

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 66 回) 議事録

1. 日時 平成 22 年 3 月 15 日 (月) 13:58~17:09

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・ピュアカム葉酸
- ・ピュアカム葉酸 MV
- ・まめちから 大豆ペプチドしょうゆ

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長、磯専門委員、奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、清水専門委員
酒々井専門委員、山崎専門委員、山本専門委員、脇専門委員

(専門参考人)

瀧本専門参考人、平原専門参考人

(食品安全委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、鶴身課長補佐、
新谷評価専門官

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

資料 2 専門委員からのコメント

参考資料 1 英国栄養諮問委員会 (SACN)
Folic acid and colorectal cancer risk

参考資料 2 瀧本専門参考人提出資料

当日配付資料 平原専門参考人説明資料

6. 議事内容

○山添座長 それでは、少し早いですが、ほとんどの先生にお集まりいただきましたので、ただいまから第 66 回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本日の調査会は議事次第にございますように「食品安全委員会の公開について」に基づきまして、非公開で行いたいと思います。

本日は御都合により石見委員、漆谷委員、梅垣委員、松井委員は御欠席です。更に本日急な御用事で、本間委員及び及川委員も御欠席との連絡を受けております。脇委員は都合により少し遅れるということで、後でおいでになる予定になっております。食品安全委員会からも委員の先生方に御出席をいただいております。よろしくお願ひ申し上げます。

また、本日は専門参考人として国立保健医療科学院生涯保健部母子保健室の瀧本秀美室長及び横浜市立大学大学院医学研究科の平原史樹教授に御出席いただいております。どうもありがとうございます。よろしくお願ひ申し上げます。

本日の議題ですが、新規審査品目のピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸 MV 及びまめちから大豆ペプチドしょうゆに関する審査でございます。それでは、事務局から配付資料の確認をお願ひできますか。

○新谷評価専門官 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。

議事次第、座席表、本専門調査会の名簿。

資料 1 「評価対象品目の概要」。

資料 2 「専門委員からのコメント」。

参考資料 1 として、英国栄養諮問委員会の葉酸に関する評価。

参考資料 2 「瀧本専門参考人提出資料」。

当日配付資料として、平原専門参考人から提出いただきましたパワーポイントの資料が別に置いてあります。

なお、今までの評価書等その他参考資料につきましては、ファイルにとじまして先生方の机の上に置かせていただいております。また、本日の専門調査会で御審議いただく品目についての資料は、事前に送付させていただいております。不足等ございましたら事務局までお知らせください。

○山添座長 どうもありがとうございます。それでは、議題1の審議に入りたいと思います。

まずはピュアカム葉酸及びピュアカム葉酸 MV ですが、本食品の関与成分は葉酸でございます。二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれないという、疾病リスク低減表示についての申請食品でございます。疾病リスク低減表示の特定保健用食品については、以前にカルシウムについて審議を行いました、葉酸についてはこれが初めてでございます。したがって、具体的な品目に入る前に、まず葉酸そのものについての審議を行って、その後、個別品目としてのピュアカム葉酸の審議に入りたいと考えております。

本日は平原先生に神経管閉鎖障害の最近の発生状況等についてお話をいただき、瀧本先生に葉酸の食事摂取基準についてのお話を伺いたいということをご予定しております。まず事務局から概要を説明いただきまして、その後に平原先生、瀧本先生という順にお話を伺えればと思います。ということで、まず事務局から説明をお願いいただけますか。

○新谷評価専門官 それでは、説明させていただきます。ファイル等がいろいろあるのですが、まとめてあります資料1を基に説明をさせていただきたいと思います。

資料1の1ページから「疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方」というものを置いてありますが、こちらにつきましては葉酸に対する考え方をまず固めておいて、それを各個別品目に別添という形でつけるという位置づけで置きたいと思っております。

5ページ、まず経緯についてでございます。平成16年に厚生労働省における検討会においてとりまとめられました『健康食品』に係る今後の制度のあり方について（提言）」というものをおきまして、疾病リスク低減表示を容認することとなりました。その年の厚労科研費の研究事業であります「新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班」での検討を踏まえまして、疾病リスク低減表示について認められることになりました。

94行目、葉酸に係る疾病リスク低減表示については、二分脊椎等の神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスク低減効果を担保するために、必要な葉酸の1日当たりの摂取目安量について通常の食品からの摂取量を踏まえ、特定保健用食品からの1日当たり摂取目安量として設定することとされまして、下限値を400 µg、上限値を1,000 µgとしました。

103行目、なお、疾病リスク低減表示の審査等に係る申請に当たりましては、関与成分に関する資料は省略されることになっております。

115行目、申請者からの関与成分に関する資料の申請は省略されるのですが、食品安全委員会における食品健康影響評価が必要になりますので、初回申請時に研究班において収集した資料等を、当時は厚生労働省、現在は消費者庁が添付した上で評価依頼を行うことになっております。

「Ⅱ. 評価対象成分の概要等」「1. 葉酸について」です。葉酸はビタミンB群の水溶性ビタミン

ンの1つで、広義には補酵素型である還元型及び一炭素置換型、並びにこれらのポリグルタミン酸型の混合物を含むものの総称でございます。食品中に存在する葉酸はポリグルタミン酸として存在しております。また、狭義にはプテロイルモノグルタミン酸を指しまして、食品衛生法に基づきまして食品添加物として指定されている葉酸は、このプテロイルモノグルタミン酸であります。今回はこのプテロイルモノグルタミン酸について、基本的な考え方をまとめていただくこととしております。

154行目「3. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための葉酸摂取の取組みについて」ということで、厚生労働省では欧米諸国での勧告や「先天異常の発症リスク低減に関する検討会」における検討結果を踏まえまして、我が国において葉酸の摂取により神経管閉鎖障害の発症リスクが低減する確実な証拠があるとは言い難いものの、葉酸の摂取により一定の発症リスクの低減がなされるものと考えられることから、食事に加え、いわゆる栄養補助食品による葉酸を1日0.4 mgという摂取量を設定して、その他留意事項と必要な情報を、保健医療関係者等を通じて広く一般に周知しております。また「日本人の食事摂取基準（2010年版）」においても、妊娠を計画している女性または妊娠の可能性のある女性は、神経管閉鎖障害のリスク低減のために、付加的に1日0.4 mgのプテロイルモノグルタミン酸の摂取が望まれるとしております。

173行目「Ⅲ. 安全性に係る知見の概要」です。まず体内動態の吸収ですが、経口摂取された葉酸は腸粘膜細胞内に取り込まれ、ジヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸となり、更に5-メチルテトラヒドロ葉酸となって肝臓に運ばれ、血液循環に入ります。また、高用量の葉酸を一度に摂取すると還元作用が飽和されてしまうと考えられております。

食品由来の葉酸は加水分解されプテロイルモノグルタミン酸となりますが、生物学的利用率はプテロイルモノグルタミン酸に比べ0.25~0.81とされております。

分布になります。吸収された5-メチル THF のほとんどが肝臓に取り込まれます。ヒトにおける血中葉酸濃度は10~30 nMで、アルブミン等と結合した葉酸結合タンパクとして各組織に運ばれます。

成人の葉酸の体内蓄積量は12~28 mgであり、約半量はメチルテトラヒドロポリグルタミン酸誘導体として肝臓に蓄えられます。葉酸は赤血球の形成に必須の補酵素であり、赤血球中には50~100 nMの葉酸が含まれているとされています。葉酸は各組織に分布されていますが、特に細胞分裂の盛んな組織に多く認められております。

代謝になります。葉酸は細胞内で還元されることにより活性化され、1炭素単位転移反応の担体となり、さまざまな生合成反応に関与されるとしております。

230行目、10-ホルミルテトラヒドロ葉酸は核酸のプリン塩基生合成に供与します。5,10-メチ

レンテトラヒドロ葉酸は DNA や RNA の合成、赤血球の形成に必須であるチミジル酸を産生します。これが不足すると細胞質の成熟は進行しますが、DNA 合成障害が生じ赤血球が生成されず、巨赤芽球性貧血となると考えられております。

240 行目、ビタミン B₁₂ が欠乏すると 5-メチル THF が代謝されず、DNA 合成阻害により巨赤芽球性貧血が発症されるとされております。葉酸またはビタミン B₁₂ の欠乏は細胞中及び血中ホモシステイン濃度の上昇と関連いたします。同様に MTHFR 遺伝子の遺伝子多型 677C>T は MTHFR の作用低下を招き、5-メチル THF の産生を低下させ、ホモシステイン血症に関与することが報告されております。この結果、神経管閉鎖障害が引き起こされることが推定されております。

排泄になります。葉酸の大部分は胆汁または腠液中に排出され、多くは小腸で再吸収されます。また、一部の還元型葉酸は *p*-アセトアミノ安息香酸となり尿や便から排泄されます。

10 ページ「2. 毒性」になります。葉酸の安全性評価に利用可能な動物を用いた試験は報告されておらず、LD₅₀に関する下の3つの試験が報告されているだけとなっております。

「3. ヒトにおける知見」です。まずビタミン B₁₂ 欠乏症への影響ですが、268 行目になります。ビタミン B₁₂ 欠乏が原因の巨赤芽球性貧血においては、葉酸の高用量投与により貧血症状は改善するが、ビタミン B₁₂ 欠乏による他の症状は進行するため、高齢者において神経的疾患を進行させると報告されております。

発がんとの関連性ですけれども、葉酸はアミノ酸や核酸の合成における補酵素であることから、細胞分裂・増殖に必須であると考えられております。細胞増殖の盛んな細胞は葉酸を必要とし、抗葉酸剤は抗がん剤として用いられております。MTHFR 遺伝子の遺伝子多型 677C>T は、大腸がんの発症の低減との関連が報告されていますが、葉酸の摂取量が低い群においては認められておりません。

米国及びカナダにおける小麦粉への葉酸添加の義務化後に、直腸がんの罹患率が増加しているとの報告がありますが、葉酸添加との因果関係は不明とされております。

結腸腺腫の発症についてのコホート調査において、葉酸を 0.4 mg/日以上含むマルチビタミン剤を長期間摂取した女性の直腸がんの発症率が低下したとする報告があります。一方、結腸腺腫の既往歴のある人を対象とした報告では、1 mg/日の葉酸の摂取では再発の低減は認められていませんが、5 mg/日の摂取により再発が低減したとの報告があります。また、1,021 名を対象とした別の試験の結果では、1 mg/日の摂取は再発とは関連性が認められなかったと報告されております。

英国における 10~80 歳の 3,785 名を対象とした試験の結果、いずれの年齢層においても葉酸摂取と大腸がん及び直腸腺腫の再発との関係に、統計学的有意差は認められておりません。

栄養補助食品として 5 mg/日の葉酸を摂取した女性の 30 年後における追跡調査では、乳がんの

発症増加と関連する結果が報告されております。一方、適切な葉酸の摂取は乳がんの発症の低減に関与するとの報告もあります。また、米国における心臓血管疾病の可能性の高い女性 5,442 名を対象とした試験では、2.5 mg/日の摂取では子宮頸がん及び乳がんの発症率並びに死亡率には、影響しなかったという結果が報告されております。

免疫系への影響ですが、60 歳以上の女性において食事由来葉酸に加えて、栄養補助食品として 0.4 mg/日の葉酸摂取により、免疫細胞活性に関与する可能性が示唆されております。また、妊娠中の葉酸の摂取が出生児の乳児期における喘鳴、気管支炎及び肺炎と相関すると報告があります。

亜鉛の吸収への影響ですが、ラットでは妊娠期間における亜鉛欠乏の結果、母体血清の葉酸濃度が低下し、児動物の脳や髄膜の奇形、口蓋裂及び臍ヘルニア等の異常がみられたとの報告がございます。妊娠確認後に高用量の葉酸を投与すると母体の葉酸濃度は回復しますが、胎児の異常は回復しなかったことが報告されております。ヒトでは母親の亜鉛の欠乏または不足が神経管閉鎖障害に関連しているとの報告があります。

324 行目、これまでの複数の報告では葉酸摂取による亜鉛の代謝への影響について、一貫した結果は得られておらず、妊婦の血中の亜鉛濃度による葉酸の悪影響に関する証拠は得られていないとされております。

神経障害との関連性です。高用量投与をしたラットを用いた試験により、葉酸に神経毒性があり、けいれんを引き起こすことがあると報告がされております。しかしながら、ヒトでは葉酸による神経毒性に関する報告はなく、一部に葉酸錠剤または葉酸を含む総合ビタミン剤の摂取による神経障害の報告がありますが、ビタミン B₁₂ 欠乏の可能性も示唆されております。

てんかん患者において葉酸投与後発作についての報告がございましたが、ほかの試験では発作は認められておりませんでした。パーキンソン病患者において静脈投与で神経学的影響は認められておりませんし、副作用も報告されておられません。

その他といたしまして、高用量に摂取した場合、葉酸過敏症を起こし、発熱、蕁麻疹、紅斑、かゆみ、呼吸障害を伴うことがあり、5 mg/日の摂取において腹部疝痛、下痢等が報告されております。

各国におけます葉酸の評価ということで、許容上限摂取量の設定についてです。

FAO/WHO 合同専門家会議におきましては、高用量摂取された葉酸によって生じる巨赤芽球性貧血患者の神経性疾患の進行が最も重大な有害事象としておりまして、米国科学アカデミーの推奨する許容上限摂取量 1 mg/日を支持し、1日に 0.4~1 mg の葉酸を摂取することによる有害事象及び毒性はほとんどないとしております。

我が国におけます食事摂取基準ですが、米国及びカナダでの食事摂取基準の報告と妊娠前後の 3

か月以上の間 0.36～5 mg/日の葉酸が投与された報告で、副作用はないという根拠から健康障害非発現量を 5 mg/日とし、この値に不確実性因子を 3 としまして、女性の耐容上限量を 27 µg/kg 体重/日といたしまして、15～29 歳を 1,300 µg、36～69 歳を 1,400 µg としております。男性については女性と同じ値を適用しております。

米国食品医薬品局におきましては、やはりビタミン B₁₂ 欠乏症患者に生じる神経性疾患を最も重要な有害事象とし、特別な医師の指導のない限り 1 日の摂取量は 1 mg 以下と設定しております。

欧州食品科学委員会につきましては、こちらも 5 mg 以上摂取した場合、ビタミン B₁₂ 欠乏症による神経性疾患の進行を見逃してしまう可能性を、最も重大な有害事象とし、1 mg/日以下の摂取ではこれらのマスキング作用はみられないということで、UL は 1 mg/日としています。また、この値は妊婦にも適用可能としております。

英国栄養諮問委員会におきましても、ビタミン B₁₂ 欠乏をマスキングしない量ということで、許容摂取上減量を 1 mg/日としております。また、2006 年に当委員会は神経管閉鎖障害の発症低減のため、すべての小麦粉に葉酸の添加を義務づけることを政府に提案いたしました。その後、葉酸の摂取が直腸及び大腸がんおよび影響に関する新たな報告について検討が行われ、これらの新しい報告が 2006 年の提案を変更する十分な根拠とはならないと結論いたしまして、2009 年に公表しております。

米国科学アカデミー医学学会でございます。392 行目辺りになりますが、IOM は UL を設定するに当たり、神経障害、心血管疾患、発がん、亜鉛吸収における葉酸摂取の影響を考慮し、また、ビタミン B₁₂ 欠乏症のマスキングによる神経性疾患への影響を評価項目といたしまして、葉酸 1～1.25 mg/日の投与量において有害事象が認められておらず、神経性疾患の進行が認められた 5 mg/日を最小毒性量といたしました。これに不確実係数を 5 として、UL を 1 mg/日としております。

我が国における葉酸の摂取量についてですが、平成 20 年国民健康・栄養調査によりますと、女性の葉酸摂取量は 20 代で 250 µg、30 代で 247 µg、40 代で 263 µg とされております。また、平成 18 年の国民健康・栄養調査によりますと、妊婦での葉酸摂取量は 270.8µg とされております。

個別の報告によりますと、平成 14 年度に 21～22 歳の女性 150 名の 3 日間の調査から、平均葉酸摂取量は 341±155 µg/日との報告もございます。なお、我が国における二分脊椎等の神経管閉鎖障害の発症率は、2007 年においては無脳症が 1 万出生当たり 0.8 人、髄膜瘤が 1 万出生当たり 4.8 人と報告されておまして、近年は横ばいの傾向であるということでございます。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。今、事務局から概要についての説明をいただきましたが、続きまして平原先生からお話をお伺いできればと思います。平原先生は横浜市立大学で国際

先天性異常モニタリングセンター長を務められておられまして、日本産婦人科医会の常任理事もお務めいただいております。また、厚生労働科学研究において本邦における先天異常モニタリングの構築と外的環境因子サーベイランスに関する研究も実施されておられます。

それでは、先生よろしくお願ひします。

○平原専門参考人 横浜市立大学の平原でございます。今日はお呼びいただきましてありがとうございます。何分ぐらいでしょうか。5分ぐらいでよろしいでしょうか。

○山添座長 十分に伝わるように、御自由にお時間をとってくださって結構です。

○平原専門参考人 私は実は栄養の専門家ではございませんで、基本的には臨床医でございます、どちらかと言うと先天異常の全体の集計解析をしておるという立場で、今日はここにお呼びいただいたものでございますので、必ずしも栄養学と直接結び付いた話ではないかもしれませんが、ちょっとお聞きいただきたいと思ひます。

本日お配りいたしましたパワーポイントの資料に沿って御説明を差し上げたいと思ひます。ここには「本邦における先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究」というのがございますが、これは基本的には下のスライドでございますように、1957年はサリドマイドがドイツで発売された時期で、日本には59年から入り始めましたけれども、実はサリドマイドが出たときに、先天異常の類型化した形のお子さんが何人も出ていたんですが、横の連絡網がなかったということで非常に発見が遅れたんでございます。

それを反省しまして、WHOでこういった先天異常モニタリングという仕組みを、先天異常の専門家の間でちゃんとネットワークをつくろうということででき上がったのが1つでございます、日本では1972年にWHOに先立つ2年前に日本産婦人科医会、そのころは日本母性保護産婦人科医会と申しましたが、そこがモニタリングを始めております。以来40年弱ぐらいですが、日本産婦人科医会の下でこの集計が定点観測の方でずっと行われております。

72年から始まっているんですけども、途中からは厚生労働省、昔の厚生省がこの研究班としてサポートしてくださったりとか、日本産婦人科医会という民間団体でございますが、産婦人科医のほとんどのメンバーが入っておる団体が中心になって始めているわけでありまして。現在も厚生労働省の中で研究班としても位置づけられておりまして、分析研究をしているところでございます。

メンバーはスライドの上の方に書いてありますメンバーでやっておりますけれども、東京都あるいは大阪など、いろんなところで先天異常モニタリングがサリドマイドの直後は行われたんですが、ほとんど変化がない、あるいは異常があってもすぐに見つかるという状況がずっと続いておりましたおかげで、機能はしているんですけども、何の変化もないということで次々と行政が予算を切ってきてしまいまして、結局今のところほとんど続いているところはなくて、わずかに日本産婦人

科医会が必死にやっているというのが現状でございます。非常にお寒い状況なのが日本の現状でございます。

一方、翻ってみますと諸外国ではほとんど国の行政がやっております、国の行政がほとんどやっている中で私どもが WHO の関連の会議に行きますと、日本の代表として民間団体の私に来るとするのは非常に異様な感じが毎回しております。

そんな状況で今は先天異常モニタリングが行われているわけで、その中で今回の葉酸の効果が出ているとみられる神経管閉鎖障害の状況がデータとして出ておりまして、唯一これしかございませんので、厚生省も農水省も経済産業省もみんなこのデータを使いながら、その一環としてここにお呼びいただいたんだと思います。

めくっていただきまして、その裏側には上の方に書いてございますように、産婦人科医会のモニタリングをこんな形でやっているということでありまして、先天異常すべてがカバーできるかというところ、そうではございませんで、やはり産婦人科医がやっているのが中心ですので、産まれてすぐに見つかるような先天異常ということでもあります。したがって、二分脊椎も脳神経外科医が細かく見て、初めて見つかるようなものはむしろ見つからないので、割合見つかるレベルとしては極めてレベルの高い調べ方をしているわけではございません。ただ、こういう形での定点観測ですので、ある一定の条件下でずっと定点観測が 40 年続いているところに意味があると考えております。

2 ページ目の下のスライドは先天異常モニタリングの重要性ですが、これはモニタリングで先ほど言いましたようにサリドマイドのような薬が見つかるかどうか、これが一番の重要な役割でございます、逆に今度は先天異常のお子さんがどういう推移をしているのかということがわかることによつて、例えば今、二分脊椎のお子さんは少しずつ増えているわけですが、それに対する行政の健康福祉政策がどうあればいいのかとか、あるいは同じようにダウン症が日本では増えているんです。これは高齢化の妊娠によって増えているんですが、そういったような社会環境の下で、行政が健康福祉政策をどうすればいいのかということへの提言ができるというのが、大事な役割だと認識しております。

ちなみにサリドマイドは見つかるまでに、その当時はお互いのネットワークがなかったために 4 年ぐらいかかっているんですけども、現在ではこのモニタリングの精度は、WHO を中心に 300 万人の赤ちゃんを今モニタリングしておりますので 1、2 か月で見つかります。被害者もごく少数で見つかりますのでニュースバリューがないんです。ですから、いろんな薬が見つかるんですが、ほとんど報道されることがないままこの団体は一体何をやっておるのか、お金だけ使って何をしているのかといつも言われます。実は早く見つければ見つかるほど何も起こらなかったという皮肉な状況が続くことになります。

3 ページの上の方を見ますと、先天異常の原因は多彩ということですが、これはここに書いてありますように、例えば外的因子で母体感染症、風疹なんていうのはお聞きになったことがあると思います。真ん中の辺りにダイオキシンなどがございます。こういったようなものは実は外的因子として先天異常の理由になり得るんですけども、先天異常の中でこの辺りが占めるのは全体の先天異常のわずか 2、3%でございます。高く見積もっても 5%ぐらい。95%の先天異常はほとんど内因的、染色体異常とか遺伝的因子とか、それは本人がどんなに気をつけていても起こる出来事で、先天異常は大体 20 人に 1 人ぐらいの発生率で産まれたときに起こっております。極めて多いです。20 人に 1 人です。

そのうちの外的因子というか、何かほかの物質でわざわざしたというのも本当にわずか 2、3%です。ただ、この 2、3%はたった 2、3%なんですけれども、防ぐことができるという意味では大事だということです。

3 ページの下の方に書いてありますのは、週数というのは妊娠週数でこれは書いてありますので、妊娠 3 週から 36 週、10 か月ぐらいまでずっと書いてあります。その間に臓器がいろいろできるんですけども、3、7、9 辺りは増幅して書いてありますが、この辺りが一番臓器がいろいろでき上がってきて、この時期にいろんな薬剤とか物質が関わると先天異常が起こるという時期を示しております。こういった地図ができたのも全部サリドマイドの影響で、人がどの時期にどういうことが起こるのかがわかってきたのが、この図の基でございます。

4 ページは本邦の先天異常の発生推移という形で出ています。これを一見しますとグラフで左端の 1972 年から現在に至るまでずっと書いております。下に 28 週、24 週と書いてあるのは、昔は 28 週以降を出産と呼んで、現在は 22 週以降を出産と呼んでいますので、技術の進歩で 28~22 週までは生まれる限界ということで出産となっています。

ちなみにこの先天異常モニタリングは、22 週以降の出産と言われる時期の赤ちゃんの集計だけをとっていますので、こうやって見ますとグラフでは増えているように見えますけれども、実は先天異常モニタリングの中で、内臓奇形を超音波の診断などで見つかったものも入れてくださいという時期がちょうど 1996 年にありました。そうすると一気に増えるんです。このように増えているのは人為的に増えているわけでありまして、何も日本で先天異常が増えてきたというわけではございませんで、内臓奇形を超音波等の出生前に見つかるようなものを踏まえて入れてくださいということだと増えます。したがって、産まれるときに先天異常だと見つかるうちの 6 割ぐらいは、生まれる前にすでにわかっている先天異常になっています。

4 ページの下の方を見ますと日本の先天異常の頻度があります。これは見ていただければそのとおりでございます。1 万人の赤ちゃんにつき何人という数字で書いております。臓器別というの

は黄色いシェードがかかっていますけれども、心血管系が一番多うございまして、1万人のうち83人の赤ちゃんが先天異常として、心血管系の異常として登録されているということです。実際にはもっと多いんですけれども、産まれて1週間ぐらいの間に産婦人科医が見つかるというのが原則になっていますので、見つかる確率も必ずしもすべての心血管異常が見つかるわけではございません。

そこにございますように、1~10位までずっと見ているんです。どこにも二分脊椎が入ってこないんですけれども、後でその辺りは述べます。

5ページに移りますと葉酸による先天異常発生低減化でございます。これは妊娠1か月前から妊娠判明後3か月、ここでは何回も御議論が出ていたと思うんですけれども、日本は妊娠1か月前からというのをどういう人たちにするかというのは、妊娠を計画している人と呼んだわけです。妊娠を計画している人としている国もあれば、妊娠可能な年齢の12歳以上の女性みんなという国もありますし、妊娠を予定しているという人たちもありますし、妊娠可能な年齢の女性といういろんな表現があるんですが、日本では妊娠を計画している女性と限定した形でこの葉酸はスタートを切りました。これは2000年12月28日、御用納めの厚生省最後の日に発表され、その翌週1月1日から厚生労働省になっています。

5ページの下グラフは、赤いグラフが無脳症という赤ちゃんが生まれてもまず助からないという頭蓋が欠損して脳が露出して、脳が欠損しているような状態の赤ちゃんが無脳症とって産まれるんですが、この赤のグラフが無脳症でございます。青の折れ線グラフが二分脊椎で、これも1972年から現在に至るまでデータが出ております。

これで見ますと無脳症はどんどん減っているんです。現在はほとんどゼロに近い状態になっています。これは1万人の赤ちゃんで何人産まれたかというグラフでありますので、1万人のうち1972、1973年には十何人も産まれていたのが、今は1人か2人という状況になっています。これは取りも直さず超音波の診断が発達しまして、妊娠22週未満で中絶されているのがほとんどでございまして、中絶していることを推測したデータで補正しますと現在もあまり変わっていません。増えているわけでもありませんけれども、変わっていないというのが現状だと思います。

正確な数字はわかりません。なぜわからないかという、日本では中絶した理由をすべて報告する義務がございませんので、ましてや中絶するときに無脳症だということを適用として日本では中絶することはできませんので全くわかりません。類推した形でみますとあまり変わっていないだろうなと思います。

同じく青線は二分脊椎になりますが、これは増えているというのがわかります。後でまたグラフが出ます。

世界の二分脊椎の発生推移というのが 6 ページの上の方にございます。日本は真ん中にございますように徐々に増えている。これは先ほどのグラフと同じでございます。一方、ハンガリー、USA と 2 つの国を代表として出しましたが、欧米の先進国はほとんどこういう傾向で下がっております。ハンガリー、USA で葉酸と書いてあるところが葉酸のキャンペーンが始まった年の辺りでございますが、それ以前に減っているんですけども、そこから更に減っているというのが欧米の状況であります。日本では葉酸のアナウンスメントは欧米に 10 年遅れましたが、10 年遅れたところからまた更に増えているというのが現状でございます。

6 ページの下の方のグラフは、同じように無脳症という、先ほど申し上げましたように脳の欠損している赤ちゃんの発生率と二分脊椎の発生率でございます。ここで見ていただきますと、無脳症は一様にどの国も減っています。これはほとんどが超音波の診断とかそういった形で中絶されるために減っているわけです。二分脊椎はおおむね多くの国では減っています。いっぱい書いてありますけれども、ほとんどの国が減っているということを言いたいんです。中で一際赤い字が増えているのが日本でございます。日本は増えているという国で、あとはたしかメキシコなどが増えているんですが、増えている国はほとんど例外的な国なんです。そういう状況でございます。

7 ページにいきますと、上が先ほど言いましたように二分脊椎の発生頻度を推移としてグラフにしたものでございます。これは先ほど出たものと同じでありますけれども、72 年から現在までのグラフがずっとトレンドで書いてあります。最初の辺りの 10 年ぐらいは検査の安定性が欠けていた部分もあるのかもわかりません。いろんな施設によって差がありましたので、80 年ぐらいからはだんだん安定しているんですが、やはり増えています。増えていることを踏まえまして、2000 年に厚生労働省も欧米に遅れること 10 年後に、やはり葉酸はキャンペーンとしてやりましょうということになったわけであります。

2000 年から葉酸のキャンペーンが行われましたけれども、それから後に更にまた数年間上昇を続けたわけであります。これは 1 万人辺りで何人という赤ちゃんの変動でありますので、1 万人のうち 5 人とか 6 人というところで増えているわけです。その後 2003、2004 年辺りから少しずつ歩留まりしています。減ってはいないんですが、歩留まりしたところで留まっている。

その下の棒グラフは何かといいますと、これは某社の葉酸の販売量とリンクして書いてみたんですが、2002 年を 100 としたときに 2003、2004 年は 100 に対してどのぐらい増えたかというのをグラフで書いています。この販売量あるいは広告、コマーシャルとかいろいろなものでキャンペーンが張られていたのは、たしか 2003、2004 年辺りからです。そのころから少し減っているのかもわかりません。

7 ページの下のところ、なぜ二分脊椎が増えているのかということで、これは今のところ純粹

な疫学的に証明されたところはどこにもございません。ただ、原因は1つではなくて食生活の喚起をとっていないのも関係しているかもわからないし、いろんな複合因子が絡んでいるだろうと思います。あとは病院によつての診断精度が医学の進歩とともに変わってくることによって、二分脊椎が先ほども言いましたように、脳神経外科医が診ないとわからないようなものまで、あるレベルの病院では見つかるようになってきたことも加担しているのも事実だと思います。そういったものがいろいろ増えてくる原因の1つになっているので、このモニタリングのデータ1つ見て、日本が純粋に増えていると言い切るにはなかなか難しいものがございます。

8ページに移っていただきますと、2000年12月に厚生省が葉酸のアナウンスメントを出しているわけです。実質上は2001年からそのキャンペーンをやり始めたわけでありますが、2003年当時と、現在は2009年のちょうど暮れぐらいから今年初めにかけて今、同じ施設で同じような妊婦さんたちを対象にして、2003年と2009年の違いをみております。2003年に赤字で書いてありますけれども、妊婦さんが葉酸の摂取を妊娠前から栄養補助剤を含めて摂っていたというのは、2003年当時は7%ぐらい。これはかなりキャンペーンが張られてマスメディアも随分宣伝していた後なんですけれども、現在は20%弱ぐらい。

妊娠後になりますと急に心配になってみんな飲み始めるんですが、57%ぐらいというすごい勢いで飲みます。あとは通常の食事の中で葉酸を気をつけて摂っていたという人たちがいるわけです。でも通常の食事だけだったという人たちは、やはり妊娠後は注意して食べるようになったということだと思います。

8ページの下の方のグラフは、厚生労働省の通達・推奨をどのぐらい知っていましたかということを見ますと、2003年当時はあれだけキャンペーンを張っていても、よく知っていたという人は8%。ところが、現在はあちらこちらのマタニティ雑誌など、いろんなところでキャンペーンを張っていますので、よく知っているというのが30%ぐらいになっているんです。少し知っていたという人も含めると今は7~8割の人が知っている。2003年当時はそういえばそんなことをテレビで言っていたかなとか、新聞に出ていたかなという程度で40%ぐらいの人だったのが、今は7~8割ぐらいの人が知っているという状況になっています。

9ページは同じような資料です。矢印のところは少しずれておりますけれども、妊娠前に葉酸を摂っていた人は少なかった。2003年当時はなかなか増えなかったんですが、今は割合摂るようになってきたという傾向があると思います。

10ページ目は先ほども言いましたように、外的因子というのは防ぐことができる。その間、葉酸の話が出てから、厚生労働省からもいろんなキャンペーンが報告書として出ているという形になっています。

国際先天異常監視研究機構、WHO の関連機構の概要が 10、11 ページに書いてございます。この中でも葉酸の推奨は先天異常監視機構の中でも、随分キャンペーンの原動力になっていた人たちがおりまして、WHO の関連機構でもみんながこのことに関しては注意をしていました。いかんせん、これはやたらと飲めばいいという人たちよりも、むしろ猜疑的に飲んでいたら大丈夫なんだろうかな、本当に大丈夫かなということを考える人たちがいっぱいいる集団ですので、1990 年代ぐらいから欧米ではキャンペーンが張られたんですけども、張っている以上は自分たちでもちゃんと見張ろうということではいろいろやっていました。

それが最近になりまして、赤ちゃんに喘息が少し増えるかもしれないとか、あるいは呼吸器合併症が増えるかもわからないとか、あるいは大人ではがんの問題が出てきているというのは、そういったような効果の 1 つかもしれません。

11 ページの下の方は私どものところでやったデータで、わかりにくくて大変申し訳ありませんが、要は非妊娠女性に食事のある程度とっておいていただいて、それから後しばらくしてから葉酸を 200 μg とっていただいてどのぐらいかとか、更にその人たちをまた一休みしてから 400 μg とってもらってから、血清中の葉酸濃度とかホモシステインの濃度をはかってみるとどうなるかということ調べたんですが、いろんな遺伝子多型を見ても 400 μg とっている。ほぼ同じレベルのところ葉酸の血中濃度を持っていける、あるいはホモシステインの濃度も同じようなレベルに持っていけるということがわかりました。これも今日の引用されているデータの中に入っていると思います。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。ただいまの平原先生からの御説明について、先生方から御質問をいただければと思いますが、どなたか御質問をおっしゃる方はおられますでしょうか。山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 1 つ教えていただきたいんですが、これはモニタリングではなくて産婦人科医としての御見解を伺いたいんですけども、産科の診療ガイドライン 2008 年版が出ていまして、それによると妊婦の方あるいは妊娠される可能性のある方に対して、産科医は積極的に葉酸摂取を勧めているように読めたんですが、実際に現場ではどのような形で葉酸摂取を勧められているのでしょうか。つまり、どういう形態で摂取することが望ましいと指示をされているのでしょうか。

○平原専門参考人 これについては非常に難しく、妊娠が判明した時点で我々は診始めるわけです。その時点では神経管で閉鎖が始まっているんです。遅いんです。だから、その前に摂ってもらうことが私たちの一番重要なことなので、そういった人たちには、とにかく次回の妊娠のときには摂ってくださいということをもまず言うこと。

もう一つは私ども研究班でもずっとその辺りのところは問題になっていて、どういう形で伝える

のがいいかというのは、基本的には若い女性に伝える方がよいというのが話の骨格なんですけれども、やはり教育現場で中学校とか高校の学校教育の中に持っていくというのが、一番いいだろうというのがあるんですが、地方の教育委員会も妊娠と聞いた途端に引いていきます。これは非常に効果が悪くて、むしろこれは小学校の保健の先生とか、そういう先生たちをお願いをして話をしていくかなという形で、もどかしい状態なんですけれども、とどまっているのが現状だと思います。

産科医は先生御存じのとおり、産科のガイドラインに盛り込まれる以前に随分みんな認識し始めて、大事だと言っているんですけども、いかんせん妊娠した人しか来ませんので、妊娠する前にどうすればいいのかというのは、もっと学校教育の問題とか、あるいはお母さんとか PTA の人たちによって、そこから子どもさんたちに伝えていただくという方法が一番今のところ有効だろうと思います。

諸外国でもドラッグストアみたいところに山ほどパンフレットが積まれていたりとかして、日本も私も神奈川県でマツモトキヨシとかいろんなドラッグストアに、厚生省がその当時お金をくれたのでパンフレットをいっぱい置いたんですけども、あまり売れなかったです。済みません、答えにならなくて。

○山添座長 よろしいですか。奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 ちょっとお聞きしたいんですけども、欧米で葉酸を摂取する前から、このグラフを見る限りかなり下がっています。日本の場合は上がっているという状況で、欧米は葉酸よりむしろ、それ以外のサプリメントの摂取を日本より早い時点で始めていて、特に葉酸だけのサプリメントより、よく見ますとマルチビタミン+葉酸とか、そういうものとの関連で下がっていて、日本の場合も恐らくこれからそういうサプリメントを摂る習慣がかなり出ているという状況で、葉酸だけではないような気もするんですが、どうでしょうか。

○平原専門参考人 ありがとうございます。先生のおっしゃるとおりのところが多分あるんだろうと思うんです。ただ、例えば資料の 6 ページ目を御覧いただきたいんですが、世界各国のものが出ています。下の方を見ますと二分脊椎というところに、一層高いところからずっと落ちていく緑のグラフがございます。これがイギリスなんですけれども、イギリスは 90 年初頭になって初めて葉酸が出始めているんですが、それまでに下がってきているのは血清マーカーといって、妊娠初期の血液検査である特殊なタンパクを調べて、高値を示すと二分脊椎の可能性が高いですよということで、それで二分脊椎の出生前診断がされて減ってきたという実態の部分が多いんです。

多分これがイギリスなんかでは一番の大きな原動力になって下がって、そこから更に下がった分は、もしかしたら葉酸の可能性があるとされているんですけども、最初に大きく下がってきているのは血清マーカーの影響が欧米では多かったと思います。

ただ、先生がおっしゃるようにマルチビタミンというのは、欧米では妊婦さんは摂るというのが原則のようなとらえ方をしております。ですから、その習慣は日本にはなかったということもありますので、この当時 90 年に葉酸のことが随分キャンペーンが張られて、国際先天異常監視機構でも大きな話題になって、日本でも厚生省に随分私たちも話をしたんですけども、その当時の厚生省は欧米人に比べて日本人は野菜をいっぱい摂るじゃないか、御飯も食べているし野菜も摂っているし、葉酸が足りないことはない。日本人の食生活が保たれていればという話が随分あったんですが、欧米の人たちは確かに葉酸の量は少ないは少なかったみたいです。

そういったこともあるので、マルチビタミンというのは習慣づいていたのかもわかりませんが、日本ではあまりなかったというのが 1 つの原因だったのかもわかりません。そのところはまだ証明できておりません。

○山添座長 そのほか先生方でいらっしゃいますか。奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 もう一つ、先生は先天異常学会でよくインフォメーションされていますけれども、サプリメントの摂り過ぎ、葉酸の摂り過ぎには気をつけた方がいいのではないかという感触をどこかで得られておられるわけですか。

○平原専門参考人 これは多分、最初のときの葉酸に関しては 1 mg を超えるのでなければというのが国からアナウンスとして出しましたので、普通のサプリメントで摂っている限りは、とにかく摂ってくださいの一边倒だったんですけども、実は去年、例の喘息が増えるかもわからないという新聞報道がございました。あ後は妊婦さんたちがみんな聞き始めて、摂っていていいんですかと聞くんです。

そういう意味では摂り過ぎることに関してのキャンペーンよりも、適切な人たちが適切な時期に摂ってくださいというのが私たちが一番言いたいことなんですけれども、摂り過ぎに関しましてはサプリメント 1 錠に 400 μ g 入っているものがほとんどですので、まず大きな問題はないのではないかと考えております。

○山添座長 ほかに先生方どなたかいらっしゃいますか。それでは、一応平原先生からお伺いしたので、次に瀧本先生から御説明をいただけますでしょうか。

○瀧本専門参考人 では、食事摂取基準の葉酸ということでお話をさせていただきたいんですけども、こちらのファイルの資料の 5「日本人の食事摂取基準 2010 年版」の葉酸のところを御覧いただきながら、お話をさせていただきたいと思います。

先ほど事務局から御説明がありましたとおり、葉酸はペロイルモノグルタミン酸の相当量として数値を策定しているんですが、サプリメント等に含まれる、いわゆる合成されたものはペロイルモノグルタミン酸なんですけれども、普通の野菜であるとか食品中に含まれる葉酸は複数のグル

タミン残基がついておりまして、ポリグルタミン酸型ということになっております。このため、食事から摂った場合ですと小腸でグルタミン残基が切れてからでないと代謝経路に入らないんですが、サプリメント等に含まれる合成葉酸モノグルタミン酸型になりますと、一部は代謝を受けずに直接血中にも移行するというのが問題であると考えられています。

先ほど消化吸收、利用のところで御説明がありましたけれども、食品中の葉酸と合成葉酸の大きな違いというのは、やはり吸収率、生体での利用率が異なるということです。食品に含まれる葉酸というのは、五訂食品成分表に記載されている各食品の葉酸含有量というのがございますが、そのとおりのものがすぐ体の中で利用されるわけではない。我々の食事というのは非常に多様でするので、調理の仕方であるとか食品がどのような状態で保存されていたかによっても変わってきてしまう。私どもが食事摂取基準を検討した際には、おおよそサプリメントに比べると食事から摂取されたものというのは、利用率は約半分であろうということで想定をしております。

更に葉酸がどのように体内の栄養状態に影響するかという点でも、幾つか生体指標というものがございまして、血清あるいは血漿中の葉酸というのは非常に摂取量の影響を受けやすいんです。先ほど平原先生が、サプリメントでの血中濃度の変動というのをお示しくださったと思うんですけども、サプリメントで摂取すると比較的早く血清あるいは血漿中の葉酸濃度の上昇という形で観察できます。そのため血清あるいは血漿中の葉酸は中長期的な栄養状態の指標としてはあまりふさわしくないと考えられています。

中長期的な指標としてどういったものがあるかと言いますと、赤血球中葉酸、これは全血を測定してヘマトクリット値で補正をすることで赤血球中の葉酸量を推定しているんですが、赤血球の寿命が大体 2、3 か月ございますので、中期的な指標になる。もう一つが血漿中の総ホモシステイン値でございます。ホモシステインがなぜ指標になるかと言いますと、先ほど事務局から御説明いただいた葉酸代謝の経路で、ホモシステインがメチオニンに転換される経路で葉酸が補酵素として作用する。葉酸が不足をいたしますと血中のホモシステイン値が上昇するといったメカニズムを持っているわけですが、ホモシステイン値が上昇しただけの葉酸摂取というのを想定して推定平均必要量、推奨量、目安量というのを算定しております。

今、多分一番気になるところは耐受上限量になるかと思うんですけども、食品からの摂取で過剰摂取、日常的にたくさん摂ってしまつて耐受上限量を上回るということは、まず考えにくいです。私どもも耐受上限量の設定に当たってはサプリメント、合成葉酸からの摂取を念頭に置いて算定をしております、これは議論の多かつた部分なんですけど、妊娠可能年齢の女性において神経管閉鎖障害の発症及び再発の予防のために投与された量として 0.36～5 mg/日の間で使われていて、副作用の報告はないという根拠から不確実性因子は 3 としまして、上限を 27 μ g/kg 体重/day というこ

にして、参考資料5の185ページに耐容上限量を性年代別で一覧としておりますように、設定をしております。

葉酸に関しては先天異常の予防だけではなくて、高齢者の心血管疾患あるいは脳卒中などの予防にも役立つのではないかという観点から、幾つか大規模な投与試験なども行われているんですけども、予防効果があるというだけの十分な根拠は今のところちょっと難しい。

もう一つ、高齢者に関しましては加齢とともにビタミン B₁₂の吸収が低下していくために、葉酸を過剰に取ることで B₁₂欠乏症の諸症状、特に神経障害、巨赤芽球性貧血は葉酸の投与で改善してしまうんですけども、B₁₂欠乏自体は改善されないので、神経障害の進行に影響してしまうといった問題があります。あるいは参考資料2の最初の方の関連資料で、チリで北米に続いて穀類への葉酸添加が行われたんですが、高齢者の B₁₂欠乏症をマスクするおそれがあるのではないかと。同じくチリで穀類への添加後で大腸がんの発生が増えているという報告がございます。

今回2010年版にはこういった報告で間に合わなかった部分もあるんですけども、今後の検討課題として上限量を検討していかなければならないと考えております。

以上です。

○山添座長 どうもありがとうございました。ただいま瀧本先生から御説明をいただきましたが、瀧本先生の御意見について御質問がありましたらよろしく願いいたします。

栄養としての食物からの摂取と、化学物質としての摂取で利用率に大きな違いがあるとおっしゃったんですけども、それは食物から摂る場合には何らかの限度があるために入らないのか、あるいは非常に個人差が大きいということなんでしょうか。その辺のことで知見はわかっていることがあるのでしょうか。

○瀧本専門参考人 両方あると思うんです。体内で葉酸が充足している状態であれば、例えば野菜を非常にたくさん摂っていたとしても不必要なほど吸収する必要はないので、吸収されないといった機構も働きますし、勿論個人の遺伝的な背景なども影響しています。先ほどお話がありました MTHFR といった酵素の遺伝子多型で、酵素活性が非常に低い方の場合ですと少ない摂取だとやはり血中濃度が低いことがございます。

合成葉酸の場合ですと、1回代謝を受けることなく入ってってしまう部分がある。多分こちらの参考文献にもあがっていたと思うんですが、サプリメントを日常的に摂っている中高年の女性で、代謝を受けない状態の葉酸が血中に検出されたとの報告もあります。

○山添座長 今、先生がおっしゃっていただいたのは参考資料2ですね。

○瀧本専門参考人 そうです。なかなか難しいと思います。

あと、いろんな条件で変わってきってしまうことがあるんです。実は食品をゆでたりしますとゆで

汁中に結構出てしまうとか、そういった調理によっても変わってきてしまって、葉酸の吸収率は非常に難しい。食事性の葉酸の利用率というのを本当でしたら食品別に、例えばハウレンソウだったら何%とお示しできるかというと思うんですけども、それはなかなか難しいところです。

○山添座長 どなたかほかにございますか。山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 1つ質問があるんですが、上限値を設定する場合に不確実係数を3と設定されていましたが、その不確実係数を決める際の根拠になったのが、神経管閉塞障害の再発防止で使っている葉酸の摂取量ですね。再発防止の場合は患者さんが医師の管理下にあると私は認識しているんですが、医師の管理下にある場合は少々摂取量が多くても、お医者さんがきちんと管理していますから問題ないと思うんです。医師の管理下で使っている服用量に安全係数3をとって、医師の管理下がない人が普通に摂取する際の上限量を設定をした場合に、暴露マージンとしては十分なのか、それとも、医師の管理とまではいなくても、十分な注意が必要なのか、栄養学的な観点を含めて御見解を教えてくださいたいのですが。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。非常にコメントが難しいところだと思うんですけども、1つは日本ではやられていなかったわけですが、諸外国での長年の経験からという部分が大きかったので、その値を採用した。不確実性因子を例えばなぜ5にしないのかということだと思うんですけども、この検討を行っている時点では、そこら辺の議論はまだされていなかったというのが実際のところでございます。

今後また2015年版に向けていろいろな検討が必要になってまいりますけれども、その際にはこの3でいいのか、もしくは引き上げる必要があるのかということも、考えていかななくてはいけないのではないかと考えております。

○山添座長 そのほか先生方いらっしゃいますか。

○鶴身課長補佐 1点済みません、事務局からなんですが、以前は上限量が1,000だったと思うんですけども、1,300に増えていますが、何か特に知見があったということはあるのでしょうか。

○瀧本専門参考人 このとき、むしろ葉酸が循環器疾患の予防に有効ではないかという議論の方がむしろ多かったんです。水溶性ビタミンであることと、かなりこういった循環器疾患の予防のための介入試験では大量投与がされていたんですけども、目立った有害事象というのは報告がされていなかったもので、1mgではなくて計算したそのままの値でも、1mgでなければならないとする十分な根拠もないのでということで、こういった値になっております。

○鶴身課長補佐 ありがとうございます。

○山添座長 ほかに先生方ございますか。

こういう食物ではない形で、この量を摂った場合に、体の中に入ったものは完全に中のものと、

食物からきたものと、こういう化学物質として摂ったものとは挙動は後で全く同じになるのか、いつまでも違った挙動をとると考えられたんですか、その判別のときに分けなくて考えるということではなくて評価をしてきたわけですか。

○瀧本専門参考人 今までのところは肝臓等で代謝を受けた後は同じように体内で利用されるという前提でつくってまいりました。ただ、今後はやはり体内での動態についてももう少し検討を加える必要があるのではないか思うんです。以前であればサプリメントといった形で日常的に葉酸を摂取される方の割合は、非常に低かったと思うんですけれども、今後増加していった場合にやはり注意深く見ていく必要があると思います。ただ、区別するのは実際のところなかなか難しいです。

○山添座長 1つは半減期が比較的長いですね。なので、入ってしまった後どう考えるかということが、単純な薬だというよりもどうも長そうな感じなので、そこをどう考えるのかということなのかなと。逆に言うとある程度一定量を摂っていれば、一定の幅に入りやすいことは入りやすいのかもしれない。

○瀧本専門参考人 日常的に、例えば1か月とか2か月摂りますと一定の血清値の幅のところに入っています。摂っていない人に比べると何倍も高いレベルになります。

○山添座長 それでは、瀧本先生と平原先生からお話を伺いましたが、先ほどの疫学調査で、高用量の場合に皆さん懸念が多少あるのではないかと。高い濃度ということでありましてけれども、その点について先生方の方で、例えば先ほどの最初のところの説明でもありましたが、英国から出された発がん性の問題、先ほど平原先生におっしゃっていただきました喘息のことも多少問題になっていると思うんですけれども、その辺のところについては先生方から御質問いかがでしょうか。

喘息の懸念が出てきたということをおっしゃったんですが、そのエビデンスの確かさというのは、それはどの程度と我々は理解すればいいのでしょうか。

○平原専門参考人 私もわかりませんが、ただ、確かにデータを見ると影響があるのかなと。オッズ比が1.0ちょっととか1.1で低いレベルですね。心配なのはむしろ今いろんな環境因子が絡みながら、例えば日本で喘息のお子さんは間違いなく増えているんです。増えているけれども、その背景因子は一体なんだろうかと。いろんな複合因子が加わってきているので必ずしも葉酸1つだけというよりも、葉酸を摂るという注意を払うお母さんのモチベーションを取り囲むいろんな教育環境、社会環境、家庭環境といったことに関しては、一体どういうふうに分かるのかなというのが、ちょっと私は興味があるところなんです。

ざっと見る限りは、確かにプレストフィーディングの時期とかいろんなものを見てもあまり変わりはないし、それぞれで葉酸を摂っていた人たちが少し高いというデータがあるので、どうなのかなというのが見ていてまだわかりません。ただ、1つ言えることは葉酸を摂って葉酸の効果で二

分脊椎が減ることに関しては、かなり多くのエビデンス、論文が出て、その蓄積の下でこのキャンペーンが張られているわけなので、少なくともやはり懸念されることに関して地道にデータを積み重ねながら最終的な結論をどこかに、確かに得た方がいいだろうと思います。

妊婦さんが新聞報道で大変心配しながら私どもに聞かれますので、助産師さん自身もどうやって答えればいいんですかと我々も聞かれるんですが、私たちもなかなか答えられなくて、とりあえず今のところは最初の初期だけ書いていたら、あとはそこまで書らなくてもいいのではないかな。ただ、書いていても妊娠中に書いていくことによって妊娠高血圧症候群が減ったりとか、胎盤早期剥離とって、赤ちゃんに非常にダメージが残るようなことが減るといふ論文もあることはあるんです。それも考えれば喘息の論文と同じ程度のエビデンスレベルで出ているんです。ですから、なかなかこういうところは答えが出しにくいかなと思っておりますので、様子見という感じです。

○山添座長 もう一つ、ビタミン B₁₂ の不足をマスクするということがよく書かれていますが、実際日本での現在の使用状況において、ビタミン B₁₂ の欠乏をマスクする可能性については、先生はどうお考えでいらっしゃいますか。

○平原専門参考人 これは最初の 2000 年のときも、そういう問題があつて大分懸念したんですけども、私の知る限りではそれでマスクされたということが原因で神経症状が進行したとか、貧血の状況がという問題でケースレポートがされたのは、日本では少なくともないと思うんです。欧米でもあまり見たことがないので、いわゆる量的な問題で今の安全設定されている用量である限りは、大きな問題が起こることはないだろうと思うんです。今のところ前に二分脊椎とか神経管閉鎖障害を起こした方というのは、次のときはほとんどの方はフォリアミンを飲んでるんです。フォリアミンは 5 mg ですから、それを飲んでいてということですけども、これも私自身はあまりそういうものでケースレポートになったというのは見たことがございませんが、瀧本先生、ありますか。

○瀧本専門参考人 ないです。

○平原専門参考人 多分臨床医としてあまり経験したことがなくて、むしろ高齢者とか、先ほど瀧本先生が言われていたチリの高齢者など、むしろそういった人たちが方が影響が出ているのではないかなという気がします。

○山添座長 ありがとうございます。忘れていましたが、今日欠席の先生からのコメントが葉酸についてあるんですけども、どうでしょうか。事務局から欠席の先生のコメントを御披露願えますか。

○新谷評価専門官 資料 2 「専門委員からのコメント」の 1 ページになります。梅垣先生からコメントをいただいております、プテロイルモノグルタミン酸として海外では穀物に添加され、食事摂取基準の値も設定され、栄養機能食品として流通もしているものです。抗悪性腫瘍薬や抗リウマ

チ薬として利用されている葉酸代謝拮抗剤メトトレキサートを服用している人が利用したり、ビタミン B₁₂ の欠乏者が利用したり、必要以上に過剰摂取しない条件ならば安全性に問題はないと思います。

妊娠を希望する女性には葉酸が必要であることから、葉酸を含む栄養機能食品が販売されていますが、栄養機能食品は国が定められた基準を守れば自由に販売してよいといったことから、葉酸とともに安全性が危惧されるハーブなど、複数の成分が添加された製品が販売されています。そのような問題から品質が確保され、製品毎に許可される特定保健用食品あるいは医薬品として、葉酸を含む製品が利用できることは望ましいかもしれません。ということです。

以上です。

○山添座長 ありがとうございます。梅垣先生からのところでは、メトトレキサートあるいはリウマチの治療薬、抗がん剤として扱っている量は多くなりますけれども、そういう人が使うということがあるということなのですが、今回の場合には当然適用が限られている人ですので、直接こういうものが今回のところに影響することはあまり考えられないのではないかと思います。こういう点についても何らかの専門参考人の先生方で、やはり留意すべき点が何かありましたらコメントをいただければと思うのですが。

○瀧本専門参考人 梅垣先生がおっしゃられているのは、恐らく現状妊婦さんに葉酸をサプリメントの形で摂取いただく際に、きちんと審査を受けたものが市販されていないことを重要視されているためだと思います。

確かに私も妊婦さんを対象にして、葉酸摂取あるいは血中濃度の調査研究等をやっております。直接お話を伺う機会などもあるんですけども、これは本当に大丈夫なんですかというコメントをいただくことがあるんです。医薬品であり特保の場合でしたら、きちんと国が定めた基準に従って審査を受けたものが使われているわけですけども、いわゆるドラッグストアあるいはコンビニエンスストアで買うものというのは、本当にその量がきっちり入った製品かどうか、あるいは錠剤の形をつくるためにいろんなものが入っていますね。そういったものが本当に安心なのかというところまで御心配される方も確かにいらっしゃるので、そういった意味では国の審査を経たものが流通するという意義はあると感じます。

○山添座長 ありがとうございます。今、実際に妊婦さんが葉酸を摂取したいという場合には、どういう形で使われているものが一番多いんですか。

○平原専門参考人 現時点では、やはりサプリメントを摂っている人が多いと思います。妊娠してから特に7割ぐらいの方がサプリメントをとっているのではないですか。妊娠前だとサプリメントそのものを摂っていた人というのは、全妊娠している人たちの3割かそのぐらいだと思いますけれど

ども、妊娠してからむしろサプリメントを摂ろうという人たちの方が多いというのが、随分変わったなという感じがします。一昔前は考えられなかったです。食事は気をつけなければというのはもともと思っていると思うんですけれども、それ以外で随分増えていると思います。

○山添座長 ありがとうございます。先生方、ほかに御質問はございますか。山崎先生、どうぞ。

○平原専門参考人 平原先生に教えていただきたいんですが、サプリメントを摂取する場合、マルチビタミンの形が私は一般的かなと思うんですけれども、葉酸単独剤を服用することがいい場合というのはどの程度あるのでしょうか。

○平原専門参考人 どうでしょうか。先生がおっしゃるのは要するに、葉酸だけが足らなそうな人が、葉酸を摂っているという人たちがどうなのかということだと思っんですけれども、多分今の販売している葉酸というのは、合剤になっているものもあれば2つ混じっているものとか、何種類も混じっているマルチビタミンもありますし、複合された形で売られているものが多いと思うんです。だから、手に入りやすいという点では合剤になっている方が多いのではないかという気がします。

ただ、葉酸自体に関してマルチビタミンを要する食生活が、いろいろバランスの悪い人たちがどのぐらいいるのかということに対しては、これはむしろ瀧本先生の方が詳しいと思うんですけれども、今の若い人たちの中の一部でバランスの悪い食生活をしている人たちがいるのは間違いないので、そういう人たちにとってはマルチビタミンの方がいいのかもわかりませんが、自分たちがどちらが足りなくてマルチビタミンを摂ろうとか、葉酸がいいということ意識して摂るほどまでには至っていないと思っています。

だから何となく葉酸と言われると、ドラッグストアに売っている手に入った葉酸が、たまたまそれが合剤を使っているし、現実には合剤の方が多分目につきやすいし、売られているんだと思うんです。そんな感じはしますけれども、いかがですか。

○瀧本専門参考人 どちらがいいですかというのは、例えば産科の先生にお聞きになる方はやはり一部です。多分感覚としては葉酸と鉄とか、葉酸プラスほかのB群ビタミンが複数入っているもの、あるいはビタミンCとかそういったものとの合剤になっているものの方が、何となく気分的に選ばれやすいという感じはいたします。

ちょっと私が心配なのは、葉酸がちゃんと入っていないのに葉酸と表示されている健康食品が結構ありまして、それを摂られる方が若干いらっしゃるんで、それはあまりよくないといいますが、心配な傾向かなと思います。

○山添座長 今日は一応個別の品目ではなくて、全体の葉酸を摂取するという意味について議論をいただきましたけれども、先生方の意見を伺っていますと、やはり葉酸は妊婦さん、妊娠を

計画している方には、基本的には重要であるということはお認めいただけているかと思います。しかも、今回の妊娠を計画している人、妊娠の可能性のある人が摂取することについてはあまり問題がないのではないかと考えます。

そうしますと、一応全体の葉酸としてこういうサプリメント、健康食品の形できちんとしたものを、先ほど瀧本先生から品目がきちんとした管理のされたものを提供の方が望ましいのではないかという御意見もいただきましたので、全体としての葉酸についてはこういう形で認める。これを前提にして今後、個別の品目の是非の方に移っていきたいと思います。

ただ、本日はもう3時半を過ぎておりますので、お二人の先生をあまり長い間引っ張ってもということですので、一応葉酸全体の話についてはこの程度にさせていただきたいと思います。平原先生、瀧本先生はここで御退席していただいて結構でございます。どうもありがとうございました。

(平原専門参考人、瀧本専門参考人 退室)

この後、もう一件来ております大豆ペプチドしょうゆの全体の話をして今日議論したいと思います。それでは、2つ目の全体の説明に入っていただきたいと思います。まめちから大豆ペプチドしょうゆでございます。こちらは27ページからになっておりますが、事務局から説明をお願いできますか。

○新谷評価専門官 それでは、申請者の作成いたしました資料のファイルと、今、座長からございましたように、資料1の27ページ以降を使って御説明させていただきたいと思います。

最初に申請者が作成いたしました資料のタグ2をお開けください。こちらに表示見本がございます。この製品は容量が4種類設定されておりますので、表示が4種類ございますが、タグ2の最後のページに表示事項がございますので、そちらで説明をさせていただきたいと思います。

商品名は「まめちから大豆ペプチドしょうゆ」でございます。許可表示といたしましては「本品は大豆ペプチドを含んでおり、血圧が気になる方に適した食品です」。関与成分といたしまして、大豆ペプチド、グリシルチロシンとして430 µg及びセリルチロシンとして250 µgでございます。

摂取上の注意といたしまして「1. 本品は多量の摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進できるものではありませんので、1日の摂取目安量を守ってご使用ください。2. 血圧が高めの方の食事は減塩が基本です。多量摂取により食塩摂取量が多くなりますので、ご注意ください。3. 体質によりまれにせきがでることがあります。その際は医師にご相談ください。4. 妊娠中または妊娠の可能性のある方、腎機能が低下している方及び高血圧症の治療を受けている方は医師にご相談の上ご使用ください」ということです。

1日当たりの摂取目安量は「1日に8 ml (小さじ2杯弱)を目安とし、普通のしょうゆに置き換えてご使用ください」となっています。

資料1に移っていただきまして、31 ページ 79 行目からになります。本日は商品見本もございませんので、お回しいたします。この商品見本の中身は申請時のものということですが、表示については現状のものでございます。

資料1に移っていただきまして、31 ページ 79 行目からになります。本食品はしょうゆに大豆ペプチドを含む大豆発酵調味液等を混合したものであり、塩分については普通のこいくちしょうゆに比べ、50%低減されております。

本食品に含まれる大豆ペプチドは、●●させた大豆発酵調味液に含まれるものであり、アンジオテンシン I 変換酵素の活性を阻害し、血圧の上昇の抑制に寄与するものと考えられております。

食経験といたしまして、しょうゆは約 500 年の食経験を有し、年間約 90 万 kL のしょうゆが出荷されております。国民一人当たりの摂取量は 1 日 17.5 g とされております。

本食品に配合される大豆発酵調味液は、●●でありまして、原料である大豆は煮豆、豆腐、油揚げ、きな粉、しょうゆ、味噌等さまざまな形で長年にわたり食されてきた食品でございます。大豆ペプチドにつきましては、1987 年より国内で販売されており、飲食品の原料として幅広く使用されております。なお、グリシルチロシン及びセリルチロシンは●●にも微量に含まれているということでございます。

in vitro 及び動物を用いた *in vivo* 試験でございます。103 行目、大豆発酵調味液についてチフス菌、大腸菌を用いて 5,000 µg/plate を最高用量とした復帰突然変異試験が実施されておりました、S9Mix の有無に関わらず、結果はすべて陰性でございました。

大豆発酵調味液について、チャイニーズハムスター肺由来の繊維芽細胞株を用いて、5 mg/mL を最高用量として短時間処理法及び連続処理法で染色体異常試験が実施されておりました、結果はすべて陰性でございました。

ddy マウスに大豆発酵調味液 2,000 mg/kg 体重を最高用量として、2 日間連続経口投与後に骨髄小核試験が実施されておりました、結果は陰性でございました。

F344 ラットを用いた単回強制経口投与試験です。これには大豆発酵調味液 20 mL/kg 体重で実施しておりますが、死亡例はなく一般状態、体重増加、剖検の結果、投与による異常は認められませんでした。

F344 ラットを用いた混餌投与、これは大豆発酵調味液の最大用量が 5.0%となっておりますが、90 日間反復経口投与試験が実施されております。その結果、死亡例はなく一般状態、体重増加量、摂餌量、飲水量、臨床症状観察、眼科的観察、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検、器官重量及び全身各臓器の病理組織学検査の結果、投与による異常は認められませんでした。

ヒト試験ですが、まず未治療の I 度高血圧者を対象に、減塩しょうゆに大豆ペプチド 190、380、

760 mg を混合したものを 1 日 8 mL、12 週間連続摂取させる試験が実施されております。

この結果、大豆ペプチド 380 mL 以上の摂取群において収縮期血圧が●●8 週以降に有意に低下しております。拡張期血圧は 760 mL 摂取群において対照群と比較しては 12 週で、摂取期前値と比較しては 8 週及び 12 週で有意に低下しております。また、収縮期血圧が 100 mmHg 以下になった被験者は認められておりませんでした。

血液検査においては摂取期前値及び対照群と比べ、●●が認められておりますが、●●においてはこれらの差は認められておりません。ほかの血液検査項目、尿検査、脈拍、体重、BMI においては、対照群または摂取期前値と比較して幾つかの項目で有意な変動や差が散見されておりますけれども、それらの変動は対照群にも同様な変化が見られ、用量相関性がみられない、基準値内で僅かな変化であるといったことから、試験食に起因するものではないと判断されております。

自覚症状から各摂取群において●●が散見されましたが、これらの症状は試験食摂取に伴う症状の増強、悪化は認められなかったこと、医師診察においても異常が認められなかったことなどから、試験責任医師により試験食に起因する有害事象ではないと判断されております。また、空咳、皮疹、味覚異常などは認められておりません。

本食品の 12 週間連続摂取試験でございます。正常高値血圧者及び未治療の I 度高血圧者を対象に、本食品または大豆ペプチドを含まない減塩しょうゆ 8 mL を 12 週間摂取される試験が実施されております。

その結果、本食品群において収縮期血圧が 8 週以降に、対照群及び摂取期前値と比較して有意な低下が認められております。また、収縮期血圧が 100 mmHg になった被験者は認められておりませんでした。

血液検査において本食品群では、レニン活性低下、HbA_{1c} の低下、 γ -GTP 値の上昇、カルシウム濃度の低下が摂取期前値及び対照群に比較して有意でありました。また、ほかの血液検査項目、尿検査においても対照群または摂取期前値と比較して、幾つかの項目で有意な差が散見されておりますが、いずれも基準値範囲内の変動であるということでございます。体重、BMI に有意な変化は認められておりません。

自覚症状から各摂取群において頭痛、鼻水、咳などが散見されておりますが、認められた症状は本食品群のみに多く見られた症状ではないこと、医師診察においても異常が認められなかったことなどから、試験責任医師により本食品に起因する有害事象ではないと判断されております。また、こちらにも空咳等の異常は認められておりません。

186 行目、今度は製品の関与成分を高濃度にした製品、4.6 倍にした過剰摂取試験でございます。正常血圧者、未治療の正常高血圧者及び I 度高血圧者を対象に、本食品に比べ 4.6 倍量の大豆ペ

チドを含む試験食 12.7 mL/日を、1日1回の食事とともに4週間摂取させる連続摂取試験が実施されております。

この結果、●●。血液検査の複数の項目で有意な上昇または低下がみられておりますが、いずれの変動幅も小さく、基準値範囲内の変動であることから、試験責任医師により臨床的に問題となるものはないと判断されております。体重、BMI、尿検査結果に試験食摂取に起因する問題となる変化はありませんでした。

自覚症状から頭痛等の症状が認められておりますが、症状は軽度で試験期間中にすべて消失、回復したため、試験責任医師により本食品に起因する有害症状ではないと判断されております。また、空咳等は認められておりませんでした。

被験者に含まれていた●●は認められておりません。

続きまして、本食品を3倍摂る過剰摂取試験でございます。正常血圧者及び未治療のI度高血圧者を対象に、1日摂取目安量の3倍量に当たる本食品または大豆ペプチドを含まない減塩しょうゆ 24 mLを、1日1回の食事とともに4週間させる、ランダム化二重盲検並行群間比較試験が実施されております。

この結果、●●。

血液検査におきましては、摂取期前値及び対照群の値と比べ、●●が認められております。また、その他の血液検査、尿検査で対照群または摂取期前値と比較して有意な差が散見されておりますが、いずれも基準値以内の変動であります。体重、BMIに有意な変化は認められておりません。

自覚症状から●●が認められましたが、これらの症状は試験食摂取に伴う症状の増強、悪化は認められなかったことから、試験責任医師により本食品に起因する有害事象ではないと判断されております。

また、被験者に含まれております●●でございました。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございます。2つ目の大豆ペプチドしょうゆまめちからについて今、御説明をいただきました。この説明につきまして項目に分けて先生方から御質問をいただこうと思っております。

まずは対象品目の概要までのところでいかがですか。先生方、この説明でおわかりいただけましたでしょうか。このペプチドしょうゆが標榜しています作用機序は、これまでも多くのジペプチドで幾つかのものが既に出てきているものになります。ACE阻害薬ということですが、尾崎先生、何かコメントはありますか。特になし、従来と同じということで結構ですか。わかりました。

そうしましたら、次の食経験になります。おしょうゆとしての食経験は多い。今回の場合はしょ

うゆに大豆発酵調味液というものを加味しているというところになります。この点についてはいかがでしょうか。

○廣瀬委員 知らないので教えてほしいんですけども、このしょうゆにはクロロプロパノール類は含まれているのかいないのか、その辺はわかりますでしょうか。

○新谷評価専門官 済みません、そこまではこちらでもわかっておりません。

○廣瀬委員 それは業者に聞くことはできるんですか。

○鶴身課長補佐 はい。

○山添座長 廣瀬先生、もうちょっとそのクロロプロパノールについて説明をいただけますか。

○廣瀬委員 最近問題になっている発がん物質でして、特にアミノ酸液を使ったしょうゆに含まれていることが問題になっているものなんです。ただ、本醸造のしょうゆには含まれていないということがあって、このタイプがどちらのしょうゆかなということです。

○山添座長 一応確認をしていただけますか。

○鶴身課長補佐 はい。基本的には先生が御懸念の点はいわゆる合成しょうゆですので、これはどちらも発酵したものですので、恐らくは問題にはならないんだらうとは思いますが、確認をさせていただきます。

○山添座長 お願いします。このおしょうゆに大豆の発酵液を加えて減塩を兼ねているわけですが、この点についてはよろしいでしょうか。先生方からコメントがなければ、次は変異原性のところになるかと思えます。

○磯専門委員 表記の件ですが、すべての表に人数は書かれていません。本文を見れば大体わかりますが、1つだけわからないのが35ページの表4-2のI度高血圧者の人数です。本文に書かれるか表に系統的に全部記入するか、どちらかにされた方がいいと思います。

○山添座長 そこは本文を見て確認をお願いします。

○新谷評価専門官 はい。

○山添座長 変異原性についても、ここのところで調べられた限りでは出ていないということで、小核でも陰性であったという記載になっています。今日、変異原性については先生がお休みなんですけど、コメントをいただいていますか。

○新谷評価専門官 今朝、お休みの連絡を本間先生からいただいたときに、変異原性については問題ないということをお伺しております。

○山添座長 わかりました。本間先生からは問題がないということだそうです。

そうしますと、毒性の試験でラットを用いた試験が行われていますが、この試験について先生方コメントはございますか。奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 この資料には実際の摂取量が書かれていないので、見た目として何 mL 飲んだかという結果はないんですけども、資料 2-16 の 1 ページの要約の一番下の辺りに無毒性量の話がありまして、例えば加工品タイプの無毒性量 (NOAEL) は食品添加量 5.0 以上となった。この量は SD 加工品タイプを雄ラットで 3,199 mg (2.741 mL) /kg 体重/日、雌ラットでは 3,624 mg (3.105 mL)、それぞれ雄で 2.7 mL、雌で 3.1 mL というのが NOAEL、毒性がないという量が一応このドーズレスポンスの試験で出ている。

実際 ADI の不確実性係数を幾つに持つかにもよりますが、ヒトの体重との兼ね合いとでいきますと、10 分の 1 でいきますと体重当たり 2.74 mL ですから、ヒトに換算して 60 kg の体重の人がそれを飲んだとすると、当然 12 mL ぐらいとなります。本品の摂取量を 1 日 8 mL、たしか小さじ 2 杯という量とほぼ同じぐらいになる。それが ADI の値とほぼ一緒ということが、果たして適正かどうかというところが気になったのがこの試験からの結果です。

○山添座長 一応この資料 2-16 に 1 匹当たり 2 mL という記述があつて、それを限度にするというのが書いてあります。そうすると、この場合には量的な限度でこういう試験をしているということで、ただ、奥田先生はそのことの結果から、十分な安全マージンがとれていない懸念があるという御判断ですね。奥田先生からそのことでの安全マージンについてのコメントをいただいています、先生方いかがですか。山崎先生、どうですか。

○山崎専門委員 毒性学の専門でないので間違っていたらごめんなさいなんですが、試験物質を混餌できる量は 5% までという上限があるので、それ以上の大量摂取ができないという制約があることから、食品成分の場合には、ヒトの摂取推定量に対する暴露マージンを十分にとれない。このため、動物実験で評価できることが非常に限定されてしまう。動物試験の方法論としては間違っていないんだけど、ヒトの健康影響評価にどれだけ使えるかというあまり使えないだろうなという印象を持ちます。

もう一つは、我々が食経験を長く持っているものでも、動物に与えると動物で毒性をあらわすものはたくさん知られています。例えばタマネギはその典型例で、あるいはアルカロイドを含むジャガイモでもそうです。ですから、動物実験は強い毒性がないことの確認には非常には有効なんです、動物実験の NOAEL を基にして不確実係数 100 をとって ADI を設定するというのは、食品成分の場合には一般論として非常に難しいと私は考えます。

○山添座長 どうもありがとうございます。一応食品の場合にこういう形態で 5%、それから、液量とかいろんな制限があつて、実質的にもうデザインのしようがないところがあると思いますので、この値において問題がなかったということから推論していくことになろうかと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、次のヒト試験のところについて先生方から御意見をお願いいたします。例えばしょうゆですので、これを血圧が高い方だけが使用するのかという1つの問題もあるかと思えます。子どもあるいはその他の疾患を持っている方も一緒に、例えば味噌汁とかいろんな形で摂取する可能性が高いということになります、そういう意味も含めて議論をいただければと思います。山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 よくわからないんですけども、例えば初めの12週間連続投与だと86名中●●で、次の12週間もそれぐらいで出て、(3)の4.6倍のものだと22人のうち6名が頭痛、(4)の4週連続3倍過剰投与だと、これは対照群もなんですが、40名で●●。こんなに自覚症状が出るものなのかなと思って、普通に生活している人がこんなに出るものなのかなということと、もう一つは書き方の問題かもしれないんですけども、今のものの多くについて、試験責任医師が本食品に起因する有害事象ではないと判断したと書いてあるんですけども、この報告書にそういう書き方をこれまでしていたのか。

ももとの本を見ても試験責任医師がとは特に書いていなくて、要は論文としてというか研究として判断したみたいな記述で、どこかから持ってこられたから書いてあったんだと思うんですが、我々が出す報告書としてその人がそう言ったみたいなことでいいのか。この状況から本当に試験責任医師が有害事象でないと判断できるのか、ちょっとどうなのかなというところの皆さんの御意見をお聞きしたいと思いました。

○山添座長 どうもありがとうございました。臨床の先生方、いかがでしょうか。確かに結構な頻度で副作用が報告されています。脇先生、お願いします。

○脇専門委員 まず最後の責任医師の判断でという書き方については、私もちょっと違和感があったんですけども、もう少し客観的というか、そのドクターの判断が正当だと、この調査会が判断したととられないような書き方にしていきたいなと思いました。

頭痛が非常に多いと山本先生の御印象なんですが、確かに正常高値の血圧の方は、血圧に付随するものだけでも言い難いかもしれません。見てみますと北海道の施設で試験をしているということで、寒冷とか地域性がある可能性もあるのではないかと思いますけれども、これは試験食品だけに起因するものと一概に言えないのではないかと思います。

ついでながら全然関係ないことを言わせていただきますと、最初の表2つほどは血圧が小数点以下2位まで記載されて、もとの資料そのものがそうなっているからですが、実際には血圧は聴診して測定されていると思いますので、多分2位の数字の刻み幅ですから、小数点以下2けたまでは無意味な記載だと思います。

○山添座長 それほどの精度はないということで、これは有意差のところの問題で小数点をどうす

るかによって有意差が出たり、我々が勝手にやると程度に差が出てしまう可能性があるんです。そのところが微妙なので、わざわざこうしている可能性もあるので、ただ精度はないので基本的にはどちらかで統一した方法で、有意差もつけてもらって戻してもらった方がはっきりすると思います。磯先生、どうぞ。

○磯専門委員 例えば 33 ページの一番上のところに「各摂取群において●●」とあるんですけども、各摂取群で同じ例数が出ていると見えるので、これは記述を少し正確に書かれないと、先ほどの山本先生の疑問も出てくると思います。

○山添座長 どう見てもこれは風邪をひいていて、感冒の患者さんがこの中に加わっているという感じがします。

○磯専門委員 お互い、風邪がうつったのかもしれない。

○山添座長 そのほか、このヒト試験について先生方からコメントはございますか。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 34 ページ(4)の食品自体を使った3倍過剰摂取試験ですが、これは通常のしょうゆと置き換えたのか。要するに総塩分摂取量はどうだったのかということが少し気になるのですが。いかがでしょうか。

○山添座長 たしか 35 ページの1行目に、ナトリウムが 801 mg が本食品で対照が 795 mg。これではないですか。

○尾崎専門委員 これはプラス通常のしょうゆも摂っている、あるいは他の塩分も摂っているということではないのでしょうか。それとも総量ですか。つまり3倍摂ると、それだけ総塩分量が多くなるはずなので、そういうことを加味しているのかどうかということです。

○山添座長 この数値はどちらになるのでしょうか。

○新谷評価専門官 まずこの製品自体が通常のしょうゆに置き換えて摂取してくださいというもので、多分この試験をやる際には通常のしょうゆは使わずに、この製品で試験をやるということだと思われま。この数字自体はあくまでも3倍量の本製品に含まれている塩分の数字を載せてあります。

○山添座長 尾崎先生、よろしいですか。

○尾崎専門委員 データを見ると3倍摂取すると例えば表4-2を見ると、今まで0週と2週の間には有意差があったのが、この場合はそれがなくなってしまうんです。対照食と本食品の間には有意差があるけれども、それがなくなってしまうということで、塩分が過剰になって、効きが悪くなっているのかなと思ったものですから。

○山添座長 先生がおっしゃるように、多分この食品を3倍摂ったものと、その前の試験で成分だ

けを 4.6 倍というのがあります。ですから、わざわざ試験を 2 つに分けているのは多分その塩分の影響と、ペプチドの影響のところを気にして両方試験されたのではないかと思います。

○山本専門委員 今の点ですけれども、資料を見ると 8 mL を 1 パックにしたものを 3 パック普通の食事とは関係なく飲むと書いてあるので、普通の食事に加えて対照食品も試験食品も褐色液体を飲むと書いてあるので、追加で飲んでいるんだと思います。

○山添座長 だからかなりの塩を摂っていることになるわけですね。新谷さん、データは大丈夫ですか。

○新谷評価専門官 私が申請者から聞いているのは、通常の量に 3 倍のしょうゆを使うのは結構大変なので、試験をする際にこんな料理をつくれば 24 mL のしょうゆを 1 食分として使えますよという料理の幾つかを御提示して、被験者が食事にしょうゆを入れて摂取したと聞いておりましたので。

○山添座長 ではこの記載の確認をしていただいて、塩としては多分量的にはやはり 3 杯分が入っているんだと思うんです。

○山本専門委員 私の発言が正確でなかったみたいですがけれども、資料 2-18 にあるもので見ると、試験食品を 3 パック/1 回/日を自由な食事のタイミングで 4 週間連続摂取しと書いてあるので、飲むとは書いていなくて、1 回の料理に 3 倍量を使ったということではあるみたいです。だから、ほかの食事は普通に食べたのではないですか。だから普通の塩分量というか、1 回の食事に関してはリプレースしているけれども、ほかの食事は普通に食べているので、24 mL で普通よりは多めに摂っているということではないですか。

○新谷評価専門官 そのとおりでございます。

○山添座長 ヒト試験のところについてはよろしいですか。それでは、しょうゆの方へ行ってしまったんですけれども、全体を通じてペプチドのしょうゆのことについて、先生方からコメントはありますでしょうか。

○新谷評価専門官 先生よろしいでしょうか。今日欠席されております石見先生からコメントがあります。資料 2 の 4 ページでございます。最後のページになっておりますが、本品は大豆ペプチドの ACE 阻害作用により血圧が高めの方に適した特定保健用食品と申請されたものである。本品は ACE 阻害作用があることから、妊娠の可能性及び妊娠中あるいは腎機能が低下したのものや、高血圧症の治療を受けているものは摂取に慎重でなければならない。これに関しては注意喚起が表示されていることから、本品自体の安全性については一応は担保されているものと考えられる。

しかし、日本人の習慣としてしょうゆは瓶形状のしょうゆ差しに移し変えて使用する場合が多いことから、300 mL 及び 500 mL のペットボトルについては注意喚起が徹底されない可能性が高い。

よって、これらの食品形態については再考が必要である。

なお、食品全体の写真が添付されていないので不明であるが、250 mLの瓶詰の食品については恐らく問題はないと判断される。これについても念のため、しょうゆ差しの形態か確認が必要であるというコメントをいただいております。

○山添座長 ありがとうございます。石見先生は移し替えてしまったら表示が確認できないので、摂取に対する注意というものはあまり効果がないのではないかという御意見です。もう一つは前の段の2行目で「本品はACE阻害作用があることから、妊娠の可能性及び妊娠中、あるいは腎機能が低下した者や高血圧症の治療を受けている者については、摂取について慎重でなければならぬ」という御記載がありますが、その点については先生方がいかがでしょうか。清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 特保の審査においては、しばしば許容される摂取量の上限というのが問題になります。そこで、例えば摂取量の目安が50 ccだというときには、ボトルの大きさを検討してその倍数になるようなボリュームにするとか、あるいはボトルにラインを引いてちょうど適正量がわかるようにした方がいいという議論がしばしばあるんですが、このしょうゆに関しては、特に塩分の摂り過ぎというネガティブなファクターを含む食品なので、そういった配慮が少しあってもいいのかなという気もします。その辺を製造者に少し検討してもらおうということは考えてもよろしいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○山添座長 今、清水先生からは摂り過ぎにならないような、もう少しはっきりとよりわかりやすい形のマーカがあればいいという御意見なんです。脇先生、どうぞ。

○脇専門委員 私も同じ意見で、例えば洗剤なんかでは何ccかちゃんと計って使える容器もあるんですけども、そういうものを検討していただいて、8 mLはかなり微量ですので、きっちり計れる必要があるのではないかと思います。

資料2にメーカーのつくられたラベルがございますけれども、別の容器に移し替えずに御使用くださいとわざわざ書いてあるので、是非8 mLが計量できるような容器をつくって提供してもらいたいと思います。

○山添座長 一応こちらは安全性の方なので、最終的には意見としてそういう形で実際にコントロールする方に連絡する形になるかなと思いますけれども、確かにそういう摂り過ぎにならない何かの形があった方がいいですね。では、一応そういう意見がありましたお伝えするというところでよろしいでしょうか。山崎先生、どうぞ。

○山崎専門委員 厚労省の調査会でも、実は同じ問題がかなり議論されました。

1つはしょうゆそのものがそもそも特保にそぐわないのではないかという意見を強く主張される先生もいたんです。

また、しょうゆは一般的な調味料なので、実際につくる人と摂取する人が違う。普通は大体奥様がつくる。だけれども、食べる人は家族全員ということ。それから、しょうゆの場合は生醤油で使うというよりも、調理過程で使用するの方がはるかに多いということ、それから、目安量が 8 mL と書かれていますが、実際は普通のしょうゆに置き換えて使うということになりますので、8 mL というのはあくまで表記上だけの問題で、実際は普通のしょうゆと同じだけ使うでしょう。ですから、しょうゆをたくさん使っている家庭ではたくさん使うし、あまり使わないところでは少ししか使わないだろうという意見がありました。

今のような議論を踏まえて企業に改善依頼をして、その結果出てきたのが表示事項で主に赤字で書いてあるところなんです。ですから、もし食安委から指摘を出すのであれば、この赤字の表示では不十分なので、更に何が必要かというところまで踏み込んだ指摘がないと、企業側からの回答が得られないと思います。

私は、指摘をすること自体に反対するわけではないんですが、指摘の仕方を考えないと無駄な作業になるでしょうということで申し上げました。

○山添座長 ありがとうございます。確かに使用する家庭によっても違うでしょうし、どういう形で本当に効果的に進めるかということは非常に難しいことかもしれません。どなたかこういうアイデアがあるということはありますか。

もう一つはおしょうゆを特保にしているのかという議論はやはりあったそうですが、どちらでも議論はやはりそうかなという感じがいたしましたけれども、その点についても。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 私もそれを感じまして、例えばうどんのつゆが最後に余ったときに、普通は塩分過多になるから飲まない。だけれども、これは調理をした奥様が、高いものなんだから全部飲みなさいということ言うかもしれないということを懸念しました。

○山添座長 長尾先生、どうぞ。

○長尾委員 しょうゆというのは食塩が大事で、よかれと思って多くかけると、食塩をいっぱい摂ってしまうし、ほどほどをどうするのかよくわかりません。つまりこれは効能があるんだから余分に使うというと、食塩摂取とのバランスの問題があってあまりよくないかもしれない。なかなか微妙ではあります。その辺はどういう議論をされたかよくわかりませんが。

○山添座長 先生方がおっしゃるように、結局 1 日にどれだけの量を摂るか、従来の普通のおしょうゆに比べて少ない量を摂れば、確かにメリットが出てくる可能性がある。ただ、そのメリットが出るためには量を守らなくてはいけない。長尾先生が先ほどおっしゃったように、ある意味で人間は塩といますか、ナトリウムの量を感じて自分の味といますか、調味をすることが多いですから、そのところでこれではちょっと足りないと思ってたくさん入れてしまうと、結果的に同じに

なるという議論になってしまうかと思うんです。

ただ、量を守って通常のきちんとした使い方をすれば、皆さんメリットは出るかもしれないというのは思っているのではないかと思うんですが、ただ、逆に量的に多く使わせるようになってしまうという、逆効果もあるという意見をお持ちの先生方もいらっしゃるのです、そのところでの製造業者がどういう形で表示をして、それを進めていくかということもかなり重要な要因になるかと思います。

ですから、先ほど清水先生もおっしゃっていましたが、目盛を具体的に付けるなりして、もう少し明確な表示、今までよりも少し踏み込んだ形での表示をしないと、メリットが出てこない可能性もあるということになるかもしれません。

そういうふうにも感じるところがありますが、物質としての安全性の評価として見た場合には、このものについて特に何らかの懸念をお持ちの先生はいらっしゃるかどうかということになると、先生方の御意見を聞いている限りでは、特に問題はないのではないかと御意見かなと思います。

ということになりますと、このしょうゆについては一応幾つかの御指摘をいただいた上で、特に使用をどういうふうにするように指導するかということの表示か、あるいは具体的な手法を加えた上で使うことが望ましいということを加えた形で。山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 1つ小難しくさせているのは、8 mL という値が普通に摂っているしょうゆの量と比較して、多いとか少ないとかいう情報がないので、普通と同じ量でいいですという話なのか、それともいつもよりずっと減らして8 mL だったらいいのかみたいなところがないので、先ほどの話は主婦の方だとわかるのかもしれませんが、8 という数字と置き換えるところの関連が見えないので、そこが通常と量が同じで置き換えると効果があるという話なのか、8 を超えると効果がなくなってしまうのかというところが、消費者には非常にわかりづらいところではないかと思えます。

○山添座長 液量として同じ量を使えば調味料として成立するか、あるいは先ほど長尾先生がおっしゃったように、これはナトリウムだということになると、その液量を増やしてしまうかもわからないという要素と2つあると思うんです。ですから、いずれにしてもこれは8 mL というのを守らない限り、メリットが出ないという商品ではないかと思えます。

○鶴身課長補佐 先ほどの資料31ページにもありますけれども、国民栄養調査によると1日15 mL です。だから約半分ということになります。

○山添座長 かえって微妙かもしれないですね。

○山本専門委員 それを書いておかないと、いつもの量の半分ぐらいだという感じですね。我々としてはそれでいいと思うんですけれども、使う方がわかるのかというところで、表示の問題という

意味で指摘させていただきました。

○山添座長 確かに量も半分、それでナトリウムも減って、そうすると量を使う可能性も、増やして実際に調理する可能性も確かに多いかなという気もします。奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 逆にこういう特保のものを使う人は、値段も高いですし血圧が気になっている人がわざわざこれを購入するわけですので、ここで使う量は恐らくその人は塩分の摂り過ぎも気にするだろうし、奥さんもそうでしょうし、使う量は小さじ2杯分が適量と書いてある限りは、健康に気をつけている人が使う分という観点で見れば、この書き方でもまだいいのかなと。普通の健康な人が予防的に使う人もいるかもしれないですけども、その方でも恐らく読んで気をつけて使用するのかなという気はします。

○山添座長 使われる方自身がそれを守っていただくというのであれば、それでいいんだと思うんですけども、幾らでも足そうと思えば足せるわけです。これはちょっと薄いからと言って後からでも足せるので、そののところもあるので、これは痛し痒しで、だから先ほど脇先生がおっしゃったように、8 mLでこれは使ったとするように形にしないとなかなか1日の使用量を守ってもらえないのではないか。

○山本専門委員 あまりわかっていないので確認したいんですけども、1日2杯ということは1日4杯使っている人が2杯だけ使って、残りは普通のしょうゆを使えということなんですか。そちらも置き換えてしまった方がいいという話ではないんですか。8を超える分については2杯だけ置き換えるということですね。本当はしょうゆ自体の量を減らせという話ですね。8 mLまでは使ってよろしい。それ以上は使うなということなのか。

○山添座長 多分、調味料を使う際に、少なくともそれを置き換えていただく。4回使う方は、それを置き換えられればそれでいいんだと思うんです。

○山本専門委員 そうすると8以上使ってしまいますね。

○脇専門委員 これの難しいところは、血圧を上げるものと下げるものが両方入っていて、そのちょうどいい薬効を目指そうと思えば8 mLであるということで、使う方が少しでも減塩ということで節制すると真の薬効が出ないし、足りないからと増やしてしまうと例えこのしょうゆであっても血圧が上がるだろうということで、その辺をすごくはっきり明示するいい方法がない限り、実際に使うのは難しいものになると思います。臨床家としてはあまり勧められないものになると思います。

○山添座長 今、脇先生が非常に明確にポイントをついていただいたんですが、このしょうゆそのものの中に上げる成分と下げる成分の両方が入っている。だから量がクリティカルであるということ、きちんとした形で評価書の中を書くこと以外ないかもしれません。だから、こういう両面があるということをおわかったということになるかと思えます。それが適切に使われる限りは確かにい

い可能性がある。だから、使い方というのをどういう形で指導するのかということが、非常に重要だというコメントを入れる必要があるのかもしれない。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 このカラーのラベルを見ますと、ちょうど真ん中にまめちからと書いてあって、まめが2つ書いてあって、枠の中に入っている文字があります。この部分で1日8 mLというところが非常に目立つんです。だからそれを撰らなければいけないと言うのですが、今の議論の中で一番重要なのは、いつものしょうゆに置き換えてという部分だと思うんです。この部分も色を変えて強調したらどうかなと思いました。

○山添座長 きっと最終的に表示は消費者庁でされると思いますので、一応こちらのコメントとしてそういう意見を出しておくという形になるかと思うんです。問題はやはりサイエンティフィックには上げる成分と下げる成分が両方入ったものである。ですから、量によってどちらになるか、少なければ下げる成分の効果も低ければ、多ければナトリウムが効いてきて上げる側に働く。そういうことのサイエンティフィックな理由を、きちんとした形でこちらからは提供することになるかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○磯専門委員 今回の議論の延長ですが、よく見ると大豆ペプチドの効用がどこにも書いてありません。血圧が気になる方というラベルであって、注意事項のところにも書いていません。要するに血圧値を上げる成分と下げる成分があって、そのバランスの上で撰ってくださいと言っても消費者は混乱するので、明記していないものと推察されます。

しかし今までの議論で考えると、これは不十分表示と思います。特保は一般的にこの成分があるからこういう効用がありますということをやっていますが薬ほど効きませんというただし書きが付きます。ラベルを見る限りその効用をやっていないケースだと思います。

○山添座長 確かに今回の場合は試験の中でどれだけの量、特に8 mLという量が今までと結構違って、きちんと守る必要があるということです。そのことは従来にないパターンなので、そのところを今、磯先生がおっしゃったように有効性が何に由来していて、それでというのをきちんと表示をする方向が可能なのかどうか。そこら辺のところがあるかと思いますが、これで効きますと言うとちょっとまずいかもかもしれません。

○鶴身課長補佐 御参考までにですけれども、今回のものはわかりませんが、最近やりましたACE活性阻害のものでは、ACE活性阻害ということを書くとき医薬品になるので書けないというのがあります。ちょっと確認をしないといけないですが、どこまで書いてどこまで書けないものなのかということです。

○磯専門委員 そのときは血圧を安定化させるとか、何か書いてありましたでしょう。

○鶴身課長補佐 過去のもの、ACE活性阻害のものは基本的に同じです。

○磯専門委員 そのときの食品の表示に、ただ単に血圧が気になる方というラベルだけで、ほかの説明はないのですか。

ここで私が気になったのは、血圧が気になる方というラベルで 50%塩分カットというのは、消費者にとってみたら減塩しようゆだなど、そして、まめちからと書いてあるので、何か付加価値があつて特保なんだろうということでこれを買うと思うのです。しかしながら、よくよく見たらまめが何の力を持っているのか説明がないのです。そういう意味で不十分な表示の仕方だと私は考えます。特保として認定したのは何に基づくものかわからない形のラベリングの仕方だと思うのです。

○山添座長 小泉先生、どうぞ。

○小泉委員長 そのことにも関係するかもしれないですが、34 ページに血圧に關与する成分を 4.6 倍したにもかかわらず、0、2、4 週で全く差がない。これは正常血圧、正常高値血圧及び I 度高血圧を一群にしていますね。この文献を見ますとこれを 3 群に分けて調べています。正常高値 n = 6 と書いてあるのですけれども、この 3 群に分けても全く差がないということは、たくさん使えば効果はないということですか。だから安全なのかなとも思いますが。關与成分が本当に有効なのかどうか非常に疑問です。安全性から見れば安全かもしれないですが、何が關与しているのか。だから表示も書きにくいのかなという気がしました。

○山添座長 山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 同じ意見なんですけれども、8 mL をどう使ったときに有効性が出るのか。8 をリプレースして普通の量を 8 にしたときとか、こういう場合には有効だったと思うんですが、使われるシチュエーションを考えてこのぐらいだと有効みたいなシナリオが見えないので、こちらとしてもこういう場合はいいのか悪いのかみたいなことも不十分な議論になってしまうので、その辺を想定されたシナリオ以外で使ったときにも有効性が出るのかみたいなところについて、もう少し情報があった方がいいのではないかと思います。想定されたシナリオというのは、都合のいい状態ではという意味です。

○山添座長 特定の条件だけではよく出る。

○山本専門委員 それ以外のときに、通常使われるような状況でも有効性が発揮されるのかとかということがないと、その場合安全ですみたいな話をしても不十分かなと思います。

○奥田専門委員 私は 12 週の I 度高血圧者の血圧が下がっていったのが 8 週以降のところに出ていたので、前にも議論しましたがけれども、4 週で 4 倍量、5 倍量でいいのか。4 週で切ってしまったことで、その後が見えていない部分もあるのかなと理解をできてしまっています。

○山添座長 恐らく申請者は、4 週までだから出ていないという判断をしているのではないかと思います。

○鶴身課長補佐 山本先生から御指摘がありましたように、以前から厚生労働省では有効性はあるけれども、ここでは効果がなくて安全だという議論がずっと続いているわけなんです、先ほど奥田先生から言われましたように前回は議論いたしましたけれども、期間の話、特に過剰で期間が短いのではないかと、効果が出ないところで切れているというのは前回は御指摘をいただいております、それらについても御指摘をしたいと思います。

さらに薬を飲んでいらっしゃる方のお話もしくは小児、これまで指摘事項を出しているケースがございますので、ご審議いただき、指摘が必要であれば指摘をした方がいいのではないかと思います。

この分厚い資料のタグ4の17ページぐらいのところから、少しその辺のことについて申請者が考察をしております、⑤には子どもや高齢者が摂取した場合にどうかということ考察をしまして、●●、⑥といたしまして血圧が低めの方が摂ったときに低血圧にならないかという観点で、●●などが考察されています。

18ページで薬との併用等の話が記載されております。19ページにかけてずっとありますが、●●●●全体的に考察がされておまして、この程度でよろしいでしょうかというところをお伺いできればと思います。

○山添座長 今、事務局から申請者からの考察に御披露いただきましたけれども、御意見いかがでしょうかということなんです、●●という意見がありました。そうなってくると4.6倍量というのほとんどがナトリウムで消えていたということになってしまうかもしれません。ほかの薬あるいはほかの食品と一緒に摂取をした場合に、何らかの血圧に関しての大きな変化が起きることが考えられますでしょうか。

もともとこのペプチドを摂取してから効き始めるというのが、12週の摂取の時間から見ても8週以降で有意差が出ているということは、1回や2回飲んだところで効かないということで、かなりずっと連続的に摂取をしないと効果が出てこない。また、下がる幅としてもそんなに極端な、起立性の低血圧を起こすような効果はないと一応見てとれるんですけども、こういう形で一緒に来た場合には問題だということがありますでしょうか。

○脇専門委員 事務局にお伺いしたいんですが、タグ4の18ページの高血圧の薬を飲んでいる方の安全性に関する検討の資料というのは、●●●●本試験食品についても、データがないのであれば、何らかの経験があれば教えてほしいと思います。ACE阻害剤と利尿剤というのは非常に降圧効果が大きく出るとは言われているので、ほかのペプチド製剤でそうだったということですから、ここに書いてあるということは危ないということだと思うんです。

○山添座長 脇先生がおっしゃるのは、この食品と何らかの医薬品等の併用でどういうことが起き

たかという事例の臨床があれば、それを調べて回答することになるかと思います。尾崎先生、どうぞ。

○尾崎専門委員 先ほど事務局が指摘された 17 ページの幼小児、子どものところなのですが、やはり私は気になります。要するにレニン・アンジオテンシン系が次第に発達していく段階の子どもがこういうものを長期投与したときに、一体どうなるんだろうか。リバウンドで大人になって血圧が上がる可能性はないだろうかとかを感じました。データはないとは思いますが、このことは少し懸念材料となる気がします。

○山添座長 先生がおっしゃるのは、多分ヒトでのデータは難しいと思うので、動物実験でも使ってもう少し詳しく考察しろということですか。

○尾崎専門委員 そこまで要求するかどうかですけれども、一応考えておかなければいけない内容だとは思いますが。

○山添座長 先ほど石見先生からのコメントにあった、ACE インヒビターと催奇形性のことがあるので、その点についてはいかがでしょうか。

○奥田専門委員 確かに今、言われてみて気づいたこともあるんですけども、しょうゆですので家族全員がいつも同じ割合でみなさん、子どもから年寄りまで、それがずっと続くわけです。体にいいからという理由だけで摂った場合に、それが果たして本当に将来的にいい結果を生むかということ、今ここで判断しづらいかなと改めてそう思い直しました。

○山添座長 つまり、本来使用目的とした以外の人を使って、特に若年者が使った場合に、長期間使った場合の安全性ということですね。それについてはほかの食品とこの食品に違いがあるかということにもなってきます。ほかの場合にはある特定の人しか使わないから問題がない。こちらの場合は家族全員が使うために、ある意味で巻き添えを食う可能性がないのかということ。清水先生、どうぞ。

○清水専門委員 これはちょっと今までと違う特殊な特保かなという気がしています。先ほどのようにプラスとマイナスの効果を両方含むという問題もありますし、山崎先生が最初に言われたと思うんですけども、使い方というのがほかの特保と非常に違うという点で、その辺を新たに考える必要のある食品群になるかなと思うんです。

やはり特保は対象となるグループがある程度想定されているので、この場合もそれを明確に示せるのであれば示して、一家全員でこのしょうゆを日常的に使うというケースにならないような形に、こういうしょうゆこういう形を利用していくという明確な流れをつくらないといけないかなと思いました。

ただ、この商品にはかなり注意喚起がしっかり書いてあって、確かによく見ると赤字を使ったり、

今までにないいろんな工夫をされています。これを見てだれもが使うかという、そういうことにはならないかなという気もするんですが、その辺は消費者委員会の方に返して検討してもらうことにならざるを得ないのではないのでしょうか。

○山添座長 どうもありがとうございました。清水先生がおっしゃったのは、1つはこれまでと違う上げる成分と下げる成分。目的によって逆の成分も量によっては出てくるということと、やはりしょうゆという特殊性ですね。対象を明確にするということがあるんだと思います。我々は安全性のところでは評価をして、問題点を具体的に指摘して、最終的には清水先生がおっしゃるように、消費者庁で判断をしてもらおうという方向かなという気もするんですが、いかがでしょうか。それはまずい、やめさせてしまえという意見もあるかもしれません。

○磯専門委員 これは血圧が気になってしょうゆを既に減らしているんだけど、でもやはりしょうゆをどうしても食べたい、使いたいという方のしょうゆです。ですから非常にバージョンアップしたしょうゆで、かつ、既にしょうゆを減らしている方について更に何を求めるかというしょうゆなので、その辺りのニュアンスがわかれば多分消費者庁もクリアーすると思うんですが、その2番目が既に減塩を相当意識してやっている方で、プラス α のメリットがあるといったニュアンスが私は必要だと思います。

○山添座長 それは最終的な回答をするときに、そういうニュアンスが出ていけばよいという御意見ですか。

○磯専門委員 ラベルの中に出ていけば私はいいと思います。要するに血圧が気になって減塩を頑張っているんだけど、更にプラス α を求める方といったニュアンスだと思うんです。そうすれば子どもとか、ほかの家族と一緒に使おうとは思わなくなる可能性が強くなると思います。

○山添座長 使用の仕方をこちら側から直接的に否定するというのは、なかなか難しいところがあるかなという気もしますけれども、考え方としてこういう用途と先生は理解できるということですね。

○磯専門委員 理解できますが、これを特保にする必要性については理解しがたい。味のいい減塩しょうゆで私はいいと思うのですが。

○山添座長 先生、どうぞ。

○山崎専門委員 この製品の場合は、しょうゆそのものをたくさん摂るという問題点と、ここに配合している大豆ペプチドそのものを摂取することが何かしらの有害作用を及ぼすかという問題点と、2つを別々に考える必要があるかなと思うんです。

大豆ペプチドに関して考えると、この概要書の31ページに食経験が書いてあるんですが、この大豆ペプチド自身はいろんな商品で現在売られている。この資料でいうと2-6になるんですけれ

ども、かなりいろんな商品に使われているんです。それを考えると大人だろうと子どもだろうと、かなり食経験はあるだろうと考えたいと私は思います。

そう考えた場合に、磯先生が言われたように、プレミアム減塩しょうゆという位置づけで考える商品であって、大豆ペプチドはプレミアムをつけるという意味でしかないという感じがします。

○山添座長 どうもありがとうございました。山崎先生にまとめていただいたような気がします、極めて限られた対象の人が使えば効果があるタイプのものかなという気がします。というのは1つは先ほども議論がありましたように、8 mLという量をどうやって守るか。その量で効果が出る。多くても出ない、少なくとも出ないというところを含めた形で、その量を守ることが非常に重要だということは、それはある意味では有効性ということで組むことになるかと思います。

ただ、我々のところで主眼に置いています安全性に関して言うと、一応皆さんの御意見は担保できるのではないかとということではないかと思えます。食塩というものが過剰摂取にならない限りということだと思いますが、そういうことで大体先生方の御意見はまとまっているかなと思えます。

ただ、脇先生から最初のところで医薬品との併用した場合にどういう影響が出るのかという御意見がありましたので、それについてはちょっと聞いていただけるかなということになるかと思えます。今日欠席の先生方も多いということもありますので、次回にそういうコメントが来た段階で、きちんとした形で最終的な案をまとめたいと思えます。一応5時を過ぎましたので、このしょうゆのディスカッションはこの辺のところでは終わりたいと思えます。山本先生、どうぞ。

○山本専門委員 コメントなんですけれども、忘れるかもしれないので今のうちに言っておきたいんですが、今のまとめで賛成なんですけれども、もともと8 mLを設定するときに、日本の平均がそのぐらいなので8 mLを設定して、その中に大豆ペプチド380 mg入れるか760 mg入れるかみたいなことでやったときに、380で効果が出るからということで設定しているんです。そういうことを考えると、別にそのままリプレースしてしまっても効果が出る可能性もあるわけではないですか。

だから、もともと効果が出るかどうかのことを調べる試験をやるときに、8 mLというのはほうっておいて、全く通常の減塩しょうゆとこれを普通の生活で使ってくださいという試験をして、それで差が出ていけば全く8 mLという話は関係なく、普通と同じように替えればいいということだったと思うんです。

それが多分自然な発想で、それで3倍量だとちょっと多めに使ってくださいという試験をしてみればよかったのに、8 mLというのにこだわってやったところが、今、私が言ったようなことに気づかなかったのか、あるいはそういうふうには出なかったのか、8でないと本当に出なかったのかというところが気になったというか、リプレースしてやったもので差が出ていけば全然問題ない話だったはずなので、何で8でいきなかったのかという会社側の意図が不明だなと思

ました。

○山添座長 その企業がどうして 8 mL を選んだかというのは、我々のところでは推測するよりし
ようがないかと思うんですけれども。

○山本専門委員 多分今の話だと 760 でも出ているので、別に倍量使っても差は出ているはずなん
です。16 mL を使っているところでも、大豆ペプチド自体が効いているのであれば出るはずなので、
単に何となく 8 と決めてやってしまったのではないかという気もしないでもないです。

○新谷評価専門官 まず 8 mL という設定なんですけれども、これは世帯別のしょうゆの購入量か
ら家庭で使うのが 8 mL という数字が出ているので、8 mL という設定にして、その中にあとはど
れだけペプチドを入れるかという試験をやっております。

○山本専門委員 今そのページを見て言っています。1日/人なので、平均 8 だから 8 を使ったとき
に効果が出ると思って 380、760 を入れたということだと書いてあるのはそのとおりなんですけれ
ども、別に 760 も出ているわけだから、8 にこだわらなくてもリプレースしてしまってもよかった
のではないかというのが私の意見で、今さら言ってもしょうがないんですが、これをつくるときに
私に相談されればそう言っていただろうということです。

○新谷評価専門官 1 日摂取目安量を決めなければいけないらしいんです。だから、それを世帯の
購入量から 8 mL という枠をまず決めただと思われれます。

○山添座長 多分、両方で試験をきちんとし、きちんとした量でヒトで試験ができて、両方で差
が出ていればいいんでしょうけれども、また 3 倍量という制限もあって、3 倍量の試験はきっと非
常に厳しいことになるだろうということも逆に考えられますし、量的なものは我々のところでは、
どうしてここにしたかというのはわかりません。

今日のおしょうゆの議論はこの辺にしたいと思います。それでは、その他の議題はございますか。

○新谷評価専門官 特にございません。

○山添座長 それでは、今回は決まっていますか。

○新谷評価専門官 皆様の日程の調整をしていただきましたところ、今回は 4 月 12 日月曜日の 14
時からが一番御都合がよろしいかと思っております。お忙しいところ恐縮ですが、この日程で進め
させていただきますので、日程の確保のほどよろしくお願いいたします。

○山添座長 済みません、よろしくお願い申し上げます。

それでは、第 66 回の調査会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。