比べて有意に上がっているのが長期試験の結果で、799ページの次のページに「身体計測および生理学的検査」として表5-1-1に示されていますが、脈拍が摂取前は70.5で、12週後は79です。10ぐらい上がっている。これはちょっと上がっているなと臨床的には思えます。

○清水座長 これは何かコメントを求めたほうが。

○脇専門委員 何かに意義づけることは難しいかもしれませんが、上がっているなという

感じます。そういうところから、やや脱水ぎみなのかなと、ちらっと思ったことは思ったのですけれども、ほかの生化学のデータからは、そんなふうには読み取れなかった。例えばBUNですとか、ヘマトクリットですとか、そんなに上がっているというほどではないということです。

○清水座長 過剰摂取のときも、血圧とか脈は別に上がっているわけではないですね。

○脇専門委員 脱水だと、血圧は下がって、脈拍は上がるということになるかと思うのですけれども、そういうことでもなさそうだと思います。

○清水座長 ほかに御意見はございますでしょうか。

どうぞ。

○奥田専門委員 リン酸架橋でん粉に、架橋を強くするために化学物質をまぜる、加工する。それを増やすと食物繊維の量が増える。その増やしたものは、最終的にはリン酸で何%、そこが強化されたという形にはなっているのですけれども、添加したものは全部、普通のリン酸架橋でん粉と今回の高架橋度リン酸架橋でん粉とは、成分的に同じなのですか。

○清水座長 事務局、何か情報はありますか。トリメタリン酸ナトリウムでエステル化してつくと書いてありますね。

○奥田専門委員 資料1-3に、食物繊維量を増やすためにはオキシ塩化リン、これは普通、リン酸架橋でん粉をつくる時にも入れているのですけれども、これを恐らく増やしているとは思いますが、増やしたものが、比べたときに同じなのかなと。

○北村課長補佐 今回のものは、資料タグ③の7ページで「トリメタリン酸ナトリウムでエステル化する」となっています。食品添加物のリン酸架橋でん粉につきましては、資料2-3、4-3というタグの右のほうに官報の34というページがついているものがありまして、そこにリン酸架橋でん粉の規格がございまして、「でん粉をトリメタリン酸ナトリウム又はオキシ塩化リンでエステル化して得られたものである。」というものなので、同じ規格のものを使っているとは思いますが。

○清水座長 同じものらしいということですが、奥田先生、よろしいでしょうか。

それでは、ほかに何か御意見がなければ、少しまとめてみたいと思いますが、よろしいでしょうか。

漆谷先生。

○漆谷専門委員 どこで言っているかわからなかったのですけれども、これはビスケットなので、子供が食べてしまうと思うのです。先ほど高齢者とか閉経の話は出ていたのですけれども、子供はどうかというのが気になっていて、資料2-2の添加物の評価のときに、26ページなのでも、ラットの長期毒性試験で腎臓の変化、これは鉍質沈着があるという先ほどから出ているものですが、それをもとに、EUでは子供に対して5%の使用制限をしていると書いてあって、我が国ではというと、子供はでん粉摂取量が少ないから制限は要らないのではないかみたいなのが書いてあるのです。これは添加物としてはいいのかもしれないのですが、この議論は、健康食品を子供が食べる可能性を考えると、この

委員会です。何か議論しておいたほうがいいかと思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

今の点について、何か御意見はございますか。

○脇専門委員 やはり今の漆谷先生の御指摘のとおり、小児については、安全だという判断は難しいのではないかと思います。というのは、便のボリュームがふえるだろうということで、もともとの腸管のボリュームの小さいお子さんにとっては過重な負荷になって、イレウスですとか、そういうことを起こす可能性がゼロではないと思います。

また、吸収障害は起こらないようではすけれども、例えば過剰試験を見ますと、LDLコレステロールは下がっています。食物繊維をとってコレステロールを下げるというのは、高コレステロール血症の食事療法の基本なのですけれども、そのように下がっているということで、逆に言えば、かなりの作用を及ぼしているということになると思いますし、わかっていない効果もあるかもしれません。例えば、胆汁酸の吸着については何も言及がないのですけれども、そのようなことすとか、脂溶性ビタミンの吸着とか、そういうことについても懸念はゼロではないので、子供については非常に問題があるのではないかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

食物繊維は、整腸作用だけ考えていけばいいのですけれども、当然、血糖値を下げる、あるいはコレステロールを下げる、脂質を下げるというときにも同じような成分が登場してきて、その場合は栄養素の吸収抑制という形で働くわけなので、場面によってはネガティブなことが出てくる場合もあるということだと思ひます。

小児の場合は、そういった懸念があるということす、一応この食品安全委員会の意見として記載しておくということになりますかね。

○漆谷専門委員 その資料の27ページに「リスク管理機関は今後、乳幼児向け食品における加工デンプンの使用についてモニタリングを実施することを検討すべきである」という提言があるのですが、これはされたのでしょうかということだけ、確認したいと思ひます。

○清水座長 今のはどこの部分ですか。

○漆谷専門委員 資料2-2の27ページ。26ページに小児の懸念が書いてあって、次の一番最後です。

○北村課長補佐 その点については確認をしておきます。

○脇専門委員 あと、いつも梅垣先生がおっしゃっているのですが、やはり重複してとるとこのことすリスクですね。●●●とこれを食べてはだめとかということになるかと思ひます。

○山添委員 でも、●●●は公表していないのでしよう。

○北村課長補佐 表示では加工でん粉とだけしかないので、わからないかと思ひます。

○清水座長 ほかはよろしいでしょうか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 繰り返しになるのですけれども、用途が多分、違うと思うのです。食品添加物は増粘剤とか、安定剤とか、そういう目的に使うと、用途が限られていますね。今の成分は、用途が健康の保持増進という用途になっていますから、用途が違えば、やはり健康影響評価の考え方も変わるので、特に問題になるとは言いませんけれども、用途が何であるかというのは明確にしておかないと、添加物で許可されているから全て大丈夫だという考えは、漆谷先生がおっしゃったように、私はおかしいと思うので、そこは明確にしておいたほうがいいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかは何か御意見ございますか。

そういたしますと、この製品に関しては、食経験云々というのは一応あって、添加物になっているということが書いてありますけれども、今、梅垣先生が言われたように、食添の用途と機能性食品の用途は違うので、健康影響評価をする場合には別のものとして考えてやっていくべきだという、これはこの専門調査会の考え方として、これもやはりどこかにきちんと書いて、消費者庁に伝える必要があるかと思えます。

その上で、*in vitro*、*in vivo*試験とヒト試験の結果を見てきたわけですが、まずヒト試験に関して言うと、いろいろ議論をしてきましたが、カルシウム吸収阻害に関しても、特段、安全性を懸念しなくてはいけない部分があるかということ、必ずしもそうでもなさそうだということかと思うのです。小児の問題はちょっと置いておきまして、一般に普通の方が摂取したときにヒトで何か問題が起こるということを強く示唆するようなものは見られない。脈拍の問題とか、脱水の問題とか、そういう個々のことはありますけれども、全体的に見ると余り問題ではないかなという御意見だと私は理解しました。

それから、動物のほうに関しては、明らかに試験の内容が、機能性食品の成分としての評価ということを考えると十分でないということがあり、また、幾つかの動物試験のデータの有意差が出た分についての説明が不十分であるということで、これに関しては、先方の説明を求めるということを一応やろうということでもよろしいかと思えますが、ヒトに関しては、結局、何かコメントをつける必要はあるのでしょうか。

○石見専門委員 カルシウムにつきましては、脇先生の御意見で、長期間、例えば毎日食べ続けたときはわからないが、この試験期間においては恐らく問題がないということで、この試験が実際に実施された期間では問題がないという理解を私はいたしました。

○清水座長 もうちょっと長期に、毎日連続して食べたようなときに、どんなことが考えられるかということや向こうの意見を聞くとか、あるいは小児が摂取したときにどう考えるかということを一応聞くというようなことでもよろしいでしょうか。

どうぞ。

○平井専門委員 私はよくわかっていなくて教えていただきたいのですけれども、これは

多分、リンは外れないということだと思うのですけれども、ヒトのデータでリンが出ていないですね。リンの値は、必ずしもそれだけ見てもわからないということだと思うのですけれども、カルシウム代謝のことがちょっと気になるのだったら、リンの検査もあったほうがいいのではないかと思います。

○清水座長 リンですか。

○平井専門委員 リンのデータは動くから、見ても余り意味がないということかもしれないですけれども、こういう場合はあったほうがいいのではないかと思いますのですが、脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門委員 それはないよりはあったほうがいいけれども、データがもし一緒に残っていれば、ついでにPTHも測ってという感じです。

○石見専門委員 PTHがあれば全てわかるので、PTHがあれば出していただきたいのですけれども、恐らくそこまでやっているかどうかはわからない。

○清水座長 では、リンやPTHは、もちろんあるに越したことはないのだけれども、ここで特に求めるほどの理由はないということでしょうか。

あと、ちょっと私から、酒々井先生、先ほど潜血とか精巢の問題、パイエル板の問題に言及されましたけれども、こういう変化が起こるとしたら、どういうメカニズムというか、理由で起こると考え得るのでしょうか。

○酒々井専門委員 それぞれのリンケージはないかと思います。例えば、尿潜血とカルシウムの代謝というのは、リンケージは恐らくないだろうと思います。考えられるのは偶発的なものと思われれます。例えば、カルシウムに関しての代謝の異常に伴う鉱質変化です。それに関しても、恐らくこのデータから考えるに、他のデータとのリンケージがないということと、用量反応関係がないということから、恐らくこれも偶発的なものと考えています。ただし、カルシウムの異常がないということは、組織学的にはある程度正確に見ていけば、それを裏づけることはできますので、そのデータはあったほうがいいと思います。

もう一つは、精巢の重量です。これに関しては、有意差があるのですが、組織学的にそれとリンクするような所見がなければ、恐らくこれも偶発的なものと考えてもいいかと思えます。したがって、否定するような組織学的な所見、あるいは付随した所見があれば、非常によいと思えます。

○清水座長 わかりました。

では、そういう情報があれば出してくださいということでしょうか。

はい。

○山添委員 この物質の物性からいうと、生体の中に吸収はされないというのが前提なのですね。そうすると、先ほどの精巢とか血液の作用も、吸収されて以降にあらわれてくる作用なのです。ですから、本当は吸収がされないということがはっきりしているものであれば、それは何らかの偶発的なこととして、ある程度、判断の助けにはなると思うのです。

吸収されるということになると、一番リスクが高いのは、要するに原材料のオキシ塩化

リンが残っていて、それが出れば、先ほどみたいな作用が出てくる可能性はあるのですが、基本的には精製してつくられているものなので、そうすると、糖がついて、こういうポリマーになった状態のもので吸収されるということはほとんど考えにくいというように、普通は考えていいのではないかと思います。

○清水座長 どうぞ。

○吉田委員 先ほども申し上げたのですけれども、これはガイドラインでGLP試験で行われていて、報告書が必ずあるはずなのです。申請者の方も、そういうものは論文ではなくて、GLPというクオリティーのあるものだということで、本当に一緒に提出されていないのですね。それは、あるならば、やはり提出していただければ、今の酒々井先生や奥田先生の御懸念も、試験実施機関も多分、GLPの取得をしているところだと思いますし、こういうガイドラインであれば、やはりあるものは、ネズミのデータがどこまでヒトに外挿があるかということは、そこは次の問題として、そういったきちんとした報告書があるものは、論文ではなくて、出していただけるといいのではないかと私は思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、それは確実にそういたしましょう。

そんなところで大体議論はし尽くしたかと思いますが。

○北村課長補佐 漆谷先生から御指摘いただいた、申請者からの回答に関するカルシウムの結合性に関する試験については、求めたほうがよろしいでしょうか。

○清水座長 これは一応できると思うので、やってみてもらってもいいかなという気はするのです。簡単な実験だと思うので。あるいは、何かそういうデータがどこかにあれば、それを示していただくということでもいいと思うのです。

どうぞ。

○池田評価情報分析官 今の件は、先ほど山添先生からいただいたような形で、このものの物性とのかわり方でカルシウムの結合性、あるいは吸着性について説明をしてくださいというような内容でよろしいですか。

○清水座長 そうですね。申請者は一応そういう説明をしたつもりになっているかもしれないけれども、十分ではないので、そこを少し説明していただくということです。

結局、この成分は、今お話に出たように、吸収されないし、代謝されていくこともないし、素通りしていくだけの成分なので、ある意味で安全性評価はすごく簡単そうに思えるのです。だけれども、大量にそういうものが腸内を通過していくと、いろいろと影響は出る可能性があるということが少し見えたということなので、その辺を確認していくような指摘を出していくということかと思いますが。

そんなところで、ほかはよろしいですか。

確認のために、事務局のほうで指摘の内容をまとめていただけますか。

○北村課長補佐 まず、カルシウムの吸収につきましては、ヒトでは特段問題ないということでしたが、長期的に摂取した場合と、子供についての影響をどう考えるか、申請者に

聞くということ。あと、動物試験に関しては、もとの報告書を提出していただくことと、精巢重量、潜血、空腸のパイエル板で見られた所見について、裏づけとなりました組織学所見について説明をしていただくということ。もう一点、先ほど申しました、この物性とか吸収の面から、カルシウムとの結合性も含めて説明をしていただくということによろしいでしょうか。

○清水座長 そんなところでよろしいでしょうか。

○北村課長補佐 あと、ヒト試験で、もしPTHやリンに関するデータがあれば、御提出いただくということです。

○清水座長 石見先生。

○石見専門委員 先ほど脇先生が御指摘になった、血圧が上がっていて、脈拍も上がっているというところ、何か説明があればと思ったのです。

○清水座長 では、それも聞きましょうか。

○北村課長補佐 では、ヒト試験に含めて、あわせて聞くことにいたします。

○清水座長 では、そういうところで、今回のこの松谷のミニビスケットの議論は終了してよろしいでしょうか。

それでは、ただいままとめていただいた内容を指摘事項として取りまとめまして、消費者庁を通じて申請者に対して指摘をしたいということにいたします。

議題1については、これで終わりたいと思います。

その他ですが、何かございますでしょうか。

○北村課長補佐 特にございませぬ。

○清水座長 それでは、以上をもちまして、第109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。