

# 食品安全委員会新開発食品専門調査会

## 第 22 回会合議事録

1. 日時 平成 17 年 4 月 18 日（月） 14:00～16:24

2. 場所 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

- ・ガルシニア 1000
- ・ヘルシーゼリー（オレンジ味）
- ・ガルシニアゼリー（マスカット味）
- ・ガルシニアゼリー（アップル&キャロット味）
- ・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、山添専門委員

(食品安全委員)

寺田委員長、寺尾委員長代理、坂本委員、中村委員、本間委員

(事務局)

齋藤事務局長、一色事務局次長、村上評価課長、  
福田評価調整官、三木課長補佐、浦野係長

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）
- ・ ガルシニア 1000
  - ・ ヘルシーゼリー（オレンジ味）
  - ・ ガルシニアゼリー（マスカット味）
  - ・ ガルシニアゼリー（アップル&キャロット味）
- 資料 2 大豆イソフラボンの安全性評価について（案）
- 資料 3 安全性試験等の概要について（継続審査品目）
- ・ 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
- 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 ガルシニア回答書に対する菅野委員コメント

## 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 22 回の「新開発食品専門調査会」を開催いたしたいと存じます。よろしくお願いいたします。

本日は、8名の委員の先生に御出席をいただいております。

なお、磯専門委員、菅野専門委員、松井専門委員、山崎専門委員につきましては、本日所用のため欠席となっております。

また「食品安全委員会」からは、寺田委員長、寺尾委員長代理、坂本委員、本間委員、中村委員に御出席をいただいております。

なお、本第 22 回は非公開で議論を行います。

それでは、まず本日の課題及び資料の確認を事務局の方からお願いいたします。

○福田評価調整官 初めに、この春の事務局の人事異動の関係を御紹介させていただきます。

私、評価調整官としてまいりました、福田でございます。よろしくお願いいたします。

それから、新食品等係長の浦野でございます。

それでは、お手元に本日の配布資料をお配りしてございますので、これにつきまして御説明をさせていただきます。

まず初めに「食品安全委員会新開発食品専門調査会（第 22 回）議事次第」、右肩に「非公開」と書いてございます。まずこれから御覧いただきたいと思っております。

本日予定しております議題ですが、議題1といたしまして、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でございます。

内容は、継続審査中のガルシニア4品目、また大豆イソフラボンアグリコン等を関与成分とする3品目の安全性評価について御検討いただく予定でございます。

配布資料は、ただいまの議事次第につづきまして、委員名簿、本日の座席表。

資料1といたしまして、ガルシニア4品目の審査に関する、安全性試験等の概要についてでございます。

資料2といたしまして「大豆イソフラボンの安全性評価について(案)」でございます。

資料3といたしまして、大豆イソフラボンアグリコン等を関与成分とする3品目の審査に関する資料、「安全性試験等の概要について(継続審査品目)」でございます。

参考資料でございますが、参考資料1といたしまして、ガルシニアほか4品目につきまして、継続審査品目の指摘事項についてでございます。

最後に、参考資料2といたしまして「ガルシニア回答書に対する菅野委員コメント」がございます。

そのほかの資料は、お手元の机の上にファイルでつづっております。このファイルにつきましては、調査会終了後回収させていただき、次回また配布させていただきます。

本日お配りいたしました資料等につきまして、乱丁等ございましたら事務局までお知らせいただきますよう、お願いいたします。

なお、お手元に配布しました資料のほか、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回答書を事前に送付させていただいております。

資料等、特に乱丁等ございませんでしょうか。もしございましたら、今でも、後からでも結構でございます。お知らせいただきたいと思います。

それから、本日審査を行う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、事前に座長に資料内容の確認をいただき、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれているということで、非公開で審査をお願いいたします。

また、会議は非公開となりますが、国民への説明責任や透明性の確保の観点から、開催予定日時は公開してございます。会議が非公開であることを明示しており、今後の情報提供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。

また、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の後に食品安全委員会へ報告して公開いた

します。

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ことになっておりますので、よろしくお願いいたします。

事務局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。それでは、早速審議の議題1に入りたいと思います。

ガルシニア4品目につきましては、関与成分はヒドロキシクエン酸ということで、指摘事項の内容は同じになっており、回答書も1つ出てきております。なお「食品安全委員会における調査審議方法についての規定により、申請者から提出された資料に、本専門調査会の専門委員が作成したものが含まれている場合には、座長から報告しなければならないとされております。

本回答書におきましては、菅野委員が作成された資料、例えば、参考資料2のガルシニアの毒性について含まれていますので、御報告を申し上げます。

それでは、事務局からこの回答書の概要についての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、事務局の方から提出されました回答書の内容について御説明を申し上げます。本品目は、今回2回目の審査になります。前は、今年の8月に御審査をお願いしまして、指摘をその際に出してございます。

本日お配りしました資料の参考資料1を御覧いただけますでしょうか。ガルシニア、これは4品目でございますが、資料番号は多少違いますけれども、内容的にはほとんど同じ指摘になってございます。

まずは、指摘の内容としては大きく4つほどございまして、動物試験、ヒト試験についてのデータの詳細な資料を提出されたい。いわゆる試験報告書、スタディー・レポートを出してくださいという指摘が1つでございます。

もう一つは、精巢毒性がラットで見られているということもございまして、その発現に係るメカニズム等について考察をされたいというのがもう一点。

更に、最新の研究状況、これはいろいろと研究がなされているということもございまして、その最新の研究状況について明らかにされたいと。

4つ目として、各国の安全性の評価状況を明らかにされたいという4点の指摘を出してございます。

申請者の方からは、回答書ということで、この分厚いファイルが提出されてございます。委員の方には、事前にお送りをさせていただいているかと思えます。

更にその回答については、このファイルの最初の 10 ページほどが回答。その後が添付資料ということになりますので、事務局の方からは最初の 10 ページほどの回答について簡単に御説明させていただければと思えます。

資料は、この分厚いガルシニアの食品健康影響評価に係る補足資料ということになりますけれども、資料を準備するので中断させていただきます。

(資料準備のため中断)

○上野川座長 それでは、再開させていただきます。

○三木課長補佐 それでは、御説明をさせていただきます。今お配りしました、この補足資料、非常に分厚いですが、この最初の 11 ページほどが回答ということになりますので、そこについて御説明をさせていただきます。

まず、1 ページ目になりますが、4 月 8 日というふうに右肩の方に振った補足資料でございますけれども、この 1 番目は、動物試験、上からラットの関係で 4 つほどございます。その下にヒト試験が 7 つほどございますけれども、これについての詳細なデータということで、スタディー・レポート等を付けてございます。

この下の星印が付いてございますけれども、ラット試験のうちの 1 つ、上から 2 つ目の試験になりますけれども、これは著者と連絡が取れなかったため、2004 年の発表論文を添付したということでございます。

あとこちらの方の指摘で、自覚症状等について触れていたということもございますので、その星印の 2 つ目になりますけれども、自覚症状についてはこのガルシニアパウダーに起因するとされる症状ではないというふうに、担当の医師により判断されているということが付け加えられているというものでございます。

2 ページ目にまいりまして、これが 2 点目の最新の研究状況についてということでございます。この 2 点目については、主には一番下のところにラットにガルシニアパウダー S を 3 か月間投与した試験というのが、日本栄養食糧学会の発表内容ということで書いてございますが、このときに体重への影響はなかったものの、2%以上のガルシニアパウダーの投与では、精巣重量の低値と、精巣組織の異常が認められるとともに、血中インヒビン B というホルモン値の低値が認められたということでございます。

あとは遺伝子発現等の情報が追加情報として挙げられているということでございます。

3 ページ目にまいりまして、各国の安全性の評価状況ということですが、3 点ほ

ど書いてございますが、この指摘に沿うのは1番のアメリカでの安全性の評価状況ということでございます。

ここに書かれていますのは、このHCAという、ヒドロキシクエン酸の関与成分とされているものでございますけれども、これを60%含むガルシニアパウダーについて、self affirmed GRASという、いわゆる自己認証GRASというか、そういうものを取得しているということでございます。

これは、国立医薬品食品衛生研究所の山崎専門委員に確認しましたところ、1998年ごろからFDAでは数も非常に多いということで、何人かの専門家に企業が直接頼んで中立的に安全性についての評価をやってもらうと。その評価結果をFDAに届け出るといような制度があるということございまして、いわゆる企業の自己努力と言いますか、自己認証の制度でございます。

何か特段の問題点等があれば、FDAから専門家のグループなり企業に対して、いろんなやりとりがなされているというものであるということでございます。

現在のところ、ホームページを調べましたところ、160件ぐらいがこのGRAS、いわゆる今お話ししましたようなものに登録をされているということでございます。

そういうことを取得しているということがホームページに書かれているということが、この回答書の中で書かれているということでございます。

あとは、インド、スリランカでの生産消費状況であるとか、日本での販売状況について記載があるというものでございます。

次の4ページ目を御覧いただきまして、4ページ目がガルシニアパウダーのいわゆる精巢障害に対する回答になってございます。

この指摘の基本となっているところは、ガルシニアパウダーについてこのラットに5%混餌投与すると、精巢組織の障害が認められると。この精巢上体以外には、障害は認められないということです。更に、HCA、ヒドロキシクエン酸のみを投与したラットについても、高濃度では障害が認められているということで、このメカニズムがどのようにされているのかということでございます。

申請者の最終的な考えは、この精巢障害の発現には閾値があるのではないかとということで、そのようなことに向けての考察をしているというものでございます。

メカニズムとしましては、後ろの方にありますけれども、8ページを御覧いただきまして、横表になりますがフロー図が出てまいります。どの部分にHCAが作用して、どのようなことを引き起こしている可能性があるかということについて考察が本文の中でなされ

ております。

この8ページ目を見て御説明をしますと、HCAというのが一番左の下に書かれています。ヒドロキシクエン酸は、そのままこのミトコンドリアの中には進入がし難いと言われておまして、ただクエン酸のトランスポーターを通じて高濃度な場合には、若干入るのだらうと言われてございます。入った場合には、ケトン体の回路であるとか、TCA回路などに作用して、特にこの赤い字で書いております、アコニターゼとか、イソクエン酸デヒドロゲナーゼにわずかながら作用して、次の脂肪酸の合成経路に影響を及ぼすのではないかということでございます。

更に、この右の方の脂質の合成の回路のところでございますけれども、ATPクエン酸リアーゼを阻害するということと言われておりますので、細胞質のアセチルCoAが減少して、この脂肪酸とかコレステロールの合成に影響するのであろうということが考察されてございます。

特に脂肪酸、コレステロール合成に影響しますと、9ページ目のメカニズムについての考察の部分ですが、精巣とかセルトリ細胞の部分については、ここで4点ほど挙げられていますけれども、コレステロールとか脂肪酸の合成に影響を受けやすい組織であるということでございますので、そういったことが誘因となって障害の発現に至ったと考えられるということで、考察をしているわけでございます。

更に10ページ目にまいりまして、そういうことを踏まえて、現在までの知見では、ガルシニアパウダーによるラットの精巣障害発現のメカニズムとしては、クエン酸リアーゼの阻害作用が引き金となり、セルトリ細胞に栄養障害、または代謝障害が生じ精巣障害が起こったのではないかということで、簡単に言えば、解明したわけではないですけれども、そういうことだらうというような考察でございます。

その下は、多少付け加えますと、そういうメカニズムについては完全に解明はしていないということですが、インドとかスリランカでは食経験があるということや、精巣障害の発現には閾値があるのであろうというような点。

更に、インヒビンBが精巣障害のバイオマーカーになると考えられていることから、ラットでは低値を示すが、ヒトではそんなことはないので、全体的に考えて問題ないのだらうというような回答となっております。

概要については、以上でございます。

○上野川座長 どうもありがとうございました。ただいまの概要につきまして、いかがでしょうか、何か御意見を賜りたいと思います。

それでは、今日は御欠席でいらっしやいますけれども、先ほどの論文の中に引用されている文献の著者でもありますけれども、この委員の中ではこら辺の一番専門家ということで、菅野専門委員の方にあらかじめコメントを求めています。

その内容について、皆さんの方にプリントで参考資料2がお手元にあるかと思えますけれども、とりあえず菅野委員からの方のコメントについて、事務局の方から説明していただけますか。

○三木課長補佐 今、座長からお話ありましたように、菅野専門委員からのコメントが、参考資料2ということで添付してございます。菅野先生から4つほどコメントいただいております、まず資料1-10というのが、この真ん中辺りにありまして、ガルシニア含有食品の長期大量連続摂取における安全性についてということでございますが、男性で血中インヒビンBやFSHの変動が認められているが、これが生理的には意味がなく、生殖器への影響はないというふうに、この資料の中では考察されておりますが、男性24名を用いた試験で、平均値でいろいろな考察がされておりますので、それだけでは判断できないだろうということで、各24名それぞれのデータを示してほしいというのが1つ目でございます。

また、この資料の中では、テストステロンの変動が認められているわけですが、そこについての考察がないので、そのテストステロンの変動についての考察というのを加えるべきであるということが、まず1点目でございます。

2点目が、インヒビンBの減少が精巣障害のバイオマーカーになるということを根拠にしているわけでありまして、それは実証されているのかどうか。

また、逆にインヒビンBの増加というものがバイオマーカーにならないということは実証されているのかどうかというのが2点目です。

3番は、このガルシニアについては、脂肪食との併用での摂取についていろいろ議論があるようでありまして、高脂肪食を摂取している人、個体と、低脂肪食を摂取している人、もしくは動物、個体とでの精巣障害に関する差異について考察してほしいというのが3点目でございます。

4点目は、回答書の中で、国立健康・栄養研究所の報告、これは栄養障害が精巣重量の低値を招くという記述があるわけでありまして、この辺の引用が適切ではないのではないかなという御指摘になってございます。

以上4点が、菅野専門委員から提出されております。

○上野川座長 今の御説明につきまして、御当人から伺えれば一番よかったんですが、今



日は御出席でないので文章での御質問なんですけれども、いかがでしょうか。先生方、ガルシニアにつきまして何か御意見ございませんでしょうか。

繰り返しにはなりますけれども、1点は精巣での変化をどう考えるかということが焦点になろうかと思えます。

この問題につきましては、基本的にはいろんなサイドでの安全性の実験が行われていて、一方では量にディPENDして安全だということとか。一方では、やはりここにも記載されておりますように、精巣で変化が認められた。そしてその精巣での変化というのが、果たして極めてシビアなものかどうか、人での生理学現象と言うか、人での障害と言うか、人に対する影響があるのかどうかとか、そこら辺のところ議論されている部分でもあるというふうに理解させていただいております。

2番については、バイオマーカーとはならない。直接このインヒビンBとかの減少が精巣障害との関連がないのかどうか。

回答書ではないと言うか、バイオマーカーにならないと。ただし、インヒビンBの増加が精巣障害のバイオマーカーとならないということが実証されているのかどうかについて、これは菅野先生の方の御意見として出ているわけで、そこら辺のところ精巣障害の問題と関連して、やはりまだ十分でないという菅野専門委員からの御指摘ですね。

それから、次も精巣障害についてですけれども、低脂肪食と高脂肪食の場合についての差異について、やはり影響に差があるのではないかということ。

あと回答書の4につきましては、国立健康・栄養研究所の報告では、こういう条件で実験すれば精巣重量の低値は珍しいことではないということ引用されていて、だから安全であるというような、こちらの回答書の内容であったかというふうに理解します。しかしながら、それについて菅野先生については、そのまま受け取っていいのかどうかということですね。引用は不適當で、この場合は認められないというような御意見だったと思えます。

いかがでしょうか。もしも御意見がなければ、この件につきましては、菅野専門委員の回答に対する精査に対して、私は座長としては申請者の方でもう少し綿密に回答すべきであって、科学的に精巣に対してこの物質がどのような影響を与えるかについて、安全性についてのもう少し十分なデータが現時点では要求されるのではないかというふうに、この一連のお話から感じましたので、この菅野専門委員のコメントを申請者の方にもう一度渡して、そしてそれに対する回答を求めたいという形で審査を続行したいと考えているんですけれども、それについていかがでしょうか。

よろしいですか。やはり重要な点もあろうかと。何かございますか、どうぞ。

○本間委員　と言いますと、ある障害が発現するレベルを実験的に立証することを求めるということですか。

○上野川座長　とりあえず、菅野専門委員のものが今日急遽来たものですから、それについて菅野専門委員の方に、この内容についてもう少し詳しく聞いて、例えば、現実に行くと、御本人がいないところで私が言うのもあれなんですけれども、これについてやはり率直に言って相反するような実験結果が散見されるということで、そこら辺のところの違いがどういうところにあるのかということと、それが人に対してどうか、量の問題とか現われ方について、精巣ですから男性の場合ですね。そこら辺についてやはり一連の安全委員会の専門調査会としては、明確な、これを使って絶対に大丈夫だというような、論理的な科学的な説明がやや足りないのではないかと。菅野専門委員の意見ではですね。ということで、やはりとりあえずこの菅野専門委員のコメントをもう一度求めて、そして菅野専門委員の方にも具体的にどういうことかということについて、もう少し詳しくお聞きした上で、そして回答を求めるというつもりでいます。

○本間委員　そうですか。私は、座長さんの提案に賛成でございます。

○上野川座長　この安全委員会に出てきたものとしては、これはたしか特保としても初めての物質だというふうに、諮問をされているんですから、そういうふうに思っていますけれども、御意見のある方は、どうぞ。

○池上専門委員　私も今の本間先生の御意見に賛成なんですけど、一応いろいろ説明はされているんですけれども、実際になぜ精巣障害が起きるのかというメカニズムのところは、結局推論だけで実際に証明されているわけではないんですね。人でもかなりの高用量で投与して、特に障害はないというデータも付けてはあるんですけれども、それで本当に安全かどうかというのを確認したことにはならないのではないかと。

菅野先生の御指摘は、恐らくなぜ精巣障害が起こるのか、そのことをきちんと説明を求めておられるというふうに、私自身は理解したんですけれども、そこをきちっとしないと安全だということを言い切るのには、やはり問題を残しているという感じがいたします。

○上野川座長　菅野先生の実験の実験では、やはり精巣の方に御自身である程度変化が認められているというデータを出されているということで、それを御自身で確認されているということですので、それは実験条件から始まって人への移行と総合して考えた上で、やはり安全性について確認するという手続が必要だろうということで、全く本間先生、あるいは池上先生の御意見も全くそのとおりだと思っています。

どうぞ。

○本間委員 これは、市販されて既に何年ぐらいでございますか。

○上野川座長 市販された上で、基本的には食経験があるから安全だという言い方なんです。あとほかの国でも使われているということですね。ただし、動物実験での異常が、この委員会のメンバーの1人の方が認めているという状況では、なかなかその辺のところを、今後どういう展開になるかわかりませんが、安全であるということを現時点では言い切れないというふうに菅野先生もおっしゃっているように入っております。

○本間委員 そうですね。わかりました。

○池上専門委員 1-13とか14辺りに、販売実績のデータも出されていて、それから消費者の方からの苦情、そういうデータも一応ここには載せられているんです。比率は低いとは言いながら、全くないわけではありませんので、1品については●●以上の苦情が寄せられているようですので、その辺りが本当はもう少し内容がわかるといいんですが、簡単にどんな種類の苦情があるかということが、●●だとか、●●だとか、ごくありふれた苦情ですので、今のところその苦情の中に菅野先生の御指摘になっているようなものが、どの程度含まれているかは全くわかりません。

○上野川座長 どうぞ。

○寺田委員長 今から考えると大昔なんですけれども、食品衛生審議会のときに、親委員会に来たときにこのデータが出まして、そのとき動物実験で精子が減るということで、これは確か専門委員会でOKで上がって来たんですけれどもおかしいのではないかと。これは、男性の避妊薬になるぐらい強烈なものだということを言って、もう一回検討してもらったらどうかということをお願いしています。

菅野先生がここへ挙げられているのはこのとおりですけれども、それに加えて、一番気になったのは、若い女性がダイエットのために使っているわけですから、男性の精子形成に関わることだけれども、卵巣の方が一番怖いと思いました。

資料1に書いてありますように、この中にどういう議論が実際にあるのかわかりませんが、雌の卵巣に異常所見は見られなかったと書いてあるんですけれども、どういう異常所見をみようとしたのか、それが実際に生殖能力がなくなったのか、あるいはちゃんと生殖を機能的に調べているのかどうか。もししてないんだとしたら、それは調べてもらう必要が、私はあると思います。メカニズムが、いろんなスペキュレーションの話もありますし、菅野先生がおっしゃるのもごもっともな話なんですけれども、一番嫌だなと思ったのは、若い女性が使って、結構売れているというのが、ちょっとこわいと思っただけです。

どうも余分なことを申し上げまして。

○上野川座長　そういう目的で販売されているという背景がございますからね。

○寺田委員長　だから、焦点をそちらに合わせて、機能的な研究がどこまであるのか。

○上野川座長　どうぞ。

○山添専門委員　菅野先生と、先週に少しこのことで話したときに、3のことにに関して伺ったときに、高脂肪食を摂取している個人と低脂肪食を摂取している個人とで、どう違うかということなんです。この背景は外部からのコレステロールの供給に依存している人と、自分の体内でコレステロールの生合成に依存している人と、つまりやせている人が自分で依存している確率が高くて、外からの栄養源の依存との問題点ということでおっしゃっています。

先ほどのお話にも出てきましたが、精子というのはコレステロールの膜でできていて、大量の消費をしていますので、外部からのコレステロールの供給にかなり依存しているという特殊な細胞の形態がありますので、そのところでやせた人にだけ問題が出るのであって、太っている人には実際には何も出てこない。だから、どういう人を対象にしたかによって、出る、出ないかがかなり大きく違うんじゃないかということ、菅野先生は懸念をされておられました。

○上野川座長　どうぞ。

○池上専門委員　先生方の御発言を聞いて、私も懸念を持っている点を指摘させていただきます。

特保の場合は、やはり今の日本の栄養政策とか健康政策に合致した商品をつくるということが、大前提にあると思うんです。肥満者が健康上問題になるということはたしかです。そういう人たちがもしこれが安全で使われるということになれば、それはそれで意味があるんだと思うんですが、今、寺田委員長が御指摘になったように、もしかしたら本当に肥満を解消しなければならない人がこれを利用するかどうかという問題が大きいのではないかと、私は途中からそんなふう考えるようになったんです。

実際に今、日本では、若い女性はもうこれ以上やせる必要がないぐらい、本当はそれが日本の若い女性の、場合によっては健康問題につながりかねない状況の中に、こういうものが出てきていいのだろうかと思います。これまで中鎖脂肪酸だとか、ジアシルグリセロールなんかは、ある程度正常体重を持っている人にはほとんど効かないんです。これは本当にやせている人、体重を減らす必要がないような人が利用したときに、一体どこまで効き目があるのかということのも必要ではないかという感じがちょっとしたんです。

今の菅野先生の御指摘の高脂肪、低脂肪、あるいは肥満の人で、それもちょっとここへ加えていただけるとありがたいと思いました。

○上野川座長 これにつきまして、菅野先生以外の意見が出てきて、私も心強いんですけども、やはりコメントを先生方からいただいて、こういう新しい種類のものにつきましては、十分に吟味する必要があると考えるわけですし、ほかに先生方から御意見いかがでしょうか。

率直に言って、純粹の健康目的以外にも使われる心配があるというふうには考えられるということでございます。それを特保という形で、以前にもいろんな形で、美容と言っているのかどうかわかりませんが、そういう側面の問題についても議論があったかと思えます。

いかがでしょうか。それでは、今の菅野先生の御意見を踏まえて、今のはどちらかと言うと直接的な実験データに対するコメントというよりも、考え方だと思うんですけども、確かにこの3番の部分はそういう問題と抵触する問題だと思いますし、そこら辺の御意見も参考にして再度回答書を求めて、全般的にこの委員会において、勿論、目的も去ることながら、科学的にこの物質が、その成分が安全であるということをもっと実験等を含めた上での回答を求めるという形で、事務局の方をお願いしたいと思います。

それと同時に、やはり菅野先生にももう一度具体的に御意見を伺った上でということだと思います。

どうぞ。

○寺尾委員 これは、有用性と有害性のバランスを考えますと、本当に特定保健用食品に指定する必要があるのかという根本的な疑問があると思うんです。そこをちょっと議論していただく必要があるんじゃないかと思うんです。有用性があるかないかというのは、厚生労働省の委員会ですらやるんでしょうけれども、有害性については少なくとも動物実験では有害性が出ているわけですね。ですから、人でも今いろいろ御意見ありましたように有害性が出る可能性があるということなんです、その辺の。

○上野川座長 私も、実は薬事・食品衛生審議会のときに、このとき偶然にいなかったんですけども、具体的に問題がありまして、そういう状況があることはあると思うんですけども、ただ食品安全委員会としては判断する場合に、先ほどもう一方の方では、確かにこれが安全というか、その辺は大きな問題がないだろうという形で通っていったという、先ほどの委員長のお話なんですけれども、その背景には一方ではそれほど影響がないという実験データもあって、それからあとその後菅野先生などの仕事で、そこら辺の両方の意

見で違ったような結果が出てきたというのが背景にあると理解しているんですけども、たしかそうですね。

○寺田委員長 それで、これはおかしいから、もう少しやっていただければというところで、私は薬事・食品衛生審議会を辞めまして、こちらへ来ましたものですから、あとの経過は知らないんですけどもね。

○上野川座長 そのまま、勿論、特保には認められてないわけですね。一般の安全性という視点から議論されたんですね。

○寺田委員長 そうだと思います。ちょっと記憶が定かではないけれども。

○上野川座長 事務局、その辺のところの背景というのは、記録がありますか。私も大分前の話で、その会議に出ていないで、事後評価だけをお聞きしたものですから。

○三木課長補佐 背景は食品衛生審議会というか厚労省でいろいろ議論している間に、この委員会ができたので、この委員会に安全性はということでこちらに来たということでございます。

多分、寺尾先生おっしゃるような、有用性、有害性のバランスというのも、最終的な許可のときには厚労省が判断することになると思いますけれども、今の菅野先生のお考えというか、いろいろなコメントについては、申請者は閾値があるというような考えでいるので、その論理構築が、今の説明では全くなってないので、そこを再度説明してもらう必要があるというようなことだろうと思います。

○寺田委員長 同じ質問なので、しつこいようですけども、ヒトで12週間、3か月、女性24名を対象にして調べたと言うんだけど、女性ホルモンの影響がなかったと。女性ホルモンというのもいろいろあるから、何を調べて、3か月というのは、そういう女性の周期を見る場合に、非常に短いんですね。それでいいのかどうか。どういうふうに考えているかということをお是非お願いしたいと思います。特に今のヒトのデータです。

それから、男性のセルトリセル、それからもう一つライディヒセル、それに相当する細胞があるんです。そういうサポーティングの細胞が、動物実験で形態学上異常がなかったか、その女性の方をお是非お願いしたいと思います。プラスαできれば。

○長尾専門委員 これは、繁殖試験は報告がないんですかね。

○山添専門委員 確かに、次世代の影響は見てないですね。

○寺田委員長 それから、向こうで話しておられる、国立栄養研究所かどこかの、菅野先生が言っておられるように、精子の数が変わるというのは、やはり強烈な飢餓状態にして、あれはもともと国立癌センターの垣添先生が実験をやるときに、絶食して比べてみたら、

偶然ですけれどもものすごく精子が減って、これは大変だと言っているのが、実はそれは実験を絶食状態でスペルマががたっと減ったと。たしかマウスだったと思いますけれども、それが最初の論文だと記憶しています。それは体重が減るぐらいの強烈なものだったというふうに記憶しています。菅野先生が言われたとおりだと思います。

○上野川座長　どうぞ。

○井上専門委員　座長が言われるように、これをまず企業の方にもう一度返して、再度回答を得て、これは特保として成り立つかどうかも含めた議論をするにしても、やはり実際に研究をされた菅野先生が、必ず出席するような状況をつくっていただきたいと思います。彼は研究者として、やはり何か危機感を一種感じておられるのではないかと思います。そういうことで、是非次回でも。

○上野川座長　回答が来た時点ですすね。

○井上専門委員　そうですね。是非菅野先生に御出席願えるように。

○上野川座長　今日は何か衛研関係の先生は、どうしようもない。最初は出席される予定だったんですけれども、緊急の用事があるということでお見えにならなかったんです。

そういうことでよろしいでしょうか。そういう状況ですので、やはりもう一度。それから、この問題は初めての問題だということで、先生方、この会議後、お気づきの点がありましたら、事務局の方に御意見を寄せていただきたいと思います。

それでは、ガルシニア4品目につきましては、今のような結論で審議は終わりたいと思います。

続きまして、懸案の大豆イソフラボンについての安全性の評価を行いたいと思います。

これまでに、専門調査会で種々の御議論を大変いただきました。また、前回の調査会でも幾つかの御指摘をいただきましたので、これらの議論を踏まえ、山添専門委員、池上専門委員、菅野専門委員及び松井専門委員の先生方を中心に、この問題について御検討いただきました。

大豆イソフラボンの安全性評価につきましての案をまとめさせていただいております。この評価案は、大豆イソフラボン全体についての評価ということで、この案について事務局から説明をいただいて、その内容について審議をさせていただきたいと思います。

これについては、イソフラボンという安全性についても、やはりいろいろな説が出てきたということで、基本的にはどこまでの量が安全かというような御指摘、それを事務局、あとこちらの専門調査会の御専門の関係の先生方で、先ほど申し上げたようにかなりの意見もいただきまして、それを事務局の方でまとめ上げたものがお手元にあるかと思いま

す。では、この説明をよろしくお願ひいたします。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から、まず資料2について御説明をさせていただきます。資料2は「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」ということで、全部で39ページほどになっております。

1枚めくっていただきますと、目次があるわけでありましてけれども、「1 はじめに」から「2 安全性評価に当たっての基本的な考え方」「3 安全性に係る試験等の概要」で、「3.1 大豆イソフラボンについて」「3.2 体内動態」「3.3 食経験」「3.4 動物試験」「3.5 ヒト試験」「3.6 その他」ということで、あと「3.6.2 がん等のリスクに関する報告等」「3.6.3 国際的な検討状況」を整理して、安全性評価に係る検討、幾つかの試算を行っているということでございます。

簡単に概要をかいつまんでお話をしますと、まず2ページ目ですけれども「1. はじめに」というところでございますが、大豆イソフラボンアグリコンを関与成分とする食品と、イソフラボン配糖体を関与成分とする、錠剤形態の食品について、特保としての審査を行う必要があったということで、まずは大豆イソフラボンについては植物エストロゲンであるということ踏まえて、内分泌かく乱作用の観点から、この両方を併せて評価しようということになったということでございます。

3ページ目にまいりまして「2. 安全性評価に当たっての基本的な考え方」ということでございますが、まず評価に当たっては、我が国と言いますか、ヒトが大豆イソフラボンを含む食品を毎日の食事から通常摂取している、食経験があるということ前提として評価しようということでございます。

評価に当たって重要な点は、イソフラボンのエストロゲン作用については、同じ作用点で「有効性」側とか、「危険性」側に働くということでございますので、その摂取量とか、ヒト健康影響の関係については、その摂取対象者に応じた個別に検討が必要だろうということでございます。

検討に当たっては、現在の集められる知見を基に、いわゆる食経験で食べている量に加算をして、どの程度まで大豆イソフラボンを摂取した場合に安全と考えられるのかという、その摂取の目安量を設定ができるのかどうかという検討を、まず幾つかの試算を基に行ったということでございます。

基本的に、ヒトでの試験を中心に評価していこうということでございますが、必ずしも倫理的な問題等から、ヒト試験での知見が十分得られてないという場合には、安全性側の視点に立ち、その動物試験の結果についてヒトへの外挿性ということも含めて、健康影響



の可能性を検討したということでございます。

この分野は、いろいろな研究途中ということもございますので、学会発表等の情報についても、できる限り収集したということでございます。

3 ページ目の一番下の方に「3. 安全性に係る試験等の概要」ということでございますが、まず「3. 1 大豆イソフラボンについて」ということでまとめてございます。3 種類の非配糖体、アグリコンと、3 種類の配糖体があるということで、主に4 ページ目でございますが、ゲニステイン、ダイゼインという生物活性があるようなものを対象に評価を進めていっているということでございます。

「3. 2 体内動態」については、4 ページ目の中ほどから少し下の部分でございますが、腸肝循環をするというようなことを基本に考えていくということでありまして、フローが別紙1で33 ページになりますので、33 ページを開けていただきますと、A4の横で「イソフラボンの体内動態フロー図」というものが出てまいります。

この体内フロー図については、この腸管とか肝臓を模式図にして、白黒で見にくいですが、右側の方から大豆製品を摂取しますと、大体ゲニステインとかダイゼインの割合が、60%が30%になるということでございます。これは、大豆イソフラボン全体としての割合でございます。それが腸内細菌叢によって産生するβ-グルコシダーゼという酵素で加水分解をして、いわゆる活性型のゲニステインとかダイゼインになるということでございます。

これが腸肝吸収されて肝臓の方に入ってまいりまして、グルクロン酸抱合とか硫酸抱合という形になっていくということで、ゲニステイン由来とかダイゼイン由来のものが肝臓であれば、これは文献とかいろいろ基にしてやりますと、ゲニステイン由来のグルクロン酸抱合体が大体50~90%とか、硫酸抱合体が5%~20%とか、あと遊離体が10%~25%という割合になるということでありまして、

ここでちょっと太字になっているものが、生物活性があるというふうに言われているものでございます。こういうものが胆のうの方に入って、ここで抱合を受けて胆のうから胆汁中に移行して、また腸内に戻ってきますと、今度はβ-グルコシダーゼというもので脱抱合がされるということございまして、またぐるぐる腸管と肝臓を回るといふような体内動態になるということでありまして、

主に尿中に排泄されるということですが、肝臓で抱合体なり遊離体、もしくはイコールというふうに生成する場合もございまして、そういうものが一応エストロゲン活性があるということで、この左側の黒い上向きの矢印のところにあります、エスト

ロゲンのレセプターに各臓器において結合していくということになります。

これが体内動態でございまして、こういうふうなイソフラボン代謝の体内動態を念頭に置きながら検討を進めていったということでございます。

本文中の5ページに戻っていただきまして、5ページの「3. 2. 2 作用点（レセプター）」というものがございまして、大豆イソフラボンについては、生体内でエストロゲンレセプター、 $\alpha$ とか $\beta$ がございましてけれども、ここに結合してエストロゲン様の作用を生じるということが言われているということでございます。

エストロゲン $\alpha$ のレセプターとか、 $\beta$ のレセプターは、ここに書いてあるようなところに存在してございまして、こういうところに結合した上で、作用とか副作用が生じるということが言われているということでございます。

エストロゲンレセプターの結合能については、この黒い点に示すような報告がなされているということで、こういった値を後ほど試算する際に用いているというものでございます。

体内動態については、動物の実験からも幾つか報告がございまして、5ページの「3. 2. 3 動物試験」というところに、幾つかの報告を示しているというものでございます。イソフラボンの供給源によっては、血中移行や雌の発情周期の程度が異なるというような報告もあるということでございます。

6ページにまいりまして、「3. 2. 4 ヒト試験」についての報告を整理してございます。摂取されたイソフラボンの食品形態であるとか、人種とか個人の差というのがいろいろと報告されているということございまして、6ページから7ページにわたって、そのような報告を列記してございます。

8ページにまいりまして「3. 2. 5」のところは、種差と書いてありますけれども、人種差と個人差でございまして、そういう報告も幾つかされているということでございます。

「3. 3」から「食経験」という項目になりますけれども、大豆イソフラボンを含む食品については、通常に摂取されているということで、この摂取量について、平成14年の国民栄養調査の結果を基に算出したということでございます。

まず、どういう食品に、どのぐらいのイソフラボンの量が入っているかということ、文献等から集めてまいったのが、「3. 3. 1」でございます。この表を見ていただきますと、検体数も括弧の中に入っておりますが、例えば、大豆であれば含有量としては882.5~2076.7 $\mu$ g/gということで、アグリコンに換算しているということでございます。か

なり振れ幅が大きいものもございますけれども、この平均含有量を用いて国民栄養調査の摂取量と併せて試算をしてございます。

9 ページにまいりまして「3. 3. 2」というのが、平成 14 年の国民栄養調査に基づく試算値ということで、これは 13 年より以前についての国民栄養調査の大豆関連の摂取量についてもいろいろと調べていましたけれども、あまり大きな変動はないということで、一番最新の平成 14 年の値を使っております。

あと大豆製品とか調味料、みそ、醤油とかが入りますけれども、こういうものについては、それぞれ細かく数字が出ているわけではありませんので、総数から割戻し等を行ってございます。それから、平均的なイソフラボンの摂取量を算出したところ、この表にありますように、真ん中が合計という欄になりますが、総数、男女平均では 31.1、これらの単位が一番下のところに書いてございますが、mg/日/人でございまして、アグリコン換算をしております。

例えば、閉経前の女性、15 歳～59 歳の人では、27.4mg/日/人です。その下の括弧が、21.3～33.4 というのが振れ幅、摂取している人の振れ幅になるわけであります。

あとは閉経後の女性、男性についても、それぞれ計算しておりますので、閉経後の女性では 35mg/日/人、男性では 33.3mg/日/人ということになります。

その下に、標準偏差を加えた値を示しておりますけれども、これはまた後ほどの試算のときに用いるということでございまして、これも総数で出ている標準検査を用いて割り出したものを加えているということになります。

次に 10 ページにまいりまして、例えば、今もう出版されているような『Natural Medicine』等の雑誌では、その他のところに書いてございますように、大豆経口摂取 60g を 2 か月間摂取して、60g であればライクリーセーフ (likely safe) という記載がされているというものがございます。

食経験の次は動物試験でございまして、動物試験についての報告が幾つかございますので、それを整理してございます。動物試験の場合は、主にエストロゲン活性の高いゲニステインを試料として、マウスとかラットとかサルに経口とか皮下と、ある程度高濃度で投与したという試験が数多く報告されてございます。

妊娠時への影響とか、勿論動物ですので新生児への影響等について、これらの動物試験で検討されているということでございます。

10 ページから 11 ページの真ん中辺りまで、ずっと動物試験の結果が整理されてございます。11 ページの真ん中辺りからは「3. 5 ヒト試験」ということで、このヒト試験に

については、性別とか年齢階層別に分類して整理してございました。

11 ページの下からは、閉経前の女性についてのヒト試験ということで整理をしていますが、幾つか、月経周期であるとか、そういうことでホルモン中の変動幅が大きくなるということもございますので、そういったものがある程度統一をされていないというような試験も数多く、いろいろ集計的には難しい状況であったということでございます。

12 ページ、13 ページの頭の方まで、閉経前の女性についてのデータが整理されてございます。特に 12 ページの一番下から 4 つ目の●に書かれている、豆乳を与えたところ、エストラジオール 2、これは 17β ですけれども、これの低下が見られたというふうな、この下から 4 つ目の試験については、後ほど試算する際に使った試験でございます。

13 ページにまいりまして、「3. 5. 2」として閉経後の女性について大豆イソフラボン摂取の試験について整理してございます。主には血清ホルモン値に影響が出たという報告とか、あと臨床値に問題がないという報告は、ほとんどないということでございますが、13 ページに一応整理してございます。

14 ページにまいりまして、男性についての試験についても整理おりますし、その次に「3. 5. 4」として、妊娠女性、胎児・乳幼児等についても整理してございます。14 ページから 15 ページの真ん中辺りまで、例えば、大豆調整乳を摂取させた乳児の状況でありますとか、あとはいわゆる疫学調査のようなデータについても、ここにまとめてございます。

15 ページの下「3. 6 その他」というところで「3. 6. 1 甲状腺機能への影響に関する報告」がございしますが、このヨウ素結合状態でイソフラボンが甲状腺ペルオキシダーゼの活性を阻害するというような報告もあり、また 1960 年代より、大豆調整乳へのヨウ素添加が行われている国があるということで整理しております。

ただ、我が国においては海草類等からのヨウ素摂取が多いということもありますので、成人に対しては基本的に問題ないだろうと。乳幼児については、そういうことはちょっと言い切れないということでございました。

次のところに「動物試験」「ヒト試験等」についての報告を整理してございます。

16 ページの下の方からは、がん等に関するリスクについてまとめてございます。

「3. 6. 2. 1 エストロゲンに感受性の高いがんとの関係」でございしますが、これについて幾つか報告がされており、それを 17 ページに 3 つほどまとめてございます。

まず 1 つ目が、厚生労働省の研究班が、多目的コホート研究という中で、40～59 歳の女性を対象に 10 年間の追跡調査を行ったということであります。この結果は、みそ汁とかイソフラボンを頻繁に摂取した場合、乳がんのリスクが低減されたというような結果になっ

てございます。「943」と書いてありますのは、「93）」の誤植でございます。

3つ目の●のところには、例えば、179名にアグリコン錠剤と、プラセボを197名に5年間摂取させて、30か月目に子宮内膜を病理組織学的解析を行ったところ、子宮内膜の増殖が3.8%の被験者に認められたという報告がございました。ただ、がん組織については検出されなかったということでございますが、このような報告がされてございます。

17ページの真ん中辺りからは、ホルモン剤における摂取上の留意事項ということ、医薬品の添付文書等を中心に有害性に関する情報をまとめてございます。この中では、ホルモン補充療法、(HRT)と乳がんの危険性であるとか、例えば『Natural Medicine』という雑誌に記載されている中では、妊婦が医療目的の量を摂取するのは、危険性が示唆されているとか、そういう情報があるということでございまして、例えば、これを我が国の医薬品にたとえますと、ホルモン剤であれば、18ページにもありますが、その結合エストロゲン内服錠剤では、1日0.625～3.75mg、大体1～6錠程度になるのではないかとこのように推察されるということでございます。

18ページの上からは「3.6.3 国際的な検討状況」ということで、まず英国食品基準庁(FSA)での検討状況をまとめてございます。これは中ではずっと記載しておりますけれども、東洋人についてはFSAの中では欧州人と違うというふうな記述もございまして、あと将来的に今わかってないこともかなり多いというふうな書かれた上で、将来的にはここにある18ページのところの●とか、19ページにあるようなことについて、今後研究が必要ではないかという記述となっております。

19ページの真ん中辺りが、FDAでの検討状況ということで、これは大豆タンパク質と冠状動脈性心臓疾患のリスクリダクションのヘルス・クレームに関する検討がなされておりました、その中で植物エストロゲンの関係についての記載が若干なされているということでございます。

下から4行目ぐらいのところ、FDAでは大豆によるエストロゲン作用が非常に限定されているとして、有益性及び有害性についての議論はいまだに明確ではないという記述がされているということでございます。

19ページの下の方からは、フランスの食品衛生安全庁(AFFSSA)が今年の3月にまとめた報告書がございまして、これを引用しております。

20ページにまいりまして、報告書の結論、報告書はフランス語ですので、情報課にお願いして結論の部分を翻訳をしていただきましたが、フランスの場合はイソフラボンアグリコン1mg/kg体重/日というのが目安だろうと。これぐらいに摂取を制限すべきだというふ

うにしております。

また、乳がんの患者とか、本人または家族に乳がんの病歴がある人は、腫瘍増殖とか増大のリスクを考慮して摂取を制限すべきであるということを書いてございます。

なお、また表示についても、ここに書いてあるような、全部の大豆製品にイソフラボンの含有量を書いた方がいいとか、あと3歳未満の子どもには進められないということも書くべきであるということが、内容的に書かれてございます。

20ページの真ん中辺りの4番からが「安全性評価に係る検討」ということで、これまでに収集した文献とか科学的な知見を基に、この試算を幾つか行ってございます。試算については、ここの4番の4行目に書いてございますが、特にイソフラボンのエストロゲン作用に関する情報が最も多かった閉経前の女性について行ったということでございます。

閉経前の女性については、フィードバック機構が低下していると考えられるということでありましてけれども、閉経後の女性についてはエストロゲン補充による利益に関する情報が主体であり、発がん等の有害性に関する情報が予想されるよりも少なかったということで、この閉経前の女性の検討結果を踏まえて安全であると考えられる摂取目安量の設定について検討したということでありまして。

胎児・乳幼児、妊婦については、現在までに入手したデータでは、試算ができないということで、試算は行っていないということでありまして。

3つの試算がされてございまして、21ページになりますが、まず1つ目が「4. 1」と書いておりますけれども「イソフラボンとE2のレセプターへの結合能を比較（試算1）」でございます。試算の結果は、別紙2に示しておりますので、34ページを御覧いただければと思います。

34ページは、大豆イソフラボンとE2のエストロゲンレセプターへの結合能について、*in vitro*の試験を基に比較、数値化したということでございます。考えていたことは、経口医薬品であるホルモン剤が効果を示す量での影響と比較することで、安全な摂取量の設定ができるのではないかとございまして。

3つの試算がされておりますけれども、これは報告書で幾つか結合能についての論文がございましたので、そこから3つほど選んだということでございます。

次に、 $\alpha$ レセプターと $\beta$ レセプターの2つのエストロゲンレセプターがございましてけれども、特に $\beta$ の方については、骨の生成とか、そういうことに関連するレセプターということで、主に $\alpha$ レセプターへの結合ということで試算をしてございまして。

1番目の引用文献の中からは、その $\alpha$ レセプターのエストラジオール等の結合能の差は、

1000分の1から1万分の1というふうに書かれていたということでございます。

2番目の論文では、 $\alpha$ レセプターでのゲニステインとエストロゲン、 $17\beta$ エストラジオールとの比較は100対0.7です。

3番目のデータでは、ゲニステインと $17\beta$ は100対0.443というような結合比が示されていたということで、これを基に35ページにあります閉経前の女性でのエストロゲンレセプターへの結合可能量の試算を行ったということでもあります。

35ページは、どのようにしたかと申しますと、先ほど御説明しました9ページの平成14年の国民栄養調査を基にした、閉経前女性での平均的なイソフラボンの摂取量が、27.4mg/kg/dayということですので、この値を用いて結合可能量を試算したということでございます。

試算の中では、先ほど腸肝循環のフローが、33ページにございましたけれども、この中で、例えば、グルクロン酸抱合体が50~90%、あと体内循環に行くのが75%とか、各数値がありますので、これを用いてその摂取量である27.4mg/kg/dayが、最終的には活性を持つものがどのくらいあるのかというのを計算したところ、この●の2つ目にありますように、ゲニステインと合わせて4.2~9.0mg/kg/dayでエストロゲン様活性を持つというふうに試算をされております。

そのうちゲニステイン由来が1.8~5.6mg/kg/day、ダイゼイン由来が2.4~3.4mg/kg/dayということですので、このイソフラボンのエストロゲン活性を持つという値、4.2~9.0を使って、その34ページの各活性の比率を基にどれだけの値がエストラジオール相当に当たるのかということを経験してございます。

35ページの、1、2、3というところを御覧いただきますと、1番目はゲニステイン由来とか、ダイゼイン由来というのがなかったということもございまして、そのまま4.2~9.0を1000分の1~1万分の1を乗じているということで、ちょっと読みにくいですが、 $\mu\text{g/day}$ という単位でこのような値が出てくるということでございます。

2番目が、ゲニステインの場合が0.7、ダイゼインの場合がエストラジオール100に対して0.2ということですので、その値を使って1000分の7と1000分の2を乗じて値が出されているということでございます。

3番目も同様に値を出しているということございまして、これらの値が閉経前女性の平均摂取量における大豆製品を食べた場合に、エストロゲンレセプターに結合するエストロゲン相当というふうになるということでもあります。

更に、36ページに、閉経前の女性で、豆乳を400ml毎日飲ませた場合という試験がござ

いますので、その 75.7mg のアグリコンを毎日摂取しているということを踏まえて換算比を出してございます。計算のやり方は同じでございまして、異なるのは、イソフラボンの摂取量が 27.4~75.5 になって試算をしたということでございまして、この 36 ページの 1~3 に出てくる計算をされた値というのが、エストラジオール相当の値になるということでございます。

続いて、次の試算では、イソフラボンが直接的に血清中のエストラジオール濃度に与える影響を、経口のホルモン剤と比較したというようなデータでございまして。

それが、37 ページになりますけれども、これは先ほどヒト試験の中で、400ml の豆乳を摂取させたときのヒト試験のデータを使っておりますけれども、大豆イソフラボン摂取による影響として、37 ページの一番上でありますけれども、通常の食生活に加えて 400ml の豆乳を 2 月経周期飲ませたときの卵胞期のホルモン値の変動を見たということでございます。

この試験について計算したところの、この下に図がございましてけれども、イソフラボン 72.7mg 摂取したときに、この 400ml の豆乳で E2 の値が、大体 33pg/ml 下がるということで、その下がった分が大豆イソフラボンを摂取したことによって下がったという影響であろうということで見えるわけでありまして。つまり、400ml の豆乳の摂取は、これは通常食べている大豆も入っておりますけれども、33pg の内因性エストラジオールに相当するというふうに考えるわけでありまして。

次にホルモン剤投与において、どのぐらいのエストラジオールについての影響が出るかということを見たところ、経口避妊薬でのニチニルエストラジオールの投与によって、内因性のエストラジオールが大体 10pg 程度に下がるということで、卵胞期のエストラジオールの濃度が大体 80pg/ml 程度というふうに考えると、大体 70 ほど経口避妊薬の投与によって下がっているというふうに読み取れるというわけでありまして。

この豆乳によって下がった分と、いわゆる経口避妊薬によって下がった分を換算を単純にしていきますと、この●の下から 2 つ目のところにありますけれども、豆乳の摂取はニチニルエストラジオール 14.1~18.9  $\mu$ g に相当すると考えられるということで、単純に試算ができるということでありまして。

また、結合型エストロゲンの用量的に見ますと、0.625 というのは、これはプレマリンという錠剤 1 錠でありますけれども、それがエチニルエストラジオール 5~10  $\mu$ g に相当ということが書かれておりますので、それを用いると豆乳の摂取というのは、大体 1 錠~2 錠分に相当するのではないかというような試算を、この別紙 3 でしたわけでございます。



こういうふうな試算から、ダイゼイン、イソフラボンの摂取によって、血中のエストラジオールの濃度が下がるということと、経口ホルモン剤で単純に結合能とか、こういった試験の結果から比較をすると、大体1錠～3錠ぐらいに相当するのではないかというような試算をしたわけでございます。

更にもう一つの試算は、ちょっと違った切り口と言いますか、違った観点から行っておりますけれども、大豆イソフラボンの摂取量の幅があるのではないかということで、食経験を踏まえてどの程度までの幅が考えられるかということと。これまでの閉経前の女性での試験における、血中エストラジオールの変動ということで示したものが別紙4でございます。

38ページになります。38ページは、閉経前の女性の試験を、まず摂取期間を横軸に、あと大豆イソフラボン、アグリコン換算の摂取量を縦軸に取ったものでございまして、そこに得られている試験、次の39ページに羅列をしておりますけれども、これをスポットしていったというものでございます。

グラフの中で四角で囲んでいるのが有意差が認められたというもので、そのほかについては有意差は統計学的にはないというふうに判断されているものであります。矢印が下を向いているのは、血中エストラジオールの濃度が下がった、もしくは有意差がない場合は下がった傾向にあるということになりますけれども、上を向いているのは上がったというふうなことで簡単にまとめてございます。

国民栄養調査からの平均的な摂取量が、このグラフの右側に「平均」と書いた太い両矢印がありますけれども、大体20少し上から35mgぐらいまでが平均的な、通常の食生活から取っている摂取量になります。

この上に更に標準偏差を加えていきますと、1SD加えとこの48ぐらいから大体70ぐらいの値のところ、1SDの範囲が来ると。更に2SD、標準偏差を2倍したものを加えると、78～108ぐらいまでのところに、これは各幅を持って検査をしておりますので、そういう幅になるだろうと。全体的には、この試験としては、上がっているとも下がっているとも言いにくいんですけども、下がっている傾向にある中で通常食べられている量は、この程度食べられているのではないかというふうに計算ができるということでございます。

22ページに戻っていただきまして、この4.4というところに、試算結果に基づく考察が書かれてございますが、この4.1と4.2、いわゆる結合能とか、閉経前の女性を用いた豆乳の摂取試験の試算結果から判断をすると、日本人の閉経前の女性においては、通常の食

生活で1日当たりエストロゲン製剤とほぼ等量の大豆イソフラボンを摂取しているのではないかと推察をされるということでもあります。

算出根拠は、閉経前の女性では、内因性エストロゲンのフィードバックグループがあるということや、外来性的大豆イソフラボン等のエストロゲン作用が内因性エストロゲン値の変動として現れることとなるということが考えられるということでございます。

推察の中では、エストロゲン作用を検討する試験からの情報が主体であって、いわゆる抗エストロゲン作用を検討するという試験の情報は含まれていないということでございます。そして、どちらかと言うとここに書かれている、選択的エストロゲン受容体調節因子、SERMとしての作用を解明するということになる場合には、分子生物学的なメカニズム解析を行うことが必要となるということでございます。

こういうことをいろいろ考察した結果、大豆イソフラボンのエストロゲン作用に関して、最も科学的知見が多かった閉経前女性では、1日当たり大豆イソフラボンの摂取が、4.3に示したいわゆる平均摂取量プラス1標準偏差程度の量、アグリコン換算だと48~69mg程度を超えると明確に安全とは言い切れないと考えられるということでございます。

23ページにまいりまして、更に閉経後の女性を考えると、有効性に焦点が当てられており、安全性に問題があると判断することはなかなか難しいことではありますが、生物学的にはフィードバック機構が減弱していることから、外来性のエストロゲン作用が直接的に影響することが考えられるということで、このことに関するエストロゲン感受性臓器の発がん等の有害性に関する科学的知見が少ないこと等を併せて考えると、有効性の認められる摂取量を超えて摂取するような場合は、リスクを増大させる可能性が否定できないというところでありまして、男性も同様ということで、このことから閉経後の女性、男性においても、平均摂取量プラス1SD程度の量を超えると明確に安全とは言い切れないと考えられるということでございます。

また、今回の試算等では、現在に考えられるデータ等からは、腸間内でイコール、いわゆるダイゼインから産生される、より生物学的活性の強い物質でございますけれども、この産生が可能であるものを区別して考慮することができなかつたということございまして、イコール産生には大きな個人差があつて、6、7割の人では検出されないという報告もあり、今回検討された集団でも、何割かのイコール非産生者が含まれた条件での結果であるというふうに考えられるので、仮にイコール産生者のみを対象に検討したとすると、より少量の大豆イソフラボン摂取により同等の結果が得られる可能性も考えられるということでありまして、これらのものが継続して大量に摂取することが、発がんリスク等の観

点等からはリスク要因となる可能性は否定できないということでございます。

実験動物を用いたエストロゲン過剰投与による、種々の内分泌生殖障害や発がん試験等の結果から、大量のエストロゲンが有害であるという事実は、ヒトに外挿可能であるということで、こういったことから1日当たりの大豆イソフラボンの摂取が、平均摂取量プラス2SDの程度の量以上では、現在までに入手可能なデータでは科学的知見はほとんどなく、発がん等についての影響の可能性は否定できないことから、安全性については判断できないということで、閉経後の女性、男性についても同様というふうにしてございます。

24ページにまいりまして、胎児・乳幼児と妊婦については、ヒトでのデータがあまりなかったということで、動物試験の結果から可能性を推察しているということでございます。

この結果、現在までに入手したデータからは、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露によるリスクの可能性が懸念され、また胎児においてはゲニステイン等が臍帯を通じて胎児の血中に移行していることは明確とされていると。これらの作用に閾値が存在するか否かは、現在も専門家による議論が行われており、観察する項目によっては、用量・作用関係が単調増加関係にないという報告もあるということでございます。

よって、ヒト胎児における暴露の程度や、その結果、将来的にどのような健康影響が胎児に生じる可能性があるかについては、現時点では科学的に明らかにされていないことから、胎児については、現時点で、安全性上の量的な目安を科学的に判断することはできなかったと。なお、妊婦も同様に考察ができるということでもあります。

あと、大豆調整乳に関して、乳糖不耐症などのために乳幼児に用いられていると考えられるが、これについては長い食経験があり、また、それを踏まえた有害性に関する調査研究が多く報告されているということで、中には軽度のホルモン作用を示唆する報告もあり、また乳幼児の特殊性として、大豆イソフラボンの抱合体の比率が高いという可能性や、排泄能が高いというような仮説を提唱するものもあるということでございます。

このため、大豆調整乳の乳幼児による摂取については、代用乳としての必要性和これまでの経験にかんがみると、不可欠なものと考えられるが、これ以上の大豆イソフラボンの追加摂取に関しては、現時点では科学的知見が十分得られているとは考えられず、安全であると判断することはできないと考えるということございまして、これが考察という形になってございます。

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。この問題につきましても、先ほど説明がありましたように、4先生を中心にかなりの時間を割いて議論をしていただきました。そ

の結果、その議論の集大成をこのような形で事務局の方にまとめていただいたということ  
であります。

これにつきましては、したがいまして、先ほど申し上げた先生方に、もしも今の説明に  
ついて、何か補足等がございましたらば御意見を伺いたいと思います。池上先生、あるい  
は山添先生、これに対して特に御質問ございますでしょうか。

○池上専門委員 特に補足はありません。ここまでまとめられたら、もうこれを基にして  
判断するのが、現時点では最も適切ではないかと思えます。

今回のこの資料の中に、外国でのいろいろな判断の資料も添付されていますけれども、そ  
れを超えているのではないかと思うぐらいよくまとめられていると思います。ただ、デー  
タ類が必ずしも十分にそろっている現状ではありませんので、これで完璧というわけには  
いかないと思うんですけれども、現状ではこういうまとめ方で次へ進めるのではないかと  
思っています。

○上野川座長 山添先生、いかがでしょうか。

○山添専門委員 今、池上先生おっしゃったとおりなんです、当初いろいろな指標を使え  
るのではないかということで、例えば、今回はエストロゲンのレベルでエストラジオール  
を使いました。それ以外に、例えば、プロジェステロンのレベルとか、あるいはハイドロ  
アンドロステロンとか、ほかのホルモンも使えるのではないかということで、一応いろん  
なことで検討しましたがけれども、すべてのいろいろなデータをまとめて、それを共通のもの  
にするには不十分なデータがあまりにも多いということで、そのために結果的に1つのデー  
タだけでこの結果を判定するのは非常に危険であるということで、幾つかの面を別の角度  
から見ていって、その値が何かの形でそろうことがあれば、その値というものについてあ  
る程度信頼性というものを置くという方法以外にはないのではないかということで、エスト  
ロゲンのレセプターに対する親和性ということ。それは *vitro* ですね。それから、*vivo* で  
は投与した場合に、内在性のエストロゲンに対する影響を見るということで *vivo* の最も鋭  
敏なマーカーにしましょうということ。

それから、こういう内因性のホルモンの変動に関して、大体多くのデータが有意差があ  
るかないかぎりぎりのデータというのが多く出て、また条件が必ずしも一緒ではないんだ  
けれども、全体としての傾向がどういう形に現れるのかを見ていった場合、エストロゲン  
に関して言えば投与量を上げていきますと、多くの場合は減少傾向を示すという傾向がま  
ず見つかったと。

高い投与量の中には、エストラジオールに関しては有意差はないというのがあるんです

けれども、そのときにエストロンは下がっているということで、まあまあ補強できるとか、そういうことでやはりエストロゲンの量というものが一番信頼できるだろうというふうに、逆に戻ったわけです。

それで、そのエストロゲンを一応信頼するマーカーとして、全体でまとめようというふうに、結果的にこういうふうになりました。

○上野川座長 多分、今日いらっしゃらない菅野先生と松井先生も同様な御判断でここに出てきたというふうに理解してよろしいですか。

ほかの先生方、いかがでしょうか。ここに示されていますように、それだけこの問題について関心が高かったのかもしれませんが、多くの論文をリードアウトする。そして、その問題をきちんとまとめたという意味では、大豆イソフラボンの安全性評価についてのレビューということにもなっているかと思われます。

どうぞ。

○長尾専門委員 1つ質問があるんですけども、このレセプターに対する結合活性を評価するに当たって、可溶性のものと非分離固相リガンド結合試験というのと両方やってみまして、ダイゼインの方はどちらでも同じ値なんですけど、ゲニステインに関しては10倍、活性の出方が違うんですけども、その試算は活性の弱い方で試算されているんですけど、その辺のところをちょっと説明していただきたいです。なぜそうしているのか。

○池上専門委員 私もこの辺は詳しくはありませんでしたので、こういったレセプターのアッセイに関して、詳しい専門の人に伺って、採用した論文がやや古いんです。1990年代の論文なんですけれども、やはり可溶性の方のレセプターアッセイの方が、信頼度が高いという意見をいただいたので、そちらの方を一応採用しました。

最近出ている可溶性の方をレセプターアッセイのデータとも一応照合した上で、そちらの方を採用したという経過があります。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○寺田委員長 ちょっと教えてほしいんですけども、これは全部ホルモン作用ですね。ゲニステインというのは、それとは違う情報伝達のインヒビターではなかったですか。

○山添専門委員 今、先生おっしゃったように、プロテインカイネース系のインヒビターとしての作用は、*in vitro*の試験系としては阻害剤として取り扱っています。

○寺田委員長 それは、あまり安全性評価のときに考えなくても、いいのですか。*in vivo*では効かないわけですか。

○山添専門委員 そのこのところを、今回何かのダメージがシグナルトランスダクション系を介して出てきている、明確な作用があればそれを使おうと思ったんですけども、今のところ調べた限りでは、ホルモン作用以外に明確なものはないということで、今回は考えていません。

○寺田委員長 どうもありがとうございました。

○上野川座長 ほかにございませんか。

それでは、この大豆イソフラボンの安全性の評価につきましては、ひとまずこれでおまとめいただいたということで、最後の5の部分が出ていますかと思えます。要するに、安全性評価の結果という部分でありますけれども、これは今までの内容に基づいて事務局、そして私の方で案としてまとめさせていただいたものです。事務局の方で、御配布をいただきたいと思えます。

（「大豆イソフラボンの安全性評価について（案）」配布）

○上野川座長 これにつきまして、事務局の方から御説明をいただきたいと思えます。

○三木課長補佐 読み上げさせていただきます。

「5. 安全性評価の結果（座長提案）」でございます。

「わが国においては、これまで、大豆イソフラボン等を含む多種多様な食品が日常的に摂取されてきており、このことにより、女性における乳がんの発生率が低減されているといった、有効性に係る報告がなされていることは事実として承知している。しかしながら、一方では、内分泌かく乱の観点から、各国等においても、大豆イソフラボンを含む植物エストロゲンに係る科学的な研究が進められており、例えば、胎児期における植物エストロゲンの暴露（摂取）が、将来的な発育不全等の何らかの健康影響に繋がっている可能性があるのではないかといった、安全性上の懸念が報告されていることも事実として承知している。

大豆イソフラボンのエストロゲン様作用は、同じ作用点で『有効性』側と『危険性』側に働くことから、特に大豆イソフラボンに係る内分泌かく乱作用ということに焦点を当て、研究中の事例等も含む現時点での科学的知見について検討を行った。検討に当たっては、これまで日常的に摂取されてきている量（食経験上の大豆イソフラボンの摂取量）に加えて、どの程度の量の大豆イソフラボン等を含む食品を継続的に摂取し続けた場合に、ヒト健康影響に及ぼす可能性が考えられるか、ということ考えた。

この結果、特に、胎児のように自らその摂取をコントロールできない場合や、妊婦（妊娠を自覚していない女性を含む）・乳幼児などにおいては、4.5に示すとおり、どの程度

の量の大豆イソフラボンの摂取であれば、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の問題がないか、現時点で科学的に判断することはできなかった。

また、閉経前・閉経後の女性、及び男性については、大豆イソフラボンを含む食品の総摂取量が、4.4に示した大豆イソフラボンの平均摂取量+1SD程度の量（アグリコン換算値）の範囲内になるように適切にコントロールを行えば、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の問題はないものと考えられる。

また、現在までに得られた知見から判断すると、4.4に示した大豆イソフラボンの平均摂取量+2SD程度の量（アグリコン換算値）を超えると、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の問題が生じる可能性が否定できないことから、現時点では、これ以上摂取することは避けるべきであると考ええる。

以上が、現時点の科学的知見に基づく検討の結果であるが、大豆イソフラボン等の植物エストロゲンについては、現在も内分泌かく乱作用の観点からの研究等が進められている分野でもあることから、これらを注視するとともに、将来的に新たな知見等が得られた場合には、再度評価を行う必要があると考える。

なお、現在、日常的な食生活の中で摂取されている豆腐、納豆等のわが国の伝統的な大豆加工食品を含む大豆イソフラボンの総摂取量では、内分泌かく乱作用の観点からの安全性上の懸念はないと考えられるので、念のため申し添える」。

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。いかがでしょうか。今までの御意見を集約した格好で、大豆イソフラボンの安全性の評価の結果という形で文章化させていただきました。

これを含めて全体の報告書が、今後懸案であった大豆イソフラボンの安全性を評価する上での基準になるということで、お認めいただくということによろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○上野川座長 どうもありがとうございました。それでは、これを本調査会としての成案とするということでお認めいただいたということにしたいと思います。

それでは、今のように大豆イソフラボンの安全性の評価案についての検討を終了いたしましたので、次に既に提出されていた大豆イソフラボンアグリコン等を関与成分とする、特保の個別品目についての審議結果報告案の精査に入りたいと思います。

事務局から、個別の3品目について、それぞれの説明をお願いしたいと思います。

○三木課長補佐 それでは、事務局から説明をさせていただきます。資料3になります「安

全性試験等の概要について」ということで、「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」の3品目でございますので、簡単に御説明をさせていただきます。

1 ページ目でございますけれども「『オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン』に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）」と書いてございますが、この「1. はじめに」のところでございますが、この安全性の審査に係る食品健康影響評価については、平成16年1月19日に意見を求められているということでございます。

概要でございますが、この品目はサンスター株式会社から申請をされているものでございまして、関与成分としては、カルシウムとイソフラボンアグリコンを含む錠剤形態の食品ということで、歯槽骨、歯を支える骨を、このオーラルの名前のおりですけれども、それを含む骨の健康が気になる方に適することが特長というものでございます。

1日当たりの摂取目安量が、2粒の4gということございまして、関与成分量はイソフラボンアグリコンが10mg、カルシウムが500mgということでございます。これが1日当たりの摂取目安量ということになっております。

「安全性に係る試験等に概略」でございますが、まず「・食経験」というところでまとめてございます。大豆の食経験を書いた上で、本食品の原料として用いられているのは、大豆発酵抽出物というものが、そのままではないですけれども、原料として用いられておりまして、このものにイソフラボンアグリコンが含まれているというものでございます。

もう一つ、カルシウムの方は、貝カルシウムというのが関与成分としてございまして、貝殻未焼成カルシウムとして既存添加物リストに記載されておりますし、カルシウム強化剤としても広く用いられているというようなものでございます。

更に、栄養機能食品として、600mg/kgを上限としてのカルシウムの基準値が設けられているということでございます。

*in vitro*と動物を用いた *in vivo* 試験でございますが、この関与成分を含む大豆発酵抽出物について変異原性試験が行われていると。復帰突然変異試験、小核試験が行われていて、特に変異原性を有しないというふうに判断されているということでございます。

2 ページ目にまいりまして、ラットでの単回強制経口投与試験では、特に問題は認められていないということでございます。

続きまして、ラットにこの大豆発酵抽出物を90日間、ここに書いてありますような用量で反復投与したところ、雄の140mgとか1000mg投与群、雌の1000mg投与群で体重増加抑制が認められたということがございました。



病理学的検査では、雌の全群とか、雄の 140mg とか 1000mg 投与群について、腎臓石灰沈着とか、雄の 1000mg 投与群の前立腺で腺腔内の分泌液減少等の症状が観察されたということで、いずれもイソフラボンの作用による症状ということで考察されてございます。

続きまして、アグリコンと配糖体の安全性の差異を確認するための試験、大豆発酵抽出物とイソフラボン配糖体を、28 日間反復経口投与したところ、両方の腎臓への石灰沈着は、両投与群に認められたが、程度に差はなかったということで、その他の所見等についても異常は特段認められなかったということでございます。

「・ヒト試験」においては、幾つか本食品を用いた試験が行われているということで、この下にご書いてございますけれども、まず米国の閉経後の女性を対象に、プラセボまたは本食品 2 錠、これは 1 日摂取目安量に該当しますけれども、6 か月間摂取させたところ、特段の臨床検査値の異常はなかったということでございます。

次に、男性 7 名と閉経前の女性 6 名を対象に 1 日摂取目安量の 3 倍に相当する 6 錠を 2 週間摂取させたところ、一般症状とか臨床検査値に、男性ではテストステロン値の有意な減少等が認められたということでございます。

ただ、試験担当医師により、生理的な変動であろうというふうに判断されているということでございます。

78 行目からの、閉経後女性 236 名にプラセボまたはカルシウム 1600mg/日を 4 週間摂取させたところ、高カルシウム血症などのカルシウム摂取による臨床問題となる症状は示されなかったということでございます。

「・その他」のところでございますが、イソフラボンのエストロゲン様作用に関する安全性については、先ほど御審議をいただきました。大豆イソフラボンの安全性評価についての案のとおり評価を行ったということで書いてございます。

なお、申請者は、このエストロゲン作用の方ですけれども、イソフラボンがヒトの胎児や新生児の発達に対し影響を与えることを明確に示した報告はないとしているが、母体や母乳、代替乳を介した摂取には注意が必要ということで、妊娠、授乳期の方は摂取しないでくださいという注意喚起表示を行うということをおっしゃっています。

また「他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はお控えください」という注意喚起表示も行うということをおっしゃっているということでございまして、以上が「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」の概要でございます。

続きまして、5 ページになりまして「イソフラボンみそ」についてでございます。本品目は、マルコメ株式会社から申請がございました、関与成分として大豆イソフラボンアグ

リコンを含むみそ形態の食品ということでございます。その健康ということで、特長を付けられたものということになってございます。

1日当たりの摂取目安量が、みそ 34g、みそ汁 2杯に相当するというものでございまして、34g 当たりの関与成分のイソフラボンアグリコンは、53mg ということでございます。

なお、本来みその中には、大体 1 キロ当たり 300~500  $\mu$ g/kg のイソフラボンが含まれるというふうに言われておりますけれども、本製品には大豆発酵抽出物を混合するというところで、イソフラボンアグリコンの含有量を高めているというものでございます。

次の「3. 安全性に係る試験等の概略」で、食経験は、我が国の伝統的な大豆発酵食品等に含まれているということでございまして、次の「*in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」は、24 行目からになりますけれども、先ほどと同様、変異原性試験については、変異原性を有しないというふうに判定されております。

ラットの単回、あるいは 90 日間反復経口投与は同じ試験で構成されておまして、6 ページにまいりますと、その配糖体とアグリコンの差異の確認試験も同じ試験が引用されているということでもあります。

6 ページ目の真ん中あたり、57 行目から「・ヒト試験」が報告されておまして、みそ汁として毎食時 2 杯で 1 日 6 杯、これは通常の 1 日摂取目安量の 3 倍量に当たりますけれども、4 週間摂取させたところ、ここに書かれているような試験検査値について、本食品の摂取が原因と考えられるような変化は認められなかったということでございます。

また、閉経前の女性については、月経周期は考慮されていないということでもあります。

65 行目からも試験が 1 つ行われておまして、63 名の女性、内訳は閉経前の方が 20 名、閉経後の方が 43 名ということになりますけれども、これに本食品を用いたみそ汁 2 杯を、これは 1 日摂取目安量に相当しますけれども、これと通常のみそ汁を 12 週間摂取させて、いろいろ検査値を測定しております。

これも特段の影響、異常等は認められていないというような試験結果となつてございます。

「・その他」のところに書いてありますが、エストロゲン様作用については、先ほどの安全性評価の案というところで評価をしたという形になってございます。

続きまして、9 ページを御覧いただきますと、「大豆イソフラボン 40」という品目でございます。この品目は、オルビス株式会社から申請されているものでございまして、大豆イソフラボンを含む錠剤形態の食品ということで、骨の健康が気になる方を対象としているということでございます。

1日当たりの摂取目安量が、2粒でございますが、この中に大豆イソフラボンが40mg入っていると。これは先ほどの2品目とは違いますが、これは大豆イソフラボンの配糖体がメインになっているということでございます。

「・食経験」のところは、大豆の食経験も書いてございますけれども、この19行目にありますけれども、既に特定保健用食品として同じ関与成分、いわゆる大豆イソフラボンの配糖体を関与成分として、1日摂取目安量も同じ40mgの飲料形態の5品目が許可されて販売されてございます。

このものが、厚生労働省の方から評価依頼を受けておりますのは、錠剤であるということで、過剰摂取等の観点からどうかということで聞かれているということでございます。

次に、*in vitro*と*in vivo*試験については、大豆イソフラボンの配糖体でありますので、大豆胚芽抽出物というのが用いられておりますけれども、これについて変異原性試験を行ったところ、有しないということで判定されているということでございます。

また、28行目からは、マウスを用いて8日間の強制経口投与を行ったところ、特に問題となるような所見は認められなかったということでございます。

次に「・ヒト試験」が37行目からございますが、健常女性47名、内訳は閉経前が29名、閉経後の女性が8名ということでございますが、これに1日摂取目安量の2粒、もしくはプラセボを4週間摂取させたところ、一部試験検査値に有意な変動が認められておりますが、いずれも基準値内の変動であったということでございます。

ホルモン値については、変動は認められなかったということでございます。

最後の10ページにまいりまして、なお、自覚症状については、便秘、下痢等が報告されたが、試験担当医師により因果関係はないというふうに判断されているというものでございます。

46行目から、健常男性10名、健常女性3名を対象に、大豆胚芽抽出物をカプセルに詰めて、毎食後3カプセル、イソフラボンの摂取量は20倍以上になりますけれども、1日摂取目安量の20倍以上になりますが、868mgを3週間摂取させたところ、この試験期間中の平均値には大きな変動は認められなかったということでございます。

また、そのホルモン値等についても、大きくは触れていないということですが、一部に基準値を外れたり、女性でエストロンとかエストラジオールに変動を認めた例があるということですが、個人の変動幅とか月経周期に関係するものというふうに考察されてございます。

なお、本カプセル摂取による副作用や自覚症状の異常は認められなかったということで

ございます。

「・その他」として、エストロゲン様作用のところについては、別添のとおりということとでございますし、申請者からは妊娠中、または授乳期の方は摂取をお避けくださいという注意喚起表記をしますというようなことや、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の注意喚起表示を行うというようなことを言ってございます。

3品目続けて御説明しましたが、以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。それぞれの報告書の構成、文言等について、御意見を伺いたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○北本専門委員 3ページで上から2行目に「引用文献⑩2-9」と書いてありまして、その同じページの一番下に⑩がなくて、文献が一致してないと思います。

それから、次の7ページの引用文献ですけれども、①②③飛んで⑤になっていて、これは④でしょうか。確認をお願いします。

○上野川座長 どうもありがとうございました。よろしいですか。

○三木課長補佐 ちょっとずれていますので、修正します。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。

よろしいですか。なければ、この3品目についての審議を終わりたいと思います。もしも会議後意見がありますようでしたら、今週中になるべく事務局まで御連絡をいただければと思います。最終的には、私の方で確認した後に「食品安全委員会」の方に御報告させていただきたいと思っております。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○上野川座長 それでは、以上で議題1について終わりたいと思います。

議題2の「その他」でありますけれども、事務局の方から何かございますか。

○三木課長補佐 特にございません。

○上野川座長 それでは、全般を通じてのことですけれども、何か御意見ございますでしょうか。

なければ、本日の「新開発食品専門調査会」のすべての議事は終了いたしました。次期開催日につきましては、事務局の方から御連絡いたしたいと思います。

○三木課長補佐 各先生方に既に御予定をお伺いしておりますが、5月につきましては、5月23日月曜日の14時からということで、最も御都合がよろしいというふうに思っておりますので、5月23日月曜日の14時から開催をさせていただきたいと思っておりますの

で、御出席いただけますようお願いをいたします。

○上野川座長　　そういうことで、よろしく願いいたします。

　　それでは、本日の専門調査会はこれで終わらせていただきたいと思います。本日は、御苦勞様でした。どうもありがとうございました。