

# 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 13 回 会 合 議 事 録

#### 1. 日時及び場所

令和2年8月19日（水） 14:00～17:15

食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

#### 2. 出席者

##### 【専門委員】

頭金座長、石見専門委員、伊吹専門委員、宇佐見専門委員、梅村専門委員、  
合田専門委員、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、  
松井専門委員、横田専門委員、吉田専門委員

##### 【専門参考人】

北條専門参考人、脇専門参考人

##### 【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】

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、蛭田評価情報分析官、  
川嶋課長補佐、池田評価専門職、杉山係員、庄司技術参与

#### 3. 議事

- (1) 専門委員の紹介
- (2) ワーキンググループの運営等について
- (3) 令和2年度食品安全委員会運営計画
- (4) 座長の選出
- (5) 「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
- (6) その他

#### 4. 配布資料

資料1-1 食品安全委員会専門調査会等運営規程

資料1-2 食品安全委員会における調査審議方法等について

資料1-3 栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について

- 資料2 令和2年度食品安全委員会運営計画
- 資料3-1 提出された補足資料の概要
- 資料3-2 25(OH)D<sub>3</sub>を被験物質とする試験成績
- 資料3-3 ヒトを対象とした25(OH)D<sub>3</sub>投与試験のエビデンステーブル（案）
- 資料4 「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）」に係る確認書について
- 参考資料1 25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて
- 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（令和2年3月9日付け提出）
- 参考資料3 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（令和2年6月30日付け提出）

## 5. 議事内容

○蛭田評価情報分析官 それでは、定刻になりましたので、ただいまから第13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。

私、昨年8月29日付で評価情報分析官の池田の後任として着任しました蛭田と申します。座長が選出されるまでの間、私が議事を進行いたしますので、よろしく願いいたします。

本日は、新型コロナウイルス感染症の拡大防止のため、令和2年4月9日食品安全委員会決定「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づきまして、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。また、傍聴者を入れず開催することとし、議事録は後日、ホームページに掲載することといたします。

このたび、昨年10月1日付をもちまして専門委員の方々の改選が行われましたが、本日は改選後の最初の会合にあたります。初めに、佐藤食品安全委員会委員長より挨拶をいたします。

○佐藤委員長 皆様、こんにちは。食品安全委員会の佐藤でございます。

昨年任命させていただいたわけですが、大分時間がたちましたが、今回初めてということで、私のほうから挨拶をさせていただきます。

このたびは、専門委員への就任を御快諾いただき、ありがとうございました。食品安全委員会委員長として御礼申し上げます。

安倍内閣総理大臣から、令和元年10月1日付で食品安全委員会専門委員としての任命書がお手元に届いていると思います。専門委員の先生方に所属いただく専門調査会またはワーキンググループは委員長が指名することになっており、先生方を栄養成分関連添加物ワーキンググループに所属する専門委員として指名させていただきました。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的な知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げております。専門委員の先生方におかれましては、この大原則を御理解の上、それぞれ専門分野の科学的

知見に基づき会議の席で御意見を交わしていただきますよう、お願いいたします。

通常、私どもが考える科学は、精密なデータを基に正確な解答・真理を求めていくものと考えております。一方、御承知のように、リスク評価は多数の領域の学問が力を合わせて判断をしていく科学、レギュラトリーサイエンスの一部であると考えられています。リスク評価においては、あるときは限られたデータしかない場合でも完璧さにこだわらず回答を出すことが求められることもあることも御理解いただきたいと思います。

ワーキンググループの審議については、原則公開となっております。先生方のこれまでの研究から得た貴重な経験を生かした御発言によって、また、総合的な判断に至るまでの議論を聞くことにより、傍聴の方々にはリスク評価のプロセスあるいは意義を御理解いただだけ、情報の共有に資するものと考えております。このような状況で傍聴の方はいらっしゃいませんけれども、後ほど議事録は公開されるということですので、それに代えられると思っております。

さて、栄養成分関連添加物ワーキンググループでは栄養学、医学、薬学、獣医学等の分野の計14名の専門委員の方々に栄養成分関連添加物のリスク評価を行っていただいております。評価の対象となるものは、栄養として意味があると同時に健康への悪影響、ハザードとしても考えなければならず、その意味では困難なタスクであると思っております。先生方には、これまでの知識や御経験を十分に生かし、御審議をお願いできればと思っております。

食品のリスク評価には国の内外を問わず強い関心が寄せられております。専門委員としての任務は食品の安全を支える重要かつ意義深いものです。先生方におかれましては、国民の期待に応えるべく、適切な食品健康影響評価を科学的に、かつ迅速に遂行すべく御尽力賜りたく重ねてお願い申し上げます。どうぞよろしくお願いいたします。

○蛭田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に、資料の確認をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 お願いします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1-1「食品安全委員会専門調査会等運営規程」、資料1-2「食品安全委員会における調査審議方法等について」、資料1-3「栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について」、資料2「令和2年度食品安全委員会運営計画」、資料3-1「提出された補足資料の概要」、資料3-2「25(OH)D<sub>3</sub>を被験物質とする試験成績」、資料3-3「ヒトを対象とした25(OH)D<sub>3</sub>投与試験のエビデンステーブル(案)」、資料4「『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)』に係る確認書について」、参考資料1「25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて」、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(令和2年3月9日付け提出)」、参考資料3「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(令和2年6月30日付け提出)」でございます。

また、机上配付資料は6点でございます。

なお、資料4は再任された各専門委員から提出いただいたものを本日の資料としたものでございます。

参考文献等はタブレット端末、またはWeb会議システムで御出席の先生方は事前にお送りしたCDを御参照いただければと存じます。

資料の不足はございますでしょうか。

ありがとうございます。

○蛭田評価情報分析官 それでは、議事に入らせていただきます。

議事の「(1) 専門委員の紹介」でございます。

専門委員名簿を御覧ください。本ワーキンググループの専門委員の方々は皆様再任でございます。そのため、お一人お一人の御紹介は省略させていただき、名簿をもって御紹介に代えさせていただきます。

本日は、13名の専門委員に御出席いただいております。

なお、上西専門委員は、御都合により、御欠席との御連絡を頂いております。

また、専門参考人といたしまして、北條先生、脇先生に御出席いただいております。

林先生は、御都合により、本日は御出席いただいておりますが、今回の資料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。御挨拶いただきました佐藤委員長、川西委員、吉田緑委員が御出席いただいております。

最後に、事務局を紹介いたします。小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、川嶋課長補佐、池田評価専門職、杉山係員、庄司技術参与、私、蛭田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、次に議事の「(2) ワーキンググループの運営等について」でございます。資料1-1及び資料1-2を用いて御説明させていただきます。

まず、資料1-1を御覧いただければと思います。「食品安全委員会専門調査会等運営規程（平成15年7月9日食品安全委員会決定）」でございます。本日、時間が限られておりますので、要点のみ簡潔に御説明させていただきます。

第2条に専門調査会の設置等について定めております。第3項でございますが「専門調査会に座長を置き、当該専門調査会に属する専門委員の互選により選任する」となっております。

第5項でございますけれども「座長に事故があるときは、当該専門調査会に属する専門委員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」となっております。

第3条で、議事録の作成について定めておるところでございます。

第4条で、専門調査会の会議の規定でございます。「座長（座長に事故があるときはその職務を代理する者。以下同じ。）は、専門調査会の会議を招集し、その議長となる」となっております。

第3項でございますが「座長は、必要により、当該専門調査会に属さない専門委員あるいは外部の者に対し、専門調査会に出席を求めることができる」としております。

第5条でございますが、専門委員の任期を定めておりまして、任期は2年となっております。

第6条で、ワーキンググループについて定めておりまして、第3項で「ワーキンググループの運営については、第2条第2項から第5項まで及び第3条から前条までの規定を準用する」と明記しているところでございます。

続きまして、資料1-2を御覧いただけますでしょうか。「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）」でございます。

中段辺りの「2 委員会等における調査審議等への参加について」というところを御覧ください。(1)でございますけれども「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等に参加させないものとする」としております。

その下に①から⑥、次の2ページにわたりまして具体的な事項が規定されておりますので、御確認いただければと思います。

次に、2ページの(2)でございますが、任命された日から起算して過去3年間において(1)に掲げる場合に該当すると思われる事実の有無を記載した確認書を御提出いただいております。

(4)といたしまして、確認書の提出のあった日以降に開催する委員会等の都度、当該確認書に記載された事実の確認を行わせていただいております。

簡単でございますが、説明は以上でございます。御質問等はございますでしょうか。

特にございませんようですので、それでは、説明した内容につきまして御確認いただき、また、御留意いただいて専門委員をお務めいただきたいと思います。

続きまして、議事の「(3) 令和2年度食品安全委員会運営計画」に移らせていただきます。本日は令和2年度最初の専門調査会でございますので、資料2を御覧いただきたいと思っておりますけれども、運営計画について御説明させていただきます。

こちら本日も、時間が限られておりますので、食品健康影響評価に関するような部分について要点を簡潔に御説明させていただきます。

資料2を1枚おめくりいただけますでしょうか。目次によりまして全体の構成を御説明させていただきます。第1 令和2年度における委員会の運営の重点事項」「第2 委員会の運営全般」と全般的な内容を記載し、第3以降に個別の内容を記載するという形になっております。

次の1ページでございますが＜審議の経緯＞を示させていただきます。

2ページで「第1 令和2年度における委員会の運営の重点事項」。ここの(2)を御覧いただけますでしょうか。「(2) 重点事項」のところでございます。

次の3ページにかけてになりますけれども「① 食品健康影響評価の着実な実施」「②

リスクコミュニケーションの戦略的な実施」「③ 研究・調査事業の活用」「④ 海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化」。この4点を挙げております。①の部分につきましては、さらに特に重点的に取り組む事項ということでaからcの3点を記しているところでございます。

次に、3ページの「第2 委員会の運営全般」というところを御覧ください。

「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」の①でございますが、ワーキンググループは専門調査会と同等の位置づけという形になっておりまして、食品健康影響評価を的確に実施するため、これを開催するとされております。先生方にはお忙しいこととは思いますが、引き続きよろしくお願ひいたします。

次に、4ページを御覧いただけますでしょうか。「第3 食品健康影響評価の実施」でございます。

「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」の(1)でございますが、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきましては、早期に評価を終了するよう、計画的・効率的な調査審議を行うとしております。

次に(2)でございますけれども、企業からの申請に基づきましてリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うと記載しているところでございます。

その下で「2 評価ガイドライン等の策定」におきましては、改訂もしくは改訂に向けた検討を予定している指針等を記載しているところでございます。ここに記載の指針等につきまして、今後見直しを進めたいと考えているものでございます。

5ページ以降、最初の重点事項で取り上げました事項等をより詳細に記載がされております。後ほど御覧いただければと思います。

簡単ではございますが、説明は以上でございます。

コメント、御質問等ございますでしょうか。

特にございませんようですので、それでは、議事の(4)に進みたいと思います。本ワーキンググループの座長の選出をお願いしたいと思います。

座長の選出につきましては、資料1-3を御覧になっていただけますでしょうか。「栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について(平成27年9月29日食品安全委員会決定)」の3の(2)にございますように「WGに座長を置き、WGに属する専門委員の互選により選任する」とされております。

いかがでございましょうか。

○石見専門委員 よろしいでしょうか。

○蛭田評価情報分析官 はい。お願ひいたします。

○石見専門委員 座長につきましては頭金専門委員が適任かと存じまして、御推薦申し上げます。よろしくお願ひいたします。

○蛭田評価情報分析官 ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。

梅村先生、お願いいたします。

○梅村専門委員 梅村です。

私も頭金専門委員が適任と思いますので、御推薦申し上げたいと思います。

○蛭田評価情報分析官 ありがとうございます。

ただいま石見専門委員、梅村専門委員から頭金専門委員を座長にという御推薦がございました。いかがでございましょうか。

○合田専門委員 異議ありません。

○蛭田評価情報分析官 御賛同いただけますでしょうか。同意の札を頂けると助かります。

(同意多数)

○蛭田評価情報分析官 ありがとうございます。

御賛同いただきましたので、座長に頭金専門委員が互選されました。

それでは、頭金専門委員、座長をよろしくお願いいたします。

頭金座長、一言御挨拶を頂けますでしょうか。

○頭金座長 ただいま座長に御指名いただきました名古屋市立大学の頭金でございます。この栄養成分関連添加物ワーキンググループにおきましては、先ほど佐藤委員長から御挨拶ありましたように、科学的に正確かつ迅速なリスク評価をするように努めたいと思いますので、専門委員の先生方におかれましては、これまで同様、当ワーキンググループの運営に御協力よろしくお願い申し上げます。

短いですが、以上になります。よろしくお願いいたします。

○蛭田評価情報分析官 ありがとうございます。

次に「栄養成分関連添加物ワーキンググループの設置について（平成27年9月29日食品安全委員会決定）」の3の（4）に「座長に事故があるときは、WGの構成員のうちから座長があらかじめ指名する者が、その職務を代理する」とありますので、座長代理の指名をお願いできればと思います。

これ以降の議事の進行は頭金座長にお願いしたいと思います。

○頭金座長 それでは、議事の進行を引き継がさせていただきます。

ただいま事務局から説明がありました座長代理の指名についてですが、私から座長代理として吉田専門委員にお務め願いたく指名させていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。賛同される方は、同意の札をよろしくお願いいたします。

(同意多数)

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、吉田専門委員に座長代理をお願いしたいと思います。

吉田座長代理から一言御挨拶をお願いいたします。

○吉田専門委員 関西大学の吉田でございます。

今日は私1人だけ赤坂の食品安全委員会まで来ております。後で終了後、事務局の方々

との打合せ等もしっかりとやりたいと思いますので、皆様方のサポートをよろしくお願いたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、議事（5）に入らせていただきますが、まず事務局から「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。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

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、御報告いたします。

本日の議事について、25-ヒドロキシコレカルシフェロールに関する審議につきまして、本品目の特定企業はDSM株式会社でございます。議事（5）に関する審議の文献のうち、専門委員が厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会等の構成員であった者、日本の摂取量推定値報告の研究者であった者が含まれていますが、これらの文献は本日の議事の品目に限らず食品等一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても公正を害するものにはならないと考えております。

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 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。

ありがとうございます。

それでは、議事の「（5）『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」に入りたいと思います。資料について、事務局から説明をしてください。

○川嶋課長補佐 まず、資料の取扱いについて御説明いたします。

机上配付資料4「概要書・引用文献の『マスキング』について」に記載のとおり、一部指定等要請者等の知的財産等に係る情報があり、一般には非開示となっております。具体的には、机上配付資料4の表の中段、概要書中の網かけ部分がマスキングされております。また、資料全体がマスキングのものは表の下段に記載のものでございます。

なお、指定等要請者より、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、言及また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、評価書等への記載は可能でございます。

それでは、初めに、参考資料1「25-ヒドロキシコレカルシフェロールについて」を御覧いただきたいと思います。参考資料1は横長の資料でございます。前回審議から間が空いてございますので、25(OH)D<sub>3</sub>について改めて御確認を頂ければと思います。

参考資料1を1枚おめくりいただきまして、スライド2「品目概要」でございます。

本品は、用途は栄養強化でございます。

スライド3、本品目の関連物質、代謝経路です。

25(OH)D<sub>3</sub>は真ん中辺りに黄色くハイライトされている部分で、これはビタミンD<sub>3</sub>が肝臓で代謝されまして生成されてくるものでございます。さらに腎臓等で代謝されまして、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>になって、これが活性体ということになります。

スライド4でございますが「国内外での使用状況」です。

25(OH)D<sub>3</sub>は、日本では飼料添加物としてのみ使われております。欧米では医薬品として使われておりますし、飼料添加物としても使われております。いずれにいたしましても、添加物として用いられているという情報はございません。

スライド4の中央辺りで、オーストラリアでは、25(OH)D<sub>3</sub>が昨年6月に補完医薬品(Complementary Medicines)用新規成分として記載されたという情報がございましたので、これを追記させていただいております。

スライド7までお進みいただければと思います。「使用基準案」でございます。

表の上から2行目、小麦加工品、穀類加工品等につきましては、添加濃度の上限は1kgにつき10 $\mu$ gでございます。カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品につきましては、1kgにつき50mgでございます。右下のところにサプリメントの絵がついてございますが、1粒200mgの錠剤がございまして、これに添加濃度の上限で添加いたしますと、この中の25(OH)D<sub>3</sub>は最大で10 $\mu$ gになるということでございます。

スライド16までおめくりいただきたいと思いますが「(2) 食事摂取基準」につきましては、2020年版がリリースされましたので、内容全体を2020年版に更新させていただいております。

最後、スライド24を御覧いただきたいと思いますが「規制状況等」です。

左側のほうに「国民健康・栄養調査 ビタミンD摂取量」というものがございますが、ここは平成30年調査に基づく値に更新させていただいております。

そのすぐ下辺りに「ビタミンD 目安量」というものがございますが、これは食品による栄養摂取量の基準の最新版の数字に更新させていただいております。

バーがございまして、バーの左のほうの下に先ほどの豪州の補完医薬品としての最大推奨量10 $\mu$ g/日以下というものを追記させていただいております。

参考資料1につきましては以上でございます。

続きまして、参考資料2を御覧いただきたいと思いますが。参考資料2は平成31年、昨年3月18日付で指定等要請者へ補足資料の提出を依頼しておりますが、それに対する回答そのものでございます。

平成31年3月の依頼に対する回答の一部は昨年5月に提出されておまして、これについては第11回の栄養成分関連添加物ワーキンググループで提示させていただいております。参考資料2は未提出分が追加で提出されたというものでございます。

続きまして、参考資料3を御覧いただきたいと思いますが。参考資料3は令和元年6月28日

付で提出を依頼した補足資料が提出されたものでございます。

本日は、まず提出されました補足資料の御確認を頂きまして、さらに確認すべき点などがございましたら、御意見を頂ければと思っております。

それでは、資料3-1「提出された補足資料の概要」という資料を御覧いただきたいと思っております。今、御確認いただきました参考資料2と参考資料3の概要をまとめたものでございまして、この資料3-1に沿って御説明させていただきたいと思っております。

資料3-1の1ページで、これは依頼事項6、ビタミンD<sub>3</sub>の体内での合成量の最大値を推計してくださいという依頼をしたものでございます。

回答の要旨で、12行目で、7月の神戸市の報告（600cm<sup>2</sup>の皮膚で17.9μg/日）に対しまして、神戸市の紫外線量と国内で紫外線量の高い都市、7月の那覇市の紫外線量の比（約1.2倍）を用いまして約21.5μg/日と推計したという回答でございます。

これにつきましては、松井専門委員、柴田専門委員、石見専門委員から御意見を頂いておりますので、御確認を頂きたいと思っております。

この依頼事項6については以上でございます。よろしくお願いたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、まず資料3-1に沿いまして、提出された補足資料が適切かどうかということについて御審議いただきたいと思っております。

まず、最初の検討事項が依頼事項6です。これは今回初めて提出されたということで、順番が6という形でイレギュラーになっておりますけれども、これについて御議論いただきたいと思っております。

まず、事前にコメントいただきました松井先生、柴田先生、石見先生にご説明をお願いします。まず松井先生からコメントを簡単に御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 松井です。コメントさせていただきます。

回答に600cm<sup>2</sup>の皮膚という表現がありますけれども、これでは実際、何のことかよく分からないと思うのです。そこで脚注に600cm<sup>2</sup>の皮膚というものは顔面及び両手の甲の面積に相当。これは食事摂取基準に書かれている表現ですが、こういう脚注をつけたほうがより分かりやすいと思ってコメントさせていただきました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

これは脚注の中に記載されているので、これでよろしいということで。

○松井専門委員 はい。そのとおりです。これで結構だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

続きまして、柴田先生にも「妥当であると思っております」というコメントを頂いておりますけれども、簡単に御説明いただければと思っております。

○柴田専門委員 私も妥当だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それから、石見先生からもコメントを頂いておりますけれども、簡単に御説明いただければと思います。

○石見専門委員 日本人の食事摂取基準2020年版においては、600cm<sup>2</sup>の皮膚で5μgのビタミンD<sub>3</sub>の合成にかかる時間が7月では2.9分と記載されています。先ほどの御説明と同じデータです。したがって、例えば1日に15分日照するというふうに想定しますと、1日当たり25μgのビタミンD<sub>3</sub>が皮膚で合成されると考えられますので、申請者の推定はおおよそ妥当なものではないかと考えられます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そうしますと、これは申請者からの提出されておりますビタミンD<sub>3</sub>の体内での合成量の最大値は21.5μg/日でよいというコメントですけれども、ほかの先生方からこの依頼事項6について何か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。発言がありましたら、「挙手」のカードを挙げてください。

ないようでしたら、依頼事項6はこれでよいということですね。ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。事務局から説明をしてください。

○川嶋課長補佐 資料3-1の3ページを御覧いただきたいと思いますが、これは指定等要請者から追加の情報が寄せられたものでございます。25(OH)D<sub>3</sub>がオーストラリアで補完医薬品用の新規成分として収載されたというものでございます。

この点につきましては、評価書に記載が必要であるかどうかについてお尋ねいたしましたところ、石見先生、柴田先生から事前の御意見を頂いておりますので、確認いただければと思います。

御欠席の上西専門委員からは「どのような申請書類が提出されたのか、是非入手していただきたいと思います」との御意見を頂いております。

追加情報についての御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、この追加情報につきましてもコメントを頂いておりますけれども、石見先生と柴田先生から追加の記載が必要であるということですが、これにつきまして、まず石見先生から簡単にコメントいただければと思います。

○石見専門委員 25(OH)D<sub>3</sub>につきましては、欧米で医薬品として使用されていますので、オーストラリアにおいても医薬品として、補完医薬品ということですが、収載されたということですので、情報として必要ではないかと考えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

柴田先生、お願いします。

○柴田専門委員 このとおりで、必要であると思います。これ以上、追加はありません。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

本日御欠席の上西先生からも、どのような申請書類が提出されたのか、入手していただきたいということなのですが、オーストラリアのComplementary Medicinesの資料についての情報の入手を申請者に依頼するということによろしいでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 ありがとうございます。

追加で何か指定等要請者に確認を求める事項がありますでしょうか。

ないようでしたら、このオーストラリアのComplementary Medicinesの資料の提出を求めたいと思います。

事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 ありがとうございます。

○頭金座長 次に進みたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○川嶋課長補佐 それでは、4ページを御覧いただきたいと思います。依頼事項1、毒性発現の観点から、ヒトにおけるビタミンD<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>の活性の関係についての見解を提出すること。ビタミンD<sub>3</sub>または25(OH)D<sub>3</sub>の摂取量当たりの血中25(OH)D濃度の上昇の程度を指標とした場合の活性の関係についての検討を含めることという依頼をしたものでございます。

回答の要旨で、9行目から「ビタミンD<sub>3</sub>の耐容上限量等を基準に、毒性が発現しない、適切な25(OH)D<sub>3</sub>の投与量を考える場合、ヒトにおけるビタミンD<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>の相対効力の関係は『約3倍』と考える」と回答しております。

事務局よりで、この見解について、追加で確認等すべきことはございますかというふうにお尋ねをさせていただいております。

松井先生、柴田先生から御意見を頂いておりますので、御確認を頂ければと思います。

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、コメントいただいております松井先生から簡単に御説明いただければと思います。

○松井専門委員 松井です。コメントの内容を御説明させていただきます。

皆さん、お手元の参考資料3の6ページ目を御覧ください。よろしいでしょうか。

ここに表2がございます。これはそれぞれ20 $\mu$ g、10 $\mu$ gの25(OH)D<sub>3</sub>とビタミンD<sub>3</sub>を投与した場合、どのくらい血清の25(OH)D濃度が増加したかというデータです。

ここに出てきます「血清25(OH)D増加量比」というものがございます。例えば一番初めのCashmanの場合は、ビタミンD<sub>3</sub>が1だとすると4.99。次は3.40、3.30、4.16、2.52、2.83。こういうように、この増加比というものが示されております。

この増加比というものが先ほどの御説明にありました相対効力の約3倍の根拠になって

おります。この約3倍は非常に重要な数字なのですが、このように論文によってかなり大きく異なっている。要請者は、この中央値から増加比として約3倍という数値を出しております。

一方、このデータの一部が示されております参考資料1\_⑤という論文なのですが、背景にある25(OH)Dの血中濃度によって、この増加比が全く違ってくることが示されております。

そこで、まず第1点としまして、少なくとも、この表2にはその背景となる血清25(OH)D濃度を示していただかないと、この増加比のうち、どの数字を取っていいかがちょっと問題になるかと思ひまして、そのような指摘をまずさせていただきます。これが第1点です。

繰り返しますが、この表2に背景となる、つまり投与試験前の血清25(OH)D濃度を入れてくださいということがコメントです。それによって、この相対効力の約3倍が適正かどうかというものが分かると思ひます。

その次ですが、やはり参考資料3の2ページ目を御覧ください。

この2ページ目の、資料1\_⑤の総説を参照し、以下のようにまとめる中で、経口摂取した25(OH)Dは非常に高い割合で小腸から体内に吸収される。これはいいのです。門脈を経て全身循環に入る。これもいいです。一方、吸収や全身循環に入る過程で特別に必要な過程はない。こういう表現があります。確かにビタミンDの場合は胆汁酸の関与が非常に大きいということが知られていますが、25(OH)Dは胆汁酸の関与はここではないと考えられています。

一方、特別な過程はないと言う点ですが、例えば吸収された25(OH)Dが門脈血中でビタミンD結合タンパク質を結合する可能性はない。それから、ビタミンD結合タンパク質は肝臓で合成されますので、肝臓から循環血へ入る段階でやはり複合体が形成されることはないと言うことになります。

さらに、トランスポーターの話になりますが、ビタミンDはコレステロールトランスポーターで輸送されることがこの要請者の回答には書かれています。それで、25(OH)DはビタミンDより親水性が高いですから、ビタミンDの吸収にトランスポーターが必要だったら、25(OH)Dはやはり別なトランスポーターが必要ではないかなと考えるのが普通だと思います。ただ、25(OH)Dのトランスポーターというものはまだ明らかにされていないところだと思います。

ともかく、そういうことを総合的に判断しまして、先ほどの文章の「吸収や全身循環へ入る過程で特別に必要な過程はない」は修文したほうがいいと考えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

まず、最初の御指摘の点で、ベースラインの血清中25(OH)D<sub>3</sub>濃度の提供を指定等要請者に求めて、参考資料3の表2に追加してほしいということです。これにつきまして、ほかの

先生方からの御意見がありましたら、お願いいたします。

柴田先生は同意ですか。

○柴田専門委員 はい。同意です。

○頭金座長 石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 石見でございます。

同意です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方からコメントがありましたら、この「挙手」というカードを挙げてください。よろしいですか。

それでは、この表2についてのベースラインの25(OH)D<sub>3</sub>のデータを指定等要請者に提供することを依頼したいと思います。事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 かしこまりました。

そういたしましたらば、今の点を表に追加していただくとともに、そのベースラインの濃度を踏まえたビタミンD<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>の活性について考察を頂くということにしたいと思います。それでよろしゅうございますでしょうか。

○頭金座長 はい。それでお願いします。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 ありがとうございます。

それから、2点目の「吸収や全身循環へ入る過程で特別に必要な過程はない」という文章を松井先生は修正する必要があるだろうということですが、評価書にこの文章は反映されているのですか。

○川嶋課長補佐 まだ反映されておられません。

○頭金座長 そうしますと、松井先生、この文章が評価書に入るときには、このままではまずいですという御指摘でよろしいですか。

○松井専門委員 そのとおりです。修文をしないと、これはかなりいいかげんな表現になっていると思います。

○頭金座長 この点につきましても、ほかの先生方から御意見がありましたら、挙手をお願いいたします。よろしいでしょうか。

まだ評価書のほうの議に入っておりませんので、これがどのように反映されるかというのはまだ決まっておられませんけれども、このままの文章が評価書には行かないしたいと思います。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 この話を頂いたときに、この補足資料についての検討もしていただきたいという事務局からの話がありましたので、述べさせていただきました。

これは指定等要請者にもう一度確認してもらって、ここを直してもらってもいいのでは

ないかなと考えています。

事務局の判断にお任せします。

○川嶋課長補佐 事務局です。頭金先生、よろしいでしょうか。

○頭金座長 はい。どうぞ。

○川嶋課長補佐 そういたしましたらば、いずれにいたしましても、血清25(OH)Dのベースラインについて表に追記したり、また、考察をしていただきますので、それに合わせて、今の点についても修正して提出いただくという方向でやらせていただきたいと思いますがいかがでございましょうか。

○頭金座長 松井先生、それでよろしいですか。

○松井専門委員 はい。

○頭金座長 石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 それでよろしいです。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 では、そのように指定等要請者にお伝えいただければと思います。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。

○頭金座長 それから、この箇所につきまして、柴田先生からも2点コメントがございませけれども、簡単に御説明いただければと思います。

○柴田専門委員 今、松井先生からも御紹介があったのですけれども、25(OH)Dと活性型の1,25(OH)<sub>2</sub>Dとの、VDRとの親和力がどうなっているのかというのが書いていただければいいなと思ったので書きました。

2番目のことなのですが、人間の成長をもってビタミンD活性を比較することは難しいのですけれども、この補足データとして、ビタミンD欠乏幼若ラットを使って、そのときにDだけを餌の中に添加した、25(OH)の実を添加した、それぞれの比較試験でどれぐらい体重増加に対して効果があるのかというデータのがあればいいなと思いました。

あくまでも参考データとして、このようなデータがどこかにないか、そういう追加データをどこかで見つけてくれればいいのかなど。そうすると、活性効率が3.0であったとかというものの裏づけになるのではないかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

まず、ビタミンDと25(OH)D<sub>3</sub>のビタミンDレセプター(VDR)に対してのミカエリス定数ですね。これについて、指定等要請者にデータの提供を求めるといふ御意見なのですけれども、松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 すみません。先ほどの参考資料3をもう一度御覧ください。

その2ページ目の下のほうです。これは一応、親和性はKmではないですけれども、1

$\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の親和性を100とした場合、ビタミン $\text{D}_3$ の親和性は0、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ が3とレセプターとの親和性は書かれているので、ミカエリス・メンテンの定数を出すまでもないような気がします。

以上です。

○頭金座長 柴田先生、いかがですか。

○柴田専門委員 ありがとうございます。

そこが確認できなくて、どこですか。

○頭金座長 参考資料3の2ページの下の方に3つポツがありますけれども、その下から2番目です。

○柴田専門委員 分かりました。ありがとうございます。

○頭金座長 これでよろしいですか。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 それから、もう一つは、この幼若動物での体重増加の比較のデータなのですが、これはもしあれば探してほしいということですか。

○柴田専門委員 はい。やはりビタミンDに限らず、ビタミンの本来の能力は正常な動物が普通に発育していることですので、その効力で調べるのがやはり一番正しいのではないかなと思います。

○頭金座長 ただいまの柴田先生の御意見に対して、ほかの先生方から御意見等がありましたら、お願いしたいと思います。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 たびたびすみません。柴田先生の御意見に賛同いたします。

それと、ビタミンDのインターナショナルユニットというものは、たしかビタミンD欠乏の幼若動物に、Dを様々な量で飼料に添加して、そのときの骨代謝の変化を参考に、決まっているはずです。そういうことも含めまして、もし $25(\text{OH})\text{D}_3$ 添加時の同様なデータがあるのでしたら、体重及び骨の性状、結局はくる病の改善ということになりますが、より好ましいと思います。

以上です。

○柴田専門委員 ありがとうございます。

○頭金座長 ほかにいかがでしょうか。

そうしましたら、幼若動物の体重増加につきましても、指定等要請者へデータを探してもらいたいとお願いすることはできますでしょうか。

事務局、よろしいでしょうか。

○川嶋課長補佐 かしこまりました。ありがとうございます。

○頭金座長 その他、指定等要請者に追加で確認を求める事項はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、この依頼事項1につきましては、血清中のベースラインの $25(\text{OH})\text{D}_3$ の項目を

追加してもらった後に、血清25(OH)D<sub>3</sub>ベースライン濃度を踏まえて、ビタミンD<sub>3</sub>と25(OH)D<sub>3</sub>の活性についての考察を加えてもらうということと、それから、幼若ラットでの体重増加について、ビタミンDや25(OH)D<sub>3</sub>の効果の比較についてデータを探してもらうという2点の提出を頂きますよう、お願いいたします。

○川嶋課長補佐 はい。分かりました。

併せまして、先ほどの吸収や全身循環に入る過程での特別な過程は必要ないという旨の部分の修正もしてもらうようにいたします。ありがとうございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料3-1の7ページ、依頼事項2でございますが、これもロカルトールカプセル インタビューフォームで引用されている文献等6点について提出を求めましたところ、それぞれ提出されたというものでございます。

特に、事前に御意見は頂いておりません。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

依頼事項2については、資料の提供を求めて、該当する資料が提出されたということですが、特に事前にコメントを頂いた先生はいらっしゃいませんけれども、追加で指定等要請者に提出を依頼するべき資料はございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、ありがとうございます。次に進みたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○川嶋課長補佐 資料3-1の8ページ、依頼事項3でございます。ビタミンDまたは25(OH)Dの代謝に関する酵素の発現の誘導または抑制に関する資料を整理し、食品または医薬品との相互作用のリスクについて考察を求めたものでございます。

回答の要旨で、食品については、関連する情報は得られなかった。医薬品については、代謝に関する酵素を誘導するもの及び阻害するものがある。そのような医薬品を使っている患者さんは、医師らの指導・管理によるビタミンDの適正な給与が行われているものと考え等々の回答をしております。

事務局からは、この「医薬品を必要とする疾病に罹患している場合は、医師らの指導・管理によりビタミンDの適正な給与が行われているものと考え」との考察は妥当であるでしょうか。妥当な場合には、添加物25(OH)D<sub>3</sub>の評価については、当該医薬品を使用している場合についての検討は要しないとしてよろしいでしょうかというお尋ねをさせていただいております。

柴田先生からは事前の御意見を頂いておりますので、確認を頂ければと思います。

以上でございます。

○頭金座長 簡単に説明をお願いいたします。

○柴田専門委員 柴田です。

やはりビタミンDの活性型というものは転写因子の一部になるわけですし、いろいろな活性、実行分子の酵素タンパク質に影響してくることもあると思いますので、やはり医者が管理しているからという言葉だけでは片づけないでいただきたいということです。

それから、これはここで言うのもなんなのですけども、全てのお医者さんがこのビタミンDのことをよく知っておられるとは思いませんので、必要かと思います。過去のこと例えば、葉酸とビタミンB<sub>12</sub>との関連のこともありましたので、やはりここは検討していただきたいというのが意見です。

○頭金座長 柴田先生のコメントの第2パラグラフの、異化代謝産物である24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>についてはいかがですか。

○柴田専門委員 こちらに関しては、私が水溶性ビタミンの代謝の研究をしている場合に、いつも余剰量できてくると、それを積極的に不活性な化合物に変えて、それを体外に排泄してしまうという、そこが誘導されてくるので、ビタミンDの場合は24, 25(OH)<sub>2</sub>Dだと思うので、その量を測定することで余剰量とかの、これ以上投与しても何の意味もないといえますか、むしろ危ないという量が分かってくるのではないのかなという考え方で書きました。

○頭金座長 ありがとうございます。

依頼事項3につきまして、ほかの先生方からのコメントがありましたら、お願いしたいと思います。

では、最初に石見先生からお願いします。

○石見専門委員 ビタミンDの代謝はやはりビタミンD<sub>3</sub>から25(OH)D<sub>3</sub>、カルシウム代謝が負の場合は活性型の1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に、充足している場合は24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>に、そして、1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>もさらに代謝系として1, 24, 25(H)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>になっていくので、安全性を評価する場合はこの議論では1, 25(OH)<sub>2</sub>Dを議論していますが、もちろん、柴田先生がおっしゃるように、24, 25(OH)<sub>2</sub>Dへの代謝も大変重要な代謝経路になりますので、それは押さえておかなければいけないと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

脇先生もお手を挙げておられたと思うのですが、お願いいたします。

○脇専門参考人 私は、この依頼の趣旨と回答が何かずれているような気がいたしまして、この回答でよろしいのか、ちょっと疑問に思っております。

依頼事項の代謝に関する酵素の発現の誘導についてということの回答で、食品の中にはビタミンD及びその代謝物に影響するものはないのではないかという意見なのですが、この質問はそうではなく、これを長期に添加して摂取が多くなることによって体内でのビタミンD関連の酵素の発現の誘導または抑制等が起こり得るのではないかという意味だったのかなと思ったのですけれども、これは前回の議論に参加していなくてよく分からないので、ちょっと確認させていただきたいと思いました。

もう一つは医薬品についてということで、これはこの回答も、ビタミンDが不足している場合に適正な給与が医師によって行われているから、この添加については特に問題ないという、どういう趣旨の回答か、よく分からないのですが、これは過剰摂取になってしまうから、そのことによって医薬品との相互関係、あるいは病態の悪化に関連するのではないだろうかという懸念だったのではないかと思うのですけれども、これではこの食品の添加だけで不足な場合は医者がビタミンDの補給をしているのではないかという意味の回答かなと読み取れたので、確認させていただきたいと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

これは、前回の依頼事項としては、このビタミンDとか25(OH)D<sub>3</sub>の代謝に関する酵素の発現とか誘導または抑制に関する点の情報を整理した上で、食品とか医薬品との相互作用をする可能性があるかどうかを検討してほしいということであったとは思いますが、多分、後段の食品とか医薬品の相互作用のリスクが想定されるかどうかというところについての重きを置いた回答がなされているのではないかなと思います。

要請者の回答としては、食品は相互作用する可能性は想像しがたいという回答です。医薬品については相互作用する可能性があるけれども、医薬品と併用する場合は医師らの指導・管理によるビタミンDの適正な使われ方がするのではないかという回答と思いますが、いかがでしょうか。

○脇専門参考人 あと、診療している立場から申しますと、患者さんがどれくらいビタミンD添加食品を取っていらっしゃるかということとはほぼ意識していないことだと思いますので、医師の管理に任せられると非常に困るところはございます。

○頭金座長 そうすると、後段の「医師らの指導・管理によりビタミンDの適正な給与が行われているものとする」というのは、そういうことではないという御意見ですね。

○脇専門参考人 そうです。ちょっとそれはあまりに他力本願な態度かなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかに、この依頼事項3につきまして、御意見がありましたら。

瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 私も脇先生と同じ発想を持ちまして「医師らの指導・管理によりビタミンDの適正な給与が行われているものとする」というのはちょっと回答として雑なのではないかと思いました。もっと丁寧に過剰摂取のリスクを考えていただけるといいのではないかと考えました。

以上です。

○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。

事務局、どうぞ。

○川嶋課長補佐 吉田専門委員から手が挙がりました。

○頭金座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員 すみません。前段の食品の部分ですけれども、食品成分がいろいろなものの代謝に影響を与えることはよくありますので、ここの書きぶりだけのことなのですが、これですと想像しがたいという書き方だけですから、これですと何も調べずにそんなことはないという書き方をされているので、それは調べてみたのだけれども、そういう報告はなかったとか、そういった書き方にされたほうが、これですと何も調べなかったようにしか見えませんので、少し丁寧に回答を求め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。

頂いている御意見としては、依頼事項3に関しては食品とか医薬品との相互作用に関してももう少し具体的に丁寧な回答をもう一度求めたいということでしょうか。それから、柴田先生からの2つ目の御指摘の異化代謝産物です。24, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の変動についての資料の提供もお願いしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門委員 柴田ですけれども、ぜひお願いいたします。

○頭金座長 事務局、いかがですか。それで大丈夫ですか。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。

ちょっと依頼の内容を座長、それから、関係の先生にも御確認いただくかもしれませんが、いずれにいたしましても、今の点について改めて説明していただくようにしたいと思います。

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、次に進みたいと思います。事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料3-1の9ページを御覧いただきたいと思います。依頼事項4でございます。依頼事項4は社内資料（清水及び伊藤（2017））につきまして、これはプラセボ製剤群と25(OH)D<sub>3</sub>群で患者背景のうち男女比に有意な群間差があるのではないかという疑義が生じたものでございます。また、プラセボ製剤群で試験終了時の1, 25(OH)<sub>2</sub>D濃度が投与前に比べて上昇していたことについて説明を求めたというものでございます。

回答の要旨は、プラセボ製剤群と25(OH)D<sub>3</sub>群で男女比に有意な群間差がありました。プラセボ製剤群で1, 25(OH)<sub>2</sub>D濃度は投与前に比べて上がったことについては、季節的要因を含んだ恒常の変動の範囲内であると判断するという旨の回答でございました。

これにつきましては、後ほど資料3-2のほうで、この試験につきまして評価書に記載すべき留意点、コメントについて御検討をお願いしたいなと思っております。

それから、御意見といたしましては、石見専門委員、柴田専門委員から御意見を頂いております。御確認を頂ければと思います。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

依頼事項4につきましては、提出文献44の介入試験についての問合せです。この試験につきましては、後で臨床試験のエビデンステーブルをつくるための評価のところでもう一度議論させていただきたいと思いますが、この段階で、まず石見先生からコメントを頂いておりますので、石見先生から簡単に御説明いただければと思います。

○石見専門委員 後ほどまとめてやったほうが時間の節約になるかなと思いますけれども。

○頭金座長 後でいいですか。

○石見専門委員 はい。後ほどで結構です。

○頭金座長 柴田先生はいかがですか。

○柴田専門委員 柴田です。

私は、ベースラインの値が上がってしまっているのは、寒いときから実験を開始し、暖かくなるとともに紫外線を浴びる量が多くなったものと思います。もっと安定している5月から9月とか、体での合成量が高いときにやったほうが安全性を確かめる場合にもいいのではないかと。そういうコメントだけです。そして、途中のデータがあれば出してほしいなというコメントです。

以上です。

○頭金座長 柴田先生からは、試験開始前と16週後以外のデータの提出を求めてほしいという御意見なのですけれども、この点につきまして、何かほかの先生方から御意見がありましたら、お願いしたいと思います。これはプロトコル上、16週の時点以外でのデータを求めているかどうかというのは分からないのですけれども、取りあえずは指定等要請者に試験前と16週の時点以外のデータがあるかを問い合わせるということによろしいですか。

では、事務局、これも問合せをお願いしてよろしいですか。

○川嶋課長補佐 分かりました。そのようにいたします。

○合田専門委員 すみません。合田です。

これは出てこなかったときに、この話はどうしますか。ここは結構クリティカルなところなのですよ。どうするのかなと思ったのですけれども、これは出てきますか。

○頭金座長 多分、プロトコルにどのぐらいまで測定するかが書かれているかということによると思うのですけれども、柴田先生、いかがですか。

○柴田専門委員 なければどうしようもないので、それで判断するしかないと思います。

○合田専門委員 医薬品だったら、これを出せと言いますね。

○柴田専門委員 だから、もう一度やりなさいという意味です。

○合田専門委員 やりなさいと言えますね。要するに、これは系がよくないのです。だから、石見先生がこういう推定をされているわけですよ。

だから、これはデータが出てこなかったときに、先生は最初だと言われておりますけれども、ないデータで判断すべきなのかどうかということだなと私は思ったのですが、これはすごくきつところです。

それで、先ほどのオーストラリアの話が、だから、彼らがどう判断しているのかなとかというのも結構利いてくるような気が私自身はしたのですけれども、どういう判断基準になったのかというところですね。

先ほどのComplementary Medicinesなのですね。Medicinesというものは、これもまた訳をどうするかという問題も非常に微妙で、私は今、どうしようかなとかとずっと思っていたのですが、オーストラリアのComplementary Medicineの枠はものすごく広いので、要するに正常のいわゆる医療用の医薬品以外のものは全部来てしまっているのです。だから、OTCぐらいのところから、今までオーストラリアはないけれども、それを完全に禁止にするわけではないというものがその中にみんな含まれているので、だから、要するにherbal medicinesからこういうビタミン類とかも全部入っているのですよ。

だから、データは公的な機関の判断の理由が何か推察できるのならいいのですが、そうでないとここの判断で出てこなかったときに食品安全委員会はどうするのかというのがやはりすごく気になっています。

取りあえず、データを要求することは非常にいいことだとは思いますが、そのことを我々は考えておかなければいけないのかなとは思っています。

すみません。あまり先に進む意見ではないかもしれませんが。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 このエビデンステーブルがざっと出てくるのですね。それで、これ一つで健康影響評価を決めるのではなくて、恐らくたくさんデータがあるうちの一つなわけですね。ですから、データを全部まとめて議論するときに、この論文は例えばエビデンスレベルが低いからあまり当てにならないとか、もっと極端な場合は、役に立たない場合は参考資料にするとか、いろいろな手だてがあると思いますから、要請者に要求するのはいいですけれども、ない場合はそこで対応したらよろしいかと思います。

○合田専門委員 合田です。

それしかないですね。了解です。

○頭金座長 松井先生がおっしゃったとおりで、会議の後半にそれぞれ12試験について御検討いただくのですけれども、その中でこの研究の質が高いか低いかということも含めて御判断いただきたいと思いますので、データがなければそこで判断に影響することになると思います。

それから、合田先生がおっしゃったオーストラリアのComplementary Medicinesに関しましては、もちろん、提出されればこのワーキンググループの判断に影響することだとは思っているので、これはぜひ指定等要請者のほうに提出をお願いしたいというように進めたいと思います。

では、柴田先生の点に関しましては、16週と開始前の時点以外のデータがあれば指定等

要請者に提出することを求めたいと思いますが、それでよろしいでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 ありがとうございます。

では、事務局のほう、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。ありがとうございました。

○頭金座長 それでは、次に進みたいと思います。事務局から説明をしてください。

○川嶋課長補佐 資料3-1の11ページを御覧いただきたいと思います。これはビタミンDをヒトに投与した試験について、情報を収集・整理し、エビデンステーブルの形でまとめることということで、それぞれ提出されております。

柴田専門委員からは、追加で確認すべき点等はございますかという事務局のほうからお尋ねいたしましたけれども、ないですという旨の事前のコメントを頂いております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

依頼事項5につきましては、この回答でよいということなのですが、ほかの先生方から依頼事項5について追加の意見がありましたら、お願いしたいと思います。

これはよろしいでしょうか。

では、依頼事項5はこの回答でよしとすることにしたいと思います。

これでこの依頼事項についての回答についての先生方の御意見については以上となりますが、全般につきまして、この依頼事項1～6について追加の御意見等がありましたら、お願いしたいと思いますけれども、何かそのほかに。

どうぞ。

○合田専門委員 合田です。

先ほど言いかけたのですが、これはエディトリアルな話なのですが、Complementary Medicinesをどう訳すかというのは議事録だけではなくて、この食品安全委員会に出すときにちょっと気になります。

それで、Complementary Medicineは補完医療なのですが、Medicinesと言ったときに、これはMedicinesのところを補完医薬品と訳すのか、補完医薬と訳すのか、補完医療品と訳すのか。実は、Complementary Medicinesの中には補完医療食品の場合もあるのですよ。そこら辺が非常に微妙かなと思いました。

今、厚生労働省のサイトとかを見たのですが、TGAと厚生労働省との交渉の結果があつて、日本の医薬部外品とか、いわゆるOTC薬はComplementary Medicinesの中に入りますという形に書いてあつて、そのときには補完医薬と書いてあるのですよ。だから、医薬品と書いていいのかというのはちょっときついなと思ったりするのです。

大きな意味では医薬品の中に医薬部外品は入りますが、この中の資料では（補完医薬品：日本の医薬部外品に相当）というのが参考資料2の3ページに書いてあるのですよ。ですから、言葉をどういう具合の日本語訳が使われるかというのが結構影響するのではない

かと思しますので、そこは事務局に考えていただければと思います。僕が今、ネットで見た限りでは補完薬という形で逃げているのかなと思いました。

○頭金座長 合田先生、これは資料3-1の3ページにある指定等要請者からの回答の中に「Complementary Medicines (補完医薬品)」と書いてあります。

○合田専門委員 そこは補完医薬品と訳しているのです。

○頭金座長 それが不適切ではないかということでしょうか。

○合田専門委員 はい。あまり適切ではないのですよ。

今、補完医療は出るのですけれども、Medicinesだけを引けば医薬品があるわけですが、医薬品の意味もそういう意味では、ただの訳で、例えば生薬といっても生薬の中に、薬といっても薬事法の規制が入らないものもありますね。ここはそういう意味のMedicinesなのです。だから、ちょっと和訳をするときにどうするかというのが気になります。

多分、日本は、ビタミンは基本的には医薬品で、医薬部外品にも使われたと思いますから、医薬品と言わないで補完薬とやって、それで医薬部外品に相当という意味合いかなとは思いました。そうすると、補完医薬品ではなくて補完薬にしたほうがいいような気がするのですよ。

医薬品も狭義の意味と広義の意味があるので、そういう立ち位置にいると言葉の使い方が私は非常に気になりまして、申し訳ないです。

○頭金座長 私も(補完医薬品)と書いてあるので、日本でいいますと一般用医薬品に相当するのかと勝手に想像していたのですけれども、合田先生の話を知ると、必ずしもイコールではないということのようです。

○合田専門委員 いや、一般用医薬品よりはレベルが低いです。少なくともComplementary Medicinesのほうは。

○頭金座長 そうすると、食品安全委員会で適切な訳語があるかという話もあるかと思うのですけれども、脚注の中でこのComplementary Medicinesが指す内容を具体的に書いたらどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○合田専門委員 これは結構、国が出す文章なので、あまり脚注まで書いてもすごい大議論になりそうで、この話は嫌ですけれども。厚労省のサイトで、TGAと厚労省が医薬品規制で交渉をしたときの説明の部分に、Complementary Medicines (補完薬) というふうに出ていましたので、そこに責任を取ってもらっていいのかなと思ったりはしました。

○頭金座長 脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 すみません。今の議論なのですけれども、私もこの追加情報が業者さんのほうからどのような趣旨でこれを提供されたのか。多分、今度認められることに有利だと思って提出されたかもしれないのですが、もし今の御議論のように、医薬品とか薬剤というニュアンスでこのComplementary Medicinesに取り入れられているのであれば、このように食品添加物として認められることよりはちょっとハードルが上がるのではないかと、難しくなるのではないかと、申請者の意図がどうだったのかなというふうには疑問

に思いました。

ですから、もしこれを評価書に取り入れるのだったら、このMedicinesという言葉により内部に慎重に考えて訳される必要があるのではないかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

合田先生からは括弧の中の補完医薬品を補完薬に変えたほうがいいのではないかという御意見だったかと思うのですが、ほかの先生方からいかがでしょうか。

○川嶋課長補佐 事務局ですけれども、よろしいでしょうか。

○頭金座長 はい。事務局、どうぞ。

○川嶋課長補佐 訳をどうするかもさることながら、このComplementary Medicinesにつきまして、いかなるものであるかという点をいま一度、指定等要請者にもう少し詳しく説明するようにさせていただければと思うのですが、いかがでございましょうか。

○合田専門委員 賛成しますけれども、では、彼らがどう書いてくるかなというのは思いますが、それでいいと思います。

○頭金座長 恐らく、これは新たに申請資料の要求をしますので、これを提出してもらって、それを踏まえた上で、もう一度、御議論をお願いしたいなと思います。もちろん、指定等要請者の考えをもう一度はっきり確認した上で資料を提出していただいて、ワーキンググループでこの件に関して、もう一度議論するのしたいと思うのですが、いかがですか。

○合田専門委員 賛成です。

○頭金座長 ありがとうございます。

では、事務局、これについては、このComplementary Medicinesについての指定等要請者の考え方と、この申請資料の提供をお願いしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。ありがとうございます。

○頭金座長 その他、この依頼事項に関しての御意見がありましたら、お願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

それでは、次の資料について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料3-2を御覧いただきたいと思います。「25(OH)D<sub>3</sub>を被験物質とする試験成績」でございまして。これは前回から御議論いただいているもので、評価書本文、エビデンステーブルの作成に先立ちまして、個々の試験成績について評価をお願いしているものでございまして。

資料の1ページの13行目辺りからで、25(OH)D<sub>3</sub>の摂取によるヒトへの有害影響の評価の指標としてビタミンDの過剰摂取で生じる可能性がある有害影響の指標を同様の指標として捉え、高カルシウム血症、高カルシウム尿症に着目し、知見を確認することとされたところでございまして。また、血清25(OH)D濃度等につきましての検討も重要とされたところでございまして。

全部で12試験ございまして、①～⑨については既に御審議を頂いております。その余の

部分について御審議いただくとともに、あとは①～⑨の試験につきましても、今回新たに追加の御意見を頂いたものもでございますので、できますれば①から順に御確認を頂ければと思います。

資料の5ページを御覧いただきたいと思います。「① 介入試験（Cashmanら（2012））」でございます。

目的は冬季の血清25(OH)D濃度の上昇作用について検討するもので、無作為割付け並行群間比較試験、アイルランドで行われております。対象者は健康な白人男女でございます。群設定は二重盲検。表の内容については省略させていただきます。試験期間は1月から4月のそれぞれ10週間でございます。

試験結果等については、ここに記載のとおりでございます。

5ページの12行目から下のところに共通確認事項、第12回のワーキンググループで御審議いただいた内容を青字で記載させていただいております。ヒトにおける影響の3以上の変化はなし。研究の質はAで、主要評価項目は血清25(OH)D濃度。NOAELまたはLOAELについては、本試験における25(OH)D<sub>3</sub>のNOAELは最高用量である20 μg/日。4) の評価書に記載すべき留意点、コメントについては、ここに記載のとおりでございます。

柴田専門委員からは、今回、この留意点、コメントについて、追加なしとの事前の御意見を頂いております。

事務局からは以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

この当該物質につきましても臨床試験について、エビデンステーブルという形でまとめていくことになるのですが、それに先立ちまして、それぞれの臨床試験について、栄養成分のガイドラインに基づいて、ヒトにおける影響のランクづけ、研究の質についてのランクづけ、それから、NOAELあるいはLOAELが判断できるか等につきましても、個々の試験について先生方の御判断を頂きたいと思っております。

今日出された12試験のうち①～⑨の試験につきましては、前回のワーキンググループで一度御審議いただいているのですが、追加での情報がありますので、2回目になりますけれども、順番に最初の臨床試験から先生方の御判断を頂きたいと思っております。

まず、5ページの①のCashmanらの試験です。これにつきましては、前回のワーキンググループで、ヒトにおける影響が3以上の変化と考えられる影響があるかということについてはなし。研究の質はどう考えればよいかということでA、Aというものはバイアスとか交絡因子が適切に調整されている無作為化試験等に該当するものになります。それから、そのときの主要評価項目が血清25(OH)D濃度です。NOAELまたはLOAELが判断できるかということなのですが、これにつきましてはNOAELが最高用量である20 μg/日という判断を前回のワーキンググループの際に頂いております。

柴田先生からは追加はなしであるという御意見を頂いておりますけれども、このCashmanらの試験につきましても、御意見がありましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

ないようでしたら、①のCashmanらの試験の評価については前回のワーキンググループと同様としたいと思います。

では、②の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料の8ページを御覧いただきたいと思います。「② 介入試験（社内資料（伊藤ら（2016）））」でございます。

目的は血清25(OH)D濃度に与える影響についての検討で、無作為割付け並行群間比較試験、日本で行われております。健康な閉経後の日本人女性が対象でございます。群設定は二重盲検。これについては割愛させていただきます。試験期間は12月から3月の112日間でございます。

9ページに移っていただきまして、共通確認事項。ヒトにおける影響の3以上のものはなし。研究の質はAで、血清25(OH)D濃度が主要評価項目。NOAELまたはLOAELにつきましては、一用量のみで、NOAELを得ることはできない。評価書に記載すべき留意点、コメントについては、ここに記載のとおりで、いずれも第12回のワーキンググループで御審議いただいた結果でございます。

今回、事前に頂きましたものは柴田専門委員からで、実験途中のデータはないのか。データがあれば開示してほしいとの御意見を頂いております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

これにつきましては、まず、共通確認事項につきましては、ヒトにおける影響はなし。研究の質がA。それから、NOAELまたはLOAELは、一用量だけですので、NOAELを得ることはできないと前回のワーキンググループでなっております。評価書に記載すべき留意点として柴田先生からコメントがありますが、これは実験途中のデータはないのかということでしょうか。これは先ほどの16週以降と試験開始前以外のデータがないかというコメントと同じですか。

○柴田専門委員 柴田です。

そうです。そのとおりです。

以上です。

○頭金座長 これにつきましても、先ほどの資料3-1のときの議論と同じように、指定等要請者に、もしあれば試験開始前と16週後以外のデータについての提供を求めたいと思いますけれども、それでよろしいですか。

○柴田専門委員 結構です。

○頭金座長 事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○頭金座長 ②の伊藤らの試験についての共通確認事項について、前回のワーキンググル

ープの判断を踏襲するということによろしいでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 ③と共通するのですけれども、この被験者さんたちはベースラインの25(OH)D濃度が低い人たちなのですね。10ページを見ていただきますと、プラセボ、ビタミンD<sub>3</sub>、25(OH)D<sub>3</sub>群、ともに大体、血中25(OH)Dレベルが20ng/mLちょっとですね。内分泌学会ですとか骨代謝学会、それから、厚労省の報告書も見ますと、正常値が30ng/mL以上で、20-30ng/mLは不足、そして、20ng/mL未満は欠乏と定義されています。

それで、表2.を見ていただきますと、1,25(OH)<sub>2</sub>Dを見ていただきますと、先ほどの44番の論文と同じように、プラセボは上がっていないのですが、ビタミンD<sub>3</sub>投与群、それから、25(OH)D<sub>3</sub>投与群、両方とも1,25(OH)<sub>2</sub>Dが上がっています。1,25を産生する1 $\alpha$ 水酸化酵素というのは厳格に調節されているので、これが動くということはこの人たちがビタミンD不足であることがうかがえます。それぞれ、ベースラインに比べてファイナルがビタミンD<sub>3</sub>群、25(OH)D<sub>3</sub>群で上がっているのですけれども、ビタミンD<sub>3</sub>群と25(OH)D<sub>3</sub>群の比較はされていません。

次のデータもそうなのですが、次のデータではプラセボで上がっているのに、プラセボと25(OH)D<sub>3</sub>投与群と比較して有意差が出ていますけれども、このように日本人は欧米人に比べてカルシウム摂取量が低いことと、結構ビタミンDが不足している状態なのです。医療の分野では骨粗鬆症治療薬等、そういう分野で1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>という医薬品が使われていて、これも投与すると肝臓で25位が水酸化されて1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>になるのです。

トータルで考えますと結局、血中の1,25(OH)<sub>2</sub>Dを上げるための薬剤なわけですので、私の今までの感覚としては、Dを投与して、1,25(OH)<sub>2</sub>Dが上がるのはかなり医薬品に近いものかなという印象です。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

先生のコメントで、特に対照群でカルシウム濃度が低い被験者になっているということについて、評価書に記載すべきというご意見でしょうか。留意点あるいはコメントという形で記載させていただいたほうが良いということでしょうか。

○石見専門委員 カルシウム代謝は厳格に調節されていて、足りない部分は骨から溶出されますので、血中カルシウム濃度はあまり動かないのですけれども、この表2.を見るとカルシウムも上がっているのに、やはりカルシウム不足、血中のカルシウムの値にもビタミンD不足、カルシウム不足が表れていると思いますので、1,25(OH)<sub>2</sub>Dが上がったということの特筆していただければと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ただいまの石見先生のコメントにつきまして、何かほかの先生方から御意見がありましたら、お願いいたします。

そうしましたら、石見先生のこの試験の留意点ということで、9ページにあります4) の評価書に記載すべき留意点、コメント等の中に石見先生の御意見を加えたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○川嶋課長補佐 事務局です。よろしいでしょうか。

○頭金座長 事務局、どうぞ。

○川嶋課長補佐 4) の上から5番目のポツに「ビタミンD<sub>3</sub>群及び25(OH)D<sub>3</sub>群で1α,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度の上昇が認められている」と既に記載させていただいておるところでございますが、さらに追加で文言を補ったほうがよろしいでしょうか。確認させていただきたいと思います。

○頭金座長 石見先生、いかがでしょうか。

○石見専門委員 例えば、ビタミンDが不足している者が対象になっているということを入れていただければいいと思います。

○頭金座長 事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 はい。

○頭金座長 瀧本先生、どうぞ。

○瀧本専門委員 お願いします。

あと、エビデンステーブルをどう整理していくかにも関連するかと思うのですが、やはりベースラインでのカルシウム及びビタミンDの摂取量がどれくらいかということも追加情報として加えたほうがいいと思いました。

この対象者は、ちょっと論文を確認しましたら、カルシウムの摂取量が一日平均大体500mgに対して、先ほどの御紹介いただいた論文のほうは一日に1,000mgぐらい取っていて、同じようには比較ができないのかなと考えました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

瀧本先生のコメントは、9ページの4) の評価書に記載すべき留意点ではまだ不足しているということですか。この中に新しい留意点を書き加えたほうがいいということですか。

○瀧本専門委員 ここでもいいですし、あと、全体としてエビデンステーブルのまとめ方のところに記載していただくのでも、どちらでも構いません。

○頭金座長 ここでの評価を基にしてエビデンステーブルが作成されることになると思いますので、留意点、コメントがあれば、4) に入れておいていただいてもよいと思います。

○瀧本専門委員 そうしましたら、摂取量のこと追記いただけるとよいと思います。お願いします。

○頭金座長 ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 石見先生と瀧本先生の御意見を踏まえまして、4) のほうに追記するようになりたいと思います。ありがとうございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

柴田先生のコメントについては、16週以外のデータがあれば開示してほしいということ  
でよろしいですか。

○柴田専門委員 柴田です。

はい。そのとおりです。

○頭金座長 これについても、事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 はい。これは、あれば出していただくようにいたします。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、②の試験について、ほかに追加のコメントがありましたら、お願いしたいと  
思います。

ないようでしたら、では、②は以上にいたしまして、次に進みたいと思います。③の試  
験について、事務局から説明をお願いします。

○川嶋課長補佐 資料の11ページを御覧いただきたいと思います。「③ 介入試験（社内  
資料（清水及び伊藤（2017）））」でございます。

目的は、血清25(OH)D濃度に与える影響について検討したものでございます。無作為割  
付け並行群間比較試験、日本で行われております。健康な日本人男女を対象にしておりま  
す。群設定は二重盲検で、112日間の試験が行われております。

試験結果については、記載のとおりでございます。

資料の12ページ、共通確認事項で、前回御議論いただいております、ヒトにおける影  
響の3以上の変化はなし。研究の質はBで、血清25(OH)D濃度が主要評価項目。NOAELまたは  
LOAELについては、一用量のみで、NOAELを得ることはできない。評価書に記載すべき留意  
点、コメントについては、このとおりでございます。

この研究につきましては、先ほど御確認いただきましたように、男女比に群間差がある  
といった回答、あるいはプラセボ群で1,25(OH)<sub>2</sub>D濃度が上がったのは季節的な要因である  
旨の回答が得られたところでございます。これを踏まえての留意点、コメントに追加すべ  
きものがあるかどうか、御確認いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

事前に御意見を頂いたのは石見先生、祖父江先生で、林専門参考人は本日御欠席でござ  
いますが、補足資料を踏まえても、前回のワーキンググループで提出した私のコメント、  
25(OH)D群で血中1,25(OH)<sub>2</sub>Dが上昇したことは、活性型D製剤による副作用を連想させる。  
これにつけ加えるものはありませんとの御意見を頂いております。

なお、柴田専門委員からは、中途の値のデータがあれば開示してほしいという御意見で、  
これは先ほど御議論いただいております、このようにいたします。

説明は以上でございます。

○頭金座長 それでは、③の清水及び伊藤らの試験についても議論したいと思います。ま  
ず共通確認事項として、ヒトにおける影響が3以上はなしという判断。それから、研究の  
質がBで、主要評価項目が血清25(OH)D濃度。それから、NOAELまたはLOAELについては、一

用量の試験ですので、NOAELを得ることはできないという判断がされております。

まず、この点から議論したいと思うのですが、この点につきまして、祖父江先生から、ヒトにおける影響の3以上の変化はなしということに前回のワーキンググループで判断しておりますが、これについてはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○祖父江専門委員 祖父江です。

レベル3以上のものはないと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

次の研究の質についても、祖父江先生からBでよいのではないかというコメントを頂いておりますけれども、いかがでしょう。

○祖父江専門委員 AとBの違いがランダムマイゼーションしているかしていないかということが例示されていますので、ランダム化はされていますけれども、結果として均等に割りつけられていないということなので、適切でなかったということで、Bだと思います。

○頭金座長 これは男女比に群間差があるかということで、適切にバイアス、交絡が調整されていないということですので、Bという御判断です。

それから、NOAEL、LOAELについては、一用量ですので、NOAELを得ることはできないという判断が前回されましたけれども、この共通確認事項に関して御意見がありましたら、お願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 すみません。先ほど保留して、こちらのほうで意見を述べると申しましたので、ここで述べてもよろしいでしょうか。

○頭金座長 どうぞ。お願いします。

○石見専門委員 この試験においても、先ほどの②の試験と同じように、対象者の人たちの血中25(OH)D<sub>3</sub>濃度が低いです。

14ページの図を御覧ください。社内報ですけれども、ベースラインがやはり20ng/mLになっていて、不足ということになります。プラセボ群も25(OH)D群もそうです。

それで、下のTable 3を見ていただきますと、血中の1,25(OH)<sub>2</sub>Dの濃度が書いてあって、プラセボも16週後で有意に上がっていますし、25(OH)Dでも上がっています。かつプラセボと25(OH)Dの投与群の血中1,25(OH)<sub>2</sub>D、活性型ビタミンDの濃度に有意差があるというデータになっております。

ということは、被験者さんたちが本当にビタミンD不足、カルシウム代謝が負になっているという特殊といいますか、そういう人たちということです。そして、恐らくプラセボでも上がったのは、季節が変わって、皮膚でビタミンD<sub>3</sub>ができますので、1 $\alpha$ 水酸化酵素が上がっているところに基質が来ることで最終的には活性型ビタミンDができたと考えられますが、この血中の活性型ビタミンDが上がるというのは、普通の生活をしている人たちですが、かなりビタミンDが不足している人たちを対象にこのような試験を行っている

ということは特筆すべきかなと思います。

このように活性型ビタミンDの上昇の有無は被験者さんのカルシウム充足の度合いに影響を受けるので、特に25(OH)D<sub>3</sub>をドクターの管理なしに添加物でこういう人たちが普通に摂取してしまうのはやはりちょっと問題ではないかなと私は考えております。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

③の試験も、先ほどの②の試験と同じように、12ページの4) の評価書に記載すべき留意点の中に、石見先生御指摘のように、被験者の血中のカルシウム濃度が低い被験者が入っていることを記載するというところでよろしいでしょうか。

○石見専門委員 すみません。血中のカルシウムというよりは、血中の25(OH)DのレベルがビタミンDの栄養状態を示す指標ですので、カルシウムと言ってもいいのですけれども、25(OH)Dがもともと低い人というほうが表現が正しいかなと思います。

○頭金座長 失礼しました。Figure 2は25(OH)Dですので、それが低い人たちが入っているということですね。

それから、もう一つは16週後の血清の1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>の濃度が両群間に有意差があるということも特筆すべきと聞こえたのですけれども、これも必要でしょうか。

○石見専門委員 はい。それも書い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。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 石見先生にお伺いしたいのですけれども、この血中の1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>Dの16週後のデータはそれぞれ60pgとか74pgになっておりますが、これは一応、基準値を超えるものになっているのでしょうか。

○石見専門委員 基準値は超えていないと思いますけれども、ぎりぎりですね。

○脇専門参考人 例えばSRLのデータを見ると一応、20~60pgになっているのですけれども、74pgぐらいでもまあまあ正常域ということよろしいですか。

○石見専門委員 はい。そうなのですけれども、どうなのですか。逆に脇先生にお伺いしたいのですが、この活性型ビタミンDが動くということは、25(OH)Dが低いのでカルシウム代謝が負になっているということは確かなので動くと思うのですけれども。

○脇専門参考人 これが恒常的なデータになるかどうかはまた別なので、一時的に70pgでもそれは問題ないのかなと思ったのですけれども、確かに前値が低い方々を対象としたデータということで捉えなければいけないかなと思います。

ありがとうございます。

○頭金座長 よろしいですか。

○石見専門委員 はい。

○頭金座長 ほかにこの③の試験につきまして、コメントがありましたら、お願いしたいと思います。

そうしましたら、③の試験につきましては、評価書に記載すべき留意点、コメントの追記をお願いしたいと思います。事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 かしこまりました。ありがとうございます。

○頭金座長 それでは、次の④の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

そろそろ16時でございますが、この辺で休憩はいかがでございますでしょうか。

○頭金座長 ここで10分ぐらい休みを取ってよろしいですか。

○川嶋課長補佐 お願いします。

○頭金座長 それでは、ここで、今、15時57分ですけれども、16時10分までブレイクを入れてよろしいですか。

○川嶋課長補佐 お願いいたします。

○頭金座長 では、16時10分まで休憩したいと思います。16時10分から開始したいと思いますので、それまでにお席のほうにお戻りください。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○頭金座長 脇先生と横田先生がまだ映像が見えないのですが、16時10分になりましたので、再開させていただきたいと思います。

再開後の議事なのですが、時間の都合もございますので、今回のワーキンググループで初めて提出されました⑩、⑪、⑫の試験から先に御議論いただきたいと思います。残りの時間で前回議論した内容について、まとめて議論していただきたいと思います。

では、⑩の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料の36ページを御覧いただきたいと思います。

目的は、投与開始後定常状態に至るまでの期間の検討がなされております。試験方法は無作為割付け並行群間比較試験、イギリスで、健康な男性及び閉経後女性を対象とされております。群設定は二重盲検、ビタミンD<sub>3</sub>が20 μg/日、25(OH)D<sub>3</sub>については10 μg/日、15 μg/日、20 μg/日の3群がございます。試験期間は6か月間摂取、その後、6か月間観察。

試験結果等は、かいつまんで申しますと、血清25(OH)D濃度は、25(OH)D<sub>3</sub>群で、ビタミンD<sub>3</sub>群に比べて上昇。血清1α,25(OH)<sub>2</sub>D濃度につきましては、全群で基準値の範囲内。25(OH)D<sub>3</sub>群とビタミンD<sub>3</sub>群とで有意差なし。尿中カルシウム/クレアチニン比は、全群で有意な変化なし。24時間尿中カルシウム排せつ量ですが、25(OH)D<sub>3</sub>の15 μg群以上で増加傾向。ただし、基準値の範囲内の変動でございます。

この⑩につきましては、前回、既に御意見を頂いておりましたので、37ページの共通確認事項でございますが、ヒトにおける影響の3以上の変化については、なしと考えることでよろしいでしょうか。研究の質で、主要評価項目は血清25(OH)D濃度。NOAELまたはLOAELについては、本試験における25(OH)D<sub>3</sub>のNOAELは最高用量である20 μg/日と考えるこ

とでよろしいでしょうか。

本日御欠席の林専門参考人から御意見を頂いております。安全性を評価する上で一定の意味を持つ研究だと思えます。共通確認事項の事務局のとおりでよいと思えますという旨の御意見を頂いております。

38ページに移っていただきまして、評価書に記載すべき留意点、コメントについては、事務局のほうから3点挙げさせていただいております。

柴田先生、石見先生から事前の御意見を頂いておりますので、御確認いただければと思えます。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。⑩の試験以降は今回初めて議論することになります。

まず、この試験の共通確認事項、37ページになります。共通確認事項に関しましては、第12回のワーキンググループで上西専門委員、柴田専門委員、祖父江専門委員、林専門参考人から御意見を頂いております。

ヒトにおける影響の3以上の変化につきましては、4人の先生方ともなし。研究の質につきましては、4人ともA。それから、NOAELにつきましては、 $20 \mu\text{g}/\text{日}$ となっております。また、主要評価項目が血清25(OH)D濃度でよいということになるのですけれども、これにつきまして、コメント、御意見がありましたら、よろしく願いいたします。

共通確認事項はこれでよろしいでしょうか。

柴田先生と祖父江先生、これでよろしいですか。

○祖父江専門委員 はい。オーケーです。

○柴田専門委員 柴田です。

計算してみたのですが、この計算で正しいのでしょうか。こういうものは吉田先生、お得意ではないでしょうか。

○頭金座長 38ページの3行目からのコメント箇所ですか。

○柴田専門委員 はい。25(OH)Dの投与量が $10 \mu\text{g}$ から $20 \mu\text{g}$ になると、血清中の25(OH)Dの濃度が $50\text{nmol}/\text{L}$ 増えています。血液の量を仮に5Lとすると $250\text{nmol}/\text{L}$ で、これを重量に直すと全身で約 $100 \mu\text{g}$ の25(OH)Dが増えたこととなります。結構増えているのだなというのが私の感想なのです。計算法が間違っていたら根本的に違うので、吉田先生、こういうものはお得意ではないかなと思えますが、どうでしょうか。

○頭金座長 吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 今の計算で大體いいのではないのでしょうか。 $50\text{nmol}/\text{L}$ ですか。

○柴田専門委員 分子量は大體400で計算しました。

○吉田専門委員 419だったと思えます。

○頭金座長 柴田先生、これは4) の評価書に記載すべき留意点でしょうか。

○柴田専門委員 いや、そういうことではなくて、結構、体の中にたまると思えますか、増えるのだなという感想で計算してみました。それだけです。

- 頭金座長 このデータに対しての考察といたしますか、評価ということですか。
- 柴田専門委員 はい。とにかく血液中の量が、結構増えるのですねという感想です。
- 頭金座長 ありがとうございます。

共通確認事項については、柴田先生、これでよろしいですか。

- 柴田専門委員 はい。記載することはなくて、単なる感想です。
- 頭金座長 では、これはNOAELは20  $\mu$ g/日でよろしいですね。
- 柴田専門委員 はい。

○頭金座長 それでは、次の4) の評価書に記載すべき留意点ということで、事務局から3点挙げられておりますけれども、これについて、石見先生のほうからもコメントを頂いておりますが、何か追加で説明がありましたら、お願いいたします。

○石見専門委員 4) に書いてあるとおりでよろしいかと思えます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、それ以外に評価書に記載すべき留意点、コメント等がありましたら、御意見をお願いしたいと思えますが、よろしいでしょうか。

では、次の⑩の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料の40ページを御覧いただきたいと思えます。「⑩ 介入試験 (Barrosら (2016) )」でございます。

目的は、腎臓移植を受けたヒトに対する25(OH)D<sub>3</sub>補給の用量検討のため、2つの異なる治療法の安全性及び有効性の検討が行われております。並行群間比較試験、スペインで行われております。腎臓移植を受けたヒト、18歳以上が対象でございます。群設定は非盲検で、25(OH)D<sub>3</sub>につきまして、266  $\mu$ g/月、または266  $\mu$ g/2週という用量設定がされております。試験期間は6か月です。

試験結果等につきましては、ここに記載のとおりでございます。

40ページの14行目から個別確認事項で、腎臓移植後のヒトを対象とする本試験結果について、評価書に記載すべきか。記載する場合には、評価対象または参考資料扱いのいずれが適切でしょうかというお尋ねをさせていただいております。

これも前回、御意見を頂いておりますので、それをまとめて事務局より記載させていただいております。ヒトにおける知見としては、評価書に記載しない。血中25(OH)D濃度の変化については、腎疾患のあるヒトに関する参考情報として体内動態の項に記載することよろしいでしょうか。

柴田専門委員からは、よいと思えますとの御意見。石見専門委員からも、参考情報でよいと考えるとの御意見を頂いております。

本日御欠席の林専門参考人でございますが、前回の第12回のワーキンググループに際して提出したコメントにつけ加えるものはありません。本ワーキンググループでの議論に資する研究ではないと思えます。事務局記載の個別確認事項のとおりでよいと思えますとの御意見を頂いております。

以上でございます。よろしく申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

この試験は腎臓移植を受けた人が被験者になっているということです。⑨の試験もCKDの患者を対象にした試験で、エビデンステーブルには記載しないことになっておりますので、この⑩の試験についても事務局としてはエビデンステーブルに記載しないということかどうかということです。ただし、腎疾患のある人に関する参考情報として、血中の25(OH)D濃度の変化について、体内動態の項で記載してはどうかということなのではけれども、柴田先生と石見先生からは参考情報でよいのではないかという御意見です。それから、林先生もそういう意見ですか。

これにつきまして、このエビデンステーブルに載せないという意見になっておりますが、御意見がありましたら、お願いいたします。

柴田先生、石見先生から追加で何かございますでしょうか。

どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

ありません。以上です。

○石見専門委員 石見です。

同じくありません。以上です。

○頭金座長 では、この試験につきましては、評価書、エビデンステーブルには記載しないということで、必要に応じて参考情報として体内動態に記載するしたいと思います。

そのほか、この⑩の試験につきまして、つけ加えるコメント等がございましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、次の⑫の試験について、事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 資料の43ページを御覧いただきたいと思います。「⑩ 介入試験 (Vaesら (2018))」でございます。

目的は、ビタミンD<sub>3</sub>及び25(OH)D<sub>3</sub>の用量反応効果を比較し、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が75から100nmol/Lになる用量を評価するというものでございます。並行群間比較試験、オランダで、65歳以上の男女で、血清25(OH)D<sub>3</sub>濃度が25～50nmol/L、BMIが20～35kg/m<sup>2</sup>の対象者でございます。群設定は二重盲検で、ビタミンD<sub>3</sub>で20 μg/日、25(OH)D<sub>3</sub>は5 μg/日、10 μg/日、15 μg/日でございます。試験期間は24週間です。

試験結果等についてかいつまんで申しますと、血清25(OH)D濃度は、両群で上昇。25(OH)D<sub>3</sub>の10及び15 μg/日群でビタミンD<sub>3</sub>の20 μg/日群より高値。血清1, 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>濃度につきましては、全ての群で変動し、20週目のピークに向かって徐々に増加。試験終了時まで、その濃度の有意な群間差はなかったというものでございます。

資料の44ページを御覧いただきたいと思いますが、共通確認事項につきまして、祖父江先生、柴田先生から御意見を頂いております。

本日御欠席の林専門参考人からは、1) で3以上の変化についてはなし、研究の質はA、NOAEL等については15 $\mu$ g/日。それから、本日御欠席の上西専門委員からは、3以上の変化はなし、研究の質はA、NOAEL等は15 $\mu$ g/日との御意見を頂いております。

評価書に記載すべき留意点、コメントについては、祖父江先生、柴田先生から御意見を頂いております。

また、御欠席の林専門参考人からは、安全性を評価する上で一定の意味を持つ研究だと思えますとの御意見。上西専門委員からは、25(OH)D<sub>3</sub>を用いた比較的長期にわたる試験である点で、意義のある研究だと言えますとの御意見を頂いております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

⑫の試験については、机上配付資料6も御参照いただいたほうがよろしいですね。

○川嶋課長補佐 失礼しました。机上配付資料6に上西先生の事前に頂いたコメントも記載させていただいておりますので、併せて御覧いただきたいと思えます。

○頭金座長 この試験についてのまず共通確認事項なのですけれども、机上配付資料6にありますように、4人の先生方から事前にコメントを頂いております。それで、3以上の変化につきましては、いずれの先生もなしとなっております。研究の質につきましては、祖父江先生、林先生、上西先生がA、柴田先生がBということです。それから、NOAELにつきましては15 $\mu$ g/日というようになっております。

これにつきまして何か御意見がありましたら、この共通確認事項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。

お願いします。

○祖父江専門委員 祖父江です。

たしか、これはランダム化されているので、試験方法のところに追加で、43ページの試験条件の目的、試験方法のところが無作為割付け並行群間比較試験とすべきではなかったですか。

○頭金座長 試験方法のところが「無作為割付け」という言葉を追加するということですね。

○祖父江専門委員 そうだっと思えます。ほかのところがそのような記載になっていまずけれども、無作為割付け並行群間比較試験のはずです。

以上です。

○頭金座長 そうですね。ほかの試験は無作為割付け並行群間比較試験となっております。

柴田先生、いかがですか。

○柴田専門委員 そうすると、Aですね。

○頭金座長 Aでよろしいですか。

○柴田専門委員 はい。

○頭金座長 では、この試験は、無作為割付け並行群間比較試験なので、研究の質はAと

いうことにして、主要評価項目は血中の25(OH)D<sub>3</sub>濃度でしたか。これでよろしいですか。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 この25(OH)D濃度を有害影響としていいのかどうかというところに疑問があります。NOAELでしたら、やはり有害影響ですね。

○頭金座長 これまでも議論してきた中で、ほかの試験も主要評価項目として、25(OH)D<sub>3</sub>の濃度を主要評価項目としてNOAELは取っていませんでしたか。

○祖父江専門委員 祖父江です。いいですか。

○頭金座長 はい。お願いします。

○祖父江専門委員 試験自体のエンドポイントは25(OH)D<sub>3</sub>なのですが、この調査のエビデンステーブルをつくる目的は有害事象の検討なので、そこが恐らく食い違っているわけです。試験の質とか研究の質とかも本来の試験の、研究のエンドポイントのために試験方法、研究方法が適切かどうかの判断をしていますが、それは有害事象とか毒性を検出するという意味での研究の質とはちょっと言い難い。そこにちょっと乖離があって、それは全体のところで私、コメントしていますけれども、その乖離は御指摘のとおりです。

○頭金座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 それと、もう一点ですけれども、この机上配付資料3を御覧ください。

○頭金座長 指針ですか。

○松井専門委員 はい。指針の12ページです。よろしいでしょうか。

これの3段落目に「原則として、介入研究においては最大摂取量を、観察研究、摂取量に関する知見等においては摂取量の上位1%又は5%をHOIとして用いる」。それで今回、まず有害影響が設定できないとするのでしたら、今回得られた知見から出るのはこのHOIではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○頭金座長 どうぞ。

○祖父江専門委員 祖父江です。

そのとおりだと思います。

○頭金座長 それについては、祖父江先生がおっしゃったように、全体についてというところで祖父江先生のコメントがあるので、そこでまとめて議論していただいでよろしいですか。

○松井専門委員 すみません。先走りました。

○頭金座長 ⑫の試験につきましては、机上配付資料6にあるように、柴田先生は研究の質はAということで、ここの研究の質もAでよろしいでしょうか。

それから、この試験に関しての評価書に記載すべき留意点、コメント等はあるかということで、柴田先生からコメントを頂いていますけれども、ここは御説明いただけますでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。

こういう脂溶性物質がいつプラトーに達するかという記述が問題になってくると思うの

です。だから、これ以上増えて、たまっていけないというのが毒性評価では大切かなと思ったので、コメントに、評価書に記載したらどうかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

これは80日から100日で平衡状態に達したと示唆するデータでしょうか。

○柴田専門委員 それは次の45ページのA、それから、C。グラフの横軸がWeekなので、7を掛けて、日にちにすると大ざっぱにそんなものかなということですか。

○頭金座長 いかがでしょうか。この柴田先生の御意見に対して何かコメントがありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○吉田専門委員 定常状態という意味では、そのとおりでろうと思います。

これは先ほど石見先生が社内資料のときに指摘されていた件なのですが、この⑫の介入試験、それから、⑩の試験もそうなのですが、ベースラインのいわゆる25(OH)Dの値がナノモルで書いてあるのでなかなか気づきにくいのですが、大体400を掛けていただいて、1,500ng/mLになる。それで、⑫の試験はもともと被験者が25(OH)D<sub>3</sub>が25~50nmol/Lということで、これに400を掛けますと10~20ng/mLですので、これは当然、ビタミンDの不足している人たち。それから、先ほどの⑩の社内資料のものも、ベースラインの辺りを見ると40nmol/Lでして、この人たちもやはりビタミンDが不足している人たちなのです。

ですので、⑩や⑫というものはもともと本来、ビタミンDが不足している人たちにこれを投与して、ちゃんとビタミンD不足が解消できるかどうかを目的とした研究であって、なかなか安全性の評価には使いにくいデータかなという気がいたしました。その意味では、本日初めのほうに松井先生が言われましたように、一覧表のところにベースラインの値をきちんと記載して、それを基にしてビタミンDが充足している人たちに投与したらどうなっているかというところを基本に判断しているのが最終的に必要なかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

しっかりと混乱しないようにしておきたいなと思ったのですが、僕らはナノグラムで覚えてしまったので、20ng/mL未満は欠乏ですね。それで、30ng/mL以下、20ng/mL以上が不足ですね。何か言葉が適当にしゃべっている気がしたので、自分自身で確認するためにしゃべってみました。

石見先生、それでいいのですね。30ng/mLから20ng/mLの間が不足。

○石見専門委員 そうです。

○柴田専門委員 それで、20ng/mL以下。

○石見専門委員 未満ですね。

○柴田専門委員 20ng/mL未満が不足ですね。

○石見専門委員 欠乏でしょう。

○柴田専門委員 欠乏です。自分でこんがらがってしまった。ありがとうございます。

以上です。

○石見専門委員 ただ、今、吉田先生の御意見で、カルシウム代謝が正常な人にどうかということも非常に見なければいけないことなのですけれども、やはり日本人の疫学データとして、特に女性とか高齢者は25(OH)Dのレベルが低いというデータがたくさん出ていますので、こういう対象者の方たちは決してまれではないことも頭に入れておかなければいけないことかなと思います。

もう一つ、さっき柴田先生がプラトーに達しているとおっしゃったのですが、あくまでもこの血中の濃度で細胞の、特にTarget tissueの25(OH)Dあるいは1,25(OH)<sub>2</sub>Dに変換されたものについては全く評価できていないわけで、25(OH)DはD<sub>3</sub>と違って、ターゲットの細胞に入ると1,25(OH)<sub>2</sub>Dになる場合もTissueによってはあるので、組織ではどうなっているかが非常にブラックボックスになっているので、そういうところも注意しなければいけないかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そうしますと、4)の評価書に記載すべき留意点のところに、やはりこれは血中の25(OH)D<sub>3</sub>が低値の人が被験者になっているということを書いたほうが良いということですか。

○石見専門委員 そうです。

○頭金座長 吉田先生、⑩の試験もそうなのですか。

○吉田専門委員 ⑩の試験も、39ページのFigure 7-1を見ていただきますと、ベースラインのところ、これは50nmol/Lよりも下回っていますから、400を掛けますと大体20ng/mLぐらいにしかならないですから、この人たちもビタミンDの不足もしくは不足と欠乏の間ぐらいの人ではないかと思います。

○頭金座長 では、⑩と⑫の試験については、評価書に記載すべき留意点として、血中の25(OH)D<sub>3</sub>の濃度が低い人たちが入っていることを書くということではいかがでしょうか。

○吉田専門委員 それは石見先生が言われたように、日本人のほとんどは多分、このオーダーでしょうから、全く無駄というわけではないと思います。

○頭金座長 そうすると、そのことについては、あえて書く必要はないですか。

○吉田専門委員 いや一応、それは書いておかれたほうが、要はビタミンDが不足の人たちに対して投与した試験であるという、その辺りは書いておいたほうが良いと思います。

○頭金座長 どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

先ほどの議論に僕も同意しますといえますか、僕らも自分の周りの女子学生の25(OH)Dを何度か測ったことがあるのですが、ほとんど20ng/mLぐらいでした。やはり日光に当たるのを避けているのか、紫外線防止クリームをしっかりと塗っている、そういう気がします。だから、低いと思います。30ng/mLは超えないですね。だから、先生方が言われているとおりでと実感いたしました。

○頭金座長 80日から100日で平衡状態に達したということも、そこは説明が要ると思いますが、これも意見として書いておいたほうがよろしいですか。

○柴田専門委員 いいえ。石見先生が言われるように、標的細胞に取り込まれて、その活性型の濃度がどうなったかということ、これを一番知りたいわけですが、人間が対象である限りは血清中しかできないので、動物実験かの結果から換算できるようなことができないのでしょうか、栄養学は仮定を設けて計算してしまうことがしばしばあるわけですが、そんなデータがあればいいなと思いました。いつ動的平衡状態になるかというのは栄養学では重要なことであると考えています。実験データで平衡状態に達しているところがあれば全部書いておくのも一つの手かなという気がいたします。

以上です。

○頭金座長 石見先生、この平衡状態に関してはどういう御評価ですか。

○石見専門委員 いや、なかなか難しいです。

脇先生、お願いします。

○頭金座長 脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門参考人 ちょっとぼうっとしていました。

確かに何でも血中レベルだけで物は言えないと思いますし、特にこのように脂溶性の物質ですので、組織のレベルというものはまた別の話になってくると思いますので、その辺でよろしいでしょうか。

○頭金座長 あえて留意点として書くまでもないというお考えでよろしいですか。

○脇専門参考人 この短期間で、期間が限られた研究ですし、定常状態になったレベルがどれくらい意味のあるものかというのはまだ何とも言えないと思いますので、あまり詳細に書かなくてもいいようにも思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

○石見専門委員 すみません。このときに1, 24, 25の濃度とか24, 25の濃度があれば、どういうふうに代謝されていったかというのは分かるので、そういうデータも不足しているということかなと思います。

24, 25は一応あるのですね。

○柴田専門委員 柴田です。

その下に、45ページにCというものがありますね。

○頭金座長 事務局、どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局です。

梅村先生、挙手されていますでしょうか。

○頭金座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 すみません。まだ意見がちゃんと決まっていなかったような気がしたのですけれども、つまり、質の話をしたときに、そのデータが安全性に利用できるかどうかというほうに話が行ってしまうので、そうではなくて、まず、この質が、その所見が信頼できるかどうかをまず議論しないといけないのではないかなと思うのです。

○頭金座長 ⑫については、共通確認事項で、研究の質についてはAと判定していただいたと思うのですけれども。

○梅村専門委員 いや、そこがもう確認できているのであればいいのですけれども、安全性に使えないかもしれないという議論になっていませんか。

○頭金座長 それはまた次の全体のコメントで、時間が限られていますけれども、話をしたいと思います。

○梅村専門委員 分かりました。了解です。

○頭金座長 柴田先生、平衡状態のことについては、取りあえず記載しなくてもよろしいですか。

○柴田専門委員 はい。皆さんの御意見がそうなので、あえて強く主張する気はありません。

以上です。

○頭金座長 そのほか、この評価書に記載すべき留意点について、⑫の試験について、何か御意見がありましたら、お願いしたいと思います。

よろしいでしょうか。

時間が残り少なくなりましたけれども、事務局、次に④～⑨の試験について説明していただけますか。

○川嶋課長補佐 それでは、資料の15ページにお戻りいただきたいと思います。ポイントに絞りまして御説明させていただきます。

「④ 介入試験（Shiehら（2017））」でございますが、これにつきましては、今回、柴田専門委員から、資料の16ページの5行目からになりますけれども、御意見を頂いておりますので、御確認いただければと思います。

資料の18ページに移っていただきまして「⑤ 介入試験（Bischoff-Ferrariら（2012））」でございます。これについては、前回御議論いただいておりますが、資料の19ページの3行目から、これは柴田専門委員から御意見を頂きましたので、御確認いただければと思います。

資料の21ページからの「⑥ 介入試験（Navarro-Valverdeら（2016））」につきましては、この文献の中で引用されている文献が症例報告として使えるのではないかとということで、評価書に書く場合の記載のイメージをお示しして御意見を頂いたところでございます。柴田専門委員から、23ページになりますけれども、このような体裁でよいという旨の御意

見を頂いております。

25ページに移っていただきまして「⑦ 介入試験 (Barger-Luxら (1998))」につきましては、資料の26ページで、これは研究の質につきまして、前回、御意見がございまして、ここはまだ研究の質、それから、主要評価項目について取りまとまっておりませんので、御議論いただければと思います。

29ページに移っていただきまして、これは「⑧ 介入試験 (Peacockら (2000))」でございまして、今回、特段の御意見は頂いておりません。

32ページに移っていただきまして「⑨ 介入試験 (第Ⅲ相試験 (CTAP101-CL-3001及びCTAP101-CL-3002))」で、これはRAYALDEEという米国での医薬品の第Ⅲ相試験につきましてですけれども、これにつきましても、35ページの下のところに個別確認事項を前回取りまとめていただいております、特段の御意見は頂いておりません。

以上でございます。よろしく申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

御説明いただいた④～⑨の試験については前回のワーキンググループでも議論いただいておりますので、前回のワーキンググループで意見が分かれております⑦の試験、25ページからの試験になるのですが、26ページに共通確認事項がございまして、これが研究の質に関しまして保留となっております。26ページを御覧いただければ、Bという意見とCという意見なのですけれども、これについては、改めて祖父江先生と柴田先生からはBでいいのではないかということなのですが、Cという意見を頂いている松井先生、いかがですか。

○松井専門委員 申し訳ありません。詳しい内容を忘れてしまいました。

○頭金座長 では、これは後でまた御意見を頂くとして、あとは柴田先生から、16ページの④の試験についてとか、19ページの⑤の試験とか、コメントを頂いておりますけれども、柴田先生、これはまとめてコメントを頂けますか。

○柴田専門委員 今、読んで思い出しています。

書きたかったことは、制御が効きにくい25(OH)Dの量であると考え、この量の増大が意味することを考える必要性を、ここで書きたかったと思うのですけれども、ここに持つていくまでの数値の変え方が、すみません、今、全く思い出せません。

ちょっと保留にさせていただいていいですか。

○頭金座長 19ページのほうのコメントはいかがですか。

○柴田専門委員 こちらのほうは、水溶性ビタミンだと、毎日飲ませている場合と1週間に一遍にどんと与えるときでは全く体内の動態が違うのですけれども、ビタミンDでは一緒になるのですよ。それに興味を持ったというコメントです。

○頭金座長 これはその少し上の4) のポツの3つ目のところで記載があります。これは前回のワーキンググループで終了時まで定常状態に至ったか不明というコメントを頂いていまして、今回、先生が定常値になっていると判断しているように思います。

○柴田専門委員 私は定常状態と考えてもいいのではないかなと思いました。僕は次の20

ページのFig. 1の上のグラフを見ても、これは定常状態と見てもいいのではないのでしょうか。一度下がって、またぴっと上がっているのですけれども、むしろ上がっているほうがいろいろな測定誤差とかがあって、全体的に見れば70日ぐらいでも横になっていると判断してもいいと思いました。

○頭金座長 どうぞ。

○川嶋課長補佐 すみません。事務局でございます。

本日御欠席の林専門参考人の御意見を紹介しそびれましたので、紹介させていただきます。

「服用方法（連日か週1回か）によらず結果が同等なのは脂溶性ビタミンだからだ、というのは妥当な解釈だと思います。私は薬物動態に関してさほど詳しくはないのですが、脂溶性の場合体内に蓄積しやすいのではないのでしょうか？『ほぼ定常値になっている』と判断する自信はありません」との御意見を頂いておりますので、紹介させていただきます。

失礼しました。

○頭金座長 林先生のコメントも、定常状態になっているかどうか、確信が持てないという御意見だったかと思うのですが、そのほか、先生方、いかがでしょうか。

20ページのFig. 1のデータについて、定常状態になっているかどうかをこの評価すべき留意点として書くかどうかということです。横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 すみません。薬物動態的には、半減期の7～8倍でほぼ定常に達するという考え方が、点滴とかの場合なののですけれども、一般的で、たしか初めのほうに出てきた資料の中に25(OH)D<sub>3</sub>の血中半減期は15日とかとあったのです。7倍すると112日ぐらいになって、大体、先ほどからのいろいろなデータを見ていくと、100日前後でほぼ定常に達しているということを考えると、これもほぼ定常に達していると受け取ってもいいのかなと思いました。

それから、ちょっと戻りますが、最初のほうの結果で社内資料とかでも16週間後というふうに計測していましたが、それもそういう定常状態に100日ぐらいで達するという前提で行っているならば妥当であったのかなと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかはいかがでしょう。

では、19ページは、4)の3ポツ目の「終了時まで定常状態に至ったか不明」を消して、柴田先生のほぼ定常状態になっていると判断しても差し支えないという文言を入れるほうがよいのではないかという横田先生の御意見ですか。

○横田専門委員 はい。大体、定常状態に達したところで見ていると受け取っていいと思います。

○頭金座長 ほかの先生方、いかがでしょう。

では、事務局、ここは修正ということよろしいですか。

○川嶋課長補佐 はい。それでは、4) の3つ目のポツのところをほぼ定常値になっているといった記載に修正させていただくこととします。御確認いただければと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それから、もう一つ、22ページの⑥の試験ですが、症例報告を22ページと23ページにわたって事務局案として、このような症例報告を評価書のほうに記載してはどうかということで、柴田先生からこの体裁でよいと思いますという御意見がありますけれども、これについては、この事務局案の文章を載せるということでもよろしいですか。22ページ、23ページの⑥の介入試験になります。

よろしいでしょうか。

どうぞ。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

ありがとうございます。これはイメージでございますので、また評価書案を作成したときに改めて御確認いただくことでもいいかなと思っております。

○頭金座長 分かりました。

では、一応、評価書案にはこれを加えていただくということにしたいと思います。

各試験についてのコメントは以上なのですが、全体を通してのコメントがあればお願いします。先ほど梅村先生からも御指摘のあった全体に関わる事項なのですが、これはもう時間がないですけれども、事務局、どうしますか。

○川嶋課長補佐 46ページを御覧いただければと思いますが、今回頂いたものは祖父江先生、柴田先生、それから、本日御欠席の林専門参考人から「前回同様のコメントですが、有効性を評価する目的の研究が多く、『安全面』についてはやや弱い感じです」との御意見を頂いております。

以上でございます。

○頭金座長 これは先ほどの祖父江先生からの御指摘のように、毒性を目的とした試験ではないので、この最高用量をNOAELと読むのは違うように思うとかという御指摘があります。今回のこのエビデンステーブルをつくる上では、個別の評価をしていただいたとおりののですが、今後、この品目の評価をエビデンステーブルに基づいてしていく際に、祖父江先生等から頂きました、林先生も同じことだと思えるのですけれども、留意してリスク評価をしていくことになるかと思えます。祖父江先生、何か追加でございますか。

○祖父江専門委員 いや、ここに書いてあるとおりののですが、どうやって使うかに関してはかなりクリティカルな問題だと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、何か先ほどの件に関して追加でありますか。

梅村先生、よろしいですか。

○梅村専門委員 いいと思いますが、今、少し議論に、つまり、少し目的がずれてしまっているような試験、ヒトの試験とかを安全性評価に利用できるかのところにエビデンスの

AからCの質の判定が影響するかどうかの話になっていたような気がしたので、私の意見としては、あくまでも質は安全性評価に利用できるかどうかの問題ではなくて、データの質だけを議論すればいいのだらうと思います。私の理解ではそうだったので、その辺り、ちょっと整理させてもらっただけです。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生もこの点、途中でコメントされていたと思うのですけれども。

○松井専門委員 質に関しては、今、梅村先生がおっしゃったとおりだと思います。同意いたします。単純にデータの質を評価すべきだと思います。

繰り返しになりますが、今回、25(OH)D濃度を有害影響と見ることができるのかできないのか。多分、これは無理だと思うのです。そうしますと、NOAELという言葉は使えない。HOIという言葉になると私は考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

NOAELとして使うか、HOIという言葉を使うかについては、これは議論すると時間がかかると思うのですけれども、事務局、これは次回でしようがないですか。

○川嶋課長補佐 はい。次回以降にさせていただきたいと思います。

そして、先走って申し訳ございませんが、本日、この資料3-2が一通り御議論いただきましたので、これを、この後、見ていただこうと思っておりましたが、資料3-3のエビデンステーブル案のほうに、本日の議論を踏まえて、それを盛り込んで、また次回以降、御確認を頂ければと思っております。

すみません。よろしく申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

では、今日の各試験の議論、それから、主要評価項目が25(OH)D<sub>3</sub>をしたときにNOAELと言えるのか、HOIではないかということも含めまして、次回以降、資料3-3についても御確認いただければと思います。

事務局、今日はここまででよろしいですか。

○川嶋課長補佐 すみません。机上配付資料1を見ていただきたいと思います。左上に「efsa」と書いてある英文のものでございます。

御説明させていただいてよろしいでしょうか。

○頭金座長 はい。どうぞ。

○川嶋課長補佐 机上配付資料1はEFSAのホームページに掲載されておりますEFSA新規食品ワーキンググループの議事録等でごさいますして、4ページの6.7.というところを御覧いただきたいと思います。

ここはカルシジオール。これは25(OH)D<sub>3</sub>でございますが、このNOVEL FOODとして申請されたものについてワーキンググループで議論している議事録で、どうも、従前、製造工程、毒性情報等に関する情報を要求したところ、それに対する回答を受けたので、それを基に

議論したところ、さらに申請者から追加の情報が必要であると考えたので、追加情報の要求を申請者に送るという内容でございます。

最後のページの「別紙」と書いてあるものは、このカルシジオールの申請状況等が記載されておるもので、下から2つ目のカラムに「Status / DeadLine」とございまして、StatusはAdditional data request、2019年11月22日にClockがストップしたとなっております。

これはNOVEL FOODとしての申請でございますけれども、このような状況につきまして、EFSAのほうからどのような情報の求めがあって、どのような回答をしたのかという辺りを本品の安全性の評価に必要ではないのかなというふうに思うところでございまして、この点について先生方の御意見を頂ければと思います。

よろしく申し上げます。

○頭金座長 ありがとうございます。

机上配付資料1について、EFSAの申請資料なのですけれども、どのような追加情報を求められているのかということについて、指定等要請者に補足資料として提出してほしいという依頼をかけたいということですが、よろしいでしょうか。

(同意多数)

○頭金座長 ありがとうございます。

では、事務局、よろしく申し上げます。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。

○頭金座長 それでは、定刻を過ぎてしまいましたけれども、エビデンステーブルについて、頂いた今回の意見も踏まえてエビデンステーブルあるいは資料3-2の修正版を御確認いただければと思います。また次回に議論していただきたいと思います。

それでは、その他、コメント等はございませんでしょうか。

事務局、よろしいですか。

○川嶋課長補佐 はい。特にございません。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、本日の25-ヒドロキシコレカルシフェロールにつきましての調査審議をこれまでにしたいと思います。次回以降、引き続き調査審議をすることといたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

事務局から、今後の進め方について説明をしてください。

○川嶋課長補佐 必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、議事の「(6) その他」として、全般を通じてでも結構ですが、何かございましたら、お願いをいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、事務局から次回の予定等について何かありますか。

○川嶋課長補佐 次回会合は、日程等が決まり次第、御連絡させていただきます。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、座長の不手際で定刻をオーバーしてしまいまして申し訳ございませんでした。以上をもちまして、第13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。