

食 品 安 全 委 員 会

栄養成分関連添加物ワーキンググループ

第 10 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

平成31年2月28日（木） 15:01～16:52

食品安全委員会中会議室

2. 出席者

（専門委員）

頭金座長、石見専門委員、伊吹専門委員、上西専門委員、宇佐見専門委員、
柴田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、瀧本専門委員、横田専門委員、
吉田専門委員

（専門参考人）

田中専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、池田評価情報分析官
治田係長、三宅係長、新井技術参与

3. 議事

- (1) 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 配布資料

資料1 「25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて」

資料2 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品健康影響評価に係る論点（案）

資料3 ワーキンググループの進め方（案）

参考資料1 栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針（2017年7月食品安全委員会）

参考資料2 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について（平成31年1月15日食品安全委員会（第726回）

資料1-3 厚生労働省説明資料)

参考資料3 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」概要書

参考資料4 第5回食事摂取基準策定検討会（平成31年2月22日）資料3 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書（案）抜粋」のビタミンD関係部分抜粋

5. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻となりましたので、「第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。先生方には御多忙のところ御出席いただきまして、誠にありがとうございます。

本日は11名の専門委員に御出席いただいております。

また、本日は専門参考人といたしまして、神戸学院大学の田中清先生に御出席いただいております。なお、梅村専門委員、合田専門委員、松井専門委員は御都合により御欠席との連絡をいただいております。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ議事次第を配付しておりますので、ご覧いただきたいと思っております。

まず事務局から、配付資料の確認と食品安全委員会における調査審議方法等について、平成15年10月2日食品安全委員会決定に基づき、必要となる専門委員の調査、審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○池田評価情報分析官 それでは、まず資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、

資料1としまして、横の資料で「25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて」。資料1には別紙1と別紙2がついております。

資料2としまして「25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る論点（案）」。

資料3としまして「ワーキンググループの進め方（案）」。

参考資料1といたしまして「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」。

参考資料2といたしまして「「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の食品安全基本法第24条に基づく食品健康影響評価について」。

参考資料3といたしまして「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の概要書。

参考資料4といたしまして第5回食事摂取基準策定検討会資料3の報告書（案）のビタミンD関係部分抜粋となっております。

不足等はありませんでしょうか。大丈夫でしょうか。

よろしければ、続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告をいたします。

議題「(1) 25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価について」、本

品目の特定企業はDSM株式会社でございます。

次の専門委員の先生方が文献の作成に関与しておりますので、御報告をさせていただきます。なお、文献番号につきましては、指定等要請者が提出した概要書の引用文献の文献番号になっております。

1つ目が指定等要請者提出文献2「日本人の食事摂取基準（2015年版）策定検討会報告書」につきましては、この食事摂取策定検討会、又は策定検討会ワーキンググループの構成員として、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の4名の先生方が関与されております。

また、指定等要請者提出文献3「日本人の食事摂取基準（2010年版）策定検討会報告書」でございますが、策定検討会、又は策定検討会のワーキンググループの構成員として、ただいま申し上げました4名の先生方のほか、石見専門委員を含め、5名の先生方が関与されております。

なお、指定等要請者提出文献2及び3につきましては、本品目の特定企業の依頼によって作成されたものではございません。

その他、本日の議事につきましては、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、指定等要請者提出文献2及び3の石見専門委員、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の関与の件につきましては、調査審議等の中立公正を害するおそれがあると認められるかどうか検討する必要がありますが、事務局から当該資料の詳細を御説明いただけますでしょうか。

○池田評価情報分析官 指定等要請者提出文献2及び3につきましては、国民の健康の保持・増進を図る上で摂取することが望ましいエネルギー及び栄養素の量の基準である日本人の食事摂取基準を策定するために、厚生労働省が作成した報告書でございます。そのための検討会、又はワーキンググループの構成員として、5名の専門委員が参加されていたということでございます。

食事摂取基準につきましては、複数のビタミン、又はエネルギー及び栄養素全体にかかる知見を取りまとめたものということですので、そのうち、本品目に関連するビタミンDに関しても、本品目の特定企業からの依頼で作成されたものではないことから、関与する5名の専門委員が調査審議等に参加されたとしても、中立公正を害するものにはならないと考えられます。

以上でございます。

○頭金座長 ただいまの事務局の説明によれば、指定等要請者提出文献2及び3の石見専門委員、上西専門委員、柴田専門委員、瀧本専門委員及び吉田専門委員の関与の件につきましては、通常どおり審議に参加いただくのが適切かと考えられます。

いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

それでは、議事に入りたいと思います。まず議事「(1) 25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価について」です。

本日のワーキンググループですが、事務局とも事前に相談いたしまして、ビタミンDに精通している臨床の専門家に御助言をいただきたく、田中清先生に専門参考人として御同席をお願いしております。

また、先生は厚生労働省の食事摂取基準策定検討会ワーキンググループに関与されておられます。

資料について、事務局から説明をしてください。

○三宅係長 まず資料の取り扱いについて御説明をいたします。

概要書の引用文献等の参考文献につきましては、タブレット端末を御参照いただければと存じます。

机上配付資料の一枚紙のとおり、一部指定等要請者の知的財産等に係る情報がありまして、一般には非開示となっている情報がございます。

なお、指定等要請者により、非開示部分に関しましては、専門家が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについては、言及、又は資料中に記載することを妨げるものではありませんとの申し出がございましたので、今後ワーキンググループにおいて安全性を審議する際に必要不可欠とみなしたデータについての御発言、評価書への知見の記載は可能でございます。

本日の議事の進め方でございますが、資料3をご覧ください。

今回、第10回ワーキンググループでは「(1) 品目概要の確認」として、主に資料1に基づきまして品目の概要を事務局より説明いたします。

その後「(2) 今後の評価の進め方の方針の確認、質疑」として、資料2に基づきまして今後の評価のポイントについて御審議いただければと思います。

なお、今回の時間内に終わらない場合は、次回のワーキンググループで引き続き御審議いただく予定です。

以後の予定ですが、今回、確認された方針、論点を踏まえ、提出されている知見の内容を検討し、提出された知見で評価が可能か、どのように評価するか御審議いただくという進め方を記載してございます。

それでは、まず資料1、参考資料2に基づきまして、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの概要につきまして、事務局より説明をさせていただきます。資料1、参考資料2を御用意ください。

初めに参考資料2をご覧ください。一枚紙でございます。

今般、25-ヒドロキシコレカルシフェロール (25(OH)D₃) につきまして、食品健康影響

評価の依頼がなされました。食品安全委員会からの食品健康影響評価の通知を受けた後に、薬事・食品衛生審議会におきまして、この品目の食品添加物として新規指定、あるいは規格基準を設定することについて検討することとされています。

名称、構造式、用途は記載のとおりですが、成分概要に記載のとおり、**25(OH)D₃**はビタミンD₃が肝臓中で水酸化された代謝物です。**25(OH)D₃**がさらに水酸化されて活性体になりますが、評価要請時の厚生労働省からの説明によりますと、記載のとおり吸収後、効率的かつ迅速に血清**25(OH)D**濃度の増加・維持をもたらすことが考えられ、ビタミンD供給のための栄養成分としての利用、つまり添加物「ビタミンD」の代替として利用される可能性はあるのではないかと考えています。

資料1をお願いいたします。**25(OH)D₃**の安全性を評価いただくに当たり、参考資料3についております指定等要請者による概要書をもとに、品目概要、提出されている知見等について事務局で整理したものでございます。

3枚目でございますが、名称、構造式等は記載のとおりでございます。

4枚目、先ほど申しましたとおり、黄色く塗り潰した物質、**25(OH)D₃**はビタミンD₃が肝臓中で水酸化された代謝物です。ビタミンD₃は食品から摂取されるほか、紫外線の作用下の皮膚でも産生します。

25(OH)Dは腎臓等でさらに水酸化されて、右の化合物、**1α,25ジヒドロキシコレカルシフェロール (1α,25(OH)₂D₃)**に代謝されます。

この**1α**ヒドロキシラーゼの活性は**1α,25(OH)₂D₃**、副甲状腺ホルモン、**FGF23**により調整を受けることが知られております。この化合物がビタミンD受容体と結合し、ビタミンD依存性タンパク質の遺伝子発現を誘導、主な作用として腸管でのCa吸収の促進、骨の形成に関与します。

左下の**25(OH)D₃**、**1α,25(OH)₂D₃**の血清中濃度につきまして、臨床現場で用いられている判定基準、目安等の例を記述しておりますが、約**1,000**倍異なります。

また、本品目、又はその活性体につきまして、**24**位に水酸化を受けた場合、不活性化され、分解され排泄されます。

目的によっては、医薬品は有効成分としても利用されており、効能を斜体で記載しております。

右上の化合物、**1α(OH)D₃**は通常体内にあるわけではございませんが、関連する物質として記載しております。

5ページ、国内外での使用状況です。

日本においてビタミンDは食品添加物、医薬品、飼料添加物として利用されています。**25(OH)D₃**は動物用の飼料添加物としてのみ使用可能です。

一方、欧米におきまして、**25(OH)D₃**につきましては、現在食品への添加が可能な国はございません。表の下の脚注のとおり、米国、欧州ともに医療用医薬品として使用が認められております。

使用状況に関連しましてリスク管理に関連する事項につきましても、評価には直接関連しないながら、参考情報として御説明したいと思います。

16ページをお願いします。食薬区分についてです。

経口的に服用する物が医薬品に該当するかどうかにつきましては、厚生労働省の中の監視指導・麻薬対策課が所管しており、今回、諮問に当たり食品基準審査課から監視指導・麻薬対策課に確認されております。

ここに厚生労働省通知を引用しましたが、医薬品に該当するかは、目的、成分本質、経常、品質等を総合的に判断するとされております。

17ページですが、成分本質につきまして専ら医薬品として使用される成分本質に該当するかの判断をされた場合の例示として、専ら医薬品として使用される成分本質リストが作成されております。

注1)の規定のとおり、ビタミンはこのリストから除かれる一方で、ビタミン誘導体は食品衛生法の規定に基づき使用される食品添加物であるものを除き、収載されるものとみなされます。

18ページをお願いします。

25(OH)D₃は現在添加物として認められていないため、使い方によらず医薬品とみなされます。仮に添加物指定がなされた場合は、ビタミンDと同様に食品添加物として使用される場合は食品として扱われます。食品添加物としての使用でない場合、医薬品的な目的、効能、用量で使用される場合には、原則として医薬品とみなされることには変わりはありません。

20ページからは食品摂取基準について記載しております。

食品摂取基準につきまして、ビタミンDにつきましては、目安量及び耐容上限量が設定されております。現行の2015年版につきましては、21ページのような考え方に基きまして22ページのように設定されております。

23ページにありますとおり、現在2020年版が検討されております。策定検討会の詳細につきましてはタブレットに格納しておりますが、参考資料4としまして、先週の検討会で提示された報告書案のビタミンD関連箇所をお配りしております。耐容上限量について変更は見られません。

6ページに戻ります。

ビタミンDにつきましては、国内外で栄養成分としての評価がなされております。記載は、例ですが、左から厚生労働省の食事摂取基準、米国IOM、欧州のEFSAで、記載のような耐容上限量が設定されております。成人につきましては100 µg/日で、いずれにおきましても高カルシウム血症を指標として、人における知見から設定されたものです。乳児、小児につきましては、記載のとおりですが、成人とは異なる根拠をもとに異なる値が設定されております。

7ページ、25(OH)D₃につきましては、食品への添加を目的とする場合の安全性評価は行

われておりませんが、飼料添加物としての評価は日本、アメリカ、欧州でなされています。

米国ではウサギ発毒性試験からADIを設定したり、EFSA FEEDAP パネルではビタミンDのULをビタミンDと25(OH)D₃の生理活性比で除してULを算出したりしておりますが、使用上限までの餌への添加であれば、動物を食べるヒトへの健康に悪影響はないという結論でございます。

8ページ目、指定等要請者の使用基準案を記載しております。ビタミンDの使用基準はございませんが、指定等要請者は対象食品として現在ビタミンD強化食品として流通しているような食品を選び、本案で要請しております。

原案では1日当たり何μgといった記載ではなく、通常の添加物での規定に倣った記載になっておりますが、小麦加工品といった通常の食品形態の食品については食品1 kgにつき10 μgまで、カプセル・錠剤等の通常の食品形態でない食品については食品1 kgにつき50 mgまで、例えば200 mgの錠剤の場合は10 μgまで添加が可能な案でございます。

また、特別用途の許可、又は承認を受けた場合、すなわち病者用食品や特定保健用食品等が該当いたしますが、これらは個別に審査を受けることとなりますので、一律の使用基準を設けないという案でございます。

なお、リスク管理の話となりますが、錠剤・カプセル等の形状の食品の安全性確保のため、厚生労働省は通知により事業者に対し、自主的な適正使用規範に従った製造管理、品質管理、原材料の安全性の点検を求めています。

また、いわゆる健康食品に対しまして、摂取目安量、方法、注意事項といった適切な表示を求める通知も出されております。厚生労働省によりますと、25(OH)D₃が指定され、そのような食品に使用される場合には、同じようなことが求められるということでございます。

9ページ目からは、ここから概要書、参考文献において提出されている知見につきまして、どのような知見が提出されているか、概要をつかんでいただくために簡単に説明いたします。

まず体内動態のうちヒトへの知見についてです。

指定等要請者は概要書におきまして、食品安全委員会の動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェロール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」における記述を引用しております。その他、2段目に記載のようなレビューを引用しているほか、25(OH)D₃、又はビタミンDをヒトに投与した試験成績が提出されております。

具体的には血清中25(OH)D₃のAUC、C_{max}、T_{max}、T_{1/2}等が調べられております。

また、25(OH)D₃の血清中濃度につきましては、結合状態の濃度、遊離状態の濃度をにつきまして調べられております。

10ページ、動物での体内動態試験についてです。

2014年の食品安全委員会評価書の引用のほか、同じく飼料添加物に係るEFSAの評価書の記載がございます。

また、ビタミンD₃に対する25(OH)D₃の相対的生理活性につきまして、EFSAの評価において議論されております。ニワトリやラットに対してCa吸収や骨の石灰化、血漿中カルシウム濃度といった指標で評価した場合、相対的生理活性は1~5とさまざまな値が認められるという記述がございます。

11ページ、ヒトにおける知見についてです。

過去の食品安全委員会評価書では、主にビタミンDに関する国際機関等でのレビューをもとに記述されております。今回、25(OH)D₃をヒトに投与した試験成績が提出されており、別紙1に試験計画、試験結果、血清中25(OH)D₃濃度等の変化についてまとめてございます。最高投与量は1番目の50 µgでございます。

被験者としては、健康な成人や閉経後女性等の高齢者を対象としたものが見られます。提出された知見につきまして、重篤な有害事象、高カルシウム血症と判断された事例は報告がございません。

12ページは毒性試験についてです。表の左に2014年の評価書で参照した知見、右に今回、提出があった知見について記載をしております。今回、提出のあった知見の詳細は、別紙2を適宜参照ください。

ウサギ発生試験で胎児に骨格異常が認められており、FDAの評価ではADIの根拠となっております。

13ページ、摂取量についてです。ビタミンD、25(OH)D₃のそれぞれについて、使用基準の有無、摂取量推計の結果を記載しております。現在摂取されているビタミンDについては国民健康・栄養調査で調べており、平均値、パーセンタイル値は記載のとおりでございます。

また、魚、肉、卵等の25(OH)D₃濃度の報告値を用いて要請者が推計した結果、1.17 µg程度の25(OH)D₃は現在の食生活でも摂取しうるという推計結果でございます。

指定後の増加分につきましては、使用基準上限濃度を用いて推計されておりますが、カプセル・錠剤等は1日に1錠200 mgのものを1錠摂取すると仮定した場合の推計値でございます。

また、皮膚での産生量につきまして、食事摂取基準策定検討会報告書から一部引用して記載をしております。

最後のページ、25ページをご覧ください。

御参考としまして、数直線の上側にビタミンDについて、下側に25(OH)D₃につきまして、規制や摂取量について情報を簡単にまとめております。

本資料についての説明は以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

ここまでの事務局からの説明につきまして、何か補足や質問等はありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、引き続き事務局から説明をお願いします。

○三宅係長 それでは、資料2をご覧ください。

資料2でございますが、今回、評価開始に当たって今後の新規で留意すべき論点、基本的な方針について御確認をお願いしたいと考えております。

初めに点線の枠囲みの中に記載しておりますが、用いる指針についてです。参考資料1の栄養成分関連添加物の評価指針をご覧ください。

参考資料1の5ページをお願いします。「第2 定義」の「1」、栄養成分関連添加物の定義としましては、添加物であってビタミン、ミネラル等の栄養強化の目的で使用されるもの。なお、ビタミン・ミネラルについては食事摂取基準において基準が策定されたものを対象とし、その関連物質を含むとされています。

関連物質の定義は脚注にございますが、ビタミン誘導體、代謝物が例として挙げられております。

また、6ページの「第3 目的」でございますが、本指針は栄養成分関連添加物につきまして、食品健康影響評価に必要とされる資料の範囲及び評価の方針を定めることを目的とするとされております。

25(OH)D₃をビタミンD関連物質として栄養指針に基づき評価を進めることでよろしいか、後ほど御議論いただければと思います。

資料2に戻ります。「1. 基本的な考え方」についてです。

(1) 25(OH)D₃の評価に当たっては、ビタミンDに係る知見を参照する必要があるのではないかと。参照する場合、ビタミンDについては総説も多くございますが、どのような知見を参照するのがよいか、御議論いただければと思います。

「(2) 特定の集団を考えた検討を行う必要はあるか」。例えば乳児、小児、妊婦について、一般集団における検討に加え慎重な検討が必要ではないかと、御議論いただければと思います。

なお、本日御欠席の松井先生からコメントをいただいております。「特に乳児には反応性が高いと考えられ、IOMや食事摂取基準では異なる指標が採用されています。別途評価を行ったほうがよいと思います。」とのことです。

(3) ですが、本品目は欧米で医薬品として使用されております。患者が使用するものでございますが、医薬品の承認申請書、審査報告書、添付文書、市販後の副作用報告といった情報を参照し、評価に活用できるか検討が必要ではないかと、御議論いただければと思います。

以降、項目ごとに論点の案が記載されておりますが、その他、追記すべき論点があるか、また、それぞれの論点について現時点のコメントをいただければと思います。

「2. 体内動態」につきまして、「(1) ヒトにおける知見を評価し、食品健康影響評価を行うために、体内動態についてどの程度まで検討が必要か」。例えば箇条書きで挙げているような吸収機構、代謝酵素の基質特異性、活性を調整する因子、個人差、分布、排泄、生理作用、1 α , 25(OH)₂D₃、カルシウム及びリンのホメオスタシスの維持への関与、免疫調整

作用その他ビタミンD受容体を介する生理作用について、通常の食生活の場合の体内動態、過剰摂取の動態について検討が必要ではないか。

松井先生からコメントをいただいております。

「ビタミンD₃と25(OH)D₃はかなり代謝が違っていると思います。①25(OH)D₃の「生体利用性」はビタミンD₃よりも著しく高い。②ビタミンD₃由来物質は食事後かなりの量がカイロミクロンに組み入れられた形態で循環血中に存在するが、25(OH)D₃由来物質はカイロミクロン中にはほとんど組み入れられない。

以上をヒトのトレーサー試験で示した論文があります。なお、②の原因は両物質の極性の違いが大きいと思います。用いているトランスポーターも違う可能性があり、また、吸収における胆汁の貢献も大きな差がありそうです。吸収や代謝、排泄など基本的な25(OH)D₃に関する知見の検討が必要だと思います。」

以上のコメントをいただいております。

(2) 栄養及び毒性の観点から、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係は検討が必要ではないか。例えば先ほどの概要説明でも申したとおり、EFSAでは5という値を用いて評価していますが、妥当かどうかということがございます。

松井専門委員からは次のようなコメントをいただいております。

「ビタミンD活性は、元はビタミンD欠乏（くる病）動物に対する投与による脛骨の骨端軟骨石灰化回復（抗くる病活性）によって規定されていたと思います。したがって、相対活性も同様に決めることができるのでしょう。しかし、EFSA FEEDAPパネルに記述があるように相対活性は1.5~5と大きな差があります。（Table 7でも同様に大きな差があります。）これらは、1,25(OH)D₃への変換の程度を示していると考えます。有害影響は25(OH)D₃によるものですので、使いにくいと思います」。

以上のコメントをいただいております。

これらの論点案につきまして、過不足、コメントを後ほどいただければと思います。

「3. ヒトにおける知見」についてです。

25(OH)D₃の摂取によるヒトへの影響、特に有害影響を何と考えるかという点につきまして、(1) では「高カルシウム血症」を評価のエンドポイントとすることは妥当か。(2) では血清中の25(OH)D₃濃度、又は1α,25(OH)₂D₃濃度を指標として用いることができるか。

(3) として血清PTH濃度は指標として用いることができるか。このような点について記述しており、後ほど御議論いただければと思います。

松井専門委員からのコメントです。

「基本的に、特定の集団以外では高カルシウム血症でよいとは思いますが。ビタミンD₃の有害影響は、25(OH)D₃濃度上昇によるものであり、総25(OH)D₃濃度自体による影響と遊離型の25(OH)D₃と1α,25(OH)D₃濃度上昇の影響が原因でしょう。25(OH)D₃のNOAELが取れない場合は、血中25(OH)D₃濃度を指標として用いることも想定されます。25(OH)D₃摂取群における血清PTH濃度低下は、カルシウム恒常性維持のためであり、副甲状腺機能低

下症とは言えないので、評価の指標としては不適當でしょう。」とのコメントをいただいております。

(4) は個別試験の評価時に議論する予定としておりますが、提出されている知見の質の確認についてです。

(5) につきましては、栄養指針の6ページでございます最大観察摂取量についてです。個別の試験の評価後になりますが、今回、HOIを検討する必要があるか、それともビタミンDの知見を踏まえると、NOAELの設定とするのかということでございます。

松井専門委員からは「血清中カルシウムを指標としたこの結果はHOIではなく、最高用量NOAELでしょう。」とのコメントをいただいております。

「4. 毒性」についてです。

(1) ウサギ発生毒性試験で骨格異常が認められております。引用文献として、ウサギはモデル動物として不適切とする主張が提出されておりますが、どのように考えることがよろしいでしょうか。

(2) はヒトと同様に知見の質についてです。

(3) はカルシウムの調整に係る生理作用等の既知の生理作用から予測できない安全性上の懸念を示唆する所見はあるかという点についてです。

「5. 摂取量推計」についてです。

(1) 指定等要請者による25(OH)D₃の摂取量の推計手法に基づき評価は可能か。特にカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品を1日1錠摂取することで25(OH)D₃を最大10 µg摂取するという推計は、カプセル等の摂取量を200 mg/日以下に管理する場合に限って妥当と考えられます。ULadd等と摂取量の比較の参考として、ワーキングで摂取量推計を実施するために、1日当たりのカプセル・錠剤等の摂取量の目安と仮定することが可能かどうか。

(2) 年代別の推計につきまして考慮する必要があるのではないかと。

(3) 日光ばく露によるビタミンD₃の体内での合成量についても推計が必要ではないかと。以上を記述しています。

以上、駆け足で説明いたしました。今後の評価における論点の過不足等について御確認をお願いいたします。

「6. 食品健康影響評価」です。これまでの項目で議論された論点に結論がついてから、本項目の論点について議論がなされると思いますが、現時点のコメントをいただければと思います。

(1) 現在の使用基準案のもとで添加物として使用することについて、特段の安全性上の懸念はあるか。なお、厚生労働省によりますと、食品添加物として指定するには安全性の懸念があるとの結論が食品安全委員会から出た場合には、厚労省で慎重に検討することです。

(2) どの知見をもとに、どのような算出根拠 (NOAEL、不確実係数等) をもってULadd

等を出すことが適当か。不確実係数に考慮すべき事項としては何があるか。

(3) ULaddを設定する際に、食品からのビタミンD摂取量、日光ばく露によるビタミンD₃の体内での合成量を考慮する必要があるのではないか。

松井専門委員からは「ビタミンDを込みにしたばく露評価になると思います。目的は25(OH)D₃のULadd設定ですが、ビタミンDのULの設定も必要でしょう。」とのコメントをいただいています。

論点についてはここまでですが、リスク管理についての御意見、御質問について簡単に説明いたします。

「(別紙)参考：リスク管理等に係る御意見」についてですが、表示につきまして、栄養強化の目的で使用される添加物は物質名の表示が義務づけられていないのではないか。義務づけられていないために、広範囲の人が不適切な量を摂取する恐れがあるのではないかというコメントがございました。

25(OH)D₃の添加物としての表示がどうなるのかにつきましては、今後、関係するリスク管理機関で検討があるものと思いますが、現在栄養強化の目的で使用されているものにつきまして、一般論でございますが、説明いたします。

「参照条文」に記載しておりますとおり、加工食品では栄養強化の目的に使用される添加物の表示を省略できます。ただし、別表第四に掲げられている食品につきましては、省略規定が適用されず、表示が義務づけられております。

このため、例えば栄養強化目的の添加物を魚肉ソーセージに使用する場合は表示を省略できませんが、菓子の場合は省略可能です。

説明は以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、今日は資料2を使いまして、食品健康影響評価に係る論点について御議論いただきたいと思います。

まず資料2の冒頭にあります、今回の評価において25(OH)D₃をビタミンDの関連物質と考え、添加物指針ではなくて栄養指針にしたがって進めることでよろしいでしょうか。

それでは、25(OH)D₃をビタミンDの関連物質と考えて、栄養指針に沿って評価を進めるということにしたいと思います。

評価に当たって留意すべき論点について、次に一項目ずつ確認していきたいと思います。

まず「1. 基本的な考え方」です。(1) について、25(OH)D₃の評価に当たっては、ビタミンDに係る知見を参照する必要があるのではないか。これについて参照するということがよろしいでしょうか。

また、どのような知見が有用でしょうか。今後、審議を進めていくにつれて、その都度明確になってくると思いますけれども、現時点で御意見があればお願いいたします。

現時点でビタミンDに関しての追加が必要な資料について、何か情報をお持ちであれば

お知らせいただければと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、評価に当たっては、ビタミンDに係る知見を適宜参照することといたします。その都度、評価の際に必要な資料があることがわかれば、御指摘いただければと思います。

「(2) 特定の集団を考えた評価を行う必要はあるか」ということですが、いかがでしょうか。

松井先生からは、先ほど事務局から紹介がありましたように、乳児について反応性が高いと考えられますので、別途評価を行ったほうがよいと思いますという御意見をいただいております。

どうぞ。

○柴田専門委員 私も松井専門委員のお考えに賛同します。25(OH)D₃は確かに栄養学的には優れたものですが、やはり優れたものにはもろ刃の剣というようなこともありますので、特に反応性の高い乳児、それから特に妊婦には慎重に議論したほうがよいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。

どうぞ。

○瀧本専門委員 乳児、小児、妊婦についてというのは同意なのですが、授乳婦、母乳中への移行というのは検討しなくていいでしょうか。

○頭金座長 ほかの先生方はいかがでしょうか。

○柴田専門委員 移行するのでしょうか。

○瀧本専門委員 移行すると思います。

○柴田専門委員 実際、ミルク中には25(OH)D₃も結構入っているのではないのでしょうか、それがどれぐらいだったか、御記憶ありますか。

○瀧本専門委員 田中先生、もし御存じでしたら、お願いします。

○頭金座長 田中先生、乳児への移行について情報をお持ちでしたら、お願いいたします。

○田中専門参考人 食事摂取基準の2015年版のところに書いてあるのですが、乳児の必要量をどう決めるかという話なのですが、基本は母乳中濃度掛ける1日哺乳量なのですが、そこで悩ましいところが、昔からずっと母乳中の濃度はHPLCで求められているのですが、最近LC/MS/MSの新しい方法で測定されるようになりますと、従来の値よりかなり低い値が出てしまいました。

それで、食事摂取基準では、例えば日本食品標準成分表も昔のHPLCの値が採用されていますので、その整合性を考えると、どちらかの方法を採用して、それ掛ける哺乳量で決めるのは現状、社会的混乱の面があるからというので、くる病予防の点から必要量を決めるというやり方をしております。

最新のLC/MS/MSで測ると、母乳中濃度はかなり低いと予想されます。

○頭金座長 低いということなのですね。いかがですか。

○柴田専門委員 先生、それで、**25(OH)D₃**はビタミンDそのものよりも結構多く入っているということも聞いたことがあるのですけれども、どうなのでしょう。

○田中専門参考人 少しお待ちください。文献を調べます。**25(OH)D₃**は記憶にないので、すみません。手元に文献があったと思いますので。

○頭金座長 それでは、現時点では特定の集団、乳児、小児、妊婦については、一般集団における検討に加えて別途慎重に検討するということにいたしまして、授乳婦に関しましても今後、加える必要があるかどうかというのは、後で資料をいただきながら検討していくとしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

特定の集団については、ほかによろしいですか。

それでは、次の(3)について、医薬品の情報を参照して評価に活用できるか、検討が必要ではないかということですのでけれども、いかがでしょうか。

1α, **25(OH)D₃**, 1, **25(OH)D₃**が医薬品としてさまざまなデータがあるわけですのでけれども、これらの情報を参照して活用したほうがいいのではないかということなのですのでけれども、それでよろしいですか。

どうぞ。

○石見専門委員 **25(OH)D₃**も医薬品として実際には使われているということですので、医薬品の情報を参考資料とするのは必須だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

25(OH)D₃も外国では医薬品として使われていて情報があるということですので、これらについての情報を活用するということがよろしいですか。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、**25(OH)D₃**も含めまして医薬品についての情報を参照するというにしたいと思います。

次に「2. 体内動態」に関して、体内動態の論点案としては2点記載をしております。結論を出すのは今後の審議の中で行われますけれども、評価において留意が必要なことについて、現時点でのコメントをいただければと思います。

まず(1)についてですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○横田専門委員 これらのADMEに関するデータというのは非常に重要だと思います。

それから、健康な人だけではなくて、特に慢性腎臓病とか肝臓に疾患のある方とか、そういった病体における動態はどうなっているのかということもある程度考えないといけないのではないかと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。

どうぞ。

○柴田専門委員 資料を見ると、ビタミンDそのものと25(OH)D₃というものの相対的生理活性に大分差があるので、その差がどうして出てくるかというのもしっかりと議論したいなと思います。

○頭金座長 今、おっしゃっているのは、それは動態の面での違いがどうあるかということですね。

○柴田専門委員 そうですね。

○頭金座長 松井専門委員からも、ビタミンDと25(OH)D₃はかなり代謝が違っているという点をきちんと評価する必要があるとのご意見です。

○柴田専門委員 はい。吸収機構からですね。

○頭金座長 ほかはいかがですか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 動態を検討する際には、ビタミンDと25(OH)D₃のそれぞれについて検討するだけではなくて、お互いにどういう影響があるかということも検討したほうがよいと思います。

例えば25(OH)D₃を投与したときにビタミンD₃はどう動くのかということです。ビタミンD₃を投与したときに25(OH)D₃の濃度が上がるというのはわかっていますが、そうした単独の動きだけを見るのではなくて、両方がどのように作用し合って動いているかということが重要ではないかと思います。

○頭金座長 組み合わせというと、かなり数がふえてくる、いろいろな組み合わせが出てくると思うのですが。

○宇佐見専門委員 組み合わせまでいかななくても、基本的にどのように関連するかということだけでいいと思います。組み合わせの相互作用を考えると難しくなりすぎるので、基本的なところで、できるだけ見ていくということです。

○頭金座長 例えば1,25(OH)D₃が25(OH)D₃にどういう影響を及ぼす可能性があるかということを検討するということですか。

○宇佐見専門委員 そうです。25(OH)D₃を投与したときに、ビタミンD₃の蓄積がどう変化するかということが一番気になります。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

それでは、今、幾つか御意見をいただきました。

病態のときのD₃、25(OH)D₃のそれぞれの動態の違いというところ、また、それぞれの物質が他の物質に対してビタミンD₃の関連物質の中で影響を及ぼし合う可能性があるとしたら、どういうところがあるのかということをも明らかにする。これらが、御意見として出たのですけれども、今後の留意点とするということでもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に(2)ですけれども、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係について、御意見がありましたらお願いいたします。

もう少し詳しく言いますと、EFSAのパネルにおいて、ビタミンD₃に対する25(OH)D₃の相対生理活性を5としているということが書かれているのですが、こういう考え方が妥当かどうかということになります。これについてはいかがでしょうか。

これにつきましても、松井先生から事前の御意見では相対活性が1.5から5と非常に大きな差があるということですので、これでは使いにくいのではないかという御意見をいただいております。

どうぞ。

○柴田専門委員 25(OH)D₃を*in vitro*でいろいろな酵素化学的性質を調べているような論文があれば、読んでみたいと思うのですが。

特にヒトの肝臓は無理ですかね。あったら読みたいと思うのです。

○頭金座長 ビタミンD₃と25(OH)D₃の生理活性についてですか。

○柴田専門委員 もしあればですけども、ヒトの肝臓を使って水酸化されるときのいわゆる基本的な適pHとか、K_m値とか、V_{max}とか、k_{cat}とか、そういう基本的な酵素学的性質もしっかりと論文を読んでみたいという気はあります。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 松井先生は1.5から5の範囲で使いにくいという御意見なのだけでも、この品目、25(OH)D₃に対する情報が非常に少ない以上は、ビタミンD₃そのものの情報を使わざるを得ないだろうと思う。

そうなってくると、どうしても相対利用率が一体どれぐらいなのかということを見きわめないといけないだろうと考えます。もしかしたら、この相対率を使わざるを得ないのかもしれないですので、どういう方向で考えるかということはこれから検討したらいいと思います。

○頭金座長 必要な状況、使わざるを得ない状況があるかもしれないという御意見ですね。そのときに、柴田先生が先ほどおっしゃったようなヒトでのデータというか、この5というのは、EFSAが使っているのはラットとトリでの活性を使っているということです。

ほかはいかがでしょう。

○石見専門委員 この25(OH)D₃とビタミンD₃の活性の違いというのは非常に重要だと思うのですが、今日来てくださっている参考人の田中先生の御意見を少しお聞きしたいのですが。

○頭金座長 田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門参考人 ビタミンD₃そのものに比べて25(OH)D₃の課題としては、まだまだ報告が少ないということだろうと思うのです。

ビタミンD₃そのものと、論文を読み切れないほどたくさんありますけれども、25(OH)D₃については限られているので、その中でコンセンサスとして幾らになるのかと言われるとなかなか難しい。

しかも、ビタミンD₃と25(OH)D₃の比較のときに、投与したときの血中濃度の比較という

論文がありますけれども、それが実際の効果としての比較ということになると報告が乏しいかと思えます。

だから、本当の意味の効力の比率は幾らかと言われたら、なかなか言いにくいかなと思うのです。

お答えになっていなくてすみません。

指名されたついでに、先ほどの話題に戻って恐縮なのですが、母乳中の話をついでにコメントさせてください。

神戸薬科大学の鎌尾先生が新しいLC/MS/MSではかられたデータがありました。母乳中濃度のビタミンDですけれども、ビタミンD₃が0.10 ng/mLです。ビタミンD₂が0.09 ng/mLです。25(OH)D₃が0.08 ng/mLです。25(OH)D₂が0.003 ng/mLでした。

それで、1日哺乳量を0.78 Lと仮定すると、この新しい方法ではかった母乳中濃度を採用すると、乳児の摂取量は1日0.47 μgになるという推測をされております。

○柴田専門委員 そのときに25(OH)D₃は掛ける何とかはしていない、補正はしていないのでしょうか。

○田中専門参考人 はい。

○頭金座長 体内動態のところの特定の集団についての議論に戻るのでありますが、授乳婦についてのデータも見ていったほうがいいということによろしいですか。

○田中専門参考人 はい。

○頭金座長 わかりました。ありがとうございます。

それでは、先ほどの議論のところに戻りまして、ビタミンD₃と25(OH)D₃の生理活性の比をどう扱うかということなのですけれども、情報としてはビタミンD₃の情報が多いので、25(OH)D₃の評価をするときにビタミンD₃のデータを使うというときに、こういう相対活性比を使う場合が出てくるということがあるかもしれないというのが出されている意見と思えます。

一方で、松井先生はこの値は使いにくいという御意見です。

○石見専門委員 今、田中先生からお話があったように、ある程度ヒトでの値というのを参考にしていったほうがいいと思えますので、一つは血中の25(OH)D₃のレベルを、両者をどのぐらい食べたらどのぐらいの値になるのかというところで比較するのは、一つの手段かなと思えます。

○頭金座長 それでは、今後必要に応じて、信頼できるようなヒトでの活性の比に関するデータがあれば、それらを参照しながら25(OH)D₃にも使っていくということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、体内動態として、その他論点として追加が必要なものはございませんでしょうか。もしあるようでしたら御指摘をお願いいたします。

よろしいですか。

それでは、「3. ヒトにおける知見」です。

(1) から (3) までと、**25(OH)D₃**の摂取によるヒトへの影響、特に有害影響をどのように考えるかということが大きな論点になると考えます。

田中先生におたずねします。ビタミンDの過剰摂取に関連いたします健康障害につきまして、どのような有害事象が過剰症の鋭敏な指標になるのかということについて、御意見をいただければと思います。

○田中専門参考人 本来の作用以外のところに有害事象を出すような物質もあるかと思いますが、ビタミンDの場合は本来の作用の延長線上に有害事象があると考えられます。

したがって、ほとんど全てが高カルシウム血症と。ただ、高カルシウム血症は生命にかかわりますので、高カルシウム血症になろうとしますと、尿中カルシウム排泄が増えますので、尿中カルシウム排泄量増加というのも非常に敏感な目安になりますから、高カルシウム血症、高カルシウム尿症というのが敏感な指標になろうかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

高カルシウム血症がヒトでの有害事象の指標になるのではないかということですが、いかがですか。

先生、尿中のカルシウムの排泄量というのは、血中のカルシウム量と比例していると考えてよろしいのですか。

○田中専門参考人 むしろ尿中カルシウム排泄増加のほうが敏感というか、先行するケースは十分にあり得ると思います。

高カルシウム血症になりますと、副甲状腺ホルモンの分泌が強く抑制されますので、副甲状腺ホルモンが腎臓の尿細管でカルシウムの再吸収を促進しますので、それが抑制されることによって尿中カルシウム排泄が増えてしまいます。ですから、血液中のカルシウムが増えていない時点でも、尿中カルシウム排泄が増えているという状況は十分に起こりえると思います。

○頭金座長 そうしますと、(3) のところにもかかわるのですけれども、血清中のPTH濃度が指標になるかどうかというところも議論になるかとは思っています。

先生、これについてはいかがでしょうか。

○田中専門参考人 PTHとビタミンDは協力してカルシウム濃度を上げるのが役割ですので、ビタミンDが低下することによって副甲状腺ホルモンの分泌がふえます。ですから、PTH上昇というのは、ビタミンD欠乏・不足のマーカーには十分なり得ます。

ただ、強いてどれが一番敏感な目安かと言われたら、私の個人的意見としてはやはり**25(OH)D**濃度かと思っています。

今日の話からそれるかもしれませんが、一部の例では、**25(OH)D**で低いのにPTHが上がらない例もないことはないもので、**25(OH)D**が多分一番敏感なのだろうと思います。

○頭金座長 有害反応の指標としての適正という観点ではいかがでしょうか。

○田中専門参考人 今おっしゃっていますのは、PTHの抑制ということですか。

○頭金座長 例えばPTHの抑制を有害反応ととっていいのかという点です。

○田中専門参考人 ビタミンDの栄養状態の話をしているときに、PTHが役立つかということになりますと、Dの欠乏、不足のときにPTHが上がる、これはある程度役に立つ、これは間違いないと思います。

Dの過剰による有害事象のときに、PTHの抑制が指標になるかという話かと思えます。個人的意見、感想になりますけれども、多分限られたものになるのではないかと思っています。

といたしますのも、ビタミンDがほんの少し過剰になっただけでもPTHは抑制されてくると思えますけれども、そのレベルでは有害事象は多分起こりませんので、有害事象が起こらないレベルの本当に軽いちょっとした過剰と、実際にひどい高カルシウム血症を起こす重症の過剰と、どちらもPTHが抑制されている点では変わりがないので、25(OH)Dですと、25(OH)Dそのものが軽度上昇から著しい高値になるまで、きちんと区別できますけれども、PTHですとどちらも抑制されてしまっているのです、軽度上昇と重症の過剰症との区別がPTHでは無理ではなかろうかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

そうすると、有害事象の指標としては、血中のカルシウム濃度あるいは尿中のカルシウム濃度が適当ではないかという御意見ですか。

○田中専門参考人 はい。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。

○吉田専門委員 松井先生のほうから、血中の25(OH)Dそのものの濃度について少し使えるのではないかという御意見があると、先ほど紹介があったと思うのですが、そのあたりはいかがでしょう。

○田中専門参考人 25(OH)Dそのものも参考にはなると思えます。

ただ、日本内分泌学会とか骨代謝学会は25(OH)Dを30 ng/mL以上に保つのが望ましいと言っているとか、食事摂取基準は20 ng/mLにしようとか、そういう議論をしておりますけれども、有害事象が起こっているときの25(OH)Dは、例えば250 ng/mLとか300 ng/mLとかとんでもない数字なので、そういうとんでもない結果が出たということであれば、それは参考のデータになろうかと思えます。

ただ、20 ng/mL、30 ng/mLというのは、あくまでもそこが望ましいといっているだけで、50 ng/mLで有害とか、そういう報告は絶対にはないと思えます。

○頭金座長 よろしいですか。

○吉田専門委員 ということは、250 ng/mLとか300 ng/mLまでいくような投与量であれば、使えるということですか。

○田中専門参考人 250、300 ng/mLまでいったら、さすがに何が起こるかなとは思いま

す。

海外の報告でも、有害事象が起こっているときの25(OH)D₃濃度というのは普通の基準値の一桁上ですので。

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門委員 田中先生にもう少しプッシュして聞きたいのですけれども、やはり25(OH)D₃が例えば200 ng/mLになったらもうだめですよとは言えるのでしょうか。

○田中専門参考人 それはだめかどうかわからないと思うのですけれども、有害事象が起こるかどうかわかるのは25(OH)D₃だけで決まりませんので、例えば250 ng/mLで有害なことが起こる人もあれば、もっと高い濃度でないと起こらない人もいます。

今の話から少しそれますけれども、例えば活性型の1α,25(OH)D₃を治療薬として骨粗鬆症の患者さんに出しているとします。高カルシウム血症、高カルシウム尿症を起こす人もいるし、起こさない人もいます。それは同時にカルシウムも処方してたくさんとらせていたりすると起こりやすい、あるいは腎機能が低下しているとその影響を受けるとか、25(OH)D₃以外の要素もかかわるので、一律に幾らになったら絶対起こるという閾値は多分決められないと思います。

安全を見越したら、確率の問題になってきますので、恐らくNOAELの考え方でいくようなことかと思えます。

○柴田専門委員 そこまで、100 ng/mLの単位にいくのは無駄だよというのは言えるのでしょうか。

○田中専門参考人 それも難しいところなのですけれども、国際骨粗鬆症財団というところは骨折予防のために800 IUですから20 μgだけれど、骨筋力、転倒リスクも考えたら、1,000 IU、25 μgなどと言っているのです。

だから、先ほどの30 ng/mLというのを内分泌学会、骨代謝学会が出しましたけれども、30 ng/mLでないとだめではないのです。もっと高いほうが本当に骨折リスクは望ましいとか、そんな論文もあるのです。だから、幾ら以上は無駄かというのはなかなか言いにくいのです。本当は理想はもっと高いのだということを書いている論文もあります。

ただ、その上のほうはどこが一番いいのかというのは、きちんとした根拠というかコンセンサスは多分ないと思います。

○頭金座長 そうしますと、毒性の有害影響の指標としては、血中のカルシウム濃度、あるいは尿中のカルシウム濃度が、血中の25(OH)D₃の濃度も参考になるという位置づけとお聞きしたのですけれども、そういう理解でもよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、ヒトにおける知見の(1)から(3)に関しましては、ほかに何か御意見はありますか。

どうぞ。

○石見専門委員 PTHですが、先ほど田中先生がおっしゃったように二通りの場合があっ

て、例えばビタミンDの不足という状態で、少しビタミンDの摂取量が不足していると、やはり敏感にPTHが上がりますので、対象者の人たちのビタミンDが不足しているのか不足していないのかというのを判断するためには、もしPTHのデータがあれば、それは補助的な参考になるのではないかなと思います。

ただ、過剰な摂取に関して参考になるかということ、少しでもビタミンDが過剰になればPTHが下がるので、その程度は評価できないということだったので、決定的な指標ではないけれども、対象者のビタミンDあるいはカルシウム代謝の状態を評価するには参考資料にはなるのではないかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 先ほどの医薬品のデータのところで言ったほうがよかったのかもしれませんが、高カルシウム血症になりにくいビタミンDの誘導体というのが医薬品になっているようです。その医薬品の前臨床試験データを見れば、高カルシウム血症以外について、有害影響としての判断が容易になるのではないかなと思います。

医薬品になっているかは確認していないのですけれども、少なくとも前臨床のデータはあるようです。

○頭金座長 それは $1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3$ とか $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ ではない物質のことですか。

○宇佐見専門委員 違います。25位のあたりに環状の化合物がついているような形をしていたと思うのです。MC903という名前だと思いますが、どういう薬になっているかは確認していません。

○頭金座長 それでは、それは宇佐見先生のほうで情報を探していただいて、見つければ情報提供をお願いできればと思います。

○宇佐見専門委員 わかりました。探してみます。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

では、「ヒトにおける知見」の(4)と(5)ですが、これについては個別審議の際の評価時の論点として必要になってくると思います。提出されております知見の質をA~Cの科学的水準の分類、ヒト介入試験において有害影響が何も認められなかった場合の評価の進め方について挙げられております。これにつきまして、御意見がありましたらお願いいたします。

(5)は、NOAELが求められないような場合にHOIを検討する必要があるのかどうかということが書かれておりますけれども、いかがでしょうか。

松井先生からは、(4)に関して、HOIではなくて最高用量NOAELとするほうがよいのではないかなという御意見が出されています。

○吉田専門委員 多分HOIを求めるだけの情報がないのではないかと。要はHOIの定義からいうと、健康と考えられる集団の摂取量ということになってしまうと、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の摂取

量そのものについての情報が余りありませんから、そうすると、松井先生がおっしゃるように、最高用量NOAELという考え方しかできないのかなという気はいたします。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

○三宅係長 先ほどのことに補足しますと、HOIですが、栄養指針の12ページの上から3段落目において、ヒトにおける知見ではNOAEL又はLOAELが設定できない場合、HOIを検討するというところに続いて、介入試験においては最大摂取量を用いるとあります。

○頭金座長 どうぞ。

○池田評価情報分析官 一応論点として挙げておりますが、NOAELがもしとれるようなデータがあれば、特に御検討いただく必要はなくなります。現時点で論点として挙げておりますということで、御確認だけいただければ結構でございます。

○頭金座長 NOAELが設定できれば、それを用いるということで、それがとれない場合は指針に基づいたようなHOIも検討していくという理解ですね。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ヒトにおける知見につきまして、論点として追加が必要なものがありましたら御指摘をお願いいたします。

それでは、ただ今、御議論いただきました(1)から(5)の記載に留意しながら提出されております知見の確認を進めるということにしたいと思います。

それでは、次の「4. 毒性」についてです。(1)ウサギのモデルについてどう考えるかということですがけれども、これについてはいかがでしょうか。

宇佐見先生、何かありますか。

○宇佐見専門委員 ウサギが高カルシウム血症になりやすいから、ビタミンDの毒性を調べる動物としては適していないのではないかという話ですね。感受性がない動物を使っても仕方がないので、感受性があることはいいのではないかと思います。

感受性が高過ぎないかという点については、高カルシウム血症は胎児に悪い影響があるということが一般的にわかっています。催奇形性試験というのは10日ぐらいしか被験物質の投与をしないので、その間に高カルシウム血症にならないとその影響は見られません。その短い投与期間でウサギが高カルシウム血症になってくれるから、高カルシウム血症の胎児発生に及ぼす影響を調べられたということだと思います。

ウサギでの催奇形性試験の結果については、FDAでもNOAELを5 µg/kg体重/日としていますが、今回の試験でも、5 µg/kg体重/日で何も影響が出ていないので、再現性があると思います。ビタミンD自体にも同じような作用があるということですから、25(OH)D₃に催奇形性があるということは特に問題にならないのではないかと思います。試験成績の細部や、試験の妥当性などについてはこれから精査しなければいけないと思いますが、ウサギがモデル動物として適していないとは言えないと思います。

先ほど少し話した高カルシウム血症になりにくいビタミンD₃の誘導体を使ったウサギの発生毒性試験ではこういった影響が出ていないので、やはりウサギでは高カルシウム血

症になるために、催奇形性が認められるのだと思います。

以上です。

○頭金座長 これは何か追加の資料を求めるといふ必要はないですか。

○宇佐見専門委員 ウサギの感受性の高さや、高カルシウム血症以外に発生に関係してくるような影響はなどを確認する意味で、なぜウサギが高感受性なのかというデータがあれば見てみたいと思います。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

それでは、先ほど宇佐見先生のほうからお話がありましたが、ヒトとウサギでビタミンDに対する感受性に関しての種差について、根拠になるような情報を指定等要請者に確認したいと思うのですけれども、事務局は大丈夫ですか。

○三宅係長 厚生労働省に確認いたします。

○頭金座長 ほかはいかがでしょうか。

それでは、次の(2)(3)についてです。これは個別審議の評価時の論点として提出されている知見の質、既知の生理作用から予測できない懸念の有無について挙げられております。これにつきまして御意見がありましたらよろしくお願ひいたします。

高須先生、何かありますか。

○高須専門委員 一般的な話で、指針案にも載っているのですけれども、特に追加で要求する試験ということではないのですが、個別の評価をするときに、動物実験を使ったときの試験設定の仕方が学術的にいろいろ設定の仕方があるというのは、試案にも留意事項として書かれているので、そういった点は注意しながら議論していったほうがいいかなとは思ひます。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

ないようでしたら、そのほか、(1)から(3)以外に論点として追加が必要なものがありましたら、御指摘をお願いしたいと思ひますが、いかがでしょうか。

ないようでしたら、(1)から(3)の点に留意して提出されている知見の確認を進めるということにしていききたいと思ひます。1点資料の請求がござひますが、このような確認で進めていききたいと思ひます。

次に、「5. 摂取量推計」です。(1)について御意見がありましたらお願ひいたします。

25(OH)D₃の摂取量の推計方法についてですが、いかがでしょうか。

○柴田専門委員 私たちも分析屋なのですが、こういう値をはかるときには食品サンプルの抽出法から測定法までを比較しないと、最終的に出てきた値だけを見ていても簡単には比較できないので、推計値がかなり動いてくるので、この方法がいいという方法はあるのでしょうかというのを田中先生に聞いてもよろしいでしょうか。

摂取量推計をしようと思うと、食品中の25(OH)D₃をきっちりと測定できなければいけないと思うのですけれども、この方法がいいというような方法はもうあるのか、それもか

なりの方が実行できる方法なのか。

○田中専門参考人 食品中の含量の分析ですよ。

○柴田専門委員 25(OH)D₃を測るのは、例えば誰でもできるのか、やはり高価な機械とか特別なものが要るのでしょうか。

○田中専門参考人 食品中の25(OH)D₃を測っている論文は余りありませんね。本当に数えるほどしかなかったと思うのですが、何でやっていたか。

すみません。また、待っていただいたら出します。

○頭金座長 それでは、わかりましたら、また御発言をお願いいたします。

ほかはいかがでしょうか。

○吉田専門委員 今回の柴田先生の御質問の追加みたいなものですが、先ほど母乳を測られるときにHPLCの値と、LC/MS/MSということだからそれぞれのピークをきちんと確認された場合で値が大分違ってしまふということになると、食品についても同じようなことは当然出てくるのかなと思うのですが、血清のほうは大丈夫なのですか。

○田中専門参考人 母乳の場合は、とにかく脂質含量がやたらに多いという問題がありますので、まず抽出をどうするかところで大きく結果が変わってくると思うのです。

母乳以外であれば測れる方法でも、母乳は測れないというのがありますから、血清は抽出時にそのまま測れますので、本来はそれもLC/MS/MSで測ると一番正確ですし、その場合は25(OH)Dだけではなくて、1,25(OH)Dから24,25(OH)D、全部測れますけれども、実際の一般の評価のときにはそんな必要がありませんので、25(OH)Dだけ測ればいいのだったら、免疫アッセイの簡単な方法で血清は十分だろうと思います。

○頭金座長 よろしいですか。

それでは、次の(2)、年代別の推計についても考慮する必要があるかどうかについて、御意見がありましたらお願いしたいと思います。

○柴田専門委員 よく栄養素の資料は国民健康・栄養調査のデータしかないから使うと思うのですが、あれは年次ごとの変動を見るにはいいと思うのですけれども、絶対値に近いものを見るには、少し質が落ちるかなという気がしますので、やはりきっちりとした文献値をとってきてほしい、調べてきてほしいなと思います。

○頭金座長 先生、これはビタミンD₃についてですか。

○柴田専門委員 もちろんビタミンDしかないのでしょうか。25(OH)D₃はないので。ビタミンD₃というかビタミンDですね。

○頭金座長 これは文献を要求できるのですか。

○三宅係長 実際に出てくるかどうかはわかりませんが、そういったほかの文献の情報があるかどうか、厚生労働省に確認することは可能です。

○頭金座長 いかがですか。

どうぞ、瀧本先生。

○瀧本専門委員 多分摂取量の文献情報はこちらの食事摂取基準の報告書のほうにも記載

されているのではないかと思うのですけれども、それ以外にという意味でしょうか。

○柴田専門委員 食事摂取基準は国民健康・栄養調査を使っておられるのですよね。

○田中専門参考人 栄養素によりまして、国民健康・栄養調査のデータを使っているのもあるのですけれども、2020年版の現在の案では、ビタミンDのところに関しては国民健康・栄養調査ではなくて、報告書案にも引用していますが、佐々木先生が16日間でしたか、すごい日数をやったデータというのをもちで、それに基づいています。

最大の問題点は、国民健康・栄養調査がほとんど1日の調査ということで、ビタミンDのように豊富に含まれている食品が限られている場合、たった1日の調査ですと非常に誤差が出るという問題があって、人数が少ないのですが、佐々木先生の何日もやったデータというのを使うことになりました。

ただ、そこにいろいろ含まれているものについては、そんなにこだわることはないので、国民健康・栄養調査の1日だけのデータを使っている栄養素もあります。

○柴田専門委員 先生も御存じのように、ビタミンDというのはすごく日間変動が激しいので、個別の調査よりもトータルダイエツト法とか、そういうようなものもないかなと思うのです。あるのでしょうか。

○田中専門参考人 現状は佐々木先生のその方法で、むしろ食事調査法の特徴の話になりますと、私より恐らく管理栄養士が一番詳しいので、上西先生が多分一番詳しいだろうと思います。

○頭金座長 上西先生、いかがですか。

○上西専門委員 ビタミンDだけに特化した食事調査みたいなものはないと思いますので、佐々木先生の16日間も含めて、比較的長期間見ている中でビタミンDを計算しているようなものを探してくるしかないのかなと思います。

○田中専門参考人 すみません。先ほどの件ですが、手元にあったのが、食品中の25(OH)Dのレビューで、メソッドが書いていなかったのですけれども、発行の年から考えてLC/MS/MSとはとても思えないので、通常のHPLCだろうかと思いました。すみません。

○頭金座長 それでは、年代別の推計量についても文献が必要なのではないかということにつきましては、探すことはできるということですか。

○上西専門委員 はい。探してみれば見つかるかもしれません。今、この文献がというのはすぐは思いつかないですが、幾つかあると思います。

○頭金座長 それでは、該当する文献を事務局から要請していただけますか。

○三宅係長 確認いたします。

○頭金座長 それでは、次の(3)の日光被ばくによる体内での合成量について推計する必要はどうかということにつきましては、いかがでしょうか。

これは先ほど柴田先生が変動が大きいとおっしゃっていたことになるのですかね。

○柴田専門委員 それは摂取量です。

これはこの前、開催された日本人の食事摂取基準の第5回の検討会で用いた資料にある

程度載っていますし、そのもののオリジナルを活用できるのではないかと思います。

○頭金座長 伊吹先生はこれについていかがですか。

○伊吹専門委員 実は私、研究室では紫外線の影響を検討しているのですが、ビタミンDができる紫外線の波長は布一枚でも遮蔽できてしまうような波長だと思うので、日本人の中でも肌の色とか、もちろん住んでいる場所とか季節によって、全く合成量が違って、各個人においてその推計というのはとても難しいのではないかと思います。

食事摂取基準策定検討会報告書案のように、札幌のデータからビタミンDの合成量を推計するのか、もしくは筑波のように日本の中央にあるような場所の値から推計するのかなどを検討する必要があるのではないかなと考えます。

○頭金座長 信頼性のあるデータを得るのはなかなか難しいのではないかとということですか。

○伊吹専門委員 信頼性があるというよりも、余りにも住んでいる場所とか個人の生活パターンによってビタミンDの自然にできる量というのが違うのではないかと感じますので、例えばある一定の指針を出したとしても、それにただし書きみたいなものをつける必要が必ず出てくるのではないかなと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○吉田専門委員 これは安全性のほうの評価なので、要は摂取量が多くなるほうを想定しないといけない。となると、むしろ沖縄ではどれぐらい体内でできるというのがベースになるという考え方になると思うのですが、そうですね。

○柴田専門委員 そうですね。ですから、上だけ。

○頭金座長 むしろマキシマムの量であれば推定できるのではないかと御意見ですか。

○吉田専門委員 はい。

○頭金座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○石見専門委員 私も同意見です。食事摂取基準の場合は、不足の回避のために北海道のデータを重視したようですが、ここでは過剰の摂取を回避するというのを基準とするのであれば、最も皮膚での合成量が多いところを参考にすべきと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、日光被ばくによる影響というのも、最大量というところを考慮しながら検討を行いたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

摂取量の推計で、論点として追加が必要なものがありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、摂取量の推計につきましても(1)から(3)に記載の点に留意しながら、提出されております知見の確認を進めることとしたいと思います。

次に「6. 食品健康影響評価」についてです。

これまでの各分野の評価の終了後の議論ということになりますが、現段階において御意見をいただきたいということで、コメントがありましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○横田専門委員 25(OH)D₃の安全性評価ということですが、食品添加物となりますと、健康な人ばかりではなくて、疾病のある方ですとか乳幼児の方、妊産婦、授乳婦、高齢者の方ということで、健康影響を受けやすい方たちも含まれると思いますので、慎重な議論が必要だと思います。

特に諸外国では医薬品として使われていますし、また、生体内に入ることによって例えば血中のカルシウムが低い方は1 α 水酸化酵素によって活性化されて1,25(OH)₂D₃になりますので、そこはかなりレギュレーションがかかっているといえども、1,25(OH)₂D₃はホルモンと考えられますので、非常に慎重な対応が必要だと思います。

25(OH)D₃はそういう意味ではホルモンの前駆体とも考えることができますので、医薬品に近い代謝産物という印象を、私は一番最初に見たときにそう思ったのですが、対象者を十分に考慮しながら議論していくべきではないかと考えております。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。

どうぞ。

○横田専門委員 今の御意見に加えまして、食品に入れる以上、摂取する期間が長くなるので、できる限り長い期間摂取したようなデータをよく考えなければいけないのかなということで、摂取期間、時間というものも重要かと思えます。

25(OH)D₃は脂肪への蓄積は比較的低いかもしれませんが、やはりある程度の蓄積ということもあるし、そうしますと体脂肪の影響なども考えなければいけないのかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

食品健康影響評価は最終的なまとめになりますので、いただいたような点も頭の中に置きながら考えるということにしたいと思えます。

(2)の算出根拠(NOAEL、不確実係数)をもってULaddを出すことが適切かどうか、あるいはUFについて考慮すべき事項として何があるか、につきまして何か御意見があればお願いしたいと思います。いかがでしょうか。現時点では、特にコメントしておきたいという事項はよろしいですか。

どうぞ。

○吉田専門委員 別紙1で、Barger-Luxらの研究というのがあって。そこで25(OH)D₃を投与されて、そのときの最大投与量が50 μ g/日というのがあって、多分これが一番たくさん投与しているということになってしまうので、仮に最高用量のNOAELということだったら、これをという話になっていくのかなと思いますが、このときの25(OH)D₃の値が横を

見ていくと206という数字が出てきているのです。

ビタミンD₃のこのときの投与量が1,250 µg/日で、この1,250 µgというのはたしかいろいろなところが上の値を決めるときに使った症例が1,250 µgのビタミンD₃をとっていて、何か起こった症例があるのでというので、これはLOAELに使っている値だと思うのです。

だけれども、この研究では1,250 µgを与えても何も起こらなかったよとっていて、そのときの25(OH)D₃の濃度は643と一応書いてある。ナノモルか。ナノモルだったら、わからなくなってしまった。そうか、ナノモルか。ごめんなさい。

要は1,250 µgでこの研究だと何も起こってなくて、片方は症例で、片方はこういった実験なので、そういうことはよくあると思うのです。

とりあえずビタミンD₃が1,250 µgで何か起こったときのものが、これはナノモルですけども、643 nmol/Lという濃度で、25(OH)D₃を50 µg与えたときの血清の25(OH)D₃の濃度は206 nmol/Lで、こういったところからD₃と25(OH)D₃の間の一つの関係というのか、入った後どれぐらい効率よく吸収されているかというところは、ある程度は類推できるのではないかという気はしたのです。

ビタミンD₃を1,250 µg/日与えたときに25(OH)D₃の値が250 ng/mLぐらいになって、先ほど田中先生が言われたように、200 ng/mLとか250 ng/mLになったからといってたちどころに有害になるわけではないのだけれども、人によっては出てくるという症例報告の話とも合うということですね。

○頭金座長 先ほど少し議論があったビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の相対比というのをヒトのデータからある程度類推できるのかという話ですね。

○吉田専門委員 そうですね。ほかにもあるかもしれないですが。

○上西専門委員 投与期間が違うので、単純にはいかないのかなと思います。

○吉田専門委員 そうか。なかなか難しい。

○頭金座長 よろしいですか。現状ではこのままのデータからは活性比というのは難しいということですか。

○上西専門委員 原著を当たってみないといけないと思うのです。これはすごく有名な文献なのですが、この表の数字だと、投与期間がビタミンD₃は8週間で25(OH)D₃は4週間になっていますので、4週間の時点でビタミンD₃がどうなのかというデータが原著に載っていれば、そこで同じ期間で比較するということはできると思います。

○頭金座長 そうしますと、原著を見て、先ほどの活性比からビタミンD₃のデータから25(OH)D₃のことを推定するというときに、こういうものを使える可能性はあるということ、また原著のほうを御確認いただければと思います。

そのほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 UFに関してですが、動物種によって高カルシウム血症になりやすさが違うということと、全ての有害影響が高カルシウム血症の二次的なものであろうというこ

となので、UFを考えるときに、高カルシウム血症になる濃度を考慮してUFを考えるとよいのではないかと思います。

○頭金座長 それは先ほど出た毒性影響というのを高カルシウム血症で見るということですか。

○宇佐見専門委員 そうです。高カルシウム血症になる濃度を比較するという事です。ウサギが高カルシウム血症になりやすいということであれば、ウサギの投与量をそのまま使うのではなくて、高カルシウム血症になる濃度を利用してUFを考えるということです。

○頭金座長 そのときの前提としては、観察されている有害影響が高カルシウム血症と関連しているというのが前提になりますね。

○宇佐見専門委員 そうです。先ほどから話があるように、高カルシウム血症が最初に発現するという事なので、動物種により高カルシウム血症になりやすさが違うということであれば、高カルシウム血症になる投与量で比較すると良いのではないかと言うことです。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょうか。

どうぞ。

○石見専門委員 (3)、ULaddを設定する際に食品からのビタミンDあるいは日光からのばく露によるビタミンD₃の体内の合成量を考慮する必要があるかというところですが、現在のところ栄養機能食品の制度の中では上限量の設定の仕方があって、NOAELから日本人の平均的な摂取量を差し引いたものか、ULから日本人の平均的な摂取量を差し引いたものか、あるいはこれと医薬部外品1日最大量を比較して低いほうの値と、このような基準があります。25(OH)D₃は栄養素ではないので、先ほどの効率を考えなければいけないのですけれども、基本的な考え方としては、もし決めるのであれば、その値から摂取量と皮膚で合成される最も多い量を引いて算出すべきではないかと考えます。ただ、D₃と25(OH)D₃は違うので、どのように効率を計算するかというのは非常に難しいところかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

いかがでしょうか、今の御意見に対しましては。

今後の審議の各知見のデータの評価ということになるのですが、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の比というものを算出するような根拠があれば、石見先生のおっしゃったような論拠も使うことができるという理解でよろしいですか。

○石見専門委員 やるとすれば、差し引くべきという意見です。

○頭金座長 食品からの摂取量と日光によるばく露の合成量を差し引くべきと、そういう御意見ですね。

○石見専門委員 はい。

○頭金座長 いかがでしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 食事摂取基準で仮に2020年の値を使うとすると、ビタミンDのULが100 µgとか、小さい子になるともう少し少なくなるのですけれども、そこから引いていけばいいということをおっしゃられたのですか。

○石見専門委員 もしNOAELが決まったらということなのです。

○柴田専門委員 25(OH)D₃そのものですね。

○頭金座長 よろしいですか。

NOAELを設定することができれば、食事由来のものと日光によるばく露量を引いて設定すべきだということですね。よろしいでしょうか。

では、食品健康影響評価について、そのほか何か留意すべき点がありましたら御指摘をお願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、いただきましたいろいろな点に留意して、今後の評価を進めていきたいと思っています。

事務局のほうから今後の進め方について説明をしてください。

○三宅係長 本日、先生方よりいただいた御意見につきまして整理をさせていただき、次回、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

○頭金座長 よろしくお願ひいたします。

それでは、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたらお願ひいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、本日の「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を終了いたします。事務局から次回の予定等について何かありますか。

○池田評価情報分析官 次回の会合は日程が決まり次第、御連絡をさせていただきます。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして「第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会といたします。どうもありがとうございました。