

食 品 安 全 委 員 会 新 開 発 食 品 専 門 調 査 会

第 33 回 会 合 議 事 録

1 . 日 時 平成 18 年 2 月 20 日 (月) 10:00 ~ 12:40

2 . 場 所 食 品 安 全 委 員 会 大 会 議 室

3 . 議 事

(1) 食 品 健 康 影 響 評 価 等 に つ い て

- ・大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方について (第 33 回会合修正案)
- ・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) コエンザイム Q10 の安全性について

(3) キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒に係る食品健康影響評価について

(4) その他

4 . 出 席 者

(専 門 委 員)

上野川座長、磯専門委員、井上専門委員、菅野専門委員、北本専門委員、
篠原専門委員、長尾専門委員、山崎専門委員、山添専門委員、山本専門委員、
脇専門委員

(食 品 安 全 委 員 会 委 員)

寺田委員長、小泉委員、寺尾委員、中村委員、本間委員、見上委員

(参 考 人)

武谷東京大学医学部産婦人科教授

(厚 生 労 働 省)

北島新開発食品保健対策室長

(事務局)

齊藤事務局長、一色事務局次長、國枝評価課長、福田評価調整官、吉富課長補佐、
浦野係長

5. 配布資料

資料 1 : 大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方
(第 33 回会合修正案)

資料 2 : 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

資料 3 : コエンザイム Q10 の食品健康影響評価に関する委員会への報告について

資料 4 - 1 : 食品健康影響評価について

資料 4 - 2 : アガリクス(カワリハラタケ)を含む粉末剤型の加工食品に係るリスク
プロフィール

資料 4 - 3 : 参考資料

6. 議事内容

○上野川座長 では、定刻になりましたので、ただいまから第 33 回「新開発食品専門調査会」を開催いたしたいと思います。本調査会は公開で行います。

本日は 11 名の委員の先生に御出席をいただいております。所用により池上専門委員、及川専門委員、松井専門委員が御欠席であります。

また、本日は前回プレゼンテーションをお願いしてありましたが、体調を崩されて欠席されました、東京大学医学部産婦人科の教授の武谷雄二先生にもお越しいただいております。どうぞよろしくお願ひしたいと思います。

武谷先生には後ほど、大豆イソフラボンの女性ホルモンとしての体内影響につきまして、御説明をいただくことになっております。

あと、食品安全委員会からも委員の先生方に御出席をいただいております、審議の状況によっては御発言をいただきたいと思いますので、どうぞよろしく御了承のほどお願い申し上げます。

なお、33 回は先ほど申し上げましたように、公開の議論となります。

第 33 回の調査会の議題であります、第 32 回専門調査会で議論いたしました、大豆イソフラボンの安全性評価に関する基本的な考え方及び厚生労働省から意見を求められている特定保健用食品 3 品目の食品健康影響評価につきまして、御審議をいただきたいと思っております。

その後、お手元の議事次第ではコエンザイム Q10 の安全性に関して審議を行う予定になっておりますが、議題 3 のキリン細胞壁破砕アガリクス顆粒に係る食品安全委員会につきましてを先に行いまして、その後、議題 2 のコエンザイム Q10 の安全性に関して御審議をいただくことになっております。この点については、厚生労働省から御説明をいただくことになっております。

また、第 29 回の新開発食品専門調査会におきまして御検討いただきました、コエンザイム Q10 の安全性に関して、食品安全委員会の報告の確認を予定しております。

議事に入ります前に事務局から配付資料の確認をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○福田評価調整官 それでは、本日の配付資料を確認させていただきます。本日の配付資料はお手元、議事次第、第 33 回新開発食品専門調査会座席表、同じく専門調査会専門委員名簿に続きまして、資料 1 「大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方（第 33 回会合修正案）」。

資料 2 「安全性試験等の概要について（継続審査品目）」。「1．オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」「2．イソフラボンみそ」「3．大豆イソフラボン 40」。

資料 3 は 1 枚紙でございます。「コエンザイム Q10 の食品健康影響評価に関する委員会への報告について（案）」。

資料 4 - 1、4 - 2、4 - 3 とございます。いずれもキリン細胞壁破砕アガリクス顆粒に関する資料でございます。

資料 4 - 1 「食品健康影響評価について」。平成 18 年 2 月 13 日付け。これは 1 枚紙でございます。

資料 4 - 2 「アガリクス（カワリハラタケ）を含む粉末剤型の加工食品に係るリスクプロファイル」。

資料 4 - 3 は参考資料といたしまして、先週の食品安全委員会に提出されたものと同じものを添付してございます。

お手元にお配りしております資料 1 ～ 3 につきましては、事前に委員の先生方にお送り

させていただいておりますが、その後、多少語句の訂正等ございましたので、本日は本日お配りした資料をお使いいただきますようお願いいたします。

そのほかの参考資料につきましては、お手元に紙ファイルでとじて御用意していただきますので、適宜御活用をお願いいたします。

本日の配付資料は以上でございます。乱丁等ございましたら事務局までお知らせください。

○上野川座長 どうもありがとうございました。

では、早速、議題 1 に入りたいと思います。会議の冒頭でも御案内申し上げましたように、本日は武谷教授に御出席をいただいております。先生は非常にお忙しいところを御出席いただき、大変ありがとうございました。

武谷先生に今回御意見を伺いすることになっていた経緯でございますけれども、7月の調査会で大豆イソフラボンの評価書案につきまして、時間をとって見直すことになった後、起草委員から産婦人科の御専門ということで一度御意見をお伺いしておりました。今回、評価書案がほぼ固まってきたことから、今度は調査会におきまして御意見を伺うのが適当であろうと判断いたしました次第であります。

事務局を通じて既にお願いをしていたところでありますが、先生には大豆イソフラボンの女性ホルモンとしての体内影響につきまして御説明をいただきたいと、そのように考えております。

また、評価書において、閉経後も女性に大豆イソフラボン錠剤を 150 mg 5 年間投与試験で見られた事象を重要と考え、1 日の摂取目安量の上限値の設定の根拠の 1 つとしてのこととか、閉経前の女性を対象とした幾つかの試験報告の月経周期の延長等から、特定保健用食品としての摂取量を 30 mg と設定していることにつきまして、併せて御意見を賜ればと存じております。

では、武谷先生、どうぞよろしくお願いしたいと思います。

○武谷参考人 御紹介いただきました、武谷でございます。前回お約束していながら、私の個人的な理由でこの会に出席できませんでした。おわび申し上げます。

本日は植物エストロゲン、主として大豆イソフラボンのお話ということでございますけれども、私は産婦人科医という立場で長年やってまいりましたが、この領域の専門の先生は本日多数おられると思います。私は決してイソフラボンの専門家ではございませんが、臨床の現場でエストロゲンが女性にどのように作用するか、特に、疾患との関係で長年その作用を観察してきたという立場で、何らかの参考になるようなことを申し上げられれば

幸いと存じています。

まず、植物エストロゲンということですが、エストロゲンというのは最近その概念が混乱しております。環境エストロゲンと言ってみたり、植物エストロゲンと言ってみたり、臨床家が使うエストロゲンと違った意味合いで使われているのではないかと思います。

(P P)

ほぼ 20 世紀の間を通じてエストロゲンとは卵巣でつくられる炭素 17 個からなる環状の構造をしている分子で特に生殖器の発達、女性の 2 次性徴、生殖などに深く関わるホルモンと定義されてきたわけでございます。

いろいろなホルモンの中で、歴史的には最初に発見されて、その作用がよく研究されてきたホルモンと言えます。

(P P)

ところが、1985 年以降、エストロゲンは骨の受容体と結合することにより骨に直接作用するという事実が明らかにされ、それを契機にエストロゲンは生殖器以外にも作用するのではないかとことが広く知られるようになってきたわけでございます。

それとともにホルモン補充療法という考え方が出てまいりまして、閉経後の女性におけるいろんな健康上の諸問題はエストロゲンの欠落によるところがかなり大きく、エストロゲンの補充によりそれらを克服できるという考えが広く普及する中で、エストロゲンのさまざまな作用が次々と知られてきました。

ここには全部書いてはおりませんが、脳に関しては脳の認知機能に関与し、それから、脳下垂体からのゴナドトロピンやプロラクチンといったホルモンの分泌を調節しています。さらに乳腺は勿論のこと、心臓、血管、肝臓、骨、泌尿器、皮膚、消化管等々エストロゲンが作用しない組織はむしろ例外と言っていいほど全身的にエストロゲンは作用することがわかってきました。

そうしますと、エストロゲンというのはどういう物質ものかということがあらためて問われてきたわけであります申します。

(P P)

エストロゲンというのは一般に女性ホルモンともいわれておりますが、全身に対するさまざまな作用があるとすると主として生殖器への作用を表現した女性ホルモンという命名では収まりがつかなくなってきました。ここ 20 年ぐらいの間に生殖器外作用がぞくぞくと報告されてきました。例えば、中枢神経系を標的として、認知機能、ムード、神経系の

発達、短期記憶力などに関与します。また血管系に作用し、血管の拡張あるいは動脈硬化の予防という作用を発揮します。さらに消化器系、泌尿器系、骨やカルシウム代謝、脂質代謝、血液凝固反応、皮膚の水分含量とか皮膚皮下組織の膠原線維の量などもエストロゲンがコントロールするということも知られてきたわけでございます。

(P P)

一方、エストロゲンが関連する疾患といたしましては、従来より婦人科領域に限られた病気、すなわち子宮内膜症とか子宮筋腫、今日も出ますが内膜過形成、子宮内膜がん、月経異常等、乳腺関連疾患でございましたが、最近ではこれ以外に骨粗しょう症あるいは心血管系の疾患、動脈硬化、免疫系の疾患、尿失禁、アルツハイマー、うつなどにも女性ホルモンが何らかの影響を及ぼしているのではないかとということが知られてきたわけでございます。

(P P)

従いまして、エストロゲンとは一体何かということを押さえておかないと、今日の議論もいろいろと紛糾することになります。古典的な意味での生殖に関与するホルモンと言われておりましたが、その作用を多少なりとも持つ物質を総称してエストロゲンと呼んでおり、エストロゲンとは単一の物質に対応する呼称ではありません。エストロゲンには内因性、外因性を含めてまだすべて同定しがたいほど多数のものが 있습니다。一方、エストロゲンは性器外作用を有することが分かり、エストロゲンの標的組織はほぼ全身に及んでいます。内因性のエストロゲンで子宮への作用が最も強いエストラジオールをエストロゲンの代表とみなしていますが、多数のエストロゲンの生物作用のスペクトラムはお互いに異なり、具体的にどういう作用をどの程度有すればエストロゲンであるという判断基準は現在ありません。またさらに複雑なこととして、あるエストロゲンは他のエストロゲンの作用と相乗効果を発揮したり、逆に拮抗しあうという関係があります。

動物種によってもエストロゲンは異なっており、更に外因性のエストロゲンが体内に取り込まれると内因性のエストロゲンと干渉し合い、内因性のエストロゲンの作用が修飾されることもあります。

ある個体における全体のエストロゲンの作用というのは、内因性、外因性を集めて何十以上もあるエストロゲンの相互作用の総体として規定されるわけで、実際エストロゲンがどのくらい存在するかというのはなかなか評価し難いということになります。

エストロゲンは全身に多彩な作用を有するけれども、個々のエストロゲンはすべてのエストロゲン作用の一部に限定した効果を発揮するわけでございます。先ほど、いろんなエ

エストロゲンがあると言いましても、すべて画一的に作用を及ぼすわけではありません。

ですから、そういうことでエストロゲンの定義が固まらないので、環境エストロゲンとか植物エストロゲンとか、何を根拠にエストロゲンというのかという議論がなくやたらとエストロゲンがでてきてしまったわけであります。

(P P)

話題をがらっと変えますが、女性と寿命のお話をします。お産が比較的安全にできる国では例外なく女性の寿命は男性より長く、逆も真であります。我が国は残念なことに、産科医師が激減し、お産が安全にできるかというのが現在脅かされています。

国の発展の程度によらず、女性の方が感染症やがんになりにくいというデータもございます。これはディベロプトカントリーあるいはディベロピングカントリー共通でございます。文明の程度、生活水準によらず、生物学的な差異と言えるかと思います。この性差の理由の1つとしては、エストロゲンが重要と言われています。神様は、女性が将来の人口を規定するジェンダーということで、多少、女性の生存に有利なような体の仕組みをつくったのではないかと考えてよろしいと思います。

(P P)

エストロゲンと女性の健康というのは、従来よりエストロゲンを長期欠落した、すなわち若くして卵巣を取ってしまったという場合には、冠動脈硬化症、生活習慣病、脂質代謝の異常、コレステロールあるいは中性脂肪が高くなる、骨折、これは今よく言われております骨粗しょう症、うつとか、精神的不安定、こういうような疾病が増えるというデータはございます。

ですから、エストロゲンが何らかの生命にとって重要な役割を演じているということは間違いのないことであります。それが不自然に不適切なタイミングで欠落すると、体にいろいろ支障を来すことになります。

(P P)

エストロゲンはなぜ今度は多様な作用を持つに至ったのでしょうか。

(P P)

エストロゲンというのは、生物がこの世に誕生してから、これがなくては生命は維持は不可能で、種の進化、繁栄に最も重要なホルモンだったと言えます。

生命は水とコレステロールなどの有機物と適当な温度があればできるということです。生命体は外的環境の変化に応じ自己の恒常性を維持したり、あるいは繁殖といった能力が

必要となり、そのために内因性の調節物質が発達してきました。この際、生命体が身近にある物質としてコレステロールを利用し、コレステロールの構造を少し変えることで生体の調節物質としての役割を負わせようとしたのは理にかなったことであります。これが生命体が進化を遂げるうちにエストロゲンというホルモンになったものと思われます。ヒトを含む高等生物というのは個々の細胞の集合体ですので、細胞レベルでの機能調節に必須の物質であったエストロゲンはからだのいたる部分に作用することは不思議ではありません。コレステロールを基本骨格とするステロイドホルモンは全部エストロゲンを祖先として進歩してきたわけであります。エストロゲンはいわば多くの重要なホルモンの親元になるホルモンであります。エストロゲンは生体にとって不可欠がゆえにその受容体は少しあいまいで寛容でありまして、いろんな物質をエストロゲンとして認識してしまいます。そのためいろんな物質がエストロゲン受容体と結合してしまいエストロゲン様作用を発揮してしまうことになります。

(P P)

エストロゲンというのはいろんな臓器にさまざまな作用をしますが、その濃度、効果の関係というのは臓器によってさまざまでございます。

肝臓などはかなり多量のエストロゲンが作用の発現に必要ですが、骨はほんのわずかでも意味があり、閉経後の女性の微量なエストロゲンの増減が骨粗しょう症のリスクに関連してきます。

生殖に関係するのは大体その中間のレベルということでございます。

(P P)

ホルモンというのは生命体特有の仕組み、装置を利用して作用しますが、エストロゲンは純粹に化学反応として作用するという作用機序もあります。これは抗酸化作用であり、生命体が色々な代謝を営む過程で発生する活性化酸素を除去するように働きます。これがエストロゲンの動脈硬化作用や粗しょう症の予防効果のメカニズムの一つとされており、最近抗老化作用として注目されています。

妊娠の維持に多量のエストロゲンが必要ですが、胎児も多量のエストロゲンにさらされています。胎児は低酸素状態にあり、そのため神経組織が障害を受けやすくなっていますが、エストロゲンの抗酸化作用が胎児脳を保護しているという考えもあります。

(P P)

先ほど、寿命に性差があるといいましたが、雄のミトコンドリアのDNAは酸化ストレスを受けやすい。男の寿命は短いという理由の1つはここにあってエストロゲンが少ない

からともいえます。去勢してエストロゲンを投与すると酸化ストレスの程度は雄と言えども雌と同等になるということで、ヘテロセクシャルの男性において、性腺を摘出し、エストロゲンを投与すると長生きするかもしれません。(P P)

ホルモン補充療法というのは、1990年代にひろまった概念で、甲状腺機能低下症あるいは副腎機能低下症などのように、生命体にとって不可欠なホルモンが欠落した場合には、生命体に危機が及ぶので当該ホルモンを投与しなくてはなりません。そのアナロジーで閉経で卵巣から出るホルモンがなくなった場合には、10年、20年というタイムスパンで生体に慢性的な障害が起こるだろうと。それを防ぐのがホルモン補充療法のアイディアであります。

(P P)

通常、子宮のある女性というのはエストロゲン単独で投与しますと子宮内膜がんの発生リスクが高まるのでエストロゲンと黄体ホルモン製剤を組み合わせるホルモンの補充療法を行います。一方、子宮を摘出された女性はエストロゲン単独でなされます。

4年前のアメリカでおこなわれたエストロゲンの補充療法に成績を示します。乳がんはエストロゲン単独では発生率はむしろ下げるけれども、黄体ホルモン製剤との混合剤にすると増加し、逆にホルモン補充により予防できるといわれていた大腸がんは混合剤では確かに減少するが、エストロゲン単独だと予防効果は消滅します。骨粗しょう症は混合剤でも単独でもいずれも予防効果がみられます。このデータはこれまでエストロゲンの作用とわれてきたものの一部は同時に投与した黄体ホルモン製剤によるものではという大変衝撃的な内容であります。このことで、エストロゲンは一体どういう影響を与えるかということが揺れ動いてきました。

(P P)

エストロゲンを補充する大きな目的は骨を維持し、動脈硬化を防ぐということにあります。65歳以上の女性の約四分の一は動脈硬化による心筋梗塞とか脳卒中でなくなるわけですので、女性の老化あるいは生活の質を高めるには、動脈硬化をいかにコントロールするかが重要です。エストロゲンというのは抗動脈作用効果と一旦動脈硬化ができてしまった場合には、血栓をつくることによって重篤なイベントを起こすというような両刃の剣であると言われています。対象を動脈硬化が進んだに女性に使えばまずいし、動脈硬化がない人に使えばメリットの方が高いという関係にあります。

(P P)

エストロゲンには内因性と外因性のものがあります。内因性のエストロゲンというのは

自然に決まっているので、外からエストロゲンを取ることでエストロゲン欠落による障害を防ごうというのがホルモン補充療法です。ホルモン補充療法というのはいろんなものがありますが、なるべく自然界に存在し、しかも普段私たちが食事として摂取しているものが何となく体にやさしいというか、マイルドではないかという非常にナイーブな発想で植物エストロゲンというのが登場しまし。植物エストロゲンというのは、肉、植物、細菌、かびなどに含まれます。ありとあらゆるところにあるといえます。それから、腸内細菌なども食べてきたものをエストロゲンに変える働きを有しています。

(P P)

植物エストロゲン、今日のテーマはイソフラボンですけれども、具体的な化学物質としてはゲニステインとかダイゼインとかがあります。これも先ほどの冒頭のお話にのっとって、何をエストロゲンかということによって、この定義づけが違ってきてしまいます。

今のところは一般にはこのようなものが植物エストロゲンの代表と言われております。これは非常に簡単に炭素鎖よりなる6員環の構造にOH基が付いたものです。これがエストロゲン作用を発揮する共通の構造でありまして、これさえあれば、それ以外の構造は厳密な条件はありません。このようにエストロゲン受容体は多様な物質をその反応の相手と認識してしまいます。

(P P)

植物エストロゲンは非常に多種類あり、おのおの作用のスペクトルは全く異なっております。例えば、イソフラボンは骨、子宮に弱いエストロゲンとして作用します。本日このことが問題になるのではないかと思います。一方、ゲニステインは子宮には作用しない。

(P P)

もう一つ、面白いことにエストロゲンというのは、それ自体単独で生物活性を評価できないんです。相手によってその作用は変幻自在といえます。この図のピンクのカラムは体内にあるエストロゲン、黄色が植物エストロゲンとします。植物エストロゲンがないとピンクの体にあるエストロゲンは額面どおりのエストロゲン効果を発揮するんです。ここで植物エストロゲンがかなりあると、内因性のエストロゲン作用にブレーキを少しかけてしまう。これはサイドブレーキぐらいですね。

内因性のエストロゲンがこの辺であっても、植物エストロゲンはやはり少しブレーキをかける。相手が強いエストロゲン作用を発揮すると、これは少しひねくれていてその作用を抑えてしまう。一方、相手がいなくなると、これはやたら少し弱いエストロゲンを発揮するということでありまして、相手によってエストロゲンになったり、あるいはエストロ

ゲン作用を阻害するという作用を発揮します。

(P P)

植物エストロゲンは状況しだいで向エストロゲン、ある時はアンチエストロゲンとして働きます。本日のイソフラボンの安全性はエストロゲン物質としての安全性を問題にするわけであり、本来、どういう方が摂取するのかということを抜きには議論できないといえます

卵巣機能が正常な女性に更にそれ以上その機能を高めることは当然ないのであります。今日生殖機能に対しての影響を考慮し許容量をこうしようなどというのは、そもそも生殖機能がパーフェクトな人にこれを投与する理由はないのでありまして、その常用量を決めるというのは、それ自体あまり意味がない。

生殖機能が障害されている場合には、逆に生殖能の向上も期待できます。

事実、排卵誘発剤などはイソフラボンと似て向エストロゲンと抗エストロゲン作用を併せ持つ薬剤を用いています。

イソフラボンのリスクベネフィットバランスというのは、当然、閉経後の女性においても個別的であります。閉経後の女性というのは多くはベネフィットを得るのではないかと考えられますが、これも個別的であります。

(P P)

エストロゲンの子宮内膜への作用ということで、先ほど申し上げましたように、これは理論的にはエストロゲンが全くない女性に対して、これをある一定量長期使えば、必ずやエストロゲン作用は若干出るんです。これは当たり前のことなんです。

ところが、内因性のエストロゲンがある程度出ている人に対しては、このE2（エストラジオール）というのは内因性のエストロゲンです。E2を投与した状態でPE（植物エストロゲン）を摂取すると、子宮に対するエストロゲン作用の一番鋭敏なマーカーである子宮内膜の厚さが減るんです。ですから、PEの子宮内膜への作用はエストロゲンと拮抗しているんです。これも当然なんです。

ただ、今日お話をするのは、エストロゲンが全くない人に対してPEは子宮内膜をわずかに厚くさせるのか、その場合それは安全かということであります。

(P P)

植物エストロゲンというのは、骨に対してはポジティブ効果のみでございます。骨のがんを出すことはないんです。これは摂れば摂るほど骨にはいいんです。一般にそのように考えてよろしいでしょう。

(P P)

そうすることで、閉経後女性が長期摂取すると植物エストロゲンの弱いエストロゲン作用によりまして、子宮内膜過形成は若干見られるであろうが、これは前がん病変と言っていいかどうかはわかりません。ある意味では生理学的な反応かもしれません。これががんに進むには、一山、二山超えなければいけないということでございまして、確かに今日の質問書にも、これが出るからこれはいかんだというのはやや短絡かもしれませんが何千人に何十年も使って安全ともいいきれません。植物エストロゲンの至適な摂取量は当然リスク/ベネフィットのバランスで判断されるもので、ベネフィットを考慮せずに子宮内膜癌の発生というリスクのみに焦点をあてればまったく摂取しないのが一番でしょうがこれでは議論にならないでしょう。ただし、リスク/ベネフィットのいずれもが確たるエビデンスがなく、個々の限られたデータで外挿せざるを得ないというジレンマがあります。

また植物エストロゲンの摂取の可否を論ずる場合、閉経前か、後か、妊娠を希望しているか否かと言う背景が重要です。妊娠を希望され、しかも月経が順調ならば植物エストロゲンの摂取は過量によるマイナスの影響はあっても、生殖能の向上に寄与することは考えがたく、それゆえ許容上限を決めるという議論も成立しないでしょう。

閉経後で痩せておられ、内因性のエストロゲンが高度に低下している場合、骨量減少、動脈硬化などのリスクは高く、何らかの介入が必要となることは多いのですが、子宮内膜癌のみに焦点をあてると植物エストロゲンはもし影響があったとしたら、少なくとも好ましいものではないでしょう。

一方、閉経後の子宮内膜がんのリスクが高い女性は最近多いんです。例えば、未産婦、肥満女性、あるいは糖尿病、高血圧を合併している女性です。こういう女性に対してはむしろ予防効果を発揮するものと考えられます。

(P P)

次に植物エストロゲンと乳がんの関係ですが、東洋人というのは一般に欧米人に比べて乳がんが半分から4分の1と言われていて、その秘密は話題になっています。理由の一つとしてイソフラボンの摂取量が関係しているのではないかとされています。さらに、乳がんのリスクは食生活とか、体型でも関わります。肥満になると乳がんのリスクが2倍になります。ですから、イソフラボンが乳がんリスクを修飾するかもしれませんが、個人レベルでの生活習慣の方が乳がんのリスクを規定すると思われます。

このデータは植物エストロゲンを摂れば摂るほど乳がんにならなかったというものが、植物エストロゲンを熱心にとっている女性は健康志向の強い人で、ほかの交絡因子が、

これに関連している可能性もあります。

ただ、少なくともイソフラボンを摂っている女性が乳がんが増えるという報告はございません。むしろ、減るかどうかな。ここまで健康に使ってれば、当然カロリーも制限しているかもしれません。(P P)

有経女性における植物エストロゲンの影響はどうでしょう。摂取量がある程度以上になると、生理のある女性の月経周期が不規則になります。これは当たり前のことなんです。そもそも植物というのは何でこんなものをつくるようになったかと言いますと、これは植物は羊、虫などの動物に食べられることによって、繁茂しすぎない、受粉に好都合であるといったいいこともあるんですけども、自分を滅ぼされるぐらい食べられると、これらの動物の生殖能を低下させるという手段でカウンターアタックをするわけです。私を食べ過ぎるとあなた方は子孫を残せませんよという契約の下に植物エストロゲンと自然界の動物との生態系が保たれています。植物エストロゲンは本来そのような目的で作られているのでたくさん食べたなら生殖能が落ちるのは至極当然であります。

ですから、人間も食べすぎると月経周期が乱れるのは当たり前のことなんです。この場合、妊娠しにくくなることや、気づかずに妊娠して高用量を取り続けると胎児に対する影響がないとは断定できません。自然界においての食物連鎖は長きにわたり確立された巧妙なバランスに基づいていますが、あるとき急に人が植物エストロゲンを極端にとりすぎると何らかの問題を生ずるのは当然のことであり、とればとるほどよいといったものではありません。

(P P)

今、非常に、近年、長生きをすることによって生体の微妙な個々のコンディションの失調が発がんに関係するようになってきました。その具体的な例がホルモン依存性のがんであり、女性では乳がん、子宮内膜癌などが、男性では前立腺がんがそれに相当し、最近いずれも増加の一途にあります。いいかえますと、外因性よりも内因性の因子によって、がんの発生頻度がかわってきたわけです。

そういうことで、植物エストロゲンの長期的な摂取は、こういうホルモンによって引き起こされるがんにどのような影響を及ぼすかというのは、大変重要な問題です。人生 50 年のときはこんなことは問題にならなかったんです。

(P P)

幾つかの研究で、植物エストロゲンの摂取は前立腺がん、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、肺がんなどの発生頻度の低下と関係していることが示唆されています。一方、増加

するという疫学調査は知りえる限りではありません。

ただ、先ほど来、お話をしていますように、植物エストロゲンを熱心に5年も10年も取り続ける人は御自身の健康にも特別気を遣っているというバイアスの混入もありえます。解釈は慎重であるべきところです。

しかし、ホルモン依存性のがんの頻度、リスク要因というのは人種間で異なり、国、民族を超えたデータの外挿は容易でなく、海外のデータを日本に当てはめるのは慎重であるべきです。

乳がんの治療薬であるタモキシフェンというのは子宮内膜がんの発生を高めるということで、閉経後女性における使用は5年以内にとどめることになっていますが、植物エストロゲンはそのリスクをむしろ減らすということも言われておりますので、植物エストロゲンは子宮内膜に対し、乳がんを使う抗エストロゲン剤とは異なった作用をしていることも考えられます。

植物エストロゲンを日々摂取している女性に子宮内膜がんが発生したという症例報告はありますが、内膜がんというのはそもそも高頻度で見られる病気です。一方、植物エストロゲンがこれだけ健康食品が普及していますと、内膜がんと交差することは因果関係がなくても珍しくないでしょう。

(P P)

植物エストロゲンは植物自体にはほとんど作用しないでしょう。ただ、それが動物に作用して、両者の生態系を維持しています。これは自然界の賢い住み分けといえます。

問題は、自然界における生態系の維持の英知に人間がどう対応するかということが今問題になっています。(P P)

少し余談になりますが植物エストロゲンと環境ホルモンの違いが話題となり、植物エストロゲンは環境ホルモンではないか、環境ホルモンはダイオキシンと同様根絶やしにすべきであるという意見も仄聞しております。ですから、本日の議論でも植物エストロゲンはなければならないほどよくどこまでは人体に対する影響は無視しえるのかという問題設定ですとそもそも健康食品としての植物エストロゲンの摂取量の上限という話とは相互矛盾をおこします。

植物エストロゲンは人から見て外因性のエストロゲン様物質という意味では環境ホルモンと言えるんです。しかし、環境ホルモンというのは狭義には人類が築いた文明の所産として出現したもので、もともと自然界には存在しなかったものであります。あっても非常に微量なんです。

一方、動物は生物が進化してきた長い年月にわたり常に植物エストロゲンに暴露され続けてきました。そのため、それに対する代謝機構が内在し、それを処理できる、言わば体内のような物質として扱ってきました。そこが環境ホルモンと明らかに違います。

一方、環境ホルモンは生物にとっては全く異物でありそれへの対処法が備わっていないんです。植物ホルモンは生理的状况に応じ、摂取量は本能的に制御されます。例えば、植物ホルモンは妊娠するとつわりが出て摂取量が減ります。環境ホルモンへの暴露は生物の都合を無視し、妊娠中、授乳期など時期を選びません。更に環境ホルモンはエストロゲン作用以外に免疫系、向腫瘍作用などを併せ持っているということで、植物エストロゲンと環境ホルモンは生物学的にまったく異なる物質であります。

(P P)

繰り返しになりますが、植物エストロゲンは生態系を維持するために自然界に備わっている調節因子でございます。それで生命体のバランスが取れています。一方、環境ホルモンというのは本来の生態系を乱しています。人間の行いの所作で、自らを含む生物界の存在を危うくするものです。人間は自分の立っている足元を危うくする物質を排出しています。いわゆる自然界の調整系を不可逆的にかく乱する調節因子ということです。

環境ホルモンは自然界と調和しない人類の繁栄はあり得ないという極めて冷厳な事実を私たちに教えてくれました。ここまでこないと人間というのは浅知恵で目が覚めないということなのでしょう。

しかし、自然界の食生活を逸脱した植物エストロゲンの摂取が、絶対的に有益無害ということは、こういうフィロソフィーに立っても疑義が生じます。これはやはり人間の自己中心的な発想が自らの健康を逆に害することになるかという大変皮肉な議論にいたってしまっただけであります。

以上ですが最後に一言、私がこんなことをコメントする立場ではないんですけれども、植物ホルモンは環境ホルモンとか放射線みたいに、なければならないほどいいものではなく、かなりいいことをしていて、度が過ぎると一部悪い面が出る可能性もあるということでしょう。このようなものの摂取の上限をきめるのは薬剤、有害物質とも異なり国民が決めるようなしくみも必要のような気がします。

雑駁なお話でしたが、以上で終わらせていただきます。

○上野川座長 武谷先生、どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの御説明に関しまして、委員の方から何か御質問等があれば、よろしくお願ひしたいと思います。

○北本専門委員 私は医学の方は全然専門ではないので、この Unfer の論文に対して評価できなかったんですが、今、先生のお話を伺って、非常に明快になりました。

今回の 150 mg という数字の根拠というのは、Unfer の論文が唯一と言っていると思いますので、この調査会の仕事というのはサイエンティフィックに、今、知られていることを調査して、それで判断するということだと思います。従って、その 150 mg が非常に意味があるならば、その数字をもとに決めるということが必要だと思うんです。しかし、もしもこの一報だけで非常に重要な数字を決めるというのは反対だったんですが、今、武谷先生のお話を伺いまして、そういう議論から、やはりこの評価案は検討すべきだと思います。

○武谷参考人 イタリアのグループは、150 mg を 5 年間投与、しかも閉経直後の女性に投与したということで、それに先行する試験というのは、もう少し低用量で短い期間ですが子宮内膜増殖症は出なかったということです。今のところそういうデータが出ているのはイタリアのグループの仕事だけなんです。

一方で、自然の状況で 50 代前半の女性の内膜過形成はどのくらいの発生頻度かということ、やはり数%はあるのではないかなと思うんです。ですから、対照と比べた比較試験にはなっておりますけれども、あの時期における子宮内膜増殖症の頻度に照らし合わせて、植物エストロゲン自体の発生頻度が明らかに高いとは、ちょっと言いづらいところはあるかと思っています。

他のエストロゲン様ホルモンですと、確かに子宮内膜への明らかな作用がみられるのですがイタリアのグループの仕事では発生率は低く、研究対象となった 50 代前半というのは閉経と言えども内因性のエストロゲンの血中濃度はさまざまです、水面下で卵巣はまだ動いているんです。

そういう状況で子宮内膜増殖症というのがある程度の頻度で出ることにはあります。データとしては有意差が出たと述べてはありますが、そのような結論はイタリアの論文だけです、今後の検証は必要でしょう。

○上野川座長 どうぞ。

○井上専門委員 大変わかりやすい御説明をありがとうございました。

今、私も疑問に思っていたことは、この論文で子宮内膜増殖症と書かれている言葉ですがけれども、これは先生の御説明だったら前がん病変では決まないと。症としてどのような悪い症状がございますか。それと、こういった変化というのは可逆的なものでしょうか。

○武谷参考人 子宮内膜増殖症というのは 3 種類あり、最も高度な種類である異型子宮内膜症はゼロ期の子宮内膜癌がんに相当するものもありますし、今回、恐らくその研究で診

断されたものはシンプルな子宮内膜増殖症というものだと思いますが、これは子宮内膜が単純に女性ホルモンに暴露されれば、一定の確率で必ずそういう変化が起こると。日光に当たると日焼けするのと同じような変化でございまして、それ自体は言わば正常な反応であります。

その中間のものにコンプレックスというものがあります。これは少しグレーであります。そのように３段階に分かれているんですけれども、恐らく今回みられたのは一番軽いシンプルなものだと思います。これは通常は可逆的变化であり、ホルモンがなくなれば消えるものです。

先生が御指摘の増殖症というのは、普通は不正出血があり、組織の検査で増殖症があったというものです。今回発見された増殖症は恐らく出血とかの症状は欠いていたということで、実際に臨床の現場で診断している、有症状の増殖症と同じかどうかというのは疑問はあります。

○上野川座長　どうぞ。

○山添専門委員　武谷先生、お忙しいところ、どうもありがとうございました。

今の井上先生の質問に関連するんですが、不正出血がなければ子宮内膜増殖症というのは問題ないと考えべきなのかということ。それから、今回の場合はがんという症状には進行していない、まだ見つかっていないわけなんですけれども、この健康食品として発症しなければ特に問題がないのか。そういうものの先生の御見解をお伺いできればと思います。

○武谷参考人　まずこの診断基準がすごく難しいんです。全国で五指の指に入る高名な婦人科病理学者でも診断はなかなか一致することはありません。子宮内膜増殖症のある人とならない人では、おそらくある人のほうがその後子宮内膜がんが発生する率は高くなるとおもわれます。

ただ、この論文でちょっと問題だったのは、子宮の厚さをはかっていないんです。通常エストロゲンにより誘導される子宮内膜増殖症というのは、内膜の厚さということが問題になります。通常、厚くならず、出血などの症状がなければ病理組織を取いません。今回の病理検査での増殖症をどう扱うかべきかは難しいところがあります。

○上野川座長　どうぞ。

○長尾専門委員　関連したことなんですが、もしホルモンに対するレスポンスとして細胞増殖が起こっただけだとすると、ただ４％の人に起こったというのが非常に限られた人にしか起こらなかった現象で、一般的なホルモンの作用に対するレスポンスとして、ちょっと一段階進んだような印象を受けるんですが、どうでしょうか。

○武谷参考人 進んだというのは、何か明らかに生物学的な作用を及ぼしたという意味ですか。

○長尾専門委員 はい。

○武谷参考人 先生のおっしゃるのは、4%はかなりの数字だとお考えですか。

○長尾専門委員 少なくとも、ホルモンの作用として一般的に子宮内膜の増殖が考えられるわけですが、ただ、ホルモンの作用だけによるんだとすると、4%というのはちょっと少なくて。

○武谷参考人 ホルモン作用だと一律に陽性が陰性になってよいのではないかと。今回4%しか陽性でないのは単純なホルモン作用というよりは、子宮内膜にホルモンが作用した結果、通常のホルモンによる反応を越えた質的变化がおこったのではないかと。というご質問かと思えます。この年齢の方にホルモン非投与でこういう検査をすれば増殖症は数%出てもいいのではないかと思います。ですから、単純なホルモン作用ではない出現率ということも言い過ぎのような気がします。

○長尾専門委員 ちょっと違うと思うんですが、今、先生のお話ですと、子宮内膜の増殖というのは、ホルモンに対する自然のレスポンスで、この報告の結果を自然のレスポンスとして説明するのには比率がちょっと少ないのでは。

○武谷参考人 わかりました。今、お話ししたように、これはその種の植物エストロゲンが有する生物作用である程度説明は可能でしょう。起こり得ると思うんです。ただ、ホルモンだったら、もうちょっとオール・オア・ナッシングで、ほとんどの人に起こったり起こらなかったり、そういう結果ではないかというのが御質問の趣旨ですね。違いますか。4%というのはホルモンだったら、もうちょっと一律に作用が出ていいのに。

○長尾専門委員 単にホルモン作用として、そういう増殖が起こっているんだとすれば。

○武谷参考人 4%は少ないと。

○長尾専門委員 はい。

○武谷参考人 これは恐らく子宮内膜を増殖させるか否かのぎりぎりの量を投与したためでしょう。さらに、内因性のエストロゲンの多寡によりまして、この種のものに対する反応というのは個人によって違ってきてしまいます。

もう一つ申し上げますと、子宮内膜に対するエストロゲン作用を考える上で、ちょっと混乱させますけれども、内因性の男性ホルモンというのがエストロゲンに対し拮抗的に作用しています。内因性の男性ホルモンのレベルというのは人それぞれです。そういうことで、いろんな因子が植物エストロゲンの作用を修飾しており、もともと植物エストロゲン

がぎりぎりのレベルであったということと、多数の因子が植物エストロゲンの作用を修飾するということで、増殖症という形で単純なホルモン作用が発現したのが4%ぐらいと考えてよろしいと思います。

○上野川座長 ほかに何かいかがでしょうか。どうぞ。

○山添専門委員 前回のときに提出された参考資料にあったんですけれども、子宮内膜の増殖というものはすべてが悪いものではなくて、例えば、不妊症などの治療でポジティブな面もあるという話も出ていたんですけれども、不妊症の目的として、こういう健康食品として進められると先生はお考えでしょうか。

○武谷参考人 生理のある女性の増殖期内膜と閉経後の女性の増殖期像とは、全然意味合いが違うわけです。生理のある女性にとっての増殖期というのは妊娠をするための準備段階で、これはなくてはならないものであります。しかも、生理のある女性の内膜の増殖は目まぐるしくフェーズが変わるわけです。ということで、がん化からは守られています。一方閉経後女性の増殖状態は半年以上持続します。これは子宮内膜癌のリスクを高めることになります。ですから、月経のある女性の増殖というのは、妊娠にとって不可欠なものであって、がん化とはおよそ関係がない。ただ、当然、月経が不順で卵巣機能が乱れている女性において、増殖状態が半年とか1年続けば、子宮内膜増殖症が出やすくなります。

○山添専門委員 ありがとうございます。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 また閉経の方に戻ってしまうのですけれども、このイタリアの論文はこれだけで150、75というのを決めたわけではないので、私としてもあまり躍起になってディフェンドする気はないんですけれども、2点。

複雑型が1例出ているのです。たった1例だと思うかどうかの問題なのですから、先生がおっしゃったようにグレーゾーンであるものが出ています。私も病理屋なので複雑型が出れば、ちょっと気持ち悪いなと思うわけです、これが1点目。

それから、確か、増殖期の内膜が採取されるかどうかを30か月時点で見ているのですね。両方ともゼロになったところから確認してスタートしていると言っているのです。最終的に試験が終わったときには、摂取群の方だけ何%か増殖期の細胞が取れるとも言っているのです、むげに却下できないというところがあります。

○武谷参考人 勿論子宮内膜の増殖さえ起こさないようにということなら理論的にも摂取量な少ないほどよいでしょう。ただ、植物エストロゲンは逆に閉経後女性の子宮内膜の厚さを減じたという報告もあり、子宮内膜への作用はいまだ結論は得られておりません。ま

たリスクベネフィットバランスで考えるとベネフィットが出るには一定量をこえなければなりませんので角を矯めて牛を殺す様な事態になってもいけないでしょう。ですから 100% 効果があり、しかも 100% 安全という用量範囲を探すのは至難といえるでしょう。

○上野川座長 どうぞ。

○北本専門委員 前回の資料で、日本健康栄養食品協会からの参考資料で、その中に文献 96 という今のイタリアの Unfer らのものですけれども、その後の研究でイソフラボン 1,500mg/day の大量投与が不妊症治療に有効で妊娠率が有意に高まり、問題となる事象はなかったと報告しているんですが、この 1,500mg という量は、すごい多いようにも思いますが、いかがですか。

○武谷参考人 これは、エストロゲン作動薬の短期的な薬理学的効果を期待するということでありまして、今、問題にしている健康食品として長期投与したリスクとは次元の違うことだと思います。1,500mg ですと、排卵前ですと、排卵を抑えるとか、そういうことになると思います。この場合には、恐らく排卵後に使っているかと思うんです。あるいは、排卵誘発剤と併用していますかね。ですから、ちょっとどの効果かわからないんですけれども、短期に使う分には、本当にそれが不妊にたいする効果があったかどうか疑問はありますが、健康上の問題はそれほどないような気がいたします。

○上野川座長 どうぞ。

○山本専門委員 先生、どうもありがとうございました。イタリアの論文ですけれども、方法論的には、問題が恐らくあると思われるんですが、要は結果が出てしまったというところで、ちょっと無視できないというところで、問題はリスクがどうかというところに尽きると思うんですけれども、リスクとも言えないけれども、ある程度作用する量ではあったというぐらいの証拠しかないんじゃないかと思います。

○武谷参考人 5 年間でそういう可能性は十分あり得ると、私は思います。

○山本専門委員 先ほど、先生の最後の方のお話であった通常摂取している量よりもはるかにたくさん食べることが無益であるということは考えにくい。

そういうところと、日本人というのは、世界でもかなりたくさん食べている方で、その 95 パーセントとか、ほとんどの人が食べている量以上のものを食べることがいいという証拠はあまりないので、そういうふうにと考えると、150、70 割る 2 は 75 というところと、それなりに一致したというところで、それこそいいかどうかともよくわからないんですけれども、条件を決めるとすればみたいな。

○武谷参考人 肥満者が多くて肉食で、ほとんど野菜を摂らない国においてたくさん必要

となると思います。確かに日本人にとって殊更必要かという点、それは必ずしもその必要性を感じるものではありません。ほどよく摂ればいいということですが、それを科学的に決めるのは、難しい議論だと実感しております。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○山添専門委員 先生、今のことに関係するんですけれども、特定保健用の食品というのは、医薬品とまた違って、薬理作用を期待するものと違うわけです。それが、こういう大豆のイソフラボンを強化したようなサプリメントを過剰に摂取するということの安全性について、先生の産婦人科の専門の立場からどういう御意見かお伺いしたいんですが。

○武谷参考人 恐らく、ホルモン補充療法（HRT）の変法みたいなもので、私たちは、子宮に対する悪影響はチェックできます。恐らくそれさえ回避できれば、ベネフィットの方が多いいのではないかと思います。しかし、あらゆる女性が専門家とのコンサルテーションなく5年も10年も摂った場合の安全性に関しては、保証できるものではないでしょう。

○山添専門委員 やはり、基本的には医師の何らかの診察を定期的に受けるというチェックが必要だと。

○武谷参考人 何らかの生物効果があるものというのは、野放図に食べて万能薬であると、こんなものは1つもないでしょう。これは、植物性エストロゲンだけの問題ではなくて、今、巷にあふれているサプリメント共通の問題だと思います。俎上に上げれば、みんなこれと同じような話で、たまたま植物エストロゲンが俎上に上がってきただけのことでしょ

う。

○山添専門委員 ありがとうございます。

○上野川座長 ほかに、どうぞ。

○北本専門委員 先生のお話にあったんですけれども、大豆食品は、日本が誇るいい食品だと思うんです。ベネフィットは非常にあると思うんです。

それで、今回の評価書案でも95パーセンタイル値ということで数字を出しているんですけれども、朝日新聞の土曜日の意見欄にも出ていたように、そうすると10%ぐらいの日本人が過剰摂取していると、要するに95パーセンタイル値ですので、当然5%は超えるという量の70という数字をもとにしているんです。

だから、私は、そういう意味で大豆食品のこれまでの日本の伝統的ないい食文化というのが大事だと思いますので、あまりそういうところを5%の人が超えるような数字というのは、トータルではどうなのかなと思います。

○武谷参考人 ですから、アベレージとして有用な用量に目を向けるか、例外的であって

も多少なりとも健康に対する問題を重視するか、そのスタンスの違いだと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 欧米型の食事、要するに日本の伝統的な良い食事をしていないと思われる人たちに純粹のタブレットなり何なりによってイソフラボンだけを足すことで、どれぐらい効果があると先生はお思いでしょうか。

○武谷参考人 リスクの程度というのも非常に個別的です。しかも、それがエストロゲンの長期的な過剰によるリスクかどうか、まずその辺の解析を勿論しなければいけないんですけれども、確かにエストロゲンの過剰状態によって、エストロゲン依存性のがんが出る人にとっては、これは先ほどのお話でも内因性のエストロゲンが高ければ、高いほどこれの効果は出てくるということです。

ただ、一般論として申し上げるのは、極めて難しいと思いますが、少なくとも子宮内膜が少し厚くなるかなといったような女性に対しては、こういうのを投与してもよろしいんではないかという気がいたします。むしろ、治療として過形成の予防効果もあり得るかもしれない。

○上野川座長 ほかに、いかがでしょうか。どうぞ。

○山崎専門委員 先生に教えていただきたいんですが、内因性のエストロゲンのレベルによって植物エストロゲンの作用が拮抗的に作用したり、ポジティブに作用したりというので、作用発現が大きく変化するということを言われていたんですが、医療の分野で、植物エストロゲンではなくて、通常の医薬品としてホルモン補充療法をする場合というのは、内因性のレベルによって、拮抗的になったり、あるいはポジティブになったりということは恐らくないだろうと思うんです。

そうした場合に、今回、食品安全委員会で評価する場合に、植物エストロゲンの上乘せレベルというのが、内因性のエストロゲンに対して、これだけ上乘せされてと単純な加算をしているんですが、今の先生のお話ですと、拮抗して引き算の場合があり、単純な足し算ではないということになるんですが、そうした場合に、算出根拠として今回ここで取った方法が、どれぐらい一般性を持つのかということについて、ちょっと御見解をいただければと思うんです。

○武谷参考人 申し訳ありません。私は、ちょっと計算を詳しく見ているわけではないんですけれども。

○菅野専門委員 閉経前については、下がる分が加算済みです。内因性が下がるというのを加算済みでやっています。その点は大丈夫です。

○武谷参考人 閉経前においては植物エストロゲンは効果を発揮するとしたら抗エストロゲンとしての作用でしょう。閉経後では内因性のエストロゲンの多寡により抗エストロゲン、あるいはエストロゲン作動薬として両様に働くでしょう。ホルモン補充療法について御説明いたしますと、ホルモン補充療法というのは、当然内因性のエストロゲン少ない人、すなわち、閉経後あるいは若くして卵巣を取ってしまった方にやるわけです。しかも、植物エストロゲンよりも、はるかにエストロゲン作用が強い薬を使います。この場合、内因性のエストロゲン濃度に関係なくほぼ一律に外因性のエストロゲンによる効果のみが現れます。

○上野川座長 ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○篠原専門委員 先生のお話の中で、胎児がエストロゲンのリッチの環境にあるということで、胎児に対する影響というのは。

○武谷参考人 大人ですと、エストロゲンは蛋白と結合して血中に存在しており、脳血液関門があるためすべて脳内に入れるわけではないんです。

ただ、脳自体がエストロゲンをつくっているということなんです。ですから、話はそう単純ではないんです。

妊娠中は母児とも高濃度のエストロゲン漬けになっています。これは妊娠を維持する上で必要なんですけれども、多量のエストロゲンが胎児脳に行ってしまうと、エストロゲンの過剰な作用がでてしまうので胎児の場合には、胎児の脳に行かないように、エストロゲンの作用をブロックするような物質が大量にありまして、それで脳に行く量を調節しています。

ただ、胎児の脳は大人とくらべ低酸素状態でありそのために発生した活性化酸素により脳が障害されますのでエストロゲンが活性化酸素から脳を守っているんじゃないかといわれています。

ですから、植物性エストロゲンを妊婦が摂取しても高用量のエストロゲンが存在しますので、あまり大きな影響はないと思います。一方、妊婦さんが植物性エストロゲン大量に摂ってもあまり効果はないでしょう。

○上野川座長 どうぞ。

○脇専門委員 先生、教えていただきたいんですが、閉経後のホルモン補充療法とイソフラボンの高用量の摂取をされているようなケースなどでは、問題はございますでしょうか。

○武谷参考人 併用療法というのは、通常はしても意味がないんです。なぜかというと、ホルモン補充療法の方がかりにイソフラボン 150mg としてもそれ よりもけた違いに活性

の高いエストロゲンを投与しているので、これに加えても多少アディティブなのか、あるいは相殺されるか、それはわからないんですけれども、ほとんど意味がないでしょう。ただ高用量のイソフラボンを併用すればホルモン補充療法の各臓器に対する望ましい、または望ましくない効果の程度は若干修飾されるかと思われます。

○ 脇専門委員 一般の方が自分で更に併用したいということがあるかと思い、その場合の懸念があるかを質問させていただきました。

○ 武谷参考人 医学的には、あまりその意義は見出し難いと思います。

○ 脇専門委員 使っても悪くないと。飲んでいる人がいても大丈夫だと。

○ 武谷参考人 悪くはないけれども、あまりコストエフェクティブではないと思います。

前に述べましたようにホルモン補充療法の各臓器に対する功罪を調節する目的で併用することもありえるでしょうがあくまでも例外的といえるでしょう。たとえば、ホルモン補充療による乳がんのリスクを下げたいといった場合ですが相当高用量を用いないと効果は期待できないでしょう。

○ 上野川座長 どうぞ。

○ 北本専門委員 評価書案で、胎児、乳幼児、小児、妊婦というのについては推奨できないと明言しているんですが、私もあまり推奨できないと思っているんですけれども、その点、今のお話だと、必ずしもそんなに強くはないということではよろしいのでしょうか。

○ 武谷参考人 推奨する理由はないんですけれども、普通の食事を摂っていることによって摂取される量というのは、別に悪くはないとかがえます。摂り過ぎても意味はないという意味で推奨はあまりできないでしょう。ただ、摂ってどうかというと、よほどの法外な量を摂らない限りは、それはどんな栄養食品だって、法外な量を摂れば何らかの害はあるので、それと同じようにとらえてよろしいと思います。

○ 上野川座長 いかがでしょうか。大分いろいろと議論も進んできたようですし、よろしいですか、先生方。

あくまでも今回の議論は、特定保健用食品としての大豆イソフラボンという議論だと思います。

先生のお話は、非常にクリアカットで明快に拝聴いたしました。ただし、人というか、状況によって随分影響が違ふ話だとか、あるいはこういう特定保健用食品という食品というのは、医師とか薬剤師などの専門家は通さないで自由に摂取できるというものでありまして、そうしたところのものを、今回の問題は長期的に、まず過剰摂取した場合にどうかということに対応して出された評価書案だと思うんですけれども、先ほどのお話ですと、

こちらの方のスタンスはよく理解できるというような御発言もあったと思うんですけども、そういう議論で、先生にこの評価書案を御覧いただいたと思うんですけども。

○武谷参考人 イタリアの研究と同じようなプロトコルといいますが、そういう摂り方をした場合には、事実としてこういうことは起こるというのはよいでしょう。ただ、実質的な害悪を及ぼすかに関してはまだ未知のところはあるけれど、このデータに関しては、私もおかしくはないと思います。

○上野川座長 そうすると、評価書案の基本的な考え方については、特に修正すべき点は。

○武谷参考人 申し上げてきましたように、効果とリスクの程度は大変個別的でありますので、明らかな効果を期待する以上は、光と影がある。光を求めれば、当然影の部分は自己責任で何らかのプロテクトをしていただくということは必要かと思います。

だから、それを行わないで万人に、ここまでは全く安全で飲んでくださいということになると、摂取量を下げざるを得ないでしょうね。

ただ、これは全くそういうコンサルテーションを受けないと、自分だけでずっと長期間飲み続けるという人に対しての摂取量と考えていいんじゃないかと思います。これを1週間とか2週間飲んで問題となるものではありません。

それから、エストロゲン単独でも半年ぐらいは全く問題ないというふうに言われてはおり、だからイタリアの研究で採用した条件下での上限と限定する方が科学的な記述かと思っています。

○上野川座長 では、先生時間はよろしいですか。

○武谷参考人 もうちょっとよろしいですよ。少し拝聴させていただきます。

○上野川座長 どうもありがとうございます。よろしくお願いします。

それでは、大豆イソフラボンの安全性の評価につきまして、評価書案として、大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価の基本的な考え方の検討に入りたいと考えているわけですが、先月開催の第32回専門調査会で審議したところではありますが、その際に評価書案としての方向がほぼ固まってきたということで、各委員から提出された意見を参考に最終案を今回議論し、可能であれば、本日まとめたいと考えておるわけですが、それについて御了承いただけますか。

○武谷参考人 済みません、私が発言する立場ではないんですけども、先ほど申し上げましたように、これは実際に患者さんで使用されている方が非常に多いんです。ですから、いたずらに不安を与えるのはいかがかだと思いますので、ここで言う摂取の上限ということはどういうことを意味するのかと、その辺がわかるような形で、1週間使ってどうしまし

ようと、血相を変えて来られても困るので、そこを十分誤解のないように記述していただければ、これでもいいと思うんです。

○上野川座長 そのとおりだと思います。そういう意見を賜われれば、我々はやはり専門家としての先生の御意見を非常に尊重したいという立場から、今日はおいでいただいたわけですから、どうもありがとうございます。

あと、この評価書案を読んでいただければわかると思いますけれども、今後新しい安全性の知見が来た場合には、それについて、もう一度再度こういったような問題については検討するということが最後に記載されておりますので、今いった先生のお話もそういうことだと理解しております。

では、本日はこの評価書案につきまして、全体の表現、書きぶり等について審議をしたいと思います。では、よろしいですか。

○吉富課長補佐 それでは、資料1を用いまして、前回の調査会及びその後にごいただきまして修正の御意見を反映させたものを御説明させていただきます。

資料1を御覧いただけますでしょうか。主な修正課所のみを御説明させていただきます。

○寺田委員長 武谷先生が、お帰りになる前にちょっと発言させていただきますか。

○上野川座長 どうぞ。

○寺田委員長 メディカルサプリメントというのが出だして、要するに医者のコントロールの中でこういうサプリメントをやるという考え方はいかがでございましょうか。全体の話なんですけれども、いわゆる健康食品を扱っていますので、先ほど座長が言いましたように、医者のコントロールなしに委員会が承認する場合としない場合があって、しかも、ここの食品安全委員会は、安全性だけをやって、先生が言われたように、リスクベネフィットをやらないんです。コストもです。そうすると、非常にへんてこな報告書になるんです。今回の場合は、できるだけそういうことも含めて書いた方がいいと思っています。

それは別として、いわゆるメディカルサプリメントという考え方は、あまりないんですか。

○武谷参考人 先生がおっしゃるとおりかと思います。これは人によってはよくもなり、悪くもなるというわけでございまして、ある程度どういう人に向いているという情報も必要でしょう。それから、ある一定量を超えて摂取する場合には、やはりきちんとリスクベネフィットを評価できるような体制でやる分には、ベネフィットが勝るんじゃないかと、私も全く先生と同感でございます。

○上野川座長 よろしいですか。

○寺田委員長 はい、これで結構です。

○上野川座長 今の先生の御発言は、私はちょっと確認したいんですけども、特定保健用食品以外にメディカルサプリメントみたいなものを設定したらどうかと、そういう意味ですか。

○寺田委員長 そんなことを含めていわゆる健康食品全体として随分と議論しなければならないし、ある量で確かに効果のあるようなもの、そういうものを食品として本当に摂るべきなのか、あるいはこの食品のカテゴリーに入るのかどうかということも議論しなければならないんですけども、現場で患者さんを見ておられる立場から、どういうふうにお考えになっていきますかということをお聞きしたかったんです。

○上野川座長 わかりました。それでは、先生、よろしいですか。

○寺田委員長 もう結構です。

○上野川座長 では、事務局の方、続けてよろしくお願いします。

○吉富課長補佐 それでは、改めまして、資料1を御覧になっていただけますでしょうか。まず、14ページを開いていただけますでしょうか。

こちらは、中ほど破線で囲ったものの下のパラグラフにございますが、まず、閉経前女性、閉経後女性及び男性のところについては年齢を入れまして、一番最後になお書きで「閉経の年齢に個人差があることから、50～59歳の女性を閉経前女性及び閉経後女性の両方に分類している」という断わりを入れております。

次に20ページでございます。

20ページの一番上になりますが、こちらに動物試験の導入の部分がございましたが、こちらのところが少しわかりづらい内容でございましたので、改めております。

読み上げますと「主にエストロゲン活性の高いゲニステインについて、マウス、ラット、サル等の経口・皮下投与試験により、(1)エストロゲン活性を測定するバイオアッセイ(子宮肥大試験など)において、測定される種々の化学物質中の一検体として、または(2)妊娠動物に投与する試験系によって、妊娠動物や胎児に対する影響、もしくは新生児に投与することによる影響等について検討されている。これらの試験においては、(1)では子宮重量の増加を来し、エストロゲン作用陽性との判定を受け、(2)では母動物のみならず子動物の生殖機能の異常等が認められた」。

次は、30ページの一番下のパラグラフになります。

こちらにつきましては、前回、後半の部分で、男性と閉経前女性、閉経後女性等に与えるエストロゲンの作用の推察について、いろいろ御議論がございましたので、こちらにつ

いても関連いたしますので、改めております。

修正箇所を読み上げますと「ただし」以降でございます。「男性にも恒常性維持機構は存在するものの内因性のエストロゲン量がもともと少ないため、外来性のエストロゲン量が、調節可能な量を容易に凌駕してしまう可能性がある。その点で、閉経前女性よりも外来性のエストロゲンに対する感受性が高い可能性が考えられる」。

○武谷参考人 客観的な事実といいますか、考え方で、ちょっと御確認いたしたいんですけども、これは男性の方が女性ホルモンが少ないので、この種のを投与した場合、影響が強いと、そういうことをおっしゃりたいんでしょうか。エストロゲンに対する感受性が高いと。

○菅野専門委員 良い悪いは別として、影響を受けやすいということです。

○武谷参考人 いいも悪いも含めてですね。ただ、御存じのように、閉経後の女性よりは同年代の男性の方がエストロゲンが高いのでありまして、その辺りはどのようにここで解釈してよろしいんでしょうか。

○菅野専門委員 閉経前と比較して。

○武谷参考人 前の話ですか。

○菅野専門委員 では、閉経後と比べると高いというのは付け加えましょうか。

○武谷参考人 ただ、これは男性には、やはり男性ホルモンが大量にありますので、それがかかなりエストロゲンの作用をブロックしますので、性差を比較すると、かなりいろんな問題が出てきて、どういう客観的事実でこういうことを記載されたかということは、説明が難しいような気がします。あまりにも性差による違いが多過ぎるからです。記載しても、これ自体あまり意味するところもはっきりしないような気もするんですけども。

○山本専門委員 書くべきことは、男の方がリスクが高いか、低いかについて書かないと、また男についての説明を全部書かないといけないので、要は低いと書いていいのか、わからないと書くべきなのか。

○武谷参考人 ですから、男と女では当然リスクも全然異なるし、ベネフィットも異なるので、違ったリスク、違ったベネフィットに対して同列でどちらが安全だとか、安全ではないということ自体言えないんじゃないかと思うんですが。

○山本専門委員 おっしゃるとおりなんですけれども、ここではベネフィットは議論してはいけないというか、ベネフィットなしにリスクだけを議論しろということになっているので。

○武谷参考人 だから、逆に男性におけるリスクは何なのかというと、思いつきかねます。

取り過ぎて何が悪いのか、女性乳房が出るのかといったようなことでしょうか。あとはセクシュアル・アクティビティーが影響を受けるのかと言うようなことでしょうか。大量に摂ると、精子形成能が障害されることがあるのかどうか、そういう論文はございましたか。

○山本専門委員 論文レベルというか、疫学研究では出ていないんですけども、最近、例えば前立腺がんとかでは、P S A 上がるだけのようなものは、こういう植物性のエストロゲンの取ると下がるかもしれないけれども、もっとインベーシブなものは、逆に増えるかもしれないみたいなことは多少言われていて。

○武谷参考人 前立腺の専門の方はおられますけれども、前立腺というのはステージによってホルモンの感受性はさまざまございまして、アドバンスになってしまうと、これは何が起こるかわからないので、効くのもあるし、効かないのもある、これはここで論ずるのは難しい。

ただ、一般にホルモン感受性がある限りは、予防あるいは治療効果があるか、ないかであって、リスクは度外視できると思うんです。その辺りを一般の方々にどのように説明をしたらいいのか。

○菅野専門委員 確固たるサイエンティフィックな情報は人間にはなくて、動物レベルに止まっていると思うんです。ですから、ある程度内因性のものをかく乱するかどうかというレベルでの論議を行っているのです。

○武谷参考人 生理的状況から逸脱することをリスクと考えたと。

○菅野専門委員 リスクとは書けないので、感受性としか書いていないです。

○武谷参考人 ただ、目に見える形での月経周期の延長とか、不妊になるという形では女性の方が問題かと思えます。

○菅野専門委員 現段階では動物の話なので、ここでは強く言わないようにしていますが、この場面では、感受性があるのか、ないのかぐらいは言わないといけないということです。

○武谷参考人 私は、主張するつもりではなく、ちょっと確認しただけです。

○上野川座長 時間も限られていますので、武谷先生と菅野先生の御意見をいただいて、そして最終的にまとめてくという形でよろしいでしょうか。

では、進めてください。

○吉富課長補佐 引き続きまして、33 ページの方に米国がん患者を対象とした日常生活に関するガイドが発表されておりますが、米国心臓協会の方からも、つい最近研究レビューが出ましたので、それについて概要を掲載しております。

途中から読み上げさせていただきますと、レビューの中で「大豆イソフラボンに関しては、更年期（閉経期）の血管運動症状（のぼせ、ホットフラッシュ等）に対して低減効果はなく、またその結果は大豆そのものによる閉経後の骨喪失遅延効果を混同したものであった。また、乳がん、子宮内膜がん、及び前立腺がんの予防と治療に対する効果と安全性については確立していないこと、臨床報告に基づく根拠に乏しく、副作用の可能性については警告的であることから、食品や錠剤として大豆イソフラボンサプリメントを摂取することは推奨できないと結論している。これに対し、豆腐や大豆バーガー等の多くの大豆食品は、多価不飽和脂肪酸、食物せんい、ビタミン類、ミネラル類を多く含み、飽和脂肪酸の含有量が低いことから、飽和脂肪酸やコレステロールを多く含む動物性たん白質を、大豆食品と置き換えることは、心血管疾患や、全般的な健康に有用／有効であろうとしている」。

次に 39 ページになります。

39 ページの上から 3 行目になりますが、こちらについては「また」以降の特定保健用食品と医薬品について比較しておりまして、こちらは大部分の人について安全と考えられる量を見積った量に設定すべきと、特定保健用食品にしておりましたが、ちょっとこちらは文言を変えまして、そちらにありますとおり「その摂取量については、十分な安全性を見積った量に設定すべきと考えた」ということにしております。

次に、済みません、事務局のミスでございまして、39 ページの下については、前回いろいろたくさん御議論をいただいたところでしたが、それを受けまして、修正をしておりますが、これは文章としては反映されておりますが、見え消しのような状態になっていないです。実際にこの形で修正をいたしましたということでございます。

39 ページの一番下のパラグラフから、40 ページの次のパラグラフまでということでございます。

読み上げます。「4.2.2.1 において検討した報告においては、大豆イソフラボン 150mg/日程度を摂取した閉経前女性における影響として、血清 E 2 の低下と月経周期が延長しており、より低い大豆イソフラボンの摂取量 60mg/ 日前後においても報告されている。

この様な体内エストロゲン環境の変動影響は、恒常性維持機構が低下していると考えられる閉経後女性では更に低い大豆イソフラボンの摂取量で発現する可能性、すなわち、閉経前女性よりも外来性のエストロゲンに対する感受性が高い可能性が指摘される。

乳幼児では、恒常性維持機構が未発達であることから、外来性のエストロゲンに対する感受性が、閉経前女性よりも高い可能性が考えられる。男性についても、恒常性維持機構

は存在するものの」、こちらについては先ほどまとめた文章とほぼ同様の文章になっております。

次に 44 ページになります。

6.2 のところで検証しておりますが、その計算式があるような形になっておりますが、その下のパラグラフでございます。

平成 14 年度の国民栄養調査から求めました中央値についての言葉を、これまで常用量としておりましたが、医薬品の使い方で、ちょっとニュアンスが違うんじゃないかという御指摘がございましたので、中央値の表わす言葉を日常摂取量という言い方に改めております。

次に 46 ページでございます。

一番上に「6.2.3 イコール産生能について」とございますが、こちらについては、前回までは多食者及びイコール産生能についてとなっております。こちらの調査会で 150mg を摂取した方の試験を用いまして検討していることから、多食者についてもある程度の検討をしたことになるのではないかということの御指摘もございましたので、多食者に関する文言を削除しております。

こちらの評価書の主な修正内容として、最後に 48 ページになりますが、こちらも見え消しの方が反映されておきませんが、48 ページの一番下のパラグラフが場所を移動してこちらになっております。「従って」で始まる文章については、後ろにもございましたけれども、これを前に持ってきて、こちらに置いております。

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。今日、御欠席の先生から何かコメントはありましたか。

○吉富課長補佐 いただいております。

○上野川座長 では、今の評価書案につきまして、どうぞ。

○北本専門委員 今日のプレゼンテーションで、イタリアの 150mg というのは、直接健康被害には結び付かないと私は理解したんですが、47 ページの「8. まとめ」のところの下から 4 行目で「大豆イソフラボン 150mg/日はヒトにおける健康被害発現量と考えられる」というのがこの評価書案ですけれども、今日の武谷先生のお話では、これは健康被害に当たらないと。

○武谷参考人 そうですね、これは直接症状も確かに出ていないし、これ自体正常な所見とは言えないんですけれども、直ちに何らかの有害なものとも言い難いところがあります

けれども、好ましいものではないでしょう。被害と言うと、やや強過ぎるような気はいたしますが、被害というのは、やはり何らかの症状、ただ、これは疾病のクライテリアには入ってはいらぬでしょうね。グレーなところですけども。

○上野川座長 どうぞ。

○山添専門委員 武谷先生、その健康被害発現量は、確かに言葉としては結構はっきりした表現になっていますね。例えば、ここを健康被害発現可能量としたら、比較的妥当ですか。

○武谷参考人 我々はいつも直接的な表現をしていますので、こういう書き方はあまり慣れてはいません。確かに、4%という数字ですので、しかも自然に発生するものの上乗せもあると思いますので、発現可能という表現がどうでしょうか、そういう意味での可能というのがなじめる表現になりますかね。

○上野川座長 どうぞ。

○吉富課長補佐 先生の今の御発言からすると、完全に健康被害を全く否定するものではないということですね。

○武谷参考人 そうということです。ただ懸念はあると。

○吉富課長補佐 懸念の量ではあるけれどもということ。

○武谷参考人 事実とはもかくとして、それ自体はですね。

○菅野専門委員 可能あるいは懸念でも行けるかどうかですね。

○武谷参考人 はい。

○井上専門委員 事実だけで言えば、影響を与えたことは確かなわけですが。だから影響量と単純に書いた方がいいと思います。ヒトにおける影響量と考えられます。その影響がどういう意味を持つかは、またこことは切り離して議論した方がいいのではないのでしょうか。

○武谷参考人 影響が起り得るとか、そんな表現でもいいのかもしれませんがね。

○上野川座長 どうぞ。

○北本専門委員 もう一点ですけども、44ページの真ん中より上に、閉経前女性と閉経後女性と男性というのがありますが、男性に関してですけども、今日の先生のお話だと、男性は特にリスクはないと伺ったんですが、この評価書案の文脈は男性も30mgと書いてあるんです。何かちょっと論理的に矛盾しているように私は思うんです。

○武谷参考人 男性のリスクは、つまびらかではないんですけども、確かに、私の知り得る限りでは、男性にとっては、いわゆるメタボリックシンドロームといいますか、生活習慣病、高脂血症とか、高血圧とか、そのようなものに対して、ある程度歯止めをかける

効果は予想されるでしょう。

また前立腺発生がんは、男性のがんとしては、1位、2位を争っていると思います。それに対して、たかだか影響は全くないか、あるいは長期服用した場合に、内因性のエストロゲンに拮抗する効果という点で、それを少し抑えることは期待できると思います。少なくとも、私の知り得る限りでは、男性に対しての有害な報告というのはみあたりませんが報告も少ないでしょう。

それから、ホルモン補充療法は主として女性に対するものですが、男性に対する男性ホルモンの補充療法もありまます。これは男性ホルモンが少し不足している人に対して行うものです。その正当性にかんしてはまだ結論が得られていないということです。

○上野川座長 よろしいですか、どうぞ。

○長尾専門委員 やはりこういう特定保健用食品ですから、一番許容量が低い人に合わせて、男性用とか女性用とかという形で考えるよりは、低いレベルに合わせて1日許容量と決めていいんだと思います。

○北本専門委員 我々の役割は、サイエンティフィックにそういう研究を基に評価書案をつくるべきだと思うんです。そうすると、男性に関しては、そういう研究報告がないわけですから、それを女性の子宮内膜増殖症ですか、それから外挿して男性もという論理は、どう見てもサイエンティフィックではないと私は思いますが、いかがですか。

○上野川座長 どうぞ。

○菅野専門委員 それは、評価書を書く大前提のところにありますように、まず人間の情報を探して、それがだめなときは動物の情報を見て、そこで生物学的蓋然性の範囲で判断するという手順を踏んできたので、ここで突然それをキャンセルして、男性だけ青天井で良いという論議はできないと思います。動物実験でも、雄側にも有害に出るというデータはあります。ヒトの男性に対しても女性乳房化などエストロゲン作用が出る報告がありますが、どれだけの量からそれが出はじめるかという問題は正確には未知です。

なお、効果に関しては、先ほどのCirculation誌のような論文では、はなから否定してくるような論文もあるぐらいですから、そこら辺も勘案すると、今の段階ではこの評価書の線しかないのではないかと思うのです。

それを「サイエンティフィックでない」と言われると、それは語弊があって、生物学的蓋然性まで戻らざるを得ないと思うのです。

○北本専門委員 寺田委員長にお尋ねしたいんですけども、この部会では数字を出すことが使命なのか、要するに私は、科学的に調べるのは、今、無理だと菅野先生がおっしゃ

られたので、そういう意味では時間をかけて検討を続けるというのも結論としてはあり得ると思いますが。

○寺田委員長 委員会としてですか、委員会としてというより、私の個人的な考えとしましては、評価できないものは評価できないでいいんです。諮問を受けた厚生労働省から来ているわけで、男性の場合には、現在の情報では上限値を決めることはできないと、それはこの委員会の方のそういうディスカッションでもし決まれば、それはそれで私はいいと思います。曲げて数字をつくることは何もないと思います。

もし、数字を付けられるんだったら、その言い方ぶりで、データはそれほどきちんとしていないけれどもという書き方でもしようがないと思います。もともとこれが来たときに、厚生労働省が、要するにベネフィット、利益をどういうふうに考えていて、どうするつもりなのか、あとの管理の方の情報は聞いていません。こういう本当に効果がある可能性のあるものは、先ほど言われましたように、非常に個別化したものですから国民全体としての安全性はなかなか難しいところがありまして、一般の国民にとっても、ひょっとしたらいいようなことも悪いという変な印象を与えるのもまずいと思います。勿論逆の場合もあると思いますから、文章をきちんと注意深く書くことです。データが乏しい場合は、それではしようがないところは随分あるんじゃないかと私は思っております。

先ほど言いましたのは、特保全体のシステムに関することに関してもいろいろとこちらからものを言わなければいけないことが来つつあるのかなという感じは少ししております。

本当にいいもの、効果があるものは必ず副作用があると考えたほうが良いのですから、だからそのところの安全性だけやれといっても土台無理な話なんです。だけれども、無理だといってもこの辺ならいいだろうと、非常に安全によったところで、ここでは評価せざるを得ないということになるんでしょうか。今、だれもお医者さんが見ていない人がこっそり飲むような、例えば10万人に1人が変な飲み方をして変なことが起きても困ると、そういうスタンスですずっとやっているわけであります。

今の質問に対する答えは、できないのはできないとききちんと書いた方がいいと考えますし、ある程度の数字があるところは、その範囲内で書いてお返ししたらいいんじゃないですか。

○上野川座長 2年にわたって、一番最初にサイエンティフィックな評価をするという形で多くの先生方の意見、今日はまた武谷先生の意見を聞いて、こういう形にコンセンサスを得てきたというのが1つの筋合いであります。

これに関しては、北本先生がおっしゃったような、いろいろな議論も確かにあったかも

しれませんけれども、まとめの方で、やはり現時点では、この委員会としてどういう考え方を出すかということで、最終的には厚生労働省の方の委員会、あと厚生労働省の方の行政執行機関の方に実際の取扱いはお任せするという格好にシステムとしてはなっているような気がいたします。

前回、多くの先生の意見を聞いたところ、こういう方向でと皆さん御了解いただいたということで固まってきているという方向で、私は理解して、今、議事を進めさせていただくんですけれども、やはりその以後で、一度何かの形で新しい科学的事実が出てきた場合には、やはり数値を決めるのが目的ではなくて、国民の健康というか、それを起点に考えた場合にこの専門調査会としては、そういう形で進んできたという点を御理解いただきまして、北本先生はいろいろ御意見があらうかと思えますけれども、全体の先生方の御意見は大体そういう方向で行っているのではないかと私は理解しておりますので、その点で進めさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○北本専門委員 前回、武谷先生のプレゼンテーションがあれば、当然これは変わっていたので、座長の上野川先生が言われるように、それ以降に、今日の話自体は非常に検討すべき新しい事実だと思えますので。

○上野川座長 その点、いかがなんでしょうか、これは非常に重要な問題なので、前回はいろんなアクシデントがあって、武谷先生においでいただけなかったんですが、それでこの案について一応議論されていたということで、確かにそういう御意見もあらうかと思えますけれども、では武谷先生の御意見を今日お聞きした上で、この内容についていかがかという意見も、やはりここで、大方の先生は大体、武谷先生の御意見を、この論文とそんなにそごがあるようには思えないような意見だと思えますので、私はそういうふうに申し上げたんですけれども、やはりその点は、今、北本先生の御提案もなるほどと思えますので、御意見を少し賜わりたいと思えますけれども、どうぞ。

○山本専門委員 今のことに對しては、最後にお答えさせていただくとして、私の中で前回と違っているのは、前回ここで決めた後に、マスコミ報道が結構ありましたね。それを見たら乳幼児と妊婦にはイソフラボンが悪いと、それを知っていましたかみたいな報道なんです。それは我々の意図とは全く違っていて、やはり我々の意図が全然ということはないかもしれませんが、乳がんのリスクを高めるかもしれない。高めるんですかと、そんなのは、例えばエストロゲン作用があるものについては一般論なので、何もイソフラボンだけの話ではないわけです。ですので、非常に違和感があつたんです。

それで、先ほどのお話にあったように、サプリメントの安全量を決めるというのは、当然こういう話になってしまわざるを得ないじゃないですか、イソフラボンに限らずこういう話になってしまうということが、まず伝わっていないと、皆さんやはりイソフラボンだけが悪いのかみたいに思ってしまうと思うので、私は昔委員ではないときに、これを見たときには何でそんなのを決める必要があるのかなと思っていたんですが、入ってみると、今日あったような議論からも決めなければいけないと。

私は、後追いでこれを見て皆さんどういうふうにされたのかと考えたら、まず感受性ごとに対象者を分けたと。それから感受性、あるいは先ほど影響という言葉がありましたけれども、影響が出る量はどこかというところを文献から持ってきたと、できれば人間、そうでなければ動物実験と。

その次に出てきた影響あるいは感受性とリスクの関係、さっきのハイパーレジャーはリスクかどうかというところを見た。それと日常摂取量との関連を見た。コンテニューアル論理があまり取り過ぎるとよくないだろうとか、例えば世界的に見て高い国より摂るのはあまり意味がないだろうとか、それはリスクベネフィットバランスがそれしかできないからで、本来ベネフィット側がもっとちゃんとした情報であれば、それとのバランスでできるはずなんです、そこは我々に情報がないのでできないということ。

それから、妊婦とか乳幼児は、コンサパティブに行きましょうとか、あるいは感受性が低いであろうと思われるものに対しては、青天井で行くというか、決めないということにするのか、あるいは低いレベルに合わせてやるのかみたいなところのもともとの考え方を、例えば初めに多少でも書いておいて、それでこういう判断でやるとイソフラボンはこうなりますというふうにすると、どこまで読んでいただけるかわからないですけども、そう思いました。

ですから、私の今回思ったことは、初めにこういうふうなコンセプトで書きましたということを一一般論として、これからも書くということがあと思っています。

プラス、先ほどの北本先生の御意見に関しては、確かに男性に対してのリスクがそんなにはない、そういうふう考えた方がいいのであれば、書かないでいいのか、わからないと書くか、それとも低い方に合わせたからこれにしましたと書くか、その辺のスタンスを明示して書けば、誤解もないんじゃないかと思いました。

○上野川座長　ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○吉富課長補佐　結局、山本先生の最後の御意見なんですけれども、38ページの「6．食

品健康影響評価」の導入のところで、どのように考えた形の方向での評価をしたかということ、ある程度記載をされております。

ですので、ここで書かれていることが十分でないのであれば、ここをもう少し厚くする必要があるのかなと思いますが、とにかくこちらで言っているのは、十分な情報はありませんでしたと、特に安全性に関しては十分な情報はありませんでしたが、38ページの「以上の点から」とありますとおり、食経験を基礎としまして、1日摂取量の上限についても検討して、それで特保としての場合は、この食事の量とこの量の中に収まるようにするという考え方が望ましいと考えて、また特定保健用食品については、医薬品のように処方するようなものでもないということで、十分な安全性を見積るように設定すべきと書いております。

ですので、男性のところでも少しそこが読み取れないのであれば、多少ここに加えれば、今のところでは行けるのかと思います。

○山本専門委員 そのとおりなんです。だから、この会議で実際にやっていることはそういうことなだけけれども、こうやって報告書になってしまうと、そのところが、例えばそれが一番初めにこういうコンセプトでやるとか、考え方みたいのが出ていて、それに合わせてやりましたとなっていれば、実際にここではそうやっているわけです。

だから、それが実際にあまり伝わってなくて、結局何でそうやって決めてしまうんだみたいな議論になってしまうので、そういうことを明示した方がいいと、実際に書かれていることをよく読めばわかるんだけど、よく読まないといけないことは多分伝わらないと思うので、よく読まなくてもわかるように、初めにこういうことをやるんだということを、毎回そうやってやっていますみたいな、今回のイソフラボンに限ってではなくて、常にこう考えますみたいな形で、今回初めてのことなので、今後そういうふうにしてやっていく方が多分議論も行きやすいと思うので、今回ではなくても次回に向けてでも、今回やった議論の中で抽出して、こういう点についてやったと書けば、こういう微量な安全性の評価をしないといけない状況というのは結構たくさんあるので、そのときも参考になると思います。是非、そうしたらいいんじゃないでしょうか。

○上野川座長 その御意見についてはごもっともな点で、常にいろんな先生の、いわゆるこの専門調査会でも議論して、そしてその意見に沿った形で、初期のころから見ていただくと、やはり大豆食品に対して過剰摂取がいけないとか、日常の食生活に対して意見を申し上げるということではなくて、あくまでも特定保健用食品という保健表示をする食品に対して、それを基盤にした場合にどういう考え方でいるかということが基本だと思います。

その点について、確かに先生がおっしゃるように誤解があることも確かで、それは対応してきたわけですが、もしもまだ対応が十分ではないとすれば、今後、例えばパブリック・コメントとか、リスクコミュニケーションとか、要するに第三者的な意見を聞く機会がありますので、それを通じてやはり手を加えていくということも十分あり得ると思っています。

事務局、そういうことですね。

どうぞ。

○磯専門委員 今の男性の方の健康影響に関する議論ですが、報告書にありますように、21ページの動物実験では、雄に関しては、精子形成なり、精巣の発達なり影響が出ているという議論があって、一方、30ページでは、臨床的なデータからは健康被害がないという議論がされているのですが、ただ30ページにありますように、例えば一番上の男性のデータとか、●の一番上ですが、あとは●の5つ目の男性のデータですが、イソフラボンの投与量は低く、投与期間も短いことが特徴です。

今回問題にしている75gもしくはそれ以上のイソフラボンの摂取量で、長期間というのには、これは判断材料にならないという点についても言及した方がいいのではないかと考えます。

○上野川座長 非常に長い文章ですので、全体の文章の整合性という点が、御指摘の点でもあろうかと思います。基本的にはそういうことですね。前後関係をきちんと確認した上で、きちんとしたものにつくり上げていこうと思っています。

○磯専門委員 臨床のデータにおいて、判断できるだけの投与量と、投与期間があるような研究データがないということを明記すべきだと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 48ページの最後の「9. おわりに」なんですが、下から3行目に「従って」という文章で、この前、こういうふうにすると確かに議論したんですけれども、上の文章と下の文章が「従って」ではつながらないと思うんです。これは「従って」を「なお」にした方がよろしいのではないかと思います。

あと、安全性以外で、ちょっと追加したいことがあるんですが、よろしいですか。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 9ページの代謝のところ、割合最近の報告なんですが、イソフラボンは唾液でも配糖体は分解され、また小腸粘膜でラクテース・フルオロジン・ハイドロレーズというクエルシトリンなどを分解するのと同じ酵素が分解して、それで吸収に関わって

いるということが報告されていまして、それを付け加えました。文献としては、最後に赤で入っています。

ラクテースは御存じのように、日本人ではアダルトで発現レベルが低い酵素です。したがって、外国で行われた配糖体の吸収、アグリコンの吸収を比較した場合に、ほとんど同じなのに、日本の研究ではアグリコンの方が全然吸収がいいというのは、どうもこれで説明されるのではないかなというのは、報告には書いてないんですが、私はそう思いました。

そういうこともあって、代謝の部分のいろんな報告が出ているところをまとめた方がわかりやすいんじゃないかと思って案を考えたんですが、ちょっと申し上げますので、聞いてください。それで、また後何かあれば。

大豆イソフラボンの薬物動態には、閉経前後で差はない。新生児では抱合能が低く、排出半減期が長いことが動物実験で示唆されている。大豆イソフラボンを食物から摂取した場合と配糖体を錠剤として摂取した場合、これはここにある報告の2つが、たまたまアグリコンで投量の違う2つの報告を比較すると、ゲニステインの血中濃度には差はないが、イコールの前駆体であるダイゼインは後者の方が顕著に高い。濃縮に使った材料の中にダイゼインが非常に多かったのが原因だと、私は想像しています。

それで、配糖体の吸収にはラクテースが重要な役割を果たしているのも、日本人ではアグリコンの吸収が配糖体より高いが、欧米の研究では両者に差がない。また、食物の形態によって、摂取後のイソフラボンの動態は異なる。

これは2006年のもので、ソイミルクと、これは日本語で何と訳すのかわからないんですが、テクチャード・ベジタブル・プロテイン。それからテンペというんですか、そういう形でイソフラボンを投与した場合に吸収率がどのぐらいか、アベイラビリティーがどうかということを中心に報告したのが今年に出ているので、そのことを一つ引用しておく、吸収に関して、わかりやすいなと思いました。

○上野川座長 それは、ちょっと文章をこちらの事務局の方に渡して、それで検討してください。

○吉富課長補佐 直前でしたけれども、前もっていただいておりますので、また代謝の関係の先生とも御相談したいと思います。

済みません、菅野先生は、どうしてもお時間に制限があるということでしたので。

○上野川座長 はい、どうぞ。

○菅野専門委員 先ほど武谷先生に欧米風の食事をした人に錠剤で足したらどうなるかと伺ったのですけれども、同じ量のイソフラボンを日本食としてきちんと摂った場合と、そ

うではなくてこうしたサプリメントで摂った場合と考えたときには、やはり日本食としてきちんと大豆食品を摂った方がイソフラボンだけではなくて、いろんなものがあって、多分良いだろうなと食文化的には思うわけです。

ですから、治療的な意味合いとして、患者に錠剤で補充すると何か特定の効果が起こるという発想と、日本人の食文化の特殊性として、普段から製品として大豆製品全体としてタンパクなどいろいろなものの総体として食べている場合の発想とをと比較すると、ここでの論議のもっていき方によっては、大豆食品を食べなくてもサプリメントさえ摂っていれば、長生きできるんだ、ということになってしまう可能性があると思います。つまり、医療的な使い方と、食文化とでの違いについて、コメントを是非いただければと思うんですけれども。

○武谷参考人 確かに植物性エストロゲンの摂取量と種々の健康との相関に関しては、欧米人ではあまり認められていないです。アジアの方が、その関連性が強いんです。

これは、1つには体系が小柄であるということで、パーボディーにして摂ったものが相対的に多くなるということ。

もう一つは、今、言われたように、植物性エストロゲン以外に何らかの健康によいものをアジア人が摂っていて、プラスαの、それが相関的なのか相乗的なのかわかりませんが、そういう効果を発揮しているのか、その辺はちょっとわからないところがありますけれども、確かにこれまでの統計ですと、東洋人の方が、植物性エストロゲンに対する効果は出ていたということはありません。

○上野川座長 では、今までのような議論がございすけれども、時間の関係がありますので、各委員からの質問、御意見というのは出尽くしたと考えてよろしいでしょうか。

どうぞ。

○本間委員 遅れてまいりまして、発言するのは不謹慎だと思いますが、お許してください。まとめの部分でございすが、やはり北本先生がおっしゃった、男性を判断するデータというのは、我々の今後のデータの取扱い、我々はどういうデータを信頼するかということが表われるんじゃないかという気がいたします。これはやはり今のデータでは、男性が評価できないということの方がいいんじゃないかと私は考えております。それ以上は、とやかく申しません。

○上野川座長 どうもありがとうございました。今の御意見は十分に拝聴しておきたいと思います。それでよろしいですか。

そういたしますと、大筋の方向では、先ほどから申し上げましたように、大方の先生の

御意見を斟酌しますと、一応、座長としましては、この評価案の方向で固まってきていると考えたいと思います。

それでは、各委員から出された文言、それから御意見を事務局で修正して、座長である私が確認した上で、それから各委員にも相談した上で、本調査会としての最終案を食品安全委員会の方に報告したいと思います。

また、これも前回の調査会で、委員の先生方に御了承いただいたことですが、評価案の基本的な部分につきましては大きく変わっておりませんが、よりわかりやすい評価書と、やはり前後の論理に矛盾がないような構成に変えていることから、今後、国民の誤解を招かぬよう、これは非常に重要なことだと思うんですが、十分リスクコミュニケーションを図って、そして国民からの意見、情報の募集の手续に入って、更に深めた議論というか、この案に対しての議論をいただきたいと思っております。

それでよろしいでしょうか。

これは、時間的にどういたしましょう。今日は、ちょっと予定よりも時間がありますが、一応まだ進めておきますか。

次に、今の評価書案と同時に、厚生労働省から意見を求められている大豆イソフラボンの関与成分とする特定保健用食品３品目について前回振れましたけれども、御審議をいただきたいと思っております。

前回の調査会で、報告書案を事務局から読み上げていただいておりますけれども、今回も現在の評価書案を反映させた形で、３品目の報告書を事務局に用意していただいておりますので、その修正部分を主に、説明後に御審議いただきたいと思います。

では、事務局から３品目に関わる評価結果案についてお願いしたいと思います。

○吉富課長補佐 資料２の方を御覧になっていただけますでしょうか。前回全体を読みわたしておりますので、この評価書案を受けました上での変更部分という形で、その変更部分だけを確認させていただきます。

そうしますと、まず６ページを開いていただけますでしょうか。「４．安全性に係る審査結果」とありますが、こちらになります。

まずこの「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」でございますが、こちらについては、今回御審議いただきました評価書案に基づき、次のとおり判断されるということでございます。

「（１）閉経前の女性、閉経後の女性及び男性が、日常の食生活に加えて、本食品をその摂取目安量の範囲で適切に摂取する限りにおいては、安全性に問題はない判断される。

(2) 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児(妊婦が対象)、乳幼児、小児が、日常の食生活における大豆イソフラボンの摂取に加え、本食品を摂取することについて、安全性の観点から推奨できないと判断される。

以上の結果を踏まえ、特に大豆イソフラボンの安全性の観点から、本食品には『妊婦、乳幼児、小児の方は摂取しない旨』、『他のイソフラボン含有サプリメントとの併用はしない旨』、『過剰摂取はしない旨』等の内容の注意喚起の表示を行う必要があると考えるので申し添える」。

次に「イソフラボンみそ」です。こちらも 6 ページの「 4 . 安全性に係る審査結果」のところが変更箇所になっております。同様に、基本的な考えに基づき次のとおり判断される。

なお、本食品に関しては以下の 2 点を考慮する。

「本食品の関与成分である大豆イソフラボン 53 mg は、イソフラボンアグリコン 48 mg として換算する(申請者の計算に基づく)。

本食品の摂取は、日常食生活における味噌汁に使用される味噌に相当すると考えられることから、以下の計算においては、日常の食生活により味噌から摂取すると考えられる大豆イソフラボンの摂取量(イソフラボンアグリコンとして 6 mg(換算値))を考慮する。

(1) 閉経前・閉経後の女性及び男性が日常の食生活における味噌 12.9 mg に代えて、本食品 34 g(大豆イソフラボンアグリコンとして 48 mg を含有)を摂取する場合、日常の食生活による大豆イソフラボンの摂取に加えて、大豆イソフラボンアグリコンとして 42 mg の大豆イソフラボンを追加的に摂取することになると考えられる。

この摂取量は、別添の『大豆イソフラボンを含む特定用保険食品の安全性評価の基本的な考え方(案)』で示した日常の食生活に加えて、特定保健用食品により大豆イソフラボンを摂取する場合に、安全と考えられる量(大豆イソフラボンアグリコンとして 30 mg/日)を超えることから、十分な安全性が確保されるとは言いがたい」。

(2) は先ほどと同様でございます。

112 行目からですが「以上の結果及び本食品は味噌という一般的な食品の形態であることから摂取の対象者を特定することが難しいと考えられることから、本食品に『他のイソフラボンを強化した食品との併用はしないこと』等の注意喚起の表示を行ったとしても、十分な安全性が確保されるとは言いがたいと判断される」。

次に「大豆イソフラボン 40」になります。こちらは 5 ページがやはり該当箇所になりますが、こちらは事務局のミスでございまして、十分な反映がされておられません。参考とい

たしまして「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」、こちらの6ページにあります「4. 安全性に係る審査結果」のところを御覧になっていただければと思います。

最初の2行については同様でございますが、ここに先ほどの「イソフラボンみそ」と同様な文言が入ります。内容としましては、本食品の関与成分である大豆イソフラボン、こちら40 mg はイソフラボンアグリコン 26 mg として換算する。この文言が入ります。値につきましては申請者の計算に基づくことになります。

1. 2. としてありますが、タブレットの方の(1)と(2)及びその以下の文章が同様にして入ることとなります。

説明は以上でございます。

○上野川座長 よろしいでしょうか。では、特定保健用3品目ですね。現在報告いただいた案につきまして、各品目につきまして、項目ごとに御審議をいただきたいと思いますけれども、御意見を賜りたいと思います。

「オーラルヘルスタブレット カルシウム&イソフラボン」については安全性に問題はないということでしょうか。

次に「イソフラボンみそ」につきましては、今回の基本的な考え方に照らし合わせて、現時点では安全性から考えて推奨できないという結論になっておりますけれども、よろしいでしょうか。

○井上専門委員 先ほどの基本的な考え方をすれば、こういうふうになるのですが、詰まるところ、申請されてきたものは1日当たりの目安摂取量が34 g、みそ汁2杯分です。だから、これについては安全性を我々は担保できないよという結論になっているのですが、それは単に量の問題としてとらえてよろしいのですか。1杯分ならばOKだよという結果になるということですか。

○吉富課長補佐 結果的にそのとおりです。ただ、申請者がこの1日摂取目安量というものを提示しておりますので、その範囲で申請者がこれに対して安全性なりを評価してくださいと来ておりますので、今回はこういう形になってしまうのかなと思います。

○上野川座長 どうぞ。

○長尾専門委員 こういうふうに食品に添加する場合には、ここでも書いてあるように、国民栄養調査の平均の値を、30 mg でもし添加するんだったら、それにプラスするということですね。おみその場合はそうになっていますが、今後すべてそれで行くということと理解してよろしいのでしょうか。

- 吉富課長補佐 済みません、意味がよく把握し切れなかったのですが。
- 長尾専門委員 国民栄養調査で、おみそを食べるとそれから 6 mg 摂取されるわけですね。だから、おみそ分 6 mg は足してよくて、今、こういう食品があったとすると、その 1 日分には、みそ汁で考えるときは 36 mg がそこに入っていていいという意味なんですか。食品に添加するときは、げたはどういうふうに考えるんですか。ここに 6 mg と書いてあるものですから。
- 吉富課長補佐 6 mg を考慮するというのは、おっしゃるとおり、その 6 mg についてはもう摂っているものとしての計算ということです。
- 長尾専門委員 でも、これに代わるわけだから、その人は今度はもう普通のおみそ汁は飲まなくなるわけですね。
- 吉富課長補佐 プラスはしていません。普通のみそ汁にプラスこの「イソフラボンみそ」を摂るということではなくて、代えて摂取しますので、その文言はたしか入れていると思います。
- 井上専門委員 6 ページにあります。
- 吉富課長補佐 今まで普通のおみそを 1 杯飲んでいた分をこちらの「イソフラボンみそ」でみそ汁 2 杯分に置き換えて摂取する場合という形で考えております。
- 日常の摂取量としては、既に 1 杯分は皆さん摂っているというので、プラス α の部分について計算するので、今回については実際に含有量について云々ではなくて、その 42 mg についてどうかという話をやっております。
- 長尾専門委員 ですから、それでは加えて何 mg することができるんですか。
- 福田評価調整官 長尾先生のおっしゃるとおりでございます。要するに通常今まで 6 mg イソフラボンを摂っているので、みその中に 36 mg が仮にあったとしても、差し引きプラス 30 にしかならないから大丈夫という計算上の結論にはなるということでございます。
- ただ、これはこの「イソフラボンみそ」という個別の商品についての特別の場合でありまして、これが一般化されるかどうかというのは、また別途、専門調査会で十分御議論いただきたいと思います。
- 上野川座長 次は「大豆イソフラボン 40」につきまして、いかがでしょうか。これについては安全性について問題はないという結論です。よろしいでしょうか。
- では、3 品目の評価書案につきましては、座長一任という形でいただいて、意見を踏まえて事務局に修正していただいて、私の方で確認した後に食品安全委員会の方に報告をさせていただきます。

では、議題１の大豆イソフラボンに関する本日の審議は終わりにしたいと思います。

まだ時間が多少残っておりますので、次の議題をやりましょうか。引き続きまして、最初御説明したとおり、先に議題３の「キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思いますけれども、事務局から御説明いただきたいと思います。

○吉富課長補佐 本件につきましては、２月１３日付けで厚生労働省より諮問され、２月１６日の食品安全委員会において概要の説明及び審議が行われました。その中で新開発食品専門調査会を中心として評価を行うこととなっております。

諮問の背景及び内容等につきましては、この後、厚生労働省の方から御説明いただけることになっております。なお、退席されてしまいましたが、国立医薬品食品衛生研究所で行われております毒性試験のものについては、菅野先生が関係されていることを御報告いたします。

○上野川座長 ありがとうございます。

では、本日は厚生労働省の新開発食品対策室の北島室長にお越しいただいております。北島室長から諮問の背景及び諮問内容につきましの御説明をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○北島新開発食品保健対策室長 厚生労働省の北島でございます。

今回、食品衛生法第７条第２項の規定に基づきまして、この資料４－１にございます、製品名キリン細胞壁破砕アガリクス顆粒、販売者キリンウェルフーズ株式会社について、食品として販売することを禁止することを食品健康影響評価をお願いしているところでございます。

資料４－２で内容について御説明を申し上げたいと思いますが、なお資料４－３の本日の説明に係るデータ、関連の厚生労働科学研究の報告書、またキリン細胞壁破砕アガリクス顆粒の製造工程、その他。

４６ページ以降には今月１３日に食品健康影響評価を併せて依頼いたしました製品の販売企業である株式会社サンドリーが、現在は株式会社ＳＳＩでございますが、自ら自社製品について行った各種試験の一覧を付けております。これらの資料につきましても、後日詳細なものを提出させていただきます。

それでは、資料４－２を御覧いただきたいと思います。お時間がございませんので、簡単に御説明を申し上げます。

まず「１．食品健康影響評価の対象となるアガリクスを含む加工食品の特徴」でござい

ます。

今回、食品健康影響評価を依頼しましたアガリクスを含む顆粒状の加工食品は3製品があります。このうち、中期多臓器発がん試験の結果が出ている1製品につきまして、本日専門調査会に御審議をお願いすることとなったものでございます。

アガリクスは、キノコ的一种でございまして、ここにありますように、乾燥物を粉末、顆粒、錠剤にした食品、または乾燥物に栄養補助成分を添加後に、粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品及び菌糸体培養物を粉末、顆粒、錠剤、カプセル状等の形状にした食品が広く販売されております。

この3製品のうち、今回ラットによる中期多臓器発がん試験の結果、発がんプロモーション作用が認められたキリンウェルフーズ株式会社の製品「キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒」に関する製品の製造方法、分析試験成績等は既に提出しているとおりでございます。

「2.経緯」でございますけれども、アガリクス属のキノコに含まれるアガリチンにつきまして、その毒性がかねてより指摘されていまして、平成12年度厚生労働科学研究におきまして、アガリクス属のキノコの毒性情報に関する文献検索を実施しておりましたが、アガリクスに関して毒性報告はございませんでした。

その後、平成14年度にはアガリクスを含む製品のアガリチン含有量の実態調査に着手し、更に平成15年度からキノコ中のアガリチン及びその誘導体の分析法の開発に関する研究を行い、アガリクス含有製品の一部にアガリチンが比較的高く含有されるものがあることが初めて確認されております。

一方、アガリクスを含む製品による健康被害が明らかとなった事例は報告されておりませんが、アガリクスを含む製品による肝障害の疑い等の複数の事例が、学術雑誌等に掲載されていること。アガリクスを含む製品が広域流通していることから、厚生労働省では平成15年度より、国立医薬品食品衛生研究所において、アガリクスを含む3製品の毒性試験を実施しておりました。

この結果、同研究所の研究におきまして、中期多臓器発がん試験を実施している3製品のうち、1製品（キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒）に発がんプロモーション作用が認められたとの中間報告があったため、今般、アガリクスを含む製品について、食品安全委員会に対し、食品健康影響評価を依頼したところでございます。

なお、その他の2製品（仙生露顆粒ゴールド、アガリクス K2ABPC 細粒）については、遺伝毒性試験の結果は陰性であり、中期多臓器発がん試験については、現在試験を実施中ですが、2製品とも、現時点（平成18年2月15日）の時点におきまして確認してお

りますところ、ラットにおける腫瘍性病変の変化は認められておりません。今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしております。

次のページを御覧ください。

「３．遺伝毒性試験及び中期多臓器発がん性試験の概要」でございます。

試験に用いました製品は、ここにある３つでございます。遺伝毒性試験は、復帰突然変異試験と、それから染色体異常誘発性を検索しております。

また、骨髄細胞における小核試験も併せて実施しております。

「（３）中期多臓器発がん性試験」につきましては、ここに試験方法、投与量、検体はこの４つのボツの考え方に基づいて選定しております。

中期多臓器発がん性試験は、スクリーニング的意味合いが強いものの、ＩＣＨにおいても発がん性評価における *in vivo* 追加試験の一つとして推奨されており、国際的にも認められた方法であること、比較的短期間で発がん性に関する情報が得られることから、この試験を選択しております。

投与用量につきましては、本検体のヒトにおける摂取容態を勘案し、混餌投与とし、その場合の一般的に毒性が低いと思われる検体について設定する最高用量５％を本試験での最高用量としております。

次のページを御覧ください。

この試験の結果、中期多臓器発がん性試験において、１製品に１．５％以上の用量で、前胃、腎及び甲状腺において発がんプロモーション作用が示されました。

この用量は、ヒト推定暴露量の５～１０倍程度であり、また当該製品は遺伝毒性試験のうち、小核試験は陰性でありましたが、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が陽性でありました。そのため、当該製品の安全性について、安全委員会の方に評価を依頼したものでございます。

なお、その他２製品につきましては、遺伝毒性試験はすべて陰性であり、現在、中期多臓器発がん性試験を実施中でございます。

試験の結果につきまして、（４）のところに表等をお示ししております。

４ページ目を御覧いただきたいと思います。

中期多臓器発がん性試験の詳細でございますけれども、こちらのＦ３３４系雄ラットに、ここにあります５つ物質により多臓器イニシエーション処置を行った後、被験物質を２４週間０．５％、１．５％及び５．０％混餌投与しております。対照群にはイニシエーション処置

のみの群を置いております。また、参照群としてイニシエーション処置を施さない2群を用意し、その1群に5.0%混餌投与を行っております。

D M B D D 処置期間及び被験物質投与期間を通じて一般状態の観察、体重、摂餌量及び摂水量の測定を行い、被験物質投与期間終了時に臨床検査、病理学検査及び肝臓の免疫組織学的検査を行いました。

腫瘍発生等有害事象に関する有意差検定は、対照群との間のフィッシャー直接確率検定（片側）によりました。

キリン細胞壁破碎アガリクス顆粒の試験結果は、こちらにあるとおりでございます。

被験物質投与では、D M B D D イニシエーション処置に起因すると考えられる死亡例がD M B D D + 0%被験物質投与群で4例、D M B D D プラス5.0%被験物質投与群で1例認められました。

用量相関性を示し有意に増加した増殖性・腫瘍性病変は、肉眼的に前胃の白色斑と腎嚢胞であり、病理組織学的には前胃の扁平上皮過形成、腎細胞腺腫及び悪性腎間葉性腫瘍/腎芽種、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺がんでありました。腎細胞腺腫、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞腺がんは、D M B D D + 1.5%被験物質投与群及びD M B D D + 5.0%被験物質投与群の両群で有意な増加が認められております。

次のページを御覧ください。

考察でございますけれども、5ページの下から2行目のところからでございますが、本検体は、イニシエーター処置群において腫瘍性病変として、甲状腺濾胞上皮、前胃扁平上皮、及び腎の腫瘍を用量相関性を持って有意に誘発したことから、これら3臓器に対して発がんプロモーション作用を示すと判定されたというものでございます。

詳しい結果については、以下のとおりでございます。

他の2製品につきましては、今後、国立医薬品食品衛生研究所から試験の結果について報告があり次第、その結果を食品安全委員会に提出することとしております。

なお、以降のページでございますけれども、アガリチンが分解されてできるH M B D が変異原性を有するということがわかっておりまして、そういうことがわかっておりますので、一連のアガリクスを含む食品に関する試験を行うきっかけとなりましたアガリチンという物質についての記載でございます。

なお、現段階で、今回の発がんプロモーション作用とアガリチンとの因果関係はわかっておりません。

9ページを御覧いただきたいと思います。

「５．対象となる危害要因の海外及び国内における含有実態調査等」というところに厚生労働省において、各種アガリチンに関する試験等を行った結果について記載しております。

次のページを御覧ください。

10 ページ目のところにございますように、今回、評価依頼をお願いしました３製品についてのアガリチン量をお示ししております。

最後の 12 ページ目を御覧いただきたいと思います。

「10．現時点で不足しているデータ」といたしまして、被験物質 B、これはキリンの細胞壁破砕アガリクス顆粒でございますが、その遺伝毒性におけるアガリチンの関与を検証するため、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施する必要があると考えております。

アガリチン被験物質 B について、滅菌水に懸濁直後のものと、調整液を数日間放置し、アガリチン含量の低下したものを検体とし、大腸菌を用いてブレインキュベーション法による復帰突然変異試験等を行うことを検討しております。

近日中に、必要な追加試験について実施してまいりたいと考えております。

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。あと、事務局の方から何かありますでしょうか。

○吉富課長補佐 それでは、先週の食品安全委員会で委員の先生方から挙がりました御意見につきまして、簡単に御紹介させていただきます。

主な御意見でございますが、まず、これらの製品の諮問について、特にキリンのものにつきましては、評価日程の期間がかかりますが、食品安全基本法の規定ではいとまがない場合は食品安全委員会でのリスク評価を行わないで、厚生労働省で食品衛生法による販売停止を行うこともできるのではないかという御意見が出ております。

厚生労働省の方では、こちらについては、まず、ヒトでの具体的な健康被害の報告がないことと、ラットの試験がそのままヒトに当てはまるかどうかの判断が難しいということでございます。

なお、企業に指導を行いまして、既に製品につきましては自主回収、販売停止が行われ、安全上の問題は、今のところないという対応をいただいております。

そのほか、今回の３製品を選択して試験した経緯はどのようなものかとか、ほかのアガリクス製品についても評価を行うのかという御意見がありました。

まず、ほかのアガリクス製品については、提出されるほかの２製品につきましてもデー

タが出た段階で、ある程度検討が進められると思うということで、ほかの製品の取扱いについてはそれらを参考にしたいということです。

また、ほかのアガリクス製品については評価できるデータが十分ないことや、製造者につきましても製品の安全性については自らの責任において、確認する必要があるということで、また消費者に対しては広く情報を提供することにしたいというお答えをいただいております。

そのほか委員会からは、製品のロット間の違いがあると評価が大変困難になりますということで、また、行われております中期多臓器発がん性試験の試験方法としての位置づけも含めて、今後検討すべき課題は多いのではないかと御意見をいただいております。

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。

○吉富課長補佐 済みません、ちょっと飛ばしてしまいまして申し訳ありません。

あと通常の動物実験をすべきではないのかということや、遺伝毒性があるのにプロモーターというのは間違いではないかという御意見も出ておりました。

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。

○吉富課長補佐 ちょっとこの会場が、この後、午後も会議がございますので。

○上野川座長 そうですね。そうしたら、この件については、厚労省からまだ審議資料が届いていないということもあったと思いますので、とりあえず、資料の提出を待って審議を続けていきたいと思っております。

その際に、まずこの専門調査会では、発がん性の問題やキノコの毒性等に詳しい方に審議に入っていただくということが適当だと考えておりますので、先生方の御了承を得たいと思っております。

その内容につきましては、次回の専門調査会までに決めていきたいと思っております。

次にコエンザイムQ10について、ごく簡単に、時間的に無理ですか。

○吉富課長補佐 時間的にもう難しいので、今日はここまでということをお願いしたいと思っております。

○上野川座長 この後、一番最初にありましたように、コエンザイムQ10についての審議もあったと思いますけれども、私の不手際で、全般のイソフラボンについての議論が長く行われたせいもあって、次回に回していきたいと考えております。よろしく御了承いただきたいと思います。

では、本日の新開発食品専門調査会のすべての議事を終了したいと思いますけれども、次回の開催日について、事務局の方からアナウンスをお願いします。

○吉富課長補佐 次回の予定につきましては、各先生の御予定をお伺いいたしまして、3月15日の午後に開催させていただきたいと考えておりますので、よろしくお願い申し上げます。

○上野川座長 3月15日ということで、では本日は長い時間御審議いただき、ありがとうございました。これで終了させていただきたいと思います。