

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 11 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和元年5月30日（木） 10:00～11:55

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、宇佐見専門委員、梅村専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、瀧本専門委員、松井専門委員、横田専門委員、吉田専門委員

【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
下位課長補佐、三宅係長、服部係員、新井技術参与

3. 議事

(1) 2019年度食品安全委員会運営計画について

(2) 添加物「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

(3) その他

4. 配布資料

資料1 添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」評価書（案）

資料2 指定等要請者が作成したエビデンステーブル（概要書（抄））

資料3 25(OH)D₃を被験物質とする試験成績

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健康影響評価に係る補足資料

参考資料3 2019年度食品安全委員会運営計画

5. 議事内容

○頭金座長 それでは、定刻となりましたので「栄養成分関連添加物ワーキンググループ（第11回会合）」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、10名の専門委員に御出席いただいております。

伊吹専門委員、上西専門委員、合田専門委員、柴田専門委員は、御都合により、御欠席との連絡をいただいております。

添加物専門調査会専門委員の北條先生、新開発食品専門調査会専門委員の林先生、脇先生は、御都合により、本日は出席いただいておりますが、今回の評価書案を御確認いただいておりますので、議事次第には、欠席専門参考人として、お名前を記載させていただきました。

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11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。

○下位課長補佐 それでは、まず資料の御確認をいただく前に、前回開催いたしました2月28日のワーキンググループ以降の人事異動について、御報告をさせていただきます。

4月1日付で、評価第一課に本堂の後任として、私、下位が着任いたしておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

また、治田の後任といたしまして、服部が着任しておりますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、早速でございますが、資料の御確認をお願いしたいと思います。

一番上に議事次第がございますが、そこに配付資料が4ポツにて書いてございます。お手数でございますが、クリップどめを外していただきますと、議事次第の次に座席表、その次に専門委員の名簿を配付しております。

資料1としまして、評価書案を配付させていただきます。

資料2としまして、指定等要請者が作成したエビデンステーブルでございます。右上に「confidential」と書いてございますが、消し忘れでございます、こちらについては、公開となっております。

資料3といたしまして、ヒト知見についての試験成績の資料を配付しております。

次に、参考資料が3つございますけれども、参考資料1は、栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針でございます。

参考資料2は、指定等要請者から提出された補足資料でございます。

参考資料3は、年度初めのワーキンググループとなりますので、食安委の運営計画につきまして配付をしております。

参考文献でございますが、タブレット端末がお手元でございますので、こちらを御参照いただきたいと思います。

以上でございます。

不足の資料などがございましたら、お手数ですけれども、御挙手をお願いしたいと思います。

過不足がございませんでしたら、続きまして、本日の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、御報告させていただきたいと思います。

本日の議事について、議事「(2)『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」に関する審議につきましてですが、本品目の特定企業は、DSM株式会社でございます。

今から紹介させていただく専門委員の先生は、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。

本年2月の第10回栄養成分関連添加物ワーキングでも御報告をいたしましたとおりののですが、申請者の提出文献2でございます。「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、検討会、又は検討会ワーキンググループの構成員といたしまして、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いるところでございます。

文献3でございますけれども、同じ表題なのですが「日本人の食事摂取基準（2010年版）策定検討会報告書」につきましては、ただいま申し上げた4名の専門委員のほか、石見専門委員を含めて、5名の先生方が関与されている状況でございます。

申請者提出文献の追加の5-aでございます。「日本人の食品摂取基準（2020年版）策定検討報告書案」につきましては、構成員といたしまして、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いること、その3件を御報告させていただきます。

なお、これらの文献につきましては、本品目の特定企業の依頼により作成されたものではないということでございます。

次に、お手元に先ほど御紹介をしていなかった卓上配付資料の1がございまして、見ていただきたいのですが、確認書でございます。松井専門委員から頂戴しておりますが、令和元年5月17日付で、農林水産省の農業資材審議会の長に選任されたということで、確認書の修正が提出されたということでございます。

こちらにつきましては、食安委の規定で、当日配付資料1の1ページをおめくりいただくと、そこにホチキスどめで食安委決定を添付させていただいておりますけれども、1ページ目の2の(1)に規定がございまして「委員会等は、その所属する委員又は専門委員（以下『委員等』という。）が次に掲げる場合に該当するときは、当該委員等を調査審議会に参加させないものとする。ただし、委員会等が当該委員等の有する科学的知見が委員会等の調査審議に不可欠であると認める場合は、当該調査審議会に参加させることができる」と書

いてございます。

次に、おめくりいただきまして、2ページ目に「⑤ リスク管理機関の審議会（委員等が所属する委員会等の調査審議事項の関連分野のものに限る。）」なのですが、関連分野のものについての長である場合については、参加していただくことができないという規定でございます。

今回のこのような規定があるということをもまずは御紹介させていただいたのですが、今回のワーキングにおいて、2019年1月の諮問を受けて、確認書の提出前から議題への御意見をお伺いしていたことも踏まえますと、松井専門委員を調査審議には不可欠であるとして、御参加いただくことについて、本日は、先生方に御確認をお願いしたいと考えている次第でございます。

その他、本日の議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に該当する、今、御紹介した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らないということでございます。

以上でございます。

○頭金座長 本年2月の第10回栄養成分関連添加物ワーキンググループにおける取り扱いと同様に、申請者提出文献2、3及び5-a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ことが適当だと考えられます。よろしいでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○頭金座長 また、先ほど事務局から説明がありました、松井専門委員の件につきましては、今回につきましては、松井専門委員の有する科学的知見が委員会等の調査審議に不可欠であると認めて、調査審議に参加いただくことが適当だと考えられますが、いかがでしょうか。

（「異議なし」と声あり）

○頭金座長 ありがとうございます。

その他、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。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。

それでは、議事に入りたいと思います。

まず議事「(1) 2019年度食品安全委員会運営計画について」です。

事務局から説明をお願いします。

○池田評価情報分析官 参考資料3になります。2019年度の運営計画でございます。

1ページに審議の経緯がございまして、こちらをご覧くださいますと、2月の企画等専門調査会で御審議いただきました後に、パブリックコメントを経まして、3月の食品安全委員会ですとまとめたものでございまして、本日は、その後の最初のワーキンググループという

ことで、簡単に御紹介させていただきます。

2ページからは、内容でございます。重点事項が「(2)」にございますけれども、4本の柱が立っております。

主な事項としましては「①」の「a.」をご覧くださいますと、昨年6月の食品衛生法の改正によりまして、器具・容器包装のポジティブリスト制度が導入されたことに伴う対応、また、同じく改正されました、農薬取締法によりまして、再評価制度が導入されたということで、これらの対応を進めていくということでございます。

「b.」に関しましては、ガイドラインの策定、見直しの関係について、記載をしております。農薬添加物等の評価ガイドラインの策定、あるいは見直しを進めることを記載しております。

「c.」につきましては、新たな評価手法に関しまして、ベンチマークドーズ法につきまして、研究成果をもとに集積されました科学的知見を組み込んで、ガイドラインの策定を進めることなどを記載しております。

「②」は、リスクコミュニケーションの戦略的な実施ということで、重点分野と重点対象を絞って実施することを記載しております。

「③」につきましては、研究・調査事業の活用に関係でございますけれども、研究・調査事業につきましては、5年に一度、ロードマップを策定いたしまして、5年間に委員会として推進すべき研究・調査の方向性を示すことをやっております、来年度は、そのロードマップの改定の年に当たるということで、そのことを記載しているということでございます。

「④」は、海外の情報発信等についてで、変更はございません。

「第2 委員会の運営全般」で、内容の変更はございませんけれども、着実に委員会、専門調査会を開催するということで、引き続き、お願いしたいということでございます。

少し飛びまして「第6 リスクコミュニケーションの促進」で、先ほど申し上げましたとおりです。

「第7」「第8」も従来と同様に取り組んでまいりますということでございます。

「第9 国際協調の推進」につきましては「(3)」のところにあります、海外の食品安全機関等との連携強化につきまして、従来の取り組みに加えまして、アジア諸国の食品安全機関との連携強化等に取り組んでいくというわけでございます。

簡単でございますが、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、ただいまの説明につきまして、コメント、質問等がありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づきまして、今年度も審議を進めていくことにしたいと思います。

それでは、議事(2)に進みたいと思います。議事「(2)『25-ヒドロキシコレカルシフ

フェロール』に係る食品健康影響評価について」です。

資料について、事務局から説明をしてください。

○三宅係長 初めに、資料の取り扱いについて、御説明をいたします。

参考文献、追加文献等につきましては、タブレット端末を御参照ください。

「概要書・引用文献の『マスクング』について」という机上配付資料がございますが、それに記載のとおり、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おります。

具体的には、下の表に載せておりますけれども、概要書中、網をかけているところがマスクングされております。

また、資料全体がマスクングされているものとしまして、文献番号39、40-a、40-b、41、42、43、44、45、60、60-a、61、61-a、62、63、63-a、65、66、67、68、69、70です。

追加資料としまして、文献番号3-b、3-c、3-d、見解書、4-Ad2、これらは、資料全体がマスクングとされております。

なお、指定等要請者より、非開示部分に関しましては、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、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、評価書等への知見の記載は可能でございます。

それでは、資料1について、説明いたします。資料1をご覧ください。

資料1、添加物評価書（案）、「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の6ページをお願いいたします。「I. 評価対象品目の概要」としまして「1. 用途」は栄養強化剤、「2. 名称」「3.分子式、分子量」につきましては、ヒドロキシコレカルシフェロール一水和物について、記載をしております。

「4. 性状等」については、記載のとおり、成分規格案について、記載をしてございません。

7ページの1行目「5. 安定性」につきましては、記載のとおりでございますが、8行目のとおり、成分規格案では、保存基準を定めることとされております。

「6. 起源又は発見の経緯」につきましては、16行目以下、記載のとおりでございますが、25-ヒドロキシコレカルシフェロールにつきましては、1968年に単離、同定された後、24行目になりますが、1970年代に米国で医薬品として開発され、諸外国で医薬品及び飼料添加物として利用されております。

8ページの1行目「7. 製造方法等」については、記載のとおりです。

12行目から「8. 我が国及び諸外国における使用状況」について、記載をしております。

13行目、我が国において、食品に対しての使用状況につきましては、25(OH)D₃につきまして、食品添加物として使用は認められておりません。17行目、ビタミンDでございまして、ビタミンD₂及びD₃が食品添加物として指定されており、使用基準は設定されてございません。

25行目から、諸外国における使用状況について、記載されておきまして、栄養素を添加物として扱うかどうかについて、各国の定義等は異なりますけれども、次のページをめくっていただきまして、米国、欧州連合、オーストラリア、ニュージーランドにおきまして、25(OH)D₃を食品添加物として使用できる国はございません。ビタミンDにつきましては、栄養成分として添加は可能となっております。

35行目から、医薬品の有効成分としての使用状況を記載しております。我が国におきまして、医薬品は承認されておりません。一方、米国、カナダ、スペインにおきまして、承認されておりまして、その情報を記載しております。枠囲みに記載のとおり、スペイン以外の欧州での状況につきましては、現在、指定等要請者が整理中ですので、追って提出される見込みです。

10ページの12行目から、飼料添加物としての使用状況を記載しております。

17行目から「9. 我が国及び国際機関等における評価」についてです。「(1) 我が国における評価」について、食品としての評価につきましては、25(OH)D₃に関する安全性評価は行われておりません。ビタミンDにつきましては、栄養成分としまして、厚生労働省の日本人の食事摂取基準策定検討会において、評価が行われておりまして、その内容を記載してございます。

国際機関等における評価は、31行目以降でございしますが、25(OH)D₃につきまして、添加物の評価が行われたということはございません。ビタミンDにつきましては、栄養成分としまして、アメリカ、欧州、オーストラリア、ニュージーランドにおきまして、評価が行われております。

15ページの2行目をお願いいたします。医薬品の有効成分としての評価ですが、米国についての情報を記載しております。欧州につきましては、現在、照会中であり、記載できる内容があれば、追記するといった形になります。

15ページの9行目からは、飼料添加物としての評価で、わが国、米国、欧州等々で評価がなされております。

16ページの枠囲みですけれども、FDAの評価につきまして、伊吹専門委員よりコメントがございましたが、内容について御確認いただき、先生の御意見を踏まえまして、評価書の案文を修正してございます。

17ページをお願いいたします。9行目「10. 評価要請の経緯、使用基準の設定の概要」でございしますが、現在、21行目から32行目の使用基準案が提案されております。小麦加工品、穀類加工品、野菜ジュース、ジャム、果汁・果汁飲料、魚介加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、肉類加工品（ハム・ソーセージ及びこれら類似品に限る。）、乳製品、油脂、菓子、清涼飲料水、また、カプセル、錠剤等、通常の食品形態ではない食品に対して、使用することができるとする案でございます。

品目概要についての説明は、以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、ここまでの評価書案の品目概要につきまして、コメントをいただければと思います。

どうぞ。

○三宅係長 大変申し訳ございません。本日御欠席の合田先生からのコメントを紹介することが抜けておりました。

6ページをお願いいたします。冒頭の枠囲みですけれども、ここまでの品目概要の内容につきまして、合田専門委員からは、特に意見はありませんとのコメントをいただいております。失礼いたしました。

○頭金座長 ありがとうございます。

合田先生から、特に意見はないということですのでけれども、ほかにかがでしょうか。

16ページで、伊吹先生からコメントをいただいているのですけれども、これはよろしいですか。

○三宅係長 伊吹先生には確認いたしましたが、事前にお送りした案では、ビタミンDに対して、感受性が高い動物とだけ書いており、その結果、どうであったかといった記載が抜けておりましたので、通常、催奇形性試験の毒性に対しましては、安全係数1,000を使うところ、ウサギが特に感受性が高いことを考慮して、100を使ったとFDAが記載していることについて、評価書案にも反映したという修正を加えております。

○頭金座長 石見先生、追加のコメントはございますか。

○石見専門委員 特にございません。

○頭金座長 それでは、ないようでしたら、指定等要請者に追加の資料確認が一部残っているような状況ですけれども、これにつきましては、資料がそろい次第、次回以降に御審議いただきたいと思っております。

品目概要につきましては、よろしいでしょうか。

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 19ページ「1. 体内動態」からでございます。今後、体内動態のまとめをワーキンググループでの議論をまとめて、作成していくこととなりますけれども、今回のワーキンググループでは、そのための知見、材料につきまして、どのようなものがあるか、不足しているものが何か御確認いただければと考えております。

19ページの最初の枠囲みでございますが、斜体で書いておりますのは、前回の第10回栄養ワーキングで確認された論点についてです。その論点「(1)」につきましては、体内動態について、どのような検討が必要な点かといったところでございますが、本日御欠席の柴田専門委員より、コメントをいただいております。

読み上げますと「(1)」につきまして「ビタミンDと25(OH)Dの小腸から血管への輸送系の違いの検討が必要です。ビタミンDから25(OH)Dへの肝臓での反応を受けずに、いきなり血液中に入ってくるのでしょうか。活性型の1α、25(OH)₂D₃の合成の調節という点において、利点と欠点を整理する必要があります。また、排出経路を定量的に抑える必要があ

ります。体内の貯蔵部位と貯蔵されるビタミンDの化学形態を整理する必要があります」以上のコメントをいただいております。

また、その下の事務局よりと記載しておりますが、前回確認された論点「(2)」につきまして、御提案ではございますけれども、ビタミンDと25(OH)D₃の活性の関係につきまして、毒性の観点から活性の関係をどのように考えるか、どの活性を指標とするか、その指標において、どのようなことが言えるのかといったことにつきまして、指定等要請者の見解をまず確認し、それが妥当かどうか、ワーキンググループで議論する進行はいかがかという、お伺いの文章を書かせていただいております。

その下の枠囲みでございまして、事務局よりと記載しておりますが、本評価書案の文につきましては、提出されている知見をもとにたたき台を作成しております。評価書・総説については、原著を参照する必要があるか、現在の記載をそのまま引用しておくことで十分かといったことも含めまして、御確認いただければと考えております。

その下の枠囲みになります。動物用医薬品、飼料添加物・対象外物質評価書「カルシフェノール及び25-ヒドロキシコレカルシフェロール」には、体内動態で下の斜体及び次のページの図のような記載をしておりました。

ページをめくっていただきまして、図の下でございまして、これらは2つの元文献の内容を融合して記載した内容ということで、従来の添加物評価書の記載と若干異なっており、文献ごとに分類し、同一の文献内でも内容によって、吸収・分布・代謝・排泄の項目を分ける等の修正をすることでよいか、事前にお伺いしたところ、松井専門委員、柴田専門委員より、同意の御意見をいただいておりますので、今、お配りしている評価書案は、文献ごと、項目ごとに分けた記載を反映したものとなっております。

全体的な説明としては、3行目から試験の内容に移ります。本評価書案では、ヒトを対象とした試験の後に、動物を対象とした試験を並べておまして「①」の吸収につきましては、ヒトに対しまして、25(OH)D₃を単回摂取させ、血清25(OH)D濃度を測定した試験でございます。

27行目、ページをまたぎますが「②」の試験につきましては、ビタミンD、25(OH)D₃を単回経口摂取させ、血漿及びカイロミクロン画分中の放射活性を測定する試験であります。

15行目の「③」につきましては、ヒトに対し、25(OH)D₃を毎月1回、4カ月間摂取させた試験で、血清25(OH)D濃度が測定されております。

28行目、「④」の吸収の試験も25(OH)D₃、又はビタミンD₃を1日1回、15週間摂取させる場合、また、1週間に1回、15週間摂取させる場合、又は単回摂取場合の3種類の試験が行われております。結果につきましては、次のページの表のとおりでございます。

25ページ「⑤」の吸収の試験につきましては、患者を対象にしまして、25(OH)D₃を単回摂取させた試験でございます。

16行目下の枠囲みに記載のとおり、この後、説明いたします「⑥」と同様に、慢性腎臓

病の患者に対して、単回摂取した試験について、評価書案に記載をする必要があるかどうかについて、後ほど御確認いただければと思います。

25ページ、18行目でございますが、ヒトに対しまして、25(OH)D₃を、又はビタミンD₃を6カ月間摂取させた試験です。25(OH)D濃度が測定されております。

この試験につきまして、松井専門委員よりコメントをいただいております、後ほど御説明、御議論いただければと思います。

その下、事務局よりと書いておりますが、この試験につきましては、appendixとして、Safety Report、Pharmacokinetic Reportがありますが、現時点では提出されておらず、後ほど提出される予定ということで、追って確認をお願いすることとなります。

2行目の「⑦」からは、総説について、記載しております。17行目の「⑧」、24行目からの「⑨」につきましては、飼料添加物の評価書の内容を分離して記載したのになっております。27ページの「⑩」「⑪」「⑫」と総説が続きます。

37行目の「⑬」から、動物試験で、ニワトリの試験でございます。

28ページの枠囲みにつきましては、動物の試験でございますが、吸収・分布として、ブタとヒツジの試験があることにつきまして、評価書に記載するか、記載する場合の扱いはどうするかについて、御検討いただければと記載しております、本日御欠席の伊吹専門委員からは、ヒツジの試験について、主に筋肉内、静脈内投与の研究なので、記載しなくていいと思いますが、記載するなら、次項の分布の箇所のように、参考資料でいいと思います。

柴田専門委員より、ヒトのデータがあるので、記載する必要はないと思いますとの御意見をいただいております。

松井専門委員、石見専門委員よりも御意見をいただいております、後ほど御議論をいただければと思います。

30ページをお願いいたします。この枠囲みの次に、医薬品の添付文書及び審査報告書を参照した記述が続きますが、徐放製剤を用いて、患者を対象としたような試験成績につきまして、評価書に記載するか。記載した場合の扱いをどうするのかについて、御検討をお願いいたします。

伊吹専門委員からは、記載する場合、徐放カプセルの胃腸内での放出速度などの基本情報がわかっているならば、書いたほうがいいと思います。

柴田先生より、慢性腎臓病ステージ3～4の患者のデータの記載は、不要であると思います。許可された場合の対象者は健康な個人で、正常な生育に必要なビタミンDの不足を予防するために使用されますので、不要だと思います。このような御意見をいただいております。

松井専門委員、石見専門委員からも御意見をいただいております、後ほど御議論いただければと思います。

事務局よりと記載しておりますが、これらの意見を踏まえた御提案としましては、腎疾

患を有するヒトについての参考資料として、半減期ですとか、血清濃度に影響を与える因子についての事項については記載し、ほかの知見は削除することではどうかと記載してございます。

そのあとに続く文献で、網をかけているところが削除してはどうかと提案しているところになりますが、後ほど御確認いただければと思います。

34ページの5行目から分布でございます。6行目の「①」につきましては、25(OH)D、又はビタミンD₃を16週間経口投与した試験で、血清中の25(OH)D及び結合タンパク質と結合していない遊離型の25(OH)D濃度が測定された試験です。

16行目からの「②」につきましては、肥満の方を減量させた場合の血清25(OH)D濃度の変化につきまして、松井専門委員より提供を受けました文献の内容を記載しております。

5行目の分布につきまして、ビタミンD₃でございますけれども、5年間投与し、皮下脂肪組織の生検を行った試験でございます。これも、松井専門委員からの提供資料でございます。

17行目からの「④」「⑤」は、総説を記載しております。

36ページの29行目は、ラットの試験でございます。

37ページの5行目もラットでございしますが、25(OH)D₃、ビタミンD₃の放射性標識体を用いた試験です。これにつきまして、38ページの枠囲みのおり、松井専門委員より御意見をいただいております、後ほど御議論いただければと思います。

39ページの2行目、参考資料ですが、参考資料の扱いについても、後ほど御議論いただければと思います。40ページのところですが、伊吹専門委員より、現在の記載のとおりでいいと思いますというコメント、また、柴田専門委員より、記載すべきです。体内分布のデータは、ヒトでは得られないためですという御意見をいただいております。

40ページの2行目、代謝でございしますが「①」から「②」「③」「④」と総説の内容を記載しております。

43ページの「⑤」も総説です。

これにつきまして、松井専門委員より御意見をいただいております、後ほど御議論いただければと思います。また、EFSA NDAの文献中の記載をどこまで引用するかというところと別に、44ページの上に記載しておりますが、補足資料に基づきまして、代謝酵素に関する知見について、記載を追記する予定になっておりますが、こういった内容に着目してまとめることが適切なのか、御意見があれば、伺えれば幸いです。

また、石見専門委員よりも御意見をいただいております。

46ページ、2行目の「⑨」からラットの試験でございまして、代謝物同定を試みた試験でございます。

47ページの5行目の「⑩」につきましては、参考資料ということで、発がん試験で用いられるトランスジェニックマウスにつきまして、単回皮下投与の試験が実施されております。この試験の扱いについても、御議論いただければと思います。

伊吹専門委員より、皮膚からの移行に性差が認められないという知見も入っているので、記載したほうが良いと思います。参考資料でも良いと思います。

柴田専門委員より、参考資料として記載する原案に賛成ですとの御意見をいただいております。

松井専門委員からも御意見をいただいております。

排泄につきましては「①」の総説でございます。

13行目の「②」につきましては、ラットの試験で、胆汁排泄についての試験です。

49ページ、3行目の「③」でございますが、5日間経口投与したときの残留放射性割合についての試験です。

「④」につきましては、ニワトリを用いた試験結果となっております。

50ページの6行目、参考資料としまして、排泄、ラットの試験です。EMEA評価書からとってきたところを記載しておりますが、この扱いにつきまして、柴田専門委員より、排泄経路と排泄される異化代謝産物の特定は、毒性を評価するうえで重要な知見になると思います。過剰摂取になると、正常の異化代謝経路とは異なる排出経路が誘導されてくる可能性があります。静脈内投与も参考になると思います。25(OH)D₃の排泄量が経口投与時と静脈内投与では随分違います。投与された化合物は脂溶性ですので、体内での行方を糞便も含めて、きっちりと定量的に把握する必要があると思います。以上のコメントをいただいております。

その下、事務局からの提案でございますけれども、EMEAの記載が評価書でとても薄いということもございまして、その元文献が入手可能かどうか、指定等要請者に確認し、入手できた場合とできなかった場合で、扱いを分けるといったこともあろうかと思いますが、後ほど御議論いただければと思います。

51ページから、その他でございますが、生理作用（薬理作用）につきまして、体内動態、ヒトにおける知見、毒性のいずれに記載することが適切かという点につきまして、最終的に評価書をまとめるまでに御議論、御審議いただければと思っております。今回は、暫定的に体内動態に記載した案です。

これにつきまして、柴田専門委員より、毒性を評価することが目的ですので、毒性の項目で良いと思いますとの御意見をいただいております。

その下の枠囲み中、飼料添加物の評価書の記載につきまして、記載されていた小腸からのカルシウム吸収以外の文献についても、記載する必要があるかどうかというお伺いもありまして、先ほどの記載場所とあわせまして、松井専門委員、石見専門委員より、御意見をいただいております。後ほど御議論いただければと思っております。

柴田専門委員からのコメントとしましては、毒性を評価するためには、生理作用（慢性的な、正常な生育に必要な作用）と薬理作用（一過性な急性的な代謝変動作用）を全て整理することが重要であると思います。小腸以外での作用も全て記載する必要がありますとの御意見をいただいております。

53ページからは、生理作用としまして、ヒトに投与した場合に25(OH)D濃度以外の変動「①」から「②」につきましては、血清PTH値やカルシウムイオン濃度、骨モデリングとか、代謝物についての文献を記載しております。

54ページ、IOM、EFSAにつきましては、総説を記述しております。

32行目からは、生理作用としまして、ラットの試験を記載しております。

55ページの枠囲みですけれども、補足資料として提出があり、今回、評価書案には記載できておりませんが、25(OH)D₃が直接VDRに作用することを示唆する知見について、記載が必要かどうか、後ほど御議論いただければと思っております。

56ページでございますが、カルシトリオール、アルファカルシドールのインタビューフォームにある記載につきまして、ここまでの記述で不足している点として、記述する必要があるかどうかといったところをお伺いしたところ、伊吹専門委員より、カルシトリオールではありますが、胎児への移行などは、知りたいデータだと思われまして。

ページをめくっていただきまして、事務局が提案する経口投与の試験だけではなくて、経口投与と静脈内投与の成績もあわせて確認したいと思っておりますとのコメントをいただいております。

ロカルトールのインタビューフォームで参照されている知見について、指定等要請者に提出を依頼することになると思っておりますが、ほかに確認が必要な知見がないか、御確認、御議論をお願いいたします。

体内動態について、説明は以上でございます。

○頭金座長 どうもありがとうございました。

それでは、体内動態につきまして、19ページに戻っていただきまして、順に議論をしていきたいと思っております。

まず全体の前書きの部分なのですが、前回の第10回の調査会の際に、19ページに記載されておりますような、2つの点についての指摘がございました。

「(1)」につきましては、体内動態について、吸収・代謝・分布・排泄・生理作用と項目して、検討する必要があるのではないかと。

「(2)」につきましては、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係について、検討が必要ではないかということです。

特に「(2)」のビタミンD₃と25(OH)D₃の生理活性の関係につきまして、「事務局より」ということで、生理活性の関係につきましては、指定等要請者の見解を確認して、それが妥当かどうかということ、この調査会で議論してはどうかという提案がなされておりますけれども、まずこれにつきまして、御意見、コメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○松井専門委員 実は後の別のところでコメントをしているのですが、基本的にビタミンD₃も、25(OH)D₃も、有害影響メカニズムは同じで、ビタミンD₃は、25(OH)D₃に変

換されて、有害影響を生じるというのが普通の考え方だと思います。血液中には、ビタミンD₃を投与してもほとんど存在しないのです。

ここで問題は、事務局からのお話しにあったEFSAが出しています相対活性5というデータですけれども、これは一番初めにコメントしたと思いますが、いろんな動物種を使ったものでそれが人に当てはまるかわからないと思います。

結局、ビタミンD₃を投与しても、25(OH)D₃になって、有害影響が生じると考えますので、重要なのは、ビタミンD₃をやって、どのぐらい25(OH)Dが血中でふえるのか。25(OH)D₃をやって、どのぐらい血中の25(OH)Dが増えるのかという観点が一番大事です。

後者は、いわゆる毒性で使われているバイオアベイラビリティです。25(OH)Dをやって、25(OH)Dのバイオアベイラビリティを調べます。これはよくやられていることですが、ビタミンD₃の場合は、上がるのは25(OH)D₃ですから、25(OH)D₃を考慮します。だから、どのぐらい上がり方が違うのかということで、相対活性を調べていくような進め方がよろしいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生から、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係をどのように考えるかということについて、御意見をいただきましたけれども、ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○横田専門委員 活性の比較をするときには、血中濃度とビタミンD₃が働くときは、レセプターに結合するわけですから、レセプターへの親和性の比較が入ってくるのではないかと思います。そのファクターを考えないと、活性の比較ができないということで、そうしますと、通常の25(OH)Dは、臨床検査のデータですと、ナノモルオーダーですけれども、活性型といわれるビタミンD₃は、たしかピコのオーダーですので、その1,000倍の違いと、受容体に対する親和性は、25(OH)Dのほうが数百倍低いといわれていますが、量的には多いので、25(OH)Dがふえてくると、活性が出てくる可能性があるのも、その両者を考えていか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。

どうぞ。

○松井専門委員 今回の論点は、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の比較ということだと思います。

横田専門委員がおっしゃいますように、確かに血中濃度は数百倍低く、活性は10万倍でしたか、とにかく血中のビタミンDで活性があるものは何なのという、活性型ビタミンDだというイメージでとられますけれども、25(OH)Dも血中の活性として貢献しています。ですから、当然25(OH)Dについても、記述する必要はあると思いますが、今回のこの論点からいうと、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性を比較して、EFSAがやっているように、ビタミンD₃は、たくさんの有害影響のデータがありますから、それで換算して、25(OH)D₃の有害影響を推察しようということだと思います。

○頭金座長 それでは、松井専門委員と横田専門委員からいただいたような意見を参考に

して、指定等要請者の考えを聞いて、調査会として意見をまとめるということでもよろしいですか。

どうぞ。

○石見専門委員 基本的な方向は、そのようなことだと思えるのですが、 $25(\text{OH})\text{D}$ から $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ に代謝されて、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ が活性本体といわれていますので、活性は $25(\text{OH})\text{D}$ の活性も評価すべきですが、 $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ の血中レベルもチェックしておく必要があると思います。

というのは、ビタミン D_3 を投与された人と、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を投与された人で、同じ人ではないわけで、一応血中カルシウムの濃度でチェックはしてあると思うのですが、ビタミン D の栄養状態は違うと思いますので、その両者の群で $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ がどのぐらいできているかということをチェックしてあるのであれば、それを一応確認しておいたほうが良いと思います。

○頭金座長 松井先生から、ビタミン D_3 を投与したときの $25(\text{OH})\text{D}_3$ の血中濃度が重要だという御指摘があって、さらに加えて、石見先生からは、 $1\alpha,25(\text{OH})\text{D}_3$ の血中濃度についての変化も留意すべきだという御意見でよろしいですか。

いかがですか。現段階で、ほかに留意すべき点がありましたら、お願いしたいと思います。

基本的な幾つかのコメントをいただきましたので、これらの観点も踏まえまして、次回以降、指定等要請者から出されるようなビタミン D_3 と $25(\text{OH})\text{D}_3$ の活性の関係をどう考えるかということについて、御議論していただきたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

次に移りまして、20ページの動物医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書では、項目ごとに整理がなされているということなのだと思いますが、このような整理でいいか、体内動態についての書き方はいいかということです。21ページでは、松井専門委員からは、「項目別の整理がわかりやすいと思います。」ということなのだと思いますが、松井先生、追加のコメントがありましたら、お願いします。

○松井専門委員 これ以外、コメントはございません。やはりざっと読んでみると、項目立てて示したほうが理解しやすいということで、コメントさせていただきました。

○頭金座長 それでは、体内動態のところは、吸収・分布・代謝・排泄の各項目について記入することになります。22ページの事務局よりということで、項目ごとに並べて、その栄養指針において、ヒト知見を重視していることを考慮して、まずヒトを対象にした知見、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を摂取させた知見、ビタミン D を摂取させた試験、ヒト酵素に係る *in vitro*試験、最後に総説、次に、動物を対象とした知見、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ を投与した知見、ビタミン D を投与した知見、総説という順番で、体内動態のところを整理していきたいと思うのですが、よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、体内動態につきましては、今、申し上げたような順番で、順に議論をしてい

きたいと思います。

まず吸収のところです。22ページになります。ここにつきましては、25ページの6行目から「⑤」として、吸収（ヒト）という試験結果が記載されております。データとしては、慢性腎臓病のいわゆる健康ではないヒトを対象にした試験の結果なのです。これにつきましては、30ページの四角囲みの中に関係してくるのですが、こういう腎疾患を有するヒトについての資料の扱いをどうするかという点について、御意見がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○松井専門委員 今、御説明いただきましたように、30ページに私のコメントが書かれていますけれども、これを直接評価に使うというよりも、サブグループの1つと考えて、その場合は、こういうことが言えますということで、言及することが必要だと思います。30ページに、糖尿病の話も全部入っていますけれども、こういうサブグループの情報も言及することはいいことだと考えます。

○頭金座長 具体的には、25ページの6行目からの「⑤」の試験は、一応事務局案としては、削除するのでしょうか。

○三宅係長 松井先生には、別のところで、単回投与の試験については、余り重要ではないのではないかとありますので、この試験は、腎疾患のあるヒトというサブグループで、さらに単回投与というところで、扱いについて、御議論いただければと思っております。

○松井専門委員 確かに単回投与のデータは、疑問があるのですが、このデータは入れておいたほうがよろしい気がします。

○頭金座長 25ページの6行目からの「⑤」の慢性腎臓病の患者でのデータは、松井先生は、残しておいてもいいのではないかという御意見ですね。

ほかの先生方は、いかがですか。どうぞ。

○瀧本専門委員 私も松井先生に賛成でして、食品添加物ということになったら、有疾患患者も摂取する可能性がゼロではないので、載せるかどうかは、考慮の余地はあると思うのですけれども、簡単な記載は、残したほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○頭金座長 これは参考情報というよりも、本文に残しておいたほうがよろしいですか。

○瀧本専門委員 それは事務局も御意見があるとは思いますが、本文でなくても、どこかに残しておいたほうがいいのではないかと思います。

○松井専門委員 私も参考意見として、とにかくどこかに残しておくというような取り扱いでよろしいと思います。

○頭金座長 事務局、何かありますか。

○三宅係長 対象者が健常な成人の集団と腎疾患を有する方で、知見が飛び飛びにならないように、一応分類してまとめつつ、最終的にどうまとめるかについては、分けたところの文案を見て、御意見をいただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○頭金座長 よろしいですか。

いずれにしても、このデータは、健常者のデータではないことがわかるようなまとめ方をお願いしたいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

次の25ページの「⑥」のヒトの吸収試験ですけれども、松井先生からコメントをいただいているようですが、御説明いただけますか。

○松井専門委員 これは先ほどお話ししたことです。先ほど申しましたように、これからのような有害性評価をするかはわかりませんが、1つは、25(OH)D₃の介入試験です。そこからNOAELを求めていくという方法と、ビタミンD₃の有害影響の情報はたくさんありますので、25(OH)D₃とビタミンD₃はどう違うのか、それを検討していく。ビタミンD₃の有害影響から、25(OH)D₃の有害影響を推定するという、この2つのやり方があると思います。

先ほど飼料添加物としての25(OH)D₃の評価では、ビタミンD₃と25(OH)D₃の活性をそのまま比較して、5という数字が出ているのですけれども、あれはいただけないと思います。ここに書いてありますように、基本的にビタミンD₃の有害影響は、25(OH)D₃になってから生じると考えられます。それはなぜかという、血中にはほとんどビタミンD₃はないということから、言えると思います。

そこで、バイオアベイラビリティーの差を求めることが必要になると思います。先ほども言いましたけれども、25(OH)D₃のバイオアベイラビリティーは、投与して、血中濃度がどれだけ上がったのか、それでいけるけれども、ビタミンD₃はそうはいきません。ビタミンD₃を投与しても、血中濃度はほとんど上がらないはずで、ということから、25(OH)D₃濃度の上昇で、バイオアベイラビリティーを検討するということになります。

ただ、ここでまた1つややこしいのは、バイオアベイラビリティーの考え方なのですが、ビタミンD₃は、吸収されてから全部が肝臓に行くわけではなくて、これも後で出てきますけれども、途中、特に筋肉とか、脂肪にビタミンD₃の形で取り込まれます。ですから、単回投与の場合は、投与されたものが肝臓に行くまでに蓄積されてしまう問題があります。

そういうことで、ここでは幾つかの試験がかなり長期間にわたって、ビタミンD₃を投与して、その際の25(OH)D₃の濃度、又は25(OH)D₃を長期間投与した後の25(OH)D₃の濃度という、定常状態と考えられる状態での濃度差の比較が示されていますので、こういう論文は、先ほど申しました25(OH)D₃とビタミンD₃のバイオアベイラビリティーの差を示すものとして、有用であると考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

この試験の結果を解釈するときの注意点というか、そういうコメントを先生からいただいたということでもよろしいですか。どうぞ。

○吉田専門委員 松井先生の考えは、大体それでよろしいと思うのですが、ただ、その大前提になるのは、血中の25(OH)D₃の濃度が、投与量に応じて、確実に上昇していくという

ことが大前提だと思うのです。どこかで飽和するようなことが振っていませんか。

24ページの表などを見ていると、例えば試験Ⅲの25(OH)D₃ 140 μg+ビタミンD₃ 140 μg、足している割に、上の25(OH)D₃ 140 μg単独のものと数値がほとんど変わっていません。このあたりがちょっと気になるのです。あるいは試験Ⅱと試験Ⅰの関係も、試験Ⅱは週140 μgとっているけれども、要は1回140 μgを飲ませているのですね。上のやつは、20 μgずつ毎日飲ませているだけのことなので、140 μgを1回ぽんと投与して、それでどこまで上がるかということを見ると、それほど上がっていないように見えるのです。そうすると、どこかで飽和しているようなところがあるという印象もあるので、その辺りは、文献等を見るときに注意しておいたほうがいいと思うのです。

○頭金座長 どうぞ。

○松井専門委員 それにつきましては、たしか用量をとった試験があります。数段階で投与して、そのときの血中濃度を調べた試験があります。今回も幾つか机上配付された資料に書かれていると思いますが、その辺を考慮しながらやれば、よろしいと思います。

○頭金座長 松井先生がおっしゃったのは、ヒトでの知見のことですか。

○松井専門委員 資料2に、例えば一番初めの試験では、用量が違うので、そのまま使えないのですけれども、25(OH)D₃をさまざまな水準でやった試験があります。これはおそらく血中の25(OH)D濃度を測っていると思います。ですから、このような用量を変えた試験で、先ほどのお話にあった、飽和してしまうのかどうかというのは、確認できると思います。

○頭金座長 どうぞ。

○三宅係長 先ほど松井先生からも御発言がありましたとおり、資料2に記載されているような試験については、ヒトにおける知見のところを確認する予定になっていたのですが、体内動態に反映していないものが多いのですけれども、25(OH)Dについて、血清濃度を測っております。そのような複数の用量設定を置いた試験について、ヒトにおける知見だけではなくて、体内動態にも記載し、一緒に検討するといったこともあり得ると思いますけれども、今、記載場所が体内動態とヒトにおける知見とで分かれてしまっています。

○頭金座長 ヒトにおける知見のところの体内動態に関連する部分を、体内動態に移すということで、今は入っていないけれども、移すことができるということですか。そういう説明ですか。

○三宅係長 そうです。

○頭金座長 いかがでしょうか。

吉田先生、それでよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○頭金座長 松井先生もそれでよろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○頭金座長 それではヒトにおける知見のところにつきましては、事務局で精査していた

だいて、必要があれば、体内動態へ移していただくということをお願いしたいと思います。

あと、25ページの「⑥」の試験に関しては、「事務局より」というのが26ページに書かれておりますけれども、appendixとして、Safety ReportとPharmacokinetic Reportが、後日、提出される予定だということですね。これも詳細なヒトを対象にした試験の結果は、後で見ることができるということをつけ加えさせていただきます。

吸収のところでは、27ページの「⑬」の試験なのですけれども、ここのブタ、ヒツジの知見の扱いについてということなのですが、これを記載する必要があるかどうかなのなのですが、松井先生は、不要だということなのですが、あとは、石見先生も不要ということなのですが、これにつきまして、御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

ブタ、ヒツジの知見は、削除ということではよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、ここは削除とさせていただきますと思います。

30ページのところの四角囲みの中なのですけれども、先ほど御議論いただきましたが、医薬品の試験に関して、患者対象の試験の扱いということについては、患者を対象とした試験であることがはっきりわかるような形で、場所はまだ決まっていませんけれども、残すというお話だったと思いますが、それでよろしいでしょうか。

事務局もそれでよろしいですか。

○三宅係長 あと、この審査報告書につきましては、動物試験も行われていまして、その動物試験の記載が必要かどうかについても、御確認をお願いいたします。

33ページからになりますけれども、イヌ、マウス、ブタに対する試験がありまして、この記載が必要かどうかについて、御確認をお願いいたします。

○頭金座長 インタビューフォームに非臨床試験のデータもあるということですか。

○三宅係長 これはアメリカの医薬品の審査報告書になります。これ以上の資料、申請資料そのものは、手に入らなかったと聞いておりますので、これ以上のデータは出てこないと思います。

○頭金座長 33ページのところの4行目から網かけの部分の記載が必要かどうかについて、コメントをいただければと思います。いかがですか。

どうぞ。

○松井専門委員 指針では、たしか動物のデータも一応考慮する。特にヒトでは得られない代謝等の情報がある場合です。

それと、もう一つは、リスク評価の中で、動物実験の定量的なデータを使って、例えばNOAELなどを出す。それを使う場合は、十分に動物の中における当該物質の代謝を考慮する必要があるということが、指針では書かれていると思います。

今回、結局、それは最後までいかないとわからないと思います。ですから、私は多分要らないと思うのですけれども、今、ここで決めることではなく、最後までいって、どういような有害影響評価をするかで、これを入れるか、入れないかが決まってくるのだと

思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

きょうの時点での判断はpendingにして、FDAに書いてある非臨床試験の結果については、最後のまとめのときに動物実験のデータが必要かどうかを判断して、載せるか、削除するかという判断をしてはどうかという松井先生の御意見ですけれども、それでよろしいですか。

現時点では、保留ということにしたいと思います。

それでは、吸収に関しまして、そのほか、コメントがありましたら、お願いいたします。どうぞ。

○横田専門委員 私が理解できていなくて、申し訳ないのですが、27ページに戻っていただいて「⑬」にニワトリでの吸収のデータが出ているのですが、これを残す理由がちょっとよくわからないのですが、教えていただけませんか。

○頭金座長 事務局、何かありますか。

○三宅係長 最初に案をつくったときの考え方としましては、動物用医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書にあるものは書くというところで、ただ、ブタとヒツジについては、記載しているような理由のため、不適切ではないかと思われたので、削除の方向で書いていますが、それ以外については、特にこれに当てはまらなかったのもので、書いた案をお示ししたという経緯でございます。

○横田専門委員 ありがとうございます。

この場合、この後、腸管からの吸収を図っているのですが、実際に鶏肉にどの程度残って、それを食べたときに、人間にどの程度入るという推測というか、そういうデータはあるのでしょうか。

○三宅係長 現時点ではわからないので、確認して、また御確認いただきたいと思っております。

○横田専門委員 ありがとうございます。

○頭金座長 よろしいですか。

そのほか、コメントがありましたら、お願いします。

ないようでしたら、次の分布のところになりますけれども、34ページからになります。5行目からの「⑦」のラットの分布の試験に関しまして、これも松井先生からコメントをいただいたようではありますが、御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 まずこのような分布のデータは、ヒトではありませんので、これは出しておく必要があると思います。

38ページのコメントですが、lipophilicity、親油性という訳が直接的なのかもしれませんが、脂溶性でいいのではないかとことです。

それと、ここでは抜けてしまっているのですが、これについて、例えば49ページに同じ報告書のデータがあります。これは臓器別ではなくて、表9にと体というのがあります。

ます。carcassです。

これを見ると、ビタミンD₃を投与して、ビタミンD₃の蓄積を見ている。25(OH)D₃を投与して、その放射活性を見ているという試験ですが、簡単に言いますと、臓器の濃度としては脂肪とか、筋肉は少ないのですけれども、体の中の構成の量を考えますと、量としてはかなり多いのです。その結果、ここに書いてありますように、と体で倍の差がある。ビタミンD₃のほうが倍の蓄積性があるということを示すデータですので、重要でしょう。

この差は、たしか先ほど御説明がありました柴田専門委員からのコメントに、おそらくこれは下に書いてあるように、カイロミクロンでは、25(OH)D₃は少なく、ビタミンD₃はすごく多いということが記述にあったと思います。この辺の脂溶性の違いが代謝に大きく影響を及ぼしていることから、このような現象が起こっていると思います。

そこで、これはネズミのデータですので、ヒトではどうなのかということで、論文を2つ御紹介させていただいています。

その1つは、34ページの論文だだと思います。Masonらの論文ですけれども、簡単に言うと、ダイエットをすると、25(OH)D濃度が上がるという試験で、脂肪組織にビタミンD₃が直接25(OH)D₃になる前に取り込まれている、蓄積されている結果のはずです。

もう一つ、どこでしたか。分布のところに出てくるのですか。

○三宅係長 35ページです。

○頭金座長 35ページの「③」です。

○松井専門委員 35ページで、脂肪組織中のビタミンD₃濃度が、補給してやると、すごく増加するのですね。そういうようなことをここでコメントさせていただいているはずですよ。これでよろしいでしょうか。

○頭金座長 例えば今の37ページの「⑦」のラットの試験とか、松井先生から御提供いただいた、34ページの「②」の試験、35ページの「③」の試験の記載内容は、これでよろしいですか。

○松井専門委員 私はよろしいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、これはこういうことにしたいと思います。

次に、39ページの6行目から「a.」の分布のラットの評価要旨とEMEAの評価要旨が書かれておまして、この案では、参考資料という形で記載されておりますけれども、39ページの6行目からの試験の扱いについて、コメントをお願いしたいと思います。

いただいている意見としては、意味があって載せておく必要があるという意見ですか。そういう意見でよろしいですか。これは不要だという意見がありましたら、お願いします。どうぞ。

○松井専門委員 ここのデータの見方で、残っているのか、残っていないのか、どういう形で残っているのか、残っていないのか、この2つが論文には書かれています。放射活性の約76%が未変化体、代謝されずにそのまま残っている。39ページの「⑧」の「a.」です。

そのような書きぶりです。ですから、かなり代謝されにくいという情報だと思います。

そういう意味で、分布なのか、代謝なのか、これがまた迷うところですが、どちらをとるか。それとも、両方に入れるかというのは、事務局で御検討していただけたら、ありがたいと思います。

私の説明は、わかりましたでしょうか。

○頭金座長 分布のことも書いてあるし、代謝に関連する内容も含んでいるということですね。

○松井専門委員 はい。

○頭金座長 どうぞ。

○三宅係長 この試験のタイトルを分布・代謝とすることでよろしいのですか。

○頭金座長 先生、これは参考資料でいいですか。

○松井専門委員 いいです。

○頭金座長 それでは、参考資料ですから、分布と代謝という形で残すということをお願いしたいと思います。これでよろしいでしょうか。

それでは、分布に関しまして、その他、コメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、次の代謝が40ページからございますけれども、代謝につきましては、43ページに松井先生からコメントをいただいているようですけれども、御説明いただけますか。

○松井専門委員 これも柴田先生のコメントと重複するところがあると思いますけれども、一番初めに御紹介いただきましたものですが、特に異化に関する記述がもうちょっとあってもいいのか。ですから、それが排泄とつながってくるわけなので、そういう観点での書き方がよかったと思います。EFSAはかなり書いてあったと理解していますけれども、毒性評価をする上で、物質の異化が重要です。25(OH)D₃への変換も重要なのですけれども、それが多すぎる気がします。もうちょっとバランスをとったほうがよろしいと考えます。

○頭金座長 これは「事務局より」ということで、「EFSAの事項を記載することでよろしいでしょうか。」ということなのですけれども、先生からいただいたようなコメントで、EFSAの記載内容を追記することでよろしいですか。

○松井専門委員 それでよろしいと思います。

○頭金座長 あと、44ページで、石見先生からもコメントをいただいているようなのですけれども、先生、これは先ほどのコメントにも重複するような内容ですか。

○石見専門委員 そうです。25(OH)Dの血中レベルをチェックするとともに、1α,25(OH)₂Dの濃度も見たほうが良いというコメントです。

○頭金座長 現時点で、新しく追加することはございますか。

○石見専門委員 ここのヒトの1α位水酸化酵素の記述のところに、25(OH)D₃、あるいはビタミンD₃を介入した試験で、1α,25(OH)₂D₃の血中レベルがあるものがあれば、触れてはいかがですかという意味です。

○頭金座長 どうぞ。

○三宅係長 それでは、ヒトに25(OH)D₃を投与した試験で、25(OH)D濃度だけではなくて、1α,25(OH)₂Dを測定しているものについて、試験結果を代謝に記載していきます。重複するところがあれば、分布と代謝を一緒にするのもかもしれませんけれども、1α,25(OH)₂D₃についての記載も、体内動態の中に記載していくということによろしいでしょうか。

○頭金座長 それでよろしいですか。

○石見専門委員 はい。

○頭金座長 わかりました。

それから、代謝に関しましては、47ページの9行目からの「⑩」の参考資料の「a.」のマウスを用いた代謝試験の扱いについて、コメントをいただければと思います。

事前にいただいている意見では、参考資料として残してもいいという御意見ですか。それでよろしいですか。

それでは、47ページの9行目からの「a.」のマウスを使った代謝試験は、参考資料ということで記載をさせていただきます。

その他、代謝に関しまして、コメントがありましたら、お願いいたします。梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 今、話題になった47ページのRasH2マウスは、RasH2マウスと書いただけではわからなくないですか。

○頭金座長 遺伝子改変マウスですか。

○梅村専門委員 RasH2は、商品名です。RasH2マウスと書いてあっても、具体的な遺伝子の改変の状態がよくわからないのと思うのです。

○頭金座長 ありがとうございます。

これは原本を調べていただいて、マウスの内容について、追記をお願いします。

ほかにかがでしょうか。横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 代謝に関しては、CYPなので、参考資料の上かもしれないのですけれども、例えば薬物によって誘導がかかるとかいうものがあるので、代謝が変わると思うので、そういったデータも入れたほうが良いと思いました。

○頭金座長 ビタミンD₃の代謝酵素の誘導ですか。

いかがでしょうか。

横田先生、具体的にこういう文献があるという提案はございますか。

○横田専門委員 今、記憶が定かではないのですが、見た記憶があるので、調べます。今、CYP2R1だったか、どちらだったかも、27A1だったかも覚えていなくて、分解のほうだったと思います。2R1なのか、されやすくなるような、そういう報告があったという記憶があります。事前に申し出ていなくて、申し訳ありません。

○頭金座長 どうぞ。

○三宅係長 今、御意見いただいた点につきまして、ビタミンDの代謝に関する酵素の誘

導、又は抑制についての文献につきましては、指定等要請者に確認することによろしいでしょうか。

○頭金座長 それでよろしいですか。

要求して、資料が出たときに、また御検討いただければと思います。

代謝に関しまして、そのほかにございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次、48ページから排泄が始まっておりますけれども、48ページの13行目の「②」のラットの排泄に関する試験結果に関して、49ページ、これは松井先生からコメントをいただいておりますけれども、御説明いただけますか。

○松井専門委員 この文はちょっと変わっているような気がして、HPLCで測定したという記述があったのではないかと記憶しているのですが、間違いですか。

HPLCで測定したというのは、実際に無理なので、これはとにかくトリチウムラベルしていますから、ラジオHPLCでやったのかということなのです。HPLCとだけ測定法を書くと、まずいという話です。

○頭金座長 そうしますと、「事務局より」ということで、「ラジオHPLCは用いられています。」ということですが、正確に書くということですか。

○松井専門委員 それで構いません。測定法までなくてもいいと思いますが、最初に書かれていたような気がしたのです。

○三宅係長 削除済みの文にHPLCの語句の記載がございました。すみません。

○頭金座長 48ページの案だったら、このままでよろしいですか。13行目から22行目までの表8まで記載されています。

○松井専門委員 あえて測定法を書く必要はないし、それが書いていないのだったら、よろしいと思います。

○頭金座長 このままにしたいと思います。

それから、50ページの10行目からのラットの排泄試験が参考資料として記載されているのですけれども、この資料の扱いについて、コメントをいただければと思います。

これは松井先生と柴田先生の意見が分かれているような感じですがけれども、何かございましたら、お願いします。

○松井専門委員 先ほども出てきたようなデータは、ほかでもたくさん出てきます。先ほどのDMS社の資料でも出てきますし、たくさんそんなに入れても意味がないと思いましたがけれども、別に削除しなければいけないとは考えております。

○頭金座長 ラットの静脈内投与試験の結果なのですけれども、ほかの先生方、御意見はありますか。

「事務局から」は、「EMEAの元文献が入手可能か、指定等要請者に確認をして、入手できれば、参考資料として記載して、できなければ、記載しないという考えもある。」ということなのですけれども、それでよろしいですか。

○松井専門委員 それで結構です。

○頭金座長 それでよろしいですか。どうぞ。

○瀧本専門委員 48ページの「①」のところの乳汁への分泌の話なのですが、排泄というと、ちょっと違うのではないかと思うのです。乳汁中にビタミンDが含まれるのは、赤ちゃんに必要なから分泌されるので、排泄ではなくて、何と言ったらいいのか。

○頭金座長 どうぞ。

○横田専門委員 薬学的にADMEで見ると、乳汁分泌は、排泄のところでも扱われていたと思うのです。いかがですか。それをどういうふうに取り扱うのかですね。

○瀧本専門委員 ただ、食品添加物でお母さんが摂取したら、間接的に赤ちゃんが摂取することになるのです。

○横田専門委員 そうすると、別建てのほうがいいのですか。

○頭金座長 母体のほうからいうと、排泄なのですが、飲む赤ん坊のほうからすれば、摂取になるのですが、これまで乳汁分泌の部分は、どこに記載していましたか。事務局、記憶はありますか。

○三宅係長 今、横田先生がおっしゃったように、薬学的な観点から排泄に記載していましたが、過去の評価書がどうだったかがこの場でお答えできないので、確認した結果をお伝えして、記載場所について、御議論いただければと思っております。

○頭金座長 きょうの段階では、pendingでよろしいですか。

○瀧本専門委員 はい。

○頭金座長 それでは、過去の記載場所の事例を調べていただきまして、御議論いただければと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 50ページのラットのところですけれども、柴田先生が言っておられるのは、おそらくおしっこの中に何パーセント出るかということ踏まえた上で、代謝物が何パーセントということが重要だと言っておられるので、この文献は、尿に何パーセント出たのかは書いていなくて、尿の中の代謝物は、25(OH)Dが96%で、1 α ,25(OH)₂Dが2.6%だった。実際に投与しているのが、どれだけ尿に出ているかというのは、書いていません。書いてあればいいのだけれども、もしももとの物が手に入って、何パーセント尿に回収されているかがわかれば、その部分も書き添えておいたほうがいいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、指定等要請者に元文献の請求をいたしまして、また内容については、御検討いただければと思います。

そのほか、排泄に関しまして、コメントがありましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、次の51ページの2行目からの「(5)」のその他ですけれども、これ以降、薬理作用について、記載されておりますが、生理作用についての記述をどこに記載すればいいかという質問が事務局からあります。まず生理作用について、体内動態のところを書くこ

とについて、御意見がありましたら、お願いをいたします。

どうぞ。

○松井専門委員 ここに書いたとおりですけれども、指針では、化学構造が利用性や有害作用に影響する可能性があることから、化学構造による代謝・作用の類似点や相違点を検討する必要があるとなっているということで、代謝にこの記述がありますから、指針に従うと、代謝に入れることになると思います。

○頭金座長 石見先生もコメントをいただいているようです。

○石見専門委員 ビタミンDの生理作用については、基本的な項目だと思いますので、松井先生がおっしゃるように、代謝のところでもよろしいのですけれども、かなり重要な項目だと思いますので、生理作用ということで、別項目で立てても良いと考えたのです。

○頭金座長 別項目というと、体内動態とか、毒性と並列ということですか。

○石見専門委員 そうです。その他ではなくて、生理作用とここに入れてしまってはどうかという案なのです。評価書を作成するに当たって、決まったフォームがあるのであれば、それに従うのが一番良いと思いますが、今回は、これから毒性、その他を議論していくわけですけれども、生理作用は、その基本になる作用ですので、その辺りは、しっかり項目立てしておいたほうがわかりやすいという意見です。

○頭金座長 事務局、評価書の構成としてはどうですか。

○三宅係長 添加物に関しますと、今回は、栄養指針ができて初めての評価書ということがありますので、そこまで前例にとられる必要はないというのが1点と、添加物ですと、そもそも生理作用がないときが多いということで、「その他」という項目を暫定的につけていますけれども、そこは別に「その他」という名称にしなければならないというわけではございませんので、御議論いただければと思います。

○頭金座長 いかがでしょうか。今回の物質は、生理活性がある物質を取り扱っていることもありますので、石見先生の御意見ですと、その他ということではなくて、生理作用というような形で項目立てを独立してはいかがかという御意見です。

どうぞ。

○宇佐見専門委員 石見先生の意見に賛成です。今回、そもそも添加物として使う目的が、生理作用を期待してのことなので、それをはっきり書くために、項目として独立させたほうが良いと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○高須専門委員 私も独立させるほうに賛成します。これから毒性とか、ヒトの知見の評価をしていくと思うのですけれども、そういった変化が薬理作用とどういった関係にあるのかを1回まとめおくと、その後の評価もしやすいと思いますので、独立で項立てするのには賛成です。

○頭金座長 ありがとうございます。

この生理作用について、独立した項目として、項目立てすることにしたいと思いますが、

それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

どうぞ。

○松井専門委員 先生、お伺いしますけれども、そのときの項目は、**25(OH)D**の評価書の中で生理作用とすると、**25(OH)D**の生理作用ですね。今回、記述するのは、**1α,25(OH)₂D**です。ですから、そこにどのような筋立てで、それを入れていったらいいのかは、ちょっとイメージがつかなかったのです。

○三宅係長 今のところの御意見を踏まえますと、**ADME**の次に「(5)」で生理作用とつけて、**ビタミンD**との活性体として、**1α,25(OH)₂D**の生理作用について、以下を述べると記載して、文案をつくっていく形でよろしいでしょうか。

○松井専門委員 わかりました。

○頭金座長 よろしいですか。

どうぞ。

○川西委員 私は今まで余り経験がないのですが、体内動態があつて、ヒトにおける知見があつて、毒性は動物の試験です。だから、生理的作用を独立項目としたときに、ヒトにおける知見なのか、動物における知見なのか、そのあたりは、もしそういうふうにしたら、どういうふうにするのでしょうか。

○頭金座長 いかがでしょうか。

当然、生理作用も動物とヒトというデータがあると思います。石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 この評価会では、ヒトに対する影響について、安全性を評価するものですので、ヒトのデータが中心で、動物で遺伝子発現を見たり、代謝を見たりなので、補足的なデータがあれば、それを載せるという形だと思います。

生理活性なのですが、一般的には、**ビタミンD**の生理活性のところ、様々な辞典とか、辞書に載っているのです、**ビタミンD**全体としての生理作用の記述をしたらどうかと考えます。

そのもう一つの理由は、**25(OH)D₃**にも生理活性があるという、文献もあるので、**1α,25(OH)₂D**が活性本体ですが、**25(OH)D**の活性についても触れていく方がいいと考えます。

○頭金座長 もちろんヒトが中心ということです。

ほかに御意見はいかがでしょう。

事務局のほうは、今の御意見で、もう一度、生理作用をまとめ直すということで、よろしいですか。

○三宅係長 確認ですが、体内動態のところの下の小項目としての生理作用としまして、現在、提出されている試験の内容とか、動物医薬品・飼料添加物・対象外物質評価書の記載のところの枠囲みの記載のとおり、総説にあるような内容について、**ビタミンD**全般、**ビタミンD**から**1α,25(OH)₂D**まで、一般的に記載していくという形でよろしいですか。

○頭金座長 今回の案に関しまして、よろしいですか。

それでは、まず事務局に、案をつくっていただいて、次回、検討させていただきたいと思っておりますけれども、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それから、55ページの下の方角囲みの中で、「補足資料として提出のあった25(OH)D₃が、直接VDRに作用することを示唆する以下の知見についても、本項目に記載する必要があるでしょうか。」ということなのですけれども、2つ、生理作用が記載されておりますが、石見先生は、これを記載する必要があるという御意見ですけれども、説明していただけますでしょうか。

○石見専門委員 本評価におきましては、25(OH)D₃についての安全性の評価ですので、もちろんビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の差を議論していくのですけれども、その中で25(OH)D₃がさらに活性本体の1α,25(OH)₂D₃に代謝されて作用を示すわけですけれども、25(OH)D₃自身にもビタミンDレセプターへの親和性があるので、活性があることは想定されるので、一体どの程度の活性があるのかということも、押さえておく必要があるのではないかと思います。

この文献ですが、前立腺由来細胞で検討しているのが気になっていて、できたらもっと他の例えばカルシウム代謝とか、骨代謝に関係する細胞で見たほうが良いと思うのです。参考としては、載せておく必要があると考えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかにいかがですか。横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 今回の論文の前立腺由来は、前立腺がん由来ではないですか。多分ビタミンD₃の抗がん作用というか、それを期待して行った実験ではないかと思うのです。

○頭金座長 これは参考資料というか、リストから参照できますか。すぐには出てこないのですけれども、松井先生も先ほど25(OH)D₃の活性について、コメントをされていたと思うのですけれども、ここに直接関係ないのですか。VDRの作用というわけではないのですか。

○松井専門委員 当然25(OH)D₃は、VDRと結合することは自明ですから、いわゆる活性化、1αの水酸化を受けずに、過剰の場合はレセプターに作用するということですが、これは実際にそれをノックアウトすることによって、1αの水酸化が抑制されるのです。その状態でやっても、ちゃんと効きますということで、ある意味で結構インパクトがある研究だと思います。

○頭金座長 これは載せておいたほうが良いということですか。

○松井専門委員 少なくとも上のほうは、非常に重要な堅牢性の高いデータと言えます。

○頭金座長 2番目のデータについての評価がまだできていないのですけれども、少なくとも一番最初のCYP27B1ノックアウトマウスのデータについては、ここに記載しておくことでよろしいですか。

どうぞ。

○三宅係長 先ほどの前立腺由来細胞について、追加資料3-g-5の文献になりますけれども、abstract上は、immortalized human prostate cellと、何らかの処理を施していますので、どういう細胞なのかを調べたうえで、再度、御確認いただくことをお願いできますでしょうか。

○頭金座長 横田先生、それでよろしいですか。

○横田専門委員 トランスフォームした細胞と書かれていますので、不死化させただけかもしれません。

○頭金座長 これにつきましては、後で御確認いただきまして、いずれにしても、25(OH)D₃が直接VDRに作用する論文のノックアウトマウスについての記載は、ここにするというところで、進めていきたいと思えます。

57ページに移りまして、医薬品のインタビューフォームの記述についてということですが、インタビューフォームの原著が必要かどうかということですか。

○三宅係長 それをお伺いしたところ、伊吹先生からは、胎児への移行については、原著を確認したいということですので、そのほかに必要があるか、御確認をお願いいたします。

○頭金座長 伊吹先生から、胎児への移行性というデータをインタビューフォームの原著から得たいということなのですけれども、そのほか、インタビューフォームから入手したい情報がありましたら、お願いしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

それでは、そのほか、生理作用につきまして、コメントがありましたら、お願いしたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、体内動態のまとめなのですけれども、57ページ以降ですが、これにつきましては、本日の議論、追加の資料等々を含めまして、それを踏まえまして、次回以降、議論したいと思えます。体内動態全体に関しまして、きょう、コメントしておきたいことがございましたら、お願いしたいと思えます。

川西先生、どうぞ。

○川西委員 生理活性のところをまとめて記述したいという意図はよくわかるのですが、これを今の時点で、代謝で分類しようと思えておかないほうがいいと思えます。それはおいておき、後でどういうふうに整理したらいいかと議論したほうが、よいのではないのでしょうか。事務局がこれを代謝で整理しろと言われると、おそらく悩むと思うのです。だから、生理活性のところは、どこに置くかは後でということではどうですか。

○頭金座長 先ほど来、生理活性については、一応、別建ての項目にしようというお話がありました。もちろん最終的に食品健康影響評価を作成する際に、全体的な見直しをして、項目立てについては、これで一番適切に食品健康影響評価の論点というか、ロジックが組み立てられるかということ踏まえ、全体的な構成についての議論を再度、させていただきたいと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 体内動態の動物種についてですけれども、毒性評価に使わない動物の

データは要らないと思います。例えば、27ページのニワトリは、入れておいても、意味がないと思います。

○三宅係長 現在、毒性試験で提出されておりますのは、ラットとマウス等です。ニワトリはございません。

○宇佐見専門委員 ヒツジなどについては、消化管が違うからということで外していることから、ニワトリの消化管はヒトとは違うので、外したほうがいいと思います。

○頭金座長 これも先ほど横田先生が御指摘されたのですね。だから、これはどうするのですでしたか。

○三宅係長 今、提出されている文献につきまして、ヒトへの健康影響評価に使えるような情報があるかどうかを確認して、あれば記載し、なければ扱いを御検討いただく流れだと思います。

○頭金座長 宇佐見先生、それでよろしいでしょうか。

○宇佐見専門委員 いいです。

○頭金座長 そのほか、体内動態全般に関しまして、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

そうしたら、事務局、次のヒトでの知見はどうしますか。

○三宅係長 次回のワーキンググループで御審議をお願いしたいと考えております。

○頭金座長 それでは、今回の25-ヒドロキシコレカルシフェロールについての調査審議をこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続き、調査審議することにしたいと思いません。

それでは、事務局から、今後の進め方について、説明をしてください。

○三宅係長 次回のワーキンググループにつきましては、今回、配付しております資料2、資料3に基づきまして、御議論をお願いする予定です。体内動態につきましては、今回、いただいた御議論を踏まえまして、必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いいたします。

○頭金座長 それでは、全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたら、お願いいたします。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。

○下位課長補佐 次回会合は6月10日の月曜日14時からということで、今回は午前中だったのですけれども、次回は午後からの開催でございますので、よろしく願いいたします。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして「栄養成分関連添加物ワーキンググループ（第11回会合）」を閉会といたします。どうもありがとうございました。