

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第103回会合議事録

1. 日時 平成26年12月15日（月） 14:00～16:17

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

・葛のめぐみ

・大麦若葉粉末

（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、奥田専門委員、
尾崎専門委員、小堀専門委員、佐藤専門委員、酒々井専門委員、林専門委員、
山本専門委員、脇専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員

（事務局）

東條事務局次長、山本評価第二課長、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（葛のめぐみ）

資料2 食品健康影響評価に関する資料（大麦若葉粉末）

6. 議事内容

○清水座長 時間となりましたので、ただいまから第103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、所用により漆谷専門委員、平井専門委員、本間専門委員が御欠席です。

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継続審査品目の「葛のめぐみ」と新規品目の「大麦若葉粉末」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。

○北村課長補佐 それでは、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。

本日の資料は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1として「食品健康影響評価に関する資料（葛のめぐみ）」。

資料2として「食品健康影響評価に関する資料（大麦若葉粉末）」。

また、机上配付資料がございます。

これら以外の参考資料につきましては、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。

不足の資料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願いいたします。

○清水座長 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について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（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、審議に入りたいと思います。

まずは、「葛のめぐみ」についてです。本食品については、先月の調査会において審議を行い、評価書をまとめて確認をすることにしておりました。まず初めに、前回結論が出ておりませんでした資料2-18のラットを用いた90日間反復混餌投与試験において認められた胸腺の相対重量の有意な低値、これについて引き続き御審議をいただきたいと思います。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、前回の議論についておさらいさせていただきます。配付しました右上に「参考」と書かれた資料を御覧ください。

こちらの1枚目ですけれども、「葛のめぐみ」について、初回審議における指摘事項の回答に関し、前回の第102回「新開発食品専門調査会」において審議を行い、ラットを用いた90日間反復混餌投与試験（資料2-18）において認められた、雌の5.0%投与群における胸腺の相対重量の有意な低値の取り扱いについて検討が行われました。

前回の第102回での議論の概要ですが、1つ目、胸腺の相対重量の有意な低値について、病理組織学的な異常が認められないこと等から、毒性学的に問題となるものではないということについては合意が得られました。

2つ目ですが、ただし、仮にこの変化を影響と捉えた場合にヒトでの影響があり得るかを検討する上で、本試験のラットへの関与成分の投与量とヒトの一日摂取目安量との比較について、幾つかのパターンで試算を行うこととされました。

こちらの試算は次のページを御覧ください。左側からですが、ラット胸腺相対重量における有意差「無」と「有」とございます。こちらの「無」のほうが、その次の混餌投与量1.5%、「有」のほうが5%となっております。

右に進んでいきまして、ラットの体重当たりの投与量を換算しますと1及び3.5 g/kg 体重/日となります。

次から比較になるのですが、ヒト、ラットそれぞれ体重当たりの摂取量で比較しますと、1.5%の場合ですと●●●倍、5%の場合ですと●●●倍。

次の比較②「動物体重1 kg当たりの摂取量がヒト1個体の摂取量に相当するとした場合」で比較しますと、1.5%投与量ですと●●●倍、5%投与量ですと●●●倍。

最後に比較③ですが「体表面積をもとに換算した摂取量との比較」、こちらは文献を梅垣先生より提供していただいたものについて、こちらで計算したものになります。1.5%混餌量ですと●●●倍、5%混餌量ですと●●●倍という試算になりました。

こちらについては以上です。

○清水座長 ありがとうございました。

ただいま御説明いただいたように、毒性学的には問題がないということでしたけれども、たくさん食べさせたときには胸腺重量の変化が起こっているケースがあるということで、それを前回議論したわけでございます。体重当たりの摂取量で見ると●●●倍という違いがあるので問題ないだろうということを話したわけですが、前回御欠席された石見先生からのコメントで、動物とヒトではある意味では感受性が相当違うので、この辺をもう少しきちんと見たほうがよろしいのではないかという御意見をいただいたので、この議論を行ったということでございます。

これについて、前回御欠席された石見先生が今日は御出席されておりますので、御意見をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○石見専門委員 前回、動物への投与量からヒトへの外挿ということで、回答書では、体

重当たりの摂取量でかなりかけ離れていることから安全性に問題はないという結論だったのですが、今まで特定保健用食品として有効性、安全性が評価されたもので、この「葛の花エキス」の関与成分と考えられるものと比較的近いものとして大豆のイソフラボンがございます。その実際の動物への投与量とヒトでの有効量を比較しますと、この比較②に当てはまるということで、私の意見として、動物体重1kg当たりの摂取量がヒト個体の摂取量に相当するのではないかという意見を出させていただきました。

これの根拠となるのは、医薬品等の血中濃度とその有効量ということで、動物からヒトへの外挿をする場合に一般的に用いられるということで、専門書にそのようなことが書いてありまして、イソフラボンに当てはめますとこれがかなり該当するということがありましたので、コメントさせていただきました。

一方、梅垣先生がお示しになった体表面積をもとに換算した摂取量との比較ということで、こちらはFDAのガイドラインをもとにした論文が出ているということで、こちらでも食品の有効性と安全性の評価に関する試験においてはよく用いられる文献でございます。

この3つを比較しますと、イソフラボンの場合はかなりこの比較②に近いところでございますが、フラボノイドを今までの特定保健用食品、ケルセチンですとか、ヘスペリジンですとか評価されているものについて、②と③どちらに相当するのかということで少し比較してはどうかということで事務局のほうに御提案させていただきました。特にイソフラボンに特異的であるというのであれば、②で評価するのがより一般的なのではないかと考えております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ただいまの石見先生の御意見に関して、ほかの先生方は何か御意見、御質問等ございますでしょうか。

どうぞ。

○小堀専門委員 抽出物で有効性を見る場合に5%混餌というのは時々論文でも見る数値なのですけれども、この葛の花エキスに関しましては、資料で1-2～1-4になると思うのですけれども、有効性と作用機序を見るときに5%混餌という濃度を使っています。なので、有効性がみられる濃度に近いということで、この場合、最初に石見先生がおっしゃった比較②がむしろ近いのではないかと、ヒトに外挿した場合には一日摂取量に5%はかなり近い濃度ではないかと思うのです。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見ございませんでしょうか。いずれにせよ、はっきりと全てがわかっているわけではないので、どういったところを目安に考えるかということだと思っておりますが、体重当たりというのはちょっと現実的ではないので、動物体重1 kgがヒト個体と匹敵するぐらいという考え方、あるいは体表面積を見るのがいいか、それぞれで少しずつ倍率が変わってくるわけですが、この辺の結果を最終的に安全性評価という場合にどのように考える

べきかということになると思います。

梅垣先生は体表面積の考え方を。

○梅垣専門委員 体表面積だけでなく多分、代謝も考慮してあると思います。マウスとか、ラットとか、猿とか、全部ファクターが決まっていて、それでヒト摂取量を一応出す考え方です。特定の成分に限って何か評価を変えるというものではないので、イソフラボンとかそういうものに限って体重1 kg当たりというのはちょっと説明しにくいと思います。ですから、私は評価③のほうが妥当だと思います。

結局、どういう理由で体重1 kg当たりとしたかという根拠があればいいのですけれども、それほど明確ではない考え方で判断をするというのはなかなか難しいのではないかと思います。

○清水座長 石見先生、いかがですか。

○石見専門委員 ちょっと古い本なのですが、比較②については廣川書店から『医薬品の開発』という本が出ていまして、動物とヒトの血中濃度の比較で、結局、血中濃度は同じになるのですけれども、投与量はやはり動物のほうが60倍ぐらい高くなるということで、ヒトの体重を60 kgとしますと、ヒト個体と動物体重1 kg当たりがちょうど同じような血中濃度になるという根拠が多いという記述がありまして、それにイソフラボンの場合は当たるということで提案させていただいたということで、根拠がないというわけではないです。

○清水座長 山添先生。

○山添委員 医薬品の場合、実験動物で有効性を見て、安全性を見て、それからヒトでの試験に入るときに幾つかのやり方が実はあります。石見先生がおっしゃったような方法が一番適応するのは化学療法剤なのですね。すなわち血中濃度と薬効とが比例するようなもの、つまりMICとかで出るようなものは結局、体表面積でやりますし、マウスの投与量から計算して体表面積に、それにさらに60分の1なり100分の1、スタートドーズからいってエスカレーションしていくという形で実際はフェース1に入っていきます。

そういうことで、どれが当てはまるということではなくて、薬のタイプによっても違いますが、結局、受容体の場合には受容体の感受性で血中濃度と薬効とが比例しないものも実はたくさんあるのです。そういう場合には、受容体のオキュパンシーとかいろいろなものも含めて評価をしますので、この場合にはどれがいいということは本当は一概に定められない。結局どちらかといえば安全性を見越しながら少しずつステップアップ、段数を減らしながら、どれだけやればうまくいくか、効率がいかというのでいろいろな方法が実は出されているというのが現実かと思います。

○清水座長 どうぞ。

○山本評価第二課長 ちょっと別の観点ですが、今回、事務局がこの参考を出させていただいた意図といいますのは、右肩に「参考」とある紙を見ていただきますと、1.のところ、今回の影響は毒性学的な影響ではないということは前回議論いただいて、合

意されているところだと思います。ただ、念のためというか、気になるのでという御意見を踏まえまして、あくまで参考としていろいろな計算をするとというのが2枚目です。これは計算してみるとという意味でありまして、これをもって何を適用してどうだと判断するという意味ではなくて、単に計算してみるとどうなるだろうかという意味です。

もう一つ、小堀先生がおっしゃったヒトの有効量と大体一致するのではないかというのは、どう考えるかですけれども、2枚目の表の※1に、ヒト体重当たりの摂取量はここの計算のとおりでありますので、別のものに、今回の摂取量は全然違う水準だということになります。補足です。

○清水座長 今の事務局からの御説明には何か御意見ございますか。

これは確かに事務局がおっしゃったようなことでやっているのですけれども、仮に比較②のような形だと、ヒトと摂取量が数倍ぐらいしか違わない、胸腺の相対重量が有意差を持って変わったというところの濃度で●●●倍という差しかない、仮に比較②で見るとそういう結果になります。そういった場合に、これは参考としてデータとして一応見たことにいたしましょうとって、評価に反映させなくていいのかどうか私もわかりません。●●●倍ぐらいの差が出たけれども、トータルで見れば、総合的に考えれば毒性はないと評価してよろしいと結論へ行ってしまってよいかということだと思うのですが、その辺はどうお考えになりますか。梅垣先生。

○梅垣専門委員 倍率もあるのですけれども、この製品が錠剤カプセルではないということが多分重要だと思うのです。普通の飲料で●●●倍飲むかということ、恐らく飲まないと思いますので、こういう形態であれば●●●倍であっても大丈夫だろうということが言えるのではないのでしょうか。一つの考え方ですけれども、そのように判断できるのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見がおありの先生はいらっしゃいますでしょうか。

いずれにせよ、この「葛のめぐみ」の中のテクトリゲニンですか、この辺の代謝がどうなっているということの詳細はわからないわけで、これまで使われている関与成分としてイソフラボンに最も似ているからということで比較②のような考え方が出てきたわけですが、これを適用しなくてはいけないという根拠も十分にあるわけではないということと、あと、梅垣先生がおっしゃったように、これでも差が●●●倍ありますので、普通の摂取の形態を考えると、これをもって何か有害事象が起こるということも考えにくいと言えるかと思います。

ということで、特に御異論がなければ、こういう比較をやってみたということはきちんと記録しておくにしても、この評価については、この辺は表に出さずに、これまで議論してきた総合的な見地から特に毒性があるとは認められないという結論にするのが妥当かと感じておりますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、この点に関しては毒性学的には問題がないということで進めたいと思います。

もう一つ前回議論したことがございまして、前回の審議では、脇先生から、ヒト長期摂取試験（資料1-15・2-23）、で「摂取前に行ったCT検査の結果により30名を試験中止すると」という試験デザイン上の問題があるのではないかという御指摘があったわけです。これを、山本先生の御意見を聞いてみたいということで、メール等で御意見いただいておりますが、今日御出席ですので山本先生から少しコメントをいただきたいと思います。

○山本専門委員 山本です。

別添資料の3-1の中止基準のところに、15名の中止者の判断基準としては、●●●と書いてありまして、CTスキャンの結果によって30名を除くようなデザインになっています。ただ、デザインに書いてあったからそれでいいということではありません。

21ページの3-1-Aに中止の基準が書いてありまして、要はCTスキャンの結果によって除くと書いてあるのですが、これはデザインどおりだと主張されています。デザインに書いていないことを勝手にやるよりデザインに書いてあることをやるほうがいいのはその通りですが、デザイン自体がおかしい場合はいかんともしがたいということがあると思います。

通常は、もしこういう人を除きたいのだったら、先にこういう人を除いた後にランダム化すればいい話なので、ランダム化した後にこういう人を除いてしまうと2つの意味で問題があって、一つは当然、恣意的に除く可能性が排除できないということと、もう一つは、ランダム化というのは統計解析をするときにランダム化を仮定して分布を想定しているので、その仮定自体崩れてしまうということで、バイアスがあろうとなかろうと、デザインとしては余り正しくないということが言えると思います。本来ならば、この全例を含めた形で有効性と安全性どちらも評価すべきということになるかと思います。

別添資料3-1-Aの28ページに、章としては21.3.2.というところで「解析対象集団の定義」は以下のとおり定義するとあります。①FAS（Full Analysis Set）として試験に組み入れられ、試験食品の摂取が開始された試験者ということで、これは130名全員です。次に、②PPS（Per-Protocol Set）で試験実施計画書に適合した集団、これにはもう一つ定義があって、最大の解析対象集団から重大なプロトコル逸脱例を除いた試験者とあります。上のほうの試験実施計画書に適合したということからそのまま読み取ると、デザイン上、除くと書いてあるから適合しているとも読めるのですが、下のほうの最大の解析対象集団から重大なプロトコル逸脱例を除いた被験者ということで、CTスキャンで判断した人は別にプロトコル逸脱があったわけではないので、そういう意味で言うと、Per-Protocol Setのほうも130例ないしはそれから逸脱例を除いた人となるべきなのですが、先ほどの回答ではPer-Protocol Setが100例だと主張されている。

テクニカルに細かく言うところのような定義上のあいまいさがあるのですが、現実的な対応としては、有効性については、こういう調べていない人については差がなかったとか効果がなかったと仮定して判断するというコンサバに立ったものがないとされています。しかし、我々が有効性を余り見ないということであればそこはいいのかもしれません、安

全性については投与した全例で見てほしいということになります。

先ほどの別添資料の31ページ、21.3.10.という項目をご覧ください。安全性に関する解析で、有害事象、副作用に関して対象集団はFASで、つまり130例全員について見ていますと書いてあるので、有害事象についてはもともと全員見る予定でしたということであると思います。ちょっと私は見落としていたのですが、それについてはもともと報告があったということによろしいのですか。

○北村課長補佐 事務局で確認をしまして、先ほど御説明をした「葛のめぐみ」の参考資料の一番後ろのページに自他覚症状一覧ということで、報告をいただいております。

○山本専門委員 わかりました。

それで、毎回、私がここで検討しているときには、安全性として報告された有害事象だけではなくて、生化学的な値とかが正常範囲内にあるかどうかということも臨床の先生に確認してもらって安全かどうかを見ているということなので、このような発現した有害事象だけで安全性を判断するのではなくて、生化学的な検査とか、ほかのものも含めて総合的にいつも判断していると思うのです。それに関しては、有害事象についてはFASで、それ以外の今言ったようなものについてはPPSでやると書いてあるので、資料にももともとは入っていなかったということなのですから、今回それもついていますね。

○北村課長補佐 血液検査を行いましたのが0週と4週間目ですので、4週後については検査を行っていないということです。

○山本専門委員 ということで、私の判断というか意見としては、有効性、安全性ともに全員についてのデータを出すべきであると。有効性は検討しないということであれば、安全性についても出すべきであって、それについて有害事象のデータ等を全て出していただいて、ないものについてはわからないので、ある資料から判断していただければと思います。私は医者ではないので、これで言う安全性がどうかということに関して自体の判断はできないので、そこは専門の先生に見ていただければと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

今の山本先生の御意見に関して何か先生方から御質問はございますでしょうか。

中止した30名に関する情報をその後、事務局のほうで追加の情報として得ておられますが、事務局からその説明をお願いしますか。

○後藤評価専門官 お配りしました「参考」という資料の3枚目なのですが、中止した30名について自覚症状の有無、それから有害事象の有無の記録について、あるのかということをお申請者に確認しましたところ、出てきた資料が「参考」の3ページ目のものになります。

先ほど山本先生からもありましたが、中止した30名についても有害事象の集計対象としているということと、その表にありますように、自覚症状として被験食品群では摂取期間中、下痢や打撲はあるのですが、有害事象は認められなかったという回答をお申請者からい

ただいています。

以上です。

○清水座長 こういった情報は入手できているわけですがけれども、これをどのように考えたらよろしいでしょうか。

脇先生から何かコメントはございますでしょうか。

○脇委員 中止例のデータというのは、回答いただいているのは自覚症状だけなのですか。では、今の山本先生の御意見だとデータ全部ということですので、投与前にやめている方も多いということ。CTスキャンは投与前に、これは症状が出たから、スキャンを撮ったけれども研究に組み入れなかったという意味なのでしょうか。そうするとデータはないということなのかな。どこまでデータがあるのにこちらにいただいていないのかというのがわからないのです。

○清水座長 この中止した30名はどのようにしてということをもう一度復習、どのようにして30名除いたかという説明をもう一回していただけますか。

○北村課長補佐 先ほど山本先生から御説明いただきました別添資料3-1-Aになるのですが、まず最初に130名エントリーをして、全員試験食は摂取しております。摂取開始日にCTスキャンの検査を行っておりまして、その結果が出るのが●●●日目ということなので、その結果が出た時点で100名に選抜をしております。その選抜の基準としましては、資料3-1-Aの2ページの中止基準の②にありますように、●●●という設計になっています。

○清水座長 ありがとうございます。磯先生。

○磯専門委員 そうした場合、●●●が何人かわかりますか。

○北村課長補佐 御質問は、●●●が何名かですか。

○磯専門委員 そうです。●●●という質問です。

もう一つは、山本先生がおっしゃったように、ランダム化した後で除外をしているのであれば、ランダム化自体が完全に崩れていますので、そこから得られた結果はその信頼性が低下してしまいます。

○北村課長補佐 御質問の②の1)、2)で何名ずつかというのは、今は情報がございません。

○磯専門委員 その長期試験の結果というのは有効性の評価に使っているのですか。

○北村課長補佐 使っています。

○磯専門委員 そうであれば、有効性自体の評価をもう一度やり直すべきだと思います。

○清水座長 それは前回、脇先生も御指摘されたことで、山本先生もそれに触れておられたのですがけれども、それは消費者委員会での審議になります。それはそれでそういう意見を消費者委員会に伝える必要が出てくるかもしれませんが、安全性に限って言えば、ここでもし判断できるのであれば結論を出すということかと思うのですが。

○磯専門委員 それであれば、●●●日目までの対象になった方についても安全性の評価をできるわけですか。

○北村課長補佐 今、事務局で持っている情報は、先ほど御紹介しました自他覚症状の一覧だけでございまして、0週目の血液検査の結果については資料にはございません。

○磯専門委員 では、データのある部分についてはやはり出すべきだと思います。

○北村課長補佐 初期値しかございませんので、比べる対象がないので判断が難しいかと思いますが。

○脇専門委員 初期値しかないけれども、2群に分けたその2群が均等な15人ずつだったかどうかは、その初期値が同じ分布をしているかどうかということで確認できるので、後々も大事だと思いますから、いただけたらいただきたいです。

○北村課長補佐 今はないので、入手できるようであればあったほうがいいということですね。

確認させていただきたいのですけれども、初期値について両群間で特に差がなければいいという判断ですか。

○脇専門委員 そのほうが望ましいとは思いますが。ランダム化した後の除外した人たちも均等に除外できていたということになる、便宜的はそうなると思います。きっちり統計学的には正しい方法ではないと思いますけれども。

○北村課長補佐 ありがとうございます。

○清水座長 そういうことになりますと、除外した人たちのデータを全ていただくということを手続上やって、それで判断をするということになりますかね。

ほかに御意見ございますか。

山本先生、いずれにせよ除外した人のデータ全てをもらって、安全性に関しては、ここで安全性に関する議論を出すということは基本的には構わないとお考えですか。

○山本専門委員 多分、言えることは、自他覚症状については特に問題があるようなことはなかったと。ただ、それ以外については不明としか言いようがないと思います。

○清水座長 ですから、それを一応見て、それで判断を最終的にはしてよろしいかどうかと、それが知りたいのです。考え方によっては、そもそも根底からこんなもので議論をすることは妥当ではないということもあるかもしれませんので、その辺の御意見を確認しておきたいと思います。

○山本専門委員 多分この研究をやっている人たちは、安全性は有害事象と副作用を見ればいいという判断で、やめた人も一応そこまでは見ましようとしているということなので、ほかの項目については安全性としてはそんなに問題ないから、そんなに見なくていいということでこういうデザインになっていると思うのです。だから、その立場を支持するということであれば、有害事象だけを見れば安全性に関してはある程度のことは言えるということにもなります。ただ、先ほどから議論があるように、試験デザインとして余り適切ではないので、それを留保して、いいとか悪いとかという議論をすべきかどうかという問題は残ると思います。

○清水座長 ありがとうございます。奥田先生。

○奥田専門委員 ちょっと疑問に思ったのが、先ほどCTスキャンで排除する者の基準として●●●ということは、いわゆるごく一般人、普通の脂肪を蓄積している人がこの「葛のめぐみ」をとったときに、「葛のめぐみ」自体が内臓脂肪を減らすということで売り出しているものですので、排除してしまった場合、少なくとも今議論しているこの試験は、安全性試験としては基本的には少し成り立たないのかなという気はします。

以上です。

○清水座長 ほかに御意見ございますか。

○池田評価情報分析官 1つ御参考に申し上げておきたいのですが、いつも御議論があるように、有効性については基本的には消費者庁のほうで審議することになっています。

こちらでは安全性ということなのですが、そもそも成り立つかどうかというところについても御議論があったのですけれども、試験方法について、例えば二重盲検でないといけないうところも、今の指針ですとオープン試験も認められているようですので、そこをあまり、デザイン上、比較がきちんとできるかどうかということをもって成り立たないということも言い切れない状況なのかと思います。ちょっと補足させていただきます。

○磯専門委員 私は二重盲検でないことについては問題にしておりません。食品の試験に関しては二重盲検は現実的には行い難いので、問題はランダム化してから除外をして、残りの対象者で分析を行った点です。ランダム化した後で、CTが●●●から除外したということと、●●●除外したという、研究デザインで分析している点が非常に問題だと思います。

○清水座長 山本先生。

○山本専門委員 先ほどの事務局の御意見に対して、二重盲検の話ではなくてランダム化の話なのですけれども、ランダム化していなければいけないということを言っているわけではもちろんないのですが、だったらランダム化していないデータとして取り扱わないといけないので、ランダム化しているように見せかけて、あるいは見ている人が気づかずに評価していたらそれは問題なのです。初めからこれはランダム化していない研究です、対象者にもともと比較可能性がありませんということで有効性を評価する人がしていたら問題ないと思いますけれども、そうではないのであれば、そこは正しく認識の上、評価すべきだということです。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

その点を、例えばこの委員会で、ランダム化が実は成り立っていないのでということで意見を付して返していただくということはあるかと思っております。

○清水座長 ほかに御意見はございますでしょうか。

いろいろな問題ををはらんでいるのは確かなようなのですが、ここで求められていることは安全性の評価ということで、データ解析のデザインが非常に悪いからといって安全性の評価ができないとして返すというのなかなか難しいところがあるかもしれません。どういたしましょうか。

除外者のデータを全部いただいて、その上で、デザイン的には問題があるけれども、安全性に関しては問題がないと見えるようであればそういう結論にして、ただ、根本的なところは磯先生が言われたように、やはり消費者庁のほうにもう一度確認をして、こういう問題があるのだけれどもということは申し伝える、それが一つのやり方かと思いますけれども、いかがでしょうか。当面はそのような形で、出せるものは全部出してもらうということによろしいですか。

では、石見先生。

○石見専門委員 この除外した方たちの腹部脂肪面積の初期値というのは出していただけるのですか。

○北村課長補佐 申請者に確認しないとわからない状況です。

○石見専門委員 恐らく、この食品が世の中に出たときに、やはり食品ですから若い女の子たち、内臓脂肪がなくても食べたり飲んだりすることはあると思うのです。だから、安全性評価としてはやはり、この特保の評価としては、●●●というのは適正な評価ができないことになるのではないかと、今までの評価からは思います。

○清水座長 おっしゃるとおりだと思います。効能のほうは、やはり肥満が高いレベルにある人のほうに効くけれども、やせている人には効かないというのが多くのこういう食品の特徴なので、効果がより見えやすいBMIの高い人を対象にするということはよくやられていることなのですが、安全性に関してはそれとは違う考え方で進めなくてはいけないということがありますので、それはやはりこちらもきちんと対応しないといけないかと思えます。

それでは、まだ出てきていない除外者の情報等を求めて、もう一回、次のときにそれを全部見た上で判断することにさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

では、まず磯先生から。

○磯専門委員 安全性を評価する上で、CTで●●●除外したとありますが、対照群と介入群で、●●●という理由別に人数をみる必要があります。例えば●●●は副作用かもしれませんが、その点も含めてデータを出していただくようにお願いします。

○清水座長 では、梅垣先生。

○梅垣専門委員 前回、指摘の3というので、BMI25以上30未満の成人を対象としているけれども、それ以外の人はどうなのか考察しろと求めていたと思います。今の議論からだと、もう一回どうなのか説明しろというのを言わないと、なかなか申請者も答えにくいのではないかと思いますので、その辺はどうなのでしょう。

○脇専門委員 前に私が、対象外であるBMIの低い人が飲んだときはどうなのかということで質問して、回答をいただいていたしまして、これについては前回、この回答で了承ということでお返事したのですが、今の議論は、除いた人たちはどれくらいの腹腔内脂肪面積があったかを一応確認ということで、それだけ求めるということによろしいのではないかと思います。

○清水座長 山本先生。

○山本専門委員 ちょっと今の件に関連してなのですが、実はこの試験は脱落者がほかにもいて、これは対照群なのなのですが、食事指導を行ったけれども食事内容に改善が見られなかった人とか、体重変動が非常に大きかった人とかを除いているのですね。結局、その除いた人というのが、何か問題あるかもしれない人ばかり除いているということなのです。なので、やはりデザインとしては、基本的には安全性を見るのだったらそういうことではなくて、なるべく危ない人を除くということではなくて、そういう人も含めてきちんと評価するというのが安全性の基本的な態度だと確認したいと思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにはよろしいでしょうか。

はい、事務局。

○山本評価第二課長 確認ですが、脱落した人の初期データはあるはずです。血液検査もやっている、そのデータ。あと、脱落した●●●とか、CTをはかった上でどうだったのかということと、さらにわかれば●●●日の時点で異常がなかったのかを確認するということですか。

○清水座長 そうですね。それしかできないかと思うのですが、そういうことでよろしいでしょうか。

それでは、「葛のめぐみ」につきましては、今回はそういうことで継続審議という形にさせていただきますと思います。ありがとうございます。

それでは、2件目のほうに移らせていただきますが、よろしいですか。

続きまして、「大麦若葉粉末」について議論をしたいと思います。これは条件付きの特保でございますけれども、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、こちらの大麦若葉粉末の資料を御覧ください。

まずは表示の部分なのですが、タグの2の、こちらの資料は全て下のところにページ番号を振ってございまして、下のところに2-7と記載されているページを御覧ください。

2-7ページですが、上から商品名、「大麦若葉粉末」。

許可表示が、本品は、大麦若葉由来の食物繊維を含んでおり、根拠は必ずしも確立されていませんが、お腹の調子を健やかに保ちたい方や、お通じの気になる方に適している可能性がある食品です、とされております。

続いて、その下のところですが、一日摂取目安量6 g当たりに関与成分、大麦若葉由来食物繊維が2.2 g。

続いて、原材料名、大麦若葉粉末。

申請区分、特定保健用食品（条件付き）とあります。こちらは後ほど御説明いたします。

そこから下がりまして、一日摂取目安量、1日6 g（2袋）を目安にお召し上がりください、とされております。

3 g（1袋）につき約100 mLの水又はぬるま湯によく混ぜるとおいしく召し上がれます、

とされております。

その下の摂取上の注意の上から3行目ですが、本品を一度に多量に摂取した場合あるいは体質・体調により、お腹がはったりゆるくなったりすることがあります。また、食物繊維を多く含む食品であるため、過敏性腸症候群や炎症性腸疾患等の疾患を持つ方は、かかりつけの医師にご相談の上、摂取してください。本品を多く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。他の食品からの摂取量を考えて適量を摂取してください。本品はビタミンKを多く含む食品であるため、医師からビタミンKの摂取について注意するよう言われている方は、かかりつけの医師にご相談の上、摂取してください、とされております。

続いて、先ほどの条件付きという部分についての説明ですが、ページ番号10-60を御覧ください。真ん中に表5とございまして、こちらは有効性を見た試験になっております。表5のところで排便日数は危険率5%以下で有意な改善が見られていますが、排便回数と排便量に関しては危険率10%以下で有意傾向のある改善であったということから、特定保健用食品の審査で要求しております有効性の科学的根拠のレベルには届かないものの、一定の有効性が確認される食品であるため、この品物については条件付き特定保健用食品の申請を行うこととしました、とされております。

今御覧いただいております資料10-60ページからちょっと前に戻るのですが、10-55ページを御覧ください。本食品の作用機序が「はじめに」の左側の下から4行目に書かれておりまして、本試験で用いた被験食品は、山本漢方製薬株式会社の大麦若葉粉末製品であり、草丈20～30 cmの大麦の若葉を粉碎加工した食品で、食物繊維を約40%含んでいる。この食物繊維は、約55%のセルロースと約45%の非セルロース性多糖類からなる不溶性食物繊維である。このことから、本食品は高い保水性がもたらす物理化学的効果によって、排便量や排便回数の増加といった排便促進作用、すなわち便秘改善作用を発揮することが期待される、とされております。

ページは前に戻ります。3-5にお戻りください。3-5ページに記載されておりますのは、本申請食品と関与成分が同一で、許可表示が類似の既許可食品との対比表となっております。左側の大麦若葉粉末が今回の申請品で、右側が過去に認められているものとなります。違いとしましては、上から6マス目の原料の配合の部分ですが、大麦若葉粉末は原料が大麦若葉粉末のみ、既許可品につきましては大麦若葉粉末にその他の原料がまぜられております。続いて、その下の成分分析表の関与成分表のところですが、本申請品は大麦若葉由来食物繊維の一日摂取目安量は2.2 g、既許可品は2,001 mgとされております。

続きまして、原料の規格等について説明いたします。ページ番号8-5を御覧ください。8-5ページには「原料規格書」とありまして、真ん中のところですが、2.構成原材料とありまして、原材料は大麦若葉、配合割合100%、原産国は中国となっております。その下の基原ですが、大麦とありまして、出穂前の茎及び葉を使用する、とされております。

その後ろの8-6ページを御覧ください。こちらが製造方法になっております。原料があり

まして、水で洗って、刻んで、蒸煮をする。そして乾燥して、また刻みまして、これを16kg1袋にして箱に詰めるというのがまず最初の、これは中国での工程になります。

続きまして、8-31ページでは、日本に入ってから工程が記載されております。原料を受け入れて殺菌、製粉をして、今度は個包装で3.0～3.6 gを1袋に入れて出荷する。

その製法の下のところには、製品の品質規格としまして、性状、確認試験、重金属、ヒ素、粒度、総食物繊維等の規格が設けられております。

続きまして、食経験の説明になるのですが、ページ番号4-5を御覧ください。真ん中の2)の下「①食経験及び含有成分に関する資料」というところですが、上から3ポツ目の、大麦若葉は1969年から市場にあり、飲みやすさから安定的な伸長が期待される、とされております。

そこから2つ下がりまして、当社は2000年から大麦若葉の製品を販売しており、累計5億7千万食の販売実績を有する、とされております。

次の4-6ページを御覧ください。こちらから*in vitro*試験、*in vivo*試験、真ん中の②というところ。②の下から2つ目から資料2-12、2-13、2-14で遺伝毒性試験を行っておりまして、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、こちらは全て陰性という結果になっております。

続いて、*in vivo*試験なのですが、こちらは後ろのほうの資料で御説明しようと思います。ページ番号10-167へ移っていただけますでしょうか。この10-167は資料で言いますと2-9になるのですが、この2-9はラットを用いた単回強制経口投与試験、こちらは2,000 mg/kg体重による単回投与試験が行われております。その結果が10-167に成績として記載されております。死亡例はなく、一般状態、体重推移及び剖検所見に異常が見られなかった、とされております。

続いて、28日間反復経口投与試験ですが、10-200ページを御覧ください。10-200～10-202ページで成績が示されております。ラットを用いた試験が行われていまして、2,000 mg/kg体重を最高用量としております。

こちらの結果ですが、死亡例はなく、一般状態、眼科的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に被験物質投与に起因した変化は認められなかったとされております。2,000 mg/kgの雌雄において、体重は投与22日、28日目に対照群と比較して有意な高値、高値傾向が認められております。体重増加量は、雄の投与28日目及び雌の投与22日目に対照群と比較して有意な高値が認められております。摂餌量についても、対照群と比較して雄で28日目に高値傾向、雌で22日目に有意な高値が認められていることから、体重増加は被験物質投与に伴う変化と考えられる、としています。

続きまして、血液検査ですが、2,000 mg/kg群の雄のグルコース、500 mg/kg以上の群の雄のリン脂質、500及び2,000 mg/kg投与群の雄の総コレステロール及びトリグリセリドにおいて、対照群と比較して有意な高値が認められておりますが、背景データ内の軽微な変動であり、毒性学的意義のない変化としております。

また、10-202ページの考察のところで、1,000 mg/kg以上の群の雄のPT並びに500 mg/kg以上の群の雄及び2,000 mg/kg群の雌のAPTTで、それぞれ対照群と比較して有意な短縮が認められたが、背景データ内の軽微な変動であり、病理組織学的検査で血液凝固に由来する変化が認められないことから、毒性学的意義のない変化としております。

続いて、13週間反復経口投与試験です。こちらの結果は10-305ページを御覧ください。13週間反復投与試験は資料2-11ですが、こちらはラットを用いて1,000 mg/kgを最高用量としております。その結果、被験物質投与に起因した死亡は見られず、一般状態及び体重で異常は認められませんでした。1,000 mg/kg群の雌雄で対照群と比較して摂餌量の有意な低値が認められましたが、一過性の変化であり、体重には影響が認められなかったことから、毒性学的に意義の少ない変化としております。

1,000 mg/kg群の雌の尿検査において浸透圧、比重、pHの有意な高値、尿蛋白陽性例数の増加、血液検査でALPの有意な高値並びに下垂体、肺の相対重量の有意な高値が認められておりますが、関連するその他の所見で異常が認められなかったことから、毒性学的に意義の少ない変化としております。

また、病理組織学的検査において1,000 mg/kg群の雄で肺に巨細胞出現及び肝臓に小胆管増生が各1例ずつ認められておりますが、軽度な変化であり、被験物質と関連のない偶発的な変化であるとしております。

その他、1,000 mg/kg投与群以外の群においても尿検査、血液検査、器官重量において対照群と比較しまして有意な変動が散見されておりますが、正常範囲内の変動であること、用量依存性が認められないこと等から、被験物質投与と関連のない偶発的な変化もしくは毒性学的に意義のない変化としております。また、250 mg/kg群の雄1例で腹腔内の脂肪腫様の腫瘍が認められましたが、自然発生的な変化であるとしております。

続きまして、ヒト試験です。まず、12週間連続摂取試験ですが、結果が10-583～10-584ページに記載されております。資料番号で言いますと2-17という資料になります。10-583ページを御覧ください。こちらは長期摂取試験です、健常者及び便秘傾向の成人男女32名を対象としまして、本食品を一日6 g、12週間摂取させる連続摂取試験（オープン試験）が実施されております。

その結果、摂取前と比較しまして、体重及びBMIは摂取4週間後及び摂取終了4週間後で有意な高値を示し、体脂肪率は摂取8週間後で有意な減少が認められております。収縮期血圧及び拡張期血圧は摂取4及び12週間後に有意な低値が認められ、拡張期血圧は摂取終了4週間後でも有意な低値を示しております。

血液検査において有意な変動が散見されておりますが、いずれも基準値内の変動であり問題ないという記載にはなっているのですが、こちらについて、この報告書内では平均値で基準値内の変動ということはいっているのですが、個別に見たらどうなのかということを確認いただきたいと思いますと思いまして、机上配付資料としてカラーの表をお配りしております。こちらの表の見方なのですが、一番左側に被験者番号が並んでおります。そして、その被

験者番号のところで青くなっているのが男性、それ以外は女性を示しております。表の中で黄色くなっているところは、摂取前の値と比較して有意差がついているところです。赤い部分が基準値を超えているもの、青い部分が基準値未満のものということでカラーにして資料を作成しました。平均で見ると、先ほど申し上げましたように基準値内の変動であったということなのですが、個別で見えていきますと、基準値から外れている方は結構いると。ただ、摂取前から青かった人はずっと青であったり、最初から赤だった人はずっと赤だったという傾向はあるかと思われるのですが、参考としてお配りいたしております。

続きまして、尿検査において問題となる変化は認められなかった、とされております。

体調調査の結果については、ページ番号で言いますと10-592-33を御覧ください。横に追加資料というタグがついているページになりますが、そちらの次のページから個別の所見がございまして、こちらをまとめますと、摂取8週後に「お腹がゴロゴロする」という自覚所見が1例認められておりますが、軽微であり問題はないとしております。その他、認められた所見につきましては、本食品との因果関係はなく、臨床上問題ないとしております。

続きまして、ヒトの過剰摂取試験、資料番号で言いますと2-16になるのですが、結果は10-557ページを御覧ください。こちらは健常者及び便秘傾向の成人男女23名を対象に、本食品を一日6袋（18 g）、4週間摂取させる連続過剰摂取試験（オープン試験）が実施されております。その結果、体重及びBMIは摂取前と比較して摂取終了4週後で有意な減少が認められております。尿検査では、問題となる変化は認められておりません。血液検査について有意な変動が散見されておりますが、いずれも基準値内の変動であったとされております。こちらの個別の表を先ほど御確認いただいた机上配付資料につけてございます。長期摂取試験結果と同じように、平均で見れば基準値内ですが、個別で見ると基準値からのずれはございます。

体調調査の結果ですが、こちらは10-570-35ページです。こちらも横に追加資料というタグがついているところですが、次のページから体調の個別所見が記載されております。こちらをまとめますと、緑便が2例に認められ、本食品由来と考えられましたが、健康上の問題はないとしております。また、便秘、軟便、腹部膨満感、下痢、腹痛等が散見されておりますが、臨床上問題となる有害事象ではないとしております。

最後になりますが、資料2-6を御覧ください。ページ番号で言いますと10-99になります。大麦若葉粉末にはクロロフィルが含まれておりまして、その分解物であるフェオホルバイドは光過敏症の原因となることから、本食品のフェオホルバイド量の変化について確認が行われております。その結果ですが、加速条件ではいずれも検出されず、室温保存では、いずれも検出限界値程度の量から変化はなかった、とされております。

以上になります。

○清水座長 御説明ありがとうございました。

それでは、これから御質問等を受けていきたいのですが、時間も1時間半近くなりまし

たので、5分10分休憩をとらせていただいてよろしいですか。

余り長く休んでもしょうがないですが、今のデータを少し詳しく御覧になる時間も必要なので、3時半からスタートということにさせていただきます。

○清水座長 それでは、時間が参りましたので、再開したいと思います。

「大麦若葉粉末」の御説明を今、いただいたわけですか、これから先生方から御質問や御意見をいただいきたいと思います。

まず、関与成分の件でございます。本食品の関与成分は大麦若葉由来の食物繊維で、作用機序等は関与成分の高い保水性がもたらす物理化学的効果ということになっておりますが、何か特段の御意見はございますでしょうか。

特にないでしょうか。

既に類似の食品が出ておりますが、そちらのほうはほかのいろいろな成分が入っております。こちらは大麦若葉由来食物繊維一本で来ているということでございますが、御質問ございますか。よろしいでしょうか。

関与成分、作用機序も、高い保水性がもたらす物理化学的効果ということですが、これで特に問題はないでしょうか。

山添先生。

○山添委員 5ページのところの19行目のところ「物理化学的作用によって、排便促進作用」。「排便促進作用」というのはいいのだと思うのですが「物理化学的作用」なのですかね。「物理化学特性」ならまだわかるのですが。

○脇専門委員 日本語はそうです。特性でいいと思います。

○清水座長 資料2の中の5ページです。「3. 作用機序等」「物理化学的作用によって排便促進作用を発揮する」という、ここの部分の表現ですね。

○山添委員 日本語の問題ですが、ここは物理学特性というか、保水性という特性が物理学特性というのならいいかと思うのですが。

○清水座長 そのほうが妥当だと私も思いますが「物理化学的特性によって、排便促進作用を発揮する」という作用機序の説明になっております。

ほかにはこの部分はよろしいでしょうか。

それでは、特にほかの御意見がございませんので、次の食経験に参りたいと思います。

資料2の順番で見ていくのがよろしいと思いますが、5ページの「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」「1. 食経験」ということで、2000年から販売されている、1969年から青汁素材として使用されているという表現がございましたが、この点はいかがでしょう。何か御意見ございますか。食経験については特によろしいでしょうか。

青汁は長いこと使われて、特保にもたくさん出ておりますので。

では、ないようでしたら、次の項目に参りたいと思います。

次は「2. *in vitro*及び動物を用いた*in vivo*試験」のところを見てまいりたいと思いま

す。

復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、単回強制経口投与、28日間反復経口投与、13週間反復経口投与という試験が行われておりますが、これについて何か御意見ございませんでしょうか。

奥田先生。

○奥田専門委員 動物実験のほうで、28日、13週、強制も含めて3つとも特に動物への影響というか、安全性に関しては問題ないと判断しています。

ただし、ちょっと報告書の中で気になった部分を幾つか挙げさせていただきます。

例えば13週試験、タグでいくと2-11、10-295ページからの13週試験ですけれども、その試験の中の、見た目としてすぐわかるのが10-319ページ、Food consumptionのグラフがあります。これの71日目の500 mg/kgの摂餌量の△が飛び出していますね。基本的にこの試験自体は1日の摂取量を単独ではかっています。ですから、平均値等を出した場合に、例えば餌こぼしが多いとかというようなことをたまに経験しています、測定の日にちを3日ないし4日した状態で平均しますので、ここまで高くなることはないのですけれども、この試験の場合、ローデータが、10-323が平均値、個別データが10-372ページ。これの動物番号1308、1309の71日目のデータがそのまま恐らく飛び出たグラフに、平均値に反映されている。これは明らかに測定の誤差以上のものということがあります。

こういう試験の場合、コメントとしてデータに関しては「予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態」というところに本来書かれるべき項目ですけれども、10-304ページに戻ってもらいますと、そこにはその記述が一切書かれていない。幾つか測定ができなかったとか、途中で誤投与によって死亡したりとか、サンプルの凝固があったから凝固系がはかれなかったとか、そういうことに関して一応書かれてはいるのですけれども、今の摂餌量に関しては記述がなかった。その原因がちょっと明らかではないということ。

それから、この試験は、10-442ページの右側、次のページの追加資料のところでも今の信頼性の影響に関しての文言のもとになったものはここに基本的には書かれていて、ただし、その次のページ、ALPの高値についてですけれども、背景データで確かにその平均値はその中に含まれるのは確認しています。これは普通、有意差が出て、その数値を検討するときに、そのラボにおける、この場合は半年間の背景データの範囲内にあるということが確認はできましたけれども、実は、10-390ページの1,000 mg/kg群の2402という動物のALPの数値データが250という数字が出ています。背景データが152±45といきますと、完全に吹っ切れた数値であるということが言えます。

平均値だけで見れば、今のように打ち消すというか、データの範囲内であるから正常範囲と判断したとなりますけれども、それにしてもこの1匹に関しては相当高いデータである。

ここからちょっと推論になってしまうので、適切ではないかもしれないですけれども、

実は、これに対応するというか、雄の1402、10-388ページを見ていただくとわかるのですが、先ほどの250という数字を見た状態でこの雄に戻ると、1402は177という数字が出ています。

私の言いたいことはそこまでしか言えないのですが、こういう数字が出たときに、果たしてそれが本当にその動物の数値データであるかどうかで、このように飛び抜けた数値が出たときにはもう一度はかり直すなり、測定した動物に関しては正直に書かれていますけれども、それがどうしてそのようになったか。ただ平均値だけのこととして片づけるのはちょっと疑問がありましたので、このデータに関してどういうことか、この申請者にできればコメントをいただければと思って発言しています。

以上です。

○清水座長　ありがとうございます。

摂餌量の高値とアルホスの高値という点について説明がなされていないので、それを求めたいという御意見でございます。

○清水座長　ほかに御意見ございますでしょうか。三森先生。

○三森委員　今の13週間反復経口投与試験ですが、資料2の7ページの4行目です。「被験物質投与に起因した死亡は認められず、一般状態及び体重で異常は認められなかった」と書いてあるのですが、1例最高用量の1,000 mg/kg群で死亡しています。最終報告書と記述が違うので、これは修正をしないといけないと思います。

こちらの資料のタグ2-11の10-315ページを見ていただけますか。そこに「Ⅲ 試験結果」「1. 一般状態」というところを見ると、確かに被験物質投与に起因した死亡は見られないと書いてあるのですが、その下に投与42日に1,000 mg/kg群で雄1例が死亡している、誤投与によるものであるということですので、これは書いておかざるを得ないと思うのです。

資料2の評価書に戻りますが、12行目のところに「病理組織学的検査において」「1,000 mg/kg群の雄で肺に巨細胞出現」と書いてあります。これは先ほどの誤投与によって起こった変化です。ですから、このまま書いてあると、その下には「被験物質と関連のない偶発的な変化」と言っていますが、明らかに強制経口の誤投与で肺炎を起こして死亡させているわけですので、この記載を少し変えざるを得ないと思うのです。

こちらのタグ2-11の10-392をあけてください。そのAppendix7-2にNecropsy findingsと書いてありますね。剖検所見は載っていますが、雄の1,000 mg/kg群の1407番のところを見ていただくと、肺の所見が載ってしまっていて、42日目に死亡していると書いてあります。それに対応する組織学的な変化が10-419ページ、1,000mg/kg群の雄の1407番の個体の肺のところを見ると、そこに所見が幾つも載っています。充血、出血、結晶状物質が貯留、変性、壊死と書いてあります。これに該当すると思うのですが、評価書を見ると「肺に巨細胞出現」と書いてあるのですが、そのような所見は載っていないのです。

○北村課長補佐　三森先生。巨細胞出現は次の10-420ページの動物の1408のほうになります。肺のところに。

○三森委員 こちらのことを言っているのですね。

○北村課長補佐 はい、違う動物です。

○三森委員 そうすると、1,000mgで1例死亡した動物のことについて除外するのか、この報告書の書き方を修正したほうがよいかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

死亡例が1例あるということをきちんと書くということでございます。

ついでですけれども、今の巨細胞出現についてはどういうことを考えればよろしいのでしょうか。

○三森委員 恐らく誤投与の影響がまだほかにもあるということだと思います。普通、巨細胞は発現しませんので、異物が気道から肺胞に入ってくるとそこに炎症性の変化が起こりますから、巨細胞が出現してきます。ですから「巨細胞出現」と書いてあるのは誤投与がこの動物にもあったけれども、最後まで生き残ったのでこういう形にしてあるのではと思うのですが、そこから先はわかりません。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに。

どうぞ。

○酒々井専門委員 よろしいでしょうか。

私も今の三森先生のコメントどおりだと思います。恐らく異物巨細胞の反応だと思います。

若干、細かいのですけれども、10-201ページに、肉眼的な剖検所見として1,000 mg/kg群の1例で、精巣上体に黄白色斑が見られたという記述があります。毒性学的に見るべき所見というのは炎症、肉芽腫、精巣上体管の萎縮あるいは上皮の壊死あるいは異形細胞の出現等なのですが、もし可能であれば、組織学的検索も加えていただくと非常に正確な判断ができると思います。対照群での所見の有無も同時に示してもらえるといいかと思います。

あと、13週間反復経口投与試験、資料2-11、ページ数でいうと10-391ページ、雄の250mg/kg投与群の1例で脂肪腫様の腫瘤を認めた。これは腫瘍の有無の確認が必要だと思います。念のために腹水の有無、あるいはサイズ、肉眼的な転移巣の有無、組織学的所見、悪性、良性腫瘍であるかないかというような考察をしていただくとよいと思います。

この週齢のSDラットで、自然発症の腹腔内の腫瘍性病変は極めてまれで、ほぼ否定的だと思いますので、記述の仕方も若干変えていただくといいかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには御意見ございますでしょうか。よろしいでしょうか。石見先生。

○石見専門委員 28日間試験と13週の試験の反復投与なのですけれども、全てゾンデで投

与されているということで、ほかの例で食物繊維関連で、ゾンデで長期間というのがあるのかどうかちょっと確認したいのですが、通常は餌に混ぜてという、他の栄養素の吸収がどうなるかとか、そういうところも見たいところなのですが、この点が気になりました。

○北村課長補佐 以前に評価されました「麦の葉うまれの食物繊維」というものがあるのですが、そのときは混餌と強制経口投与の2種類があります。

○石見専門委員 特に差はないですか。

○北村課長補佐 はい。いずれも被験物質投与による影響は認められなかったということでまとめております。

○石見専門委員 ありがとうございます。それでしたら大丈夫です。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。

動物試験の結果はこういうことでよろしいでしょうか。大体問題は出尽くしているでしょうか。

よろしいようでしたら、次はヒト試験のほうに参りたいと思います。

ヒト試験は7ページ、8ページですが、何か御意見、お気づきの点はございますでしょうか。

どうぞ。

○脇専門委員 個別にデータもいただいて、ちょっと確認をいたしましたところ、血清鉄がもともと低い方が多いと。女性が多かったという対象者の特性かと思うのですが、中には829番の方のように増えている方がちょっといらっしゃるの、この試験食品の鉄への影響というのはどうかということの評価しておきたいと思ったのですが、鉄はこの食品には含まれていないということでもいいのでしょうか。

あと、ビタミン類。ビタミンCとか、鉄の吸収に関与するようなものかどうか。逆にカテキンとかポリフェノールで鉄の吸収を悪くするような可能性があるかどうか、一応念のために確認をさせていただければありがたいです。

いずれにせよ、12週までヘマトクリット、MCV、特に臨床的に問題になるような貧血への影響はないので、微細な問題かと思いますが。

○清水座長 ありがとうございます。

参考までに鉄への影響がどの程度出されているか、その辺を一応事務局でチェックしておいていただければと思います。

ほかに御意見はございますでしょうか。

○脇専門委員 もう1点いいでしょうか。

体重とBMIが有意に増加するという結果になったようなのですが、これは個別に見ると、もともとやや太っている人がちょっと体重が増えたりとかあったりして、全体がそういう結果になったかと思いますので、これは食品の影響かどうかはわからないのではないかと、データからは思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにお気づきの点はあるでしょうか。

いかがでしょうか。鉄の問題とか、体重の増加とか、若干気になるような部分も少しはございますけれども、それほど大きな問題ではないだろうということですが。

特に指摘をしておくべき問題がヒト試験の中でございますでしょうか。よろしいですか。

ないようでしたら、その次の最後の部分ですが、フェオホルバイドについてでございます。フェオホルバイドについて、結局問題はないだろうということになっておりますが、これについては何か御指摘されるようなことはございますか。

では、よろしいでしょうか。

それでは、全体的に眺めてきて、それほど大きな問題はないのですが、記述上の問題が幾つか、特に動物試験のところ等であるというところかなと思います。

先方に聞くべきところというのは、先ほど奥田先生が御指摘されたような点ですね。突出したデータが出たことに関する記述をきちんとしてほしいという点と、三森先生が御指摘くださいました死亡例が実はあるので、それをきちんとしてほしいということと、酒々井先生が脂肪腫のところ、それが腫瘍かどうかということを経験的な所見をもとにきちんとしてほしいということをお指摘されたわけで、今日の議論ですとその辺を先方に聞いて、記述をしていただくということぐらいですかね。

そういうことになりますと、どうすればいいのですか。それを聞いて、修正というか、追加の意見をもらった後で評価書を最終的につくるということでよろしいでしょうか。

○北村課長補佐 本日御指摘いただいたことをまとめますので、御確認いただいて、その後御審議いただければと思います。

○清水座長 それでは、そういうことで、「大麦若葉粉末」のほうは次回に。

○梅垣専門委員 ちょっといいですか。

先ほど脇先生がおっしゃった、鉄が多いかどうかというのは、この下のページの10-151に栄養成分表示があるのですが、これを見て判断できるのでしょうか。2-8というものです。一応これは分析してあるということですか。下の番号の10-151というところの図の5と図の6というのがあるのですが。

○脇専門委員 確認しました。ありがとうございます。鉄は48.9 mg/100gということなので摂取量が0.2 gの、3倍量として0.6 gぐらいたとすると、その中の鉄は非常に微量ということですね。

これで結構だと思います。

○清水座長 あと、カテキンとかビタミンCとかも一応書いてあるようですね。では、その点はよいということです。

よろしいでしょうか。ほかに何か指摘するようなことは特にございませんか。 梅垣先生。

○梅垣専門委員 今のは食物繊維とか一般成分の値だけ出ているのですけれども、これで

この原材料が規定できるかというのと、どうかなと思います。ですから、規格をもしつくるのであれば、もう少しこの成分表示を参考にして、大体これぐらいの値に各成分をコントロールするというのも出してもらった方が良いと思います。特にミネラルは土壌の影響をうけます。例えば中国はいろんなところでつくと土壌中のセレンが多いところとか少ないところというのがあります。ある程度普通の一般的な栄養成分以外のものも少し規定をしていただいたほうが、同じ大麦若葉を使っているというのを信じることができます。せっかくここに成分量が出ていますから、はかっているのであれば、ある程度この範囲に規定しているという、原材料規定を出してもらったほうが良いと思います。

○清水座長 今の御指摘は、向こうで原材料を使うときに、その辺をきちんといつもコントロールするように注意してほしいという意味合いですか。

○梅垣専門委員 向こうから輸入してきたものがこれだと、健康食品の会社の人は信じているのですけれども、中には違うものを使っている場合もあるようなのです。ですから、常に同じものが入手できていること、ある程度の信頼できる規格みたいなものをつくるということをしてもらうか、そういう考えがあるかどうかというのを聞くだけでもいいと思います。

○北村課長補佐 規格を決めてくださいという話だと思うのですけれども、特別にヒ素ですとか重金属とか、そういったものについて規定すべきということはあるですか。

○梅垣専門委員 それは多分、食品衛生上当たり前にやるべきことであって、大麦若葉に限ったことではないですね。それは当然やらなければいけないのですけれども、いろんなところから原材料を買ってきて使う可能性もあります。この産地でとったものとも書いても、実際に企業の人が本当にヒト試験をした原材料を輸入できているかどうか。企業自体だって問題になりますね。だから、そこでは企業として、こういう基準で一応ものは輸入してきますという考え方なりを示してもらったほうが良いと思います。何もここに書く必要はないのですが、せっかく分析されているので。

○池田評価情報分析官 確認させていただきたいのですけれども、今、おっしゃったことは、つまり、原料の受け入れ基準を社内的に検討しておいてくださいというようなご主旨ですか。

○梅垣専門委員 そうですね。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかには何かございますか。よろしいでしょうか。

○山添委員 梅垣先生に質問です。

梅垣先生がおっしゃるのは、この会社、申請者のところがどういう規格でもって原料をちゃんと入れているかということをはっきりさせなさいということですか。その規格の内容をちゃんと示せとおっしゃっているということですかね。

○梅垣専門委員 会社として常に同じものを受け入れていますよ、というのを持っているはずなので、そこをしっかりとっていただきたいということです。それが多分できていると

は思うのです。実は、栄養成分の分析のデータがなければ言わないでおこうと思ったのですが、分析をしてあるということは、ある程度成分のコントロールを申請者はしているはずですから。

○山添委員 多分、8-25のところだと思うのです。

○山本評価第二課長 もうちょっとステップがいくと8-30のところに、各段階での確認項目があって、その内訳をもう少し詳しく。

○山添委員 原材料は別の会社が輸入をして、最終的なサンプルを今の8-25の項目だけをチェックしているみたいですから、基本的にはここではアラビノースとキシロースのTLCで確認をしている。

○梅垣専門委員 食物繊維とかそういう類はきちりしているのですが、例えば今、話題になった鉄とか、ほかのものもある程度把握しておいたほうがいいのではないのかという考えです。どうしてもというわけではありません。ただ、海外から輸入してくる場合は産地が変わる場合もありますし、中国産のどこどこのといっても中国は広いですから、場所によってミネラルがとにかく変わる可能性があるのです。そういう意味ではある程度そういうのを把握しておいたほうがよい。食物繊維だけを見ているとなっていますけれども、ほかのものも当然、天然物には入ってきますので、会社としてちゃんとしていますよというのを、一応了解をとる程度の意見です。

○清水座長 重金属等もそうですね。それは当たり前だということですが、きちんと管理をしてくださいよということを一応申請者にも言うておくということだと思います。

○池田評価情報分析官 確認をさせていただきたいのですが、そうすると、今、試験項目に上がっているものはチェックしているというのは見た上で、ただ、ほかにミネラル類について、産地を含めて品質管理のために試験項目として設ける必要はないのかというのを検討してもらおうということでしょうか。

○梅垣専門委員 そこまでは言っていないけれども、同じものを常に入手できるという保証は向こうもないわけです。それは社内できっちりやっていたきたいというのを申し入れるだけでいいと思います。

○山本評価第二課長 申請者に確認します。8-33で一部ヒ素、重金属類の品質管理体制とついているのですが、それが規格とどう連動しているのか、していないのか、会社としてどう位置づけているのかを、ここでやっているようなことになっているのですが、そこは聞かないとわかりませんので、聞いてみたいと思います。

○清水座長 よろしいでしょうか。ほかには何かございますか。

特にないようであれば、ただいま各委員から提出されました御意見あるいは確認事項を指摘事項として取りまとめて、御確認をいただいた上で、消費者庁を通じて、申請者に対して指摘をするというプロセスに行きたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、「大麦若葉粉末」の検討はこれで終わりにしたいと

思います。

これで議題（１）は終わりでございますが、議題（２）「その他」、事務局から何かございますか。

○北村課長補佐 特にございません。

本年最後の調査会になりますけれども、本年1年、どうもありがとうございました。

○清水座長 それでは、以上をもちまして、第103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。