

食品安全委員会新開発食品専門調査会

(第 72 回) 議事録

1. 日時 平成 23 年 1 月 11 日 (火) 15:30～17:24

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 特定保健用食品の食品健康影響評価について

- ・トリグリティー
- ・ミドルケア粉末スティック
- ・ピュアカム葉酸
- ・ピュアカム葉酸MV

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

山添座長、石見専門委員、磯専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、奥田専門委員、
清水専門委員、本間専門委員、松井専門委員、山本専門委員、脇専門委員

(食品安全委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、坂本評価課長、前田評価調整官、北村課長補佐、新谷評価専門官、
中村技術参与

5. 配布資料

資料 1 評価対象食品の概要

資料 2 専門委員からのコメント

6. 議事内容

○山添座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第 72 回新開発食品専門調査会を開催いたします。

本調査会は、議事次第にありますように「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行いたいと思います。本日の議題ですが、継続審議品目であるトリグリティー、ミドルケア粉末スティック、ピュアカム葉酸及びピュアカム葉酸 MV に関する審査です。

それでは、事務局の方から資料の配付の確認をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、議事次第に基づきまして、配付資料について確認させていただきます。

議事次第、座席表、本専門調査会の名簿。

資料 1 といたしまして「評価対象食品の概要」。

資料 2 といたしまして「専門委員からのコメント」となっております。

なお、今までの評価書とその他の参考資料につきましては、ファイルにとじまして、先生方の机の上に置かせていただいております。不足等ございましたら、事務局までお知らせください。

○山添座長 よろしゅうございますか。それでは、議題（1）に入りたいと思います。最初に、トリグリティー及びミドルケア粉末スティックについて審議に入りたいと思います。

本食品につきましては、昨年 2 月の調査会におきまして審議を行っております。先生方から出されました指摘事項について、消費者庁を通じて申請者に求めていたところではありますが、今般、申請者から回答がございました。

それでは、そのことにつきまして、事務局の方から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 それでは、申請者より提出されております回答と、このグレーの紙ファイルの回答書に基づきまして御説明させていただきます。

それでは、1 ページ目、作用機序についてでございます。

本食品の作用機序として、肝臓における作用と共に腸管における脂質の吸収抑制をあげているが、ヒト試験等において一般に後者の作用が働くときに見られる消化管に関する症状がほとんど観察されていないことから、生体内において 2 つの作用機序が同じレベルで働いているのか考察すること。という指摘を出しております。

回答といたしまして、いろいろ理由等ございますが、2 ページ目の下から 3 行目が最終的な回答でございます。

本食品の血中 TG 低下作用は、脂質の消化吸収抑制の関与を否定はできないものの、そ

のほとんどが肝臓の TG と CE の低減を介した VLDL 合成抑制によってもたらされるものと推測されます。という回答でございます。

3 ページ、指摘事項 2、骨代謝への影響について。

ヘスペリジンは閉経後骨粗鬆症モデル動物において、骨吸収を抑制することが報告されており、また、HMG-CoA 還元酵素阻害作用を作用機序としている。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害作用をもつスタチン系薬剤は、催奇形性の問題から妊婦には禁忌とされている。については、本食品の関与成分が、骨代謝が正常なヒトに対してどのような影響をおよぼすか、用量と血中濃度を含めて考察するとともに、妊婦、高齢者、スタチン系薬剤服用者に対する安全性について考察すること。ということで指摘を出しております、まず 3 ページの回答の 3 つ目のパラの 2 行目になりますが、この骨粗鬆症モデル動物においてやられた実験系では、関与成分であるモノグルコシルヘスペリジンが 1 g/kg 体重/日の高用量の混餌投与によって得られた実験結果であるということ。

4 ページの 4 行目になりますが、本食品の関与成分の場合は、体重 50kg のヒトを想定した場合に、モノグルコシルヘスペリジンを 6.8 mg/kg 体重/日という用量で摂取するという事で、用量のレベルの差がかなりあるということ。

少し下にいくのですが、本食品を摂取しても OVX マウスの試験で観察されたように、骨代謝に影響を及ぼすほどの血中ヘスペレチン濃度を 1 日通して維持することはないと考えられる。

本食品をヒトに 1 日 1 回、12 週間摂取させた試験においても、HMG-CoA 還元酵素阻害の指標となる血清 LDL-コレステロール値の低下は認められなかった。更に過剰摂取試験において 1 日に 3 倍量を 4 週間摂取させた場合においても同様であった。これらの結果は、本食品を摂取しても HMG-CoA 還元酵素阻害を介して骨代謝に影響を及ぼすほどの血中ヘスペレチン濃度維持につながらないことを示唆している。

また、次のパラになりますけれども、ヘスペリジンを正常な雄の高齢 Wistar 系ラットに混餌投与する試験が実施されておりました、その結果、正常動物については、ヘスペリジンが骨代謝に影響を及ぼさないということが報告されている。

以上のことから、本来品がヒトの骨代謝に影響を及ぼす懸念はないと考えられるという報告でございます。

2) としまして妊婦及び高齢者に対する安全性ということですが、本食品の申請書の添付書類にもありましたが、妊娠ラットを用いた催奇形性試験が実施されておりました、その結果、母動物ですとか胎児に関して、糖転移ヘスペリジンの投与の影響は認められてお

りません。

このときの摂取量は 1,000 mg/kg 体重/日以上ということだったのですが、先ほどもありましたように、本食品の場合、ヒトで 6.8 mg/kg 体重/日ということで 100 分の 1 以下の値でありますので、本食品を妊婦が摂取しても安全性には問題ないのではないかとということでございます。

5 ページの次のパラ、一方、正常な雄の高齢 Wistar 系ラットにヘスペリジンを 8 週間投与する試験において、ヘスペリジンが正常な高齢動物の骨代謝に無影響であることが確認されている。したがって、本食品は健全な高齢者が摂取しても骨代謝に影響を受ける可能性は低く、安全性に問題ないと推測されています。

3) の回答といたしまして、スタチン系薬剤服用者に対する安全性についてでございます。回答の 6 ページの 1 行目、スタチン系薬剤とモノグルコシルヘスペリジンの場合は、両方の作用強度に隔たりがあることが考えられるため、併用してもその作用のほとんどはスタチン系薬剤によってもたらされ、モノグルコシルヘスペリジンによる相加効果は生じにくいのではないかとということでございます。

以上によりまして、本食品は、正しい用量で摂取すれば、妊婦、高齢者あるいはスタチン系薬剤服用者の健康に影響を及ぼす懸念はないと推測されるという回答でございます。

指摘事項の 3 でございます。ヒト試験における試験食の摂取方法、食事とのタイミングですとか、時間等について回答するとともに、摂取方法により体重、臨床検査値等に及ぼす影響について観察すること。という指摘を出しております。

申請書に添付された試験によりますと、12 週間、あとは 3 倍量の 4 週間試験ともに食事とのタイミングや時間については特に指示をせず、任意の時間に摂取させていた。しかしながら、3 倍量の過剰摂取試験は、一度に摂取させるということをやっております。

申請者の方で試験食または対照食の摂取時間を朝摂取した人から夜摂取した人、もしくは摂取がランダムだった人というふうに分けまして、その中で変化があるかというのを見ております。

結果ですが、7 ページの一番下の行からになります。その結果、本試験において評価の指標とした血清中性脂肪は、いずれの時間帯の摂取においても同様の推移を示している。また、各試験の体重、血圧及び血清脂質に関わる臨床検査値が 0 週と比較して有意に変動している週もあるが、これらの平均値の推移幅は少なく、また、個々の症例の変動において臨床的に問題となる変動はないと試験責任医師が判断していることから、問題ないと考えておりますということでございます。

ほかの臨床検査値の結果についても同様に精査したところ、試験食の摂取や時間帯に起因すると思われる異常は認められませんでした。したがって、本食品はいずれの時間に摂取しても、体重、血圧、臨床検査値等に影響を及ぼさないと考えられるという回答でございます。

指摘事項4でございます。15ページを御覧ください。指摘事項4としてかんきつの可食部に含まれるヘスペリジンの量について指摘しております。

みかんのじょうのう膜 950 mg/100 g、砂じょう 95 mg/100 g から、みかん 1 個あたり 126 mg としているが、他の報告では低い値もあることから、一般的な値なのかを確認し、回答すること。ということで指摘しております。3パラ目の下から3行目になりますが、実際に申請者は和歌山県産のみかんで得られた値を出してきていたのですが、その値をもって温州みかんの一般的なヘスペリジンの含量とするのは早計であると考えております。

次のパラになりますが、文献調査を行いましたところ、3行目、文部科学省科学技術・学術政策局政策課資源室の委託で、日本食品分析センターが実施した調査がございまして、そこで静岡、福岡、徳島で収穫された温州みかんのじょうのうに含まれるヘスペリジン量が測定されております。じょうのう 100 g 当たりのヘスペリジン含量が静岡で 120、福岡で 150、徳島で 160 mg でありまして、これを温州みかんの果実 1 個当たりの可食部、約 88 g で計算しておりますが、直しますと静岡で 105.6、福岡で 132、徳島で 140.8 mg がそれぞれ含まれると推定されました。産地によって多少の変動は見られるものの、最初に申請者が出してきました和歌山県産の 126.35 mg とほぼ同じであったということで、この数字がみかんに含まれる一般的なヘスペリジン量ではないかなということが回答でございます。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございます。ただいま説明をいただきましたが、それぞれ4つの指摘事項に対する回答につきまして、何か先生方の方で御意見はありますか。

まず最初の作用機序からいきたいと思いますが、作用機序について2つの記載があったものの、ここのところでは VLDL の合成抑制というふうな推定を出しておりますが、これについていかがでしょうか。

これにつきましては、漆谷先生の方から質問をいただいたのですが、回答ぶりはいかがでしょう。

○漆谷専門委員 しょうがないのではないですか。

○山添座長 一応これで納得できると答えていただきました。

○漆谷専門委員 結局、脂質吸収の抑制がメインだとすると副作用が懸念されるんだけど、そちらがないからよしとしようという。

○山添座長 わかりました。そのほかこの指摘事項1につきまして、先生方で御意見はありますか。なければ2の「骨代謝への影響について」という項目についてはいかがでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 この摂取量ですけれども、マウスの試験では1日 kg 体重当たり 1 g ということで、本試験では体重 50 kg のヒトを想定した場合、1日 kg 体重当たり 6.8 mg ということでかなり差があるという回答ですけれども、単純に動物とヒトでそれぞれ体重で比例計算して比較するのは少し疑問があって、ものにもよりますけれども、ヒトでは代謝が遅いということで、通常では比例計算では比較できないのです。ただ、この血中レベルに関しましては、当試験では1 L 当たり 0.8 μmol ということで、実際に骨代謝に影響を及ぼす 10 $\mu\text{mol/L}$ に対しては 10 倍以上の差があるということで、これについては恐らく大きな影響はないだろうと判断いたします。

○山添座長 どうもありがとうございました。

石見先生の方から、考察として一応問題はないのではないかという御意見をいただきました。そのほか、ほかの先生方の方からこれについてコメントはございますか。

摂取量が低いということで、スタチン系の作用についてもそれほど顕著な作用が出ないということで、安全性についての直接的な懸念はないと理解してよろしゅうございますか。それでは、この点についても了承するというにさせていただきたいと思います。そうしますと、指摘事項3につきましては「ヒト試験における試験食の摂取方法について」ということで、摂取のことについて比較のデータが出ておりますが、これにつきましてはいかがでしょうか。

非常にデータが細かく、さっと見て判別するのは難しいかもしれませんが、これは脇先生の方から御質問いただいたみたいです。コメントをいただけますでしょうか。

○脇専門委員 効果が例えば HMG-CoA 還元酵素阻害作用だとすると、服用時間が少し効果に作用するかもしれないと言われておりますが、細かく分析されていて、特に服用時間による特徴はないということで、内容について了解いたしました。

○山添座長 データを見たところ、それほど時間別の差は出ていないかと思しますので、それほど摂取の方法による変動は顕著には出ないと理解をできるのではないかと思います。

そういうことでよろしゅうございますか。

それでは、次に指摘事項の4「かんきつ類の可食部に含まれるヘスペリジンの量について」。かなり最初に記載していただいた量と差異がある可能性があるという指摘をいただいておりますが、これについていかがでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 3県について更に調べていただいて、大きな変動はないということですので、これで承知いたします。

○山添座長 どうやら産地による差も結構あるみたいですので、ある程度の幅があると理解しておいた方がいいかもしれません。ということで、このヘスペリジン含量についても不自然な値ではないということで、一応これで理解していただきたいと思います。

それでは、評価書に入ってくださいまして、評価書案について確認をお願いしたいと思います。事務局の方から評価書案について説明をいただけますでしょうか。

○新谷評価専門官 それでは、評価書案について説明させていただきます。

資料1の5ページをお開きください。評価対象品目の概要といたしまして、本食品、トリグリTEE及びミドルケア粉末スティックということで、モノグルコシルヘスペリジンが関与成分であって、脂肪の多い食事を摂りがちな方、血中中性脂肪が高めの方に適する旨を特定の保健の目的とする粉末清涼飲料形態の食品ということでございます。

一日摂取目安量は製品1gで、関与成分はモノグルコシルヘスペリジン340mgということでございます。そのほか、モノグルコシルヘスペリジンの製法的なものですとか、代謝、作用機序について記載しております。

「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」の「1. 食経験」で、ヘスペリジンはかんきつ類に含まれており、ヒトとしてはかんきつ類を介して摂取されている。果皮中に多く含まれておりまして、陳皮の成分として知られているということ。

糖転移ヘスペリジンが現在食品に用いられておりまして、既存添加物名簿にも収載されております。1998年より年間約8tが食品分野の市場で国内流通していると推定されております。

「2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」というところで、(1)で5,000 µg/plateを最高用量とした復帰突然変異試験がありまして、陰性であった。

(2)としまして、5,000 µg/mLを最高用量とした染色体異常試験がございまして、こちらも陰性でありました。

6ページの118行目からになります。(3)といたしまして2,000 mg/kg体重を最高用

量とした小核試験が実施されておりました、こちらも陰性であった。

(4) といたしまして、2,000 mg/kg 体重による単回強制経口投与試験が実施されておりました、死亡例はなく、異常は認められなかった。

(5) といたしまして、15,000 ppm の混餌投与を最高用量とした 28 日間反復経口投与試験が実施されておりました、こちらも死亡例はなく、ほかの異常は認められなかった。

(6) といたしまして、50,000 ppm を最高用量といたしまして、90 日間反復経口投与試験が実施されておりました、こちらも死亡例はなく、異常は認められなかった。

(7) といたしまして、1,000 mg/kg 体重/日を最高用量とした催奇形性試験が実施されておりました、こちらも死亡例、流産例、また母動物、胎児に異常は認められなかったということを記載しております。

7 ページの (8) ですが、抗原性試験、遅延型皮膚反応試験が実施されておりました、抗原性は認められなかったということを記載しております。

「3. ヒト試験」ですが、(1) といたしまして糖転移ヘスペリジン配合無糖茶。本食品ではありませんが、本食品と同量のモノグルコシルヘスペリジンを含む食品、又は対照食を 1 日 1 本、12 週間摂取させる二重盲検並行群間比較試験が実施されております。この結果、TG 値以外のものについては臨床上問題となる変動は認められておりません。試験期間中に有害事象は認められなかった。

(2) といたしまして、本食品又は対照食を 1 日 1 包、12 週間摂取させる連続摂取試験が実施されております。こちらも TG 値以外には臨床上問題となる変化は認められなかった。

有害事象といたしまして、本食品群では感冒、腹痛、胃もたれ・下痢等、対照食品でも感冒、腹痛等が認められましたが、いずれも一過性の軽度な症状であり、本食品摂取との因果関係はないとしております。

(3) といたしまして、糖転移ヘスペリジン配合無糖茶を 1 日 3 本、4 週間摂取させる試験が実施されております。こちらも臨床上問題となる変動は認められておりません。また、有害事象も認められておりません。

(4) といたしまして、本食品を 1 日 3 本、4 週間摂取させる過剰摂取試験が実施されておりました、こちらも臨床上問題となる変動は認められておりません。有害事象として、感冒、頭痛、腹痛等が認められておりますが、一過性の軽度の症状であり、本食品摂取との因果関係はないとされております。

4 といたしまして、「米国実験生物学会連合における評価」では、218 行目になりますが、

ヘスペリジンは極めて安全な食品成分であると結論しているということでもあります。

「Ⅲ．食品健康影響評価」でございます。こちらだけは全部読ませていただきます。

最初に挙げた資料を用いて、「トリグリチー」及び「ミドルケア粉末スティック」の食品健康影響評価を行った。

ヘスペリジンはかんきつ類に含まれているが、本食品の関与成分であるモノグルコシルヘスペリジンはこれまでに十分な食経験があるとは認められなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた単回強制経口投与試験、28日及び90日間反復経口投与試験、催奇形性試験、モルモットを用いた抗原性試験において、問題となる結果は認められなかった。

ヒト試験として血清中性脂肪がやや高めの人及び血清中性脂肪が高めの人を対象とした12週間連続摂取試験、健常者、血清中性脂肪がやや高めの人及び血清中性脂肪が高めの人を対象とした4週間連続3倍過剰摂取試験において、問題となる結果は認められなかった。

上記試験結果を評価した結果、「トリグリチー」及び「ミドルケア粉末スティック」については、提出された資料の範囲においては安全性に問題はないと判断した。としております。

以上でございます。

○山添座長 どうもありがとうございました。ただいまの評価書の案につきまして、御意見、コメントをお願いいたします。

脇先生、どうぞ。

○脇専門委員 食経験についてなんですけれども、5ページの記載では、食経験があるのかわからないのかこの記載だけではどう判断したのかわかりづらいのと、100行目の1998年より年間約8tという記述ですが、原本を見てみますと、98年から使用されるようになって、2005年には年間8t使用されている。急速に汎用されるようになったという新聞記事があるんですけれども、2005年には8t、現在はまたそのデータは示されていないということで、その8tが申請者の記載では食経験があるというふうに書かれているんですが、結論としては食経験がないという結論が8ページの225行目に持っていつているんですけれども、そういうことでよろしいのか確認していただけたらと思います。

○山添座長 今、食経験に関しての記述のところの整合性の問題と、データを正確に記述した方がいいのではないかというコメントをいただきました。最初の5ページの99～101

のところでは、先ほど御指摘いただいたように、99年から使用が開始され、2005年には年間8tが使用されていて、食品分野で国内の市場で流通していると判断されるという記載に変えていただければいいかなと思うんですけども、いかがでしょうか。実態に即した形で記述を変えていただく。

それと最後の8ページのところで、食品健康影響評価では、確かにこれまでに十分な食経験があるとは認められなかったと書いていることと、2005年からの流通の実態との形でどういうふうな記載が望ましいかということになるかと思います。

清水先生、お願いします。

○清水専門委員 8ページの記載ですけれども、十分な食経験があるとは認められなかったというのは、モノグルコシルヘスペリジンのことを言っていて、要するに溶解性を高めるためにグルコースをくっつけたもの、このことだと思うので、ヘスペリジン自体は食経験があると考えているのではないかと思います。

○山添座長 清水先生に御指摘いただいたように、モノグルコシルについては新しいものであるからということだと思うんですが、糖転移ヘスペリジンということがもう一つ出てきているわけですね。言葉としては天然のヘスペリジン、配糖体としてのものと、糖転移のものと、グルコシルという言葉が使われているんですが、そのところはどういうふうにするのが望ましいかということで、実際には5ページの83行目のところ、ヘスペリジンの水溶性を向上させるために糖転移酵素でグルコースを付加したものであり、精製した糖転移ヘスペリジン中に70～85%含まれているという記載があります。

そうすると、糖転移ヘスペリジンの大半のものはグルコースの抱合体というふうにはここからは読めるんですが、実際に食経験があるのも恐らく糖添加した状態でこの程度のグルコースが付加したものが実際に流通していると想像できるんですが、その辺、事務局はその解釈でよろしいのでしょうか。

○新谷評価専門官 こちらの方のイメージとしては、食経験はあるけれども、ほかの試験、突然変異試験とか、そういったものが足りないよというほどの十分な食経験はないというイメージで記載したつもりだったんですが、言葉が足りなかったみたいで申し訳ありません。

○山添座長 そういたしますと、十分な食経験という表現があいまいなのかもしれませんので、そのところを少し変えるといいますか、例えば1998年で長年にわたる食経験があると認められないというような表現に少し変えておくかというような方がいいかもしれません。いかがでしょうか。そういうふうに記載を変えてよろしいですか。では、そういう

ふうに 8 ページの 225 行目については変えさせていただきたい。

そのほか、最初の概要及び食経験のところでコメントはございますか。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 文言の誤字脱字だけ指摘しておきます。まず 4 ページの 66 行目、「催奇形成」の「成」は「性」です。

6 ページの 149 行、一番最初のときの委員会でも話をしましたけれども、流産というのはラットではありませんので。ただ、報告書でそういう文言を使っていたのでそのままの使用だとは思いますが、評価のところでは「死亡例はなく」だけでいいかと思えます。死亡胚、胎児数に影響がなかったのも、いわゆる流産というものはなかったという証拠にはなりませんけれども、言葉としてラットは流産がありませんということです。

議論が必要なんですけれども、7 ページ 165～166 行、二重盲検法の盲検という言葉が、実は厚労省の委員会で差別用語だということが指摘されてきて、恐らく審議会でもどこかで挙がったということなので、ブラインドという言葉も今は駄目で、ダブルマスキング法であるとか、マスキングテストというような言葉にした方がいいということが挙がっています。その確認をお願いします。

以上です。

○山添座長 今、奥田先生から御指摘のありました、ダブルブラインドテストの言葉がいけないということになりますと、一旦言葉をここで変えていいのか、それとも食品安全委員会全体で変えるのか、そこのところはどうした方がいいのでしょうかということなんです。内容が正確に伝わるものになれば書き換えをしますとかという宣言をここでして、今回からこういうふうに用いますというような形で変えることも可能かなと思います。

ただ、突然ここだけ言葉が変わると、変に変わった理由を聞かれてしまう可能性があると思うので、それは後で事務局の方でほかの調査会とも影響があるので調整していただけますか。そういうことで奥田先生、よろしいですか。

○奥田専門委員 はい。

○新谷評価専門官 こちらのほうは調整させていただきます。

○山添座長 「2. *in vitro* 及び動物を用いた *in vivo* 試験」のところで何かございますか。

先ほど流産例の御指摘はありました。抗原性を含めて、この文言でよろしゅうございますか。よろしければ「3. ヒト試験」、食品健康影響評価の手前までのところでいかがでしょうか。

どうぞ。

○新谷評価専門官 本日欠席しております山崎先生の方からコメントをいただいております。資料2の1ページ目になりますが、米国実験生物学会連合による評価の前に、3になるんですが、安全性の観点から回答書の回答1と2の内容を解説して、腓リパーゼ阻害作用の強さ、HMG-CoA還元酵素に対する作用の強さの骨代謝への影響リスク、スタチン系薬剤との併用リスクの考察をここに追記しておいた方がいいのではないかと御意見をいただいております。

○山添座長 そうですね。山崎先生の方から薬剤との併用リスクのことも含めて記載した方がいいというコメントをいただいています。確かに今回の回答書にもそれについての回答が先ほどありますので、どこに入れるのかということになりますと、最後の食品健康影響評価のところこれら点についても影響について考察をしたが、併用によってリスクが直ちに増大するとは考えられなかったという記載を入れることが一つの考えだと思いますが、ほかに入れた方がいいという先生方の御意見はございますか。

どうぞ。

○新谷評価専門官 今までの評価書において、このような考察を記載しているのは、「Ⅲ. 食品健康影響評価」の前にある安全性のところの末項か、その前ぐらいのところです。

○山添座長 項目立てを増やすということになりますか。その他か何か。

○新谷評価専門官 その他か、こういった薬剤等の影響の考察みたいな。

○山添座長 石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 評価書案に追加するのは勿論なんですけれども、申請書の方にはその考察は追加しないのでしょうか。ほかの委員会だと答えをもう一回申請書の方に戻して考察を入れたりしていると思うんです。その作業はしないんですか。

○新谷評価専門官 今までの新開発の場合ですと、この回答書も含めて申請書の一つと見ているので、元のを差し替えるとかということは一切していなくて、すべてを申請書としてとってあります。

○山添座長 石見先生、よろしいですか。そういう形で一応全体を見るということ。

○石見専門委員 考察が残るのであれば結構です。

○山添座長 わかりました。先ほどサジェスションをいただきましたので、「Ⅲ. 食品健康影響評価」の手前のところに一つ項目を立てて、実際の使用における薬剤との併用との問題についてということで、そのところに山崎先生からの回答をいただいているように、腓リパーゼ阻害作用に基づく消化管の発現リスクあるいはHMG-CoA阻害酵素に対する作用の調査と骨代謝の影響リスク、スタチン薬剤との併用等についても考慮したが、適切に

使用される限りにおいては安全上の問題はないと判断されたというような形で記載をすることによってよろしいでしょうか。

どうぞ。

○磯専門委員 細かい点ですが、ヒト試験の（１）と（２）の結果のところ、（１）の場合は 167 行目で変動率を述べていて、（２）の場合、179 行目で変化量としています。原典に当たりますと（１）でも普通の変動率だけではなくて実際の値も出しており、特に変動率を強調しているわけではないので、どちらか統一した方がいいかと思います。

○山添座長 磯先生の御意見としては変化量で統一した方がいいということですか。

○磯専門委員 その方がいいと思います。

○山添座長 その場合、有意差等には変動がなければ、そこを調べてみて。

○磯専門委員 4 週目は有意差は出ていません。

○山添座長 それでは、その点、データ上問題がなければできるだけ限り統一をするということにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。一応、方針としては変化量として（１）の試験も扱って、問題もなければそういう形にしたいと思います。いいですか。

（「はい」と声あり）

○山添座長 では、そういうふうにさせていただきます。

それでは、最終的な食品健康影響評価のところ、先ほど 225 番目については「十分な」というのを「長年の」という形に変えさせていただきましたが、そのほかの点で文言を含めて御意見をいただきたいと思います。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 また申請書の方を見返したときに、トリグリチーとミドルケア粉末スティックは全く同じものという書き方をしてあったんですけども、実はよくよく見ると、トリグリチーは中性脂肪が気になる方で、ミドルケアは中性脂肪が高めの人というパッケージの表現。ミドルケアの方は●●が発売元で、クレームは●●に行くようになっていきますけれども、●●のことは全く申請書の中には出てこないこと。申請書のものを見比べた場合に、ほとんど書類が一緒で、ただミドルケアの方はトリグリチーの資料を間違えてコピーを入れているようなところも多々あったので、その辺の整合性がよくつかめないというのが私の意見です。

○山添座長 これについてはこの場で議論するのか、資料を送っていただいた、表示も含めると消費者庁の問題ですし、その辺のところがあります。その点は奥田先生としてはこ

うという点で両者に表示に違いがあるのは中身が同じであるのに若干奇異に感じるとかそういうコメントを記載した方がいいということでしょうか。

○奥田専門委員 そうですね。一応トリグリチーの方だけで最初見ていたのですけれども、それでは言葉が違っても、全く同じものを申請したというニュアンスで読んでいたものが、実は今言ったようなところが違っている。そうすると、それぞれ2冊にはなったのですけれども、よくよく見ると違うのかなと。

○山添座長 基本的には我々のところは安全性について評価するということになっていきますので、2つを一緒にして評価するという考え方でいいのだと思いますが、その後、実際に使われる側で表示とかそういう問題、消費者庁に関わるところについては若干その辺のところでも安全性にそのことの表示とか直接関わるのならばここで少し議論しておいた方がいいかなと思うんですが、今のことはどういうふうにいたしましょうか。先生方の方で先ほどの対象とする方々が少し違うのではないかと、それとここで安全性の議論とのことで何か問題になることがありますでしょうか。

どうぞ。

○新谷評価専門官 ミドルケアの方も許可表示の文言について、資料ではトリグリチーと同一です。申請者は両方とも特保としての申請は佐藤園で、販売ルートの違いで商品名が2つ付いていると聞いております。

○磯専門委員 中身は全く同じものですか。

○新谷評価専門官 中身は全く同じものと聞いております。

○奥田専門委員 全く同じものであるという認識は私も持っています。ですから、安全性に関しての評価に関して変わることはない。ただ、パッケージの書き方が、ミドルケアの方は中性脂肪が高めの方で、●●が販売してということで、どうも薬に近いイメージを持ったのと、トリグリチーの方は、中性脂肪が気になる方ということで、問い合わせ先も佐藤園になっている。●●がどの程度このものに関与しているのかという、発売元は発売元なんですけれども、それが気になったんです。

○山添座長 北村さん、何か。

○北村課長補佐 食品安全委員会では同じものだという事で説明を受けております。ただ、このパッケージの表示につきましては、消費者庁さんの方で審議をしているものでございます。

○山添座長 評価書には、これは安全性の評価なのでこのままでいいと思います。後で何らかのルートでこういう意見がありましたということをお伝えすることは可能ですか。

○北村課長補佐 はい。内容については確認をいたしたいと思います。

○山添座長 奥田先生、それでよろしいですか。

○奥田専門委員 はい。

○山添座長 では、そういう形にさせていただきたいと思います。

それでは、一応、トリグリチー、ミドルケア粉末スティックの両者については、安全性について先生方に審議をしていただきました。若干の修正がございましたが、文言の修正ということですので、事務局で修正していただいて、後で私の方で確認をして、食品安全委員会の方に報告をさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○山添座長 では、そういうふうさせていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

そうしますと、この2製品につきましては、これで終了させていただきます。

もう一つは葉酸のことがございます。葉酸につきましても、先生方の方で指摘をいただいております。葉酸の方に移らせていただきますが、葉酸につきましてはピュアカム葉酸及びピュアカム葉酸MVについてです。これも昨年4月の調査会におきまして審議を行っております。先生方から出されました指摘事項について、消費者庁を通じて申請者に求めていたところではありますが、今般、申請者から回答の提出がございました。その内容について、事務局の方から説明をお願いいたします。

○新谷評価専門官 そうしましたら、申請者から提出されました緑色の紙ファイルが回答書になります。こちらに基づきまして御説明させていただきます。

指摘事項1でございます。長期摂取及び過剰摂取時の安全性についてということで、ピュアカム葉酸及びピュアカム葉酸MVともに、健常者を対象としたヒト試験において、血液生化学検査の葉酸値について、基準値より高い数値になっている。また、12週間連続摂取試験では、試験摂取の経過と血中葉酸値の相関する傾向が観察され、摂取12週間後においても葉酸値が平衡に達していない。

妊娠を計画している女性または妊娠している女性が継続的に本食品を摂取した際の安全性について、赤血球葉酸濃度、血漿ホモシステイン濃度との相関を考慮しながら考察することということで、回答につきましては、最初に書いてあるのですが、まずは、詳細ということで1の「血清葉酸濃度の基準値、及び日本における現状について」というところを御覧ください。下から7行目になりますが、血清葉酸濃度の測定方法と基準値設定に関する検討会の報告というのがなされておりました、58名の健康な20代女子学生の血清葉

酸濃度を測定し、その濃度範囲から基準値標準偏差 2SD で規定する検討を行っている。

現在の基準値はその検討を基に設定されて考えられているのですが、検体を提供した学生の食事調査を行ったところ、36%が葉酸の所要量を満たしていない。このために報告では、基準値の設定は例数を増やして検討したいと結論付けられている。こういったことを考慮しますと、仮に葉酸所要量を満たした被験者を対象とした場合、より高い血清葉酸濃度が得られた可能性が推察できる。そのため、基準値を参考値として考えることが適切ではないかということでございます。

3 ページの上から 3 行目になりますが、血清葉酸濃度、赤血球葉酸濃度の上限濃度に関して明確に記載した報告等はなく、スミスらの報告においても、安全な条件について統一見解は得られていないとしております。

血清葉酸濃度は 45 nmol/L (19.3 ng/mL) を生理的な上限濃度であるとみなされている場合が多いということでございます。また、日本人の食事摂取基準においても明確な報告がされていない中で設定しているのが現状であり、その中で受胎前後 3 か月以上の間、0.36 ~ 5 mg/日のピテロイルモノグルタミン酸が投与されているが、副作用の報告はないと記述があり、このことから、先天異常である神経管閉鎖障害の発症リスクを低減することを目的として、妊娠を希望する女性、もしくは妊娠初期の女性が食事以外から葉酸摂取をすることは、リスクを考慮しても摂取すべきであると考えられるということでございます。

また、非妊娠女性において葉酸含有サプリメントの内服、もしくは妊娠中期女性において葉酸含有サプリメント内服により血清葉酸濃度は有意に上昇し、これに伴い、ホモシステイン濃度は有意に低下するということが認められている。また、副作用に対する報告はないということでございます。

一方、本食品の安全性ということ、平衡に達していないかということですが、血液生化学検査の葉酸値についてグラフ化した結果、12 週間連続摂取試験では、8 週目以降、5 倍過剰 4 週間連続摂取試験では 2 週目以降で平衡に達していると考えられる。

また、ピュアカム葉酸及びピュアカム葉酸 MV 投与後の葉酸値はほぼ一致し、両者の吸収性が同等であることが示されたということございまして、更に摂取終了後、2 週間後にはほぼ参考値の基準値に近づいた値に戻っていることが確認されている。

5 倍過剰の 4 週間連続摂取試験では、血清の葉酸濃度は高値を示しているけれども、摂取終了後、ほぼ基準値（参考値）まで戻っていることにより、速やかに代謝、排泄され、蓄積性はないと考えられるということでございます。

赤血球への移行ですが、葉酸は赤血球の正常な形成に関与し、成熟した赤血球には取り

込まれない性質がある。妊娠において血球量の必要量が増加した分、葉酸の取り込み量も増加するが、1個の赤血球でも葉酸取り込み量は造血機能が正常であれば変わらないため、赤血球中葉酸濃度は一定量となり、取り込まれない葉酸は血漿蛋白と結合する、または貯蔵組織、主に肝臓に貯蔵され、必要がない場合、そのまま排泄されることが考えられる。

以上のことによりまして、妊娠を計画している女性もしくは妊娠している女性が継続的に規定量の本品を摂取した場合において、血清葉酸濃度は生理的上限濃度付近で一定となることが推察され、安全性は確保されていると考えられるというのが回答でございます。

続きまして、指摘事項2でございます。8ページを御覧ください。本食品の製品規格がピュアカム葉酸で400～●● $\mu\text{g}/250\text{ mg}$ 、ピュアカム葉酸MVが400～●● $\mu\text{g}/500\text{ mg}/2$ 粒ということになりますが、その許容幅が広いことから、設定の理由について報告する。

また、本規格内であれば葉酸を高濃度含有した製品も販売するのということと、そのような製品を継続的に摂取した際にどういう有害事象が起こり得るのかに関し、妊娠を計画している女性もしくは妊娠している女性についての影響を考慮し、併せて報告することとしております。

回答といたしまして、まず設定理由なのですが、栄養表示基準等の取扱いについてという通知を参考に、葉酸含有量の表示を一定値で記載し、誤差の許容範囲の上限(+80%)を考慮して、400～●● $\mu\text{g}/250\text{ mg}$ としているということでございます。ただし、確かに範囲が広いということで、●●を基に、製品規格値の再設定を検討した結果、下の方になりますが、ピュアカム葉酸は1粒当たり400～●● μg 、ピュアカム葉酸MVは2粒当たり400～●● μg に変更いたしますということでございます。

以上でございます。

○山添座長 説明、どうもありがとうございました。ただいまの回答の書きぶりについて、先生方から御指摘、質問の追加をお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

まず最初に過剰摂取の安全性、長期摂取も含めてですが、その記載ぶりについていかがでしょうか。

梅垣先生、お願いします。

○梅垣専門委員 基準値ですけれども、回答1で、この人たちが提出している資料論文、他の論文でも50 nmol/Lを超えると血液中に foric acid として還元されずにそのまま未変化体が出てくるというのがあります。これから見ると血液中濃度は高いと考えてもいいと思います。摂取して8週とか12週で20 ng/mL (47 nmol/L) は超えていますから、日本の基準値ではなくて海外の基準値を見ても濃度は高いと思います。

添付されている論文の中で資料の 11 という番号が付いているものの 518 ページの右側の下のところに代謝されていないのも 16% ぐらい出てくるというのが 50 nmol/L 以上で、大体これは 20 ng/mL を超えているんです。そのちょうど右ページにも、やはり生理的な濃度というのは 45 nmol/L 以下と書いてあります。日本で設定された基準値は必ずしもそんなに根拠がないものではなくて、海外と同様の値が使われているということを考えると、この製品を継続摂取されて得られた血液中濃度は高いと考えてもいいと思います。

○山添座長 今回の参考文献のところから言うと、50 nmol/L というのは上限という。

○梅垣専門委員 この回答書の 3 ページの 4 行目にも、血清葉酸濃度が 45 nmol/L は生理的な上限であるとみなされている場合が多いと書いてあります。海外でもこれぐらいのレベルが上限だと考えているのであれば、この試験を実際にして 20 ng/mL を超えているというデータは高く、この製品がもし更に継続的に利用されたら血液中濃度が高まる人が中には出てくると考えていいので、この製品が必ずしも安全かどうかというのは保障できないと思います。

○山添座長 梅垣先生、ここでは最初のところで nmol という表示と、3 ページの 12 週間連続摂取で 20~25 ng になっていますね。そうすると、分子量が 300 ぐらいですので、300 で割ることになるので。

○梅垣専門委員 大体 7 分の 3 をかければ ng になります。

○山添座長 mol 数としてはもう一つ単位が下になって 300 分の 1 ぐらいになると思うので、そうすると 0.1 nmol ぐらいになると思うので、一応この濃度のところでは。

○梅垣専門委員 7 ページのところにグラフがあります。これを見ると 8 週と 12 週で 20 ng/mL を超えています。これは ng/mL ですから、例えば 45 nmol/L だと大体 19 ng/mL です。

○山添座長 若干超えることになるわけですか。

○梅垣専門委員 これを継続的に摂取していったら、8 週、12 週では非生理的な濃度になってしまう例が出てくるといえることだと思います。この製品を利用するときに、短期間利用するのだったらいいかもしれませんが、いつまで利用するかというのはわからないし、もし長期間継続的に利用する状態になるという状況を考えると、安全性に少し疑問があります。

○山添座長 今、梅垣先生の方からは若干未変化体が血中に出てくる、つまり飽和をしているという濃度になっている可能性があるという御指摘をいただきましたが、その辺のところ。未変化体が出てきた場合に、直ちに安全性に懸念を考えるべきですか。そこら辺の

ところもよくわからないのです。

○梅垣専門委員 それはわかりません。ただ、2009年の論文で、妊婦さんが葉酸をサプリメントから摂ると、生まれた子どもに喘息様の症状が出てくるというのが2報出ています。だから、わからないという未知の部分があるわけです。ビタミンの場合は、不足している人が摂るのは間違いなくいいわけですがけれども、過剰に摂って本当にいいかとか、問題ないかというのは将来見てみなければわかりません。少なくともこのデータで20 ng/mL と生理的な濃度を超えているのにこれで問題ないとは言えないのではないかなと思います。

○山添座長 ほかの先生方、今の御指摘で、ある意味で飽和しているところの濃度以上の摂取は高過ぎるのではないかという御意見だと思いますが、その辺についていかがでしょうか。

今回の回答書の7ページのデータというのは、破線が5倍摂取をした場合にはかなり上がっているところを見ると、確かにこのところに飽和と一応判断できますね。通常の場合で、例えばグルタメートではなくて葉酸の濃度になっていると思いますので、20というラインが問題だということになると、これはなかなか難しい話になってしまうかと思います。

○磯専門委員 そもそもこの食品は前にも議論になったと思いますが、妊娠する可能性のある女性に、妊娠がわかってからでは遅いので、妊娠前から特定保健用食品として摂取するように勧める食品ですね。評価書に書いてあるように、大体1日800 µg 葉酸摂取が神経管閉鎖の予防に資するということで、一般人での上限の設定とは話が違ってきます。ターゲットとする集団が、普通の特定保健用食品とは全く異なっていて、妊婦さんとなるような女性ということなので、評価が難しくなるような気がします。

○山添座長 今、磯先生に御指摘いただいたように、妊娠してからでは遅いので、それ以前に飲むということが必要なのですけれども、ある期間に限定できるかというのと、逆になかなか難しい。妊娠を希望されている女性の方ではかなり長期にわたって飲む可能性も出てしまうわけですね。そのところで期間というものを特殊な集団だけというふうに規定できるかどうかというのがなかなか難しいところも実際にはあるかなと思います。

その中で、また実際に妊娠をされた方の場合は、多分体内動態も違うし、血液量とか造血機能とかそういうものについても随分違ってきますので、妊娠をされている方にとっては逆に問題ない可能性もあり得る。それを正常の人のデータしかないなのでそのデータで今推し量ろうとしている点があるかもしれないのですけれども、その辺のところはなかなかデ

一タがないと判断しにくいところではあるかなと思うのです。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 この製品が悪いというよりも、使い方がきちっとされれば問題にはならないと思います。その使い方がきちりできないのだったら、これを許可すると過剰摂取して、非生理的な濃度になる状態が結構起こってくる可能性がある。それで問題があるのかないのかというのは判断できないと思います。ちゃんと使える、きちり使える状況があるかないかによってかなり評価は変わると思います。

○山添座長 そういう議論になってしまうと、健康食品としてこれを使う方がいいのか、薬として使う方がいいのかという議論にもなってしまうと思います。安全性が確保できない可能性が条件下によって起きる場合、リスク側の問題として、その辺のところも含めて議論する必要があるかどうかということです。ただ、リスクとして確かに喘息、次の世代、生まれてきた方にそういうリスクが高いというのをどう評価するのかということにもなるかと思うのです。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 やはりこれは生理的上限量付近で申請品を摂取することになるということと、長期間摂取する可能性があるということ、パッケージを見ましても、妊婦さんの絵があつたりして、妊婦さんが摂取するような場合もあると思うのです。梅垣先生がおっしゃったように、妊婦の方が摂取することによってアレルギー、喘息等が発症するという報告があることを考えると、安全性には問題があるのではないかと思いますし、また上限量は1日当たり5 mgということと、実際に摂取する量、400 µg ~ 1 mgと書いておりますけれども、かなり上限量との幅が狭いのです。

そういうことを考えると、かなり薬に近いものではないかと考えますし、回答書の中にサプリメントの内服と書いてあります。内服というのは薬ということなので、この人たちのイメージとしては、薬のような取り扱いをしているのではないかと考えます。ですから、錠菓というふうになっていますが、実際は錠剤型の食品なので、その辺りも私はずっと言っているのですけれども、過剰摂取を避ける意味でも、錠菓であるならば錠菓の形にしていただきたいというのが意見です。

○山添座長 石見先生の方からは、現在のこういう形の場合には、何らかのリスクは起きる可能性は否定できない。だから過剰摂取が起きないような何らかの対策をしない限り、このままの形としては許可することは難しいところがあるという御意見です。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 私も同じ意見で、リスクがあるということがわかっているものに対して許可をする。それが治療薬としてのベネフィットがあるようなときには、その患者さんと対等なお話の中でどちらをとる、あるいはこういう治療薬、こういう危険性があるということでコメントできますけれども、食品として売った場合に、そして特保というマークが付いた状態のときには、今、既に市販されているものに特保が付いた場合に、より安全であって、考え方はどう持たれるかわからないですけれども、過剰に摂取してしまうという。長期間服用しても安全であろうという意識が作用すると考えられるのかなと思います。

○山添座長 ありがとうございます。お二人ともこのままでは安全性は担保できないというお考えだろうと思います。

ほかの先生方、いかがでしょうか。どうぞ。

○本間専門委員 この製品に関しては、もう既に同様の葉酸を含有するものが 2002 年から販売されているということですが、その辺のところと兼ね合いというのはどう考えればいいでしょうか。特保に関してだけ許すわけにはいかないということですか。

○山添座長 梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 結局、国が表示を認めたか認めていないかの違いだと思います。もしこれが許可されると、特保だと国が認めた、承認したというのでかなり流通は広まると思います。その中でよくわかっていない人が乱用してしまったら何か問題が起きる可能性はあり得るということです。でも、もし国が特保として許可しなければ、乱用される可能性は低いと思うのです。要は特保という表示を認めるか認めないかの話です。

○本間専門委員 そこは安全性とは関係のない問題のような気がします。要するに、今の段階でも使っている人は使っていますね。それが特保ということで急速に広まって、そういった被害を受ける可能性の人たちが増えるということ。

○梅垣専門委員 増える可能性があるのです。この製品が悪いわけではなくて、きちんと使える環境にあれば、これは非常にまともなものだと思います。

○本間専門委員 現在は使っている環境はどうなのですか。安全性が担保された環境ではないということですか。

○梅垣専門委員 恐らく病院などで先生が勧めているという状況だと思います。

○松井専門委員 とにかく葉酸というのは水溶性だから安全だというのが一般的な見方だと思うのです。それが蓄積され飽和状態になるとフリーなものが出るということをアナウンスしなければいけないと思います。

○山添座長 今、松井先生に御指摘いただいたように、通常は水溶性のビタミンというこ

とで過剰摂取にそんなにリスクがあるとはみんな考えないで多分妊娠を希望される方に勧めているのが多くの事例ではないかと思えます。喘息の事例も最近そういうことが出てきて、そういう副作用の問題が出てきて、リスク因子がはっきりしてきたのだと思えます。それとのバランスと、今回のこのデータを見ると、飽和点があるということですね。この用量をある期間をとると飽和してフリーなものが出てきてしまう。更に5倍をとると更に上がっている。だから、蓄積がないと思っていたものが、実際には量的に我々が思っているよりも低い用量で飽和点が出てくるということで我々の体の排泄するキャパシティに限度があるということがわかってきたということです。

そうすると、従来どおりにこの用量で、しかも石見先生がおっしゃるように過剰摂取も可能な錠剤の形でこういうのを摂取すると、何らかのリスクを生じる可能性が否定できないということなのかもしれないです。

使われ方、必要なものは必要なもので、何らかの過剰摂取をしない用量と適用の方法、摂取の方法が適切であれば特保としても許可はできるけれども、現在のこういう形としては難しいと考えていいのでしょうか。皆さん、先生方の意見をまとめるとそんな感じかなと思います。

もう少し厳密に使われ方、用量も規定すれば特保という扱いはできるけれども、現在申請されているようなものの使用方法では必ずしも安全性は担保できないということでしょうか。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 食事摂取基準にかなりとらわれているような気がします。これを見ていて上限 400~1,000 μg となっていますけれども、それが本当に問題ないのかどうかというのを考えないといけない。過去に基準が出ているからもういいのだとなると議論ができなくなりますし、新しい情報が考慮できなくなりますから、やはり新しい情報を入れながら、本当にこれが妥当かということを考える必要があります。このような製品を用いてこれまで日本人でこのように血液中濃度を測ったというのはあまり見たことがありません。これは初めて出てきたと思えます。生理的な濃度を超えたような濃度になってしまうということがわかってきたのだったら、少し考えてみるというのは必要なのではないかなと思います。

○山添座長 難しい。一つの製品だけのことに収まらない話になってきて、葉酸そのものの使われ方が現行の規定でいいのかどうかという議論に入ってきてしまっているかと思いますが、こういう場合に、どういう順序で解決をするのかというのが一番難しいところで

す。現行での規定どおりにもものをつくってきているのだけれども、それで試験をしていた場合に、何らかのリスクが生ずる可能性が出てきてしまった。そういう場合に、この製品を途中で一時的に審議を中止して、あるいは安全性についてどう考えるかということについて何らかの御意見をもう一回とらなければいけないということなのですか。この濃度を含めたデータ、回答書が出てきた段階で、ほかの先生方も含めて専門家といいますか、どうしたらいいのでしょうか。それとも消費者庁にこのままでは危ない可能性があるということを行わなければいけないのか。そこら辺が難しいですか。

坂本課長、どうぞ。

○坂本評価課長 事務局からですが、今、御議論になっているところは、やはり血清の葉酸濃度が一つのポイントになろうかと思うのですが、この値を超えたら危ないとかというような論文とかはあるような状況なののでしょうか。

○梅垣専門委員 危ないというか、先ほどのデータですが、未変化体が血液中にとにかく出てくるとというのが資料の 11 の 518 ページの右側の下から 12 行目ぐらいあるのです。50 nmol/L を超えると 16% ぐらいが folic acid として出るということです。食事由来の葉酸は全く問題ないというのは一般的だと思いますが、folic acid というのが恐らく問題になる可能性がある。それが代謝されて血液中に例えば 5 メチル葉酸などに代謝されれば恐らく問題ないのですけれども、folic acid としてそのまま血液中に入ってくるというのは若干問題になるのではないかという情報を見たことがあります。

ここに書いてある記述を読むと、未変化体が出てくるとするのは正常ではないのではないかなという考え方はできると思います。

○坂本評価課長 先ほど先生から御指摘いただいた回答の 7 ページはグラフになっているのですが、6 ページには数表がございまして、こちらの別添 1 で個々のヒト試験測定結果に基づいた検討結果ということで血清葉酸濃度がございまして、こちらを見ますとかなりばらつきがあって、高いものはかなり高くなっていますので、20 という数値を相当気にするというのであれば、平均値で見るべきなのか、個々の患者さんの値で見るべきかも含めて少し考えておかないと、次に何か作業するにしても会社側に照会をするにしても、いけないのかなと思います。これを見ますと、試験によっては個別で 3 けたの方も測定値としてはあるわけで、こういう問題があるというふうに指摘して何か考察を求めるというやり方もあると思いますし、あるいは、その平均値で見るべきなのかとか、その辺はいかがでしょうか。

○梅垣専門委員 葉酸の代謝には個人差があって、MTHFR の多型があって TT 型はあま

り利用できないようです。そういう人は恐らく、妊娠前に 400 µg の folic acid を摂らなければいけないというのは、そういう人を対象にしたアドバイスだと思います。そうではない人もいて、個人差があることは知られています。

必ず 20 ng/mL というのが基準値とかということとは言えないと思います。そこは非常に難しいところだと思うのですが、一般的な目安としては、20 ng/mL ぐらいと文献で書いてある量は一応目安と解釈できます。でも、これを超えたら危ないとかというところまでは言えないです。基本的にビタミンは、何回も言っていますけれども、不足している人が摂ればそれはいいわけですが、過剰に摂って本当に問題ないかというのはわからないわけです。実際に β カロテンの事例でも、過剰に摂るとあまりよくないというデータも最近出てきています。そういうことが起こり得るといことも考えておいた方がいいと思います。

○山添座長 今のは多分、今回の回答書に付いている資料の 11 の訳だと思いますが、日本語訳が付いていて、20 ページから葉酸強化以降の血中葉酸化合物濃度は有害作用を引き起こす閾値を超えているかというのが日本語でそこに記載があります。

米国では、パンに入れるためにかなり以前に比べて世代の中で若い人は濃度が高いというデータがあるわけです。だから、この辺の高い濃度のところで、確かに喘息の懸念とかというものがどの程度濃度と関連性があったのかというデータをある程度補充しないと、なかなか有害事象についてのことをきちっと言うことは難しいかなという可能性もありますね。

確かにそのところでも書いてあるように、可能性としてはエピジェネティクスにメチル化、葉酸は 1 個のフォレートになると 1 個の炭素の供与体になりますので、メチル化がないとは言えないけれども、そういう可能性だけでは議論はなかなか難しいところも確かにあるのだと思います。

どうぞ。

○小泉委員長 この資料の 5 の 163 ページ、アメリカでは有害作用が報告されているので、耐受上限量を設定していると書かれています。したがって、ここで評価するには、大量摂取したときの有害作用がどのようなものかというのをまず調べて、そういうことがはっきりしていて諸外国もそういった耐受上限量を設定する必要があると考えているのであれば、ここでそのまま OK にすべきかどうかというのを検討した方がいいのではないのでしょうか。

一応、有害作用が報告、今言われた喘息の問題かもしれないのですが、我々が行うのは、欠乏量ではなくて、大量摂取した場合の有害作用なので、それがあつ限りにおいては、こ

ういうリスクがあるから摂取量がこの以内にあれば健康に問題がないということをしかり評価をする必要があるかなと思います。

○石見専門委員 今までの各国、日本の食事摂取基準でもそうですけれども、大体耐容上限量が1日当たり1 mgと設定されていて、それが上限というふうに考えられていると思います。最初の葉酸自体の評価のときにも、そのことについて議論したと記憶しています。

○小泉委員長 そのとき、決めたという限りにおいては非常に大量のときは何らかの有害作用があるということで設定されているわけですね。

○石見専門委員 そうです。

○山添座長 そういうふうに設定していたわけですが、このところで実際に摂取の試験のデータで濃度のデータが出てきた。過剰試験のデータも見せていただいたところで、その濃度は十分でないかもしれないという御意見が出たのだと思います。

ですので、これまでちゃんと葉酸の濃度が測られてないことはないはずなんですけれども、そこら辺のところは私もよくわからないんですけれども、もう少し葉酸の濃度を人における服用時との濃度のデータが医薬品としてのデータがないのかどうか、もう一回調べ直していただけないでしょうか。

その上で、そこでの濃度で医薬品の場合は連続摂取で2週間この試験があるはずですので、成人にしかわからないかもしれませんが、そのデータを見ながら飽和点の議論をもう一度していただいて、その点から妊娠可能な女性の場合、不足している状態に達していったときにどうなるかというのを含めたリスクとの評価をもう一度し直すというのではいかがでしょうか。

○小泉委員長 一つ調べていただきたいのですが、フリーの葉酸が出た場合に、実際に健康障害があるのかどうか、そのまま排泄されるのか。その辺はわかっているのでしょうか。

○山添座長 私の知る限り、すべて調べたわけではありませんのでよくわかりませんが、葉酸の排泄経路は若干違って、グルタミン酸抱合なのです。グルタミン酸で抱合を受けてそれがポリリン酸、ポリグルタミン酸みたいな形になって排泄をされるという経路をききます。

もう一つは、葉酸の吸収そのものもキャパシティーリミットのトランスポーターが関与してリミットになっていて、実際には今の問題を気にしているのは、組織に入る移行性がフリーに入るのか、それとも何らかの平衡関係があって、血中濃度だけではすべて何らかの組織障害と結び付けられない可能性も一つはあります。だから、排泄の問題もあるし、

肝臓での処理の問題。グルタミン酸が飽和した場合に、予備の経路があって、血中に出ても処理できるのであればそんなに問題はないと考えますけれども、その経路があるかどうか。その経路が実際に調べられているのかどうかです。

その辺のデータも含めて、御指摘があったように調べて、もう少し血中濃度とリスクとが関連しているのかどうかということです。フリーの濃度が多分血中からの摂り込みリスクになっている可能性があるので、肝臓に入ってしまうともうすぐに処理できるようになるのか、その辺を含めて体内動態と血中濃度と毒性の関係、組織移行の関係、それを調べられれば一番いいのです。

あるいはそういう点の専門家が、葉酸関係のもので薬になっているものを調べていただいて、その製薬企業の学術担当の方にでも聞いていただいて、その資料をお願いするのも一つの手かなと思います。

梅垣先生、どうぞ。

○梅垣専門委員 この過剰摂取試験をやめたらすぐ元に戻るというのはそんなに蓄積しないと考えられます。問題は、自分が過剰に摂取しているかどうか分からないのずっと継続摂取していくという状態であって、今恐らく調べても、上限は1 mgというのは多分いろんな論文を見てもそんなに変わらないと思います。ですから、この商品が市場に出たときにどう使われるかというのが一番問題で、自分自身が過剰摂取しているという意識がない状態でずっと摂取していった条件では問題は起きてくる。あくまでも可能性ですが、そのようなことが起こるとというのが一番問題だと思うのです。

だから、調べてみなければわからないですが、あくまでもこの製品の利用による可能性を考えておくというのは重要なのではないかなと思います。

○山添座長 申し上げたのは、過剰摂取をした場合に、フリーの葉酸が血中に上がってきているときに、フリーの葉酸が血中に出てくるのが有害事象を引き起こす何らかのサインなのかどうか。そこのところははっきりしていないわけです。単に血中濃度がある程度出ても、何にも起きないかもしれない。それは単なるリザーバーの問題なのかということも含めて、そこが問題ですね。それが何らかのデータがあれば、ある程度、血中濃度に出ている、実際には組織移行をしていなければ問題はないかもしれない。そこら辺も含めて多分新しいデータを見ないといけないと思うのですけれども、見直す必要があるかもしれない。

米国でこれだけパンに入れてずっとやっていって、その中で個人差がすごく大きいわけですね。そうすると、血中濃度は個人個人で非常にばらついていると思います。本当に高

い人で例えば喘息のリスクとかが出ていたのか。そういうところも多分関連性は恐らくとれていないか、あるいはそんなに相関がない可能性もあるので、そうすると、血中濃度が出たから即これはだめですよというのは説得力がなかなか持たせられない可能性もあって、血中濃度とはあまり相関しません、食事の間でも非常にばらつきが大きいですというデータがあれば、ある程度の濃度が出ても直接的な有害事象が出なければある程度 OK とする考え方もできると思うのです。その辺を出てきたデータを見て判断すればいいと思うのですけれども、本当に血中濃度が信頼に値するものかどうかを吟味しませんか。

ということで、申し訳ないのですけれども、私も調べてみますけれども、血中濃度が何らかの有害事象を招くことになるのか、あるいは米国で撰っている人の間の個人差というものがどういうふうなデータになっているのか。喘息との血中濃度とか、関連性を指摘されているのかどうか。その辺のところを調べるということで、今日のところはこれ以上できないかなと思います。5時も過ぎていますし、済みません。

課長の方から何かありますか。

○坂本評価課長 申請者側にもこういうデータがあるわけで、先ほどのは5倍量摂取の場合ですが、御指摘があったように、やめたら下がってはいるにしても、相当高くなっているようですので、そういうことへの対策として、何か考えられるのかというのを聞いた方がよければ、照会の仕方をよく考えませんと、向こう側が回答を返せないようなものは聞いても仕方がないので、少し考える必要があるのでしょうか、そういうことも含めて少し考えてみたらいかがかとは思いますが、いかがでしょうか。

○山添座長 先生、どうぞ。

○小泉委員長 今回の場合は、妊婦が対象ですね。一応妊娠している状態であること。一般の人のデータでそれを判断しようとしているわけですが、妊婦というのは血液循環量とか、吸収率などはすごく上がります。したがって、その辺の考察も重要ではないかと思えます。最初に座長がおっしゃったと思うのです。

○山添座長 確かに先ほど坂本課長がおっしゃったように、濃度5倍の摂取のときはかなり高く上がっている。人によってはこういう可能性も出てくる。今回、出てきたデータは個人個人のデータとしては比較的そろっていますが、ただ、代謝の多型も知られているので、遺伝的な多型も知られているので、個人差が想定されるという場合、過剰摂取で同じような血中濃度になった場合に、安全性についてはどういうふうに考えるかというのは、確かにそういう形では聞けるとは思います。

ほかに先生方、提出者の方に追加の問い合わせについて何か可能性があるものについて

御指摘いただければと思います。

そうしますと、時間も今日は過ぎているところもありますし、先ほども申し上げた項目を若干調べ直して、それを含めて少しデータが出てきた段階で議論したいと思います。ということで、一応今日は中途半端になってしまいましたが、これで終わりたいと思います。

そのほか事務局で何かございますか。

○新谷評価専門官 特にございません。

○山添座長 それでは、これで 72 回の調査会を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。