

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第94回会合議事録

1. 日時 平成26年2月6日（木） 14：00～16：13

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）特定保健用食品の食品健康影響評価について

・キリン 午後の紅茶 ヘルシーストレート

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、磯専門委員、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、平井専門委員、本間専門委員、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）

本郷事務局次長、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、中村技術参与

5. 配布資料

資料1 食品健康影響評価に関する資料

資料2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、ただ今から第 94 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、〇〇〇、〇〇〇、〇〇〇が御欠席でございます。また、〇〇〇は少し遅れての御出席となります。

本日の議題でございますけれども、本年 1 月 16 日付で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ございました新規品目である「麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート」についてであります。

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 それでは、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。

本日の資料といたしまして、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です。そのほか、机上配布資料がございます。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。不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

○清水座長 それでは、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の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きまし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、相違等ございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、審議に入りたいと思います。「麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート」についてです。

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、申請者が作成しました資料に基づき御説明させていただきます。

こちらの資料のタグの 2、表示の部分を御覧ください。商品名ですけれども、「麒麟 午後の紅茶 ヘルシーストレート」。

許可表示ですが、「本品は、高分子紅茶ポリフェノールの働きにより食後の血中中性脂肪の上昇を穏やかにするため、血中中性脂肪が高めの方で、脂肪の多い食事を摂りがちな方の食生活改善に役立ちます。」とされています。

成分分析表の関与成分のところですが、高分子紅茶ポリフェノール（テアフラビンとして）55 mg。こちらは、製品 1 本 350 mL 当たりの値となっております。

そこから下がりまして、摂取上の注意、「多量に摂取することにより、疾病が治癒するものではありません。妊娠中の方は医師にご相談の上、摂取してください。」とされております。

その下の 1 日摂取目安量ですが、「お食事の際に 1 本 350 mL、1 日 1 回を目安にお飲みください。」とされております。

続きまして、黄色いタグ 3 を御覧ください。1 ページ目ですけれども、真ん中あたり、
(2) 本製品開発の意図というところですが、これまでに食品由来のポリフェノール類には脂肪吸収抑制作用による食後の血中中性脂肪値の上昇抑制効果が複数報告されています。そこから 4 行ほど下がりまして、紅茶葉は発酵度が高く、生茶葉中のカテキン類が酸化重合した 2 量体であるテアフラビン類やさらに複雑に酸化重合したテアルビジンといった高分子のポリフェノールがこれらの特徴の主因となる。これら高分子紅茶ポリフェノール、略して BTP には、ほかのポリフェノールと同様に、脂肪吸収抑制による食後の血中中性脂肪値の上昇抑制効果を示す可能性が考えられました。

次の段落、〇〇〇、とされております。

ここで、この関与成分であります高分子紅茶ポリフェノール（BTP）の製造方法について御説明させていただきます。資料のタグの 8、黄色いタグですけれども、その少し後ろにありますタグの 8-1-（1）の後ろについております薄緑色の紅茶エキス WA211 という資料を御覧ください。こちらのページ番号でいいますと 3 ページ目に品質規格とございまして、紅茶エキス（BTP エキス）の規格がございます。〇〇〇といった規格がございます。

続いて、ページ番号は切れているのですが、8 ページの次の 9 ページ目に製造方法がございます。BTP エキスの製造方法としまして、〇〇〇となっております。

続いて、この申請品の製造方法ですが、タグの 8-2-（1）、一番下にタグがついているページです。8-2-（1）の 1 ページ目を御覧いただきますと、申請食品の原材料が記載されております。原材料としては、〇〇〇となっております。それに〇〇〇となっております。

続いて規格、タグ 8-2-（2）を御覧ください。申請食品の製品規格とありまして、〇〇〇などの規格がございます。

続いて、本申請品の製造方法。タグがそこから 4 つ次に進んだ青色の 8-3-（3）を御覧ください。製造方法が記載されております。〇〇〇といった製法となっております。

また最初のほうの黄色のタグの 3 に戻っていただきまして、タグの 3 の 2 ページ目を

御覧ください。2 ページ目の真ん中あたりに (b) とありまして、関与成分の摂取量の設定及び対照食品との比較という部分です。関与成分の摂取目安量は、〇〇〇、とされております。

続いて、この (b) の項目の下から 6 行目を御覧いただきたいのですが、BTP 含量が近いという次からですけれども、〇〇〇ということから、本食品は 1 日 1 本 350 mL、BTP 含量は 55 mg とされたとのことことです。

続いて、オレンジのタグ 4 の 3 ページ目を御覧ください。3 ページ目の上から 2 つ目の「・」の 2 行目に、茶葉に含まれている BTP の説明がありまして、茶葉に含まれるカテキン類は発酵が進むにつれて酸化重合することが知られており、完全発酵茶である紅茶の熱水抽出物にはカテキン類が酸化重合したポリフェノールとして、赤橙色色素であるテアフラビン類や更に酸化重合が進んだ赤茶褐色色素であるテアルビジンが含まれている、とされております。

このページの一番下の「・」のところですが、紅茶熱水抽出物を活性炭処理して BTP エキスを調製し、BTP エキスより HPLC にて BTP 画分を調製した。これについて、*in vitro* 試験にて PL（腓リパーゼ阻害活性）を測定したところ、BTP 画分、BTP エキス共に阻害活性を示した。こちらが作用機序ということになっております。

続いて、この同じタグ 4 の 5 ページ目を御覧ください。5 ページ目の初めの「・」です。〇〇〇、としております。

続いて、体内動態ですが、その次の「・」のところ、〇〇〇、とされております。

その次の「・」ですが、〇〇〇、とされております。これらのことから申請者は、〇〇〇であることが示唆された、としております。

続いて 9 ページ目を御覧ください。一番下の「・」ですが、食経験について、茶は植物学的にはツバキ科ツバキ属の木本性常緑樹である。続いて、次のページの一番上の「・」の最後のところですが、現在、日本の紅茶の消費量は、2006 年の推定値で約 1.7 万トンです。それから、2002 年のイギリスでの国民食事栄養調査によると、イギリス人の 1 日当たりの紅茶の平均摂取量は 2.3 マグカップ分、約 540 mL であるとされております。

続いて、安全性の試験についてです。このページの下の中の (2) 安全性についての一つ目の「・」ですが、BTP エキスについて、復帰突然変異試験を行っております。その結果、代謝活性化系非存在下における TA1537 の 5,000 µg/plate で陽性との結果が出ております。

次のページをお願いします。こちらの一番上の「・」ですが、BTP エキスの染色体異常試験を行っております。その結果、250 µg/mL 群で陰性対照に対して有意に増加し、用量依存性も認められた。したがって、BTP エキスは CHL/IU 細胞の染色体に対して染色体異常を誘発すると結論した。

続いての「・」ですが、BTP エキスについて、2,000 mg/kg を最高用量としたマウスにおける小核試験を行っております。こちらの結果は、BTP エキスには小核誘発性はないという結果になっております。

次の「・」ですが、先ほどの復帰突然変異試験において TA1537 の代謝活性化系非存在下の 5,000 µg/plate のみに陽性結果が得られた。この原因として、カテキン類などポリフェノールはしばしば *in vitro* の遺伝毒性試験において、プロオキシダント作用により陽性結果を示すことが知られております。本試験でもそれら副次的な影響が生じた可能性が考えられました。本試験では、BTP エキスに加えて紅茶熱水抽出物を被験物質とし、○○○TA1537 について○○○試験を実施したところ、BTP エキスのみならず、紅茶熱水抽出物でも TA1537 の 5,000 µg/plate の用量で復帰突然変異コロニー数の増加を確認しました。また、○○○BTP エキスの Ames 試験において、代謝活性化系存在下で復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかったことや、*in vivo* の小核試験で陰性だったことも踏まえると、BTP エキスの Ames 試験陽性結果は生体内では問題となるようなものではないと考えられた、という考察になっております。

続いて、次の「・」ですが、ラットを用いた 2,000 mg/kg を最高投与量とした単回強制経口投与試験が行われております。その結果、全ての群の雌雄全例が生存し、一般状態、体重推移及び剖検所見では、被験物質投与によると思われる変化は認められなかったとされております。

続きまして、次の「・」で、ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験が実施されております。最高用量は 1,000 mg/kg で行っており、その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理学的検査において、被験物質投与に関連した明確な変化は認められなかったとされているのですが、ここから少し詳しく説明させていただきます。2-11 という資料を御覧ください。真ん中より少し後ろのところにあります。

こちら資料 2-11 の 16 ページの考察の部分を御覧ください。考察のところの下から 2 行目なのですが、○○○とされております。その他の事象も次の行から記載されているのですが、○○○との考察がされております。

続いて、次の資料 2-12 を御覧ください。資料 2-12 は、91 日間反復強制経口投与試験がラットを用いて行われております。最高用量は 1,000 mg/kg です。その結果ですが、死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかったとされております。

ただ、こちらの病理組織学的検査、19 ページの一番下の項目、15.9. 病理組織学的検査というところで、○○○が認められた、とされております。

こちらの事象についての考察が次の 20 ページの 16. 考察及び結果のところの真ん中あたりに記載されております。このような○○○で見られた事象というのは、○○○、という考察がされております。

そのほかの項目ですが、○○○、被験物質投与に関連するものではないとされております。

す。

続いてヒト試験です。資料 2-13 を御覧ください。2-13 では、12 週間連続 3 倍過剰摂取試験が行われておりまして、対象者は健常者及び空腹時中性脂肪値が高めの人を対象としております。摂食のさせ方は、毎食時 1 本 350 mL を一日合計 3 本という 3 倍での摂取をさせております。

その結果は 780 ページに出ておりまして、理学的検査及び血液検査において、有意な変動は散見されているのですが、その中で注目していただきたいのが、780 ページの Fe、血清鉄、それからフェリチンが、試験飲料群では基準値の範囲内ではあるのですが、有意な低値が見られております。そのほかにも有意な変動は散見されているのですが、総コレステロール値はちょっと基準値を超えているものがあるのですが、それ以外は基準値の範囲内でありました。総コレステロールが基準値を超えたということについて申請者は考察しておりまして、空腹時中性脂肪値が高値の者を被験者に含んだために観察された事象であり、試験食品に起因する逸脱ではないとしております。また、尿検査において臨床上問題となる所見も認められておりません。

有害事象につきましては、785 ページに記載されております。本食品群では疲労感、それから感冒などいろいろあるのですが、いずれも単発的・偶発的なものであり、すみやかに消失して、摂取継続に問題なく、試験食との因果関係はないとされております。

先ほどの血液試験のところで、基準値内ではあるのですが、本食品群の血清鉄、それからフェリチンについて有意な低値が認められておりました。その原因として考えられるのが、茶に含まれるポリフェノール類は食事からの鉄の吸収を阻害することが知られています。本食品の長期摂取により鉄吸収が低下し、鉄代謝に影響を与えた可能性が考えられる。ということで、本食品の長期摂取が鉄代謝へ及ぼす影響を確認するため、本食品を 12 週間連続摂取する試験が再実施されております。

その試験が、次のタグの 2-13、参考資料 2、青いタグを御覧ください。こちらの追加試験の対象者は、健常者及び空腹時中性脂肪値が高めの人としておりまして、本食品を毎食時 1 本、一日合計 3 本の群、それから本食品もしくは対照飲料もしくは市販されている紅茶飲料を夕食時に 1 本、一日で合計で 1 本飲むという群を設けて、12 週間連続摂取させる試験を行っております。

その結果、226 ページを見ますと、本食品 1 本群では、血清鉄、血清フェリチン及びヘモグロビンに摂取開始時との群内比較で有意差は認められませんでした。本食品 3 本群では、血清鉄及び血清フェリチンに摂取開始時との群内比較で有意な差は認められなかったのですが、ヘモグロビンの有意な高値が認められました。それから、試験飲料の摂取に伴う変化の群間比較では、血清鉄及び血清フェリチンには、試験飲料と時間経過の交互作用は認められませんでした。ヘモグロビンには交互作用が認められました。このヘモグロビンの増加について申請者は考察をしておりまして、摂取開始時の赤血球産生能亢進に起因すると。表 4 の網状赤血球数が摂取開始時に高い値を示しているという、赤血球産

生能亢進に起因し、本食品摂取との関連性はないという考察をしております。なお、本試験の結果は、理学的検査、血液学検査、それから尿検査において、問題となる変動は認められておりません。

続いて有害事象ですが、223 ページを御覧ください。有害事象は、本食品群としましては、AST、ALT、 γ -GTP の上昇、それから風邪、胃部不快感、下痢などが見られているのですが、AST、ALT、 γ -GTP の話は後ほどご説明いたしますが、いずれの有害事象も試験飲食との因果関係はないとされております。

この AST、ALT、 γ -GTP の上昇についてですが、今回机上配布でお配りしました「ヒト試験中止者に関する個人データ」という机上配布資料を御覧ください。それを 1 枚めくっていただいたページに記載があります。ただ今の中止者には AST、ALT、 γ -GTP の上昇という症状がございまして、経過としましては、〇〇〇。

こちらについては、試験食との因果関係はなしとなっているのですが、どのような考えでこのような記載になったのかということについて、資料 2-13、参考資料 5 を御覧ください。参考資料 5 の 2 ページ目になります。2 ページ目の下から 2 つ目、被験者番号 KBR1-501 というのがこの被験者です。それで真ん中あたりに記載のあります因果関係判断理由ですが、〇〇〇と考えられるため、因果関係なしとしたとのこと。

続きまして、資料 2-13 にまた戻っていただきたいのですが、2-13 では、過剰摂取試験もあわせて行われておりまして、4 週間連続 3 倍過剰摂取試験が行われております。対象者は、健常者及び空腹時中性脂肪値が高めの人です。本食品または対照食をいずれかの食事において一度に 3 本、先ほどの試験では一日のうちのそれぞれの食事で 1 本ずつ、合計 3 本でしたが、今回はいずれかの食事で一度に 3 本とるという摂取のさせ方での 4 週間連続摂取での試験が行われております。

その結果、782 ページの表 6 になります。理学的検査、血液検査及び尿検査において有意な変動が散見されておりますが、いずれも基準値内での変動であり、生理的変動の範囲内であると申請者はしております。

有害事象が 785 ページの下での過剰摂取試験というところになります。本食品群では、頭痛、胃腸炎、肝障害などが見られております。

こちらの肝障害についてですが、先ほどの机上配布資料の 3 枚目を御覧ください。中止者 321 番の個人データという紙なのですが、症状は肝障害、中程度のものが出ております。経過は、〇〇〇、という経過でございます。

こちらについては、試験食品との因果関係は「多分関連なし」となっています。その理由につきましては、先ほどと同じものなのですけれども、2-13、参考資料 5 を御覧ください。参考資料 5 の先ほどと同じページ、2 ページ目ですが、真ん中あたりに KBR1-321 という被験者です。その 3 番目の肝障害のところの真ん中あたりを御覧ください。〇〇〇と判断されるため、「多分関連なし」という判断になっております。その他、この 4 週間連続 3 倍過剰摂取試験でみられた有害事象はいずれも単発的・偶発的なものであり、

速やかに消失して摂取継続にも問題なく、試験飲料との因果関係は「関連なし」または「多分関連なし」とされております。

そして、健常者及び空腹時中性脂肪値が高めの人を対象とした 12 週間連続摂取試験で、再試験も行って、血清鉄やフェリチンに減少の傾向が見られなかったということから、申請者は本食品の一日 1 本及び一日 3 本の長期摂取により貧血等の臨床上的問題が生じる可能性は低いとしておりますが、妊娠中の女性の貧血有病率は一般女性の貧血有病率よりも高いとされていることから、申請者は「妊娠中の方は医師に御相談の上、摂取して下さい。」と注意喚起表示を行うこととしております。

説明は以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

in vitro の実験、それから動物を使った *in vivo* 試験、そしてヒトの各種試験で、最後は注意喚起の問題まで、全体に少し時間がかかりましたけれども、説明をいただきました。この御説明いただいたことについて、これから御質問や御意見をいただきたいと思います。幾つかに分けて行っていききたいと思います。

まず最初は、関与成分、そして作用機序に関するものについて議論したいと思います。本食品の関与成分は高分子紅茶ポリフェノールでありまして、作用機序は腓リパーゼの活性阻害ということでございます。体内動態等も含めまして、何か御意見がございましたらよろしくお願ひしたいと思います。

議論する前に、御欠席の〇〇〇からコメントをいただいておりますので、まずそれを紹介していただいてから議論を始めたいと思います。事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 それでは、〇〇〇からのコメントを紹介させていただきます。お配りしました資料 2、「専門委員からのコメント」を御覧ください。

〇〇〇から 2 つコメントをいただいているうちの 1 つ目、「1. BTP エキスの安全性について」、栄養成分の定性及び定量試験の試験方法を記載した資料 7- (2)、こちらの資料の中の、最初のほうですけれども、緑のタグの 7 のところがございます 7- (2) という資料です。7- (2) の中の、ページが振ってあるのは 7 ページまでですけれども、7 ページの次のページにございます添付資料、試験成績書というところについて指摘されております。この「紅茶エキスの試験成績書」では、BTP (テアフラビン 1 当量) 〇〇〇%、ポリフェノール〇〇〇%とされているが、BTP についてテアフラビン 1 以外の成分及びポリフェノールの構成成分を示すこと。またそれらの製品中での含有量を明らかにし、BTP エキスの安全性について考察すること。なお、紅茶エキス中のポリフェノール量のロット間の変動についてデータを示すこと。というコメントをいただいております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、御意見をいただきたいと思います。どなたか、コメントあるいは御質問はございますか。いかがでしょうか。

〇〇〇の最初のコメントで、この BTP の中のポリフェノールの構成成分を示すようにということですが、食品科学的に言うと、こういうふうに発酵してポリフェノールが重合してできたものというのは、かなりヘテロないろいろなものがまざっているというものなので、厳密にこういうものがこの割合で入っているということを使うのは実際は難しいかなと思うのですが、今御説明いただいた 7- (2) の試験成績書の後ろのほうには、テアフラビン類の内容等が出ているのですよね。この黄色いタグ 8 の前のページでは、表 1 として、紅茶エキスですが、テアフラビン類の含量ということで〇〇〇がこういう感じに入っているという分析結果が出ているので、もう少しこの BTP がどういふものであるかということは説明できるかなとは思いますが。お願いします。〇後藤評価専門官 先ほど開いていただいた添付資料の 7 ページの次のページの成績書の見方なのですが、見方がわからなかったのを事前に申請者に確認しましたので説明させていただきます。

こちらが一番上に書かれております BTP (テアフラビン 1 当量) は、この高分子の紅茶ポリフェノールは複雑な構造をしているので、〇〇〇とことです。〇〇〇、紅茶エキス中の BTP 量を〇〇〇検出したもので〇〇〇 %という値が出ております。

グラフとしましては、今開いていただいているページから 3 ページぐらい前に戻っていただいた 5 ページ目を御覧ください。こちらの真ん中にあります図 3、〇〇〇、紅茶飲料中の BTP のところの値がわかるという分析をしているという説明でした。

続いて、試験成績書に戻っていただきまして、ポリフェノール〇〇〇 %については、紅茶エキスを分析方法であります〇〇〇によって分析すると〇〇〇 %入っていると。一番下にありますテアフラビン類ですが、こちらについては次のページを御覧いただきまして、テアフラビン類の定義が書かれております。テアフラビン類は、図 1 に示した〇〇〇類縁化合物が示されています。〇〇〇、ということが記載されております。また 1 ページ戻っていただいて、成績書ですが、こちらで書かれております「テアフラビン類」というものは、〇〇〇 %であった、という成績書でございます。〇〇〇という説明がございました。

以上です。

〇清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇は、このテアフラビン 1 の中身をもっと書いてほしいという意味ですか。

〇後藤評価専門官 BTP の中にはテアフラビン 1 以外にいろいろ入っていると思うので、それについてどんなものが入っているのかということを示してほしいという御意見かと思えます。

〇清水座長 それは今の資料の中にはないわけですね、基本的には。

〇後藤評価専門官 特に資料としてはないのですが、大ざっぱに書かれているのがテアフラビンとか、それをさらに複雑にしたテアルビジン、それぐらいの記載しかありません。

〇北村課長補佐 資料としましては 1-4 というのに文献が添付されておまして、こちら

は紅茶の成分、カテキン類についての文献なのですけれども、結局いろいろな成分がまじっていて、詳細は解明されていないということでございます。〇〇〇のテアフラビン類については化学構造が決定されているのですけれども、それ以外の詳細については今のところ解明されていないということです。

資料 4-6 になりますけれども、〇〇〇ということまでは確認されております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

現在の科学では解明が完全にはできないので、どのくらいの重合体がこんな感じで入っているということぐらいしか言えないと思います。これ以上はなかなか難しいかなと私は思うのですけれども、どなたか御意見はございますでしょうか。

これはこれでよろしいですか。もう少し内容を整理して、どこかに書いていただくぐらいのことは求められると思うので。

○奥田専門委員 誤字があります。先ほどの資料 7- (2) の一番最後のページです。8 の前の上の結論の数値が違いますね。〇〇〇、下の表が正しければ。ちょっと見つけたので。

○清水座長 上の 3 行の中に書いてある〇〇〇というのが多分〇〇〇の間違いということです。確認して、修正を求めてください。

ほかにはよろしいでしょうか、成分の関係は。

あとは、この物質がリパーゼの阻害をするということで、それがメカニズムということになっておりますけれども、この点に関しても何か御意見はございますでしょうか。

ここは比較的簡単な単純な話なので、よろしければ、特に問題なければ、次に行きたいと思いますが。〇〇〇であるという点に関しては、これはこれでよろしいでしょうか。〇〇〇は何か。

○山添委員 まず第一に〇〇〇をして、〇〇〇いるわけですね。記載には〇〇〇とありますが、〇〇〇。だから、〇〇〇だろうとは判断できるかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、特にほかに御意見なければ、この物質、成分の内容、それから今の〇〇〇を含めたそういった性質に関しては、一応これで特に問題はないだろうということにさせていただきます。

それでは、次の論点として、食経験ですが、お茶は世界中で飲用されておまして、2006 年、日本での紅茶の消費量がさっき御説明あったように 1.7 万トンと推定されているといったことでございますけれども、食経験という点については何か問題がございますでしょうか。

○本間専門委員 この記載は、ごく一般的なお茶のことを書いてあるだけだと思うのですけれども、本製品が例えば通常の紅茶の何倍分に相当するといった表現というものはできないのでしょうか。それだと、どの程度の量かということが非常にわかりやすいのでは

ないかと思えますけれども。

○清水座長 先ほど御説明があったように、この申請品の 1 日摂取目安量 350 mL 中に BTP が 55 mg で、〇〇〇ぐらいの濃度ということなので、これは食経験の中に入れてもいいぐらいの範囲かなと思います。10 倍、100 倍となると明らかに考え方が変わってくると思うのですが、特に問題ないでしょうか、この点に関しては。

○本間専門委員 逆に、〇〇〇、よくわからないこともあります。

○清水座長 それは、機能のほうでいうと、なかなか微妙なところですけども。〇〇〇とどこかに書いてあったので、非常に微妙な線を持ってくるような気がしますけれども、安全性に関して言う限りは余り問題はないかなという感じででしょうか。

それでは、食経験については特にここでは問題視する必要はないということによろしいですね。

では続きまして、実験データのほうに行きたいと思います。まず *in vitro*、それから動物実験の *in vivo* の試験でございます。*in vitro* のほうは、復帰突然変異試験などの実験でありまして、動物を使った *in vivo* のほうは、食べさせていろいろな変化を見ているという実験結果でございますが、これに関して御意見をいただければと思います。お願いします。

○本間専門委員 先ほどの食経験のことはちょっと置いておいて、純粹に評価を考えた場合の考え方ですけども、先ほど事務局から説明がありましたように、これは復帰突然変異及び染色体異常試験で代謝活性化非存在下で陽性を示します。ただ、*in vivo* の小核試験では陰性を示します。事業者はこの原因として、ポリフェノールが〇〇〇を発生する、それが突然変異や染色体異常の原因だと考察しています。〇〇〇は、S9 中に含まれる酵素によって簡単に分解しますし、仮に〇〇〇が出たとしても、それが生体内に取り込まれれば、肝臓によって〇〇〇によって簡単に分解します。本品が非〇〇〇ことを考えると、小核試験陰性で、染色体異常、Ames 試験 S9 マイナスで陽性を示すというのは、非常に説明がつくのではないかと思います。従って、ここでは原因としては〇〇〇が原因と考えられます。

ただ、〇〇〇は、食品安全委員会でも食品添加物として評価されていて、2012 年 8 月に評価書案が出ています。ここで遺伝毒性のプロファイルを見ると、非常に似ているのがわかります。Ames 試験、染色体異常試験ともに S9 マイナスで陽性、プラスでは陰性で、小核試験は陰性で、プロファイルを考えると、確かにそれを示唆することがわかります。ただ、食品添加物の評価書案は、実はこれはマウスの十二指腸にがんをつくることになっています。このがんの原因はよくわかりません。遺伝毒性が関与しているかどうか、十二指腸での遺伝毒性試験をやっていませんから、わかりません。あと、食品添加物としての〇〇〇は、残留基準が制限されていて、非常に低いレベルになっているはずですが、一方、機能性食品の場合は、非常に大量に我々が摂取する可能性があります。もしそれが生体内の中に入って、それが〇〇〇を発生するのであれば、消化管がかなりの濃度で〇〇〇に暴

露して、それが原因でがんになる可能性も否定できません。この〇〇〇はバクテリアの培地や細胞培養の培地で簡単に発生するとなっていますので、その辺は食経験と別にして問題であるかもしれません。

ただ、この部会でポリフェノール類についてはこれまでも何回か議論して、同じようなパターンとして *in vitro* の試験で陽性であったことがあります。ただ、一回、そういったことを懸念して、胃の DNA 損傷試験をやってもらったかと思います。それでは陰性だったため問題なかった訳ですから、食経験を考えたとしても、こういったものががんになる可能性というのはかなり低いと思います。しかし、この事業者が出しているような〇〇〇が原因であるということを出すと、ちょっと整合性がとれないのではないかと思いますので、それはちょっと考えたほうがいい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。

復帰突然変異試験等ではプラスに出るということの意味を本間先生に解説していただきました。〇〇〇が恐らく原因であるけれども、*in vivo* では消去されてしまって、普通は問題にならないということかと思いますが、食品添加物のほうでの評価でがんが出たこともあるということなので、この辺はどう解釈したらいいのかがよくわからないのですが。〇〇〇。

○奥田専門委員 ちょっと〇〇〇にお聞きしたいのですけれども、Ames がプラスで、これは高濃度で出ていますよね。染色体異常のほうは D_{20} 値が低いので、ヒトへの影響はないだろうと思うのですけれども、結果としてポジ、陽性で出たというときに、小核試験は骨髓だけですよね。これは肝臓でやる必要があったのではないのかなという気もしたのですけれども。

○本間専門委員 確かにルールとしては、Ames 試験が出た場合には肝臓のコメット試験とか突然変異試験をやるというのが原則なのですけれども、このような場合、これ自体は〇〇〇ということになっていますし、もしその可能性があるとしたら、〇〇〇のほうの影響と考えられます。〇〇〇は肝臓で簡単に分解されますので、特に肝臓での試験の必要はないと思いますので、実際に非常に高濃度で暴露される可能性がある消化管内を問題にすべきではないかと考えているわけです。実際、前にそういったことがあったときに、胃のコメット試験を要求したことが以前にあったということです。

○清水座長 よろしいでしょうか。

ほかに。〇〇〇。

○三森委員 〇〇〇にお伺いします。添加物の専門調査会で〇〇〇の審議をしていますが、まだ最終的な評価には至っていない状態です。おっしゃるとおり、〇〇〇の濃度が高まると、マウスに十二指腸潰瘍が誘発されるというデータがあるわけですが、相当高用量の暴露です。先生がおっしゃったのは、そういうことも考慮した上で御検討いただいたほうがということなのですが、先生としては、副次的にこの〇〇〇がポリフェノールの BTP から生じてくる濃度はどのくらいなのかを確かめておいたほうがよいということでしょうか。

○本間専門委員 ○○○が本当に消化管の中で出て暴露されるかどうかともわからないのだと思うのです。これまでの専門調査会でこういったものが出てきたときに、○○○を議論したことはなかったのではないかと思います。ですので、食経験とか、これまでの議論を考えて、○○○云々という議論はこの評価書に入れないほうがいいのではないかと思います意見です。

○三森委員 こういう評価書からは削除ということですか。

○本間専門委員 削除ということです。

○三森委員 でも、そうすると、評価書 6 ページの 17 行目からの○○○を除去した BTP エキスというデータはなくなってしまいます。そうすると、メカニズムがわからなくなります。Ames 陽性、染色体異常も S9mix、非存在下で陽性ということをどうやって説明していくかという上では、この 17 行目からの③の○○○を除去した BTP エキスのデータがないと、かえって不安になるのではないのでしょうか。

○本間専門委員 ですから、これまでもそういったことを議論しなかったと思うのです。ここで新たに、これは多分、事業者がこういったデータを出してきたからこういった議論になって、それを必要だとすれば必要なかもしれないけれども、これまで事業者がこういったデータを出してこなかったというものもありますので、わざわざここでそれを議論する必要があるかなと思っております。要するに、問題が複雑になって、これまでと整合性がとれなくなるのではないかと思います。

○清水座長 事務局、ほかのポリフェノール類を含む製品ではそうでしたか。

○北村課長補佐 これまでの事例ですと、「黒烏龍茶」で Ames 試験で弱い変異原性が認められた事例があるのですが、小核試験と染色体異常試験は行われておりません。「ポリフェノール茶」につきましては、復帰突然変異でこれと同じように陽性が出ておりまして、S9mix による代謝活性化をしたときには陰性、染色体異常試験、小核試験では陰性といった事例がございます。もう 1 件、「燕龍茶レベルケア」というもので燕龍茶フラボノイドを関与成分としたものがありますけれども、復帰突然変異で陽性で、コメントアッセイ、小核試験、染色体異常試験で陰性という事例があります。

○本間専門委員 メカニズムについては特に議論していないですね。

○北村課長補佐 はい。

○清水座長 どうぞ。

○山添委員 ○○○のおっしゃることもよくわかって、○○○と言ってしまうとやはり気にするということがあると思うのですけれども、同じなのだけれども、言い方を変えると、フェノール類のプロオキシダント作用に基づくものであると。アスコルビン酸だってプロオキシダント作用があって、結局活性な酸素を出すわけですね。それと同じように、高濃度のポリフェノールの場合にもプロオキシダントの作用があって、その作用に由来すると考えられるという形で表現するのは、○○○、まずいですか。

○本間専門委員 この部分に関しては、○○○の発生が考えられると書いてありますよ

ね。これがちょっと問題ではないかなと思っているわけです。この辺の書きぶりを変えて、あと最後の健康影響評価のときに少し書きぶりを変えれば、それでもいいのかもしれないのですけれども。

○山添委員　ですから、高濃度の条件のみで起きるようなプロオキシダントの作用に由来するといった表現ができれば、まだ少しいいのかと。

○本間専門委員　でも、たしかこの人たちの実験は、〇〇〇で定量しているのではないかと思ったのです。実際に、たしか……。

○清水座長　いかがでしょうか。

○北村課長補佐　資料の 2-9 になりますけれども、5 ページ目の図 1 にグラフがございまして、〇〇〇の濃度が示されております。

○清水座長　でも、これは試験管の中での話ですよ、基本的には。だから、要するに添加物のほうで〇〇〇がまだいろいろ結論が出ない状況のところ、こちらのほうで〇〇〇が登場すると少しやりにくくなるということがもしあるとすれば、ここではそれには触れないで、*in vitro* の系では高濃度で出てしまったけれども、*in vivo* では何も起こっていないし、特に問題ではないだろうということで収めてしまったほうがいいだろうということですね、先生がおっしゃるのは。

○北村課長補佐　お配りしています評価書案の 10 ページに健康影響評価ということで結論の案を書かせていただいているのですけれども、10 ページの 23 行目から、本件の復帰突然変異、染色体異常試験の結果について記載しているのですけれども、26 行目から〇〇〇添加条件下で陰性であったことというのを削除した結論でも構わないということでしょうか。

○本間専門委員　はい。

○北村課長補佐　ではそのように、6 ページの③は削除して、10 ページのところは 26 行目からの〇〇〇の話削除するということにいたします。

○清水座長　どうぞ。

○山添委員　その件は〇〇〇のおっしゃるとおりでいいと思うのですが、その前提になっていることとして、この物質は〇〇〇ということが前提なのです。ですから、〇〇〇ということをしちんとした形でデータがあれば、それなりに納得できると思うのですが、そのデータが資料 1-8 にあるのです。〇〇〇というものが入っています。この試験でいいのかどうかということを先生方にちょっと見ていただきたいのですが。この試験は、〇〇〇ということを書いているのですけれども、静脈内投与のデータもないし、本当にこのものを定量しているのかどうかというところ、その辺も含めて、どう判断したらいいのかということをおっしゃっていただければと。

○清水座長　今の御指摘の点、御意見はございますでしょうか。

〇〇〇というデータはあるのですけれども、〇〇〇わからないということですね。これは多分、腸管内で腸内細菌とかで代謝されて、モノマーになって、ここでディテクトでき

ていないか、一部は吸収されるかもしれませんが、そういうことだろうとは思っています。

先生のおっしゃった静脈内投与の結果というのは、どういう意味ですか。

○山添委員 本来、静脈内投与すれば、血中に薬物が入るわけですね。そうすると、本来のものであれば、どこかの時点でピークは見えていいですよね。要するに、実験のポジティブコントロールです。それが、ある条件で分析するまでの操作を含めて、プラスであるものは検出できた上で経口投与した場合にはないということが証明されていれば、この経口投与の試験はそれなりに判断の材料になるかと思うのですけれども、操作の間で何らかのところどころでどちらも出てこないようなことがあれば、本来見つけられなかったのか、単に方法論の問題なのかどうなのかの区別がつかないわけです。通常の試験ではポジティブコントロールをちゃんととった上でやるというのが通常の方法なので、そこがちょっとこの方法としては欠けているのかなという気がします。

○清水座長 そうすると、一応その血中で測定しているピークが実際にそのものかどうかを、その血中にインジェクションしたものをサンプルにして調べろということをお求めということでしょうか。

○山添委員 ○○○のところでの試験はしているのですけれども、実際に投与した場合にどういう形になっているのか、今、先生がおっしゃったように、経口投与した場合、腸内細菌で分解してしまっていて、何らかの別のものになってしまっていて、というのはこれは放射能のラベル体ではかっているわけではないわけですよね。○○○だけで判別しようとしているので、もともと難しいことではあるかもしれないのですけれども、それでも、投与直後には多分本体が吸収されていけば出てくると思うので、もともと消失が速いのか、あるいは本当に○○○のか、その辺のところは区別がつくと思うのです。そのことで先ほどの遺伝毒性とか、その辺のところもそれから判断ができると思うので、その辺も含めた何らかのデータがもしあればいいなど。

○清水座長 わかりました。では、この物質が本当に○○○かどうかということに関して、もうちょっときちんとした情報があれば出すようにということをお求めしましょう。とにかく、○○○ということが基本にないと、今の○○○の議論もまたちょっと難しくなるということですね。わかりました。

ではそれを……。○○○。

○三森委員 それに関連してですが、○○○、すなわちシ○○○はなかろうというところだと思うのです。後ほど御議論になるかと思うのですが、強制経口投与の反復毒性試験、90 日間の試験で○○○にいろいろな変化が生じてきているのです。ですから、この BTP を食べることによって○○○に対していろいろなことをしている可能性があって、○○○はないけれども、局所刺激性はあるのではないかという、評価書案の 7 ページの 31 行目のところに、○○○出てきているのです。これは普通は生じてこない病変であって、これがなぜ生じてくるかということで、後で○○○あるいは○○○からも御質問が出るのでは

ないかと思ったのですが、こういうこともあるので、先ほどの〇〇〇の、遺伝毒性の〇〇〇のところは削除するというのは少し待ったほうがよいような気がするのです。考察してもらわないと、なぜこんなことが起こってきているのかわからないです。局所刺激性で〇〇〇は起こりにくいと思うのです。といて、ではなぜこんなことが起こるのか、毒性試験報告書を見ると、ほとんど無視しているような書き方をしているのです。気になるところだと思うので、その辺のことも御議論いただいた上で最終的に遺伝毒性のところから〇〇〇のデータをどうするかをお考えいただいたほうがよいのではと思います。すみません、コメントが遅くなってしまいました。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今の〇〇〇にそういった障害が起こるということに関して、*in vivo*の話でもありますので、ここであわせて議論していきたいと思うのですけれども、〇〇〇は何かこの辺、御意見はございますでしょうか。

○酒々井専門委員 今、〇〇〇に御指摘いただいた点ですが、資料の 2-12、91 日間反復強制経口投与試験ですが、組織学的変化として〇〇〇の所見があります。Table 9 と Appendix 9-1 に詳細に記述されています。特に Appendix の場合は個体別のデータになっています。先ほどの御指摘にあったように、〇〇〇書いてあります。

したがって、これらの所見を考えると、申請者らが述べているように、〇〇〇等は、〇〇〇ということになっているのですが、実際に〇〇〇であったということなので、若干乖離が見られるということがわかります。

先ほど〇〇〇が言われたように、〇〇〇というのは、細胞障害時に起きる細胞の変性とも考えることができます。したがって、先ほど述べたような〇〇〇というのは、被験物質に対する生体の局所的な反応で起きているという可能性を否定できないと思います。〇〇〇という所見がありますので、今述べたようなことと〇〇〇先ほど御指摘いただいたようなことをあわせると、被験物質の作用はこれらの所見から否定できるかどうかというところに、明確なあるいは、ある程度の適切な考察が必要だと思っています。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

一応これは、この異常は被験物質の作用である可能性が否定できていないということで、申請者にもう一度、その辺をきちんと考察してもらう必要があるということでございます。

〇〇〇。

○三森委員 特に〇〇〇の意義ですが、通常、病理学を研究していらっしゃる方たちの頭に浮かんでくるのは、アレルギー性の反応です。アレルギー現象、食物アレルギーが起こると必ず〇〇〇してきますので、BTP にアレルギー性があるのかということになってしまいます。簡単に無視できるような変化ではないので、なぜこれが生じるのか、考察していただかなければと思うのです。

先ほど〇〇〇から、この剤は *in vitro* ですが、〇〇〇が発生してくる可能性がある。

では、〇〇〇に暴露されると、そのような〇〇〇が出現してくるのか。どうも結びつかないのです。その辺について、もう少し考察していただくなり、何らかのデータを出していただくようなことがないと、説得力に欠け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した。

腸管の上皮細胞は、〇〇〇などで酸化ストレスをかけるとケモカインなどを出しますので、好中球などが呼ばれて集まってくるということは結構よくあるのです。それが〇〇〇などでどうなるかは私にはちょっとわかりませんが、その辺も一応きちんとした考察を求めるといっていいと思います。

in vivo 試験でほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。〇〇〇。

○奥田専門委員　今の議論とは違うところで、実は 28 日試験、91 日試験、両方とも被験物質の影響はほとんどないという結論に達してはいるのですが、高濃度、高用量 1,000 mg/kg での〇〇〇の動きとか、確かに統計学的には有意差が出ていなくて、影響ではないという否定的な言い方になってはいるのですが、投与の日にちを追っていくと、どうも最高用量だけ少し、〇〇〇推移を起こしている。これは、被験物質として脂肪の吸収を抑制するようなものなので、ヒトでの体重も伸びていないというところであれば、被験物質の効果とは動物ではちょっと言いづらいのですが、影響としては出ているだろうと。

先ほどの 91 日試験の〇〇〇のほうでの影響ですが、私どもでやっている試験では結構炎症性のものが多くて、こういった形で病理の結論が出ると、なおかつ文献を読むと、なるほど、こういうことが起き得るのかなと。でも経験したことがないので、〇〇〇のこういう状態は、実際に組織の像を見てもっとよく観察しない限りは、ちょっとわかりづらいかなと、理解しにくい出方だなという印象を持っています。

○清水座長　ありがとうございました。

ほかに何かお気づきの点はございますでしょうか。*in vivo* に関しては、今のような被験物質の作用でこういった異常が起こるのではないかと。それから、〇〇〇の絡みもございますけれども、さっきのアレルゲン性があるのではないかと。これも一応考察をしてもらい必要があるように思います。それから病理の組織像のようなものも見せてもらうという必要がございますか、〇〇〇。

○奥田専門委員　できれば、病理の専門の方にもう一度見てもらって、この所見がどういうものであるかを、と思います。

○清水座長　では、一応そのようなことも申請者に求めてみることにしたいと思います。

○本間専門委員　もし〇〇〇でのそういった影響が、仮に〇〇〇の影響があるとすれば、〇〇〇での遺伝毒性試験を要求するという手もあるのではないかと思います、可能であれば。そうすれば、はっきりするのではないかと思いますけれども。

○清水座長　具体的に、どういう試験か。

○本間専門委員　これまでの例で言えばコメット試験か、そうでなければ遺伝子突然変異

試験なのですが。

○山添委員 ○○○、それは一応ここでの結果が出てからの上でいいのではないですか。病理的なもので説明がつくか、つかないかで、つかない場合どう判断するかということでもいいような気もするけれども、その辺はどうなのですか。

○本間専門委員 もともと私はそう思っていたのだけれども、○○○の影響を強く皆さんが感じているということで、ちょっと意見を言わせてもらいました。

○清水座長 ほかにはいかがでしょうか。○○○。

○酒々井専門委員 先ほどの○○○、○○○のコメントに対してなのですが、例えば○○○を所見に出すときに、この Appendix の資料によると、全くないというのと、軽度というのと、それぞれスコアになっています。したがって、具体的なスコア化したときのクライテリアですが、どういう所見を 1 としたかとか、どういう所見を 2 としたかとか、そういう診断基準を明確にしていただけると、私たちもある程度客観的に判断できると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

in vivo は大体そんなところで、意見は……。○○○。

○奥田専門委員 些細と言え些細なのですが、また表記の間違いがありまして、2-12 の 13 週間試験の fig.2 ですが、真ん中あたりですか、food consumption (g) の表記が body weight (g) になっていますので、こういう些細な間違いはできる限り、本来報告書として出るときにチェックされているべきものだと思うのですが。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

では、そういった点も厳しく返して、もう一度チェックをきちんとやっていただくようにしましょう。それでは、そのような形で、いろいろなコメントがありますが、申請者に返して、新たに考察や御説明を求めたいと思います。

次に、ヒト試験のほうへまいりたいと思います。ヒト試験のほうは、12 週間連続 3 倍過剰摂取、12 週間連続摂取試験のやり直し、4 週間連続 3 倍過剰といった幾つかの実験がございますが、何か御意見がございましたら、よろしく願いいたします。

これは、コメントが先ほどの○○○の下のほうについていたので、事務局、紹介していただけますか。

○後藤評価専門官 ○○○から、表示についてのコメントですけれども、1 件いただいていますので、御紹介させていただきます。

注意喚起表示について、本品 3 倍量を摂取したヒトを対象とした安全性試験（資料 2-13 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験）では、血清鉄、フェリチンが低下していることから、「鉄が不足気味の方」への注意喚起が必要ではないか、というコメントをいただいております。

以上です。

○清水座長　ありがとうございます。

それでは、そういった注意喚起のことを含めても結構ですので、ヒト試験の結果について御意見をいただきたいと思います。

○脇専門委員　よろしいでしょうか。ヒト試験につきましては、これは多分かなりきちんと飲まないとももちろん試験にならないので、遵守率が重要かと思いますが、その辺についてはもう問題がないものとして一応捉えているという解釈でよろしいのでしょうか。

もしそうであるとしたら、この有効成分がリパーゼ作用の阻害ということで、腸管での作用で脂肪吸収を抑制するということでしたら、一般的には高脂肪食を摂取時にそういうリパーゼ活性が阻害されて下痢を誘発しやすいということが普通見られる現象かと思いますが、本製品にはそれが全くないという記載のようです。

有効性の評価をされた 1-10 の試験では、これは 1 回だけ高脂肪食を食べてこの製品を飲むという試験をやっておられて、これは 1 回に 40g というかなりの高脂肪食のようですが、それでも 1 回だけなので、下痢はないということになっています。でも、長期試験のときは、これは普通の食事のようですので、この辺、有効性が出ていない結果にもつながるのかもしれませんが、高脂肪食のときに長期にとってどうかというデータはちょっと乏しいのではないかと考えました。

副作用や下痢についての意見と、それから、一つ、この 2-13 の副作用の調査をした研究の論文の中に、コレステロール値の変動について、評価書にも記載されていますが、総コレステロール値が基準値を超えていたということで、何らかの考察がされていますが、これについては、特に副作用とかというものでもなく、脂質異常症の方がかなりヘテロな多様な方ですので、脂質上昇のタイプも 2B 型と言われるコレステロールと中性脂肪が高いタイプの方とか、中性脂肪だけが高い 4 型と言われる方とか、両方入っていたからこういう結果になったと思いますので、これを問題として捉えなくてもいいし、そのように書かなくてもよろしいのではないかと思います。

ついでにもう一つよろしいですか。あと、鉄吸収の問題が一番ここでフォーカスされていると思うのですが、この安全性の試験がどういう対象の方であったか。特に女性で閉経期前の方については、かなり鉄欠乏のリスクも高いですので、そういう方でどうであるかということがもう少し検討されてもいいのではないかと思います。それから、2-13 の参考資料 2 になっている追加試験で、試験前に造血機能が亢進していたから、食品を投与して正常化したのも特に問題ではないという解釈なのですが、それは逆に言えば亢進している状態が低下したということで、必ずしも、だから安全、とは言えないのではないかと思います。

とりあえず、以上です。

○清水座長　ありがとうございました。

幾つか御指摘をいただきましたので、それについてはもう少し情報説明を求めるということになろうかと思います。

ほかには御意見はございませんでしょうか。いかがでしょうか。

幾つか変動は見られておりますけれども、特に大きな問題はないのかもしれませんが、先ほど資料の御説明にもありましたように、12 週間連続摂取すると、AST、ALT あるいは γ -GTP が上昇した人がいて、肝機能に障害が起こったのではないかと中止になった例が 1 例ございました。こういった点についてはどのように考えたらいいかということもお聞かせいただきたいと思います。

○協専門委員 これは、もともとちょっとデータをいただいていたので、それを要求したいなと思っていたのですが、今日いただけたということで、この 2 例目などはなかなか判断が難しいのではないかと思います。それから、〇〇〇から関係ないという説明も、少し合理的ではないように思います。

321 番ですか、2 枚目の方の経過は、肝胆道系を巻き込む何らかの炎症性疾患があったのではないかと考えますが、必ず否定できるかという点、ちょっとわからないのではないかと思います。

○清水座長 この 2 名の方の個別のデータを今日見ていただいているのですが、私は全然わからないのですけれども、ロキソニンを服用した云々と、何かたくさん飲まれていますけれども……。

○協専門委員 1 例目の方は、上昇に伴って γ -GTP とか尿酸も上がっており、男性であり、飲酒歴の状況の確認なども必要かもしれません。そういう生活習慣の変化でも変動し得るレベルのトランスアミナーゼの変動ではないかと思います。試験品との関連についての完全な否定はもちろんできないわけですが、ほかの可能性でも説明はできにくいというものだと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかにお気づきの点はございますか。

そうすると、この 501 番という方に関しては、飲酒歴等を一応念のために聞いてみたほうが良いということと、それから 321 番の方は、多分何らかの炎症がこの 2 週間目ぐらいに起こって、それが引き金でいろいろなものが、肝機能のマーカーが動いたりしたらしいけれども、それ以上はわからないということですかね。こういう場合はどうするのがよろしいですか。これは、こういうことがあったという……。

○協専門委員 こういう例があったということは書くということで、肯定も否定もしないということになると思います。

○清水座長 わかりました。

あと、注意喚起表示に関しては、御意見は特段何かございますでしょうか。

○協専門委員 注意喚起の鉄のことに関連してですけれども、先ほどお話しさせていただきましたように、この安全性の評価が、そういう鉄欠乏を起こしやすい方も含んで評価して、それで一応問題ないと考えられるのかどうかということで、対象者のそういう背景を少し調査させていただきたいと思います。

○清水座長　ありがとうございました。

では、その辺のことを一応もう一度調査した上で、「妊娠中の方は」という以外にも「鉄欠乏」云々ということを注意喚起に加えることも考えるということにしたいと思います。

ほかに御意見はございませんでしょうか。どうぞ、〇〇〇。

○山本専門委員　〇〇〇ですけれども、こっちの評価書のほうに関連することでもいいですか。必ずしも関連しているわけではないのですけれども、今のヒト試験の評価書の 8 ページの (1) の 12 週間連続 3 倍過剰摂取試験のところに「12 週間連続摂取させるランダム化二重盲検並行群間比較試験」と書いてあるのですけれども、僕が見た範囲だと「ランダム化」とは書いていなくて、何かよくわからないのですけれども、どれも「ランダム化」とは書いていなくて、コントローラーという人がうまくばらせるようにしたような記載ばかりなので、僕が単に見落としているだけかもしれないのですけれども、それぞれの試験についてランダム化しているのかどうかを聞いてもらってもいいですかね。記載してあれば、僕の見落としていいのですけれども。時々あるのですけれども、盲検で振り分けているのにランダム化していないような感じのものが結構あって、もったいないというか、意味がないというか、群間比較もしているのに、ランダム化しているかどうかは、常にとにかく、一応チェックはしたほうがいいように思うので。

以上です。

○清水座長　では、ちょっと事務局でもう一度確認を。

○後藤評価専門官　2-13 の試験のほうなのですから、本文中にそのような記載が見当たらなかったのも、ランダム化ですかと確認して、引用文献解説表の中に記載していただきました。それが、2-13 の引用文献解説表の真ん中あたり、具体的手法というところに、後ろに括弧してなのですが、無作為化された試験であるという旨は記載していただいております。

○山本専門委員　もう一度、場所を言ってもらっていいですか。

○後藤評価専門官　2-13、ヒト安全試験と、灰色の紙の次のページの 1 枚紙です。その引用文献解説表として申請者がまとめた 1 枚紙なのですから、その真ん中あたりの具体的手法のところですよ。

○山本専門委員　無作為化された試験であるということですね。わかりました。

○後藤評価専門官　はい。そこを一筆加えていただいと。

○山本専門委員　その割には何かバランスがとれていない感じがしましたが、数が少ないので、何とも言えないのですけれども。

あと、もう一つの試験も確認してもらえますか。追加でやった試験でしたか。それもそうなのかな。

もし書いてあればいいですし、書いていなかったら、聞いていただくということでもいいかと思います。

○後藤評価専門官 確認いたします。

○清水座長 はい。

○磯専門委員 資料 2-13 (775 ページ) 試験スケジュールに関して、最後の 3 行目ですが、「両試験ともコントローラーにより、性別、中性脂肪値が均一になるように、被験者を被験飲料群または対照飲料群に割り付けた」とありますが、通常「中性脂肪が均一になるように割り付ける」という言葉は使いません。ですから、これはランダム化していない可能性もあると思います。

○山本専門委員 「均一になるように」というと、そこでブロックをつくって、その中でランダム化するとか、それを層別因子にしてランダム化するようときには使うのですけども、今、磯先生がおっしゃったように、ランダム化してばらせるようにといったときにはこういう書き方はしないと思うのです。ですので、向こうが「やった」と言っているので何とも言えませんが、もう一つのほうも似たような書きぶりになっているので、「やった」と言われれば「そうですか」と言うしかないのですけども、何となく書きぶりとしてちょっと不自然な感じがすると思ったので、伺いました。

○北村課長補佐 割り付けの方法を確認いたします。

○山本専門委員 すみません、〇〇〇ですが、割り付けを確認してランダム化ではなかったからといって、結果がどうこう変わるわけではないのですけども、結局、群間差がなかったわけなので、だから、安全である証拠もないですが、安全でない証拠もないので、検査値の範囲内であったということでもって判断するしかないのです。だからといって、これが安全とは言えないという話にはならないのですが、より安全性に関する証拠のレベルは低くなったとは言えるかもしれませんが、安全でないということを言っているわけではないですが、でもそれは確認していただきたいと思うのでということです。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

では、もう一度申請者にそのあたりをきちんと確認していただくことにしたいと思います。

○脇専門委員 あと、先ほど下痢のことをちょっと話題にさせていただいたのですが、長期にわたって高脂肪食の食習慣の方がとったときに下痢を起こすかどうかについての考察を少しいただきたいと思います。

○清水座長 事務局、よろしいでしょうか。随分たくさん、聞かなくてはいけないことがあります。

ほかにはよろしいでしょうか。特になければ、今日出た御意見をもう一度申請者に再度確認して、返事、考察の追加などしていただこうと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○北村課長補佐 追加で個人データを出させていただきましたが、肝臓の検査結果に問題がありまして試験を中止した方がいるのですけども、その考察については今出ているも

ので問題ないということによろしいでしょうか。

○清水座長 どなたか、その辺について御意見をいただければと思いますが、どうでしょうか。

○山添委員 多分、何らかの原因で炎症性の疾患があるのですけれども、ビリルビンの値はそれほど高く上がっていないから、別に胆道系が詰まっているというわけでもなさそうだし、だからほかの原因で、多分それで消炎剤を飲んでいるわけですね。だからといって、消炎剤が原因なのか、あるいはもともとあった何らかの炎症性の疾患に原因があるのか、それともこの薬物に由来するのか、いずれかとの区別がつかないということではないかと思うのですけれども。

○清水座長 ということで、これはもうしょうがないということでしょうね。〇〇〇。

○磯専門委員 先ほどの 2 例の件です。1 例目の 2 行目の γ -GTP ですが、〇〇〇と上がって、その後〇〇〇に戻った、もう一人の方も、2 行目の γ -GTP とありますが、〇〇〇になって、その後は止めて〇〇〇に戻ったことをみると炎症性の変化があった可能性があるので、副作用が全くなかったとは言えないのではと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○脇専門委員 すみません、この 2 例目の被験者の方は、胃腸炎ということが主訴なのですが、これをもう少し具体的に、どういう症状で、発熱があったのかどうかとか、下痢だったのかとか、ちょっと教えていただいたほうがいいと思ひまして。

○清水座長 ありがとうございます。

〇〇〇。

○尾崎専門委員 今の 321 番の方ですけれども、これは記載が間違っていると思います。〇〇〇、かなり長期にわたってロキソニンを〇〇〇のために飲んでいるということですが、何か別の疾患なりがあったのではないかなという気がするのですが。

○後藤評価専門官 〇〇〇のためロキソニンを服用という記載なのですが、申請者からいただいたメールをそのまま打ち込んでいるので、申請者が打ち間違っていればどうしようもないのですけれども、そのための記載になっています。

○尾崎専門委員 〇〇〇でロキソニンを飲むことはないと思うのです。

○後藤評価専門官 では、その点も確認いたします。

○清水座長 いずれにせよ、この方のいろいろな背景をもう一度きちんと聞き直して、それで、この人の場合は結局はわからないと思うのですけれども、一応どういことが起こったかをもう少し把握したらいいのではないのでしょうか。

これは〇〇〇ぐらいのイメージの製品ですので、多分余り問題ないかなと思うのですが、その割には、試験をやるといろいろなことが出てきてしまう。これは〇〇〇を飲ませた実験というのをやると、実は多くの値が変化する可能性があるということでしょうかね。

○山添委員 3 目というのはそうなのではないですか。

○山本専門委員 これは結構な量ですよ、これだけ飲めば。

○清水座長　なかなか食品の検査の難しさといったことが出てくるような気がしますが。それでは、よろしければ、今回はこれを一旦お返しして、次に返事をもらったところでもう一度議論するということにしたいと思います。

それでは、議題 1 については終わりたいと思いますが、議題 2 のその他、事務局、何かございますでしょうか。

○北村課長補佐　特にございませんが、本日、〇〇〇が昨年 10 月の専門委員改選後初めて御出席されておりますので、御紹介させていただきます。

○磯専門委員　初めての出席となりましたが、大阪大学の公衆衛生学の〇〇〇です。主に循環器病の疫学や予防を専門にしております。よろしくお願いいたします。

○清水座長　ありがとうございました。

それでは、以上をもちまして第 94 回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。