

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 16 回) 会合議事録

1. 日時 平成 16 年 9 月 27 日 (月) 14:00～17:00

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等について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、菅野専門委員、長尾専門委員、
松井専門委員、山崎専門委員、山添専門委員

(食品安全委員会委員)

寺尾委員、本間委員、見上委員

(事務局)

富澤評価調整官、三木課長補佐、岡本係長

5. 配布資料

資料 1 安全性試験等の概要について (継続審査品目)

- ・イソフラボンみそ
- ・キューピー 骨育 カルシウム&ビタミン K₂
- ・黒烏龍茶

資料 2 安全性試験等の概要について (新規審査品目)

- ・大豆イソフラボン 40

参考資料 1 継続審査品目の指摘事項について

参考資料 2 「食品健康影響評価について」 (平成 16 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安第

0119001 号)

参考資料 3 「食品健康影響評価について」(平成 16 年 5 月 28 日付け厚生労働省発食安第 0528002 号)

参考資料 4 「特定保健用食品の安全性評価に関する基本的考え方」(平成 16 年 7 月 21 日新開発食品専門調査会)

参考資料 5 「保健機能食品制度の創設等に伴う特定保健用食品の取扱い等について」の一部改正について(平成 15 年 5 月 30 日付け食発第 0530007 号) <抜粋>

参考資料 6 「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 日内閣府食品安全委員会決定)

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 16 回新開発食品専門調査会を開催いたしたいと思えます。

上野川です。どうぞよろしくお願ひしたいと思えます。

本日は、9 名の専門委員の先生に御出席をいただけております。

北本委員、篠原委員、井上委員、及川委員につきましては、本日は所用のため欠席であります。

また、食品安全委員会からは、寺尾委員長代理、見上委員、本間委員に御出席をいただけております。

なお、16 回は非公開で議論を行いたたいと思えます。

それでは、本日の議題及び資料の確認を事務局の方からお願ひしたいと思えます。お願ひします。

○富澤評価調整官 それでは、資料の確認をさせていただきます。

お手元に「食品安全委員会新開発食品専門調査会(第 16 回)議事次第」という資料を配布しておりますので、御覧ください。

本日、予定しております議題でございますけれども、2 の「議題」の「(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価等について」として、特定保健用食品を行っていただく予定でございます。

内容は継続審査中のものございまして、指摘事項に対する回答があった 3 品目、これは資料 1 でございます。

資料 2、新規の 1 品目について御審議いただく予定でございます。

配布資料でございますけれども、今、御覧いただけております議事次第。

委員名簿。

座席表。

継続 3 品目の審査に関する資料 1。

新規 1 品目に関する資料 2。

参考資料 1～6。

その後ろに参考の資料 3 種類付けておりますので、御覧いただければと思います。

落丁等ございましたら、事務局までお知らせいただければ幸いです。

なお、お手元に配布しました資料のほか、委員の先生方には本日御審議をいただく品目につきまして、評価資料を事前に送付させていただいております。

本日審査を行う品目でございますけれども、「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、企業の知的財産等が開示され特定の者に不当な利益または不利益をもたらすおそれがあることから、非公開で開催いたします。なお、本会議に関連する情報として、以下のところ公開する予定でございます。まず、議事録は企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを削除したものを速やかに公開いたします。

2 番として、審議に用いた各試験結果概要及び評価結果を求める評価書案を作成することとし、評価書案は専門調査会での取りまとめ後に食品安全委員会へ報告して公開いたします。

3 番でございますけれども、原則として企業が作成した資料概要については、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所などを除き、許可と同時に公開いたします。

以上でございます。よろしく願いいたします。

○上野川座長 では、早速、議題 1 に入りたいと思います。

本議題では、これまで新開発食品専門調査会で御審議いただきました品目のうち、現在で回答がありました 3 品目につきまして、回答書の内容を踏まえ審議を行いたいと思います。

また、新規品目で大豆フラボン配糖体が関与成分の 1 品目について審査を行いたいと思っております。

まず、イソフラボンみそについて、指摘事項に対する回答書の内容について、安全性の審査を行いたいと思います。

事務局から回答書の概要について御説明をいただきたいと思います。お願いいたします。

○三木課長補佐 それでは、事務局から、イソフラボンみその指摘事項に対する回答書の内容について御説明をさせていただきます。

さきの調査会からの指摘事項としては、今日お配りしております参考資料 1 というのがございますが、ここに「指摘事項について」とありますけれども、1 ページめくっていただきまして、イソフラボンみそということで指摘をしております。

指摘の概要としては、幅広く研究論文を収集して、イソフラボンアグリコンについての内分泌かく乱の観点からの安全性について整理、考察をしてくださいというふうな内容となっております。

マルコメの方から厚生労働省を通じて提出をされました追加資料としては、この青い紙のファイルになりますけれども、これが提出をされてございますので、このマルコメから出されました追加資料について御説明をさせていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

○上野川座長 どうぞ進めてください。

○三木課長補佐 一応この紙のファイルで、まず資料の構成から説明をさせていただきます。ファイルを開いていただきますと、1 ページ目に 1 の「食経験」から 6 の「動物試験」まで、項目ごとに整理をしているということでございます。

5 枚ほどめくっていただきますと、目次というところが出てまいります。この目次に従って、先ほどの 1～6 の項目が整理をされておりますので、ここで説明をさせていただきたいと思っております。

最後は 22 ページからは、今回の整理をするに当たって参照とした論文が 133 付いてございますけれども、この 133 の論文を基にこれが整理をされたということになるかと思っております。

まずは 4 ページという、先ほどの目次から 3 ページほどめくっていただきますと。

○本間委員 済みませんが、ページ数は。

○三木課長補佐 4 ページでございますけれども、済みません。これは最初の方はページ数が振っていないので、途中からページ数が出てくるんですけれども、よろしいですか。

ちょっと御説明いたしますが、4 ページに「食経験」というところについてまとめてございます。この概要のところがございますように、概要から 2 行目ですけれども、大豆イソフラボン摂取量の平均値と 75 パーセントタイル値はアグリコンとして 0.05～54.3mg/日、75 パーセントタイル値が 31.6～65.93mg/日との報告があるということでもあります。

そのずっと下のパラグラフになりますと、市販大豆食品のイソフラボン量というのが示されておりまして、豆腐であれば 1 丁 400 g とすると 204mg。納豆 1 パック 50 g 当たり 64mg というふうなイソフラボンの量になっていると。これらが通常、食経験というか摂取をされているということになるということでございます。

みそについて言えば、豆みそというのが中京地区で伝統的に摂取されているということで、これがアグリコン含量が最も高い、9 割ぐらいがアグリコンになっているということで、この試算値として、今日お配りをしております参考ということで、右肩に振っている資料がございますけれども、このイソフラボンアグリコンの食経験についてという資料を今日、机の上に配布をさせ

いただいているかと思いますが、これによりますと、この豆みそからのイソフラボンの摂取量は大体 4~10mg ぐらいになるかということで、資料が提出されているということでもあります。

この豆みそ由来については、これは 1、2、3 と試算がかなり違いますけれども、これは家計調査とか摂取状況とか、あと豆みその出荷量からそれぞれこの申請者が試算をしたところ、このような値になったというようなものでございます。

これらのことから、摂取量としては、食経験としては食べられているということを行っているということでございます。

また 4 ページに戻っていただきまして、各文献の内容を見ますと、例えば、4 ページの下から 2 つ目の④番と書いてあるところでは、岩手県でのフィールド調査によりアグリコン換算値で 1 日 39.46mg とかいうふうな摂取量で、イソフラボンアグリコンについては次の 5 ページになりますけれども、熟成期間が長い豆みそでは 90% 近くがアグリコンに変化をしているとか、こういうふうな報告があるということでございます。それが 1 つ、食経験というところの項目になっているということでございます。

次に、6 ページを御覧をいただきますと、2—2 といたしまして「代謝」についてまとめてございます。ここは代謝についてはアグリコンは配糖体よりも吸収性がよいという報告があるが、動物実験では吸収も早いが排泄も早いというふうな報告をされているとか、ヒトでは両者に差はないという報告も見られたというふうなことが書かれてございます。

この補足のところを御覧をいただきますと、イソフラボン配糖体はヒトの消化酵素では加水分解できず、腸内細菌の持つ β -グルコシダーゼによってアグリコンとなり、初めて吸収をされるということ。

血漿中におけるイソフラボンは主にグルクロン酸抱合されており、少量が硫酸抱合されて存在している。そのほか、腸肝循環でぐるぐる回っているというようなこととか、あとモデル動物を用いた試験でも胆汁中から排出が確認されているというふうなことがこれらの文献から推定をされるということでございます。

この概要に書かれていることが、この下、6 ページの真ん中より下辺りからの各文献の内容ということを取りまとめたものとなっております。例えば、7 ページの上から 2 つ目の⑤というところでは「Richell らは」という文章がございますけれども、閉経後の女性で試験をしたところ、ヒトではその配糖体摂取とアグリコン摂取での生物学的利用能に差はないという報告があるというほか、⑦に行きますと、この乳児用等乳製品を乳児食として毎日、4 か月の乳児に摂取をさせたところ、血漿中のゲニステイン、ダイゼインの濃度はかなり高濃度になったと。ただ、遊離体は検出をされなかったという報告があるという、そういうふうな報告がされているということで

ございます。

そのほかの個人差、例えば、10 番目の論文では、エクオールというのができるということですが、これらの排泄には個人差が見られたというふうな報告があるというふうなことで、こういったことが代謝関係の論文としてまとめられているということでございます。

続きまして、9 ページにまいりますと、9 ページが「ヒトへの影響」ということで、高用量摂取によるヒトへの影響ということをもとめているということでございます。かなり細かくまとまっておりますけれども、この9 ページの概要のところを見ていただきますと、この①～⑥というところがございしますが、まず閉経前の若年女性についてはホルモン系の数値に変化がないという報告と変化があったという報告の両方があるというふうなこと。

②に行きますと、閉経後の女性については摂取した場合には影響が出たという報告は少ないということ。

③の男性についても、ホルモン系の数値に変化はなかったという報告が多いというようなこと。

④は、これは大豆イソフラボンの素材、配糖体でありますけれども、これについては男性に3 週間過剰に摂取をさせても、特に血液や尿の成分とか性ホルモン濃度に影響はなかったというふうなことが報告をされているということ。

⑤が、このイソフラボンアグリコンの素材になります「イソフラボンアグリコン 40」というものを用いて試験をしたところ、各種ホルモン検査値に変動は見られなかったというようなこと。

⑥は、製品について長期もしくは過剰摂取試験をやったところ、いずれもホルモンの検査値の変動は基準値内であって問題なかったというふうなことが書かれてございます。

ここに書かれている内容について、各論文がずっと個別のものが9 ページの3 分の1 から下辺りから整理をされているというようになっております。

まず9 ページの下からは「閉経前女性」ということで、例えば、この□であれば、6 名の閉経前の女性に摂取をさせたところ、卵胞期の期間の有意な増大、月経の遅延等が見られたというふうな報告があるということでございます。

という一方で、10 ページにまいりますと、④、これは関澤先生らのレビューの中にあるということですが、この下から3 行目ぐらいに妊娠女性も含め日本人は大豆食品を数百年近く摂取してきており、少なくともこれまでの摂取による顕著な有害な影響は見出されていないというふうなレビューがなされているというふうなことで、あと例えば、⑥になりますと、下線を引いておりますけれども、イソフラボン濃度が非常に低い飲料を飲ませたところ、エストラジオールとか黄体期のプロゲステロン濃度が減少したということ、イソフラボンよりも多分、大豆成分によって影響がなされたのではないかというふうな推論がされているというふうな論文もござい

ます。

あとは 10 ページ以降は、有意に変化しなかったという論文がかなり多くございます。

12 ページに飛びますと、12 ページの上から 3 分の 1 ぐらいのところからは「閉経後女性」ということで試験が出ておりますけれども、ほとんど変化しなかったというふうな論文がかなり多いということでございます。

例えば、13 ページにまいりますと、13 ページの一番上。済みません、これは⑥の論文ですけれども、これであれば、摂取をさせたところ、エストラジオール 2 とか 1 が減少したとか、SHBG が増加をしたというふうな報告があるということでもあります。

14 ページにまいりまして、14 ページの真ん中辺りからが男性による摂取について。男性が摂取した場合の影響を見た報告例ということで、これも幾つかございますけれども、ほとんどが見られて変化はなかったというふうな報告となっているということでございます。

15 ページにまいりますと、15 ページの下から 2 段落目からが「特定保健用食品の前例」というふうになっておりまして、これはイソフラボンの配糖体の方ですけれども、①として、男性に 3 週間飲ませても異常はなかったというふうな報告があるということでございます。

その下が「イソフラボンアグリコン 40 について」ということで、これについて長期過剰試験の結果が 16 ページに示されておりますけれども、16 ページの上から①と②のところに閉経後女性、男性、女性についての結果が示されているということと、あとこの実際のみそを使った試験というのが、この長期試験、過剰摂取試験とも行われておりまして、これらの結果、異常は認められていないというふうな報告があるということでございます。

以上が、ヒトへの影響というところについて整理をしたということになっております。

この後ろに A3 の長いのが付いておりますけれども、これはそれを簡単にまとめたものというふうなことでございます。

次に、17 ページにまいりますと「胎児、乳児への影響」ということで、主に乳児についての影響が中心ですけれども、「概要」のところに書いてございますように、大豆の摂取によって乳児に悪影響が認められたという明らかな証拠は見当たらなかったというのが結論でございます。

文献をいろいろと挙げておりますけれども、①のように米国では 60 年以上にわたった乳幼児用のミルクに大豆が用いられてきており、成長や発達に差が認められたという報告はないとか、④の新生児のイソフラボン濃度は母親と同程度であるということがわかっているというようなこと。

⑤のところですが、イソフラボンの摂取によって男児の女性化の発症率の増加は見られなかったとか、日本や中国のような多量摂取の民族でも尿道下裂の発症率が上昇したということ

は観察されていないとか、こういうことが言われております。

⑥は、先ほどもちょっとお話しましたが、この乳児の血漿中ではかなり高いということの論文でございます。遊離体は検出されなかったということが書かれてございます。

18 ページの⑨が、胎児への影響というところに関連するのかもしれませんが、大規模な後ろ向きのコホート研究で、食事制限試験に乳児として参加をしていたということで、乳児期に大豆製品に曝露された女性では月々の月経性の出血期間がわずかに長くなり、生理期の不快が増したと報告されているということがありますけれども、論文の中にもこういうふうな差は偶然に起こるかもしれないということの拡大解釈に対して警告をしているというふうなことが書かれているようでございます。大豆摂取量が高い地域の乳児は出世以後から大豆イソフラボンに曝露されているが、発達に悪影響はないというふうなことが書いてあるということでございます。

次の 19 ページにまいりますと、これは「動物試験の生殖・発生毒性」のところですが、影響が概要のところにありますけれども、影響が見られたという報告は皮下投与、経口投与の高用量の摂取ということでありましたということでございます。

文献の内容については、①のように皮下投与した結果、胸腺重量の減少等が認められたということとか、あとは④のところのように、ゲニステインを皮下投与しても有意な差は見られなかったというふうな報告もあるということでございます。

⑦に申請時期に皮下からゲニステインを注入した雌のラットで性的二型核量の増加や下垂体の性腺刺激ホルモン放出ホルモンへの応答性の減少が見られたというふうな報告があるということでございます。

こういったことから、出生前の曝露で違いは見られていないというふうな報告とか、あと悪影響を及ぼすというふうな報告をされているのもあるということでございます。

飛びますけれども、21 ページに「動物試験」で慢性毒性等について書かれておりますけれども、ここは各文献のところで、遺伝毒性とか動物を用いた摂取試験による毒性が見られたという報告、認められないという報告が多いということでございます。

この 5 つの文献が出されているということで、この 22 ページから後ろは全部その基文献 133 のリストとなっております。

済みません。初めにまた戻っていただきまして、3 枚ほどめくっていただきますと、この「イソフラボンの安全性に関する文献調査結果の概要図」というのが図 1 ということであるかと思えますけれども、この図 1 については「食経験」とか「動物試験」、「ヒト試験」について、これはアグリコンの換算の **mg/kg** で統一をして簡単に大まかにまとめたものということになってございます。

本品の 1 日摂取目安量が 0.81mg と一番下の方にありますけれども、過剰摂取についても 2.42mg ということで、この「食経験」の真ん中辺りぐらいにあると。ただ、この「ヒト試験」については対象者が男性であったり女性であったりする試験も混ぜて、一応全部書いてあるというふうなことになってございます。

その次のページに「市販大豆食品のイソフラボン含量」ということで、本製品がどのくらいに当たるかというのを豆腐とか納豆とかに比べて示しているということでごさいます、一応こういった文献を整理した結果、申請者としては安全性に問題があるというふうな報告はないということも踏まえて、この製品自体に問題はないというふうなことで考察をされているということでごさいます。

回答の内容は、以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

我々のいろいろな質問に対して、今日、御覧のような回答が提出されているわけですが、これにつきまして、何か先生方から御意見をいただきたいというふうに思います。

かなり膨大なデータを収集して、それに基づいて一応議論をしていると。要するに結論としては、申請者としては問題はないと考えられたというような結論の回答書でありますけれども、御意見を賜りたいと思います。いかがでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 NIEHS（米国環境健康科学研究所）のリサニューボールドのグループが出した発がん性の文献がどうも入っていないようなんですけれども、たしか 35mg/kg か何かで 18 か月観察すると二けた%、20、30%でしたか。子宮の腫瘍でしたかね。出るというのがあって、三木さんには PDF をお送りしたような記憶があるんですけども、相当前のなので忘れてしまいました。それが一応ジャーナルには載っているものの評価に耐えるかどうかわからないですけども、出所がそれなりの研究所なので、無視はできないかなと。私もコンピュータで探して見ますけれども、これにはどうもないみたいですね。

○上野川座長 文献として落ちているものがあるという話ですね。

ほかにございませんでしょうか。いかがでしょうか。

今の内容は非常に膨大で、いかがでしょうかと一時で判断するというのは、やはり瞬時に判断するわけにもいかないかもしれませんけれども、菅野先生の話のように、どちらかという安全ではないとは言わないけれども、多少心配されるようなデータが出ていないというような御意見も今ございました。

どうぞ。

○磯専門委員 先ほどの説明の中にアグリコンは吸収が早いけれども、排泄も一緒に早いというのは、どの文献でしょうか。

○三木課長補佐 6 ページの各文献の内容の一番下のところの□だと思うんですけども、ちょっとこちらでも探してみます。

○磯専門委員 今の情報はこの委員会としてはわりと新しい情報で、前回までは、吸収が早いので問題ではないかという議論になっていたのではないのでしょうか。吸収が早いけれども、排泄が早いから問題にならないということでしょうか。

山添先生は薬物動態の専門家ですらっしゃいますので、その辺りはどうなんでしょうか。

○山添専門委員 確かに、アグリコンの方が吸収が早くて、尿中排泄が早くなるというのはリーズナブルではないかと思います。このタイプの化合物は。

吸収が早くて血中に高い濃度の薬物が入った場合、作用臓器に血中を介して一部は移行するわけですから、各種臓器を曝露するチャンスは高くなるということになります。

ですから、早く排泄されれば安全かという議論には、すぐには結び付かないと思います。

○磯専門委員 ということは、逆に排泄されにくいよりもむしろという意味でしょうか。

○山添専門委員 はい。排泄されないと問題になりますけれども、ただ、排泄が早いからといって臓器組織のところに対する曝露がないということにはならないと思います。

○上野川座長 御意見ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○三木課長補佐 ちょっと言い忘れておりましたけれども、後ろに付けられている 133 の文献は一部ですけれども、事務局にはいただいておりますので、必要な文献がもしございましたら、事務局の方でコピーなり委員の方々にお配りをさせていただきたいと思います。

○本間委員 済みません。今、御指摘された文献は正確にはどの部分でございませうか。

○三木課長補佐 18 番の文献かと思えます。

○上野川座長 ほかに御意見ございませんでしょうか。

このアグリコンの問題につきましては、いろいろとこれまで議論が多くされてきているわけがありますけれども。この問題はやはり錠剤の方の問題でも、まだ整理がついていない。また、みそですか。両方ともアグリコンで従来繰り返して申し上げていますがけれども、配糖体の方は既に先発品として外に出ているというか、市販されている。特保として認められて出ているというような状況で、非常にそこら辺のところの判断というのがこれからこういったものに対する考え方を決めてくるというふうに思っております。

どうぞ。

○池上専門委員 ちょっと気になっているところなんですけれども、このみその場合に加えられているイソフラボンが、後で審議される大豆イソフラボン 40 というのを添加しているのでしょうか。基の資料まで目を通すゆとりがありませんでしたので、みそに入れて発酵すればアグリコンになってしまうわけなんですけれども、これとは全然関係のないものなのでしょうか。事務局でつくってくださった審議結果案のところを見ると、ここにイソフラボンアグリコン 40 というのがあるんですけれども、これとこの後でやる大豆イソフラボン 40 というのと、どういう関係になりますか。

○三木課長補佐 後でやるというか、大豆イソフラボン 40 の方は配糖体の形態で、こちらのイソフラボンみそに添加されているものは、その大部分がアグリコンになった形のものです。

○池上専門委員 アグリコン部分の組成というのは、このイソフラボンアグリコン 40 と大豆イソフラボン 40 とでは、組成は同じですか。資料を見て同じかなと思いました。ちょっと前のことだったので記憶がないので、申し訳ありません。

こういう指摘をさせていただいた理由なんですけれども、大豆イソフラボンの場合は、大部分の実験がゲニステインで行われているんですね。ゲニステインとダイゼインというのは代謝系が違うんですね。ダイゼインの場合はイコールに代謝されるんです。イコールは比較的生理活性が強い。ですから、ダイゼインの含量がこちらは高いですね。この大豆イソフラボン 40 というのは。もしダイゼインの濃度がかなり高いようでしたら、イソフラボントータルで考えていいかというところが、気にはなります。代謝がちょっと違うという面で。

○上野川座長 これまでそういう議論はされてこなくて、トータルのイソフラボンとして、あるいは配糖体アグリコンという議論であったわけですね。やはり相当、いわゆるダイゼインの場合には相当生理活性というのは違うんですか。相対的にですね。

○池上専門委員 毒性は、大部分大豆イソフラボンとして、大豆の中に含まれているのが両方が大体半々なんですね。ですから、そのトータル量で見ている場合が多いんですね。

純度の高いイソフラボンを使っている実験は、大部分はゲニステインなんです。もし、ダイゼインの含量が高くなるとなると、やはり今までと同じように考えていいのかというところが、ちょっと気になります。データが十分ないということもありますので、検討が要るかと思っています。

○上野川座長 これまでこの論文でずっと出されてきているのがございますね。一応このいわゆる回答書の中に延々とイソフラボンと書いてありますけれども、それについても、いわゆるゲニステインかダイゼインかについての要するに細かいデータを基盤にして書いてきたものでもない。これは多少書いてありますね。

○山崎専門委員 成分がわかっているものに関して一覧表で書いてあるんですね。

○上野川座長 きちんとわかっているものもありますね。ただし、そこら辺のところについての議論はしていないと。

ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○菅野専門委員 Setchell らの豆乳を乳児にという文献のときの値は、モル濃度換算で 10^{-6} 乗 mol/L 台ですね。この値は、前から 3 ページ目でしたっけ。図 1 の楕円が 3 つ書いてある絵ですと、これは代替ミルクからの、という、これに当たっているんでしょうか。それともこれよりも多いものですか。

82 を見ればいいのか。

○池上専門委員 82 は違いますね。

○菅野専門委員 Infant Formulas なのか。こちらの 22、23 は違う。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。

○三木課長補佐 済みません。菅野先生の言われている論文はどの論文でしょうか。

○菅野専門委員 22、23、「Lancet」のものなのですが、これと 82 と換算すると同じところに行くかどうか、おわかりでしたら。

ここから先はコメントですが、ゲニステインにしるダイゼインにしる、 10^{-6} 乗 mol/L の濃度というのは、エストロゲン換算で 10^{-9} 乗から 10^{-6} 乗 mol、ちょうど三桁から四桁弱として、binding affinity が十分ある。そうすると、少なくともエストロゲン受容体には確実にシグナルの入る濃度ではあります。

ですから、これが 22 と 23 だけが特別高いデータで、82 は低いのであれば問題ないのですが、もし同じレベルだとするとホルモン学的にはかなりの量だなということになります。

○上野川座長 基本的には、これはいつも出る問題ですけれども、これは例えば、有効性ですね。有効性が出るというか、有効性の基盤というのは、やはりレセプターに付くということですね。基本的には、そうではないと有効性は出てこないということですね。

したがって、それがくっ付かないと全然効かないと。ですから、薬としてはあるかもしれないけれども、そこら辺のところのいわゆる有効性と安全性というような問題の境目というか、それがアフィニティーの問題で、やはりいわゆる整理できるのかどうかということのような気はしますけれども。

現実にはそうすると、これを見ていると豆腐 1 丁とかを食べているものと実際に比べるとこの程度の量であるというような言い方をされていてということですね。

○菅野専門委員 済みません。コメントさせてください。

内分泌かく乱のホルモン影響の今の考え方は、大人には問題ないだろう、生殖にも問題ないだろう。だけど、標的は胎児と新生児だということまでは来ております。ですから、そのデータが本当に足りているかというのが今の内分泌かく乱分野からの視点になると思います。ほかが全く問題がないというのは当然だなと受け止めるわけです。

○上野川座長 大人ではなくて胎児とか子どもも含めてですか。

○菅野専門委員 子どもの若い方ですね。

○上野川座長 それはやはり成長期にあるからということですね。影響をよりナイーブもしくはセンシティブに受けやすい。

○菅野専門委員 もう一点。ただし、観測されるエンドポイントは大人になってからの場合がある。

○上野川座長 要するに、子どものときに摂ったものが大人になって影響が出てしまう。基本的には変化が出る可能性があるということですね。大人になってからだと、多分、生態系のいわゆるホメオスターシスとか、そこら辺の防御機構が働いていて、多分影響がないとしても、子どものときはそれが機能していない場合もあり得ると。

○菅野専門委員 特に胎生期から新生児期ですね。ということが、今の内分泌かく乱の分野での。

○上野川座長 これは豆腐を食べて、そうすると子ども、胎児に影響が出てしまうかどうかと。基本的にこの問題は、今日提案させていただきたいんですけども、論文が非常に多く、いろんな視点から見直す必要があるというふうに思っていて、以前、この問題が出発する時点では専門家の方をお願いして、いろいろコメントをいただいて、こういう形になってきているわけですけども、結局この結論を出すのはこの専門調査会ということですので、いわゆる専門調査会の中で何人かの先生にいろんな視点からお考えをいただいて、そしてこの文献もすべて基盤にして、基本的な考え方を整理した上での判断というのがやはり要求されるのではないかというふうに思われるわけですね。

もしも、これ以上、先生方に御意見がなければ、今言ったような形で、これは文献のうちのあつかもかもしれないし、あるいは従来のと違って、いろいろな議論を呼ぶ案件でもあるかもしれないので、そこら辺のところを少なくともこのアグリコンに関しては、少し考え方を整理していきたいというふうに思いますので、今とっさにどの先生をお願いするかということは考えられませんが、複数の先生に申し訳ないんですけども、この問題について精査していただいて、それを取りまとめた上でもう一度その御判断をいただくというような形。

やはりこの食品安全委員会としての専門調査会としての意見をリーズナブルな格好でまとめて

いくという方向でとりあえずしたいと。錠剤のアグリコンや配糖体もありますし、そこら辺のところはやはりこれだけデータがたまってきた、いろんな議論がされてくると整理可能になってきているのではないかというふうに思うわけですね。いわゆるサイエンティフィックなエビデンスに基づいて、どこまでが安全でどこからが問題だとか、そういうこともあるいはデータを見れば可能かもしれませんので。整理すればですね。そこら辺のところをここで提案させていただきたいというふうに思っているんですけども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○池上専門委員 今、先生の御提案は私も賛成なんですけれども、ただ、アグリコンと配糖体を分けていいかという問題は私はもうちょっと十分に検討した方がいいように思うんです。

○上野川座長 安全性とかそういうこともあるかもしれないですけども、既に配糖体は外に出ているわけですね。

○池上専門委員 大豆イソフラボン 40 はたしか配糖体ですね。

○岡本係長 そうです。

○池上専門委員 これは配糖体なんです。タブレットになっている。

○上野川座長 そうですね。そして、以前、既にイソフラボン入りの特保というのが数として幾つか認可されていますね。それとの関連という意味ですけども。そうすると従来のものも再審議するのかどうかという議論になってくるといふふうに思うんですけども。

○池上専門委員 ただ、アグリコンの場合は非常に吸収がいいということが1つはあります。ヒトでの差もありますし、体内に入ればアグリコンも配糖体も結局まず吸収されるときはアグリコンの形で吸収される。今回の文献でもアグリコンも配糖体も吸収には差がないということを言っている論文もありますね。

○上野川座長 それはずっと山添先生が、いわゆるアグリコンと配糖体の問題で、基本的にはやはり違うのではないかという議論がずっと続いてきたというふうに私は思うんですね。それで申し上げたんですけども。

○山添専門委員 先ほど申し上げましたのは、吸収の速度には差がある。当然のことながら立ち上がりですね。早く吸収をされて、恐らく最高血中濃度も高くなると思いますが、配糖体も一応腸内で加水分解をされて時間が経てば吸収をされていますね。それは動物実験でもきちんとした実験がありますので、トータルの吸収された量というものはそんなに変わらない可能性があります。

それと連続的にずっと使っていれば、結局1回ではないですから。1回の形では確かにそういう差もきれいに見えますが、連続で使っていると、体内でどういう形でいるかどうかというこ

とになってきますね。だから、そこら辺の個々のデータを見させていただきますと、確かに1回投与とかのデータはかなり測られているデータが前よりはかなり集まったかと思います。

ただ、実際には長期間の過程でどういう形になっているのかということは、いまだにはっきりはしないというところがある。それが池上先生がちょっと心配なさって、実際には抱合体のものも実際にずっと使っていれば同じ結果を生むのではないかという御心配なのではないかと思いません。

○上野川座長 そうすると従来配糖体とアグリコンという形で分けて考えてきた部分だと思うんですね。それを1つは吸収が違う。今回、アグリコンが初めてできたわけですね。それについて、既に市中に出ている、いわゆる配糖体との議論の順序の問題ですけれども、そのアグリコンについてはやはり吸収が早いからより注意しなければいけないということで展開してきたけれども、もう一度ここでは、では、もう一度配糖体も含めた上で、すべてのイソフラボンを中心とした論文がここに文献として出されてきているわけですね。そういう意味では全部を含めた上で、やはりそのすべての論文をある程度整理し直す必要があるのではないかという御意見として理解してよろしいですか。

いかがでしょうか。

○寺尾委員 ちょっと菅野先生に伺いたいんですけども、エストロゲンのレセプターは α と β ありますね。ゲニステインは β に非常に強いということがわかっていますね。 α と β の機能というのは違いがあるんですか。同じなんですか。

○菅野専門委員 一言で言うと違います。なぜ違うかという微妙なのですが、発現されている臓器が違います。例えば、ネズミで α 受容体をノックアウトしますね。もし、 α と β がお互いに信号をやり合って機能しているとすると、 α をつぶしたら β が代償的に出てきてもよさそうなんですけれども、全く出てこないんです。子宮とか乳腺は α が優位。卵巣は違った細胞に α 、 β が出ますね。前立腺 β は優位、そういうふうに分かれているんですね。お互いが協力しないんです。なので必然的に違う。

ただし、本当に β が α の拮抗作用をするか。一部の学者は拮抗作用するようなことを言うのですが、するかと言われると、どうもそうでもないみたい。はっきりしないのです。

ゲニステインは α よりも β に10倍近く付きやすいというだけで、先ほども申し上げましたように、エストラジオールの5,000分の1とか1,000分の1から10,000分の1の間の活性は持っているわけですね。ですから、コメントとしては、 α のあるところには当然働くと。乳腺にも働く。

○寺尾委員 ダイゼインはどうなんですか。やはり同じような。

○菅野専門委員 ダイゼインの方がその単体では ER α 受容体、 β 受容体に対しても、エストロゲン活性としては多少弱かったと思います。ただし、お話のイコールに分解されてしまうと、ゲニステインを飛び超えて強くなるのだったと思います。

○寺尾委員 イコールというのはどちらに付くんですか。

○菅野専門委員 ER α と β 、両方付きます。ほとんどの物質が両方付きます。ただし、多少違うというだけです。普通は一けたくらいしか変わらないんです。

○寺尾委員 先ほど、池上先生がおっしゃったのは、ほとんどの実験がゲニステインでやられているんだということと、ミクスチャーを使ったとき、そのレセプターが 2 つあるんで、どういう関係になってしまうのかなという、そこら辺のところをちょっと安全性の観点から言ってどうなのかなというのが気になったんです。

○菅野専門委員 化合物ごとの特徴が出る場合はあるのですが、まずそれ以前にすべて第一段階としてはすべて活性の弱い 17- β エストラジオールの作用があると。ですから、17- β エストラジオールを 1,000 倍程度薄めたものを口に入れるということ、あるいは血中濃度がそこまで上がるのと同じ作用がまずあるというふうに考えておいた方がよろしいかと思います。その次に、より β に行くとか α とかそういう形になるのです。

○上野川座長 どうぞ。

○池上専門委員 私は、いわゆる内分泌かく乱の視点でこの大豆イソフラボンを研究してきたわけではなくて、むしろ骨の代謝にどういう影響があるかという視点でやってきました。骨には α より β の方が発現しているんですね。ですから、大豆イソフラボンやゲニステインを投与すると骨の形成が促進されるということで、今回の有効性はその視点から出てきているというふうに考えられるんです。

○上野川座長 もう一つ、いわゆるここに出てきている食経験とか一連の論文というのは当然のことだと思いますけれども、いわゆるこの現時点でこの製品では安全であるというような証拠として基本的に出してきているわけですね。当然のことながら、マイナスの方が出てきていないと、そこら辺のところをいわゆる何ていうんでしょうか。さっきから申し上げているんですけれども、どの辺のところに科学的な真実があるかというのは、やはりよく見極めないと、この議論というのはあくまでも科学的な、いわゆるサイエンスでの議論ということですので。

○菅野専門委員 そのサイエンスの中に内分泌専門家の常識というものがどこまで反映されるのかが問題なんです。胎児がいるところに、今申し上げた薄いながらも 17- β エストラジオールあるいは経口避妊薬に入っているエチニールエストラジオールのそっくりさんで、ただし薄いものがそれなりの量が入ると考える。大人の骨の粗鬆症の治療のために入れるのは問題ない。生殖

能力にも問題ないけれども、胎児に外からエストロゲンを薄いなりに投与することを生物学的によしとするかという観点も是非お考えいただきたいですね。

ですから、タブレットだったら妊婦さんはやめておいた方がいいですよと、注意喚起で済むかもしれない。

○上野川座長 勿論それはそのものを含めて科学的な証拠というふうに申し上げているわけでありまして、それを加味しなければいけないということで今、議論が成立しているわけで、否定的なつもりで申し上げているのではございませんので。

よろしいですか。何か御意見ございますか。

そうしたら、これは非常に今まで長い時間を使って、この1時間ぐらいやってきたわけですが、これにつきましては、先ほど申し上げたような格好で、この場でやはりこの文献は膨大でありますし、いろんな形のデータが出てきているということで、やはり私一人ではとてもこれを全部読み切れるわけでもないし、多くの先生方に後で、今はちょっとあまりアイデアがないので、特に専門委員の先生方に、終わってから御依頼申し上げて、少し精査していただいて、その結果をまとめた上で、もう一度この中で議論していくという形を取りたいというふうに思うんですけれども、それでよろしいでしょうか。ここでいろいろと問題点と争点というのは随分わかってきたような感じですが、よろしいですか。

松井先生、よろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○上野川座長 長尾先生、いかがでしょう。

○長尾専門委員 結構です。

○上野川座長 では、そういう形で、これに関しては審議を一応済ませさせていただきたいと思えます。

○寺尾委員 先ほど、どなたか専門の方をお呼びしてお話を伺うとおっしゃったような。

○上野川座長 いえ、専門委員の中の方で、やはりもう既に一度このものについてはいろいろな背景があったものですから、4、5人の専門の方に。外部の方には既にもう御意見を伺っております。したがって、また屋上屋を架してしようがないということで、発言がはっきりしなかったんですけれども、専門委員の中の先生方でやはり何人かちょっと精査をもう少し時間をかけて議論していただくという。方法はちょっとまだ具体的に考えてございませんけれども、お願いした方がよろしいのではないかとこのように私は思っているんですけれども。

○寺尾委員 もうおやりになっているんですね。

○上野川座長 外部の専門家からの聞き取りですね。場合によっては、またもう一度再度繰り返

しても構いませんけれども。

○寺尾委員　そういうことをやったということを知らなかったものですから、一度やった方がいいのではないかなという気がただけです。

○上野川座長　それについては、こちらの方で特に意見はありませんでしたけれども、一応あらかじめそういう問題があるということで、やらせていただきました。特に専門委員の方の方にとりあえずお願いしようかなと思っています。

では、今度、一応この問題はそういう形にしまして、次に移るわけですがけれども、基本的にこれも、今度は新規でこれは並べて大豆の中身が同じというか、それで並べてやろうということですがけれども、今の議論ですと、またこれについてもやはり同様の議論が続く可能性もあるわけですがけれども、一応我々きちんと審議していきたいと思えます。

したがいまして、最初の議題の順番とは少し変わりますけれども、これは大豆イソフラボン配糖体ですね。これが関与成分である食品についての審査をしたいと思えます。

5月28日付で評価依頼を受けました品目のうち、イソフラボン配糖体が関与成分の大豆イソフラボン40であります。本品目は今回が初めての当専門委員会での審査となります。

なお、本品の審査資料の一部に池上委員が作成に関わった資料2-11、2-12がございます。これにつきましては、食品安全委員会における調査審議の方法等に基づいて報告をさせていただきたいと思えます。要するに、池上先生は一応文献中に引用されていることですので、私の方の判断で先生に御意見があるときには一応手を挙げていただいて、発言については私の方で判断させていただくということになります。一応そのことだけを申し上げております。

では、事務局の方から概要説明をお願いします。

○三木課長補佐　それでは、事務局の方から、大豆イソフラボン40について御説明をさせていただきます。ファイルがお手元に事前にお送りしたファイルが2冊あると思えますけれども、この青いファイルと、1つは厚生労働省とのやりとりの緑のファイルの2冊になります。

まず、この概要版と書かれていた青い方のファイルから御説明をさせていただきます。この付箋がアと付けられたところをめくっていただきまして、下のページとしては1ページになりますけれども、これは平成15年12月にオルビス株式会社から厚生労働省の方に特定保健用食品の表示の許可として申請をされたものということでございます。

2ページ目にこの理由というか、この製品の概要を書いておりますけれども、このタブレット形態の大豆イソフラボンが入った食品ということでございます。

下のページ数として3ページですがけれども、この許可を受けようとする表示としては、骨の健康が気になる方に適した食品ということでございまして、この配合割合というのは下に書いてご

ざいますが、大豆イソフラボンとして 85%以上を含んだものを原料として使っているということ
でございます。

先ほど、池上先生の方からお話がありましたが、この関与成分の大豆イソフラボンの規格基準
と言いますのが、この 3 ページの真ん中から下の表のところに書いてございまして、総イソフラ
ボンとして 85%以上と。ダイゼインとして 45~70 というふうな、以下その下に書いてあるとお
りですけれども、そういうふうな配合割合になっているものを使っているということございま
す。

4 ページに行きますと、そのタブレットの製造方法が書いてございます。前のページにある原
材料を混合して粒状にしたものということでございます。

関与成分の製造方法は、この分厚い方の資料の中に入っておりますが、基本的には大豆から
熱水で抽出して、濃縮をしたというふうな製造方法になっているということでございます。

1 日当たりの摂取目安量としては、今、現物をお返ししていると思っておりますけれども、1 日 2 粒。
大豆イソフラボンとして 40mg を摂るということになっているということでございます。

下のページ、5 ページになりますと、上の方に摂取をする上での注意事項というのがありますが、
安全性の点では多量摂取で疾病が治癒するものではありませんであるとか、あと原材料に対
してこれは大豆を用いていますので、アレルギーの心配な方はお避けくださいというふうな表示
をする予定ということでございます。

既にこのものについては、許可されているという製品が特定保健用食品として許可されている
という製品がございまして、これが 6 ページにまいりますと、当該食品と既許可食品と対比表と
いうことで、6 つほどこの当該食品を含めて挙がっております。この一番左のカラムがこの申請
の品目でありまして、食品の形態としては、5 つ目ぐらいのタブレットというふうに書いてござ
います。これ以外は、そこの欄を見ていただきますと、清涼飲料水、豆乳飲料というふうになっ
てございまして、いずれも 1 日当たりの摂取目安量としては、40mg ということになってござい
ますが、今回のものはタブレットということで、その形態が違っているということでございます。

厚生労働省の方から食品安全委員会の方に来たのも、今回はタブレットであって、過剰摂取さ
れる可能性があるという観点で意見を求められているというものでございます。

あと、この付箋「ウ」のところに「文献等の要約」というのがございますけれども、8 ページ
以降が安全性に関わると言っている資料の要約ということになってございまして、8 ページから
15 ページまでになりますけれども、その中でタブレットということでございますと、過剰摂取と
いう関連の試験が、2-22 になります。その 2-22 の試験は、13 ページの真ん中辺りのカラムに
書いてございますが、健常日本人男性を 10 人用いた試験で、3 週間毎食後、これはカプセルを使

っていますけれども、222mg、大体1日摂取量の5倍量ぐらいに当たりますけれども、それを毎食後3個ずつ飲ませて、それで1日あたりは868mgで、1日あたりとしてはかなり多量ですけれども、これを3週間飲ませたところ、異常はなかったというふうなことで、更に追加データとして、n数4例ですけれども、健常日本人女性でやっても血中ホルモン濃度への影響はなかったということが、これは過剰摂取試験の1つとして挙げられているということでございます。

概要はこちらのとおりでして、これは厚生労働省の調査会と今やり取りしてございまして、その回答が緑の方のファイルになります。この緑の紙のファイルを御覧いただきますと、1ページ目に厚生労働省からの指摘事項というのが4つほど挙げてございまして、

1番目は、これは食品安全委員会で安全性の審査をしますということですが、安全性に関しては、4番目の指摘、本品はエストロゲン作用を有することから、妊娠婦、授乳中の方には多量摂取しない旨を表記すべきではないか検討することという指摘が、厚生労働省の調査会からなされているということでございます。

これに対する回答が、一番後ろのページになります。ページ数はふってございませぬけれども、一番後ろのところに回答ということで、この摂取上の注意の欄に、妊娠中または授乳中の方への注意事項として、「妊娠中または授乳中の方は、医師と御相談の上お召し上がりください」との表現を追加して記載するという回答がされているということでございます。

このものの概要については、以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。御意見を賜りたいと思います。よろしくお願いたします。

どうぞ。

○磯専門委員 最後の摂取上の注意の文言に関して細かい点ですが、「医師と御相談の上お召し上がりください」という文言は、私、初めて聞いたのですが、お召し上がりくださいという言い方は強い言い方なので、これは少し変えるべきではないかと思っております。

○上野川座長 どうぞ。

○三木課長補佐 事務局から補足と言いますか、ちょっと足りなかった点を補足させていただきますと、この回答は厚生労働省に上がってきましたけれども、厚生労働省がこれでOKと言ったわけではなくて、申請者からの回答が来たからそのまま安全性についてはこちらでお願いということで回ってきたものでございます。

○上野川座長 ほかにございませぬでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○山崎専門委員 この所見に関して、ごく大ざっぱに言うと、適正に使用されれば、多分問題は

ないと思うんです。1日の目安摂取量 40mg というのは、日本人のイソフラボンの摂取平均値と比較しましても、それよりも少ない程度なので、この製品が足されても2倍程度にしかならないという意味で大丈夫だと思うんです。しかし、やはり過剰摂取の問題が一番大きくて、既に許可されているものは、すべて清涼飲料水なので、極端に飲もうと思っても飲めないという物理的な制限がかかるんですが、これはタブレットなので飲もうと思うと10倍でも飲んでしまうわけです。

ですから、配糖体の場合でも安全域がどの程度あるのかというのが、目安としてでも示せるものなのかどうなのか、そこが一番大きいのではないかと思うのですが。この錠剤の場合は私はいわゆる3倍、5倍というよりも、はるかに多量でも問題ないですというぐらいの安全域がないと、ちょっと気になると個人的には思います。

○上野川座長 先ほどのアグリコンの問題、それから、こういうものももう一度、配糖体の場合も、ただしそれは既に特保として認可されている部分もあって、そこら辺のところは有効性の問題と安全性の問題は別だという話になってしまうとあれですけども、我々は繰り返して申し上げますように、科学的な事実をリスク管理機関に提供するというのが仕事だと思いますけれども、取り扱いについてはいろいろ議論があらうかと思えます。

先ほどのイソフラボンみその方は、そういう形で今後の検討事項にいたしましたけれども、山崎先生の今のお考えですと、それもあるかもしれないけれども、この場合は既にある程度認可されているという視点から考えて、基本的には過剰摂取の部分というのを、特に注意すべきではないかという御意見ですね。

○山崎専門委員 そうです。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 妊婦の方はというくだりは、先ほどの前のイソフラボンのみその方でもコメントさせていただいた内容とまさしく同じで、もしもっと厳しく文言を選ぶとすると、妊娠中に摂取した際の胎児への影響の安全性は、まだ確認されていないという言い回しになると思うんです。

それが食品にそぐわないかと言われれば、そぐわないのかもしれないけれども、科学的にはそういう内容だと思います。

ですから、その点に関しては、先ほどのイソフラボンみそと扱いは同じになるのではないかと思います。

○上野川座長 ほかに、どうぞ。

○山崎専門委員 国立健康・栄養研がいわゆる健康食品も含めて、いろんな有効性、安全性のデータを提供しているんですが、その中で大豆イソフラボンに関して、やはり大豆には、エストロ

ゲン様の成分が含まれているので、胎児の発育に影響する可能性があるため、妊婦が医療目的の量を摂取するのは危険性が示唆されているというふうにはっきり書いているんです。

ですから、その医療目的というのがどれぐらいの量かというのは、明確にはわかりませんが、とにかく過剰摂取したら影響がありますというのは、かなりの研究者のコンセンサスになっていると考えていいのではないかと思います。それは配糖体の場合でもそうだという意味です。

○上野川座長 そうすると、むしろ安全性の視点からは、例えば、こちらの意見とすると、現時点でも有効性を審査している厚生労働省の方にも、今後、一つの方法として、今のような表示を付けたらどうですかということ、こちらの方で提言するということですね。あと過剰摂取の問題。磯先生、いかがですか。

○磯専門委員 具体的には、医師と御相談ください、まででとどめておくべきだと思います。

○上野川座長 そうですね。薬になってしまいますからね。

○磯専門委員 一般のお医者さんについても、これについては非常に判断が困ると思います。ある産科医はやめておいた方がいい、ある産科医はこの程度なら大丈夫だからいいよという、根拠となる情報が余りにも少ないので。ただ、ここの注意の文言は「お召し上がりください」と書いてあるものですから、これはやはり適切でないと考えられます。

○松井専門委員 医薬品でも、やはり妊婦とか授乳中の方に関しては、安全性は確立されていない書き方をしておりますので、こういうものは全部、そこまで書いていいと思うんです。

○上野川座長 ほかに、御意見ございませんでしょうか。この議論については、前回のアグリコンのところ、十分に議論してきておりました、今のお話ですと、それでは過剰摂取の方はどういたしますか。やはりタブレットは御覧になるとわかると思いますが、かなり小さくて、あれは2粒で過剰摂取で、普通の人がどの程度食べてしまうのかよくわかりませんが、この乳幼児の手の届かないところに置いてくださいぐらいでいいのか。大人でも間違っていっぱい食べる可能性があるのかについては、こういう問題はずっといわゆる錠剤・カプセル型が特保に認められて以来、錠剤・カプセルについては今、言ったような問題が配慮されるべきであるということが、ずっと一連の流れとしてきているわけで、そういった意味でこちらの方に流れてきているわけですね。議論してくださいと。

実際に、ほかはみんな明らかに食品の形で出されているわけで、これはあくまでも錠剤ということで回ってきているということで、こういったような錠剤の場合には、やはり過剰摂取、先ほど最大限どの程度食べてしまうかもしれない。その食べてしまった場合はどの程度影響を与えるのかということに対する前提が必要なのか。あるいは、実際に含まれている量を、私が言うべきかどうかかわかりませんが、その点で御議論いただきたいと思うんですけれども。

どうぞ。

○菅野専門委員 エストロゲンとして、大人の場合は100倍やそこらは問題ないと思います。だから、それ以外の作用だと思います。妊婦は別ですが。

○上野川座長 乳幼児については安全性は確保されていないという記載は、最低限必要ではないかということですね。

○菅野専門委員 あるいは、妊婦です。

○上野川座長 妊娠中ですね。

○菅野専門委員 大人に関しては、ホルモンの場合は100倍ぐらいは平気だけど。

○上野川座長 そういうことですね。そうすると、過剰摂取というよりむしろ妊娠中のお母さんから胎児に影響を与えることが難しいと。要するに、妊娠中のお母さんの方は何でもないので。成人ですから。

○菅野専門委員 そうです。

○上野川座長 基本的には、胎児ですね。

○菅野専門委員 はい。

○上野川座長 どうぞ。

○本間委員 要するに、状況の方が優先することですね。要するに、100倍食べても大丈夫だけれども、その状況の局限された人に関しては影響度が強いという。

○上野川座長 そういうことですね。

○本間委員 ある意味で状況の方が優先すると。

○菅野専門委員 ホルモン剤だとお考えくださいと。その方がわかりいいですから、大人というのはフィードバックがきちんと行われる生体ですから、多少ホルモンを食べても大丈夫です。生殖器自体、要するに、子どもをつくる能力自体も大丈夫です。ただし、胎児側から見ると、胎児の中身はそれほど保護されていないので、その場はしのいだとしても、後で影響が出るということが考えられているわけです。

胎児側ではフィードバック機構が完全にできていないので、そこに入ってしまうと後で成長してから影響が出るのが、示唆されつつあるんです。内分泌かく乱のターゲットは今、胎児と新生児で、それも生殖器ではなくて、神経とか免疫とか、生殖能力以外の内分泌かく乱です。そういう意味です。

ですから、母親は大丈夫というのは、まさにそうなんだけれども、おなかの中にいる赤ん坊が安全かどうかは全く確立されてないのです。

○本間委員 ありがとうございます。

○上野川座長 それは、一般的に、生物学的に言って、要するに、発生というか、途中でいた人は、いろんな物質に非常にセンシティブであることは事実でしょうし、実際に量的な問題はもともと小さいし、例えば、レセプターの発現の問題だとか、その種類の問題だとか、それに対する防御機構がどうのこうのというのが折り重なって、やはり何となくまだ安全ではないと考えられているけれども、だけれどもそれが科学的にきちんと証明されている状況ではないということです。基本的には。

でも、一応やはりここでは妊娠している方に対しては、安全性は確立してないということだけは、確かに事実だということ、これを添付してというか、重要事項として最低限記載すべきであろうということのようですね。

よろしいですか。どうぞ。

○山添専門委員 1つ教えてください。この資料を見ていきますと、例えば、これで言うと青いものの2-21などを見ますと、右のところに「結果」というのがありまして、1のところでは「エストロゲン硫酸抱合体の僅かではあるが有意な減少、エストラジオールとエストロンの低下傾向」というのがありまして、元の文献を見ますと、確かに高濃度のときにエストロゲン自身の濃度が、どうもドーズに比例して下がっていく傾向があるんです。そうすると、エストロゲンの補充を、いわゆるイソフラボンで補うという目的であるはずなのに、生体がつくっているエストロゲンの濃度を下げていることになるわけです。そうすると、そここのところでメリットをどういうふうに理解すればいいのかというのが、ちょっとよくわからなくなるんですけれども、その辺はどうなんですか。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 それは閉経前ですか、後ですか。

○山添専門委員 閉経後です。

○菅野専門委員 閉経後でも多少下がると。ベースライン、どれぐらい下がるのですか。

○山添専門委員 これですと、2-21という文献にあるんです。確かに、見ているとエストロゲンの濃度そのものが下がる傾向が出ているんです。ですから、今、これは50キロの体重の人に摂取すると、50ないし100mg、1日量になるぐらいなんです。ですから、食事から摂る範囲にあるところの下がる傾向が出ていると思うんです。その表は、3482ページの上から3つ目ぐらいのところ、エストラジオール、エストロンとありますね。それで右の方へ行くとドーズが上がっているんですが、ずっと下がっていく傾向に出ているんです。

○菅野専門委員 閉経前の女性の血中濃度は幾らでしたっけ、ナノモルオーダーでしょう。

○山添専門委員 女性のエストロゲンですか。いや、ピコモルオーダーですね。

○菅野専門委員 同じモルオーダーですか。

○山添専門委員 ですから、ナノより1つ下のところぐらいのオーダーだったと思います。

○菅野専門委員 数百ピコですか。

○山添専門委員 数十から数百の間だったと思います。

○菅野専門委員 私の認識としては閉経後は多少変動しても、閉経前よりはがたっと、10分の1とか落ちていきますので、それに上乗せした分は、多少効果として上乗せされるんだというふうに生物学的に理解していましたが、絶対的な数字がすぐ出ないので。

○上野川座長 それでは、よろしいですか。

○菅野専門委員 はい。

○上野川座長 それでは、この大豆イソフラボン 40 につきましては、一応、先ほどの専門委員の方にもう一回議論してもらおうという話と関連して、同時に特にその視点は胎児に対する影響に対して、どう安全を確保するかということを中心に御意見をいただいて、そしてその上で、これ事務的にどうしましょうか。今までは、ここではさっきのところでもそうですけれども、向こうの方に回答を求めるというわけでもないですね。

要するに、この委員会の引き続きという格好で専門委員に時間的な関係で御議論いただくと、考え方をまとめていただくという意味も含めてですね。そういう格好になりますでしょうか。

○三木課長補佐 それでも結構ですし、もし足りない資料があれば求めるということも可能です。

○上野川座長 それでは、その胎児に対して配糖体がどういう影響を与えるかについての文献を、一応提出を求めるといのはいかがですか。その必要はないですか、菅野先生。

○菅野専門委員 そうですね。

○上野川座長 とりあえず、先ほどのイソフラボンみそ 40 と同じような意味で、少し考え方を整理した上でと。今までの先生の御発言で、随分と専門的な視点から、いわゆる量的な問題と胎児の問題が随分はっきりしたと思うんです。

○菅野専門委員 量的な問題が。

○上野川座長 過剰量でも、例えば、100倍ぐらいでも成人なら安全ではないかというお話ですね。

○菅野専門委員 成人は。

○上野川座長 そうすると、あと胎児に対していかに、胎児の影響をプロテクトするかということですね、基本的には。一番大きな安全性という視点ではですね。

○菅野専門委員 1つは医療レベル、恐らくエチニールエストラジオールにして、1けた $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ですね。大体1けたですね。ですから、その5,000倍を仮にやると、1 μ の5,000倍ですから

5mg、あるいは 50mg/kg/day は経口摂取はゲニステインは危ないですよという。

○上野川座長 直ちにはということですね。

○菅野専門委員 治療量のエストラジオール、あるいはエチニールエストラジオール等を勘案すると、そのぐらいになるんですが、そういう計算はできますね。

あと実験的な情報としては、例の発がん実験、NIEHS が出しているものというものは、たしか 35mg/kg/day を、妊娠期間中だったか、生後間もない、人間で言うと胎生期で、ネズミだと生まれた直後、そこら辺の暴露だったと思うんですけども、それをやるとがんが増えたということで、それはアーリーエクスポージャーレートエフェクトの研究なんですけれども。

○上野川座長 それは、先生が既に事務局に送っていらっしゃるんですね。

○菅野専門委員 行ってなければごめんなさい。

○上野川座長 そういう方向で考え方を整理していくということで、この 2 つの物質につきましては、とりあえず今日の審議は一応終わりにさせていただきたいと思います。

よろしいでしょうか。

次に、もう一つ、あと 2 つ残っているわけなんですけれども、拙速はいけませんので、慎重に審議したいと思いますけれども、続きまして「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミン K₂」、これについて事務局の方で御説明いただきたいと思います。

○岡本係長 それでは、御説明いたします。「キューピー 骨育 カルシウム&ビタミン K₂」につきましては、回答書はこの透明な 2 枚紙が挟まった薄いものです。なお、本食品については、前回第 13 回調査会で御審査いただいたもので、今回は 3 回目の審査です。前回の審査の結果、事務局から厚生労働省の方に伝えましたことは、本日の会議資料のうち、参考資料 1 の 4 ページ目のおりです。

内容は、本食品摂取上の注意事項の表示について、本食品と併用することで影響が懸念される薬剤を使用している方への注意喚起について、再考を求めたものです。

これらのことについての申請者からの回答ですが、回答について申請者からは摂取上の注意の文章を変更したいとのことでした。

本考案の文章は、2 種類用意されていまして、まず回答書の 1 ページの中ほどですが、「変更後」という四角で囲ってあるところの後ろで、全部読みませんけれども後半部分で、「医師よりビタミン K の豊富な食品(納豆など)の摂取を控えるように指示されている方ご注意ください」と、ビタミン K の含有量の多い代表的な食品である納豆を表記したとのことでした。

医薬品名を記載したのでは、逆にわかりにくくなると考えたとのことでした。

それから、1 枚めくっていただきまして、2 ページ目に、これも「変更後 2」ということで四角

で囲ってありますが、その変更案では「抗凝固剤を服用されている方やビタミン K の豊富な食品（納豆など）の摂取を控えるよう指示されている方は医師等にご相談ください」としておりまして、「医師に御相談ください」というのを新たに加えております。

その下の「参考」の部分ですけれども、栄養研の方から「ビタミン、ミネラル、たんぱく質、脂肪酸に関する食品の栄養機能表示及び注意喚起表示の検討会案」という、栄養機能食品の規格基準の検討会というのが、一昨年行われておりまして、平成 14 年 5 月に厚労省の方に報告がなされた中に、ビタミン K についての表示の例が出ておりまして、本日参考資料でお配りしておりませんが、その中に記述してあります注意喚起の文章を、ほぼそのまま持ってきております。

簡単に御紹介しますと、注意喚起としましては。

①本品は大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。1 日の摂取目安量を守ってください。

②抗凝固剤は使用している方や、出血傾向のある方は、医師または薬剤師の指導を受けてください。

③抗生物質の長期服用者は、ビタミン K が不足がちになる場合があるので、医師、薬剤師の指導を受けてください。

との表示例が示されておりまして、このビタミン K については、現在も栄養機能食品の規格基準の中には入っておりませんが、そのような検討会が以前なされたということで、その文章を持ってきております。

以上が申請者からの回答の内容です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。委員の先生方、何か御意見ございませんでしょうか。

どうぞ。

○松井専門委員 やはり、これは「変更後 2」の方を採用していただきたいんです。「変更後」というのは、医者も専門の先生はビタミン K の豊富な食料というのがわかっているんですけども、バファリンは、専門外の先生も出しますので、やはりこの「変更後 2」の記載、「抗凝固剤を服用されている方」という文言は必要だと思います。

○上野川座長 ほかに意見ございませんでしょうか。

医師等に御相談してくださいというふうにしてほしいということですね。

○松井専門委員 ですから「変更後 2」の方が、その「変更後」というよりもより具体的に、疾患の名前も書いてあります。抗凝固剤を使っている方まで入れてありますので、ここまでしていた

だかないと、不十分だと思います。

○上野川座長 わかりました。私もそれでよろしいのではないかと思いますけれども。

○山添専門委員 私もそう思います。そうした方がより安全だし、食品として別にデメリットにならないと思います。

○上野川座長 前回の問題点、指摘事項はそれだけだったですね。それでは、これについては先生方よろしいですか。

したがいまして、本品目につきましては、安全性について問題ないというふうに結論されたと考え、私の方で事務局の方と協力しながら、各専門委員の先生方の意見等を含めた上で評価報告書案を作成したいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○上野川座長 それでは、そういうことで「変更後 2」を採用するというので、進めていただければと思います。

では、本品目につきましては、指摘事項に対する回答書の内容を審査した上なんですけれども、ここでは一応「変更後 2」の指摘事項を付すということで、審査結果報告書、既にお手元に行っていると思いますけれども、案の精査をお願いしたいと思います。これについて、事務局の方から、お願いします。

○岡本係長 報告書案の内容についてですか。

○上野川座長 そうです。

○岡本係長 配布資料 1 の 7 ページ～10 ページ目のおりです。前回の審査で記述内容については一応御確認いただいておりますので、今回は前回からの追加の記述箇所について説明いたします。

追加の場所は、今回の回答書の内容に基づくものでして、10 ページ目の 128 行目から 130 行目にかけて「注意喚起の表示を行う」ということを追加しております。なお、この抗凝固剤の記述を加えておりますが、「医師等に御相談ください」の記述は、まだこの文面では加えておりません。

あと 1 ページ隣なんですけど、7 ページ目の 14 行目から 15 行目におきまして、卵殻カルシウムが含まれているということを追加で記述しております。

以上、2 箇所でございます。

○上野川座長 先ほどの表示は、変更後 2 を加えると。

○岡本係長 変更後 2 の文章に基づきまして修正をいたしたいと思います。

○上野川座長 撮取をしたということで、お認めいただくということでよろしいでしょうか。

○磯専門委員 先ほどの変更後2のコメントの中に「医師等」と書いてあるんですが、「等」ということは、この場合に薬剤師などの職業も入れているということでしょうか。例えば、実際に抗凝固剤の治療をしている患者さんで、その方が薬剤師に相談するというケースが出てくると思うのですが。

○上野川座長 どうぞ。

○三木課長補佐 申請者の方は「等」は薬剤師を想定していると思います。今、先生おっしゃられたように、薬剤治療では多分、密接な連携を取っていると思いますので、そういう観点だと思います。

○上野川座長 その場合、これは薬剤師という形の上で、すると「等」と言うと、2つだったらおかしいですね。

○山添専門委員 でも、看護師もそうです。医療関係者、いろいろ何でもなるので。

○磯専門委員 保健師もそうなりますし、栄養士も入るかもしれません。

○山添専門委員 すると、安全性のためには御本人がどなたか栄養関係者に御相談なさるのが一番いいのではないですか。

○上野川座長 とすると、医師でなくてもいいと。この場合はそうですね。もうちょっと詳しく。

○磯専門委員 そうすると、そこをどこまで広げるか、難しい問題です。

○上野川座長 例えば、厚生労働省の肝いりでアドバイザースタッフみたいなのができているわけです。できているというか、薬剤師の方でも、それから、栄養士の方でもそういういろんな種類があると思うんですけども、基本的にはそういう人も含めていくということですね。

○磯専門委員 コメントさせていただいたのは、今まで「医師等」という「等」が入ったものが非常に少なかったからです。

○上野川座長 これはどうなのでしょう。この安全性に関しては、こちらで考えるべき問題ですね。有効性については、やはりまたあれですけども。

○山添専門委員 松井先生、たしか薬の場合、医師だけのとか、医師・薬剤師に御相談くださいと両方ありますね。

○松井専門委員 そうですね。両方書くことにしています。

○磯専門委員 これは私の個人的な意見ですけども、やはり薬との関係ですから、「医師・薬剤師」と書いた方がいいと思いますが。

○上野川座長 あるいは、「等」を持ってきて、要するに考え方として、今、おっしゃるとおりで、問題の内容というか、注意書きの内容について専門でない人を「等」に含めると、また問題が出てくるような感じもしますので、だれが責任を持てるかということでの判断というのは必要

かもしれません。

だけれども、これはどうでしょうか。ここは全部調べてみないとわからないですね。どうなっているのか。

○山添専門委員 ずるい考え方ですけども、我々は安全性の評価をして、これはもう厚生労働省にお願いすることはできないのでしょうか。

○上野川座長 「等」とはどういう意味なのかということで、でも、これも安全性の問題ですね。でも、実際に実行する場合は行政的な問題だから、厚生労働省の方に、「等」について質問があったけれども、それについて明確にしてくれと。

○三木課長補佐 それでは、山添先生のアドバイスもありましたので、責任のある方に御相談をするようにというふうな注釈でして、あとそれを医師にするか、薬剤師にするか、アドバイザースタッフも含めるかは厚生労働省の方で考えてもらうということですね。

○上野川座長 そういうことですね。そういたしましょう。その方がより安全かもしれません。実際には条件があるかもしれません。

ただし、その問題は今まで議論されたような気がしないのでないで、やはり非常に大きな、ある意味では執行上の問題提起になるかもしれません。だれが責任を持つかという意味ではですね。

それでは、次の「黒烏龍茶」の問題を御議論させていただこうというふうに思います。今日は、あと、ガルシニアについて菅野先生の方からいろいろな検討の結果とか、お考えを伺う時間を是非とも取りたいと考えております。

今の件はよろしいですね。そういうことを含めた上で報告書を書いていただくということにさせていただきたいと思います。

それでは、本日最後の品目ですけども、「黒烏龍茶」につきまして事務局から回答書等の概要についての御説明をいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○岡本係長 それでは、「黒烏龍茶」につきまして提出されました回答書の内容の御説明をさせていただきます。なお、本食品につきましては、前回、第 13 回調査会で御審査いただいております、今回は 2 回目の審議でございます。

提出いただきました資料は、先ほどと同じ透明なファイルの中に入ったもので分厚い方のものでございます。

前回の審査の結果ですが、事務局から厚生労働省の方に伝えましたことは、配布しました会議の資料のうち、参考資料 1 の 5 ページ目のおりでございます。

質問は 3 つございまして、1 つ目が関与成分 O TPP の体内動態、2 つ目が本食品の摂取に伴う

下痢発生の可能性。それから、3 つ目としまして、本食品の長期摂取試験を行っていないことについての説明を求めました、以上 3 点でございます。

回答書を見ていただきますと、まず指摘の 1、OTPP の体内動態ですが、回答書の 1 枚目でございます。

この回答 1 のところでページの下の方になりますけれども、関与成分 OTPP の作用機序について、申請者は消化管内においてリパーゼの阻害をすることで脂肪吸収抑制作用を呈すると考えておりました、また、OTPP 自体については体内に吸収されない成分であると考え、その理由を回答してきております。

その下の「関与成分 OTPP について」ですが、OTPP はお茶に多く含まれているカテキンの一種とのことで、分子量の平均が 2017 で、最も一般的な茶カテキンであるエピガロカテキンガレートの 4 量体から 5 量体に相当するものとのことです。

このエピガロカテキンガレート、EGCG ですが、これにつきましては本日お配りしております参考資料、3 種類ございますが、その中の一番下に付けております「茶の機能」という薄い資料の中に分子構造が載っております。

ページ数は打ってございませんが、38 と書いてあるページの下半分に分子構造の図が載っておりますが、そのうちの 68 番、69 番について OTPP であると、これは申請者の方からいただきました資料でございます。

次に、回答書に戻っていただきまして、2 枚目の「OTPP の体内動態について」ですが、OTPP の体内動態について、代表的な茶カテキンであるエピガロカテキンガレートや OTPP をラットに摂取させまして、投与後 1 時間及び 5 時間後の血中のカテキン類濃度を分析しましたところ、エピガロカテキンガレートを投与した群ではエピガロカテキンガレートやエピガロカテキンガレート由来の分解物と思われる EGC、エピガロカテキン。それから、ECG、エピカテキンガレートが血中から検出されたということで、吸収されたということが確認されたとのことです。OTPP 投与群ではごく微量のエピガロカテキンガレートが検出されるのみであったとのことです。

また、カテキン二量体の一種でありますテアフラビンジガレート、分子量は 869 と書いてございますが、それをラットに経口投与しまして血中濃度を調べましたところ、検出限界以下であり、OTPP は分子量が 2017 と、869 の倍以上であるということで、更に体内に吸収される可能性は考えにくいと申請者では考察しております。

次に、もう 1 枚めくっていただきまして指摘事項 2 ですが、本食品の摂取に起因する下痢の発生の可能性、特に脂肪便の発生について考察しております。

その下の回答 2 ですが、まず、下痢の発生については審査申請書の資料 2-8 で、申請者が外

部の検査会社に委託しまして実施しました試験結果を紹介してございまして、食事ごとに本食品を500ml、倍の量を4週間摂取させましたところ、途中2例で一過性の下痢が見られましたが、本食品に起因するものではないと考え、本食品を過剰に摂取しましても下痢発生の可能性は低いと考察しましたとのことです。

その下に脂肪便の定義について書いてございまして、日本人の場合、食事中の脂肪の摂取量が1日当たり40～70gのときに5g以上、便中脂肪排せつ率では70gの摂取のときに7.14%以上、40gの摂取のときは12.5%以上となりますが、その脂肪排せつ量を脂肪便と考えるととのことです。

この資料については添付資料3ということで、この回答書の後ろに付いてございます。

本食品の摂取による便中への脂肪排せつの影響につきましては、審査申請書の資料1～9で、申請者が大学に依頼して実施しました試験結果を紹介してございまして、健常成人12名を対象に10日間、1日脂肪摂取量93.3gの高脂肪食を摂取させて、同時に本食品を1食当たり250ml、等量を飲用させたところ、1日6.4g、便中への脂肪排せつが認められ、この量は脂肪便発生の条件を百分率で見たところ、その定義を下回っているということ。

また、国民栄養調査によると、日本人の平均脂肪摂取量は55.3gとのことからも、本食品摂取により下痢を伴うような脂肪便が発生する可能性は低いと考察しております。

次のページですが、指摘事項3ということで、長期摂取試験のデータを不要と考えていることについての回答をいただいております。

回答3ですが、申請者からは不要と考えていることについて、本食品と従来のウーロン茶の違いは成分中のOTPP1種が強化されているというのみとのことです。

また、ウーロン茶については、これまでの食経験で安全性は既に説明されていると考えたとのことです。

その根拠としましては、まずウーロン茶そのものについては、過去5年間で約●●本販売されておりまして、クレームの発生率というのは会社のデータによりますと約●●本に1本の割合で、クレームにつきましても、内容に重篤なものは認められなかったとのことです。

また、本食品は通常のウーロン茶に比較しましてOTPPが強化されていますが、このOTPPについては体内吸収がほとんどないという説明をしてきてございまして、会社の方では、下痢等の消化管で発生する有害事象についての安全性が担保されていればそれでよいと考えましたとのことです。

なお、この下痢の件ですが、先ほど御説明しました指摘事項2で検討してございまして、過剰量摂取による下痢発生事例がないと。また、脂肪便発生の可能性は低いということを考慮して、長期摂取による身体影響を危惧する必要性は低いと考えましたとのことです。

以上から、本食品による長期摂取試験の実施は必要ないと判断したとのことです。

以上が申請者からいただきました回答書の内容の説明なのですが、それとは別に、参考資料で先ほど示しました3種類の参考資料のうち2番目の資料ですけれども、表が付いてございますが、「年齢階級別 脂溶性ビタミン摂取量と充足率」と書いてある表が付いている参考でございます。本日お配りしました会議資料の中に入っております。後ろから2番目の資料ですが、そちらの表なのですが、本食品の関与成分はリパーゼ阻害活性を持っているということで、脂肪を排泄させるとともに脂溶性ビタミンも一緒に出てしまうのではないかという可能性についてですが、この参考として配布しました資料ですが、国民栄養調査では、この表のうちビタミン E の部分で、年齢別とか性別で載せておりますけれども、充足率が100に至っていないとのことです。

また、その隣のビタミン D ですが、幼児において充足率が100に至っていないとのことです。その他のビタミン A、ビタミン K については充足されているとのことです。

以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。御意見を賜りたいと思います。

○山添専門委員 今回の動態に吸収がされるかどうかについて回答をいただいたんですが、この添付資料の1なのですが、よくわからないところがあります。

1つは、LC-MS 析をしているのですが、肝心の OTTP がこの条件で分析できる条件でやったのか、やっていないのか、これについては一切書かれていないんです。

彼らの回答でも、もともと混入していたものを OTTP についてはかっていると。それで肝心の OTTP が分析できる条件で見て明らかに検出ができなかったのか、その辺のところは一切記述がないんです。

そのところはもう一度問い合わせて、その条件としてはきちっと測れるものである、検出限界としてはどれ位であるのになかったという意味であればそれで結構なんですけど、そのところがちょっと不十分なような気がします。

○上野川座長 要するに、クロマトのときに流出したものを構造の決定がきちんとされていない。そういう意味ですか。

○山添専門委員 というか、分子量がもともとから測定のデザインとして OTTP を測ることを想定していないのではないかと。スタンダードがここに何もありません。

それで、どこのところに出てくるのか。それから、マスの分子量のマーカーの設定をどうするかも一切何も記載がないのです。

○上野川座長 この出てくるピークが OTTP であるという証拠が、これには付されていないということですね。

○山添専門委員 この報告書を見ると、もともと分析をするつもりのないデザインで試験をしているのではないかと取れるのです。

だから、悪い言い方をすれば、OTPP はのっけから吸収されないものだとして最初から考えて測っていないと、極端な言い方をするとそうとも取れる報告書です。

○長尾専門委員 この 6 ページの真ん中のカラムは、OTPP 量を示しているのでは。

○山添専門委員 これは投与したものなんですけれども、前の方で分析の条件を見ますと、もともとから OTPP の分子量の二千幾らのところの設定の SIM を設定していないんです。

だから、もともとから分析するつもりがなくてそういう条件でやっていますから、OTPP は投与したサンプルを使って測っていますけれども、測るものはもっと小さい分子量のものだけを測っているという試験だと思います。

○上野川座長 そんなことがあるんですか。もともとが体内動態だから、基本的には入って、どの程度移行しているかということですね。それでやるためには、クロマトグラフィーに流出したピークを、出てきたものが何であるかというきちんとした、要するにアサインがないと、あとは言えないですね。それはない。

○山添専門委員 それが 1 ページの下の方のところに、「MS」と書いて、これはマスです。それで、ES、あるいは SIM の条件で、分子量がどこのところをモニターしたと条件が書いてあります。そこに肝心の物質のデータがないのです。ということは、最初からデザインされていないのではないかと思います。

○山崎専門委員 上野川先生、よろしいですか。山添先生の説明、ちょっと補足させていただきたいんですが、この OTPP というのはいわゆるカテキンの重合体なんです。

それで、この回答 1 で分析している最初の報告というのは、重合する前の各ユニットであるカテキンを測っているだけなんです。ということは、OTPP が吸収される際に消化管粘膜で分解されて、モノマーとして吸収されるという前提がないと、この試験法は成り立たないんです。ところが、その前提が成り立つかどうかというのは根拠がないんです。

次に、2 番目に出されている資料としてダイマーの吸収を見ましたという実験があって、そのダイマーは吸収されませんという報告が文献的にありましたということを紹介しているんですが、その際は、吸収を見ているのはダイマーそのもので見ていて、ダイマーは吸収をされませんと言っているんです。ですから、そこではモノマーに分解されて吸収されるとは一切言っていないんです。

そうすると、山添先生がおっしゃるように、血中のモノマーを測るというのは全く意味がないんです。そうすると、この回答書というのは全然答えになっていないんです。

○上野川座長 わかりました。それは、そのとおりだと思います。

要するに、これはダイマーは吸収されないということを証明してきたわけですね。ところが、そうっていないということですね。

○山添専門委員 そうです。もし吸収がされないのでしたら、例えば動物実験であればふん便中にほとんど回収されているとか、いろんなほかのやり方で出せると思うんです。やはり、それをきちっと糞便中に回収されたままですという形であれば、それで吸収をされない。

定量的でなくてもいいですから、かなりの量が回収されていることを何らかの形で示すなり、方法は全然なければ無理だと思いますけれども、方法があるのにこういう形で出してくるというのはちょっと考えにくい。

○上野川座長 そのとおりだと思います。

ほかにございませんでしょうか。

○池上専門委員 ちょっと別の視点でよろしいですか。

○上野川座長 はい。

○池上専門委員 今回、事務局の方から脂溶性ビタミンの日本人の摂取量に関する国民栄養調査のデータを先ほど御説明で紹介していただいたんです。これはリパーゼの阻害で脂質がある程度消化されないで糞中に出ていく可能性があるとする、場合によっては脂溶性ビタミンの吸収に対して何らかの影響のある可能性も考えておかなければいけないのではないかと。

国民栄養調査で見ますと、A とか D、D は子どものところがちょっと問題はあるんですが、K といったようなところはかなり充足率は高くなっていますので、基本的にはあまり問題はないだろうと思われるんですが、E に関しては充足率がかなり低いようです。

そうすると、これは国民の平均での摂取量ですので、まず、国民の中にこの平均よりもっと低い人たちもいる可能性はあるわけですし、それから、もう一点は、国民栄養調査の場合の脂溶性ビタミンの摂取、ほかの栄養素もそうなんですが、調理によって損失して、実際に口に入っている量を正確に測っているわけではなくて、使われた食材の中に含まれているビタミンとかミネラルの含量を測っているんです。

一部は、食品成分表ではゆでるとか簡単な調理方法の分析データがあるので、それは使われているんです。だけれども、全部の調理がここできちっと把握されているわけではないので、実質はこれより低いと見た方がより正確ではないかと思うので、そういう面も含めて考えてみると、E に関して、もしかしたら吸収に対してこのものがどういう影響を及ぼすかということに関しては、もうちょっと十分な考察が要るのではないかと思ったので。

○上野川座長 要するに、リパーゼ阻害剤でリパーゼの機能を当然のことながら落としているわ

けですね。そうすると、その影響が、例えばこういったようなビタミンの、特に脂溶性ビタミンの吸収に何らかの影響を与えないはずはないのではないかと御指摘でいらっしゃいますか。

○池上専門委員 はい。ですから、そのリパーゼの阻害の程度が強ければ、影響が及ぶ可能性はやはり考えていかなければならないのではないかと思います。それに関するデータが一応あった方がいいのではないかとこのように思います。

○上野川座長 リパーゼというのは、もともと我々の体の中で脂肪を分解して吸収するための役割を果たしているわけで、それが機能を落としてしまうと何か変化が起こるかもしれない。すると、ほかのところに。わかりました。ごもっともな意見だと思います。いかがでしょうか。

そうすると、特に今の2点、最初の方は何ともいい表現をし難いような、もしかしたら間違っ
て書いたのかもしれないというふうな感じがしたということですが、これについてはやはり指摘していただくということと、今の池上先生の御指摘に対して、やはり回答を求めるとこの格好でいかがでしょうか。

○三木課長補佐 ちょっと確認といいますが、今の池上先生のお話はビタミンEのお話でしたけれども、国民栄養調査を見るとビタミンDの、例えば3歳から5歳とかもかなり低いのかなと思いますけれども、これについてはよろしいでしょうか。

○池上専門委員 これが子どもに使われるんですか。

○三木課長補佐 これはウーロン茶なので。

○池上専門委員 子どもが飲むかもしれませんね。

○三木課長補佐 だから、ちょっとわかりませんが。

○池上専門委員 Dの所要量は、成長期の子どもには大人の4倍が設定されているものですから、どうしても食事から摂りにくいという状況はありますので、その辺はやはり問題かもしれません。

○上野川座長 わかりました。

それでは、この点につきましては事務局の方で再度、追加資料を入手していただいて、その上で再度、調査会において審査するという形で、この審議を終わりたいと思います。

以上、審査案件については済んだわけですが、次の「(2) その他」は、先ほどちょっと申し上げましたように、前回8月30日の第15回の新開発食品専門調査会で御審査いただいたガルシニア果実由来の、HCAが関与成分の4品目についてですけれども、平成14年12月厚生労働省からラットへのガルシニアパウダーの1年間反復投与毒性試験を行ったところ、雄精巢への影響が強く示唆されたという結果が公表されております。

本試験には、当調査会の菅野委員が関わられたということでもありますので、そのときの経緯について、これからの時間を使って御説明をいただきたいと思っております。

それでは、菅野先生、よろしくお願ひしたいと思ひます。

○三木課長補佐 ちよつとスライドの準備に5分ぐらひいただひて。

○上野川座長 それでは、5分間休憩というこゝで。

(休憩)

○上野川座長 それでは、用意、よろしいでしょうか。

○菅野専門委員 準備がちよつと間に合つておりません、あつちこつちに話が飛ぶやもしれませんが、中間報告の後に最終報告まで出しておりまして、それがお手元にコピーで渡つてゐると思ひます。

実際には私の前任者の先生で、私は背後で全部見てはおりましたが、ということゝです。

組織学的に精細管障害が明らかで精巢の重量も極端に軽くなつておりまして、こゝまでひどい状況が1年経つと出ます。頻度もそんなに低くなかつたと思ひます。ほとんどセルトリオンリーといひますか、ゴニアがいなくなつてしまふぐらひまで進みます。

混餌投与の常道に従つて5%をマキシマムにして、1%、0.2%という公比5で落としてゐます。

26週の群と52週の群を置いた実験を最初にやりまして、用量は全部同じです。それで、明らかに精巢重量が軽くなつた群は26週、52週ともに5%ですが、片側だけおかしいというのがばらばらと出ました。これは背景データにも出まして、最大10%、普通は2.5から6.3という頻度で出る片側の萎縮です。ですから、これが1群8匹で出たときの頻度等をどうするかという問題があります。

次に、メカニズムを見ようということゝで4週間だけ投与した実験を2回反復してゐます。それで、このときに、セルソーター解析を実施しました。これは後で御説明しますが、精巢の細胞を全部ほぐしまして、セルソーターにかけて分核を見るという手法を当方で取り入れまして、それでやつた結果です。

総細胞数について、2週間投与時に1%群で変化が出たというようなデータが取れ始めました。2回目にやつて、2週間リカバリー、投与をやめてからのセルソーターだけ低いところで影響が出るという、ちよつと困つた所見が取れたわけです。

ガルシニアの影響が本当にヒドロキシクエン酸なのかということゝで等量投与、5%のガルシニア相当のヒドロキシクエン酸の純品を投与した群を並行してやつたところ、ほとんど同じ所見が取れたので、恐らくそれは間違いないだらうということゝであります。

4週間で精巢重量が軽くなつて、精巢上体が小さくなります。ということは、精子が減つてい

ると思われます。

さらにもう一回、4週間の実験をやっています。

次に、最高用量群だけですが、種を変えてマウスでやったところ、全く同じ毒性が出ます。

52週まで飼ったときの体重ですが、あまりやせには効いていません。体重は減っていません。これは雌。5%でもそれほどやせませんでした。やせぐすりのはずなんです、ラットではあまり効きませんでした。

飛ばさせていただいて、血清生化学結果もほとんど星が付きません。問題ないです。

普通、精巣があれだけつぶれると肝毒性が出るものなのですが、非常に珍しく、精巣以外は何も起こらないということです。

臓器重量で、アンドロジェン系が動くかどうかは一応、気にしたのですが、前立腺、精囊腺は全く動いていません。たしか、血中濃度を測ってもアンドロジェンは動いていないというデータがどこから出ていると思いますので、ヒドロキシクエン酸がホルモンを介しているとはとても思えなくて、精巣直接の影響であろうということであります。

これも52週です。精細管が萎縮した頻度は、52週で8匹中7、8匹中1、0という形で、この1、1というのが変則なので、背景データの偶然性のあるものとの区別がつかないというところが問題だったところでした。

ここに「Vacuolar degeneration of Sertoli cells」というのがありますが、これも最高用量群だけははっきりして、中間はちょっと判定に苦しむということであります。

短期実験で4週まで飼って、4週間後、餌を戻してやって経過を見るということであります。4週間投与したときの精巣重量よりもかえって6週目まで様子を見ると差が出てくるということで、じわじわ効いてきて、なおかつじわじわしか戻らないという傾向があるかもしれないというデータです。

これがセルソーターのデータでして、これが総細胞数が標本で見るとよりもかなり感度よく見えてしまったというデータであります。

これは Ploidy 別に見たところですが、トータルのセルカウントが2週、4週、6週と、ベースラインでも細胞数が増えていくのですけれども、それがこういうふうには、黄色が1%、水色が5%です。これが総細胞数で、このサブ n というのが精子そのものになります。ハプロイド体で、かつ凝縮しているのです、n の下に出ます。

これが減数分裂したての細胞 2n、4n のパキテンという形に大体分かります。それで、2週目、4週目、6週目、3本ずつ見ていただくと、例えば2週目のサブ n は、黄色は星付かず、水色が2つ星。次は、黄色に1つ星が付いて、5%は明らかにすべて有意差がつく。黄色は付いたり付か

なかったりということでもあります。後になれば回復しているようにも見えるのですが、投与直後はきれいにドーズレスポンスがあるように見えてしまうとすると、傾向が真実だとすると 1%でも変化があると、読もうと思えば読めるというデータがこの時点で取れてはいます。ただ、これをきちんと毒性として評価できるかどうかで当時、判定する人たちが悩んで、NOEL は 1%としましょうという御返事を厚労省にした経緯がございます。私、パーソナルには 1%は NOEL ではないと思っていたと記憶しております。

さらに混餌の実験を 4 週令で、5%から落として 3%をトップでやった実験がありますが、3%では影響が出てしまっております。

マウスの方の像をお見せしますが、これは餌 5%相当です。

これは一見、正常のように見えますが、こういうところに巨細胞、多核の細胞が目立ってくるような変化から、精子の細胞がなくなってきて、細胞質が空胞化した細胞が出てくるという所見が取れてまいります。

これは 13 週目ですが、ごそつと中身がはげて落ちてくる、あるいは軽くても異常な多核の細胞が出てくる。セルトリが障害されて保持されない細胞が出てくると考えられていると思います。

ここは、完全に内腔の細胞が脱落しているところです。

遺伝子解析まで持っていっています。ヒドロキシクエン酸はリアーゼ阻害剤であると言われていいます。それらは確かに発現が下がっているようです。やせる機序として言われている酵素が、少なくとも精巣できちんとターゲットになっているようであります。ですから、それがもし精巣毒性のターゲットだとすると、「やせ」と同時に並行して起こってしまう可能性が出てきます。

毒性学的な経過からすると、投与してからすぐ起こるという形態変化ではなくて、徐々に徐々に表れているように見えます。当初、金属のキレート作用がある可能性のある分子なのでそういうことも考えたのですが、そちらの方はまだわかっていません。精巣を測ったりしていませんが、文献的にはあまりそれをサポートするものはないというふうに理解しています。とにかく反復投与するとじわじわと効いてくる毒性のパターンであるように見えます。単回投与では、ほとんど変化が出ません。

種差があるかどうかは、今のところわからないと思います。ラットで出て、マウスで出ました。以上であります。

○上野川座長 よろしいですか。

○菅野専門委員 申請者の報告書を読ませていただくと、血管障害性の変化に類似しているのが 2 次的なもので、ガルシニアのせいではないだろうという結論が下されているのですが、病変が精巣以外には出ていないようなので、どうであれ、精巣選択的な病変ということになります。です

から、この申請者の結論に関してはちょっと承服しかねるというのが私の見解です。

○上野川座長 菅野先生の御報告というか、お話に対して何か御発言ございませんでしょうか。

私の方から、ちょっとよろしいですか。1 つは、一番最初でセルソーターでの仕事なんですけれども、あれは細胞ソーターでやってマーカー、単純に数だけですか。

○菅野専門委員 セルソーター、実はマーカーも用意してありまして、ラウンドスペルマチッドを特異的に染める抗体であります。それを組み合わせるとよりはっきりするんですが、今回のデータには数しか使いませんでした。

○上野川座長 精巣細胞自体が減っているということですね。

○菅野専門委員 一番敏感にモニターできたのは、総数が減っていると。

○上野川座長 そうすると、実際にほかの組織やら器官では異常がないというふうに、すると、そっちの方では同様の実験はやっていって、やはりそっちの方は減らなかったということですか。

○菅野専門委員 ほかの臓器は、所見ないです。重量も減らないです。

○上野川座長 あと、これは精巣に非常にスペシフィックではあるけれども、そうすると、例えば雄の場合には問題があるかもしれないけれども、雌の場合にはほとんど関係ないと理解していいですか。

○菅野専門委員 今のところ、雌は所見がないです。ただ、卵巣の酵素はどうなのか、わかりません。

○上野川座長 精巣で染まる可能性があるというのは、例えば、このリアーゼの酵素というのは非常に活性が高いというか、減数分裂に関係していて、そういう意味で精巣で。そういうことでは。

○菅野専門委員 それはわかりません。エネルギー代謝だと思います。

○上野川座長 一般的な。そうすると、さっきの毒物学的に調べるというのは、精巣で非常にセンシティブであって、ほかで安定しているというもののほかではインセンシティブというのはややクエスチョナブルという意味ですか。

○菅野専門委員 わかりません。ですから、精巣特異的に何か酵素の発現のレポーターが違おうとか、そういうことを考えざるを得ないのかなというところでは。

それで、山添先生にちょっとお伺いして、精巣特異的な T450 を探そうとしているのですが、時間がなくて、まだできていません。

○寺尾委員 ちょっと先生、今、フォローできなかつたんですけれども、リアーゼを阻害するんですか。

○上野川座長 今のお話だと、そうですね。

○寺尾委員 遺伝子云々ということをおっしゃったんだけど、遺伝子の方からリアーゼ合成させるとかそういう話ではなくて、直接。

○菅野専門委員 遺伝子の方では、それがわからないです。文献的に、そこに書類がありましたね。

○上野川座長 ATP リアーゼ活性を抑制するという、書いてあります。

○菅野専門委員 脂肪酸合成に行く方をブロックする。

○寺尾委員 今のが *in vitro* なんですね。

○菅野専門委員 どうも基質阻害的に邪魔するということらしいですが、その遺伝子の発現を、mRNA のレベルで見たのです。すると、それはどうも影響を受けているようです。ですから、多分、フィードバックが架かるのだと思うんですけども、メカニズム解析が今、始まったばかりで、まだ正確にはわかりません。

○上野川座長 マウスとラットでは異常精巢、雄では明らかに影響が見られたということですね。

○菅野専門委員 はい。繰り返しになりますが、反復投与しないと影響は表れにくいようです。

○上野川座長 それでは、期間も勿論、52 週ぐらいまでやっているわけですから、相当影響するわけですね。

○菅野専門委員 はい。早くて 4 週、13 週やるとほぼ完璧に見られるようになっていると。

○山添専門委員 肺には、何か起きたんですか。

○菅野専門委員 肺は起きていなかったです。もう一回見ます。

○上野川座長 あと、不思議なのが、マウスでもこれを使ってやって全然体重変化ないという。

○菅野専門委員 5% はちょっと減りました。

ただし、実験者に言わせると、マウスの方が kg 体重あたりの摂取量が多くなるので、その影響でマウスの方が出たのではないかとは言っていますが、ですから、ラットももっと大量に食べればやせたかもしれないです。

ただし、5% でやせなかったということ。

○上野川座長 一般的な酵素で、やはり精巢細胞だけに作用すると非常に面白いと思うんですけども、そうすると、これと同じように脂肪細胞や何かがどう変化するのか。要するに、実際に多分、それぞれ逆の方向ではそういうことをターゲットにしてやっているとなると、一般的にはこの作用というのがどうなるかというのは興味ありますね。

実際には、この物質についてはこういうガルシニアのヒドロキシクエン酸についての報告というのは、これまでに全くなかったわけで、この先生のペーパーが初めてですか。

○菅野専門委員 最初にこれはおかしいと気がつかれたのは、栄養研ですね。

- 三木課長補佐 済みません、ちょっと覚えていないんですけども。
- 菅野専門委員 zucker ラット、肥満ラットですが、やせるかどうか試したところ、やせなくて、精巢を見たらつぶれていたというので話題になったのが最初だと思います。それを受けて当方もやって、精巢毒性が見られた。2004年の論文は。
- 上野川座長 これは、アセスしてネガティブなんですか。
- 菅野専門委員 これは記載がないと言っている。
- 上野川座長 これはこっちの方が安全だという。
- 菅野専門委員 これはネガティブだというデータですけども、毒性所見が栄養研で出て、うちで出て、あと、もう一か所出ている。
- 上野川座長 マウスの系統は同じですか。
- 菅野専門委員 基本的に、同じSDラットです。CD系統です。ですから、ラットは同じです。
- 上野川座長 いわゆる安全性という意味で、食経験という意味では、これは比較的食べられているという話を書いてありますね。そこで、実際に食経験として安全で成立しているのか、あるいは全然予想外のいろんな病理的な異変が見られるかどうかというのは、やはり知りたいですね。
- 菅野専門委員 食経験はあるのですか。
- 三木課長補佐 スリランカとかインドでは、多少あると。多分、量が全然違うのではないかと思います。
- 菅野専門委員 量が少ないのですか。
- 三木課長補佐 少ないと思います。
- 上野川座長 ほかに先生方、どうぞ、御質問、是非。
- 長尾専門委員 精巢に集まりやすいとか何かあるんですか。
- 菅野専門委員 その情報はないです。調べていないです。
- 長尾専門委員 それで、細胞数が一番センシティブで、組織像より感受性がきたのですか。
- 菅野専門委員 短期投与では、細胞数の減少が一番センシティブでした。
- 山崎専門委員 ちょっと確認なんですけれども、これは不可逆的变化ではなくて可逆的变化と考えていいのでしょうか。やはり不可逆なんでしょうか。
- 菅野専門委員 1年経ってから休薬してみているんですけども。
- 山崎専門委員 先生のおっしゃった回復するというのはどの程度なのかは、今のお話だとちょっとわからなかったんです。
- 菅野専門委員 精巢の場合は、幾ら早くても七十何日かかりますね。
- 山崎専門委員 どんどん回復されていきますね。

○菅野専門委員 済みません、そこまで追っていないんです。わかりません。

ただ、1年経ったものを見ると、かなりからっぽですから、そうたやすくは戻らないかなと、勝手な印象です。それぐらいしかありません。

今のところ、種差を勘案する情報がないものですから、人間だけ大丈夫という自信はさらさらないということです。

○上野川座長 どうもありがとうございました。これは非常に参考になりました。まだ審査途中ですが、ガルシニアの審査の方に反映させていくという形でデータを生かしたいと思います。

それでは、今日1日、全般を通じて、特に御発言はございませんでしょうか。

事務局の方は、何かございますでしょうか。

○三木課長補佐 特にございません。

○上野川座長 それでは、ちょっと5時を回ってしまいましたけれども、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させていただきました。

次期開催日について、事務局の方でいかがでしょうか。

○三木課長補佐 座長と御相談の後、各委員の御予定をお伺いしたところ、10月は10月18日の月曜日、14時からが皆さんが一番都合がよろしいかということでございますので、お忙しいところ恐縮ですが、御出席いただきますよう、お願いいたします。

○上野川座長 それでは、次回は10月18日月曜日の2時からということです。

それでは、これで第16回の専門調査会を閉じさせていただきます。

本日はどうも御苦勞様でした。ありがとうございました。