

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 17 回) 会合議事録

1. 日時 平成 16 年 10 月 18 日 (月) 14:00～16:25

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、菅野専門委員、北本専門委員、篠原専門委員、
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)

寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、本間委員

(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 1-1 大豆イソフラボンアグリコン等の安全性評価に関する論点整理について

- ・イソフラボンみそ
- ・オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン
- ・大豆イソフラボン 40

資料 1-2 大豆イソフラボンアグリコン等関係追加文献

資料 2 安全性試験等の概要について (継続審査品目)

- ・リメイク コレステブロック 粒
- ・DHA 入りリサーラソーセージ

- 資料 3-1 DHA 入りリサーラソーセージ 回答書（申請企業作成）
- 資料 3-2 DHA 入りリサーラソーセージ 追加文献（事務局調べ）
- 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）
- 参考資料 6 ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

6. 議事内容

○上野川座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第 17 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ます。

本日は 9 名の委員の先生に御出席をいただいております。なお、磯委員、井上委員、及川委員につきましては、本日は所用のため御欠席であります。

また、食品安全委員会からは寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、本間委員に御出席をいただいております。なお、食品安全委員会の先生方は本日、リスクコミュニケーション専門調査会にも御出席される予定とのことで、時間の許す限り本調査会にも御出席いただきたいと思えますけれども、1 時間後ぐらいに中座されるというふうにお伺ひしております。

なお、第 17 回は非公開で議論を行いたいと思えます。

それでは、本日の課題及び資料の確認を事務局からお願いいたしたいと思えます。

○富澤評価調整官 それでは、資料を確認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 17 回）議事次第」が配布してありますので、御覧ください。

本日用意してあります議題ですけれども、議題 1 として「特定保健用食品の食品健康影響評価等について」、審議を行っていただく予定でございます。

内容ですけれども、継続審議中のもので関与成分が大豆イソフラボンアグリコン等の 3 品目について、関与成分の安全評価に関する論点整理について。

今回、申請企業から回答書のありました 1 品目。

先日の食品安全委員会で指摘がありまして、御意見の募集期間が終了しております 1 品目について審議いただく予定でございます。

それでは、クリップを取っていただきまして、内容を確認させていただきたいと思います。一番上でございますが、議事次第が 2 枚ございます。

その次に、座席表が書いてあるかと思えます。

その次に、先生方の名簿。

資料 1-1 ですけれども、「大豆イソフラボンアグリコン等の安全性評価に関する論点整理について」。

資料 1-2 として、委員の先生からいただきましたイソフラボンアグリコン関係の追加文献。資料 2 が、「安全性試験等の概要について」。

資料 3-1 として、食品安全委員会から指摘を受けました 1 品目の申請企業作成の回答書でございます。

資料 3-2 ですが、これは事務局で用意しましたアスピリンと魚油の摂取による血液凝固の影響に関する追加文献。

参考資料が 1 から 6 となっております。

落丁等がありましたら、事務局までお知らせいただければと思います。

なお、本専門調査会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若しく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されます。なお、本会議に関連する情報として以下のとおり公開する予定でございます。

①として、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として、審議に用いた各種試験結果概要、評価結果をまとめた評価書（案）を作成することとし、評価書（案）は専門調査会でのとりまとめ後に食品安全委員会へ報告して公表いたします。

③として、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。

それでは、座長、よろしく申し上げます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

それでは、まず最初の議事といたしましては、議題 1 に入りたいと思います。

これは、前回の本調査会でも申し上げましたけれども、大豆イソフラボンアグリコンの3品目について一貫した、これらのイソフラボン等の取扱いについての論点整理が必要ではないかということをこちらの方で申し上げました。

その結果を受けて先生方に御意見を伺って、また、それと同時に文献調査を行いまして、そしてまとめ上げた資料が「大豆イソフラボンアグリコン等の安全性評価に関する論点整理について」という資料1-1であります。したがって、まず最初に、この関与成分の安全性に関する論点整理について、これから審議いただくというふうに思っています。

あと、このほか、継続審査の1品目、それから、意見募集期間を終了したものを委員会からの御指摘を受けている1件がございます。これについても審査を行いたいというふうに思っております。

まず最初に、今、申し上げた大豆イソフラボンアグリコンの安全性評価について論点整理を行っていきたいと思います。

内容につきまして、事務局の方から御説明をいただきたいと思います。どうぞよろしくお願ひします。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から御説明をさせていただきます。資料としては、資料1-1と1-2になります。

今、座長から御説明がありましたように、大豆イソフラボンアグリコンを関与成分とするものが2つ、みそとオーラルヘルスタブレットというもので、イソフラボン配糖体で錠剤のものが大豆イソフラボン40ということですので、これについて、これまで調査会で行っていただきました論点について簡単に事務局の方で整理をさせていただきましたので、御説明をさせていただきます。

資料1-1を御覧いただければと思います。

1枚めくっていただきまして1ページでございますが、大豆イソフラボンに関して簡単に括弧書きの中に書いてございますが、フラボノイドの一種ということで、分子構造がヒトのエストロゲンに類似しているために、生体内でのエストロゲンレセプターに結合して、エストロゲン様作用を生じるというふうなものでございます。

このイソフラボン配糖体、ダイジンとゲニスチンというのがありますけれども、これが腸内細菌によって加水分解されてアグリコンとなるというふうな機序になるということでございます。

申請食品の概要は、この真ん中の表に書いてございますが、このみそが1日摂取目安量がイソフラボン量として53mgと。オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボンが10mgということで、この2つが関与成分アグリコンというものでございます。

もう一つの大豆イソフラボン 40 というのは、イソフラボン量は 40mg ですが、これは配糖体でございまして、配糖体は幾つか特定保健用食品として認められておりますけれども、このものは錠剤ということで、このたび、意見を求められているというものでございます。

ゲニステインとかダイゼインの割合というのは、この大豆イソフラボン 40 というのは胚芽抽出物から取っているもので、ダイゼインの含有量がゲニステインに比べてかなり高いということですが、そのほかの 2 つのものについては大体同じぐらいの比率になっているというふうなものでございます。

まず、まとめる際に当たっては作用機序、いわゆる体内動態と、あと食経験、動物試験、ヒト試験というふうなもので整理をさせていただきます。

ヒト試験については、これまで議論にあったような、例えば女性とか男性とか乳幼児等というふうなグループごとの区分に分けて整理をしているというものでございまして、これまで申請者の方から提出がされてきておりますレビューを基にしたいろんな文献等についてピックアップをして整理をしたものということでございます。

まず、1 ページ目の一番下の方からですが、「1 作用機序」というところでございます。

ここでは、まずアグリコンということで調査会の方でも審議を進めていただいておりますので、アグリコンと配糖体の違いの有無を明らかにするというので、ヒトでの吸収とか排泄、腸肝循環をしているということをお前提にして議論を進める必要があるというふうな内分泌の専門家の御意見もありました。あと、エストロゲンの活性とか受容体への親和性等を踏まえて、どのように異なるのかというふうな整理をするということでございます。

ページをめくっていただきまして 2 ページ目でございますが、まず「(1) 代謝全般」と「(2) 血中移行」というふうな項目に分けてございます。

代謝全般としては、腸内細菌の持つ β グルコシダーゼにより加水分解されて、アグリコンが生成されるということで、②に書いてございますように、肝臓でグルクロン酸とか硫酸塩の抱合を受けて胆汁中に移行して、それが更に腸管内で脱抱合、再吸収というふうな腸肝循環を繰り返すということで、主に尿中や、一部、糞便中に排泄をされるというふうな機序でございます。

あと、グルクロン酸の抱合体については、内分泌の活性としては生物学的に不活性であるというふうな報告があることとか、エストロゲン受容体の結合活性の強さについては、 β の受容体についてエストラジオールの 10 分の 1 から 100 分の 1 程度というふうな御意見があるということでございます。

更に、結合活性の度合いについては、ゲニステインの方がダイゼインより強いということとか、

ダイゼインが代謝をされて生成されるイコールについてはゲニステインよりやや活性が強いというふうなことが言われているということでございます。

体内動態については、12 ページにフロー図ということで簡単にまとめてございまして、右の方が腸管として、口から摂取をしたものが腸管の中に入ると、β-グルコシダーゼで代謝されてアグリコンになって、そのものが吸収をされるということで、肝臓に行ったものがグルクロン酸と抱合されて、全身を回りながら、胆のうから腸管の方に排出をされ、それが更に再吸収されるというふうな腸肝循環を取るという機序であろうかということでございます。

最終的には、腎臓を経由して尿中に排泄されるとか、一部については糞便中に排泄されるということになろうかと思えます。

ダイゼインの一部については、個人差についても言われておりますけれども、腸内細菌叢で、イコールというふうな、更に活性が強いと言われている物質に生成されるというふうなことが言われているということでございます。

また 2 ページ目に戻っていただきまして、特に⑦には、アジア人の女性と白人、コーカサス人の女性における代謝の違いです。

⑧⑨については血中移行の関係で、ダイゼインとゲニステイン及びイコールについて、吸収されたものがどのように血中の方からとか、尿中の排泄についてどのような経過というふうな文献が示されているということでございます。

この⑦⑧⑨については、後ほど山添先生の方から御説明がいただけると思えます。

⑩については、ダイゼイン及びゲニステインについては血中移行の速度は 2 時間で最大血中濃度に達するけれども、それについては配糖体の摂取量の 2 倍以上も血中吸収速度というのは高いと。ただし、消失については配糖体よりも速やかであるというふうなことが報告されているというところでございます。

あと、通常食に加えてアグリコンを摂取した場合、30mg と 90mg を摂取した場合のダイゼインとかゲニステインの血中濃度というのは、岩手県での食事調査の最高血中濃度を下回っているというふうな報告もあるということでございます。

更に、⑫にございますように、継続摂取した場合には濃度は摂取期間中は一定レベルに推移をするというふうな報告。更に、摂取をやめたら 1 週間後には元に戻るというふうな報告もあるというところでございます。

次に、「2 食経験」については、通常の食事でのどのくらい配糖体とかアグリコンを取っているかというふうなことをまとめたものでございまして、⑩の文献にあるように、「Natural Medicine」という文献の中では大豆は経口摂取で 60g。大体、配糖体、イソフラボン量としては

90mg で、アグリコンに換算すると、多分 56mg ぐらいになるかと思えますけれども、この 2 か月間摂取することについては安全であろうというふうなことが記述をされているということでございます。

あとは、通常の食生活でどのぐらいの量かということが⑩から⑮まで。

更に、この申請されている食品について過剰に摂った場合についてはどのぐらいの量になるかというのが⑭の方に示されているということで、記載をさせていただきます。

「3 動物試験」でございますけれども、これは投与時期とか、動物試験について簡単に整理をしたということでございます。

一つは、動物試験についてはこれまで申請企業から出されているものに、表となってまとまっているものもございますので、一応、その中から整理をしたということでございます。

「⑯発がん性に関わる文献について」ということで、菅野先生から御提供いただいたものについては、ここに書いてございますように、マウスの新生児にゲニステインを 50mg/kg/日皮下投与したところ、生後 5 日目で子宮重量の有意な増加と。18 か月後には卵管における異常増殖等が認められたというふうな文献でございます。

4 ページ目に行っておりますけれども、⑰のものについては妊娠ラットにゲニステインを摂取させたところ、精巣発達が遅れたというか、大きさがそう大きくならなかったというふうな異常が認められたという文献もございます。

⑱、⑲は、ちょっと誤字がありますけれども、サルについての実験でございますけれども、⑲は妊娠しているアカゲザルに投与したところ、変化がなかったというふうな文献でございます。ただ、母体と胎児のプロゲステロン濃度には増加傾向が認められたというふうなことでございます。

⑲が、マーモセットを使った実験でございますが、精巣重量に差はなかったということでございますが、テストステロンの上昇抑制が認め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。

⑳から㉒にかけては、甲状腺の機能に関係するような文献でございますけれども、ヨウ素欠乏条件下で投与された場合にどうかというふうなことが、これら 3 文献に書かれているということでございますが、基本的には甲状腺に変化はなかったというふうなもののようにございます。

4 ページ目の下の方から、「4 ヒト試験」ということで、これは通常の摂取量を踏まえて、量的な問題もあると思えますけれども、各グループに分けて論点を整理したというものでございます。

まず、閉経前の女性ということで（1）に整理をさせていただきますが、基本的には幾つか影響が

あつたりというような形の文献が 5 ページ目に示されておりますけれども、基本的には閉経前の女性が大豆イソフラボン類を摂取した場合には月経周期が有意に延長するとか、卵胞期に顕著であるという影響があるというふうに報告をしているものがあるということでございます。

次に、5 ページ目の下の方からは「(2) 妊娠女性、胎児：乳児（子供）」についてまとめておりますけれども、具体的には 6 ページに書かれておりますが、これらのグループで摂取による影響が科学的にどこまでわかっているのかどうかというふうなことを明確にするというのが論点かと思いますが、基本的には、これまで有害影響が見出されたというふうな報告はないということでございます。

ただ、6 ページの㉔の文献にあるように、これも「Natural Medicine」という本でございますが、妊婦に医療目的の量を摂取するのは胎児の発育に影響する可能性があるために避けた方がいいというふうな表現もございます。これはイソフラボンということではなくて、大豆を摂食することについてこのような表現があるということでございます。

医療目的の量というのはどのくらいの量かというのがありますけれども、基本的にホルモン補充療法を考えると、ここにも書いてございますけれども、大体 1mg とか 3mg とか、それぐらいの量になろうかと思えます。

㉔は後ろ向きコホートの研究で、乳児期に多量の大豆製品を食べさせて暴露させたときにどうなるかというふうなことを後ろ向きコホートで調べたところ、乳児期に多量に食べた女性で月経性出血期間の延長とかがあったというふうな報告もありますけれども、このことについては著者が、それは臨床的に問題はないというふうなことも書かれているというふうなことでございます。

㉕、㉖は新生児とか胎児についてですけれども、胎盤輸送というのはされているということが明確にわかっているということでございますが、それによって胎児にどのような影響が出るということがまだわかっていないというふうな状況のようでございます。ただ、㉗のように、いろんな女子を対象に試験を見たところ、2 歳までに早熟な乳房発達が認められた女兒については、乳児用大豆食の摂取と弱い関連性が認められたというふうなレポートもあるようでございます。

「(3) 女性（閉経後）」については、影響が出たという報告は少ないということと、報告された影響について、は臨床的に問題ないというふうにされているものがほとんどということでございます。

「(4) 男性」でございますが、男性についてもいろいろホルモン系の数値に影響はなかったというふうな文献が多々あるということでございます。

7 ページに参りまして、例えば㉘の「日本人男性を対象とした疫学調査により」云々ということについては、エストラジオールの濃度と大豆摂取の間に負の相関があるというふうな報告もあ

るようでございます。

「(5) 甲状腺機能との関係」について、これは池上先生からの御指摘もあってまとめてございますが、ヨウ素欠乏状態においてイソフラボンを多量摂取をさせると甲状腺の機能が低下するというふうな報告があるということでございます。

文献としては、㊸から㊸までが記述してございますけれども、この中には変化がないというふうに報告されているものもあるということでございます。

「(6) その他」として、高齢者とかがん患者とかいろいろございますけれども、影響はなかったというふうな報告が多いということでございます。

8 ページに参りまして、今のはグループごとに論点といいますか、文献について整理をさせていただきましたが、真ん中のところに「2) さらに、個人の感受性の差について、科学的に明らかとなっている点、明らかとなっていない点について整理・考察する」ということで、個人差がどうかというふうな点がポイントになるかと思えます。

先ほども御説明しましたが、腸内細菌叢の関係でダイゼインからイコールという物質が生成されて、これが活性がゲニステインよりも高いというふうに言われております。イコールの産生には、1,000 倍近い差があるというふうに言われていることもありますし、腸内細菌学会でも産生するヒト、産生しないヒトがいろいろいるというふうな報告もされてございます。そして、この辺で個人差というのを考える必要もあるのではないかというのがいろいろ文献等では言われているということでございます。

9 ページ目からは、「大豆イソフラボン配糖体」ということで書いてございますが、基本的には整理と言いますか、作用機序とか食経験等についてはアグリコンでまとめたものとほとんど同じということでございます。

10 ページに参りまして、ヒト試験もこのアグリコン 40 の提出された資料の中で言われておりますけれども、申請資料 2-22、連続摂取による影響ということで出されたものの中で女性の例が 4 例示されてございますが、結果だけ示されておりますので、その辺の詳細と言いますか、いわゆるヘルシンキ宣言に基づいて行われた試験なのかどうかとか、試験の実施についてどのようにされたのかというのがちょっとわからないようなデータになってございます。

あと、注意喚起表示については厚生労働省からの指摘によって企業の方で回答しているのが㊸にございますが、「妊産婦・授乳期のヒトが摂取する場合には医師と御相談の上お召し上がりください」の表示をするというふうな答え方をしているということで、ここに書かせていただきました。基本的には、作用機作とか動物試験等もアグリコンの方と同じであるかと思えます。

11 ページはそれを文章にしたものでございますので、御説明は省略をさせていただきます。

済みません、長くなりましたけれども、事務局の方から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。

これまで、この大豆イソフラボンにつきましては多くの議論がされてきました。前回申し上げましたように、今回こちらの方で事務局、それから先生方の御意見を聞いてこういったような形にまとめさせていただいたわけですが、基本的には多くのレビュー、あるいは文献等をサーベイして、リサーチして、こういったような形で問題点が一応抽出されているというふうに考えております。

やはり、これまで議論されてきましたように、これについてはいろいろな考え方の方がいらっしゃって、これを更にこういったような客観的データ、出された資料をまとめ上げて、本専門調査会としてはこのイソフラボンアグリコンの錠剤、食品、それから、これまで認められてきた厚生労働省の方の特定保健用食品として既に認可されているものとの関連等を含めて先生方の御判断をいただきたいというふうに思っている次第でありまして、今、先生方にお目につけた論点整理について更に御意見をいただいて、内容を精査していこうというふうに考えておりますし、ある一定の結論が出せればというふうに考えております。

これにつきまして、まとめを御依頼した先生方にそれぞれコメントをいただくのが重要なことというふうに思っておりますので、最初にこの内容について、例えば一番最初はアグリコン、その次がそれを持ち回りにしてというか、関連して配糖体についての論点整理がございます。勿論、結論は出しておりませんが、そういう意味で作用機序、食経験、動物実験、ヒト試験等につきまして、御意見をいただきたいというふうに思っておりますけれども、いかがでしょうか。

前回、特に事務局の方でお願いして、この問題について論点整理というか御意見を伺っておりますけれども、関与された先生方から何か御意見いかがでしょうか。

どうぞ、お願いします。

○山添専門委員 代謝のところと吸収の件なんですけど、少し文献を整理して探してみても、比較的新しくて量的にきちっとした文献があるかなと見ましたら、⑦⑧⑨のところを見つけたので事務局に送らせていただいたんです。

そのところで、順序不同になるんですけども、例えば⑨の論文はアメリカの女性のデータで、一応、イソフラボンを錠剤の形、たしかタブレットだったと思います。材料そのものはキッコーマンから提供されているものです。配糖体のものとアグリコンのものを服用して、血中動態を見ています。

結果的には両者の間に差がないという論文で、参考文献の9番の論文で、今日も付けてくださっていると思いますが、「Bioavailability of soybean isoflavones」というものです。

少なくとも、このデータから見ると、ダイゼインとゲニステインで濃度に差はない。基本的には、どちらも吸収されていると。だから、AUCとしては差がないということを行った論文です。

⑧の論文ですが、これについては用量を変えたときに体内に取り込まれる量に並行性、つまり量が増えればその量に並行して体内移行が増えるのかを見ているデータが載っていましたので、これを示しました。基本的に用量が増加すると、これも増加いたします。

この著者は、非線形が見られていると記載していますが、その非線形の度合いはそれほど大きくない、最終的に排泄された量から見ますとそれほどの差はないということではないかと思えます。その辺の範囲であれば量的に比例して体内に入るだろうということです。

ただ、この論文で、実際のページで言いますと 1032 ページのところにイコールの排泄のデータがあります。今日のデータの資料の。

○三木課長補佐 資料 1-2 の①です。ページ数は 7 ページです。

○山添専門委員 そこでエストロゲンの作用が強い物質の排泄に関して、これが非常に遅れて排泄をされてくると。こういうデータから、腸内細菌の関与があって初めてエストロゲン作用の強い物質が出てくるのであろうということをこの論文の中で言っています。

腸内細菌叢のタイプによってイコールが出る出ないというお話がありましたけれども、確かにそういう意味で、1 つは腸内細菌叢のタイプと、それから、経過時間です。サンプルをいつの時点で取るかどうかによっても実際にイコールが出るのか出ないのか違ってきます。実際には単回では、検出されないこともあると思います。

これらのデータは基本的に欧米人でのデータですので、アジア人にも同じように適用できるかということがありまして、それが⑦のデータで、アジア人と両方比較して得たデータがあるかどうかを探しましたら、完全ではないですが、1 つ出てきましたのは、35 人のアジア系のヒトと 33 人の白人のヒトとの両方で比較をした実験が出てきました。それが⑦で、これを「Rapid gut transit time」というタイトルが文頭にあるものです。

これは、カプセルにガラスのビーズを含んだものと、このイソフラボンの錠剤と一緒に飲みまして、ビーズの粒で検出するんだそうです。カプセルの中に 16 個ぐらいビーズが入っているんだそうです。それで、糞の中に出てきたガラスを検出して超通過時間をはかる。そうすると、消化管での移行速度の速いヒトと遅いヒトの間で区別をしてみると、ゲニステインのようなイソフラボノイドの消失、あるいは糞中への排泄との間に関係が見つかったということを行っている論文です。

そして、そのフェノタイプ、この速さにアジア人と白人の間で少し違いがあって、このことがエスニックディファレンスというんですか、人種間での民族差になっているのではないかという

ことをここで言っています。

したがって、遺伝的な差異かもしれませんが、少なくとも腸管での運動量の違いが吸収量に影響を与える。そして、アジア人と白人の間で違う原因は、結果的には、理由はよくわからないと言っています。ただ、食事の内容、あるいは腸内細菌の菌叢の違いに関わるかもしれないとしています。どちらかという、アジア人が結構吸収はいいタイプに、だから、血中濃度が高くなるタイプであると述べています。一応、そういうことではないかと思います。

○上野川座長 池上先生、何かありますか。

○池上専門委員 今の山添先生の論文は、アグリコンと配糖体に。

○山添専門委員 差がない。

○池上専門委員 差がないというんですね。でも、差があるという論文もあるんです。実際に、今日の審査の対象になっているオーラルヘルスタブレットの文献を見ますと、ここに引用されている文献は明らかにアグリコンと配糖体では差があるんです。

なぜ、こういうふうな論文によって違いが出るのか。今のアジア人とコーカシアンの違いだけで説明ができるのかどうか。ここが難しい問題だというふうに、今、伺いながら思ったんです。

○上野川座長 菅野先生、何か御意見、いかがでしょうか。全般的で結構だと思うんです。勿論、今のアグリコンの問題についてでも結構です。

○菅野専門委員 アグリコンは、実験系が本当に違うのかどうかを検討していませんけれども、同じだとすれば、その個体のベースラインが違うのでしょうか。そういうことはあり得るのでしょうか。

○上野川座長 現在、基本的には配糖体アグリコンになる作用というのは一番腸内細菌叢が持っているということなんですか。それで、ほとんどの場合に腸内細菌叢によって分解されて、またアグリコンとして入っていくという理解が大体多くの場合で言っているんです。作用はそうだけれども、その結果でも差があるということですね。

腸内細菌叢について、もしも測定していただければ、腸内細菌叢というのは基本的には動物実験だと遺伝的な要因です。HALのタイプとか、要するに免疫的なタイプと相関しているという、免疫系を考えたら当然のことだと思うんですけれども、あと、食事、いろいろな環境要因、勿論、性的、肉体的なものがあるかもしれませんが、そういうことで形成されていると。いわゆるヒトにおいて大きな差があるかどうかに関しては、腸内細菌叢については少なくとも差がないとは言えないけれども、極端に人種によって大きな差があるというような報告はあまりされていないというような印象を、私は一応持っています。むしろ、個人の方の人種間の個体差の方が大きいというふうに理解しています。

○山添専門委員 そうだと思います。

もう一つは、ここではアグリコンとグルコシドの形、配糖体として投与した場合に差があるから、アグリコンの場合、特に注意しなければいけないかという話になるんですけども、実際にはほとんど同じと考えるべきで、どちらも吸収されるという前提で議論を進めたらいいということではないかと思います。

○上野川座長 そうですね。一番最初の点の問題提起としては、例えば吸収の速度が違うから生体に対する作用も差があるのではないかという、これも当然出てくる話だと思うんですけども、これも、今、山添先生がおっしゃったように、流れからいくと最終的には血管の中に入って、それがどう作用するかということの方がむしろ問題としては大きいというような印象を受けたんです。

いずれにしても、イコールの場合には非常に差が大きいという話があって、それがどこになってくるかというのはあるとしても、アグリコンと配糖体の差という意味では、総合代謝であるにしても、とりあえず中へ入ってしまうと、そののところは基本的には、先生もおっしゃいましたけれども、どう違うというか、差があるという論文もありますけれども、総じてあまり差がないというような論文の方が何となく多いような感じもいたしたんです。

とりあえず、先に急いで申し訳ないんですけども、その次が食経験のところ、大豆でどの程度まで大丈夫かということ。

どうぞ。

○三木課長補佐 戻って申し訳ないんですけども、前回までの議論の中であったアグリコンの方が吸収スピードが2倍ぐらい早いという点については、今のお話はあまり問題とならないというふうなことでよろしいのでしょうか。

○山添専門委員 これまで動物実験等では明らかにアグリコンの方が早い、きれいなデータが出ています。それは恐らく正しいんだと思います。

このところだと、薬の吸収もそうなんです、吸収待ち時間という時間がヒトでは出てくるんです。消化管のところで動いて、実際、吸収の場に行くまでの時間。そういうファクターを含めて考えると、動物実験ほど両者の間に差がきれいに出ていないのではないかと。そのある程度の時間の間に配糖体が加水分解をされてしまうので、完全に違ったタイプの形にならないで両方もが吸収されているのではないかというふうに想像されます。これは実験した話ではないんですけども、ある程度抱合体にきれいなということで、そういうふうになっているのではないかなというふうに想像しています。

○上野川座長 現実には、あと例えば、この代謝全般のところ、天然エストロゲンとこちらの

方の大豆イソフラボンのアフィニティーというのが、大体イソフラボンの方が 100 分の 1 とか 1,000 分の 1 ぐらいであるというような話。あと、これはどうなんですか。動物でヒューマンの場合と、要するにマウス、ラットのげっ歯類の場合で、このレセプターの違うというのは相関関係というのはあるんでしょうかね。

例えば、この 100 分の 1 から 10 分の 1 というのは論文に出たかというのは後でいいとしても、いずれにしろ、入ってからのアフィニティーというのも、その後の作用というんでしょうか。例えば、エストロゲンの場合とか、エストラジオールの場合とこのイソフラボンの場合で、吸収されたけれども、その作用の度合いというんでしょうか、アフィニティーというのも多少影響しなくはないでしょうかね。

どうぞ。

○池上専門委員 ちょっと議論を戻して申し訳ないんですけども、その吸収率の違いというんですか。山添先生の御紹介になった論文では差がないとなっていますけれども、ほかには差があるという論文も明らかにあるわけで、それはちょっとここでは単純には否定はできないと思うんで、やはりそこははっきりはしないと。肯定的な論文と、肯定的というのは言い方が違いますね。吸収に差のある論文とないという論文があって、これはやはりそう単純には結論は付けられないというふうにしておいた方が、私はよろしいのではないかというふうに思うんです。

○上野川座長 わかりました。吸収された問題と先の問題で、吸収されたものが作用しなければ、それは吸収されただけで、体内にいるわけで、実際にレセプターを統一して作用しないと、この場合は非常に私は問題として実際にずっと、菅野先生、山添先生、先生方もおっしゃっていますけれども、実際に有効性と安全性の問題が同一の場で行われているということですね。しかも、そういうこのエストロゲンのレセプターというのは我々が生きる上でも重要なホルモン作用だし、それを補助するためにこういうものが用意されると。

しかしながら、それがやはり、このものを必要としない人にとっては有害になるかもしれないという視点で、我々の体にとっていい有効性の効果と悪い側面を両方持っているという意味で、非常にこれは今後こういう日常的に食べる食品の議論をする場合に、重要な問題を含んでいるのではないかという気は、座長が発言してばかりで申し訳ないですけども、私個人は思っているわけで、その点で論点を今言った形で。

○菅野専門委員 池上先生がおっしゃったことは、アグリコンの方が強烈に効くかもしれないと思っていたのに比べて、人間では差がなさそうだということであるから、むしろその配糖体の方もアグリコンのつもりで見た方がいいということはいいですね。

○池上専門委員 結構です。

○菅野専門委員 大量に食べているのは、たしか日本は東北地方だったというデータをどなたか、三木さんから聞いたんでしたかね。それで、⑩の最高血中濃度云々は「岩手県における」ですから、日本でも有数に高いところの最高血中濃度を持ってきたように見えるんですが、こういう方々は分解酵素の方は誘導がかかってベースラインが上がっているということはないのでしょうか。毎日のように大量に豆腐をたべている方々は、それなりに分解が亢進しているという、肝酵素みたいな誘導はかかると。

○上野川座長 そこまでの研究は行われているんですか。

○山添専門委員 イソフラボンを加えることで、酵素移動が起きるかどうかという論文は私も気にしました。動物実験では1にあります、たしかに菅野先生がおっしゃるように、わずかに代謝酵素の誘導はかかるとい論文があります。ですから、全く可能性がないわけではなくて、あるんですが、ヒトで何せ証明が立たない。水酸化で代謝をされる経路があります。確かに基質にはなるみたいです。ということは論文的に載っていました。

ですから、それはどの程度、日常生活なり、たとえ非常に高いレベルであっても、それが効いているかどうかということはちょっと確認はできませんでした。

○上野川座長 時間が少なくとも今日中に、内容を議論をしておきたいと思いますので、また全部一応、総合して判断した方が、これは問題は代謝機構の研究でも何でもなくて、安全性の研究をやっているものですから、安全性の問題ですので、細かいことはよくわかりますけれども、全体的に総括的にその辺のところを議論して、全部見てからしていただきたいというふうに思います。

では、次に進んでよろしいですか。「食経験」についてのこの問題ですね。

○松井専門委員 アグリコンをどういうふうな形で摂るか、タブレットによって摂るのか、それとも固形によってとるのか、みそでやって摂るのかという食経験自体で、また中の動きが変わるというふうには考えられないんですかね。

○上野川座長 要するにタブレットと食事で食べるかと。それから、実際にこの場合は、ここに出ているのは大豆という形でとうふで食べるのか、そのまま食べるのかよくわからないんですけども、そういう丸ごとで食べる場合も十分にあるわけですね。この場合は恐らく吸収率は大分違ってくるんでしょう。

○山添専門委員 ただ、今日は参考にしました⑦⑧⑨の論文ですね。1つはタブレット。1つはソイビーンミルク。次はナッツと書いてあったかな。何かこうペーストのような形でナッツという形で、3種類のたまたま違うタイプのものでいいですね。それで結構の血中濃度が出ているところを見ますと、多少は振れはあるんでしょうが、そんな極端に大きな問題がなくて、すべてやはり吸

取されると考えるべきだと考えます。

○上野川座長 ここところで大豆だけで 60g で、イソフラボン配糖体としては 90、アグリコンとして 56mg という格好でデータが出ているわけですね。「Natural Medicine」ですか。

これは実際に大豆を食べる人は日本では非常に多いのではないかというふうに思いますし、実際に大豆の食べ過ぎについては、国立の健康栄養研究所で、ある特定の人あまり食べ過ぎないように気を付けましょうというふうな注意喚起もあるというふうな話を聞いて、たしかそうですね。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 ですから、このぐらいのものは Likely Safe としていて、それとイソフラボン、オーラルヘルスブレット、こういうものは 1 日目安量というのは、一応このデータですと大体似たようなオーダーであるというふうな感じのデータが出ていますね。もしも、そのまま吸収されるとするとですね。

そうすると、このオーダーだと大豆を食べて、あまり極端に食べ過ぎる人は別だけれども、それほど現在では大きな問題としてはなっていないということを一方向では言っているということになりますね。

「日本人のゲニステイン、ダイゼインの血中濃度は成人女性血漿中のエストラジオール濃度の 1,000 倍以上」だと。通常の血中にあるエストラジオールの大体 1,000 倍以上は存在している。

この「食経験」でよろしいでしょうか。

○北本専門委員 今の濃度が 1,000 倍以上ということでちょっと確認なんですけれども、レセプターに両方とも結合するということですね。けれども、1,000 倍以上ということは、レセプターに対しては、そういう結合は非常に弱いということによろしいんですか。

○上野川座長 そうですね。そこはさっきのレセプターだと、強さは 10 分の 1 から 100 分の 1 というふうな格好で。

○北本専門委員 それに対して、ここも 1,000 倍以上というのは。

○上野川座長 どういうことを意味するかということですね。一応、通常この血中濃度があるから、これは基本的には 1,000 倍以上入っていても、何でもないと意味の論文なのか。危険だということですか。

○山添専門委員 いや、単にこれは 1,000 倍以上あるという報告ですね。

○菅野専門委員 受容体への結合度は大体 5,000 分の 1 ぐらいだと思います。17β-エストラジオールは、血中のたんぱく質にトラップされているので、フリー体は 1% ぐらいと言われてます。ですから、5,000 対 1 なんだけれども、片方は 100 ないと 1 働けないという換算をすると、

500倍とかいうふうには多少近づいていきます。

ですから、逆に言うと、この成人女性がもし閉経の女性も含んでいるのであれば、この量では骨粗鬆症には効かないと言っているようにも取れる。だから、何と解釈していいかわからない。

○池上専門委員 今回の問題ですけれども、大豆イソフラボンの方も血中濃度が100%そのままエストロゲンのレセプターに有効に結合するという事ではないんですね。ですから、これはグルクロン酸抱合とかされてしまったら、結合能はなくなってしまいますから、有効なのはまたその中の血中濃度のどのぐらいの割合になるか、ちょっとはっきりした数字は覚えておりませんが、かなり低くなることは遊離のものか、あるいは硫酸抱合か何かのものが有効なんですね。だから、その割合は決して高くはないので、そのまま濃度だけで判断するというのは適切ではないと思います。

○上野川座長 そうすると、食経験の部分ですと、大豆を。

○菅野専門委員 血中では再抱合される。

○池上専門委員 そうです。グルコン酸で。

○菅野専門委員 そのときは名前が変わらないんですか。

○池上専門委員 変わらないです。

○上野川座長 そうすると、食経験の部分の統括としては、例えば、一応その大豆で食べられていて、食べ過ぎるとはまた別だけれども、通常この程度の量だと大きな影響はないだろうと。しかしながら、前も食べさせているということは、例えば、閉経の普通の人にはあまり影響はないだろうと。むしろ、例えば、閉経というか、いわゆる対象となる人にとっては一応データから見ると有効であったということですか。

食経験から言うと、大豆は一応この「Natural Medicine」によると、この程度の量を食べても **Likely Safe** と書いてありますね。だから、一応この程度の量だったら、大豆として食べる場合には、まあまあこの本だと安心だろうというふうには理解していいわけですか。

○池上専門委員 **Likely Safe** というのは問題ないでしょうと。

○上野川座長 そういうことですね。その量が大体イソフラボンにして **90mg** で、アグリコンとして **50mg** と。そうすると、この審査の対象となっているイソフラボンみそとかオーラルヘルスタブレット、大豆イソフラボンの場合は、イソフラボン量として **53mg**、**10mg**、**40mg** となっていて、それと比較した場合には大豆の食経験から見ると、この量というのはどうなんでしょうか。

それから、次の一応ずっと見させていただきたい、御議論させていただきたいと思うんですけれども、「動物実験」について。

○長尾専門委員 ヒトの場合、アフィニティーがイソフラボンとエストラジオールで 1,000 倍違うんですけども、発がん性が出ているラットのケースもそこは同じですか。

○菅野専門委員 大体同じです。自分ではやっていないけれども、Cos-7 細胞にラットの受容体のレポーターを入れたデータを見たことがあるのですが、大体ヒトの MCF7 と同じだったように記憶していますので、多分大丈夫だと思います。

○上野川座長 この場合、ラットのところで、ラット新生児期に、前回、菅野先生もお仕事でやられたと思うんですけども、ゲニステインの皮下投与ですね。皮下投与と一般の我々食品の研究をされますと、皮下投与と経口投与というのは全く違うケースがあるということで、さっきの腸内細菌なんかあれですね。そういった意味でこの動物実験でのいろいろな可能性の変化というのがどう考えるかということも一つの大きな論点になるかというふうに思うわけです。

この動物実験について、ほかに何か。

次の「ヒト試験」のところでは、「過剰摂取量におけるグループごとの健康影響について、科学的に明らかになっている点、明らかになっていない点について整理・考察する」というのが 1 つの論点ですけども、閉経前の女性についてはこの論文を総括しますと、閉経前と妊娠女性、胎児、乳児ですね。影響の有無と双方の報告があるもの。影響がなかったとするもの、影響があったとするもので、これは 2 つ分かれています。

これについては、やはりヒトですので、非常に重要な点ですけども、いかがでしょうか。

松井先生、何か御意見をお願いします。

○松井専門委員 影響があったとする文献はかなり重要なこともいろいろと含まれていますので、これを見ますと、まだまだ安全性に関しては十分安全だとは言いきれないというふうに私は思います。

○上野川座長 長尾先生、何か御意見ありますか。

○長尾専門委員 結局、安全だと言いきれない部分があって、それを注意書きを付けて特保にするのか、そういうものは特保にしないで市場には出て来ることができるわけですから、各人が好きなようにチョイスできるという情報を十分流すようにするのか。何か医師に御相談くださいと言っても、医師は知らないと思うんですね。だから、要するに安全性はわかっていませんというので、むしろ書くとすれば、これについて安全性はわかってませんというのが正直な話で、結局消費者がそれを見て判断する。それは一般の食品や健康食品ではみんなそういうことをやっているんだと思うんですが、それをどういうふうにどこにラインを引いたらいいのかというのが問題だと思います。

○上野川座長 山崎先生、何かいかがでしょうか。

○山崎専門委員 ヒトの試験の場合に影響があったという場合のその摂取量を見ると、食経験の範囲内の数値なんですね。そうすると、ここに実験されているものが論文として一応きちんと評価できるという前提で考えた場合には、個人差が著しいということしか、今の時点では言えないと思うんですね。ですから、個人差が著しい場合にこういう非常に影響の出やすい人はどのくらいのパーセンテージがいるのかという疫学的な調査があればそれに基づいて評価すればいいんですが、ない場合には、誰が使っても健康上問題ないといえるかを判断するのがこの調査会での評価なのかなと思います。

○上野川座長 ほかに今の問題でいかがですか。

篠原先生、まだ御発言ありませんが、いいですか。

○篠原専門委員 いいです。

○上野川座長 これはやはり既往変があるというか、やはりなかった、あったというのは分かれていて、その次の妊娠女性、胎児、乳児については、これは数百例あって、これまでの摂取において顕著な有害影響は出されていないというんですか。この場合も大豆の持つ作用に関して、胎児の発育に影響する可能性があるということは、これもかけた方がよいというのは、「Natural Medicine」をどの程度までオーソライズして信用するかというのは、いろいろ議論があるという話ですけれども、どうぞ。

○菅野専門委員 ニュースソースを忘れたんですが、最近の新聞記事ですか。東北地方が摂取量が多くて、そちらの人の乳腺の発達が疫学的にあがるとかいう情報はどこかで見たんですけれども、もしあれば。それを拡張していけば、疫学調査ができるのかも。

○上野川座長 そうするとヒトでのこういう差というのが、先ほどの例えば、吸収した後から腸内細菌によって代謝されてイコールになったりならなかったり、吸収の度合いとか、そういうものの影響でこういうのが出てきているのか。これはやはり最終的には、食べて、それがどう代謝されて実際にどのようなアフィニティーでそれに対して作用をする可能性があって、その結果やはり生体のいわゆるホルモン系とかいろんなところに、いわゆる生体にディスターブするような信号が出るかどうかという、そこら辺のところの論理がどの程度までここで評価するのか。

それから、実際に大豆を食べて、豆腐を食べて、今おっしゃったように日常的な食生活でそういったようなものが本当に起きているのかどうかとか、そこら辺のところをこの委員会でやはり。

非常にこれはデータが錯綜しているということで、先ほど、長尾先生がおっしゃったように、この問題は実際に安全性の場合も大豆を食べたりなどしていて、実際に安全の部分があるから、基本的に実際に食べられている部分もあって、注意書きはある程度きつくすることによって、それをコントロールできるかどうかということになるかというふう思うんですね。

○富澤評価調整官 先生のおっしゃるとおりで、これは普通に食べていてこういうことが起きているということであれば、普通に食べてはいけないのかどうかという問題にもなってくるので、非常に難しい問題ではないかというふうに思います。

○上野川座長 日常生活に非常に大きな影響を与える可能性も出てくると。

○富澤評価調整官 おっしゃるとおりです。

○長尾専門委員 というか、どっちでもいいと思うんですね。特保ということは、逆に言うところこれは安全で有効ですよという感じがするんですね。ですけれども、ちょっとそこは保証できませんよというときは特保にしないで、市場には出るわけですから、食べるチャンスはある。そこは規制しないことになる。無責任と言えは無責任かもしれませんが。

○上野川座長 これは、もう既に特保で認められているわけでしょう。

どうぞ。

○菅野専門委員 ですから、日本人の通常食生活が 30mg ぐらいで、多量摂取者が 90mg ぐらいというデータがあって、個体差が大きいかもしれないという情報があったときに、これが安全ですよというお墨付きを与えるのが危ない 1 つの理由は、同時に 3 つ通した場合、タブレットならまだ意識的に摂取するでしょうけれども、そうでないものが続々 OK で通るわけですね。そうしたときにアンコントロールでありながら、なおかつ安全というお墨付きで流通すると。そうした場合に、どこまで総量で大丈夫かということに話が行くはずだと私は思います。そのときにお墨付きを与えたところがモニターせずにどんどん許可を出していいのかということになると、やはり長尾先生のところに逆戻りして、これは安全だと言い切れないという立場で止めておくのが現状では最善なのではないかというふうに思ってしまう。

あるいは、本当に総摂取量のある程度モニターする気のであれば、「国民総人体実験」になるけれども、それでもいいかもしれないですが、それは一番初期のころ、委員長先生に「モニターするんですかね？」と伺ったら、「いや、それが前提では困る」と言われたのを記憶しているものですから、長尾先生の意見に同調する立場であります。

○松井専門委員 逆に閉経後の女性に有害な事例がほとんど起きないということになると、閉経後の女性だけというふうに限定するということとはできないのでしょうか。この製品に限って、閉経後の女性に使用するということに関しては安全だと。その他の人には安全性は十分でないという言い方というのはできないのでしょうか。

○上野川座長 どうぞ。

○三木課長補佐 まず事務局で論点整理の紙をつくらせていただいたのは、グループごとでどの対象者が問題なくて、どの対象者にはどういう問題があるのかというのを科学的に整理をしてい

ただこうという観点でつくったものですので、それができれば、そのままそれを報告書にしてしまえばよろしいのかなど。それで何も全部の人にとって安全であるとか、全部の人にとって安全ではないかというのでは、あまり科学的な話ではないので、そこのところを対象者を絞れるのであれば、絞って議論していただいて、もし科学的にここまでしかわかっていなくて、これ以上のことがわからないというのであれば、そういう旨を報告書にするということも可能かと思われまます。最終的に許可するかしないかの判断は、また厚生労働省の方で行われると思いますので。

○上野川座長 その科学的にこうなっているという事実をやるだけですからね。基本的に。

どうぞ。

○北本専門委員 私も特保で、すべての人に安全だというものだけに限定すると、多くのものは認められないことになると思うんです。そうすると結局、健康食品とかの方がトータルに考えたときに安全ではなくなりますね。だから、この専門調査会はどこまでという対象、これはまだはっきりしていないかもしれませんが、特保における限定とか注意喚起とか、この専門調査会ではそれを出していくという方がよいと思います。いわゆる特保は安全だという概念があるかもしれませんが、今日の議題のようにホルモンレセプターに関したものでは、絶対効果があるものと、それに対するリスクとが一緒になる。こういうものがこれからもあると思うんですね。

そういうことを考えたときには、なかなか限定か注意喚起というのをこの専門調査会では議論して、安全か安全ではないかというのは、ここで出すのは不可能だと思います。

○上野川座長 そうですね。議論が両方出ているわけですから、やはりその現状に合った形で報告するというか、この委員会としての意見をまとめ上げるという。

中でも多分先生方の御意見は半々のような気がするんですけども。いろいろな意見があるというので。ですから、それを玉虫色と言ったらあれですけども、ある程度勘案した上で、大豆は全部おかしくなるというようなことにもとられかねないですね。食べてはいけないというふうな。そうすると、日本の栄養問題とそういう問題を考えると、これはものすごい影響力がある。それで私も慎重にここまで議論させていただいて、議論を最後までし尽くすと。

その上でやはり、行政的に言っても国民の食生活から言っても、どれが一番安全かという形で、安全委員会にこの議論をしたいというふうに思っております、やはり私自身も意見を言わせていただければ、このデータから見ると 100%安全でもないし、100%危険でもないという非常に中途半端と言ったらおかしいですけども、ちょうどどちらにも付くような意見で、五分五分でどちらの方に軍配を上げるかという問題ではなくて、現状を結局、本当にどこら辺まで実生活に見合った形で出していけるかということになるかというふうに思います。私個人は。

○山崎専門委員 毒性の先生に教えていただきたいんですが、例えば、その 5 ページに幾つかの

悪影響が出たという報告があるんですが、これはそのホルモン様作用としては確かにわかるんですが、これが人間の健康に有害であると言えるものなんでしょうか。ホルモン様作用があっても、それが不可逆的なもので、通常の人間のホメオスターシスの乱れ程度の範囲内であれば、著しい健康障害を起こす可能性はないわけですね。ところが、もうちょっと大きな影響を後に残すようであれば、これは十分に考えないといけないと思うんですが、その辺、内分泌の専門の先生の見解としてはいかがお考えなんでしょうか。

○菅野専門委員 閉経後の骨粗鬆症に関して、多少の過剰投与が骨のほかには影響がないという、本当は中枢神経系の影響かもわからないけれども、それは置いておいて、そうであれば、対象限定でその領域はOKとするのには、私は反対しません。いいのではないかと思います。胎児の方はデータの安全性が全く確保できないので、これは外した方がいいと思います。

御質問の閉経前の成人のどこからをスタートにするのか難しいと思います。それは毒性屋としては、周期の乱れまでは問題にしなくていいとは思いますが、もし例の私がうろ覚えの新聞記事が本当で、乳腺の発達がこれと並行していて、それが乳がんとリンクするとなると、疫学的には後で問題になると。

毒性学的には、性周期の乱れは不可逆的でないでしょうから大丈夫だと私は思いますが、内分泌の臨床医に言わせたら有害だという可能性はあります。そういうコメントです。

○上野川座長 どうぞ。

○池上専門委員 この商品をどういう対象が利用するかということを考えると、まず一つは、やはり閉経後とか、あるいは閉経に近い骨粗鬆症に対して何らかの処置をしたいと考えている女性群だろうと思うんですね。それに関しては、先生方の今の御意見もそうですが、私もそれなりのメリットは確かにあると思うんですね。

アメリカ辺りではエストロゲン療法みたいのもやられていますけれども、それはこの大豆イソフラボンなどに比べたら、リスクは非常に高いです。むしろ、乳がんの発症率を増やしたりとかいろんなリスクがあるわけで、そのことを考えると、このものはもっと安全でそういう骨粗鬆症の予防という観点からは非常にメリットがあるように思うんです。

ですから、だめと言ってしまうことが本当にいいかどうかという点は、私もちょっと疑問を持つので、その年代層に関しては一応それなりのメリットが大きいのではないかというふうに判断したらどうかと思うんです。

ただし、やはりもう一つの利用する年代というのは、多分妊娠期の女性というか、やはり子どもの骨をしっかりとつくりたいというようなことを考えたときに、利用したときには、安全上は必ずしも保証できる状況ではないというのが今の状態ではないかと思うんですよ。だから、その

年代に関しては、やはり安全性に関して十分なデータもないし保証はできないというような内容にしていくのが適切ではないかなというふうに思います。

○上野川座長 わかりました。そういう意味では、やはり実際に現状の議論を踏まえた上で、少なくともこういう状況の場合には、今、先生がおっしゃったようなことで利益があるし、こういう場合では不利益というか、安全でない場合はあると。

したがって、それを実際に注意書きというか、そういうことでやはり注意喚起が可能かどうかということも議論して、それが可能ならば、基本的にはそれを厚生労働省へこちらの意見として出していくというような形ということですね。

いかがでしょうか。安全でないともまた言い切れないということですね。

○菅野専門委員 ホルモン活性があるのは明らかなので、そういう意味においては乱用は危険であると。ですから、安全でないではなくて乱用は危険であると、それだけだと思います。

閉経後の方は大丈夫だろうというのは現段階では正しいと思いますが、将来的にいろいろなデータが出てきたときには見直しは当然必要だというコメントはされておいた方が安全なんではないかと思います。

○長尾専門委員 卵巣摘出したラットで乳がんのプロモーション活性が出る。したがって、閉経後の女性は、その場合は完全にそのレベルが下がっているほどではないんですけれども、危険だという報告はあります。

○上野川座長 わかりました。これはまだ勿論、結論を出すわけにはいかないのですが、申請企業に対して、今の論点でいろんな意見が最終的に一応出していただいて、それを基盤にして、もう一回、前は菅野先生の方のプレゼンテーションがあって、そういう形で議論をここまで煮詰めてきたと。それを事務局の方の協力を得ながら論点をまとめて、もう一度申請企業にこういう問題があるけれども、どうかということに対して、レスポンスをもらった上で次回以降、それを基盤にして、もう一度考えていく。場合によっては報告書の段階まで作成を進めていって、具体化して、それを十分に検討していただくという形で、とりあえずこの問題は先に進めさせていただこうというふうに思っておりますけれども、いかがでしょうか。

山添先生、いかがでしょうか。

○山添専門委員 まだわからない点が多いことが非常に、判断が皆さんできないし、やはりこの段階で言うことは、すべての年齢の人にこのものを全部適用することは非常にわからないことが多いということですね。そのことをはっきり言わないといけないんだと思うんですね。その上でどの問題点かというある程度の指摘をして、それに対する回答をもらうということがあるように思います。

○上野川座長 いかがでしょうか。

では、そういうことで、この問題はとりあえず、大豆イソフラボンアグリコン等の安全性評価に関する論点の整理は終わらせていただくというふうに思います。

どうぞ。

○三木課長補佐 1 つだけ補足と言いますか、一応こういうふうなファイルが先生方にお送りをさせていただいているかと思いますが、サンスターからの追加資料で論点整理をしまして、イギリスのフードセーフティー・エージェンシーのレビューとかも引用をしまして、これの回答の 6 ページを見ていただきますと、6 ページの真ん中辺りに「考察」というのが一番上からありますけれども、いろいろな文献等を検討した結果、イソフラボンがヒトの胎児とかに影響を与えることを明確にした報告はないけれども、摂取に当たってはいろいろ影響があるという報告もあるので、特に注意が必要であるということで、表示を追記することで対応したいという考察をしています。乳児、「妊娠・授乳期の方は摂取しないでください」と。

更に 10 ページを御覧いただきますと、成人でいろいろヒトの試験の結果から、成人の健康に対して悪影響を及ぼさない大豆イソフラボン摂取量はおよそ 100mg、1 日当たりのアグリコン換算と推定できるというふうにした上で、しかしながら、成人においても閉経前の女性で血中ホルモンレベルの影響が有意に認められた報告もあるというふうなことから、慎重な摂取を促すということで、この「なお」以下ですけれども、「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用は控えてください」ということを注意表記としてしたいということで、こういう対応をしたいということで、一応回答が来ておりますので、ちょっとサンスターに対してはなかなかこれ以上を求めるとするのは難しいかもしれませんが、ほかのところについては指摘をして回答を求めるとことでよろしいでしょうか。

あと、先生方いろいろ御指摘いただきました中で、例えば、篠原先生のおっしゃった動物レベルで和食タイプではイコールの生成が大きいという文献とか、あと長尾先生が最後におっしゃった NTCR のペーパーとか、事務局にいただけましたらと思いますので、よろしく願いいたします。

○上野川座長 どうでしょうか。これで続きますでしょうか。

次に、今日の議題として、「リメイク コレステブロック 粒」について、事務局から回答書等の概要についての説明をいただきたいと思います。

○岡本係長 それでは、説明いたします。「リメイク コレステブロック 粒」について説明いたします。

前回、第 14 回調査会の審査の結果を受けまして、事務局が指摘しましたことは、配布資料の

うち、参考資料 1 の 5 ページ目のおりです。5 ページから 6 ページにかけて、6 点指摘してございます。

1 つ目の指摘の内容は、本食品の過剰量摂取試験が 1 日複数回に分けて 3 倍量を摂取していることについて、一度に過剰量を摂取した場合のデータもしくは一度に過剰量を摂取しても問題ないとする科学的・合理的な説明を求めました。

2 つ目の指摘としては、本食品の摂取によるシクロスポリン等の脂溶性の医薬品を摂取しているヒトへの影響についての注意喚起表示についての検討を指摘いたしました。

3 つ目、4 つ目については、資料中、省略されているデータの追加提出をお願いしております。

5 つ目として、関与成分は同じであるが、形態が違う既存製品について、ヒトへの健康影響の有無に関するデータの提出。

6 つ目として、次の 6 ページ目ですが、本食品を継続摂取された場合の安全性についての考察を求めました。このことについて、申請企業からの回答は、透明な表紙の回答書のおりでございます。こちらでございます。

まず 1 つ目の指摘の回答は、1 枚めくっていただきまして、2 ページ目でございますが、CSPHP の作用機序については、腸管内においてコレステロールあるいは胆汁酸の吸収を抑制することから、脂溶性ビタミンが吸収抑制等のリスクの可能性は、一度に過剰量を摂取するよりも分割した過剰量摂取により、常時 CSPHP が腸管内に存在する状態の方がむしろ大きいということで、分割した過剰量摂取により、常時 CSPHP が腸管内に存在する 1 日複数回の過剰摂取試験の結果により、過剰量摂取の評価は可能であると回答してきております。なお、このことについては、特に科学的なデータは示されておられません。そのように申請企業で考えているということのようです。

2 つ目の指摘の回答ですが、2 ページ目ですけれども、本食品については、1 日摂取目安量が 14 粒ということで、7 粒を 1 包とした 2 包つづりの包装形態として摂取目安量を明確にしていること。過剰な摂取に関して注意喚起表示をするということで、一度に多量の摂取を防ぐ工夫をしておりますとのことです。

2 つ目の指摘の回答ですが、1 枚めくっていただいて、回答書の 3 ページになります。ここではシクロスポリン、これは臓器移植用の免疫抑制剤とのことですが、などの脂溶性の医薬品を服用しているヒトへの影響については、脂溶性ビタミンの影響を調べた試験、ここでは資料 1-8 と書いてありますが、恐らく 2-8 だと思うんですが、その影響は少ないと、脂溶性ビタミンへの影響を調べた試験で、その影響は少ないものとしていますが、万が一のことを考えまして、「処方された薬を服用されている方は医師にご相談ください」との表示を行いたいとのことです。

次に、3つ目の指摘に対する回答ですが、審査申請書の資料2-8で、個々の生化学指標の検査データについては省略されているのですが、そこについて、試験開始時、0週目と試験終了時、12週目の計2回測定を行っているとのことで、そのデータは本回答書の5ページの後ろのページに別添資料1として付いております。

続きまして、指摘事項4に対する回答ですが、これにつきましても、先ほどの別添資料1の1枚後ろの別添資料2として付けていただいております。試験開始、4週目、8週目、12週目及び試験終了後4週目の計5回測定したデータについて提出いただいております。

また、試験担当医師、試験分担医師によって、これらは生化学データを測定したときの計5回、診察などを行い、異常の把握に努めたとのことです。

5つ目の指摘の回答ですが、また1枚はぐっていただきまして、指摘事項5ということで、4ページ目に載っております。

既に本食品と同じ組成、同じ包装形態である「CSPHP粒」という、これはたしか商品名であったと思うのですが、申請企業のホームページなどで販売されております。本製品については、申請企業が直接通信販売を行っているとのことでして、健康影響への問い合わせについても申請企業が直接受け付けているとのことです。

それによりますと、本食品については、ここで1か月分、30日分を1ケースとして販売しているとのことで、例えば平成13年度の●●分の●●というのは、●●回数分の量を販売したうち、●●件問い合わせがあったという意味だそうです。これまでの3年間の販売の結果、おなかが緩くなる、おなかが張る等の問い合わせが年数件ずつ受けたとのことで、これらの問い合わせをされた方は申請企業によれば、その後、購入は続けられておりませんとのことです。

おなかが緩くなることについては、本食品の表示の中に既に、とり過ぎや体質・体調等により、おなかが緩くなることがありますとの注意書きが入っております。

最後に、6つ目の指摘の回答ですが、回答書の同じく4ページ目の中ごろです。本食品の継続摂取に係る安全性については、CSPHPは大豆たんぱく質及び大豆レシチンが原料であります、本食品の作用点、有効性である消化管内において吸収されると抑制作用が高まる約一か月目を超えた3か月間の摂取試験により安全性の評価は可能であると回答してきております。

また、本食品の1日摂取目安量の3g、内訳は大豆たんぱく質が2.4g、レシチンが約0.6gですが、これは日本人が日常的に摂取しているとされている大豆たんぱく質が約5g、大豆レシチンが約3gに比較しても少ない量であるとのことです。済みません。回答書の中ごろ辺りに書いてございます。

以上で説明を終わります。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

では、この件につきまして、審査を行いたいと思います。いかがでしょうか。指摘事項に対する回答書はこれで十分と考えてよろしいでしょうか。あと、問題点ございますでしょうか。

どうぞ。

○北本専門委員 回答書の3ページで、ラベルに「処方された薬を服用されている方は医師にご相談ください」という注意書きですけれども、何かこれは非常にあいまいかなと思うんですが、もう少し適切な表現にすべきだと思います。

○上野川座長 回答書の3ページ。

○北本専門委員 要するに、脂溶性でシクロスポリン等のという質問に対して、多分ラベルに「処方された薬を服用されている方は・・・」という注意書きをつけるということだと思いますが、処方された薬というのは非常に漠然で、医師がわかるような何らかの注意の表示の仕方をするべきだと思います。

○上野川座長 わかりました。

どうぞ。

○岡本係長 今回の北本先生からの御指摘の件ですが、申請企業の方からは、このシクロスポリンという医薬品自体が非常に一般的ではないということで、脂溶性の医薬品を服用しているなどと書いた場合に、恐らく消費者の方はわからないのではないかとということで、それで「処方された薬」とされたと聞いております。

以上です。

○上野川座長 でも、これは「処方された薬」だけだと全くわからないのではないですか。シクロスポリンは免疫抑制剤ですね。移植などに使われている非常に有名な、一応臓器移植に主として使われている非常にまれな医薬品ですね。

○松井専門委員 まれな薬ですね。

○山添専門委員 だから、これは例えばということで参考に問い合わせに出たわけで、シクロスポリンが処方されて窓口から出ることは、実際にはまずないと思うんです。ですから、そういうことを配慮されて処方された薬という表現に恐らくなっているんですが、逆に言う意味からすると、何か本当にすべてになのかというふうに。

○松井専門委員 こうなるとすべての薬になってしまうとちょっと大変ですね。それを全部くくると医者の方も大変かと思いますがけれども。

○上野川座長 シクロスポリンと書いてはまずいんですかね。

○山添専門委員 だから、このことがシクロスポリンだけにしか起きないこととは限らないわけ

です。要するに、消化管での吸収を抑える薬で、同じように吸着によって実際に生体内に効率が変わる薬が当然考えられるわけです。しかし、それを特定することは、この場では難しいわけですね。

○上野川座長 情報もないわけですね。

○山添専門委員 はい。そのところをどう表現するかという。メカニズム的には十分考えれる。しかし、具体的な薬はわからない。そういうときにどうするかと。

○長尾専門委員 脂溶性ビタミンは影響を受けないわけですね。

○山添専門委員 書いてありますね。

○長尾専門委員 だから、これはその油の吸収を全部抑えるんですか。

○山添専門委員 ここで胆汁酸とコレステロールをどちらも取ってしまうというふうに表現をされていますね。メカニズムとして、この申請の。そうすると胆汁酸とミセルをつくることによって、吸収率が上がるような薬というものは影響を受ける可能性があるかと判断されるわけですね。脂溶性が非常に高くて、そのままでは吸収率は悪いんだけど、例えば、よく出てくるのは昔であれば、抗真菌薬グリセオフルビン。

○長尾専門委員 質問は、脂溶性ビタミンはその吸収が影響を。

○山添専門委員 影響を受けます。池上先生が専門なんですけれども。

○池上専門委員 脂溶性のビタミンの吸収に全く影響がなくて、コレステロールだけブロックするかなというのが、私の率直な疑問なんですけれども、ただ、コレステロールそのものは一般的にはほかの脂溶性のものに比べると、非常に吸収のしにくいものですので、そういう意味で脂溶性ビタミンには影響しないけれども、コレステロールだったら影響するという可能性も否定はできないんですけれども、ただ、脂溶性ビタミンのその血中移行みたいなものだけで吸収を見るとするのは難しいですね。本当は不可能だと思います。非常にホメオスターシスがよく効いていますので、多分これは血中レベルだけです。元のものを見た血中レベルだけ測っているの、そういう測定方法だけでは脂溶性ビタミンの吸収が影響を受けなかったとか受けたとかという判断は、基本的には多分できないと思います。

○上野川座長 そうすると、どうでしょうか。

「処方された薬を服用されている方は医師にご相談ください」という言葉を取りあえず修正した方がよろしいと。

○山崎専門委員 医薬品のかなりのものは、もともと脂溶性が高いものが多いんです。そうすると、この作用メカニズムを考えられるお医者さんがどのくらいいるかというのは、先ほどの御指摘のように非常に難しいと思うし、そこまで考えないとすると、一般的に服用するような医薬品

はほとんどすべて、一緒に飲むのはやめなさいという指示しかできなくなってしまいます。

○上野川座長 それは大体、こういうメカニズムで認可されている特保というのは、かなり多いというか、基本的にかんがりの部分がそうだと思うんですね。ある吸収を阻害するとか中性脂肪とか、そういう場合でも。

○池上専門委員 ただ、植物ステロールの場合とこれとはちょっとメカニズムは違うと思うんですよ。ですから、植物ステロールの場合をこのまま当てはめるのは適切かどうかはちょっと別の問題ではないかというふうに思います。

ほかに中性脂肪の吸収を抑制するというのは、メカニズムが違いますね。中鎖の脂肪酸だとかジアシルグリセロールなどは要するにトリグリセリドに再合成されないというメカニズムですから、影響が全くないということは言い切れませんが、ちょっとメカニズムが違うので、これはやはりこれなりに医薬品を利用している方については、吸収が阻害される可能性がありますというようなことは、やはり指摘しておいた方がいいのではないかと思いますけれども。

○上野川座長 そうしますと、こんな非常にあいまいなことではなくて、この薬を服用すると医薬品の吸収が阻害されることがありますから、十分に医師に御相談くださいというような方がよろしいのですか。

○池上専門委員 そういうふうに書いておいたら、医者も一応考えると。

○上野川座長 わかりました。

○山添専門委員 多分、そこへ問い合わせが行って回答なさると思います。

○上野川座長 ほかにございませんでしょうか。

そうすると、この件につきましては、今の点を指示した上で、私の方で内容を確認した上で、それで OK ならば、一応、安全性について問題なしと判断されるという回答でよろしいでしょうか。

○池上専門委員 もう一点、私は、これで指摘事項 1 についてですけれども、これは 1 回の試験で 3 倍量を投与しなかった理由が述べられているんですけども、このところはちょっとまだ私は納得が行かないんですね。それは、この場合は 1 回にそんなに大量に摂取する可能性はないから大丈夫なんだということですね。まず一つはその過剰投与の試験をするというのは、1 回に誤って大量に摂取したときにどうなるかということを見るということだと思うんですが、同時に私はその 3 倍量を投与するというものは、このものの安全性がどれほどのものなのかということを見るという目的がもう一つあるのではないかと思います。そのときに例えば、3 倍量を投与してもほとんど安全性に問題がなければ、比較的安全域は広いと、こういう判断の一つの材料になると思うんです。

ですから、ここの言い訳は、私はちょっとこれでは不十分だという感じがするんです。

○上野川座長 従来これはというもので、基本的にはもう一回やらせていますからね。わかりました。

では、その点をもう一度指摘した上で、この内容について納得が行く回答が得られるかどうかについて、再度審査をするということによろしいでしょうか。

先生方、いかがですか。

だから、十分な回答が得られていないということですね。この指摘事項1についてですね。以前、何かのときは、たしかもう一回やり直させた覚えがあります。これはやはり重要な、この基本的な考え方としても、一度に過剰量を与えるということが基本で、1日に3回に分けて、その3回で足し合わせたものが過剰量になっても、それは認めないというのが原則だったですね。

そして、この指摘事項1については、こちらの方の調査会としては納得しないということによろしいでしょうか。やってくださいよということですね。

○三木課長補佐 向こうからの回答は、一度に過剰量を摂取するよりも、いわゆる均等に摂取させて、濃度が一定に保たれるという方を見た方が、条件としては厳しいんだというふうな内容が書いています。それはおかしいというような指摘でよろしいですか。

○池上専門委員 それはそれでいいと思うんです。そういう試験もされているということは安全上、評価できる内容だと私は思いますけれども、それだけでは十分ではないという意味なんです。

○山添専門委員 多分ビタミンの吸収に関しては、確かに論点としておっしゃるとおりかもしれないけれども、実際に理屈ではわからない安全性というものをやはり過剰投与したときの安全性というのは、何が表れるかはちゃんと確認しておくということがやはり重要なポイントで、安全性の評価と。だから、同時に服用していただきたいという意味だと思うんです。このビタミンの吸収の論点についてはおっしゃるとおり認めましょうと。

○三木課長補佐 それで、向こうからデータとかも何も示されていないんですけれども、それは認めてもよろしいですか。

○山添専門委員 論理的には説明としては理解できますと。しかしながら、その過剰量(3倍量)を投与したときにおける評価をきちんとした形で見せていただきたいと。

○上野川座長 よろしいですか。

では、引き続きまして、次の、DHA入りリサーラソーセージについて、4週間の意見募集を行う際、これについてはこの委員会の結論の後、食品安全委員会から御指摘いただいたということで、その経緯の内容について一応もう一度、この委員会で議論してほしいというお話でしたので、

この点について審議をいたしたいと思います。

御説明よろしく申し上げます。

○岡本係長 それでは、説明いたします。資料は資料 3-1 というものになります。本日配布している資料の資料 3-1 です。

今、座長の方からお話がありましたとおり、食品安全委員会の第 61 回会合で、この資料 3-1 の表紙の「DHA 入りリサーラソーセージ 回答書（申請企業作成）」と書いてある下の○ですけれども、指摘をいただいております。指摘の内容については、本食品の関与成分の EPA について、エパデールという、医薬品ではワーファリンほか、アスピリンやインドメタシンについて、併用注意となっておりますが、この点について、日常的に服用されている医薬品と本食品を摂取した場合のリスクについて検討するようとの内容でございます。

このことについて、申請企業に問い合わせましたところ、回答は資料 3-1 の 2 枚目からでございます。受けた指摘に対する申請企業の回答は、まずエパデールについては、このエパデールという医薬品について、抗血小板剤の塩酸チクロピジンというものを対照薬として臨床試験を行っているということから、塩酸チクロピジン製剤、パナルジンとかいう名前なんだそうですが、それで併用注意とされておりますアスピリンやインドメタシン等の抗凝血剤との併用について、注意喚起が行われたという、このエパデールという薬品についての経緯をここで述べております。

また、エパデールの服用量は 1 日当たり 1,800mg とのことで、本食品についてはわずか 9 分の 1 であるということ。また、日本人の平均の EPA 摂取量、約 400mg だと、これは申請者の計算なんです、それと比較した場合に 2 分の 1 程度であるということ。また、魚油とアスピリン及びワーファリンと併用した試験において、出血時間を魚油が増幅させなかったという報告も示されまして、本食品の摂取とこれら薬剤との併用は日本人の生活において、日常的に行われている範囲内であり、特に薬剤との併用の注意喚起を行う必要はないと回答してきております。

なお、インドメタシンについては、アスピリンと同じ非ステロイド系の抗炎症薬ということで、いずれもここに書いてございますシクロオキシゲナーゼというものを阻害する作用機作を持っているということで、これによって出血時間が延長するという同じ機序であることから、アスピリンとインドメタシンは同様に考えることができるものと回答してきております。

また、本食品と同じ関与成分の飲料が既に特保として許可されているということで、そちらの EPA の 1 日摂取量が 600mg。本食品の 3 倍量である食品についてもそのような注意喚起は行われていないと回答してきております。

なお、既に許可されている食品は、ニッスイのイマークという飲料なんです、これについては DHA が 200mg、EPA が 600mg ということで、合計 800mg なのですが、本食品については

DHA850 の EPA200 ということで、合計 1050mg となっております。

以下に、今御説明しましたことについて、申請企業の方から文献をいただいております。

以上で説明を終わります。

○上野川座長 今回の事情、御理解いただけたかと思えますけれども、一応ここと、先ほど申し上げましたように食品安全委員会の方で、この問題は提起されて、時間の関係で直接申請企業の方に出されて、その回答が来た。その回答については従来出されている報告とか、もう既に認められている特保との比較で、本食品についてはこの委員会で言っているような注意喚起は必要ないのではないかなという回答だろうと思えます。

これについて、いかがでしょうか。

どうぞ。

○岡本係長 それから、あとその資料 3-1 の後ろに資料 3-2 にということで付けさせていただいている資料について、説明が漏れておりましたので、説明させていただきます。

この資料 3-2 については、3 件ほど文献を付けさせていただいております。これにつきましては、いわゆる出血時間の延長にはつながっていないんですが、その出血に至る作用機作。そのアスピリンと魚油を併用して摂取することで、アスピリンを単独で摂取する場合に比べて、その血小板のトロボキサン A (2) が大きく減少したであるとか、血液凝固因子のフィブリノーゲンの反応の減少などが見られたという報告があったということで、その報告について、3 文献ほど付けさせていただいております。

以上です。

○上野川座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○篠原専門委員 ワーファリンとアスピリン、これは単独の結果ですね。両方を飲んだときはどうなるんですかね。

そういう血栓溶解剤みたいなのと血小板凝集抑制剤と 2 種類飲んで、この DHA 入りの、それは全然問題はないんですか。

○山添専門委員 作用点が違いますね。血球にアスピリンは作用して、血小板の凝集の阻害を目的とするのと、血管内でプロトロンビンのプリカーサーに働いて凝固を抑えるので、メカニズム的に違いは明らかです。多分アスピリンに関しては、ワーファリンでは禁忌にはなっていないかっと思います（併用注意）。

○上野川座長 それに、これは今の話だと EPA と DHA との作用点というのは、アスピリンとかワーファリンの場合と、あるいはインドメタシンですか。

- 長尾専門委員 これはアスピリンの場合コックス（COX；シクロオキシゲナーゼ）ですか。
- 山添専門委員 コックスですね。アスピリンは、コックスをアセチル化することによって阻害をするというメカニズムですね。
- 長尾専門委員 コックス 1、2 を両方ともやって、DHA はその基質のレベルを下げるわけですから、同じ経路ですね。
- 山添専門委員 アラキドン酸との競合になります。実際には、生体の中にはアラキドン酸が多いですね。遊離してきたアラキドン酸の比率を変化させることになると思うんです。
- 上野川座長 それは出血との関係はどうなるんですかね。こういう場合は、アスピリンとかインドメタシンが出血というか、失礼しました。血液凝固系に作用する。ところがそれが効き過ぎると出血させられるんですね。
- 山添専門委員 ワーファリンは凝固の阻害ですね。
- 長尾専門委員 アスピリンはどこですか。
- 山添専門委員 血小板の凝集を阻害するわけですね。
- 上野川座長 それが効き過ぎると出血傾向が見られる。
- 山添専門委員 勿論、方向としては同じ方向に働いて、出血側の傾向になってはいくんです。
- 上野川座長 だから、EPA とアスピリンとワーファリンあるいはインドメタシンを一緒に飲ませると、より出血をもたらせるかどうかというのが、食品安全委員会の問題ですね。
- それに対して、答えは基本的には、そんなことは従来もうやられているから心配ないよというのが答えで、それをこの専門調査会ではどう扱うかということです。本質的には食品安全委員会の方で御議論された場合に、そちらの方で納得いくような答案かどうかということを我々は予備的に一応調査するということだと思います。
- 先生何かありますか。
- 本間委員 いいです。
- 北本専門委員 確認なんですけれども、この回答の理由のところの最後です。特保として既に製品が出ているからいいという、こういう回答でいいのかどうかという点ですが、この安全委員会のスタンスとしてはどうなのでしょう。既に出ているものは、もういいということでもいいんですか。それとも、もう一回それも含めて安全をここで議論するという方でしょうか。
- 上野川座長 それは今の先生の後者の方で、従来出ているからと言って、更に科学が進歩していろんな問題が出てきた場合には、それに対応していくべきというのがこの専門調査会のスタンスで、安全委員会のスタンスだと理解しています。
- 北本専門委員 そうすると、さっきの大豆イソフラボンも含めて、既に特保になっているもの

に対しても責任があるということですね。

○上野川座長　ですから、それは先ほどのイソフラボンの問題も既に認可されるものがあって、こちらの方で新しく、当時はやはりそちらの方の体制、文献で一応認められていたが、こちらの方に行くと、やはりより安全性を深く調べるといふ状況になっていると思うんです。そうすると、そこで新しく文献あるいは科学の進歩で安全でないことがわかった場合には、それはやはり当然再度ということになって、それを行政的にどう扱うか。例えば、注意喚起を付けるべき方向に勧告するかどうかというのは、行政的に行っていただければというふうに。

○北本専門委員　この回答書の最後の理由の既にあるのは別に考えてなくてよくて、上の方の数値ですね。

○上野川座長　既にあるからというだけの話は、これは全くないというふうに私は理解していて、科学的にきちんと説明されているかどうかということだと思います。そういうふうに御判断いただきたいと思うんですけれども。

いかがでしょうか。

○山添専門委員　1つだけ、インドメタシンのところでアスピリンと同様に同じタイプの薬でありというふうに、理屈ではそうなんですけれども、実際に報告例があったかなかったのか。そのところでなければ、むしろこういう書き方はメカニズムがこうだからないというのは、ちょっと実際にはまずいんですね。

多分、インドメタシンで調べると、それでこの EPA のところでそういう報告はないならないで結構です。むしろそれの方で、インドメタシンについて個別にそういうことは言われていない。

それから、この質問をされた方の意図は、抗消炎剤だと思うんですね。非ステロイド性の酸性消炎剤一般について問題はないのかという話で、個々にアスピリン、インドメタシンということではなくて、現在、実際にはいろんなほかの酸性消炎剤があるわけで、その酸性消炎剤一般について報告はないという形で回答していただいた方が安全性としてはいいかと思います。

○上野川座長　そうですね。だから回答としては、例えば、報告があるかどうかということを知っているわけですね。しかも、安全だとしてもこれを読んでも、万が一リスクがあった場合はどうするのかということに対する回答ですね。そうすると、それに関しては従来ないから必要ないというふうに断定するのは、これはやはりここの専門委員会としても、そのまま認めるわけにもいかないような気がして、実際にこの質問に対する回答は非常に重要な、これは例えば、食品安全委員会とかこの専門調査会で論議して外に出ていくわけですから、それに対して我々は責任を取らざるを得ないので、そういう意味ではやはり、この議論をする上でそれなりの論理がないと我々は認可できないというふうに思うんですね。たとえあるとしても、これの筋道をきちんと

としてもらいたいというふうに思っております。

そういう意味では、どうでしょうか。

○山添専門委員 この DHA のソーセージではなくて、エパデールといういい医薬品があるわけですね。既にかなり長い間使われているそのものと、この酸性消炎剤、あるいはここで回答しているのは、作用メカニズムの違うものについては、シロスタゾールなどと回答していないんですけども、そういうものについて文献調査をして、現状では問題がないとされているという形で回答すれば、一番はっきりするわけですね。個々の薬ではなくて、こういうメカニズム的にいろいろ考えられる。添付文書を見れば全部拾い出せる。今、コンピュータ検索できますから、それをしていただいて、そこのところで問題例はないという形をいただくのが一番いいのではないかと。

○上野川座長 このままだとちょっと書き方が悪いと思いますね。とりあえず、そういうふうに指導していただけますか。

ほかに先生方ございませんでしょうか。

では、これにつきましては、一応文言というか、その書き方の問題ということですので、今の点について、一応申請者側に回答を求めてというか、このままの文章だと、まだ不十分であるということから、今言ったような趣旨で基本的に回答を求めて、私の方で内容を確認された今のような格好をいただいた上で報告し、先生方の御確認を求めるという形で、それでよろしければ、一応安全性に問題はなしという形でよろしいでしょうか。

○岡本係長 すみません。先ほどの資料 3-1 の一番後ろにエパデールの添付文書を付けております。後ろから 3 枚です。

○山添専門委員 これはエパデールの添付文書が付いているんですけども、多分このエパデールといろんな酸性消炎剤、市販されている例えば、イブプロフェンなどはもうオーバー・ザ・カウンターで出ていますね。いろんな消炎剤を含めて、そういうものの事例で副作用報告の事例で問題に論文になっているものがなければいいんです。

○上野川座長 我々の判断する根拠に十分なるということですね。

ですから、これでないということを確認していただいて、そういった意味でその回答をいただければ。もしもあった場合、これは問題がありますけれども、ない場合には一応、私の方でそれを事務局とともに先生方の御確認を得た上で、安全性に問題なしという格好で、よろしいでしょうか。そういうことだと思いますけれども。

○山添専門委員 結局ここでシロスタゾールとか書いてあるわけですね。一応、注意の相互作用で、このエパデールのところに入っているわけです。相互作用の注意でね。ですので、これの程

度の問題をきちんとして、その評価を我々はしておく必要があると思うんです。そのことで実際には少ししておいた方がいいのではないかと。

○上野川座長 一般的に私見ですけれども、やはりこの特保というか、この内容について話をさせていただいたりなどして、まとめてみますと、基本的には、カプセルと錠剤との問題と医薬品化の問題というのも、これもやはり今、議論いただいていますように、新しい問題として提起されていて、今言ったような問題で実際に医薬品として食品の成分であるわけですね。勿論 DHA だとか、いわゆる EPA ですか。だけど医薬品でもあるような問題とか作用機序が非常に似ているような問題とか、そういう問題については、従来ない視点から、ある程度、安全性を一つずつ確かめていく必要があるというふうに考えましたので、今みたいな御意見というのは非常に参考になったということであると思います。

ただし、あくまでも医薬品ではない。いわゆる食品の場合には、これで従来その審査基準できちんとやっていきたいと思えますけれども、そこら辺のところは消費者たちもそこら辺の安全性というのは興味を持っているというふうに思えますので、特に医薬品に限りなく近い場合には、それと一緒に食べたりなどする場合の考え方というのは、この安全委員会、特に安全性の側面から。

前々から、例えば、ビタミン K₂ だとか、いろんな形で薬に非常に似たようなもので議論がされてきたと思うんですけれども、やはりそこら辺のところの安全性から見た議論というのも、このところ続いていますけれども、よろしく先生方の御見解をいただいて、整理していくというふうに考えていただきたいと思えますので、よろしくお願ひしたいと思えます。

今日はほかによろしいでしょうか。事務局の方は特にございませんでしょうか。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 よろしいでしょうか。

では、本日の会議はこれで終わらせていただきたいと思えますけれども、事務局からはよろしいですね。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 そうすると次の委員会というのが 11 月ですけれども、11 月 8 日月曜日のやはり 2 時からということに予定させていただくというふうになっておりますけれども、先生方の可能な限り御出席いただきたいというふうに思います。

では、これで第 17 回の調査会を終了させていただきたいと思えます。

本日は長い間、どうもありがとうございました。