

食 品 安 全 委 員 会 新 開 発 食 品 専 門 調 査 会

第 21 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 17 年 3 月 16 日（水） 16:00～17:50

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 大 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

- ・ 自然のちから サンバナバ
- ・ 食物せんいのおいしい水
- ・ イソフラボンアグリコン等の食品の健康影響評価について
 オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン
 イソフラボンみそ
 大豆イソフラボン 40

（２） その他

4. 出 席 者

（専門委員）

上野川座長、池上専門委員、井上専門委員、及川専門委員、北本専門委員、
篠原専門委員、長尾専門委員、山崎専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員

（事務局）

一色事務局次長、村上評価課長、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）

- ・ 自然のちから サンバナバ
- ・ 食物せんいのおいしい水

資料 2 ： 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

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 ： 大豆イソフラボンアグリコン等を関与成分とする食物〇〇〇の審議結果
（たたき台）

6. 議事内容

○上野川座長 定刻になりましたので、ただいまから第21回の「新開発食品専門調査会」を開催いたします。よろしくお願いいたしますと思います。

本日は、8名の先生に御出席をいただいております。なお、磯先生、菅野先生、松井先生、山添先生につきましては、本日所用のため欠席であります。

そして、食品安全委員会の方からは、小泉委員に御出席いただいております。よろしくお願いいたします。

なお、本第21回は非公開で議論を行いたいと思います。

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いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○三木課長補佐 それでは、説明をさせていただきますが、このたびの調査会は、事務局の都合で開催時間を遅らせていただきまして、大変御迷惑をおかけして申し訳ありませんでした。

それでは、説明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21回）議事次第」という資料があるかと思います。これをごらんいただければと思います。本日、予定をしております議題でございます。

議題1としまして、特定保健用食品の許可申請品目についての食品健康影響評価を行っていただく予定となっております。

内容といたしましては、議事次第に書いてございますように、継続審査中の2品目について、また前回の調査会で事務局の方から中間報告をさせていただきました、イソフラボンアグリコン等の安全性評価について御検討いただければと思っております。

配布資料を御確認いただければと思いますが、議事次第、委員名簿、座席表。

継続2品目の審査に関する資料1。

次に「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2。

「継続審査品目の指摘事項について」の参考資料1。次に参考資料2ということになってございます。

また、お手元の方に参考といたしまして、サンバナバの安全性試験の結果一覧というものと、あと大豆イソフラボンアグリコン等の関係の追加文献、それに関係する医薬品の添付文書等のワンセットをお配りしてございます。

なお、参考資料1、2以外の参考資料については、紙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。このファイルについては、調査会終了後回収をさせていただきます。

以上、落丁等ございましたら、事務局までお知らせをいただければと思います。

また、お手元に配布をさせていただきました資料のほか、委員の皆様には本日御審議を

いただく予定の品目についての評価資料、回答書を事前に送付させていただいております。

それから、本日御審査をいただく品目につきましては、食品安全委員会の公開についてに基づきまして、事前に座長に御確認をいただき、企業の知的財産を侵害する箇所が含まれているということで非公開で審査を行わせていただきます。

また、会議が非公開ということではありますが、国民への説明責任や透明性の確保の観点から、開催予定日時等は公開し、会が非公開であることを明示してございますので、今後の情報提供としましては、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すると。

2つ目としまして、審議に用いた各種試験結果概要及び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開すると。

3番目に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、許可等と同時に公開するということになってございます。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○上野川座長 どうもありがとうございました。それでは、早速議題1に入りたいと思います。

「自然のちから サンバナバ」について、事務局から回答書等の概要について御説明をいただきたいと思います。お願いします。

○岡本係長 それでは、説明いたします。「自然のちから サンバナバ」ですが、指摘事項は本日配布の会議資料のうちの参考資料1の1ページ目のとおりでございます。前回、昨年5月になりますが、第10回調査会でいただきました3点の指摘事項、①②③について、このたび申請者では実証のための試験をやり直ししまして回答書を提出してきております。回答書は青い表紙の紙ファイルのとおりで。

なお、本日、このほか試験結果を表にまとめましたものを机上配布させていただいております。1枚紙で、バナバ安全性試験結果一覧と書いてあるものです。

それでは、説明いたします。前回の指摘の内容、参考資料1の1ページのとおりで。①では、前回の調査会への回答について、記述ミスの修正を求めています。②では、試験結果の矛盾のある部分の修正を求めています。最後に③として、バナバ抽出物の染色体異常試験、小核試験、肝UDS試験の実施を求めています。

まず、①の指摘に対する回答ですが、このたびの青い表紙の回答書の1ページ目のとおりです。回答としましては、前回、昨年5月の回答書について、試験結果を誤記したもののことで、元の試験結果のとおり修正してきております。修正した箇所については、1ページの真ん中に「指摘事項1」と書いてある下の表です。「修正後」というところに、このたびの修正内容を書いてきております。「バナバコロソリン酸除去エキ스는、代謝活性化をしない場合、TA100株においてコロニー数の増加傾向が認められたが、溶媒対照の2倍には達していなかった。また、代謝活性化をした場合、TA97及び98株において

陽性と判定されたが…」と記述し直しますと回答してきております。

次に②の指摘に対する回答ですが、1枚めくっていただきまして、2ページでございます。こちらからの指摘では、前回の回答書でバナバ抽出物とバナバコロソリン酸除去エキスの変異原性について異なる試験結果が得られたことについて指摘を行いましたところ、このたび申請者において、バナバ抽出物の最新ロットを用いて再検証のための Ames 試験を実施してきております。

その結果ですが、この回答書の後ろのタグの付いているところが、資料1と書いてあるところの1ページになりますが、要約の下に試験結果欄のところですが、バナバ抽出物について、S 9 m i x 非存在下では陰性、S 9 m i x 存在下ではT A 97、T A 98株において陽性であったとのことでした。

なお、その下の6行目になりますが、変異原性の強さはいずれも茶やコーヒーなどの日常嗜好品と同程度のものではあったとの記述については、1mg当たり100revertants、復帰突然変異コロニー数以内という低いものではあったと、申請者から連絡を受けております。

同じく資料1の5ページになるんですが、5ページ目の考察のところの第5段落の「ちなみに」から、問題ないレベルであると考えられるの記述につきましては、申請者からここについては再度考察したいとの連絡がありました。

いずれも委員の先生から、変異原性について茶やコーヒーと比較して大丈夫との記述の仕方について、今回のような試験の考え方として適当でないとの御指摘をいただいたことを、事務局から申請者に伝えましたところ、補足資料を追加したいという連絡がございました。

なお、②の指摘に伴う検証のための Ames 試験の実施の結果、陽性反応が認められたとのことで、そのことについて次の指摘事項3ですが、申請者では染色体異常誘発試験、小核試験、肝UDS試験を実施してきております。

試験結果ですが、回答書の前のほうに戻っていただきまして、回答書の3ページですが、この試験結果を見ますと、指摘事項3について染色体異常誘発試験では、S 9 m i x 存在下／非存在下及び連続処理のいずれの条件においても陽性の結果が得られたということです。

申請者では遺伝毒性試験を実施しまして、骨髓小核試験では2000mg/kgの用量まで2回、強制経口投与した結果、小核を持つ幼若赤血球の増加は認められず、ラット肝細胞を用いたUDS試験でも、骨髓小核試験と同様の2000mg/kgの用量までUDSの誘発は認められなかったと報告されております。

これらの試験の結果につきましては、本回答書の後ろのタグの付いております、資料2、資料3、資料4のとおりです。

まず、資料2というタグが付いている資料の8ページのところに、資料2の試験結果の要約版がまとめてございまして、その要約の部分の下の方になりますけれども、バナバ抽出物はチャイニーズハムスター肺由来の細胞株に対する染色体異常誘発性を有していると

説明しております。

次に、その後ろの資料 3 とタグの付いている資料の 10 ページですが、そこに要約が出ておりまして、バナバ抽出物は、マウス骨髄細胞における小核誘発性を有さずとまとめております。

その次に、資料 4 とタグが付いている資料の 9 ページですが、ここでは肝 U D S 試験の結果、バナバ抽出物は D N A 損傷作用を有さないものと考えられると報告してきております。

以上の試験結果から、申請者では、バナバ抽出物について染色体異常試験において遺伝毒性を示すものの、小核試験、肝 U D S 試験では遺伝毒性は示さなかったことから、バナバ抽出物を日常飲食物として摂取することに際して、ヒトの健康影響への懸念はないと判断しますと回答してきております。

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。今、御説明ありましたけれども、この内容につきまして、御確認いただきたいと思っておりますけれども、よろしいですか。

長尾先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○長尾専門委員 はい。

○上野川座長 では、この件につきましては、一応安全性に問題ないという形で判断させていただこうかと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

では、事務局から審議結果の報告書についての説明をいただきたいと思えます。

○岡本係長 それでは、説明いたします。本日お配りしました調査会資料の資料 1 の 1 ページ目に、このたびの「自然のちから サンバナバ」の評価報告書（案）を付けてございます。説明いたします。

1 ページですが、まず「2. 評価対象食品の概要」ですが、「自然のちから サンバナバ」は、関与成分としてバナバ葉由来のコロソリン酸を含む錠剤形態の食品であり、食後に上昇する血糖値を下げるのが特長とされています。

摂取目安量は 2 錠（400mg）で、関与成分はコロソリン酸 1.0mg です。

以下、下線が引いてある箇所が今回の追加箇所です。ここでは、本食品の関与成分は、バナバ葉から●●のエタノールで抽出したもので、それを糖アルコールと混合して打錠したものです。

次に「3. 安全性に係る試験等の概略」の食経験ですが、フィリピンにおいてバナバの葉は、お茶や野菜等として古くから利用され、我が国でもバナバ茶等が販売、消費されているとのことです。

その下の、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験ですが、コロソリン酸及びバナバ葉エタノール抽出物の A m e s 試験を実施したところ、コロソリン酸は 4 種類の試験菌株において復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、陰性と判定されました。

その下ですが、バナバ葉エタノール抽出物については、S 9 m i x 非存在下では、変異

原性は陰性と判定された。また、S 9 m i x 存在下では陽性と判定された。変異原性の強さは、T A 97 では 33~96revertants/mg、T A 98 では 14~20revertants/mg でした。

更に、バナバ葉エタノール抽出物を用いた *in vitro* 染色体異常誘発試験では、いずれの処理条件においても陽性の結果が得られた。

そこで、小核試験及び肝UDS試験を行ったところ、小核を持つ幼若赤血球の増加は認められず、また、UDSの誘発は認められなかった。

以上の *in vitro* 及び *in vivo* の試験結果を総合的に判断して、本食品の関与成分であるコロソリン酸及びバナバ葉エタノール抽出物には、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられる。

その下でございますが、バナバ葉エタノール抽出物について、ラットに 1.0g/kg を経口投与したところ、胆汁中のコロソリン酸濃度は、投与 4 時間後に最高に達し、経口吸収されることが確認された。

バナバ葉エタノール抽出物及び水抽出物を、最高 5 g/kg でマウスに単回経口投与し、2 週間後まで観察し、剖検したところ、異常は認められなかった。

バナバ葉エタノール抽出物について、最高 5 % の用量でラットに 90 日間混餌投与したところ、バナバエキスを投与に起因する異常は認められなかった。

肥満を伴う 2 型糖尿病モデルラットを対象に、バナバ葉エタノール抽出物を 4.5 か月間、5 % 混餌投与したところ、問題になる所見等は認められなかった。

以上が、動物試験の内容です。

その次、2 ページの下になりますがヒト試験でございます。成人男子 8 名を対象に、空腹時にバナバ葉エタノール抽出物を 200mg 単回摂取させたところ、低血糖などの有害事象を起こさないことが確認された。

成人 26 名で、耐糖能障害者と 2 型糖尿病患者で、糖尿病薬による治療を受けていない成人 26 名を対象に、バナバ葉エタノール抽出物を 1 日 100mg、2 か月間摂取させたところ、有害事象が認められなかった。

3 ページ、軽症糖尿病患者 24 名を対象にバナバ葉熱水抽出物を毎食後 3 錠で 1 日 9 錠、1 か月間摂取させたところ、有害事象は認められなかった。

健常成人 12 名を対象に、バナバ葉エタノール抽出物 300mg、1 日摂取目安量の 3 倍量を含む含有するタブレットを 3 か月間（13 週間）摂取させたところ、臨床検査値の異常は認められなかった。

2 型糖尿病の通院患者 4 名を対象に、薬物治療と併用してバナバ葉エタノール抽出物 100mg を単回投与したところ、投与後 20 時間の血糖値モニター結果から低血糖は認められず、24 時間まで何ら有害事象は認められなかった。

以上がヒト試験の結果をまとめたものです。

その下の「4. 安全性に係る審査結果」ですが、本食品における食経験、*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験、ヒト試験の安全性に係る部分の内容を審査した結果、適切

に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断される。

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。

報告書の構成、文言等はいかがでしょうか。よろしいですか。

それでは「自然のちから、サンバナバ」につきましての審議を終わりたいと思います。

続きまして「食物せんいのおいしい水」につきまして、事務局からの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。「食物せんいのおいしい水」ですが、指摘事項は、本日配布しました、資料のうちの参考資料1でございます。前回、先月の第20回調査会でいただきました3点の指摘事項について、今回申請者から回答書を提出いただきました。この透明なファイルのものでございます。

指摘事項は、参考資料1のとおりですが、1点目としまして、難消化性デキストリンの下痢に対する耐用量について指摘しております。

2点目として、難消化性デキストリンの1日摂取目安量の妥当性について指摘しております。

3点目として、本食品が調理等に用いられた際の多量摂取の可能性について指摘をしております。

それでは、回答書の説明に入らせていただきます。まず、回答書の1ページ目、1枚目でございますが、1番目としまして、難消化性デキストリンの下痢に対する耐用量について、本食品の関与成分の分析結果を回答書1ページ目の中ほどの表1のとおり報告いただいております。

その結果では、還元型の方が糖アルコールのソルビトール、マルチトール併せて3%含んでおり、その3%分還元型では消化できる糖質が減っております。

なお、この表のとおり、還元型と非還元型の難消化性デキストリンの食物繊維含有量は、いずれも90%とのことで、構造式からの比較では、本回答書の後ろの添付資料③というところに、前回お配りしました、推定の構造式が、難消化性デキストリンの還元型と非還元型について並べておりまして、構造的に異なる箇所は還元末端がグルコースのものであるか、糖アルコールのものであるかという違いであるということを説明するために、添付資料③として新たに付けてきております。

最初のページに戻っていただきまして、表1の下の記事ですが、先ほど申し上げましたとおり、還元型の難消化性デキストリンに含まれる糖アルコールの含有量は、3%程度とのことで、重量では1日摂取量のうち0.3g程度にすぎず、下痢に対する耐用量の影響としてはほとんどないと申請者では考えているとまとめてきております。

また、難消化性デキストリン還元型に関する試験報告、試験結果につきましても、併せてこの1番目で指摘しているんですが、それにつきましては本回答書の後ろの添付資料①というところでまとめてきております。このとりまとめを基に、その5ページぐらい後ろ

に添付資料②として「還元型および非還元型の難消化性デキストリンの安全性に関する比較表」というものを、申請者の方で作成して付けてきておりまして、これまでのさまざまな試験結果などから、試験条件や実験系が異なるので単純に比較できないのですが、動物試験では変異原性試験は陰性、急性毒性試験では死亡例なし、反復投与での毒性もなしと報告されており、ヒト試験では還元型の方が最大無作用量、非還元型の方の下痢発症のED₅₀値について、単純に比較はできないんですが、食品中の関与成分に比べて、還元型、非還元型を比べてはるかに高い量となっていると報告してきております。

また、回答書の1ページ目に戻っていただきまして、一番下ですが、申請者では還元型、非還元型について、浸透圧、難消化性は同程度であると記述しております。ここの記述については、回答書の後ろの添付資料④、先ほどの構造式の後ろから2枚目のところに付けてございまして、還元型及び非還元型の難消化性デキストリンの浸透圧というところです。審査申請書の1-2よりと書いてありますが、これは3-3の間違いです。3-3の安定性試験の資料からの抜粋をここに載せております。

グラフの説明ですが、赤い線のものがファイバーソル2Hとなっておりまして、これがこのたびの関与成分の還元型の難消化性デキストリンの商品名です。

それと同じく重なって青の線がございまして、これは非還元型の難消化性デキストリンです。浸透圧のグラフとしては、還元型、非還元型ともほぼ重なり合っておりまして、同様の浸透圧を示しております。

また、本グラフでは、このグリーンの直線ですが、ソルビトール、その横の黒のショ糖の浸透圧とも比較しておりまして、難消化性デキストリンについては、ソルビトールの7分の1程度の浸透圧で、ショ糖の2分の1に満たない浸透圧であるということを示しております。

次に同じページの下添付資料⑤、還元型及び非還元型の難消化性デキストリンの消化性というところですが、ここではファイバーソル2Hというのは還元型で、ファイバーソル2が非還元型ですが、ファイバーソル2Hはデンプン、マルトースに比較して、唾液アミラーゼ、小腸粘膜酵素にほとんど分解されないということを示してきております。

こちらの資料ですが、引用文献3-3よりとなっておりますが、1-2に修正をお願いします。

以上、①の回答でございまして。

次に②ですが、1日摂取目安量10gの妥当性につきましては、本回答書の戻っていただきまして3ページ目の右上のところにP4-3と書いてあるページですが、ここの最初のボツに書いてありますとおり、本食品の申請時点では、第6次改定の日本人の栄養所要量に示された、1日当たり食物繊維の摂取目安量20~25gから、平成14年国民栄養調査の1日当たり平均値の14gを差し引いた摂取不足量1日当たり6~11gを補う量として、1日摂取目安量10gという本食品の摂取量を設定しましたとの説明が書いてあります。

次にその下の表4ですが、ここでは年齢階層別に2005年度版の日本人の食事摂取基準の

目安量から、平成 14 年度国民栄養調査での摂取量を差し引いた、その不足量という形になっております。日本人で 10g 以上不足している年齢層は、男性の 18 歳から 49 歳の層とのことです。

なお、女性の 70 歳以上群を除きまして、いずれの年齢層でも食物繊維は不足しているとのことです。

表 4 の下の記述ですが、ここで池上先生の論文が引用されておりまして、若年世代における食物繊維摂取量は、中高年の約半分にすぎないとのことと書いてありまして、以上から食物繊維 10g というのは、特に弱年層の食物繊維の摂取不足を補う量として妥当な量と考えると、申請者から回答してきております。

また、その下のポツの「第 6 次改定 日本人の栄養所要量」というところですが、ここでは目標摂取量の約二倍程度の摂取は安全であると記載されており、各国の食物摂取量においても幅広く食物繊維の摂取量は分散していると。地域によっては、100g 近く摂取している地域もあるということです。これらのことから、特に問題ないと考えているとのことです。

次のページですが、右上に P 4 - 4 と書いてあるページです。実際にヒト過剰摂取試験においても、この食物繊維を過剰摂取させた場合に起因すると思われる下痢の発生は認められなかったことをここで書いてきております。

以上から、申請者では、1 日摂取目安量 10g が妥当であると考えたと回答してきております。

最後に③の指摘に対する回答ですが、調理に用いることで大量に摂取する可能性については、本回答書の最後のページ、添付資料 6 というところで回答してきております。

申請者では、調理の水に本食品を用いた場合を仮定して、水を多く使うであろう献立を考えてきておりまして、上からごはん、味噌汁、肉じゃが、カレーとまとめておりますが、ごはん一杯をこの水で炊いた場合は、難消化性デキストリンを 3.3g 摂取、味噌汁一杯では 3.6g 摂取、肉じゃが 1 人分で 1.0g 摂取と、これを食事として摂った場合に、1 人 1 食当たり 7.3g 難消化性デキストリンを摂取することになるとのことです。

また、カレーライスでは、ごはん一杯で 3.3g、カレー 1 人分で 2.4g 摂取、合わせて 5.7g 難消化性デキストリンを摂取することになると計算してきております。

回答書の部分に戻っていただきまして、先ほどの P 4 - 4 でございますが、ここの回答の 3. 目のところで、難消化性デキストリンの単回過剰投与試験の結果から、体重 60kg の男性では 48g、体重 50kg の女性では 50g までは、この難消化性デキストリンを一度に摂取しても下痢を発症する可能性は低いと考えたとまとめております。

その下ですが、本食品の販売実績についても、これまで数百万本売れているとのことで、その期間に特に体調不良などの問い合わせはないとのことです。ただし、申請者では、その下でございますが、このたびの指摘を増えまして、念のため「摂取上の注意」の項目に「飲用水としてご使用下さい」という旨を追加したいと回答してきております。 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。回答書につきまして、御確認、御意見あればお願いしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

私の方から、特に池上先生、いかがですか。

○池上専門委員 私はこの前指摘させていただいたのは、この還元したタイプのものと従来型のものとが混在した資料で提出されていたので、やはり微妙に影響に差があるのではないかと推測されましたので、書類としてきちっと分けて安全性を見られるようにしてほしいという指摘をさせていただいた。その点は、今回きちっとされています。ただし、この還元型、非還元型という言葉にこだわるというか、適切ではないような気がしているんです。要するに、従来型のものは、糖としては還元性を持つんです。処理としては還元をしていないということです。この言葉をもうちょっと考えたほうがよいと思います。

○上野川座長 還元処理とかですか。

○池上専門委員 そうですね。どれがいいかは何とも言えないんですが、気になりました。

○上野川座長 おっしゃるとおりですね。ほかに御意見ございませんか。

そうしますと、私も全然気が付かなかったですけれども、おっしゃるとおりで誤解されかねないので、これにつきまして内容についてはよろしいということでもよろしいですか。そうしますと、この言葉については、もう一度ここで議論することもないと思いますので、指摘をして、何人かの先生に回答についてリーズナブルかどうかということを確認した上での安全性は確保したということで、これについてはよろしいでしょうか。

そうしますと、この品目につきましては、一応、今のものにつきまして、やはり回答を求めて、内容的には軽微と考えまして、今の御指摘の先生方について御意見を伺って、あとは座長一任ということで、この安全性について認めるという形で進めたいと思います。

したがいまして、安全性には問題ないという結論ということで、報告書の精査を行いたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○上野川座長 それでは、審議結果の報告書案について御説明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。報告書案につきましては、本日お配りしました資料1の5ページ目からになります。「食物せんいのおいしい水」の評価結果案ですが、「2. 評価対象食品の概要」ですが「食物せんいのおいしい水」は、難消化性デキストリン（還元処理）でよろしいですか。難消化性デキストリン（還元処理）を含む清涼飲料形態の食品で、おかなの調子が気になる方に適することが特長とされています。

1日当たり摂取目安量は500mlで、関与成分は難消化性デキストリン（還元処理）を食物繊維として10g/日となっています。

なお、難消化性デキストリンは、トウモロコシでん粉を酵素で加水分解し得られる水溶性食物繊維で、還元末端のグルコース残基を糖アルコール化したものが難消化性デキストリン（還元処理）です。

次に「３．安全性に係る試験等の概略」の「・食経験」ですが、難消化性デキストリンは、食品素材として幅広く利用されています。難消化性デキストリン（還元処理）を配合した食品が、特別用途食品のうち低カロリー食品として既に甘味料５食品が販売され、一般食品としても清涼飲料水、菓子類等１３食品が販売されています。

なお、本食品と同じ食品が２００２年より既に５４０万本以上販売されていますが、有害事象の報告はありません。

難消化性デキストリン（還元処理）の原料であるデキストリンは、米国ではＧＲＡＳに分類され、ＪＥＣＦＡにおいてＡＤＩを設定する必要がないとされています。

その下の「*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」です。

難消化性デキストリン（還元処理）について、復帰突然変異試験を実施したところ、Ｓ９ｍｉｘの有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の増加は認められず、変異原性を有していないと判定された。

ラット各群１０匹を対象に、難消化性デキストリン（還元処理）を精製水に溶解させ、単回経口投与し、１４日間観察したところ、死亡例は観察されず、剖検においても肉眼的変化は観察されなかった。ＬＤ５０は１０ｇ/kg以上であると推定された。

ラット各群２０匹を対象に、難消化性デキストリン（還元処理）を１３週間摂取させたところ、盲腸及び盲腸内容物重量が増加したが、その他の検査項目には何ら影響が見られず、最大無毒性量は５ｇ/kg以上であると推定された。

「ヒト試験」でございます。

便秘気味を自覚している健常成人男女４７名を対象に、本食品５００ｍｌ/日またはプラセボを各２週間摂取する試験を行ったところ、臨床的な有害事象は認められなかった。健常成人男女１６名を対象に、１日摂取目安量の３倍量を４週間摂取させたところ、試験期間中水様便の発現は観察されず、泥状便の発現率の増加も認められなかった。胃腸症状について、腹痛、しぶり、腹部のグル音、膨満感、放屁の増加が観察されたが、このうち腹痛、しぶり、膨満感については、いずれも無処置で消失し、グル音、放屁の増加については、いずれも一過性の症状で臨床上的問題はないと判断された。

その他、検査値には有意な変化は認められず、他の有害事象も認められなかった。

健常成人男女５０名を対象に、難消化性デキストリン（還元処理）の粉末を温湯２００ｍｌに溶解したものを単回投与し検討したところ、下痢発症に対する最大無作用量は、男性では０.７ｇ/kg体重以上、女性では０.９ｇ/kg体重以上であると推定された。

ＢＭＩ２５以上の肥満成人男女を対象に、難消化性デキストリン（還元処理）の粉末を食事の際に味噌汁、スープ等に溶解させ、３か月間摂取させたところ、血清中性脂肪値及びＨＤＬコレステロール値に有意な変動が認められた以外は、各種臨床検査値に問題となる所見は認められなかった。

試験期間中の試験群に便性状の変化が一部の被験者に観察されたが、無処置で回復した。また、試験群で下痢症状を訴えたものはいなかった。

「その他」のところでございます。

デキストリンの還元処理、それから従来型を比較すると、食物繊維含有量はほぼ同じですが、還元処理には糖アルコール、ソルビトール、マルチトールが重量で3%程度含まれているため、本食品の1日摂取目安量中には0.3g程度含まれていることになります。また、浸透圧については、ほぼ同等であることが確認され、ソルビトールの7分の1程度、またショ糖の2分の1に満たない浸透圧であることが確認された。

なお、申請者では、念のため「飲用水としてご使用ください」との旨の注意喚起表示を行う予定とのことです。

その下「4. 安全性に係る審査結果」です。

適切に摂取される限りにおいては、安全性に問題はないと判断されると書かせていただいております。

以上で説明は終わります。

○上野川座長 構成、文言はいかがでしょう。

どうぞ。

○北本専門委員 6ページの67行目の右側の単位が「0.3～0.9kg/kg 体重」と、これは「0.3～0.9g/kg 体重」です。

○上野川座長 どうもありがとうございます。

○北本専門委員 それから、あとは細かいところですけども、同じページで58行と66行で、書き方が上は男性、女性と書いてありまして、下は男女と書いてあって、どちらかに統一する方がいいと思います。

もう一個は確認ですけども、同じページで41と46の括弧の中の数字が、0、4.4、8.7、それから0、2.2、4.5と書いてあって、最後の4.5は4.4ではないかと思うんですが、確認をお願いします。

○上野川座長 事務局の方、よろしいですか。

ほかにございませんでしょうか。

どうぞ。

○山崎専門委員 5ページの18行目の真ん中辺りの還元型のというのは、多分これは要らないのではないかと思うんですが。糖アルコール化した難消化性デキストリンで多分意味が通じるのではないかと思います。

もう一点は、全般的なことなんですが、今日の回答書に摂取量の妥当性に関して、一応考察されていたので、簡単でいいんですけども、ちょっと触れた方がいいと思うんです。

○上野川座長 ほかにございませんか。

それでは、どうもありました。では、いただいた意見を踏まえた上で、事務局に修正していただいて、座長一任ということで、その後、食品安全委員会に報告いたしたいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、続きまして、大豆イソフラボンの安全性の評価について行いたいと思います。本件につきましては、御存じのように、これまで調査会で種々の御議論をいただいて、前々回の調査会では体内動態、食経験、動物試験及びヒト試験の各部分で中心になっていただく先生4人を指名させていただいて、その後これまで3度の打ち合わせを行ってまいりました。そして、本評価の進め方について御検討いただいているところであります。

また、前回20回の調査会では、これまでの検討状況について事務局から説明を行いました。

そろそろこの内容につきましての科学的な知見が整理されてきておりますので、これらを踏まえて現時点での最終的な判断をしていきたいということが、現在の状況なわけですが、本日はこれまでの議論、あと先生方から提供いただきました文献等の内容につきまして、事務局で整理しました論点整理を中心に先生方に御議論いただきたいというふうに考えております。

また、継続審査中の「大豆イソフラボン40」につきましては、このたび厚生労働省を通じて回答が出されてきておりますので、これを含めまして事務局の方から説明をいただきたいと思います。

よろしくお願いいたします。

○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。

使わせていただく資料が資料2「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」というものと、あと本日お配りしております、関係追加文献と医薬品の添付文書。あと参考資料2として、たたき台と言いますか、構成案をつくってございます。

それで、最後に座長の方からお話がありましたように、継続審査中の「大豆イソフラボン40」についての回答が寄せられておりますので、まず回答書について御説明をさせていただきます、その次に論点整理の状況、それで現在の作業の進捗状況について御説明をさせていただければと思います。

まず、この回答書の赤い、ちょっと分厚いですが、オルビス株式会社から厚生労働省を経由して提出がございました「大豆イソフラボン40」の回答ということで御説明をさせていただきます。

調査会からの御指摘の事項というのは、1ページ目に書かれている3点でございます。

1点目は、大豆イソフラボンアグリコンの関係で御検討している状況でございましたので、その中でいろいろ出てきておりました胎児とか乳児、妊娠女性というのが、リスクとしてはかなり高い可能性もあるのではないかとということで、これらの方々がこの大豆イソフラボン40という、これはアグリコンではなくて、大豆イソフラボンの配糖体の錠剤ということでございますけれども、これを過剰に摂取したということで、安全性はどう考えていいのかということを、まず1点目で御指摘をしてあります。

2点目は、錠剤の形態ということもあり、1日2粒の摂取ということでございますので、

過剰摂取がしやすいのではないかということで、その辺のことについてどう考えているのか。

3 点目が、資料として日本人女性が大豆イソフラボンを大量に摂取した場合のデータというのが欠けておりましたので、そのデータを提出するようにという指摘の 3 点でございます。

まず 1 点目については、回答書の 3 ページをごらんいただければと思います。

3 ページに「胎児について」というのがございますが、まずここでは胎児でのイソフラボンを摂取した場合の影響について考察をされてございます。この中に書かれているのは、ゲニステインのエストロジェンの活性の度合いが、100 分の 1 から 1000 分の 1 であるといったようなこと。妊娠中でもいろいろ大豆を食べているけれども、その大豆の摂取が胎児の内分泌系に何らかの有害な作用があるという報告は、いまだないということ。ただし、妊娠ラットにおいてゲニステインとかダイゼインが胎盤を介して胎児に移行することが明らかであるということと、これらの濃度がある程度推定がされているというようなこと。

4 ページ目にまいりますと、ここで動物試験の結果が 2 つほど書いてございますが、これはいずれも経口投与ではなくて、皮下投与の試験でございまして、妊娠ラットのゲニステイン皮下投与で、25mg/kg を投与したところ、新生児の数に変化はないが、体重の減少や雌の新生児の成熟の遅延が認められたというふうなデータ。更に、20 μ g/day を皮下投与したところ、雌新生児の乳腺の拡散や膈開口時期の早期化が認められたというふうなデータがあると。ただ、これは動物試験で、更に皮下投与の試験でありますので、ヒトのことを考えれば、ヒトの子宮内における植物性エストロジェン曝露の潜在的な影響の研究は報告されておらず、この辺のことを明らかにするにはさらなる研究が必要というふうにされているということで、これはイギリスのフーズスタンダードエージェンシーのレポートにもあることが書かれているということでございます。

こういったことを総合的にまとめると、妊娠中に大豆イソフラボンを摂取した場合に、胎児に悪い影響がもたされることはないというふうには考えてはいるものの、過剰摂取による胎児の影響については十分に明らかにされていないというふうに考えるということでございます。

2 点目が、乳児についてどのように考えているかということで回答がございました。乳児については、乳児用の大豆調製ミルクというのが、かなり各国で使用されているという実績があるということから、これらの実績を踏まえてこの回答をつくっているというものでございます。

この表－1 が、各国での「大豆調製乳の摂取状況と含有イソフラボン量」というものをまとめてきておりますし、更に表－2 で乳児のイソフラボンの摂取がどのぐらいのレベル当たるのかというのをまとめているということでありまして、その表－2 の下の文章の中で、特に乳児の体内動態というか、吸収、消化、排泄は、成人と同様にできているということが示されているということがあるということでございます。

次のページにまいりまして、更にそれらの大豆調製ミルクを摂取した乳児、表－２に示されているのは、大体１日当たり４０mg前後を摂ると。イソフラボンを摂取しているということですが、これらで育った子どもが成長、発達に違いが認められていないというふうなことが書かれています。

更に女性の母乳からのイソフラボンの摂取量ということも考察をしまして、それらは大豆調製ミルクから摂取するイソフラボン量よりもはるかに少ないので、この程度では生物学的な作用を示すには十分な量ではないのではないかという考察をさせていただきます。

このような考察をしておりまして、最終的には大豆イソフラボンの「過剰」というのが括弧になっておりますけれども、摂取による乳児の安全性は確保できるものと考えられるという答えでございます。

更に３番目が「妊娠女性について」ということで、これもいろいろ書かれています。が、最終的には胎児のところと同様にヒト子宮内での植物エストロゲン暴露の潜在的な影響の研究が報告されていないということで、この辺の研究が進展していないということも踏まえると、悪い影響がもたらされることはないとは考えるものの、過剰摂取することによって、妊娠女性への影響については十分に明らかにされていないものと考えますということでございます。

以下、考察、引用した文献を列挙しているということでございます。

７ページにまいりまして、指摘事項の２つ目の回答でございます。３点回答の中で書かれておまして、１つ目は１日２粒目安というのが、現在赤字で６ポイントで書かれているのを、ちょっと字を大きくしまして７.３ポイントにして見やすくしますというのが１点目です。

もう一点、摂取上の注意という項目の中で、この表のところに変更後と書いてございます。妊娠中、または授乳中の方は摂取をお避けくださいというのが２つ目。

更に、他のイソフラボン含有栄養補助食品との併用はお控えくださいということを、更に追加して書くということでもあります。

乳幼児については、乳幼児の手の届かないところに保存してくださいというのを、既に書く予定にしているということでございます。

８ページの次にカラー表示のものがありますけれども、これはちょっと逆さまになっておりますけれども、１日２粒目安というのをこのように書くことにしたいということでございます。

次に９ページにまいりまして、指摘事項の３つ目ですが、これは詳細なデータの提出がなかったということで求めておりましたが、次のページから、その及ぼす影響ということでの試験の結果が付けられているということでございます。

とりあえず「大豆イソフラボン ４０」の回答は、以上のようなことになってございます。続きまして、資料２の方の御説明をさせていただきます。資料２は、途中で両面と片面

コピーを合体させておりますので、下にページ数を振ってございますので、こちらのページ数を御確認いただければと思います。

まず、1枚めくっていただきまして、1ページ～14ページが両面になっているものでございます。これは科学的な論文とか、そういった知見をまとめるということで整理をしているというものでございまして、アンダーラインを引いた部分が新しく追加している部分でございます。

例えば、2ページ目の一番下の部分の11番というような文献、ゲニステインの受容体 α への結合能は、 17β エストラジオールの1000分の4というような文献を追加してございます。

更に6ページ目に、35番という文献でございすけれども、未成熟な雌ラットにゲニステインを投与したところ、子宮肥大が確認されたというふうな、これは菅野先生からいただいた文献でございす。

更に7ページの40番というところで、厚生労働省の研究班の多目的コホート研究ということで、イソフラボン含有した食品の摂取によって、乳がんの発生率が低下の傾向を示すというふうな内容のものを付け加えてございます。

更に11ページから医薬品の関係の文献、例えば、ホルモン療法と乳がんの危険性というふうな文献とか、これは医薬品の方ですけれども、そちらの文献を追加してございます。

更に国際的な検討状況ということで、これは間に合いませんけれども、英国のフーズスタンダードエージェンシーのレポートの記述について追加をしていくということでございます。

13ページ、14ページは、大豆イソフラボン配糖体ということで、別にまとめておりましたけれども、内容的には同じようなことでございますので、これも前の方に含むような形で再度まとめていくということにしております。

次に先生方と言いますか、座長に御指名をいただいた先生方にいろいろと御検討いただいたところでございますが、15ページがまず日本人でどのぐらい大豆イソフラボンを通常の食品から摂取しているのかというのを試算をしております。これは平成14年の国民栄養調査の結果からまとめたものでございますが、これをまとめるに当たっては12年とか13年とか、更に前とか、以前の傾向も調べましたけれども、大豆類の摂取の傾向というのは余り変わらなかったもので、それらの平均を取るよりも平成14年度のデータを基にしているのではないかとということで、14年のデータを基にまとめてございます。

黄色い網かけと言いますか、ずっと帯になっているようなところが公表されているデータでございまして、例えば小さくて申し訳ないんですけれども、上の段の左の方のカラムで4番目ぐらいに総数というのを挙げております。そこで平均と、これは男女別に分かれたデータがございすので、男女別になっております。

それで、豆類とか調味料、香辛料の中に味噌とか醤油がありますので、そちらの摂取量ということで、更に醤油、味噌、大豆加工品の中にイソフラボンアグリコンがどの程度含

まれているかという、これはいろんな文献が出てございますけれども、これらの値を割り戻して求めた数字が、下から3つ目の横のカラムに合計ということで、例えば、総数の女性のアグリコンの合計の1日摂取量が29.8mgということで出てございます。

これを1歳～6歳とか、7歳～14歳というふうな年齢別に、この国民栄養調査の結果が出ておりますので、それと男女別ということで、順次割り戻しをしていきますと、その年齢層、性別でのアグリコンの1日当たりの摂取量というのがある程度試算できるということをつくったものであります。

これを、次の16ページを見ていただきますと、閉経前の女性ということで、大体15歳～59歳までの女性を閉経前ということで考えまして、このイソフラボンの、先ほどの平成14年の国民栄養調査の結果から求めた摂取量を、この表に落としてみたところ、この濃い黄色い帯になっている部分が、大体21.3mg～33.4mgというのが、国民栄養調査から求められた、アグリコン換算での1日当たりの平均摂取量ということになります。

それで提出をされていた各資料の摂取量を、アグリコンに換算したものが出てきていましたので、これを数字でどんどん落とし込んでいきますと、縦軸が摂取量で横軸が摂取期間を示しますけれども、これぐらいのところにドットが来るというものでございます。

基本的には多食者のデータが、農家の女性の多食者ということで、90%タイル値とか、95%タイル値、99%タイル値が多食者4ということで、一番上の方に書いてございますが、この辺りが分布で一番高いようなところになっているというデータになります。

更に56mgぐらいのところに、ナチュラルメディスンという本の中で、このぐらいであればライクリーセーフ (likely safe) だろうということで表現をされているデータがこの辺りであります。更に赤い字で、この申請されている食品についての過剰摂取量、3倍量での値がこの辺りのラインになるということで落としてございます。

特にこの中で、15番という○が付いているところについては、全体の試験の中でコントロールをせずに、通常食事制限をせずに、この豆乳を400ml飲ませた試験、つまり通常の食生活を変えずに、更にアグリコンを含む食品をオンさせた試験ということでございますので、これについて更にいろいろ詳細に検討したということでございます。

17ページがイソフラボンの体内動態フローということで、これも大豆製品を食べた場合に、腸内細菌叢で分解されて、腸肝循環に入るというフローで、大体体内循環率が75%とか、あとゲニステイン、肝臓で更に抱合されている量がどのぐらいとか、いろいろとパーセンテージを各文献から落としていったというものになっております。

この結果から見ると、食べたものが分解されずに糞便として排泄されることはかなり少ないということと、あと肝臓でグルクロン酸抱合されずに、腎臓を経由して尿中に排泄されるという量も、かなりばらつきがありますけれども、大体10～25%ということでございまして、この中で腸管循環せずにエストロジェン活性がありということで、エストロジェンレセプターへの結合ということでなっていくのが、この緑で囲まれた部分ということでございます。

次の 18 ページが、それを閉経前の平均摂取量で考えた場合のエストロジェンレセプターへの結合には、ゲニステインとしてどのぐらいの量が行くのだろうかということで、試算をしてみたのが、18 ページの図になってございます。

27.4mg 1 日当たり食べるとすると、先ほどのパーセンテージを使いながら計算をしますと、エストロジェンレセプターへの結合に関与できるゲニステイン由来の部分が、大体 1.8～5.6mg と。それで、ダイゼイン由来が 2.4～3.4mg と、これぐらいの用量になるということです。

更に 19 ページ、これは先ほど 15 番の試験ということで申し上げましたけれども、15 番の試験で、通常の摂取量に豆乳を更にオンして飲ませた場合に、その分だけ大豆由来のものが増えるということです、この入り口のところが 75.7mg ということになってございます。これをまた先ほどのパーセンテージを使って計算していきますと、最終的にエストロジェンレセプターの結合に関するゲニステイン由来の部分は、5.1～15.3mg というような数字になっていっているということでございます。

基本的に、こういうふうなところでもって、それから更に何を比較をしていって、安全性のレベルを決めればいいのかということ、まず 20 ページにいただきますと、まず 1 つ目のパターンとしては、エストロジェンレセプターへの結合能ということで、イソフラボンとエストラジオールについて考えていけばいいのではないかとということで、エストロジェンレセプターの結合能ということで文献を拾ってみたのが、20 ページ、21 ページということでございます。

ゲニステインとダイゼインは、*in vitro* ではレセプターの β の方に親和性が強いということでございまして、その結合活性の強さはレセプターの α であれば、エストラジオールの 1000 分の 1～1 万分の 1 と、 β であれば 10 分の 1～100 分の 1 ということになります。特段健康影響ということを見ると、 β よりも α への結合の度合いを見る方が重要ではないかとということで、受容体 α を中心に今後見ていって、現在見ている状況ですけれども、 α と β の結合能というデータについては、この下に 2 つほど表を載せてございすけれども、方法によって、例えば非分離固相リガンド結合試験をやってみた場合については、17 β エストラジオールを 100 とした場合にゲニステインは 4 とか、可溶化レセプター、液体の状態で行った場合は、100 について 0.7 であるとか、各多少ばらつきが出ているということでございます。

更に 21 ページは、エチニルエストラジオールというもののとの比較を考えてみると、これは *in vivo* の試験を基にしておりますけれども、17 β エストラジオールが 100 に対して E E では 190.063 というふうな数字が出ているという文献もあるということでございます。

今のようなことから、その試算、安全性の大体のレベルを考えるに当たって、まず 1 点はレセプターの結合能という点から考えていけばいいのではないかとことであります。

更に追加文献をごらんいただければと思いますけれども、今日お手元に配布させていただきました、追加の文献の中で 3 報ほどお示しをしてございますが、その 1 ページめくっ

ていただきますと、①というのが付いています。これから先ほど来お話しをしている閉経前の日本人女性にソイミルクを 400ml、3 月経周期に飲ませていろいろな影響を見た文献になってございます。

その 2 枚めくっていただきまして、テーブル 2 というのが一番上に出てくるページがでございます。このテーブル 2 をごらんいただきますと、entire グループと selected グループという 2 つのグループがあるわけでありまして、特に selected グループというのを見ていただきますと、これは血中のエストラジオールの濃度を見ているような試験になりますので、血液の採取の日にちをある程度特定したグループをより分けてグルーピングしたものが載っているということでございます。

これによると、大体エストラジオールであればイニシャルが 98 であったところ、ファイナルとして 65.4 ということで、下がっているというか、エストラジオールの濃度が減少しているということが見受けられますので、その減少しているということは、イソフラボンを投与することによって、内因性のエストラジオールの量に影響が出ているということで、この下がった部分について、例えばほかの医薬品の投与によって影響が出るという部分と比較をしながら、量的なものから医薬品の副作用等の情報を利用しながら、ある程度の安全域を想定できるのではないかとというのが、まず次の結合能に続いて 2 つ目の考え方で、今あるところでございます。更にその次のお話に入りますと、もう一枚めくっていただきますと、2 番、②という試験が出てまいります。②番と③番という文献をお配りしてございますけれども、②番というのが肝臓のチトクロームの P 450 の中にある C Y P 1 A 2 という代謝酵素が、この②と③の文献から見ていただきますと、イソフラボンといわゆるエストラジオールが同じ酵素、同じ酵素で肝臓で代謝されるというふうなことが示されているということでございます。ここから 1 つの仮定を取りますと、閉経前の女性にイソフラボンを投与したデータで、実際エストラジオールの血中濃度が上がっているという報告も別でございますので、この上がるということはどういうことかということを想像しますと、これらの代謝酵素で代謝をする部分で、このイソフラボンとエストラジオールが競合してしまって、いわゆるエストラジオールが代謝する部分がイソフラボンの代謝によって食われてしまって、その影響でエストラジオールの濃度が上がるということも考えられるのではないかとということで、このイソフラボンが直接的にエストラジオールのレベルに与えるのではなくて、間接的にエストラジオールのレベルを変えるというふうなことを考えると、この変動するということが内分泌系に影響を及ぼしているというふうにとらえることもできるのではないかとということで、この濃度を上げるという部分にある程度の線引きとして使えるのではないかとというふうなことも検討してございます。

いずれにしても、このような状況で検討をしているところでございまして、今日お配りをしましたような、医薬品の添付文書をお配りしておりますけれども、これはプレマリン錠という結合型のエストラジオール製剤についての添付文書でありますけれども、効能効果としては更年期障害とか、そういったものが対象ということでございまして、これ

も1日当たり0.625mg～1.25mgを経口投与した場合のホルモン補充療法との、例えば乳がんとの関係とか、脳卒中の関係とかが言われているということでもありますので、こういったものとある程度比較ができるような定量的なところができないかということをやっているという状況でございます。

もう一点だけ御説明をさせていただきますと、参考資料2として今日お配りしておりますのは、これは本当に参考でございますが、大豆イソフラボン等を関与成分とする食品〇〇の審議結果のたたき台ということで、イメージがもしかすると湧くようなものになるのではないかと御用意させていただいたということで、構成としては構成案ということで5行目から22行目まで書いてございますが、ここにこれまでの審議結果に加えて、例えば3番目の安全性評価に当たっての前文であるとか、あと4番目の試験等の概要で、体内動態というのもの、これまでもありましたけれども、付け加えているということ。

あと5番目の摂取に係る安全性上の目安量等の検討というところで、ここにまだ間に合っておりませんけれども、試算をした結果等について、これは13ページからになります、いろいろと記述をしていくということになるのではないかと考えておりまして、最終的にこういう審議結果をつくることになるのではないかとございます。

特に安全性に係る試験等の概略については、先ほど御説明しました論点整理から抜き出して記述するということになるということでございます。

事務局からの御説明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、非常に慎重かつまた科学的にワーキンググループで論点の整理を行ってきた、それを事務局の方で御覧のとおりまとめていただいています。

そして、この論点整理、今、御説明あったもの。そして、その論点整理に基づいて今後イソフラボンについて、特にイソフラボンアグリコン等の安全性をとりまとめていく方向性というのを議論していきたいと、検討を進めていきたいというのが現状だと思います。

したがいまして、今の御説明は非常に大部にわたりますけれども、内容が膨大なデータと議論につきましてコンセントレートされた形で、濃縮された形でここで論点の整理が出されておりますけれども、とりあえず今の御説明につきまして、何か先生方御意見を賜ればありがたいと思います。

本日、残念ながらこの論点整理に対して御貢献いただいた先生方はかなり御欠席で、今日いらっしゃる先生で何か御意見ございますか。

どうぞ。

○池上専門委員 イソフラボンについては、エストロジェンのレセプターに結合して、作用するというので、これはリスクもベネフィットも同じメカニズムなんです。

菅野先生は、リスクの方をエストロジェンのレセプターへのダイゼインやゲニステインの結合能から判定していったらどうかという御意見で、今、事務局もその方向で、実際には論点整理されて御説明をいただいたわけなんです、ただ、私も何となく釈然としてい

ないんです。

と申しますのは、エストロジェンのレセプターにエストロジェンも結合しますが、大豆のイソフラボンも結合します。結合した後の細胞内での情報伝達のシステムを使って細胞内で働きますが、そのところがみな同じ状態で動くわけではないんです。

特に今日も資料として説明していただいたんですが、例えば厚生労働省の多目的コホートでは、味噌汁を飲むとか、あるいは大豆の加工品をたくさん摂取している人たちは明らかに乳がんの発症率が低いんです。

恐らく、大豆のイソフラボンが有効性物質だろうと思うんですが、結局、イソフラボンがエストロジェンレセプターに結合したとしても、ある部位では、例えば乳がんに対して効果があるという場合には、抗エストロジェン作用を示すんです。あるところでは、骨なんかはエストロジェン作用を示すことによって有効性を示すといって二面性を持っているんですが、その二面性というのが、ただレセプターに結合して同じように反応するのではなくて、骨とか、乳がんの部位だとか、あるいは子宮だとか、卵巣とか、そういったときに、それぞれ働き方が違うというふうなことがどうもあるようなんです。

こういうのを選択的エストロジェン受容体修飾因子というような言葉で言われていますが、エストロジェンと同じように、レセプターには結合してもエストロジェンとは違う働きをすることを通して健康上の利点を持つ場合と、リスクになる場合がどうもあるようなので、私は菅野先生の御提案で、そういう方向で動いてきてはいるんですが、レセプターの結合能だけで見て、本当に評価ができるのかという感じがするんです。

事務局が出してくださった資料で実際に過剰やごく普通の摂取量のところで、どんなデータが出ているかという絵がありましたね。

論点整理の16ページのところを見ていただきますと、事務局に整理していただいた論文のそれぞれの位置と、その論文の内容が書かれています。これはヒトに投与したときの結果を示しているんですけれども、かなり低いところでも血中のE2、βエストラジオールの濃度が下がるというようなデータも実際に出ているんです。

これらのホルモンが上がるというのは、ほとんどないんですが、一般的には下がるようです。下がるのが恐らく乳がんや何かの発症率を下げていくことに働いている可能性があるわけです。エストラジオールは乳がんに対しては、乳がんを発症させる要因になっているんですけれども、どうもレセプターへの結合能だけで見ていて、これを広げていくとほとんどそのレベルは実際に日本人が豆腐やいろんな大豆製品から摂取している大豆イソフラボンの含量に近い辺りで実験がなされているわけで、そこでエストロジェン濃度が下がっているというのをリスクというふうに評価したら、それこそ日本人は大豆加工品を食べるなみたいな話にもつながりかねない内容ではないかと思います。私はどうしてもそのところで、どう判断していいかわからなくて、ちょっと引っかかっているんですけれども。

今のようなレセプターへのアフィニティーだけで見ていく方法だけで判定してはまずいのではないかと。私はもう少し違った視点も導入していかないといけないのではないかと

思います。

2～3日前に山添先生と話したところでは、今日、補助の資料でお配りいただいた中の薬物代謝酵素系の変化みたいなものも判断の材料として使っていった方がいいというふうにおっしゃっておられるので、そういうもうちょっと別な視点も導入していったって、多面的に評価していかないと、評価を誤る可能性があるのではないかと思います。

今のところ出ているのは、E2や、プロゲステロンの濃度低下と、月経周期の延長が多少出ているので、これはやはりE2の低下に伴うレスポンスだと思うんです。ですから、これだけで本当に判定していいかなというふうに思っています。

○上野川座長 今のお話は、普通細胞内のシグナル・トランスダクションというのは、やはりほかの系でも、例えば構造がちょっと変わっただけでも違う伝達経路を通っていく。逆にそういうのを利用して、単純にアゴニスト、アンタゴニストというだけではなくて、新しい反応というか、シグナルを誘導する方法というのは、いろんなところであると思うんです。

したがって、この場合はエストラジオールと、イソフラボン類のシグナル・トランスダクションというのが違っている可能性は十分にあって、現象論的には、恐らくそういったところを、今まで大豆とかそういうものを使った場合には利用している可能性というのは、確かに先生のおっしゃる主張もそのとおりだと思いますね。

ですから、先生のおっしゃることは十分に、いわゆる分子生物学的に、あるいは細胞生物学的にいつでも同意のあることだというふうに思います。

ただ、そうすると、基本的にどうするかということです。そうした場合に、これから議論を進めていくべきだと思うんですけれども、やはり生物現象ですので、基本的には、例えばここに与えた場合に実際にどういうことが起こったかという、生体でのリアクションをここにヒト試験とか、そういうことでまとめてありますね。そういったようなものと、お互いに相当やっているといますけれども、照らし合わせながら、かつまたいわゆるホルモンの方のリアクションというのを、一応そういうことも、もしかしたらイソフラボンでも多少関係があるかもしれないということで、そこら辺のところの、いわゆるファクターを考慮しながらも、最悪な場合のことを考えて、あとプラスの面も考えながら、例えば豆腐を毎日毎日食べると、多分このレベルの非常に上の方のレベルのところになるわけです。

そうすると、毎日食べている人がどういうことが起こったかという、そういうネガティブなことというのは、先生おっしゃったように、出されていないとか、実際に食生活で豆腐を食べられているわけですから。

ところが、豆腐を食べて、もしかしたら何か影響を受ける人も出るのかもしれないということも、やはり動くということではあるかもしれないということです。

そうすると、そこら辺のところを、私も勝手なことを申し上げていますが、そこら辺のところを含めた上で判断するということと理解したんですけれども。

多分、この話でもそういう方向に行っているのではないかと私は理解しているんですけども、一応、菅野先生の結合性の問題も起きていると思うんですけども、それがすべてだということではないわけですね。

○三木課長補佐 今日、御欠席の山添先生と菅野先生からはコメントが来ておりまして、お電話とかで聞いた範囲内ですけども、山添先生からは、1つの試算だけでやろうとすると、かなり不確実性の程度というか、不確定な要素がかなり高いので、1つではなくて、いろんなデータを使って、3パターンぐらいを試算をして考えていって、当たりをつけながら詰めていけば、一本の矢より三本の矢の方が折れにくいんじゃないかといったコメントをいただいています。

それで、山添先生からは、今日、文献で御説明しましたような代謝酵素のCYP1A2の代謝の絡みでの試算というのは1つできるのではないかとということ。

あと、結合能以外にも菅野先生が言われていた、直接的なエストラジオールの濃度への影響ということで、いろいろその観点を変えていきながら見てまとめた方がいいのではないかと。

菅野先生からは、特に閉経前の女性等については、定量的に試算がある程度できるようなところまで来たのではないかとということをおっしゃられていて、あとは血中エストラジオールの濃度とか、低下がイコールリスクかどうかというのは、恐らく菅野先生も考えられているかと思いますが、閉経前女性にずっと、いわゆるピルみたいなものを飲ませるような形になるような量で影響が出るような量というのはどの辺りかというラインを引ければいいのかなというコメントは一応いただいております、もう少しいろんなやり方で試算を詰めればどうかという御意見かと思います。

○上野川座長 松井先生からは、何か聞かれていますか。

○三木課長補佐 松井先生からは、通常月経周期の、15番のソイミルクのものでも多少延びるというのがありますので、その辺がどういうふうに考えられるかというのを、ちょっとお伺いしながらコメントをいただいて、月経周期の変動というのは、やはり個人差が多少あるということもありますので、その辺のここの変動というのをどうとらえるかというのもあるんですけども、基本的には正常範囲も25日から38日とかなり幅が広いので、その辺りに収まっていれば問題ないとも考えることもできるのではないかとというようなコメントはいただいております。

○上野川座長 要するに、E2の変動、それから月経での変動、そういうものが果たして正常の範囲内、本当に生体に完全に変動すること自体が、濃度や何かが完全に生体側に悪い作用を与えているのかどうかというのは、現時点でそれほどはっきりしていないわけです。

そうすると、そういったような、ただ変動しただけの場合で、それが外から入ってきた場合には、我々の生体内も、いわゆるいろんな生化学的なパラメーターというのは、絶対に常に動くわけですから、それが要するにホメオスターシスの中に入っていれば問題ない

わけです。

ところが、この場合に、一体E2濃度が変動したということが、どれほど体の方にダメージを与えるかどうかとか、それはまだちょっと議論されていない、変動しただけではないかというふうに思うんですけれども、その点について、E2濃度の変動からどの程度まできちんと変化した場合に、これが安全性の問題から危険だろうというふうに、今後この委員会で判断していくと。E2濃度が下がったから、上がったから悪いというわけではないと現時点で私はそう理解しているんですけれども、私は全部ワーキングに出ていたわけではないので、申し訳ないですけれども。

どうぞ。

○池上専門委員 E2の濃度がどの辺りが正常範囲かというのをきちんと押さえて下がった量が正常範囲の中であれば、特に問題はないというふうに言うことができるかどうかという問題はあると思うんです。

それから、今、ここに出てきているデータ類がE2というのは、女性の性周期の中でのすごく動くんです。

ですから、資料として使っているデータを私も1つずつをきちんと精査していませんので、女性の性周期をきちんと考慮した上で出されたデータなのかどうかという辺りも、チェックしてありますか。

○事務局 データを十分考慮したものを付けております。

○池上専門委員 そうすると、ここに出ているものは、そのまま使って大丈夫ということですね。

あと低下の量が有意であったとしても、一応、正常範囲の中での低下であるかどうかというところのチェックというのが、場合によっては必要ですね。

○事務局 それは、これからやります。

○池上専門委員 もう一点、別な話になってしまうんですが、レセプターへのアフィニティーのデータ類なんです、私が古い論文を事務局に御紹介したんですけれども、その後、かなり研究が進んでいて、このレセプターへのアフィニティーに関しては、新しいデータを使った方がどうもよさそうだとということがわかりました。

ですから、そこの辺はもう一回再考した方がいいかもしれませんので、ちょっと付記させていただきました。

○上野川座長 今、池上先生から、この間のワーキングで議論した、更にいろんな文献調査で新しい意見が出されておりますけれども、それから、ほかの先生方、やはりこの問題は最終的にはこの委員会できちんと議論して、そして、今、提出されている大豆イソフラボンの安全性の基準をどうしていくかということを決めていかなければならないというふうに思うわけです。

したがって、何か御意見はございませんでしょうか。とりあえず、今のはこれまでと先ほど申し上げましたように、相当膨大な時間を使って、世界的にいろんな論文調査を

行って、そしてまとめてきた内容でありますし、非常に重要な内容を含んでいると思います。

どうぞ。

○及川専門委員 現象といいますか、作用が本当にあるのかどうか分からないんですけれども、胎児の発育不全といいますか、小さい胎児が出てくるのはラットだけのようですが、これは大変重要な点だと思うんですけれども、これは子宮内の成育が小さいと、将来成人になってからのさまざまな疾患に結び付くと。特に今、言われている糖尿病でありますとか、高脂血症でありますとか、メタボリックシンドロームの発現が非常に多いという指摘が最近されていますので、これは長期的に見ないと、なかなか証明が難しい点だと思うんですけれども、この現象は非常に重要な点ではないかと思うんです。こういった論文はなかなか出てこないと思うんですが、ラットでこういうことが得られるというのは、大きな問題ではないかなという気がしておりますので、そういった点も是非いろいろ文献を探す際には考慮していただきたいと思うんです。

○上野川座長 ほかに意見はございませんでしょうか。

今日は、まだ時間もございますので、ほかにいかがでしょうか。ただ、この場で膨大な報告書というか、論点整理がされましたので、先生方もこの場で読み通すのに時間が十分ではないと思われますので、とりあえず、今日のものを持ち帰っていただき、何か御意見がございましたら、事務局の方まで御意見を賜われればというふうに思いますけれども、いかがでしょうか。

○山崎専門委員 教えていただきたいんですが、これを読むと結合能の話はわかるんですが、内因性のエストラジオールの血中レベルが下がる、あるいはP450によるエストラジオールの代謝が変化するという現象が、イソフラボン摂取量がどのぐらいの量にまで達すると起こるのかを、およそでも推測できるのかということなんです。いかがなんでしょうか。

池上先生、何かおわかりになりますか。

○池上専門委員 私は、山添先生の論文は今日見たところなので、はっきりしたところはわからないんですけれども、恐らく先ほどの及川先生の御発言も含めてなんですけれども、動物で行われている場合の投与量というのは、かなり多量に投与しないと出てこないんです。

ただ、その投与量で出てきた現象で、ある程度NOAELというんですか、そういうものを設定したときに、では100分の1かけて人間に当てはまるかということは、そういうことはちょっとここではしにくいんです。食品成分でもありできないんです。

ですから、動物実験で出てきたデータを安全な摂取量の範囲を決めるデータには、ちょっと私はしにくいのではないかと。やはり、それを決めるのは、ヒトでのデータを中心にして、ただし動物で得られたデータは、それぞれの可能性だとか、あるいはメカニズムだとか、そういうものを決めていくときの材料にはなると思います。摂取量の範囲を決める

材料には、ちょっと私はしにくいんではないかと思っているんです。

○上野川座長 基本的に遺伝毒性とか、普通の毒性についても、動物実験について、ポジティブな場合でも総合的に判断して、人間ではどうかということで、セーフなりノーなりを出してきていると思うので、今の池上先生の意見は全くそのとおりだと思います。

ですから、この場合は具体的にどうするかということです。動物実験もあくまでも参考であって、ヒトで、例えば実際に食べてきた、食経験の問題とか、そういうことも相対的に議論されているわけですから、そういうことを踏まえた上での、ここでいつも申し上げていますが、安全性に対する、この国の先端的、かつ權威な先生方の知恵を結集して、そこで一番ベストの判断をいただきたいと思います。それで、今、4人の先生にやっていただいているわけです。

いかがでしょうか、何かほかに。

そうしますと、とりあえず、今日のデータにつきまして、持ち帰ってよく議論をいただいて、事務局の方まで御意見を賜りたいと思います。事務局それでよろしいでしょうか。

○三木課長補佐 はい。

○上野川座長 これは今月いっぱいぐらいですか。

○三木課長補佐 できれば今月いっぱい御意見を賜れればと思います。

○上野川座長 そうですね。今月いっぱいぐらいにお願いできればと思います。

それでは、今の論点の整理をとりまとめた上で、さっきも出ていましたけれども、先般御指名の4人の先生方を中心に事務局で更に個別商品の報告書について御準備をいただいて、今の御意見を踏まえた上で審議を進めていきたいと思っております。

では、今日はこれで大豆イソフラボンについての検討を終わりたいと思います。

その他について、何か事務局の方でございますでしょうか。

○三木課長補佐 1点だけございまして、前回の調査会で御審議をいただきましたブレンディースタイリア低糖タイプという味の素ゼネラルフーズからのものがありましたけれども、これは調査会の中で、いわゆる食事コントロールをせずにやった試験について、いろんな評価をしておりましたが、この試験は削除するようというふうな御指摘をいただいて、その削除ができた段階で、安全性については問題ないという御判断をいただいていたかと思います。

このたび、厚生労働省を通じまして、その試験は申請資料の方からは削除しますということで、文章で回答をいただきましたので、そのことを御報告させていただきます。

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。それでは、今日の4時からの会議全般を通じて、先生方から何か御意見はございませんか。

ないようですので、本日の議事はすべて終了といたしたいと思います。

次回開催日について、事務局の方からお知らせございますか。

○三木課長補佐 皆様の日程を調整させていただきまして、座長とも相談をさせていただ

きました結果、4月につきましては、18日の月曜日の2時からということで開催をさせていただきますように思います。

皆様、委員の先生方には年度初めでお忙しいところ恐縮でございますが、御出席をいただきますようお願いいたします。

○上野川座長 では、次の調査会は、4月18日月曜日の14時ということでお願いしたいと思います。

以上で、21回の調査会を終わらせていただきたいと思います。

本日は、どうも御苦勞様でした。