

食品安全委員会新開発食品専門調査会 (第12回) 会合議事録

1. 日時 平成 16 年 6 月 21 日 (月) 15:38 ~ 17:03

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

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上野川座長、池上専門委員、磯専門委員、井上専門委員、及川専門委員、
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)

寺田委員長、寺尾委員長代理、小泉委員、見上委員、坂本委員

(事務局)

村上評価課長、宮寄評価調整官、三木課長補佐、岡本係長

5. 配布資料

資料 1 「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」に関する御意見・情報
の募集結果について (専門調査会回答案)

資料 2 イソフラボンアグリコンのヒト影響に係る専門家のコメント (事務局聞
き取り)

資料 3 安全性試験等の概要について

- ・ キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント
- ・ イソフラボンみそ
- ・ オーラルヘルスダブレット カルシウム & イソフラボン

参考資料 1 「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 2 「キシリッシュエフ ナチュラルミント」への御意見等

6. 議事内容

○上野川座長 定刻になりましたので、引き続き第 12 回の新開発食品専門調査会を開催したいと思います。御出席いただいている先生方には、引き続きよろしくお願いしたいいたします。

なお、12 回は先ほどと異なりまして非公開で議論を行いたいと思います。

では、本調査会の議題につきまして、事務局の方から御説明いただきたいと思います。お願いします。

○宮崎評調整官 それでは、御説明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 12 回）議事次第」という資料がございますので、御覧いただければと思います。

本日予定しております議題は、(1)といたしまして「特定保健用食品の食品健康影響評価等について」ということで、ご審査いただくこととなりますが、国民からの御意見・情報の募集の結果、御意見をいただいた 1 品目と、継続審査が必要とされている 2 品目について準備させていただいております。

資料を御確認させていただきますが、今、申し上げました議事次第と、それから本調査会の名簿、本日の座席表が 1 枚ずつございます。

それから、資料 1 といたしまして「『キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント』に関する御意見・情報の募集結果について（専門調査会回答案）」というものを準備させていただいております。

それから、資料 2 といたしまして「イソフラボンアグリコンのヒト影響に係る専門家のコメント（事務局聞き取り）」というものがございます。

それから、資料 3 といたしまして「安全性試験等の概要について(継続審査品目)」ということで、本日御審議をお願いいたします 3 品目について準備させていただいております。

それから、参考資料が 2 点ほどございます。

参考資料の 1 が「食品健康影響評価について」ということで、厚生労働大臣から当委員会に評価要請を求められたときの文書です。

それから、参考資料の 2 といたしまして実際にキシリッシュプラスエフ ナチュ

ラルミントにいただいた御意見を資料１にまとめてございますが、その元となるのが参考資料の２となっております。

また、お手元に配布しました資料のほかに、先生方には本日御審議いただく予定の品目について、申請企業が作成した資料を事前に送付させていただいているかと思えます。

それから、本日審査を行います品目につきましては「食品安全委員会の公開について」に基づいて、事前に座長に資料の内容を御確認いただき、企業の知的財産を侵害するおそれがある箇所が含まれるということで非公開での審査となっております。

また、非公開ではございますけれども、その後の手続きとして、議事次第の最初のところの のところにありますように、議事録は、企業の知的財産を侵害する恐れがある箇所などを削除したものを速やかに公開する予定です。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後に食品安全委員会へ報告して公開する予定です。それから、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恐れがある箇所などを除き、登録と同時に公開する予定ですのでよろしくお願い申し上げます。

また、本調査会は非公開のため、資料中の公開できない部分に係る御発言については現時点においては特に御留意いただく必要はないかと思えますので、よろしく御審議のほどをお願い申し上げます。

資料については、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。それでは、早速議題１に入りたいと思います。

本日は、特定保健用食品として継続審査の３品目について審議を行いたいと思います。なお、この３品目につきましては国民からの御意見・情報の募集の結果、御意見をいただいた１品目、共通の関与成分についての安全性に関し、再審査を行う２品目という形になっています。

まず、「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」につきまして、指摘事項に関する回答書の内容についての安全性の審査を行いたいと思います。なお、本品目につきましては第７回の調査会で第１回目の審議を行い、第８回の調査会で２回目の調査を行い、５月６日から６月２日の４週間、国民からの意見情報の募集を行

いました。御意見・情報の募集の結果、4名の方から御意見をいただきました。事務局が作成を行いまして、座長の方で確認をしました調査会回答案について御審議をいただきたいと思います。

では、資料1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。よろしくお願ひしたいと思ひます。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から資料1について御説明をいたします。資料1を御覧いただきますと、2ページにまたがって国民からの意見についての調査会としての回答案ということでおまとめをさせていただいています。実際にこちらの方にいただいた御意見については参考資料2にそのまま掲載をして付けておりますのでお取扱いには御注意いただきたいと思います。このような御意見がきておりまして、それを項目別にまとめさせていただいたものが資料1ということでございます。

それでは、資料1について上の方から御説明をさせていただきます。必要に応じて、今日お配りしております参考と書かれた関係資料についても御覧いただければと思ひます。1つ目の御意見につきましては、本食品の緑茶抽出物中にはカテキンが含まれ、1日当たり摂取量に換算しても5.17mg摂取することになる。口腔粘膜への影響はないのかというふうな御意見でございます。

調査会の回答案といたしましては、まずハムスターの頬袋を用いてカテキン、茶カテキンを有する緑茶抽出物の原体をサンプルとして口腔粘膜への刺激性を観察したという試験がございます。「テアフランのハムスター頬袋を用いた口腔粘膜刺激性試験」ということで、下の方に番号が119と振ってあるページが出てきますが、こういった試験が過去に行われているということでございます。

この試験の結果、緑茶抽出物の原体、茶カテキン30%を含有したものをその口腔粘膜に接触をしたところ、紅斑や白苔などの異常が認められず、接触24時間後の病理組織学的所見においても変化は認められなかったというふうな報告を受けているということでございます。

それで、この当該食品(ガム)1枚に含まれるカテキンすべてが唾液中に溶出すると仮定しても、本試験で異常がない茶カテキン濃度の400分の1以下であることから、本食品の接触によるカテキンの口腔粘膜への影響がないものと考えられますというのが調査会の回答の案でございます。

次の御指摘が、フッ素の関係でございます。2つまとめてございますが、1つは

ヒトがフッ素を1日当たり6 mg以上を摂取し続けるとフッ素症をきたし、いろいろな症状が出ると記載されている。このガム1枚には0.04 mgのフッ素が入っているので、例えば11枚入りのガムでございますけれども、1個食べたときには0.44 mgのフッ素を摂取することになるということで、これが問題ないのかというふうな御意見でございます。

次は、同じような意見で1日摂取目安量の4枚、0.16 mgを長期に摂取しても問題ないのかということでございます。これは回答案といたしましては、フッ素の過剰摂取によってフッ素症を引き起こすということは知られていることでございますが、1日14 mg以上の総フッ素摂取量では明らかに骨への影響があり、約6 mg/日の総フッ素摂取量では有害影響のリスクを増加させることを示唆する知見が認められるとされています。

これはI P C Sの2002年のものでございまして、まず急性毒性の発現には1 mg/kg/日の摂取が必要であるとされているとか、総合的には1日14 mg以上の総フッ素摂取量では明らかな骨への有害影響があつて、6 mg以上の摂取量では有害影響のリスクを増加させることを示唆する知見が認められているとの記述があります。以上のことから、量としてははるかに下回る本食品の摂取については問題ないと考えますということ、一応調査会としての回答案としています。

資料1の3つ目、カラムでいいますと左側のカラムで4つ目になりますが、1つの御意見はカテキン/カフェイン比は小さいもので煎茶の場合は2、大きいもので10、カテキンの量がカフェインの倍以上あります。しかし、本品に使用されているものではカテキン/カフェイン比が1対1となっているということで、特殊な精製方法を使っているものではないかというような御意見でございます。

2つ目のカラムは、精製すると毒性が現れてくる場合があるけれども、それはどうなのかということで、最後の問題もこのときは変わらないけれども、本品に使われている緑茶抽出物についてのフッ素の形態は同じものなのかどうかというようなところでございまして、つまり原料の緑茶に含有されるものと、本品のものが同じものなのかというふうな御指摘でございます。

専門調査会の回答案といたしましては、本食品の関与成分の原料は緑茶であり、製造工程で味を整えるため、カテキン、タンニンを一定程度除去しております。それ以外では特に成分の操作は行っており、また変異原性試験や動物試験においてもその安全性は確認されていることから、専門調査会では当該緑茶抽出物の安全性

について問題はないと考えていますというふうな回答案でございます。

資料 1 の 2 ページ目ですけれども、1 つ目が WHO は斑状歯の発生の問題から 6 歳未満のフッ化物洗口を禁忌としていると聞いている。フッ化物、この食品を小児が食べても問題ないのかということでございます。

回答案としましては少し長いんですけれども、WHO のフッ化物洗口に関するテクニカルレポートに、水道水にフッ化物を添加している地域で洗口液を毎回全量飲み込んだ場合を想定して Fluoride mouth-rising is contraindicated in children under 6 years of age. とございますが、多少我が国の状況とは異なっているということであります。

日本の場合はフッ化物洗口ガイドラインというものを厚生労働省の方が示しておりまして、いわゆる 4 歳児から 14 歳児までの期間にう蝕予防対策ということでフッ素で洗口、うがいというか、ゆすぎといったことをしましょうと言われているということでございます。

フッ化物洗口ガイドラインではいわゆるフッ化物洗口を開始する時期が 4 歳であっても歯のフッ素症は発現しないだとか、骨のフッ素症は 8 ppm 以上の飲料水を 20 年間飲み続けた場合に生じるとか、こういったことが書かれておりますので、更に洗口液を全量飲み込んだ場合でも直ちにその健康被害が起きることはないというふうなことも書かれております。

こういうような状況から、回答としましては、総合的に判断をして本食品の摂取について特に問題はないと考えているとしているということでございます。

次に上から 2 つ目のカラムでございますが、御意見としましては、フッ素の摂取が多過ぎると神経系に影響が出て骨粗鬆症などの副作用があることから、ベルギーではそういったものを禁止をしていると聞いている。日本はどうなのかというふうな御意見でございます。

回答としましては、日本人の食事からのフッ化物摂取量についてはこれまで健康被害の報告はなく、問題はないと考えますということで書いてございまして、先ほどと同じような答えになりますが、本食品からのフッ化物の摂取についても健康に影響が出ると報告されている摂取量に比較して少なく、問題はないと専門調査会では考えますというふうにしております。

EU ではフッ素をフードサプリメントとして認める指令を交付しているということで、我が国ではフッ化物洗口ガイドラインが定められているという点、そうい

ったことから判断をして本食品からのフッ化物の摂取量では特に安全性上の問題はないと考えますということにしております。

EUのダイレクティブでは、こういった関与成分というか、成分を添加で認めるということで、ANNEX1においていろいろ VitaminA とか Minerals とかある中で、Minerals において Fluoride というものが一応添加できるということで認められているというような状況でございます。

その次でございますが、腎臓の機能が低下したヒトではフッ素が過剰に骨に蓄積されると考えられるが、このようなヒトが摂取しても問題ないのかという御指摘でございます。基本的には 14 mg/日以上 of フッ素摂取量で明らかな骨への有害影響があるとされていますが、本食品については適切に摂取される限りにおいては直ちに健康影響があるとは考えられませんというふうに回答案としてはしております。

最後でございますが、フッ素については厚生労働省がフッ化物洗口ガイドラインでう蝕予防に有効であるが、有毒なため洗口方法を規定し、体内に取り入れえないように指導をしている。また、水道水へのフッ素添加に対する平成 13 年の国会での質疑応答においても、政府の方針としては水道水へのフッ化物の添加を指導することはしないと答弁している。本食品はフッ素含有緑茶抽出物を含むことが特徴とされているが、食品安全委員会ではこのようなフッ素含有を特徴とする商品を認めることは、政府の方針に変更があったのか。整合性についてはどう考えるかというふうな御意見でございます。

回答案としましては、フッ化物洗口は歯のう蝕防止を目的として長期間にわたって行うものであり、口をゆすぐということで効果を得るものである。またガイドラインによれば全量を飲用しても安全性上の問題はないとされているということです。

なお、水道水へのフッ化物の添加については、まず水道法上の目的にそぐわないといえますか、水道の目的、あとは水道全体から見れば飲料に供される量は極めて少ないという点、あとは濃度コントロールが難しいというような点から指導がなされていないというものであって、安全性の観点からのものではないというふうに認識をしているということであります。

食品安全委員会としては、フッ化物を関与成分として含んでいる本食品の安全性についてのヒト健康影響評価を行うものですが、最終的に特定保健用食品として認めるかどうかについては、本委員会での評価を踏まえて厚生労働省が判断をするこ

ととされていますということで、このような回答案となっております。

事務局の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。したがって、回答案につきまして審査を行いたいと考えておりますけれども、今の御説明のように専門調査会の回答案で御意見・情報の概要につきましては一応事務局等でいろいろな文献を調べていただいた結果、いずれの質問に関しても、意見等に関しても総合して安全上、問題はなかろうという形での回答に至ります。いかがでしょうか。

○山崎専門委員 資料１の１ページ目の下の専門調査会の回答で大きく一番右下に書かれている部分なのですが、前回の資料にありましたけれども、企業からの補足資料で結構具体的な回答が出ているので、もう少し具体的な内容にまで立ち入って回答してもいいのかなと思うんですが。

○上野川座長 いかがですか。

○三木課長補佐 具体的といいますのは、製造方法とかということではなくて、無機物とか、そういうことですか。

○山崎専門委員 例えば、フッ化物ですと有機物か無機物かということも回答はありましたし、そのほかに中に使っているものでも商品名を挙げる必要はないと思うんですが、もう少し具体的な表現でもいいのかなという感じがするんですが。

○上野川座長 要するに、この委員会である程度議論をされたことも含めてというのはおっしゃるとおりですね。ほかにございますか。

では、今の御意見も含めた上で、この回答書はいかがでしょう。事務局と私の方で少し手を入れさせていただくというような格好で回答案をつくりたいと思っておりますので、ただいまの調査会の回答案の取りまとめの結果、報告書案の内容につきましては特に修正すべき箇所は見受けられませんので、本食品につきましては資料３の報告書案に本日、修正いただきました資料１の回答書を添えて食品安全委員会の方に報告させていただくという形でよろしいですか。

では、事務局の方はそれをお願いします。今のこの部分についてはこれに対応した格好では一応きちんと書いてあると思うんですが、一般的に外に出るからもう少し分かり易くということですね。それでよろしいでしょうか。

では、これで「キシリッシュプラスエフ ナチュラルミント」の安全性の審査は終わりたいと思います。

それでは、引き続きまして「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」につきまして、これらのはいずれも同じ関与成分ですので、合わせて安全性の審査を行いたいと思います。

なお、本品目の関与成分のイソフラボンアグリコンは特定保健用食品として初めての関与成分のものです。前回の調査会では、関与成分イソフラボンアグリコンの内分泌かく乱作用の観点から、内分泌の専門家の御意見をいただくということになっております。事務局に専門家の御意見を伺ってきていただいておりますので、事務局から説明をいただきたいと思います。

○三木課長補佐 それでは、事務局の方から資料2について御説明をさせていただきます。資料2は、合わせて参考として「イソフラボンみそ」と「オーラルヘルスタブレット」の関係資料というものをお配りしておりますので、これと合わせて御覧をいただければと思っております。

今、座長の方から御説明をいただきましたように、いろいろ委員の方から御推薦をいただいた4名の専門家の方からイソフラボンアグリコンの食品としての安全性ということでお話をお伺いして、事務局が聞き取った範囲を資料2ということで文字に落としております。

とりあえず、資料2について御説明をいたします。事務局聞き取りということで4人の専門家に御意見をお伺いしたところ、次のとおりでした。

まずK先生からお話をお伺いしたところ、黒い点で箇条書きにしておりますけれども、通常の食事でイソフラボンアグリコンをどの程度摂取しているのかということで、K先生のところでカドミウムの関係で疫学調査をやったときにデータを取られているということで、1500名を超える女性の摂取量を元に計算をしたということでございます。この結果と動物試験の結果からリスクというものを推定すればいいのではないかとというふうな御意見をいただいております。

それで、参考と書かれている資料の大豆イソフラボンアグリコン、とありますのがK先生からいただいた資料でございます。ページ数を横に振っておりますが、7ページ目に「全国5地域の農家女性」という表がありますけれども、上から4つ目に Genistein というのが書いてございます。これはもう一度試算をやり直していただいた結果でありまして、平均としては Genistein、これはアグリコンですけれども、1日当たり 3mg 程度です。そして Genistin、配糖体の方は 15mg 程度ということでございます。percentile 値を取ったところ、99% percentile 値で Genistein の方が 9 mg 程度、Genistin は 49 mg 程度ということであります。これはその下に

書かれているように、豆腐は大体どれくらい食べるかとか、納豆はどれくらい食べるかということを試算をしながら摂取値について計算をしたというものでございます。

1つ目がそういう点で、資料2の2つ目の点は資料2-9というイソフラボンアグリコンのラット投与試験というものがございますが、この90日の投与後の剖検で子宮の組織病理学的所見が見られていない。細胞増殖を示す所見はなかったのかどうか、確認しておく必要があるのではないかとというふうな御意見でございます。

また、これは参考というか、卵摘した雌ラットで影響を見るということも重要ではないかということをしていただきました。

あとは、閉経前の女性での乳がん、子宮がんの増大がリスク因子となるとか、男性への影響が未知ではないかという御意見もありました。

あとは、血中のフリーのアグリコンというのは測定ができないということで、測定系は依然として問題が残っているのではないかとという御意見でございました。

もう一つは、イソフラボンの腸肝循環について十分把握してから議論することが重要ということで、先ほどの1ページ目はこういうカラーの絵になっていますが、こうすることで、これは Daidzein についての循環系だと思いますが、左の下から Intestine がいわゆるそういったイソフラボンを食べて配糖体が腸の中で microflora によって Daidzein というものに変わるということで、このダイゼインの一部は Equol という非常に活性の高いものになるし、Daidzein とか Daidzein-glucuronide というものが血中にあるというような説明でありました。

それで、最終的には肝臓でグルクロン酸包合を受けて胆汁中に排泄をされて、そこからまた腸の中に戻ってきて腸肝循環が起こるというふうなことになる。これをしっかり押さえてから議論をしなければいけないという御意見でございます。

あとは、ヒト試験で血中ホルモン濃度は動いていないというだけでは足りないのではないかとか、イソフラボン自体について欧米での研究成果、論文、これはどちらかというと内分泌かく乱物質として大丈夫なのかどうかという論文だということでございましたが、こういうものが多数出ているので整理する必要があるのではないかと。

1つとしては、子宮内膜肥厚などのエストロゲン作用のほか、若年ラットで胸腺萎縮などの影響も報告されているというようなこと。

あとは、米国では乳児の3割がイソフラボン配糖体入りの調整粉乳を飲用しているので、大人の10倍程度摂取しているということから、ヒトでも健康影響が出るのではないかという懸念があるというふうなお話もありました。

配糖体とアグリコン、グルクロン酸包合体などの化学型が異なると、作用・代謝が大きく違うことから、これを考慮して評価する必要があるというふうなお話でありました。

以上が、K先生からの内容でございます。

お2人目として、I先生からお話をお伺いしております。I先生の関係の資料は、先ほどの参考資料の というカラーのこういう横のパワーポイントのような資料でございます。

I先生からは、アグリコンについては配糖体の2倍の効果があると考えられ、イソフラボンみその53 mg、これは1日摂取許容量ですけれども、これはこれまでの配糖体入りのところの100 mg以上に相当すると考えられるのではないかというふうな御意見であります。

通常の食事では大豆イソフラボンを40 mg程度、豆腐1丁ほどを摂取しているが、これで問題となっていることはないということで、配糖体であれば120 mgは大丈夫かというふうなお話であります。

2ページ目がナチュラル・メディシンということで、大豆に関して書かれた部分があります。その中のSafetyという項目にLIKELY SAFEとか、POSSIBLY SAFEかいろいろ書いてあるわけですが、この中では1日当たり90 mgまでのイソフラボン(2ヶ月間摂取)はLIKELY SAFEのところに入っているということであります。それで、胎児の発達に悪影響が出る可能性から、妊婦は大豆の治療的使用、過剰な摂取を避けるべきというふうな記述がこの中にございます。これは、Safetyという大きなタイトルの中のPREGNANCYというところにLIKELY SAFEとかPOSSIBLY UNSAFEとか書いていますが、その最後にavoid usingというふうな表記があるということであります。それで、イソフラボンについてはいろいろな試験がありますということでお話をいただいております。例えば、既存の特保の審査では男性に800 mgを2週間投与した結果、ホルモン検査値、TSHからT3、T4値には変動はなかった。あとは閉経前の女性が摂取すると月経周期が長くなったとか、90 mgの6か月投与で正常範囲内で問題はないだろうというお話でしたが、TSH、T3が上昇したとかというふうなことがあるということであります。

あとは、マウスの過剰摂取で胸腺萎縮したという報告については、卵摘して胸腺肥大をしたマウスをコントロールとしていたので正常に戻ったと見るべきというふうなお話もありました。

あとは、妊娠ラットにアグリコンを投与して雄の胎児ラットの生殖細胞への影響が出たとか、これとは逆にイソフラボンとイソフラボンアグリコンの活性は変わらないとするヒトを対象とする研究もあるようだというお話でありました。

あとは、形態がタブレットの場合は長期間または継続過剰摂取の可能性があるのではないかということとか、あとはライフステージの違う妊婦とか、妊娠は自覚していないけれども妊娠をしている人の摂取については胎児への影響が懸念される。みそは対象者が絞れないのではないかというふうなお話をいただいております。

次に、M先生からお話をお伺いしてきましたが、Genistein とか Genistin、Equol、ともに妊娠母胎から胎児への移行が起こる。これは帝王切開をされた人を対象に母体血とか臍帯血を測定したという試験があるということで、微量ながらこういったものが検出をされたということで確実であるというふうなお話でありました。帝王切開のときは 24 時間程度絶食をするということなので、通常はもっと多いレベルで検出されるだろうというふうなお話もされております。このため、胎児期とか乳幼児期における影響について慎重に検討する必要があるのではないかというふうな御意見でございました。

ただ、どのくらいその影響が認められるかというのはまだ研究段階なので何とも言えないということでございます。

あとは、胎児プログラミングというか、胎児期に暴露すると成人になった際に影響が出る確率が高くなるというふうな研究も進んでいるということです。この「胎児プログラミング」については、ステロイドで言われているというようなことでしたが、まだイソフラボンについては研究が進んでいる段階であるというふうなことであります。

これを少し御説明しますと、胎児プログラミングというか、要するにお母さんのおなかにいる間などに暴露をしますと、大きくなったときに例えば大量ステロイドを投与すると、大きくなったら高血圧とか、糖尿病とか、精神疾患の増加が認められるのかなというふうなことで研究が進んでいるということでございました。

ただ、これは有効性との絡みもあるのでなかなか考えることはどうかというふうなお話でしたけれども、こういうことが将来的に考えられるのではないかというふ

うなことであります。

それで、通常のヒトの摂取量の2倍量程度の crude なイソフラボンアグリコンを投与したところ、一部に多卵胞が観察されたというふうな動物実験をやっているというふうなことでございました。

そのほか、ヒトにおける影響を考えるためには個人差や Equol 感受性の有無など、ライフステージ、妊娠期などの2つの段階について考慮する必要があるということで、健康影響についてはまだまだ研究が必要な分野ではないかということでございました。

最後に、W先生にお伺いしたところ、ヒトが摂取した場合の体内動態の把握は重要ということで、アグリコンは配糖体に比べて吸収速度は早いけれども、最終的にはすべて吸収・排泄されてしまう。これは、ヒトに摂取させた場合に配糖体が糞便中から検出されないということからも、配糖体も吸収されてしまうというようなことが明らかであるということでもあります。

また、肝臓に入ると最終的には95%がグルクロン酸包合体となるので、このグルクロン酸包合体についてはエストロゲン作用はないということで、問題とはならないのではないかということでありました。

最初のK先生と同様に、腸肝循環というものをしっかり考えに入れて検討をしてほしいということでありました。

個人差というのは、Equol 感受性についても、これは最後に出てきますが、腸内細菌叢の個人差によって Equol ができる人とできない人があるということでもありますけれども、50 から 60 代の方は50%の感受性であるのに対して、例えば今の20代の女性ではその感受性の方が減っている。20%から30%しかないということも言われており、食生活が関係をするかもしれないということも言われておりました。

実験動物については、ラットもサルも含めて Equol 感受性であるということで、アグリコン自体の影響を見るには Germ free とかの必要はないかということでありましたが、Genistein、いわゆる配糖体で行われた実験というものがかなりあるので、あえてアグリコンでやらせる必要もないのではないかとことも言われてございました。

それで、これは調べ切れなかったんですけれども、Food Safety Agency というイギリスの機関でレビューがされているということで、その免疫機能が少し低下す

ることが示されているというふうなことで、ここは少し研究が継続中だけれどもというお話でありました。

胎児に移行するということは確実であるが、それが健康影響にどのような意味を持つのかはまだ不明ということで、これはM先生もまだ研究段階というふうなお話でありましたので、そういう意味であろうかと思います。

これまで、ヒト試験の結果、明確に有害事象が出たという論文は聞いたことがないということで、どの程度というレベルも不明である。こういったことをどのように評価するかは問題があるというふうなお話でありましたが、みそが 53 mg とか、錠剤であれば 1 日摂取目安量は 10 mg でするので、この程度であれば問題ないのではないかというふうなお話もされておりました。

以上が、4 名の方からの聞き取りの結果であります。

あとは参考情報として、腸内細菌学会誌に掲載されていたものですが、Daidzein は代謝をされて一部はエストロゲン活性の強い Equol となる。3 割から 5 割の人では Daidzein を摂取しても Equol が産生されないが、腸内フローラの個人差によるものというようなことで、これは一般的に最近は言われていることのようにです。

また、これは直接関係ありませんけれども、インターネットの検索をしたところ、イソフラボンアグリコンを含有しているとうたっているもの幾つか市販をされておりまして、実際にどのぐらいの量が入っているかといったようなことを確認したわけではありませんが、こういうふうな状況があるようでございます。

以上です。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今、御説明があった専門家の御意見を踏まえまして、まずはイソフラボンアグリコンの安全性について、次に個別食品についての審査を行うという段取りで進めたいと思います。御意見を賜われればと思いますが、いかがでしょうか。あとは、前回この件につきましては多くの先生から貴重な御意見をいただいております、それも含めてこのイソフラボンアグリコンの安全性についての議論をしていただければと思います。

私から今、言うのも何ですけれども、この大豆イソフラボンアグリコンに関する専門家のコメントは事務局の方で大変な御努力で先生方に意見を聞いてまとめていただいて、しかもいろいろな立場の先生に御意見を賜っております。比較的この分野の第一線のいろいろな角度から第一人者の先生方にお話をいただいているというふうに理解をしております、この述べられた意見を元に御意見をいただき

いと思うわけですが、いかがでしょうか。イソフラボンアグリコンについては、御存知のようにイソフラボンの配糖体としては既に飲料の形態を認可されているという形になっております。

しかしながら、みそという形で、しかもアグリコンという形ですね。そして、錠剤という形では従来、議論されておりませんので、前回いろいろな議論があったことを踏まえて、言うまでもないことですが、その点を中心に事務局の方で労をとっていただいてこういう先生方の御意見をまとめ上げたわけですが、いろいろな科学的な実験結果とか研究報告を引用されて、いろいろな立場で御意見を言っているわけですが、いかがでしょうか。

○菅野専門委員 大豆のタンパクに関しては、アメリカのFDAの書類を見てもタンパク質自体は問題ない。体にいいのではないかと書いてありますが、殊、配糖エストロジェンというか、イソフラボンに関してはその功罪がはっきりしないという立場で、あちらもそうだと思います。

私も内分泌かく乱のことを多少やっていて、K先生が御指摘の子宮肥大卵巣摘出した雌ラット云々というのは、実は私はイソフラボン抜きダイエットをつくりまして、イソフラボンが入ったままと比べたところ、明らかに子宮の重量に差が出るということで、なおかつ子宮上皮のラベリングインデックスも動くということですから、動物実験に使う餌は実は soybean meal というんでしたか、それが2割か3割入ってしまっていて、それを除くだけでその程度のエストロジェニック・エフェクトが消えるということはモニタリングしております。

○上野川座長 途中で恐縮ですが、その取り除き方というのは。

○菅野専門委員 実際には、組成が公開されているエサの中から大豆製品、あとはアルファルファと乳製品も抜いて、その分、タンパク量が減りますので、それを魚粉で単純に補ったえさです。これでやりますと、反応がきちんと出ます。

○上野川座長 それは、恐らく大豆のイソフラボンの影響と考えてよろしいわけですね。

○菅野専門委員 測定もしてまして、100g 中 Genistein が 1.6 g、Daidzein が 1.4 g、Genistin になりますと 10 mg、各々100g 中のえさに入っているということがわかってしまっていて、組成から言うと、重さで言うとエサのうちの 12%で、タンパク量にして半分ぐらいを soybean meal というものがえさの場合は占めております。論文になっているので、もしあれでしたらコピーをお渡しできます。

ですから、問題はホルモン活性があって、それが恐らくアグリコンとほとんど同じ作用であろうということがW先生の指摘から見てもそうであろうということがあるとした場合に、ホルモン付加剤としての安全性を考慮しなければいけないのではないか。この場合は、不思議なことに錠剤の方がかえって性質がいいかもしれないということでもあります。それで、おみそとか不特定多数のものが、子どもも含めて男、女関係なくとれるような形に強化することが、果たして今の段階の知識レベルで安全と言い切れるかという問題だと思ひまして、私の結論から言うところのこのような不特定多数がアクセスし得るものに入れる段階ではないのではないか。ここは矛盾なんだけれども、そういうことが必要な人はちゃんと錠剤で取った方がいいという結論にもなるのではないかという意見です。

○上野川座長 どうもありがとうございます。

それからもう一つ、御専門の立場から、この問題をやるたびにいつも議論になると思うんですけれども、イソフラボンは豆腐には含まれているわけですね。だから、豆腐を食べると配糖体であっても、例えば腸内細菌に代謝されて、あるいは腸内で分解され、糖でアグリコンを精製する。要するに、豆腐として食べる場合の安全性については安全だと思うわけなんですけれども、その点についてせっかくですから、専門的な立場から御意見を賜われればと思います。豆腐でもやはりだめですか。

○菅野専門委員 それは、だめとは言えないと思うんです。ですから、ここから先は量の問題になるのかもしれませんが、そういう意味では、私のコメントは中途半端であります。実際に添加されようとしている量を豆腐で取ろうとしたら1日何丁になるのかという計算をしなければいけないんですが、それはしておりませんが、恐らくかなりの量になるのではないかと思います。

ですので、例えば6丁、10丁ぐらい食べなければ対等の量にならないのであれば、明らかにこれは多過ぎると判断せざるを得ないと考えます。

○上野川座長 どうもありがとうございます。ほかに御意見ございませんでしょうか。前回、たしか山添先生ですか、吸収のパターンが要するに配糖体アグリコンというか、ここでは例えば問題としてI先生の場合は倍くらいに考えた方がアグリコンがいいではないかという話ですね。もし吸収される場合でも吸収は早いからそれだけ効きやすいといったらおかしいですけれども、そういった意味で前回話題になっていたのは吸収のパターンが違うし、そういったところをどうやってとらえるかというお話は、よく覚えていないんですけれども、たしか山添先生からこれについ

て御意見があったような気がしたんですが。

○山添専門委員 私もはっきり覚えていないんですけども、明らかにこれまでの吸収のデータでは配糖体がグリコサイトですね、グルコースが付いたものと、それから付いていないものとは吸収時の最高血中濃度と、それから最高血中濃度に到達するまでにかかる時間が違ってしまっていて、アグリコンで投与した方が血中濃度も高いし、最高血中濃度に到達するまでに必要な時間も短いということははっきりしています。たしか同じ量では最高血中濃度は5倍ぐらい違うのではないかと思います。

○上野川座長 そういったことと、これをすべて含めた上で何かほかに御意見ございませんでしょうか。

○池上専門委員 私はすごく難しいというのが率直な感想です。私はI先生と一時期このイソフラボンの安全性の問題を一緒にやったことがあって、彼女がペーパーにしたものでは、マウスにやはり Genistein のアグリコンを投与した場合に卵巣摘出のマウスの子宮が肥大してくるし、それから子宮の組織を見ると内膜の上皮細胞が肥厚するということも出ていて、明らかに内分泌かく乱作用を持つということに関しては間違いがないと思うんです。

ただ、それはかなり投与量が多いということも現実ですし、今、私が手元に持っているものは日本語にも訳されているんですけども、去年の Nutrition Review に大豆イソフラボンの安全性に関する総説というものが出ているんですが、ここではやはりトータルにはヒトが食べる量というか、ヒトが通常摂取するレベルでは一応ベネフィットの方が大きいのではないかというふうにもまとめられているんです。研究者によって評価が非常に分かれているというところが現実ではないだろうかというのが私の率直な考え方です。

○上野川座長 そうすると、構造的にアグリコンであるか、配糖体かという問題と、それからそれと関連するかもしれないけれども、量と体内へ吸収の問題、そこら辺のところは総合的に議論されて、先ほどの豆腐ではないですが、豆腐に入ってくるわけですね。そこら辺のところの量的な問題と質的な問題と、それからベネフィットというのは例えばそういったような内分泌かく乱物質としてのホルモ的な作用というものが生理作用になっているわけですね。

○池上専門委員 例えばI先生のデータですけども、卵巣摘出したマウスの場合には骨粗鬆症が明らかに起こるんですが、エストロジェンでは海綿骨の改善と同時に

内分泌かく乱作用も見られますがゲニスタインでは内分泌攪乱作用は起らない低いレベルで海綿骨の改善というものが明らかに見られるわけですね。

それから、女性、男性の生殖器のがんなどに対する予防効果があるというのは、疫学的なデータにも出ていますし、確か日本のがんセンターの人たちが中心になっておられる cohort 研究でも大豆の摂取というものはがん予防に有効だというデータも出ているわけで、ベネフィットがあることだけは間違いはないと思うんです。

ただ、リスクとベネフィットの量的な関係がどこにあるのかというところがなかなか決め難いのではないかなと思うんです。それで、いろいろなファクターが入ってきますね。腸内細菌叢が人によって違っていると、それによっても影響が出てくるとか、いろいろなファクターがあるので、なかなか決め難いというのが私の率直な意見です。

○上野川座長 ありがとうございます。この4人の専門家の御意見を賜っても、ちょうど池上先生にまとめていただいたように、いろいろな視点で意見が分かれているというか、多様な考え方がここに記載されているような気もいたしますけれども、池上先生の御意見はそれをうまく総括していただいたという格好であります。ほかに何か御意見いかがでしょうか。

○池上専門委員 K先生が御指摘の項目は私も少し意見として補足させていただきたいんですが、K先生は随分たくさん論文が出ているので、内分泌かく乱作用に関してもう少しまとめた方がいいということをご指摘されています。以前に同じような意見が出て追加資料が出されてきているんですが、ほとんど自分たちのデータを並べて安全だということを力説していました。かなりたくさん論文が出ているので、そういうものもしっかりまとめてもらう必要があるのではないかと思います。

K先生も、これまでイソフラボンについては欧米での研究成果、論文が多数出されているので整理する必要ありというふうに書かれていますので、企業には自分たちのデータだけではなく、まとめてもらうというところは私もK先生と同じ意見です。

○上野川座長 要するに、これの安全性についてももう少し勉強してほしいということですか。企業の方に論文というか、安全性について記述する場合も、そういうふうに理解してよろしいでしょうか。

ほかに御意見いかがでしょうか。これにつきましては、既にイソフラボンの配糖

体の方は先ほど申し上げましたように飲料として売られている。それについては、基本的には一応厚生労働省の段階で安全性は担保されているというふうに理解しますけれども、これにつきましてはアグリコンは先ほど申し上げましたようなことで、今までのお話でこれを拝見するとまだ 100%安全であるということをこの委員会で断定する段階には至っていないというような印象を私個人は受け取りましたが、ほかの先生方いかがでしょうか。

今、池上先生がおっしゃったように、少なくとももう少しこういう意見も含めた上での問題点を整理して、全体的に世界の論文を整理というか、レビューした上で安全であるという論拠を提出した企業にはやはり述べてもらいたいと思うんですけれども。

では、井上先生どうぞ。

○井上専門委員 この4人の御専門家にいろいろ聞かれた印象として、先生方はこれはまずいというお考えなんでしょうか。少なくともこれを拝見する限りにおいてはまだ安全は確立されていないというふうに文章から受け取れるんです。特に作用機序とかまだよくわかっていないけれども、胎児プログラミングの問題ですね。これはかなり少ない用量でも後日、成長段階においてはより強く作用が出てくる状況が生まれるということも提示されていますね。

一方、この調査会で安全でありましょうという推論をするときには摂取量が問題になるんですね。しかしながら、この胎児プログラミングについては量との関係がまだ明確ではないですね。つまり、そういった意味ではかなりまだ危険性を伺わせる内容なので、やはり座長が言われるようにおみそだけでも十分おいしくて栄養価が高いのに、こういうものをわざわざ加えなければいかぬのかという素朴な疑問はありますね。

○上野川座長 今回の先生方の御意見を踏まえまして、例えば1日の摂取量の安全性がもう少し明確に説明できるような資料をとりあえず申請者に求める。こちらが納得するような意味でのものを求めるということで、更に議論を進めたいということにしたいと思っているんですけれども、いかがでしょうか。

○磯専門委員 その際に判断の根拠になるところで、もしかしたら前に出たかもしれませんが、配糖体の何%が普通の正常な腸内細菌によってアグリコンになるかというデータはあったのか。

○上野川座長 それは、個人によって違うと。

○磯専門委員 でも、何%から何%というようなデータはあるのでしょうか。

○三木課長補佐 そこは、K先生のお話によれば個人差はかなりありますが、出ている、出ていないというか、生成されている、されていないというのはかなりばらつきがあるということであります。血清 Equol 濃度を測ったところ、豆類の摂取が増えれば多くできるというものではなくて、摂取量にかかわらず縦に分布がなされているというふうなことで、尿中ですけれども、これも同じような形ということで、Equol producer ということで、今のところ食品の摂取に差はないというふうなデータだというお話でございました。だから、何%がというのはかなり個人によって差が出ると思います。

○磯専門委員 私の質問は、配糖体が Daidzein になるパーセントが正常人で何%、要するに配糖体として摂取したときに Daidzein の量がどのくらいになるかです。

○山添専門委員 たしか前に企業から出された資料の中に多分、投与の実験があったと思うんです。そのデータを見ると、配糖体であっても最終的にかなりの量が吸収されます。というのは、AUCとして血中濃度と時間の関係で見ると、面積で測るとかなりの量は入っていると思います。

ただ、遅い。先ほども言いましたように最高血中濃度に到達する時間が遅いところを見ると、小腸で吸収されるよりもやはり腸内細菌で糖が分解を受けて、そこで徐々に下部腸管で吸収をされてくる。率的にもある程度差があるでしょうけれども、吸収されないというものではなくてゆっくりと吸収をされる。だから、血中濃度としては低いまま持続をして吸収をされるタイプか、あるいは急速に吸収をされて早くどこかの臓器組織に移行するかというパターンの違いだというふうに見た方がいいと思います。

○上野川座長 そういう意味で、薬理的に例えば5倍とか、2倍とか、効き目があるんだろうというふうに考えてよろしいわけですね。

○山添専門委員 恐らくそのときの最高血中濃度のレベルに差があるので、その濃度が実際の組織への移行性に影響するであろうと見ればいいのではないかと思います。

○上野川座長 そうすると、W先生のお話でも最終的にはすべて吸収されてしまうと。

○磯専門委員 核内受容体はアグリコンとして作用するんですか。

○山添専門委員 そうです。核内受容体の場合は核に入らざるを得ないので、

配糖体としては ligand にはならない。結合するものにはならないということです。

○上野川座長 ほかに意見がございますか。

○菅野専門委員 子宮肥大反応を見ている限りでは、エリアアンダーザカーブ(血中濃度曲線下面積、AUC)が幾らあってもピークが出ないと反応が非常に悪いということを経験しておりますので、やはり早い吸収のものほどエフェクトは出るだろうというふうに想像されます。

○上野川座長 ほかに何かございますか。池上先生が先ほどおっしゃられましたけれども、確かにネガティブな要因と、それもやはり両刃の剣というか、同じ作用でもいい方向にもいくし、悪い方向にもいく。そうした場合、こういったものはその辺のところの判断をどうするか。今の Nutrition Review ですと基本的にはベネフィットの方が多いのではないかというお話も一つではあります。

したがって、あるいは豆腐中にも実際に含まれていて体内に吸収されていく。それは一応食経験ということから安全とされていて、しかも飲み物としてはイソフラボン配糖体としては既に安全性も担保されているというふうな状況を踏まえた上で、今までの議論を踏まえた上でもう一度その点についてのレビューというか、申請者の方の認識がまだ十分ではないというようなことも考えられますので、今回は先ほど申し上げましたようにもう一度申請者にこの質問の点を明確に説明するような資料を提出するようにということで、今回の調査会は一応まとめというか、そのようにしておきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、この「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」の安全性の審査については終わらせていただきたいと思います。

それでは、その他ですけれども、事務局から何か御報告がございますか。

○三木課長補佐 2点ございます。

1点目は、今、審査をいただいております「ラクチトールガムストロングミント、マイルドミント」とキューピーの「ヒアロモイスチャー S」については、一応専門調査会からの指摘事項に対して申請企業から回答案が出てきましたが、事務局で内容を見て座長にも御相談をしましたところ、質問に対しての回答が十分ではないのではないかとということで、更に十分な回答を求めるということにしておりますので、このことをまず御報告させていただきます。

2点目としましては、6月19日、先週開催をされました食品安全委員会において「ヘルシープラス 野菜ミックスゼリー」と、「毎日海菜 海苔ペプチド」、「キ

ユーピーコントロール」の３品目の御意見の募集等については御意見等がなく、食品安全委員会にその旨を御報告させていただいて審査が終了されましたので御報告をさせていただきます。

関係する申請資料等はお送りをしておりますけれども、この３品目についてはまた後ほど御連絡をさせていただいて回収をさせていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。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。それ以外に、何かこれまでの３件につきまして御意見ございますでしょうか。

事務局の方からもないですか。

○三木課長補佐 特にございません。

○上野川座長 そうしますと、本日はこれで新開発食品専門委員会のすべての議事は終了いたしましたということになります。

次回の開催日については、事務局いかがですか。

○三木課長補佐 先ほどお話をさせていただきましたように、次回は７月２１日に開催させていただきたいと思います。

○上野川座長 これも先生方に全部都合は伺ってあるわけですね。

○三木課長補佐 はい。よろしく願いいたします。

○上野川座長 では、７月２１日水曜日１４時からということで、是非とも御参集いただければと思います。

以上をもちまして、食品安全委員会新開発食品専門調査会第１２回を閉会いたします。どうもありがとうございました。