

食 品 安 全 委 員 会 添 加 物 専 門 調 査 会

第 63 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 10 月 21 日（火） 14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）５－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムに係る食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出席者

（専門委員）

福島座長、石塚専門委員、井上専門委員、梅村専門委員、
江馬専門委員、久保田専門委員、頭金専門委員、中江専門委員、
三森専門委員、山添専門委員、吉池専門委員

（参考人）

瀧本参考人、森田参考人

（食品安全委員会委員）

見上委員長、小泉委員、長尾委員、本間委員

（事務局）

栗本事務局長、日野事務局次長、北條評価課長、
猿田評価調整官、蛭田課長補佐、大竹係長

5. 配布資料

資料 1－1 ５－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの食品添加物指定に関する
要請書

資料 1－2 添加物評価書 ５－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム（案）

資料 1－3 追加関連論文（５－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム）

6. 議事内容

○福島座長 それでは、第 63 回「食品安全委員会添加物専門調査会」を開催いたします。

本日は、11 名の専門委員に御出席いただいております。

江馬先生は少し遅れるということです。

専門参考人として国立保健医療科学院の瀧本秀美先生。それから、国立健康・栄養研究所の森田明美先生にも御出席いただいております。

今井田、中島、林の 3 人の専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。

食品安全委員会からも委員の先生方が出席されております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきまして、お手元に議事次第を配布しておりますので、まず、事務局から資料の説明をしていただきます。お願いします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料の確認に入らせていただきます。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料 1－1「5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの食品添加物指定に関する要請書」。

資料 1－2「添加物評価書 5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム（案）」。

資料 1－3「追加関連論文（5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム）」でございます。

なお、資料 1－1、資料 1－3 の添付資料につきましては、大部になりますこと等から傍聴の方にはお配りしておりません。

公表資料につきましては、調査会終了後事務局で閲覧できるようになっておりますので、必要の方はこの会議終了後に事務局までお申し出いただければと思います。

不足の資料等ございますでしょうか。

○福島座長 よろしいですか。それでは、議題の 1 に入らせていただきます。5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムに係る食品健康影響評価についてです。

説明をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 それでは、資料 1－1、1－2 及び 1－3 に基づいて、概要を御説明いたします。

初めに資料 1－1 でございますけれども、14 ページの「（5）製造方法」、15 ページの図 3－2 にございます製造工程につきましては、製造特許等の関係で要請者の希望により、非公表にしたいということでございます。傍聴の方にはその部分のマスキングしたものをお配りしておりますことをお伝えいたします。

それでは、資料 1－2 に基づいて御説明をさせていただきます。まず、5 ページを御覧になってください。

用途でございますが、強化剤でございます。本剤はいわゆる葉酸の還元化合物でございます。天然に存在するものであり、吸収され通常血漿中に見いだされる唯一の物質、これは本剤からカルシウムが分離いたしました 5－メチルテトラヒドロ葉酸とされております。

構造式でございますが、そこに記載のとおりでございますして、光学異性体が存在いたします。今回申請されましたものは、天然由来のものと同じ L 体ということでございます。

6 ページ、性状等でございますが、水にやや溶けやすく、有機溶媒にはごくわずか、またはほとんど溶けないということでございます。水溶性の物質ということでございます。

評価要請の経緯でございますけれども、葉酸はホルミル基あるいはメチル基の 1 炭素単位の転移反応に関与する酵素の補酵素ということでございまして、DNA 合成、アミノ酸代謝等に関与しているものでございます。

我が国では既に葉酸が添加物として使用を認められております。通常の食生活では、欠乏することはないとされておりますけれども、妊娠中の女性では欠乏が認められることがあるということで、日本人の食事摂取基準におきまして、推奨量や上限量、これが定められております。

今回評価依頼のありました 5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの陽イオンが解離いたしました 5－メチルテトラヒドロ葉酸は、先ほどのお話ししましたとおり、還元型の葉酸化合物ということでございます。

事業者、要請者が本剤のメリットとして述べておりますものは、生物学的有効性が同等かより高いと予測していることとビタミン B₁₂ 欠乏症による血液学的兆候を隠蔽する可能性のないことを挙げております。

厚生労働省は、葉酸の代替物質ということで、5－メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムの指定要請がなされたことから、添加物指定の検討を行うに当たり、食品安全委員会に対して評価を依頼してきたものでございます。

37 行目の添加物指定の概要でございますが、厚生労働省は適切な成分規格を設定するとともに、使用基準といたしまして、保健機能食品及び特別用途食品以外の食品に使用してはならない。更に一日当たりの摂取量 1,000 µg を超えて使用してはならないと設定するとしております。

7 ページの 9 行目からでございますが、安全性に係る知見の概要でございます。

まず、体内動態でございますけれども、大前提といたしまして、本剤は水溶液中でカル

シウムイオンと、5-メチルテトラヒドロ葉酸に解離して吸収されまして、吸収された後には食事由来の葉酸と区別できなくなるということでございます。JECFA 及び欧米においては、そのような考え方で評価が進められているものでございます。

まず、吸収の項目はございます。7 ページの 22 行目及び 30 行目から、これはヒトを対象にしたデータでございますけれども、JECFA においてはこのようなデータを評価いたしまして、ヒトにおける 5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムのバイオアベイラビリティは葉酸と同等であり、他の吸収された天然の葉酸と同様に代謝されるというような評価をしているところでございます。

8 ページの 3 行目以降に、代謝及び分布の記載でございます。葉酸が天然に存在すること。天然には、ポリグルタミン酸の側鎖を有しているということ。吸収される際にはモノグルタミン酸型になるということ。腸肝循環が認められるということ。更に細胞内に取り込まれた葉酸が再びポリグルタミン酸型になるということなどを記載しております。

9 ページ、排泄の記載でございます。摂取量を多量にとりますと、腎の再吸収能力を超過して、尿中排泄量が多くなるというようなことを記載しております。

下の図の 1 でございますけれども、要請者の提出資料を一部修正して掲載しております。代謝の先生方におかれましては、御確認をお願いしたいと思っております。

次に毒性でございます。本剤につきましては、急性毒性、90 日間の反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び遺伝毒性試験が提出されております。後ほど御紹介いたしますけれども、JECFA、米国及び欧州においては、葉酸のヒトでの知見に追加いたしまして、これらの毒性試験を評価しているというところでございます。

10 ページの 1 行目から急性毒性でございます。5-メチルテトラヒドロ葉酸本剤と、主要な不純物について、急性毒性試験を行っております。

更に 15 行目から反復投与毒性試験でございます。これを見ていただきますと最高用量群の雄で、酵素の濃度が有意に低下したというような所見が出ておりますけれども、この著者らにおいては、用量相関性がないということと生物学的に通常認められる範囲であるということで、NOAEL は最高用量であります 400 mg/kg 体重/日というところを取っているところでございます。

発がん性でございますけれども試験は提示されておられません。JECFA においてはヒトにおける必須ビタミンとしての天然の還元型 5-メチルテトラヒドロ葉酸の代謝及び栄養機能の特徴が十分示され、その運命が判明していることから、そのような試験は必要でないと評価しているところでございます。

10 ページの 33 行目から生殖発生の記載でございます。胚／胎児毒性等は認められなかったという記載でございます。

11 ページの 1 行目から遺伝毒性試験でございます。ここに 4 つの試験を記載してございます。

本日御欠席でございますが、林専門委員の方から事前に御意見をいただいて、評価書の修正を行っております。

11 ページの 19 行目からでございますけれども、マウスのチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験におきまして、S9mix の非存在下で被験物質に長時間暴露させることによって、弱い遺伝毒性が認められたという記載がございます。

実はこのところにつきましては、突然変異の発生頻度につきまして、統計学的に有意なものであるか、要請者に確認を求めているところでございますが、現時点で回答がなされていないという状況でございます。

ただし、林先生の方におかれましては、回答がどうであれ結論は変わらないということでいただいております。結論につきましては 12 ページの 14 行目からでございますけれども、*in vivo* の小核試験等において陰性であることから、本物質は生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

その下の 18 行目からでございますが、ヒトにおける知見ということでございます。

葉酸については多くの試験の報告がございます。国際的にはこれらの報告に基づいて、いわゆる ULと言われておりますけれども、許容上限摂取量を設定しているところでございます。

20 行目の試験でございますけれども、本剤の有効性を見る目的で行われた試験でございます。まして、投与期間中に、安全性の問題は生じなかったということでございます。

26 行目以降でございますけれども、ここに記載しております参照 38 というものは、米国の IOM という学会のまとめた報告書でございます。国際的には JECFA、欧米においては、この報告書元に UL を設定しているという重要な文献でございます。

ここでは、ビタミン B₁₂ の欠乏した悪性貧血患者における神経症状を促進もしくは悪化させることを示唆される報告があるということでございます。

言い換えますと、5 mg 以下であれば、ビタミン B₁₂ の欠乏した悪性貧血の患者さんの症状を悪化させるようなことはない、もしくは NOAEL、LOAEL ということでそれぞれ考え方を示して設定しておりますけれども、そこら辺が分岐点となっております。

また、12 ページの 33 行目からでございますけれども、発がんとの関連を指摘したもの

でございます。動物試験においては葉酸が消化管のがんを抑制、もしくは促進するという報告がございます。

一方、ヒトの疫学調査において同様にがんを促進もしくは抑制したという報告も最近がございます。

追加関連論文ですが、資料 1－3 を御覧になっていただきますでしょうか。追加の 2 という文献を付けておりますけれども、これは 2008 年に公表されたものでございます。北米で実施されている葉酸の強化に対しまして、いろいろな問題を指摘したものでございます。

ただ、この著者においては、葉酸強化を検討している国は慎重にあるべきであり、さらなる研究を促し葉酸摂取のメリット、デメリットを明らかにすべきというようなことで、締めくくっているものでございます。

また、資料 1－2 に戻っていただけますでしょうか。12 ページの 40 行目から抗原性の記載でございますが、そこに記載したような理由から過敏症が起こる可能性は極めて低いということで記載をしております。

13 ページの 5 行目からでございますが、葉酸を補酵素とする酵素の遺伝多型により特定の疾患のリスクが上下するということが知られているものでございます。

次に、一日摂取量の推計でございます。まず、日本でございますが、国民健康・栄養調査から、男女平均で 306 μg ということでございまして、日本人の食事摂取基準における推奨用量である 240 μg を男女いずれも上回っているという状況でございます。

ただし、妊娠の可能性のある女性等においては、400 μg が望まれるということでございまして、このグループの方々には推奨用量には達していないということがあるということでございます。

27 行目からでございますが、本剤の陽イオン側であるカルシウムについて食事摂取基準との比較を行ったものでございまして、UL の範囲に入っているということが確認されております。

14 ページ以降でございますけれども、欧米においても、そこに記載のとおり推奨用量が公表されているところでございます。また、先ほどお話ししましたが、米国及び欧州の一部の国々では、穀類製品等への葉酸強化が義務化されているということでございまして、一日当たりの摂取量は最大で 100 μg 程度増加させているということでございます。

15 ページの 4 行目でございますけれども、要請者の考察でございまして、本剤は、葉酸の代替品として使われるというものでございまして、対象食品が増加することもないので、過剰摂取の問題が生ずることはないということを言っているところでございます。

10 ページから国際機関等における評価でございまして、JECFA においては、今回食品安全委員会に提出された資料と同等の資料を評価いたしまして、16 行目の真ん中以降でございしますが、本剤を葉酸の代替品としてそこに記載されている食品に使用することは安全性上問題ないと判断しているものでございます。

23 行目からでございますけれども、アドホックな FAO/WHO の会合において、こちらは葉酸でございますけれども、UL を 1 mg/日と評価しているところでございます。

FDA においては GRAS 認証が行われているということと、新しい食品成分としての届出がなされて合法的に使用されているということを記載しております。

16 ページの 1 行目からでございますが、UL の設定根拠ということでございますが、こちらは先ほどの添付資料の参考資料 38 を参考に、最終的な根拠資料といたしまして、悪性貧血患者における血液学的兆候の隠蔽というものがない用量として、それが見られる最低の用量として、LOAEL として 5 mg/日を取って、不確実係数を 5 ということで、UL は 1 mg/日と評価しているものでございます。

IOM でございますが、これは米国の学会でございしますが、ここで設定した UL が 16 ページの 19 行目からございます。

我が国でも UL を 1,000 µg としておりますが、米国もしくは EU のように、年齢によって UL を細分化していないという違いがございます。

21 行目から EU における評価でございまして、葉酸に加え、本剤についても評価を行っております。いずれも UL は 1 mg/日というふうに評価をしております。

17 ページを御覧になっていただきますと、UL の設定根拠でございますが、こちらでも葉酸を取ることに伴うビタミン B₁₂ 欠乏患者に対する何らかの問題をエンドポイントとして UL を設定しております。考え方は米国と同じということでございます。

我が国における評価でございますけれども、20 行目からでございますが、我が国においては、栄養機能食品の規格基準というものがございまして、そこに記載されているような基準になっております。

また、疾病リスク低減表示に係る特定保健用食品については、そこに記載のとおり、上限値が 1,000 µg ということで規定されております。

いたがしまして、添加物として今回の使用基準が設定されますと、この栄養基準に合うということで、整合性が取れるということでございます。

UL の設定根拠でございますが、日本においては、欧米と少し異なっておりまして、18 ページの 1 行目において、妊娠可能な女性において影響がなかった量ということで、最大

限の 5 mg を NOAEL にとって、更に、不確実係数でございますが、長期のデータがないということと、妊婦さんという限定されたグループから得られたデータということで、UF 5 を取って、UL は 1,000 µg ということで、結果としては、日・米・欧において、同じ評価結果になっているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。それでは、5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウム、L-5MTHF-Ca について、これから審議をしたいと思います。

まず、最初に、いつものように品目の概要について、久保田先生、お願いできますか。

○久保田専門委員 ただいま事務局より丁寧な御説明がありましたので、それで大体はよろしいと思います。少しだけ補足させていただきますと、5 ページ、構造式の下で 3 行でございますが「本品には様々な不純物が存在し」というところがございます。そこだけを確認させていただきますと、成分規格案において、ジアステレオ異性体、これは S 型なのですが、そこが R のものの異性体が 0.1% 以下、その他の葉酸及び関連物質というのが、評価書の後ろの方の別紙の 1 のところに構造式がいろいろ出ておりますが、19 ページとか、20 ページに出ております。そういうものが 2.5% 以下と定められているということを確認させていただきます。

それから、性状につきましては、先ほど御説明のとおりでございます。評価要請の経緯でございますが、御説明がございましたように、既に葉酸が認められているわけでございますけれども、食品添加物として指定されています。

通常の食生活では欠乏することはほとんどないのですけれども、妊娠中の女性では欠乏が見られることがあるということで、食事摂取基準でそういうものが、葉酸の推奨量や上限量が定められているということ。

そういうことから、栄養機能食品とか、そういうものに使われることがあるということです。葉酸の欠乏がありますと、悪性貧血とか、白血球の減少が知られているということで、これもある意味重篤な症状だということでございます。

もう一つ、葉酸は胎児における神経管閉鎖障害の発症リスクの低減にも有用であるということで、これがまた特定保健用食品の中に、新しく疾病リスク低減表示ができるものができるまで、そういうものにも使うことができるということで、添加物として有用であるということがございます。

ここで出されております、L-5MTHF というのは、還元型の葉酸化合物、これが非常に葉酸活性、そういう生物学的な有効性が葉酸と同等かより高いと予測されること。先ほど御

説明があったとおりでございます。そういうことから、こういうものが、栄養機能食品とか、特定保健用食品のものに対して使えるということで要請がなされたということでございます。

ということで、6 ページの下から 2 行目です。厚生労働省は使用基準を保健機能食品及び特別用途食品以外の食品に使用してはならず、また、グルタミン酸として一日当たり、1,000 μg を超えて使用してはならないと決めているということでございます。

栄養機能食品の中の栄養強化の中で表示してもよいという品目の中に葉酸が入っているわけですが、必ず下限値と上限値が定められております。葉酸の場合には 60 μg が下限値で、上限値が 200 μg ということです。

それから、特定保健用食品にあっても、一日摂取目安量の上限値が、1,000 μg ということで、これもいずれも、使用基準案が 1,000 μg 以下ということで、これを超えていないのでよいのではないかとということでございます。

もう一つ申し上げるのを忘れましたが、5 ページの葉酸の類似化合物というか、ここでは、葉酸は欄外のところでございます。説明を忘れました。申し訳ございません。3 でございます。

葉酸は、狭義には、モノグルタミン酸を指しているのですけれども、それが我が国において食品添加物として用いられている。

広義には、葉酸活性を有する類似構造物の総称として葉酸というのは用いられておりますので、それはどういうものかということ、グルタミン酸が、これは一つですけれども、2 個から 6 個付いたようなものが含まれて総称として用いられます。

ということで、ここでは、葉酸の一般的記述において葉酸そのものを示す場合を除いて葉酸類と表記しているということでございます。

以上でございます。

○福島座長 ありがとうございます。そうしましたら、5 ページを見ていただけますか。2 の化学名から構造式、それから、今、久保田先生から説明がありました脚注のところ、このところで何か御質問はありますか。よろしいですね。

6 ページ、性状等ということで、ということだということでございます。

7 の評価要請の経緯であります。そこに悪性貧血のこと。それから、神経管閉鎖障害のことと、そういうもののリスク低減に有用であるということが書いてあります。

この辺りで御質問はございますか。あと、ずっと下の方を見ていただきまして、32 行目

～35 行目について、厚生労働省は、事業者から葉酸の代替物質として L-5MTHF-Ca の食品添加物指定等に係る要請がなされたことから、指定等の検討を開始するに当たり、食品安全基本法に基づき、食品安全委員会に対し、L-5MTHF-Ca に係る食品健康影響評価が依頼されたものであるということでもあります。

そこまでよろしいですね。

次に、8 の添加物指定の概要、6 ページから 7 ページ、いかがでしょうか。

どうぞ。

○吉池専門委員 表現のことだけですが、6 ページの 38 行目からの主語は「厚生労働省」ということですね。検討した上で指定しようとしているのは厚生労働省であり、その後の時間軸として、「なお、厚生労働省は、使用してはならないとしている」というのは、決まった話なのですか。これから検討をしようとしているのですか。

○蛭田課長補佐 FSC の評価を踏まえ、今後検討を進めていくということでございます。

○吉池専門委員 主語と時間軸が、ややわかりにくい文章かなという感じがいたしました。

○蛭田課長補佐 そこは修正させていただきます。

○福島座長 なるほど、言われますとそのとおりですね。これはよろしいですか。40 行目の特別用途食品とは何ですか、教えてください。

○久保田専門委員 厚生労働省に認可を求めて、病気の方のため、例えばアレルギーの方ですとか、妊婦の方のための、粉ミルクとか、特別のそういう栄養を補給する、特別用途食品というのが 1 つあります。

もう一つ、保健機能食品というのがまた別に同じく健康増進法で決まっております、そこでは栄養機能食品と特定保健用食品の 2 つがあるという、ちょっと入り組んでいるのですけれども、いろいろなものがございます。

特に特定保健用食品というのは、そうではないものも入りましたけれども、一般的には個別に認可をされるものが多いのです。栄養機能食品とはビタミンやミネラル等の栄養素の補給のために利用される食品で、その栄養素が定められた上・下限値の範囲内に入っているという基準が満たされていれば、そういうものを表示して、勿論、厚労省の認可を得ているのですけれども、表示ができる食品ということが決まっております。

そのような説明で良いのでしょうか。

○福島座長 その特別用途食品というのは、何かなと思ったのですけれども、今、言った病気に対する食品ですか。

○久保田専門委員 病気の方とか、アレルギーの方とかこういうマークが付いているもの

と、その中に実は特定保健用食品も、そのジャンルの中にそれも一つ入っているのです。それとまた別に栄養機能食品というのもあります。ちょっと複雑なのですけれども。

○福島座長　ありがとうございます。ほかによろしいですか。

そうしましたら、7ページのⅡ、安全性に係る知見の概要に入ります。1の体内動態につきまして、山添先生お願いいたします。

○山添専門委員　体内動態について吸収、分布、代謝、排泄ですが、最初の吸収のところで葉酸の吸収率は50～75%とされています。先ほどの葉酸の定義のところと関係してくるのですが、このものをナチュラルな葉酸の食物からの吸収と同様に扱うか、メチル体としての吸収率は文献にないとするか、葉酸類としてまとめて扱うのか、そのところを後で議論しなければいけないかなと思います。

○福島座長　山添先生、ちょっと待っていただきますか。そういう意味で、7ページの11行目から17行目、ここに書いてあることですが、L-5MTHF-Caは溶解時あるいは吸収時に容易にL-5MTHFに解離すると予測されることから、体内動態についてはL-5MTHF-Caのほか、葉酸及びL-5MTHFのデータを基にL-5MTHF-Caの挙動を検討することとしたとなっておりますけれども、まずこの調査会でこれをまず認めるかどうかです。山添先生、良いですか。

○山添専門委員　このところで、すべてのものについてデータがそろっているわけではないですから、ある意味で類似物から類推をする必要があるので、できる限りのデータを集めて最終的に要らないものだけを除くという方針で一応進めるべきかなと思います。

そのときの吸収のところで、今回の対象物質そのものについてのバイオアベイラビリティのデータは、それほど詳しいものはないというか、用いた用量において飽和現象があるので、どの時点の値を採用するのかということになるかなと思います。

それは、後で議論するとして、ナチュラルな場合には、この程度だという表現がここに書いてあるということかと思います。

基本的に、文献を読んでいきますと、ナチュラルな葉酸と5-メチルテトラヒドロ葉酸の部分との違いということで、比較がいろいろな文献には出ています。

全体として総まとめをすると、比較的5-メチルテトラヒドロ葉酸の方が体内に入ってから長時間残留せず、比較的速やかに出ていくタイプであるという記載になっています。

ただし、単回で投与した場合においては、利用率については、それほど差がないという表現になっております。

吸収に関しては、ナチュラルなものについては、生体側の、いわゆるトランスポーターに相当するものについて入っていく可能性と、それから5-メチルテトラヒドロ葉酸につ

いては、異物と同じ扱いで受動輸送によって一部は入っていくということではないかと文献では示唆されております。

一旦吸収が終わってから、循環血流から細胞の中に入るという段階においても、細胞の中での、1つはキャリアがあるということと、それから、グルタミン酸の抱合体の話が先ほど出て、1つ付くという話がありましたが、それ以外に、ポリグルタミン酸になる形で細胞内に貯留されるという形のことが書かれている文献があります。

ですから、ポリグルタミネートは細胞の中で、あるいは外にある場合、一旦切れてモノグルタミネートになって吸収されるという形になります。細胞の中でも貯蔵形としての存在は、ポリグルタミネートの形になるということになるかと思います。

もう一つは、体内でどれだけ存在するかを決めているファクターが腸肝循環だということを書かれておりまして、一旦入っていたものが、腸管から吸収され門脈を通過して肝臓の中に入る。肝臓の中に入ったものが、胆汁中に排泄されます。胆汁中に排泄をされたものが、もう一度消化管で処理をされて、血流を介して肝臓に戻ってくるという現象で、このことにおいて体内での実際的な半減期が延長されるということが書かれています。

体内における排泄に移行するまでには、ある程度の濃度まではそのままの形では排泄されないと書いてあるのですが、文献によっては300、文献によっては400 μg と書いてありますが、ラットではそれ以上になってくると葉酸類が尿中に出てくるということで、比較的生体の中では保持をする機構が少量の場合には働いているということがあるようです。

そこで、9ページのところに行きますと、排泄のところが書いてありまして、先ほど言いましたように、葉酸の摂取量が、2~300 μg を上回ると、ヒトの腸粘膜の代謝能の限度を超え始めます。

葉酸の排泄に関しては、ここに非妊娠の女性と書いてありますが、通常量の場合、低い用量の場合には、葉酸そのものとしての尿中排泄は低いということになっています。

それに対して、400 μg を超えると、尿中にも葉酸類が出てくることになるという記載になっています。

このところでは、腎の再吸収能力ということになっています。腎では通常、あまり出ないので、腎には、一旦出たとしても再吸収されて血中に戻るシステムがある。それがある程度の濃度以上になると出てくるのだというシステムが存在するということではないかと思います。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。山添先生のただいまの説明に何かコメントはございますか。先ほど私が言いましたように、7 ページの 11～13 行目、このような形で検討するというので、今、説明してもらいました。

山添先生、確認ですが、多量に取ったとしても蓄積性はないということによろしいですね。

○山添専門委員 多分メチル体の方が比較的速やかに葉酸そのものよりも除去されるという感じがします。ただし、吸収の機構が天然のものについては特殊なトランスポートの系が働くと書いてありますので、つまり飽和が起きる可能性がある。ということは、ナチュラルのものは、自然にあまり大量には入ってこない可能性があると一段目にあるのですが、実際のところを見てみると、たくさんだと、葉酸そのものが入ってくるとありますので、受動輸送でも入るということになっています。

それで、今回該当する 5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムは、受動輸送で恐らく入っているのがメインだと思いますので、量的にたくさん投与すれば、一旦は入る。ただし、腎からの排泄もある程度速やかに、ナチュラルなものよりは起きるだろうという感じはします。

1 つわからないのは、組織内に貯留される形として、ナチュラルのものと同じように、グルタミン酸の多重抱合体、そういう形で貯蔵されるシステムがどの程度働くのかということと、バインダーつまりは結合タンパクがどうもナチュラルなものにはあると、そのものが同じように結合体が働いて貯留ということが起きるのかどうか。その違いがナチュラルのものとのどの程度差異があるのかということは、この文献からははかれない。そのところが問題かなと思います。

○福島座長 その点、わからないにしても、ほぼ同等というような考え方で、次の毒性の方もみんな見ておいて良いですか。

○山添専門委員 血中濃度の推移のデータを見ますと、ナチュラルな葉酸と 5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムで AUC とかも変わっておりませんので、比較的に出ることには出ているので、それほどたまるということはないと思います。

○福島座長 ほかに御質問はよろしいですか。

そうしますと、もう一つ確認したいのですが、9 ページの図です。細かい図がずっと書いてありますけれども、ここのところは代謝の先生、このままで良いですか。

瀧本先生、いかがですか。

○瀧本専門参考人 腸管と、括弧みたいな形で書いているのが、腸管の上皮細胞を意味し

ているのですか。

○福島座長 差し絵のところで行われているかどうかということですか。

○瀧本専門参考人 そうすると、右側の線がちょっと不思議な位置だなと思うのですけれども、ちょっと難しいのですけれども。

○福島座長 どういう表現方法が良いですか。パスウェーそのものは良いですか。

○瀧本専門参考人 はい。

○福島座長 一番詳しいのは、瀧本先生ですか、先生、ちょっと考えていただけませんか。

○瀧本専門参考人 そうですね。もう少し見やすい形のものにしたいと思います。

○福島座長 お願いします。事務局これについて何かコメントありますか。

○蛭田課長補佐 特段ございません。相談させていただいてわかりやすいように、つくりたいと思います。

○福島座長 お願いします。瀧本先生、参考人でお呼びしておいて宿題をさせてしまいまして、済みません。

ほかによろしいですか。

そうしましたら、次は、吸収のところに関しまして、代謝及び分布、それから排泄はこのような形で行われているということを理解して、次に毒性のところに入りたいと思います。

それでは毒性のところを、石塚先生、お願いします。

○石塚専門委員 毒性のところなのですが、先ほど説明がありましたとおり、10 ページの1行目からが急性毒性になります。そちらの方には記載されていないのですけれども、4行目の方の、屠殺、剖検し、肉眼的観察を行いまして、結果は異常なしということで、LD₅₀が2,000 mg/kg 体重以上ということになっています。

15行目からの反復投与毒性試験なのですからけれども、こちらの方では最高用量の400 mg/kg 体重/日でASTとか、LDHとか、血液中の生化学的なパラメーターで、こちらの酵素類の低下が見られています。

一部依存的ではないというところがあるのと、雄に顕著で、雌ではあまり低下しなかったということと、この低下自体がどういう毒性学的な意義があるかというところで、濃度に従って見ると、特に一度上がって下がるような、そういう動きも示しておりませんので、これは毒性学的な意味はないのではないかと考えております。

反復投与毒性試験の方は、13週の試験しかないのですけれども、ラセミ体の方では犬やラットを用いて26週の試験が行われておりまして、こちらの方も異常は認められなかった

という結論になっています。

今回は、評価対象である L-体のデータがあるためラセミ体は入れないということでしたので、こちらの反復投与毒性試験の結果には載せていないそうです。

30 行目の発がん性試験なのですけれども、この物質は発がん性に関する試験は行われていません。長期の試験が必要かどうかということについては、勿論、先生方の御意見をお伺いできればと思うのですけれども、今井田先生ともお話をさせていただいたのですが、まず、葉酸というか、この物質にエピジェネティックな作用があるのではないかという報告があるのですけれども、それを考慮したとしても、エピジェネティック作用というのが、ハイパーメチレーションだったり、ハイポだとか、暴露された時期に全く両極端の作用が出てしまっているということで、仮にノーマルなラットを用いて長期試験を行った場合で、果たしてリスク評価に役立つ結果が得られるかどうかということが、ちょっと疑問かなと思っているのが 1 点。

あと、葉酸に関しては、最初に説明がありましたとおり、既に細胞内に入ってから運命もすべてわかっているということであれば、あえて長期試験はなくても評価は可能ではないかという結論を、一応持っております。

以上です。

○福島座長 ありがとうございます。石塚先生のコメントについて、御質問をお願いいたします。

三森先生、どうぞ。

○三森専門委員 反復投与毒性試験において、最高用量が 400 mg/kg と設定された根拠についてコメントします。資料を見せていただいたのですが、根拠は記載されていません。添付資料 17 の 17 ページです。

そこに 5 ポイント 6 のトリートメントというところがありますが、そこにドーズレベルセレクションと書いていますね。そこはスポンサーによって指示された用量だということであって、なぜ 400 なのかが記載されておられません。

急性毒性の LD₅₀ は 2,000 mg/kg 以上ということですので、投与可能な用量がさらに上にあったはずだと思うのです。というのは、この後御説明があります発生毒性では、1,000 mg まで投与しているわけですね。なぜ 400 で止めてしまったのか、さらに投与可能な用量があったのではないかと思います。結局 400 で出てきた AST とか LDH の動きについても最終的に安全かどうかというところまでの評価を困惑にしています。恐らく大丈夫だと思うのですが、反復投与毒性試験が十分な毒性用量まで実施されていないですね。私の見過ごし

しなのかもしれませんが、申請者の方から何か情報はありますでしょうか。

○蛭田課長補佐 済みません。そのところについては、情報はございません。出している資料のみでございます。

○三森専門委員 ヒトで使われているということもあるのですが、実験動物でどのくらいの用量を投与すると毒性が発現してくるのかを把握しておくべきだと思うのです。欠乏症になれば、いろいろな症状が出ますが、投与することによって、先ほど石塚先生がおっしゃったように、疫学的な調査で腫瘍が促進されたり、あるいは抑制がかかったりするようなデータがありますので、何らかのその辺のところを押さえるためにも情報があつた方が良くと思います。

○福島座長 梅村先生、どうぞ。

○梅村専門委員 今のお話だと、添付資料 17 の 16 ページのところで、ドーズセレクションのナショナル、スポンサー側が他の実験からの情報に基づいてサジェストしたと書いてあるのです。

○三森専門委員 そうですね。ほかの試験というのが何なのかが私たちはわかりません。

○福島座長 三森先生としては、400 mg のところの変化を、著者らは、という形になっていますが、打ち消して NOAEL を 400 としているということ。我々調査会としても、そこを確証するためには、予備試験がどうだったかというのを知りたいということですね。

○三森専門委員 そうということです。400 で NOAEL が取れるということだと思うのですが、その根拠となった用量設定の予備試験のデータがあると思うのです。それを見せていただければ、このような変化が発現するのだなということで、納得ができると思います。

○福島座長 そうですね。この 13 週試験をやる前段階、ここでは他のスタディからと書いてありますけれども、そのところのデータがその試験結果が得られるかどうか一遍当たっていただけませんか。

○蛭田課長補佐 確認しておきます。

○福島座長 そうすると、このことについては、著者らは 400 mg であるとしているということで、現在そういうことにしてせざるを得ないと思います。

それと、石塚先生が言われました、また事務局が説明されましたけれども、反復投与毒性試験として最大 13 週試験、マキシマムですが、もっと長期のものをやるかどうかということですが、先ほどの説明のことからすると、長期試験は必要ないでしょう。評価できるでしょうという解釈でよろしいですか。良いですか。

○三森専門委員 結構です。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 表記上の問題ですけれども、このままの表記だったとして 26 行目、用量相関性がないことというのは、雄の最高用量のみで変化があったということを指しているのですね。ということは、必ずしも用量相関性がないわけではなく、それがあるかどうかはわからないということですね。ですからこれは取った方が良いのではないですか。

○福島座長 石塚先生、有意差は付いていなくても、その前の用量では減少傾向があるということですか。そういう意味で用量相関ですか。

○石塚専門委員 実は、濃度を高くすればするほど一応下がる傾向は出ていることは出ているのですけれども、有意差が付くか、付かないかという点でいけば、雌では最高用量だけについてとか、有意差がついたというがないということで、多分こういう記載になっているのだと思います。

例えば AST なのですけれども、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ では付かなくて、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ だけで付いてるとか、そういったことが雌で起こっているという点と、例えば、雄の方の CK なのですけれども、25 と 400 で付いて、100 では付かないとか、そういったような有意差が付くポイントがドーズディペンデントではないということだと思います。

○中江専門委員 ということは、上の表記が間違っているのですか。最高用量群の雄において、これが有意に低下していたというのは、今のお話だと必ずしもそうではないわけですね。

○石塚専門委員 最高用量群プラス、100 が付かなくて、25 と 400 に有意差が付いている。400 には付いていないのですけれども、飛んで 100 にも付いているという、具体的には添付資料 17 の 90 ページと 92 ページになるのですけれども、90 ページの方が雄の変化になりまして、92 ページの方が雌の変化になります。

90 ページの方の表で行くと、上から 2 番目が AST とか LLD とか CK の結果になるのですけれども。

○中江専門委員 用量相関性がないと記載してしまうと、今のような議論になってしまうので、非常に表記がややこしくなるから、これを取ってしまってもいいかがですか。この変化が要するに生物学的な誤差と考えられたことというのが、あまりいい表現とは思えないけれども、別に用量相関性があるろうが、なかろうがそうなのだから、混乱を除くためには、用量相関性がないことというのを取ってしまっても別に良いのではないですか。というか、取った方が良いのじゃないですか。

○石塚専門委員 取るのは全然良いのではないかと思います。

○梅村専門委員 用量相関性がないというのは、つまり最後のところだけが低く付いたけれども、だんだん下がってきていないということを言いたいのではないですか。上がったりがったりしてきて、最後だけが低い低値としては有意差が付いたけれども、途中の中間用量が階段状になっていないという意味としては、この文章のままでとらえられないですか。

○中江専門委員 ただ、実際の数値を見ると、一応最小用量でも平均値としては下がっていて、有意差が付くか付かないかという話で、3つの用量のそれぞれの数値、大して変わりはないですね。統計学的な有意差が付こうが、付かまいが、この低下というのはいずれにしても微々たる変化であって、要するに生物学的な有意性がないという判断ですね。ですから、用量相関性があるだろうがなかろうが関係ないわけです。例えばこれが用量相関性があるように一見見えたとしたら、逆に最高用量でこの程度下がったものを、生物学的に有意ととるかということこそが問題です。

○梅村専門委員 そこで初めて、その値が小さいから意味がないかどうかという話にもなると思うのですけれども、更に追い打ちをかけるように、階段状にもなっていないので、差も少ないけれども、用量相関性もないということではないのですか。

○中江専門委員 でも、そういう議論になってしまうと、一番低い用量でも低下したという変化が、統計学的には有意でなくても生物学的には有意であるという判断になってしまうので、そうすると矛盾が生じるわけです。いずれにしたって、生物学的な有意性はないわけでしょう。

○石塚専門委員 最終的には、確かにこの程度の低下というのは毒性とはいえないということです。

○中江専門委員 それの方が大事でしょう。そこを言えば良いのであって、そもそもどうでもいい変化に用量相関性があるだろうがなかろうが関係ないのだから、要らない議論はやめた方が良く思うのですけれども。

○福島座長 ちょっと待ってください。ここで言う生物学的誤差と、この言葉が良いかどうかはまた別問題として、考えることと同時に、もう一つ、やはり梅村先生、石塚先生のようにでこぼこしている、用量相関性がないということは、私は、NOAELの判定材料にするときには言っておいた方が、かえってクリアだと思うのですが。

○中江専門委員 それだと、もしかして一番低い 25 mg/kg 体重であっても、統計学的には有意でないけれども活性が下がっているのだと判断するのかという問題が発生します。さらに、他の用量でそれに比べて活性が上がるのはどうかということになっていくことにな

りますが、それらは誤差の範囲であって、結局ゼロに比べれば全部下がっているわけですから。

○福島座長 これは全部が生物学的誤差の範囲内ですか、この星の付いている値すべてが。

○中江専門委員 この論文はそう判断しているわけでしょう。

○福島座長 すべてが生物学的誤差の範囲内だと言っているのですか。やはり有意でしょうと、だけれども、用量相関がないから、特に上昇ではなくて低下ですね。

○石塚専門委員 わずかな低下ということを、やはり毒性ではないだろうという判断に至った最終結論です。

○中江専門委員 結局ないわけですからね。

○福島座長 低下の意味づけですね。

○中江専門委員 だから単純に数字の変化だけを見たときに、一番下の用量である程度下がってしまったと。そこで飽和してしまえばそれよりも用量が上がったって、見かけの用量相関性は見えないわけですから、それをもって用量相関性がないということは逆にできないです。

○福島座長 石塚先生、そういう例はありますか。中江先生が言われるような、データ上、見られた変化はございますか。一番下のところで、そこで飽和してしまって、もうこれ以上下がらないのだと。

○石塚専門委員 それ以上下がらないというよりも、さっきの例えば 400 以上の更に高濃度にしたときに、もっと段階的に下がる可能性を心配されていると、違うのですか。

○中江専門委員 そもそも私の言いたいのは、これはどれも意味のない変化なのだから、用量相関性があるがなかろうが関係ないじゃないですかということなのです。ただ、用量相関性という言葉を入れるか入れないかという、その言葉だけのことで話をすれば、このデータを見れば、そもそも最高用量でも関係ないのだけれども、でもそれは一番下で既に下がっているからだけでしょう。だからそれは必ずしも用量相関性がないとは言えない。

一般論としての用量効果相関性を見るときに途中で飽和するということはあるので、たまたまそれが一番下の用量で飽和してしまえばそれまでですから、そのような場合もっと低い用量でやったらどうなのという議論になるわけですがけれども、今回の場合、そもそもこんな議論が要らないと思っているのです。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 問題は、AST と LDH と CK です。毒性学的意義があるというのは上がった場合であって、下がった場合に関しては何ら意味がないわけですので、そこで話は切れて

いるのではないかと思います。

○福島座長　それで、提案としましては、このところに関しては、酵素濃度の変化は低下であること、そして4週間後には回復し、認めなかったことなどからということで、前の2つを消しませんか。

○井上専門委員　もう一つ、濃度ではなくて活性です。

○福島座長　活性ですね。

○井上専門委員　それと、4週間後に回復していると言うものの、データを見ると、むしろ変化がなくて、無処置群でさえ、値が下がり切っているのです。

例えば、LDHを見てみると、13週では、コントロールで7.09、400 mg投与群で5.13なのですが、その4週間後には、コントロール群でさえ3.20まで落ちているのです。要するにこの測定値に何の信頼もおけないです。CKを見てもそうです。下がっているといっても、17週の無処置群では更に下がっています。ですから、この数値は、議論するに値しない極めてあいまいな数値です。

○福島座長　そうすると、この試験そのものの信頼性ということになりますね。

○井上専門委員　少なくともバイオケミストリーのデータについては、著者らが言うような見解は認めてはいけないということです。

○福島座長　それはわかりました。現実問題として、今あるデータから、それでは我々はこのについて毒性があるというふうに言えるのか、400まではないと見て良いでしょうと言うかですね。

○井上専門委員　三森先生がおっしゃったように、このデータは確かに有意差が付いているけれども、毒性学的には意味があるとは思えないでよろしいのではないですか。

○福島座長　そうしましたら、ここに一文入れますか、著者らはこうしていると、それから、この3行消してしまって、本調査会としては、NOAELは400 mgであると結論するというふうに簡単にしてしまうか。

○三森専門委員　ASTとLDHとCKの低下というのは、毒性学的に意味があるものではないので、以上のことからNOAELとしたということで良いかと思います。

○福島座長　中江先生、良いですか。

○中江専門委員　結構です。そう私は言いたかったのです。

○福島座長　石塚先生、良いですか。

○石塚専門委員　はい。

○福島座長　ほかの先生、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 それではそういたします。事務局少し修文をお願いいたします。

どうぞ。

○石塚専門委員 三森先生の御質問なのですけれども、少し事業者の方に確認された方が
良いと思うのですが、26 週のラセミ体の試験の方で、最高濃度が 360 mg/kg という試験が
実施されているのは、もしかしたらそれを参考にして 400 に設定したのかもしれませんが。

○三森専門委員 どこにあるのですか。

○石塚専門委員 それは、今回これには載っていないのですが。

○福島座長 いずれにしても、それは聞きます。想像はやめましょう。

発がん性試験は行われていないということによろしいですね。

それでは、発生毒性、これは江馬先生いかがですか。

○江馬専門委員 発生毒性は 1,000 mg まで強制経口投与していきまして、飲水量の増加が
1,000 mg で見られましたが、その他妊娠ラット、それから胚／胎児への影響はありません。
催奇形性もないという結果です。

○福島座長 一応、NOAEL を求めたらどうなりますか。

○江馬専門委員 1,000 mg/kg 体重/日だと思います。

○福島座長 妊娠ラットも。

○江馬専門委員 胎児もすべてです。

○福島座長 良いですか、親それから胎児毒性に関しても NOAEL は 1,000 mg/kg 体重/日
であるということです。

次に 11 ページの遺伝毒性にまいります。林先生は、今日はお休みです。何かいただい
ていますか。

○蛭田課長補佐 お休みでございますが、すべて林先生の目を通った文章でございます。

1 点だけ、先ほども少しお話ししましたが、11 ページの 19 行目から、マウスリンパ腫
チミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験ということで、この記載について残すべきか、消去
すべきか、ということで御検討いただいております。

結論といたしましては、29 行目に行きますけれども、突然変異の発生頻度ということで
記載しておりますが、こういった記載が統計学的に有意なものであったかどうか確認をし
て、その結果を踏まえて消去するか、残すかということを判断しましょうということでした
ので、事業者に対して指示をしておりますけれども、現時点で回答は返ってきていない
ということでございます。現時点では残すということで記載をしております。

ただ、この結論の可否によらずでございますが、12 ページの 14 行目でございますけれども、結論としては、本物質には生体にとって特段問題となるような遺伝毒性はないという結論でよいといただいているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 林先生から、今、蛭田さんの方から述べてもらったようなコメントが来ております。よろしいですか。ですから、事業者の方からの回答を待つて修文はあり得るということ。ただし、結論としては、遺伝毒性はないものと考えられるということにしたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○福島座長 そうしますと、L-5MTHF-Ca については、終わりましたけれども、不純物の方を見ていただきたいのですけれども、後ろの方の 19 ページを見てください。ここにいろいろな葉酸に関連した不純物が含まれております。この化合物を見ていただいて、毒性が特別あると思えるようなものはございますか。

山添先生、どうぞ。

○山添専門委員 化合物の格好から毒性を見るというのは至難の技だと思いますけれども。

○福島座長 大体葉酸に関連したものですね。

○山添専門委員 基本的には、カルボン酸を持っていて、水溶性が高いので、残留性はそれほど高くない。考えられるのは、これらの物質が、例えば過酸化脂質の発生を増大するとか、そういうふうな原因になるか、ならないかを見るということになると思いますけれども、例えばフラビンの酵素などで脂質過酸化とかはありますけれども、葉酸についてはそれほどの報告はないので、今のところはないかと思います。

○福島座長 ありがとうございます。いわゆる一般毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性、これらについてはないというふうに行きたいと思いますが、よろしいですか。

瀧本先生、この辺りはどうですか。

○瀧本専門参考人 基本的に、普通に食品中も、いろいろな構造のものが含まれて、それを普段我々は摂取しておりますので、特に問題はないだろうと思います。

○福島座長 私はあえて、不純物が 2.5% 以下ということで、少しお聞きしているわけですが、ないということだと思います。

そうしましたら、これからヒトの方に入りますけれども、3 時半まで、5、6 分少し休みしたいと思います。3 時半からまた開始いたします。

(休憩)

○福島座長 3時半になりましたので、これから審議を再開いたします。

これからは、ヒトにおける知見を審議していきますけれども、ここのところに関しまして、審議する前に、瀧本先生、ちょっとお願いしたいのですけれども、これからヒトにおける知見に関しまして、いろいろと御意見をいただくのですけれども、まず先生からお話をいただきたいと思います。

瀧本先生を改めて御紹介しますと、現在進められておられます、日本人の食事摂取基準の改定において葉酸の部分をお担当されております。葉酸の有用性や、現在、日本人の食事摂取基準で葉酸に設定されている上限量、これは一日 1 mg/日ですが、その上限量の妥当性、そして、葉酸類に関する最近の知見についてお話いただきたいと思います。

それをもって、後で評価に入りたいと思いますが、瀧本先生その順序でよろしいですか。先にやった方がよろしいですか。

○瀧本専門参考人 先生方に先にやっていただいた方が、よろしいかと。

○福島座長 わかりました。それではそういたします。ここに関しましては、吉池先生や森田先生が中心になって御意見をいただくということになりますけれども、その後に瀧本先生にいただくということにしたいと思います。

まず1番、高用量摂取に関する知見、そのところについて吉池先生いかがですか。

○吉池専門委員 もし、お許しいただければ、個別的な詳しい解説は瀧本先生からいただくとして、ヒトにおける知見と各国での評価について、ここ10年間でどのように変わってきたかの簡単なオーバービューをさせていただいた方が、全体像が見えると思いますので、そういう形でよろしいでしょうか。

○福島座長 結構です。お願いします。

○吉池専門委員 まず、ヒトに対する知見です。高用量摂取というのが、ここに書かれておりますように、例えば 15 mg といったようなかなりのハイドーズを、最長6か月と、どちらかというと短期的な変化を見たものというものです。

ここでのエンドポイントは、臨床において有害作用が認められなかったということで、これに類するものはビタミン B₁₂ の悪性貧血においてその貧血症状をマスクすること、神経症状の出現といったことです。

また、日本人の食事摂取基準では、そのほか、軽微な発熱、蕁麻疹といったようなものをとらえています。

これらは、古典的なハイドーズの短期的なエンドポイントでとらえられております。各国でいろいろなエンドポイントのとらえ方、また uncertain factor。とらえ方があるので

すが、結論としては各国ともに 1 mg/日という状況です。

こういう UL の設定の中で、各国ともに、例えば循環器疾患、がんあるいは認知機能その他について、一般の食品から取っている範囲であると、摂取量が低いとこれらの疾病リスクが上がるということが明らかとなっており、サプリメントも含めて、積極的に葉酸の摂取を奨めるというのが国レベルの施策になっています。

そうした中で、サプリメントに加えまして、アメリカ、カナダなどでは、アメリカは 10 年になり、カナダは 8 年ぐらいですが、葉酸の fortification を義務化し、国民の葉酸の摂取量が全体的に高い方にシフトしていくという状況があります。

その辺、ドラスチックな変化が起こっています。配布されました追加資料、この議論の中では、このレビュー論文が重要な意味を持つと思うのですが、今の説明としては、資料の 14 ページ目を御覧ください。

このグラフですが、左側が、fortification を始めた初期の段階、右側が fortification されて、どのくらいアメリカ国民の血中濃度の分布が変わったかということで、これだけ全体的に右にシフトしております。

また、ここの血中濃度で 45 nmol/L 以上というのが、非生理的な血中レベルであるととらえられております。

積極的にサプリメントや、fortification によって葉酸を採る状況の中で、2005 年以降、多くの疫学的研究また臨床的研究の中で、葉酸の高い血中濃度あるいは葉酸の摂取、これはそれほどメガドーズではなくて、500 μ g ~ 1 mg の範囲も含めて、多い量を採っている人において、がんあるいは認知機能の低下といったような長期的なリスクの上昇が観察されています。

例えば大腸がんの患者さんの二次予防として葉酸を投与したところ、当初は再発が抑えられるということを期待して行ったわけですが、かえってほかのがんも含めて悪い効果があったという知見が出始めています。これが 2005 年、2006 年の辺りからのもので、今回は 2008 年のレビューですが、こういうレビューが出され始めたのが 2007 年、2008 年というところです。

こういう状況を考えますと、アメリカ等では、ある意味国全体としての自然の実験をして、それら人工的に投与された葉酸のリスクについて、まだ知見については結果が分かれておりますが、これから研究結果が出されてくるという状況です。

○福島座長 ありがとうございます。吉池先生の今のコメントについて、何か御質問はありますか。今の疫学的なデータで、むしろがんが悪い効果があったというような傾向のも

のが多いということですか。

○吉池専門委員 dual function いうとらえ方で、いろいろな交絡要因も考えなければいけないので、1つの疫学的知見だけでは判断できず、通常はメタアナリシスなどにより、データを統合して解釈していきます。恐らく fortification を行っている国々では今、そういう作業を行っているのではないかと想像しております。

○福島座長 どうぞ。

○江馬専門委員 神経管異常というのは、減っているのですか。

○吉池専門委員 神経管異常に対しての、葉酸投与の予防効果は明らかです。循環器疾患のリスク低減も考えに入れて、いろいろな施策がなされているわけですが、思わぬところのアドバースエフェクトが疑われ出しているということです。

○福島座長 どうぞ。

○本間委員 先生の今の説明の中で、アメリカでしたか、通常の食事の摂取を基にすると、欠乏しがちであったため、使う方が良いという策をとったわけですね。

例えば同様の手法で、日本に当てはめた場合でも、日本でもそれが言えるということになるのですか。

○吉池専門委員 日本においては、長期追跡データで、普通の食品からの欠乏のリスクということについての知見はありません。また、瀧本先生に補足をお願いしたいのですが、神経管異常は、日本でも大きな問題ですが相対的に高くはなく、ほかの国々、アメリカなどから比べると、日本ではそれほどサプリメント等が、広く使われてこなかったという状況です。リスクリダクションということを考えると、日本でもアメリカ、ヨーロッパ等々と同じように、葉酸の効果は期待できるととらえて良いと思います。

○福島座長 そうすると、ULを含めて、総論の話を吉池先生からお伺いしましたが、各論のところをもう一度整理したいのですが、12ページの(1)、このことについて、このような記載ということではよろしいでしょうか。特に26行目、27行目は、JECFAそれから更に、その他の国が LOAEL 設定するときの根拠にしております。何のヒトのデータかわかりませんが、こういうような記述、これはこれでよろしいですか、森田先生もこの辺についていかがですか。

○森田専門参考人 この記述はこのままで結構だと思うのですが、最初のところに書いてありましたように L-5MTHF-Ca に関しましては、こういったマスキング作用がないということを、非常に要請の最初にうたっております。そういう面も含めて、本来的にこのものを多量に摂取したときに、全くマスキングがないかどうかという知見はまだないので

すけれども、後の方のヒトにおける知見では、そういうポイントとなるものに関して、何も文章で述べてないので、そこはどうかかなと、少し前半の文章と乖離するような印象を受けました。

○福島座長 このところについてマスキングについての記載が何もないということですね。L-5MTHF-Ca についてですね。

○森田専門参考人 はい。

○福島座長 どうぞ。

○蛭田課長補佐 今の御指摘でございますけれども、一応 L-5MTHF-Ca にマスキング作用がないということは、国際的にも必ずしも確立されたものではないと承知しておりますので、最終的に厚生労働省の方で評価する際にそういう有効性も鑑みて指定を検討することになるかと思っておりますので、その議論に細分化するよりは、本剤についての安全性について特化して御議論いただければと考えております。

○福島座長 それで、森田先生としてはその記載がないということですね。

○森田専門参考人 それで記載がされていないのだという御説明ですね。

○福島座長 森田先生、また瀧本先生にお願いするのですけれども、そのほか、このところについて、13 ページ、14 ページの方に入ってまいりますけれども、その前に今この機会に、疫学的、栄養学的に見て先生何か御意見がありましたらお願いします。

○森田専門参考人 瀧本先生の方からも御説明があると思うのですけれども、15 ページの 4 行目～9 行目にかけまして、要請者は、葉酸は通常の食生活の中で十分に摂取することがなかなか困難な栄養素の 1 つであると述べ、また、過剰摂取の問題が生じることはないと考えているという表現ぶりに関しましては、瀧本先生の御意見も聞きまして、多少修正の必要があるのではと考えております。

○福島座長 わかりました。15 ページの 4 行目～8 行目のところですね。

それでは、瀧本先生、追加の発言をお願いできますか。

○瀧本専門参考人 まず、神経管閉鎖障害における葉酸の有効性についてということで、お話しさせていただきたいと思えます。

○福島座長 お願いします。

○瀧本専門参考人 主に葉酸が胎児奇形の一つである神経管閉鎖障害という疾患に有用であるという知見が得られたのは、ヨーロッパで非常に発生頻度が高かったためです。

現在、日本での神経管閉鎖障害の発症者は、主に病院ベースの日本産婦人科医会がっております統計で、出生 1 万人に対して大体 5～6 人ですので、人数としてはそんなに多

くはないです。

ただ、日本では出生ベースなので、例えば死産に至ったお子さんの場合には登録ができていない。あるいは出生前診断で出生に至らなかった場合についても不明なので、正確な発生数がわからないという状況です。

主にヨーロッパで、かつてそういった障害を持ったお子さんを妊娠、出産された方に葉酸を含むマルチビタミンを投与して、非常に再発を予防できたという知見がありまして、その後、初めてのお子さんの場合にも予防ができるということがわかってまいりました。

例えば、ニュー・イングランド・ジャーナル・メディシンで、92年にハンガリーにおいて、妊娠を計画しているすべての女性に、毎日 800 μg の葉酸を含むサプリメントとマルチビタミンを、少なくとも妊娠の1か月以上前から2回目の月経の予定日まで投与した場合に完全に発生を予防できたという知見。

あるいは99年に、これもニュー・イングランド・ジャーナル・メディシンなのですが、中国の北部で、非常に発生が多い地域と、南部の発生の少ない地域と両方において、妊娠前から妊娠3か月まで毎日 400 μg を投与したときに、発生頻度の高い北部で79%のリスク低減ができ、発生頻度の低い南部でも41%のリスク低減ができたという知見がございます。

こういった数多くの知見を踏まえまして、米国、カナダでは、98年以降、穀類への添加が義務づけられております。

そのことで、やはりこれらの国々で、神経管閉鎖障害のお子さんは減っております。先ほど吉池先生がおっしゃったとおりです。

そのほかに葉酸摂取によってリスクの低減が期待される先天異常としては、口唇口蓋裂や先天性心疾患などが挙げられていますが、現状では、まだ報告によって効果が異なっていたり、米国では口唇口蓋裂の減少が見られていたりするのですが、カナダでは特に報告されていない。少しばらつきがあるので、まだ一定の知見ではないということが言えます。

そのほかに、先ほど循環器疾患の予防であるとか、高齢者における認知症の改善効果とか、まだすべての知見が出そろっているわけではないので、報告によって非常に有用であるというものからほとんど差がないというものまであります。

以上です。

○福島座長 高齢者のアルツハイマー型に対して、予防効果がある。ただ、しっかりしたデータは出ていないけれども、そういうのもあるということですね。

○瀧本専門参考人 そういうのもあるということです。ただ、これは、すべてブテロイル

モノグルタミン酸型なので、本物質とは違います。

○福島座長 瀧本先生に御質問なのですが、悪性貧血に関してはどうなのでしょう。確かにこれは海外では悪性貧血というのは、日本に比べると多いのですけれども。

○瀧本専門参考人 悪性貧血の患者さんに高用量の葉酸投与をしたという報告は、かなり古い報告ばかりなのです。実際に、例えば我が国で、ビタミン B₁₂ 欠乏による悪性貧血の高齢者の方がいらっしゃるかという国レベルでのデータは不足しているので、もし高齢者の方が過剰摂取したときに、実際にどの程度の障害が出るかということとはわかりません。

○福島座長 葉酸のことについて話していただいたのですけれども、先生の検討会ですか、そのところで検討されていると思いますが、1 つは 1 mg という上限量、それを変更しようとか、吉池先生の意見もお聞きしたのですけれども、それを変更しようとか、そういう動きは何かあるのですか。

○瀧本専門参考人 多分 1 mg 自体は動かないと思うのですけれども、例えば英国では 1 mg は、食品由来ではなくて、合成葉酸として 1 mg を上限としているので、もしかしたらそういう変更が仮にあるとしたら、合成の葉酸としてという文言が加わる可能性は多少はあるかもしれません。まだ、今、検討中なのではっきりと申し上げられません。

○福島座長 もう一つお聞きしたいのですけれども、アメリカでは義務化してもう 10 年経つ、カナダも 8 年ですか、義務化というような根拠というのは、先ほどの神経管閉鎖障害の話ですが、それでということですか。義務化というのは私にとっては非常にすごいことだと思うのです。

○瀧本専門参考人 それは神経管閉鎖障害のお子さんを減らすためです。特に妊娠可能年齢の女性で葉酸の摂取が十分でないという知見を踏まえて。

○福島座長 もしそうだったとしたら、例えば妊娠する可能性のある女性とか、別に男性は義務化されなくたって良いのではないとか、それからもっと可能性のないお年寄りの方もなぜ一緒になって義務化されなければならないのかと。

○瀧本専門参考人 それはおっしゃるとおりだと思うのですけれども、添加の量を決めるときに、お年寄りの方の害の出ない範囲でという検討はしています。

○福島座長 吉池先生、その辺りはどうなのでしょう。

○吉池専門委員 先ほど説明したリスクをどうとらえるかで、今の報告書の 12 ページでいうと、(2) が「発がん」というくくりになっています。これは、アメリカなどで評価され、サプリメントを採る人が増えてきている状況の中で新たに生じた、500 µg～1 mg 程度の投与の際の、がんも含めたいろいろな疾病のリスクの上昇を見た研究については、

ヒトにおける知見を重視するのであれば、全体をオーバービューをする必要があると思います。ただし、これは「葉酸」としての話ですから、厚生労働省の食事摂取基準の UL のところでやるべき作業なのかなと思うのですが、最新の知見、また、アメリカや今回の補足資料は UK から出ているものですが、その辺の議論をきちんとフォローする作業はどこかで行う必要があると思っています。

○福島座長 ありがとうございます。発がんとの関連性、12 ページの（２）ですが、これについてはどうですか。

○瀧本専門参考人 今まで葉酸がかえって発がんを抑制するという知見がたくさんあったのですが、それは主に食事からの摂取量で見た場合に、たくさん葉酸を取っているグループで、発生率が低かったという疫学的知見に基づいております。

その後いろいろ研究が進んで、フォローアップ開始時に、血中の葉酸濃度が高値であった人でかえってがんを発症する割合が高いという知見も出てきておりまして。

○福島座長 それは、アメリカで義務化されてという話ですね。

○瀧本専門参考人 細胞分裂に非常に重要な栄養素ですので、例えばメトトレキサートのような抗がん剤というのは、葉酸拮抗剤として開発されてございますので、葉酸ががん細胞の増殖に関わるというのは、既に昔からあった知見ではあるのです。

やはり、一見健康に生活している方々の中にも、前がん状態の方、特に高齢者であれば、そういう方が一定割合はどうしてもいらっしゃると思いますので、そういう方々が高用量摂取した場合にどうなるかというのは、まだこれからいろいろ知見が出てくる段階だと私は思います。

○福島座長 そこのところで、葉酸と発がんとの関連が、代替品として L-5MTHF-Ca ですがけれども、それが L-5MTHF、先ほどの 9 ページの図を見ますと、葉酸だろうが、だろうがと言ったらおかしいですけれども、MTHF も同じようなパスウェイ、ですから、結局同じようなことと解釈していいわけですね。代謝の面からどうなのですか、頭金先生、山添先生、恐らく葉酸のデータでもって、いろいろな有害事象それから更に効果なども L-5MTHF に対して考えていいでしょうと、私は解釈しているのですけれども、だめでしょうか。

○山添専門委員 基本的にそれで良いのだと思うのです。貯留とか、いろいろなものに対しての差をある程度見られれば、それで良いのだと思います。

○福島座長 そうすると、吉池先生の御発言ですとか、発がん性のところについて、もう少し検討した方が良いでしょうということですね。

○吉池専門委員 最近に出てきた知見について検討することと、これからも新たな知見が

出てくる可能性が大きいと思います。

○福島座長 どうぞ。

○三森専門委員 本日配付された資料1-3の追加2でしょうか。そこに、発がんとの関連のことが、7ページに載っています。それを読んでいくと、最終的に9ページの左側の一番下のところにオーバーオールというところから結論が記載されているのですが、ここを読むとやはり葉酸の増加は、発がんリスクを増加させるという結論となっております。

評価書の12ページを見ると、35行目のところで、400 µg/日以上 of 長期間摂取で発がんリスクが上昇することが記載されています。5 mg が LOAEL で、そこから UL 1 mg/日を出しているわけですが、もし 400 µg を考慮に入れると UL はさらに低くなってしまうわけです。その辺をどう考えたらいいいのか私もわからないのですが、UL をさらに低めにしなければいけないということなのではないでしょうか。

○吉池専門委員 先ほど比較的短期間の大量暴露について「古典的なデータ」というふうに表現しましたが、それに対して、この程度のドーズでの長期的な暴露の経験をアメリカなどの人々がしている状況の中で、観察されたデータをどうとらえるか、このペーパーも含めて議論がなされている最中であり、決して軽んずる話ではないと考えています。

○三森専門委員 そうすると、1 mg/日を、現時点でもっと低く考えなければいけないということですね。

○吉池専門委員 そこはどう判断するか、ベネフィットと、リスクのとらえ方ですけども、先ほど瀧本先生の方では、UL に関してそこまで検討はしていないということですね。

○瀧本専門参考人 今、ビタミンの方の検討会でも、議論をしている最中ですので、また、もう少し検討を加えないと、もう少しお時間をいただきたいと思います。

○福島座長 この物質と葉酸をどうするかということになってしまいますね。
どうぞ。

○頭金専門委員 一点確認させていただきたいのですけれども、これは葉酸の誘導体ですので、いわゆる医薬品の中での葉酸拮抗剤というものと相互作用をする可能性が考えられます。葉酸拮抗剤を服用しておられる方というのは、いわゆる医療の監視下に当然あるわけで、そういうケースは、この評価書の中には含めないと考えてよろしいのでしょうか。

○福島座長 一般論としてそうなりますね。むしろ医療の監視下の方でのマネジメントということになると思います。

○頭金専門委員 わかりました。ありがとうございます。

○福島座長 中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 先ほど事務局の方から、森田先生のコメントに対するコメントとして、このものの悪性貧血に対するマスキング作用に関しては厚生労働省の方で認可の過程で評価するものであるから、ここではその議論が必要ないという、多分そういう御趣旨の発言がありましたけれども、そもそも先ほどからの議論で、このものと葉酸は代謝経路をほぼ同じくするということから、ほぼ葉酸の情報をもって、このものの安全性を議論すればいいという、コンセンサスに一応なっていると、私は理解しているのですが、そうだとすれば、では、なぜこのものを要請したのかというところに来るわけで、それは今のところマスキング作用がないからという 1 点ですね。

○蛭田課長補佐 要請者は本剤については、バイオアベイラビリティーが葉酸に比べてよいという話が 1 点。

もう一つが、先生御指摘のマスキングの部分について、本剤については葉酸で認められるような、ビタミン B₁₂ 欠乏症の方の病気の進行を隠蔽するようなことがないということに 2 点挙げております。

○中江専門委員 第 1 点のバイオアベイラビリティーに関しては、本日のかなり早期の段階で、山添先生からこのものに関して明確なデータがまだないというお話がありました。だとすれば、要請者は何をもってバイオアベイラビリティーがよいと述べているのかという根拠が必要である、と私は思います。

第 2 点に関しても、これは私の単純な疑問なのですが、このものが結局葉酸とほぼ代謝なり吸収なりを同じくするというのであれば、なぜこれはマスキングしないのか。葉酸とどこに差があるのかという点についても、やはり根拠を示していただきたい。添付資料とか全部読めばわかるのかもしれませんが、少なくとも評価書だけではマスキングしませんと書いてあるだけで、その根拠が示されていないので、その 2 点はいかがですか。

○蛭田課長補佐 まず、吸収の観点ですけれども、7 ページの、ヒトの試験でございますが、22 行目からと 30 行目からのデータを基に国際的には評価されております。これを基に、本剤と葉酸のバイオアベイラビリティーの評価をしております。

もう一つ、今の要請者が有効性を述べている部分ですけれども、9 ページの図 1、本剤 L-5MTHF-Ca の部分がございますが、その左側に食事性葉酸というのがございます。食事性葉酸については、腸管内で幾つかの代謝がなされて、L-5MTHF まで代謝されて、肝臓へ吸収されるということでございます。一方、本剤については、カルシウムイオンが離れた L-5MTHF は、そのまま吸収されるという形になります。

先ほどのビタミン B₁₂ 欠乏症云々の話でございますが、肝臓において、ホモシステインからメチオニンに変化する過程において、ビタミン B₁₂ が関与しております。

本剤は、L-5MTHF になりまして、これはビタミン B₁₂ がないと、THF に至る経路は動かないということになります。

一方で、食事性葉酸については、L-5MTHF の前駆物質として THF というのがございまして、この THF はマイナーなものでございますが、これは吸収されますので、この THF が体内での DNA 合成等に関与することができます。一方、本剤の場合は、肝臓の中での経路が止まってしまい、仮にビタミン B₁₂ 欠乏の方がいれば、症状が悪化しますので、症状が悪化された方は、医療機関等に行かれると思いますから、ビタミン B₁₂ 欠乏症の悪化を促進もしくは増徴するようなことはないということになります。

一方で、食事性葉酸の場合は、THF を介する DNA 合成等に関与できますので、症状が悪化するまでビタミン B₁₂ 欠乏症による症状悪化を把握することができないということです。そういうようなことで、一応この経路の中で事業者が言っているお話については、網羅するような形にはなっております。

○福島座長 中江先生、よろしいですか。

○中江専門委員 はい。

○福島座長 ほかにございますか。何か御質問のある方はいらっしゃいますか。

UL のことも入っておりますけれども、先ほどの発がん性の問題のところ、吉池先生の御意見、三森先生の質問も含めて、発がんのところは我々も、今日はこれですけれども、手に入るものがあつたら、特に最新のものがあつたらそれを入手していただいて、もう一度、葉酸でのディスカッションになると思いますけれども、そのことを次回以降にしたいと思います。そういうことでよろしいですか。発がんのことについて、その前にもう少しこの場で聞いておきたいということがございましたら、どうぞ。よろしいですか。

それでは、そういうことにいたします。

時間がまだありますので、次に入りたいと思います。抗原性のところはいかがでしょうか。13 ページで過敏症が発現する可能性が極めて低いと考えられるということでもあります。

瀧本先生、これは葉酸から見て、L-5MTHF はそういうふうに解釈してよろしいでしょうか。

○瀧本専門参考人 普通に我々の血中にもありますので。

○福島座長 次に（４）です。遺伝的背景との関連性について、先ほどの 5, 10 メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素の変異がホモの型とワイルドの型について、こういうことが起

こるということ。

ここにあって、記載は、先ほどの 9 ページの方、図 1 を見ていただくと理解できると思います。このような記載でよろしいですか。何か御質問はございますか。

ここのところでも、やはりまたがんということになりますと、チミジル酸合成酵素、遺伝子のエンハンサー領域の繰り返し配列により、結腸、直腸腺腫のリスクが異なることも報告されているという記載があります。ここもまたしっかりと検討することだと思います。どうぞ。

○森田専門参考人 一般的には、これは、MTHFR の遺伝子多型と変異というふうにとらえていただいた方がよろしいかと思うのですけれども。

○福島座長 わかりました。ほかによろしいですか。

そうしましたら、4 番一日摂取量の推計等に入ります。

「(1) わが国における評価」ということで記載をしてあります。ここについてはいかがでしょうか。

吉池先生、どうでしょうか。

○吉池専門委員 最初の 2 つのパラグラフの記述は、これでよいと思います。

27 行目からなのですが「この許容摂取上限量における」という記述があるのですが、これを示す数字が上との対応がしにくいので、もう一度整理していただければと思います。

○福島座長 ここは事務局の方で修文してもらいます。内容的には良いですね。

森田先生、よろしいですか。

○森田専門参考人 はい。

○福島座長 瀧本先生、よろしいですか。

○瀧本専門参考人 はい。

○福島座長 それから、次は 14 ページの(2)です。米国における評価、ここについていかがでしょうか。先ほど吉池先生の方から、アメリカでは 10 年、カナダでは義務化するに当たって 8 年ということでした。

あと、アメリカにおいては年齢別に分けております。推定平均必要量と栄養所要量というのを年齢別に分けているということでもあります。こういうことについて、いかがでしょうか。

吉池先生、どうぞ。

○吉池専門委員 記述内容としては特に問題がないと思います。アメリカの RDA の訳を「栄養所要量」とするのか、「推奨量」にするのかということについて、過去のレポートとの

整合性で確認して、それに合わせていただけたらと思います。

○福島座長 わかりました。確認いたします。

それでは、3 番も EU における評価、森田先生、いかがですか。

それから先ほどの 15 ページのまとめのところでございますけれども、4 行目～8 行目のところ、ここについて、先ほどコメントいただきましたが、もう一度お願いしたいと思います。

○森田専門参考人 前半部分は事実確認で、これで良いのではないかと思います。

後半部分にかけましては、修文がぱっと出てこないのですけれども、一番問題となるのは、最後の 7 行目～8 行目にかけての過剰摂取の問題が生じることはないという部分は、今回のこういう議論を踏まえまして、この表現は削除した方がよいと考えます。

○福島座長 そうすると、6 行目のところのものである、そこぐらいにしてしまうということですか。特に要請者はここを言いたいのでしょうか。

○吉池専門委員 この記述もさることながら、この文脈のこの位置にこれらがはまるべきことなのかということも、少し疑問に思っております。

○福島座長 事務局どうですか。

○蛭田課長補佐 一応摂取量のお話があったので、要請者がこのように考えているということで、一応我が国、米国、EU という 3 点を記載して、最後に要請者はこのように言っているという書きぶりでございますので、問題があれば削除ということで結構でございます。要請者としては、本剤は既存の葉酸の代替で使われるということなので、現状の葉酸の摂取量が大きく変わることはないだろうという趣旨で、記載をしているものでございます。

○福島座長 前の方に、代替云々と書いてありましたね。6 ページの 32 行目に事業者から葉酸の代替物質として云々と書いております。

代替としても、これが全部変わってしまうわけではないですね。葉酸のサプリメントもあるわけですね。

どうぞ。

○中江専門委員 ここの文章について、今の、置き換わるから対象となる食品等が増加することがないということまではわかりますけれども、そもそも葉酸そのものに過剰摂取の問題が 100% ないわけではないので、このもの変わったところで過剰摂取の可能性がゼロになるのではないから、この文章はいずれにしてもおかしいです。

それから、同じ部分の 4 行目のところに、葉酸は通常の食生活の中で十分に摂取することがなかなか困難と要請者を書いているわけです。ところが、これは、6 ページの 12、13

行目の内容と矛盾しませんか。矛盾していますね。

○福島座長 通常の食生活では欠乏することはほとんどない。

○中江専門委員 ないのにもかかわらず、十分に摂取することはなかなか困難というのは理解し難い。

○福島座長 瀧本先生、ここら辺をまとめてください。

○瀧本専門参考人 これは、対象となる、例えば妊娠可能年齢の女性であれば、不足が心配されるのですけれども、それ以外の年代については、日本では、むしろ高齢の方々が摂取量が多いという状況にありますので、対象集団によって異なるのではないかと。

○福島座長 ここで一番ポイントになることは、むしろ7行目の過剰摂取の問題が生ずることがないというところ、本当にそうかどうかという、そこだと思います。そこが我々の調査会としてのキーポイントだと思います。そこをどう考えるかだと思います。

どうぞ。

○中江専門委員 先ほど吉池先生が言われたように、この場所にこの文章が必要かということを考えれば、4行目～8行目まで全部取ってしまっても別に何の問題もないのではないのでしょうか。

○福島座長 それで取ってしまっても過剰摂取の問題を我々は論議してどこに入れるかということなんです。

○中江専門委員 ですから、過剰摂取の問題に関しては先ほど申し上げたように、葉酸そのものでも過剰摂取の問題はゼロではないので、これに変わろうが、変わるまいが過剰摂取の問題は常にあるわけですから、少なくともこの部分については間違っているということです。

○福島座長 ですから、議論はする必要があるだろうということです。議論したら、そのことについては、どこかに記載していく必要があるでしょうということです。先ほどほとんど排泄されるということから見て、過剰摂取の問題ないでしょうという解釈が成り立つかどうかということです。排泄の問題から考えてね。そうすれば、ここも全部なくしていけば良いということです。

勿論、過剰摂取のことについてはここに書かなくても前に持っていても良いのですけれども、書く場所は今問わないとして、そこら辺のところについてはいかがでしょうか。

井上先生、どうぞ。

○井上専門委員 15ページの7行目の「過剰摂取の問題」とは、過剰摂取という事態が生ずることはないというふうに受け取ることもできます。

だけれども、私たちが今、問題にしているのは、過剰摂取により引き起こされる問題があるのではないかということです。事務局がこの文章をここ（一日摂取量の項）にわざわざ置いているというのは、私は前者の意味かなと思ったのです。ただし、本文章なくても、一日摂取量の推計等には全然困らないです。これがあるから返っていろいろな問題を引き起こすのであれば、これはむしろない方が望ましく思います。

○福島座長 中江先生も要らないと言っています。皆さん要らないと言っています。削除しましょう。

ここの過剰摂取のことについて、また後で議論したいと思います。森田先生、その辺りについてはどうなのでしょう。それから、瀧本先生も過剰摂取のことについて御意見がありましたらお願いします。これは今、MTHF のことなのですからけれども。

○瀧本専門参考人 多分、ここで書かれている過剰摂取というのは長期ではなくて、ぼんとたくさん取ってしまうということなのかなと思いましたけれども、例えばぼんとたくさん取っても、比較的速やかに代謝されてしまいますので、むしろ長い単位でたくさん取った場合、どういう健康影響があるかということの方が重要だと思います。ただ、そこはまだ不明だと思います。

○福島座長 吉池先生、どうぞ。

○吉池専門委員 文脈としては、ハザードとしての過剰摂取の話ではなく、葉酸としての摂取がこの剤を認めることによって高まることはないという理屈ですね。そこについてはリスクアセスメントからマネージメントの方につなぐどこかで、使用基準の範囲内で認められるのであれば、それによって、葉酸としての摂取量がより増えるわけではないとか、後半の部分で何か記述すればよいのではないかと思います。

○福島座長 どうぞ。

○井上専門委員 アメリカでは 1998 年から葉酸強化が義務化されています。これは年限を切ったとりあえずの実験の意味合いがあって、一定期間設けられた強化義務なのですか、それともこのままずっと続くのですか。もし、前者ならば、ある一定期間に、効果の評価をしますね。よかったのだとか悪かったのだとか、それはいつごろ出るのか、もし御存じでしたら教えていただけませんか。

○瀧本専門参考人 この添加の義務自体は年限が決まっていなくて、今もずっと継続中です。ただ、米国の政府として、ちゃんとこの範囲で添加しなさいという量がきちんと添加されているかどうかまでは、必ずしも把握をしていないということです。研究ベースで研究者がいろいろ製品を測定して、実際に表示されている量が添加されているかということ

を検討した報告はありますが、かなり、ばらつきが大きいです。

○井上専門委員　こういう事実は、勿論、今、先生が御所属されているところでもいろいろ議論されているのですね。先ほど調査会のようなところで審議されているのですね。

○瀧本専門参考人　食事摂取基準の 2010 年版の準備を、今、しているところで、そういった健康影響については検討しています。

○福島座長　それは、2010 年版ですけれども、いつごろひとまずの結論が出るのですか。

○瀧本専門参考人　とりあえず、この年度内に栄養素ごとにグループで検討していきまして、今、私が入っておりますのは水溶性ビタミンの検討グループなのですが、グループ中で一応議論を済ませて、親委員会に次に上げるということになってございます。

○福島座長　葉酸論議に入っておりますけれども、そうしましたら、15 ページの 4 行目～8 行目、ここの意図はあくまで過剰摂取云々ということですが、ここは削除してしまうということにしたいと思います。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○福島座長　Ⅲ番、国際機関等における評価、ここは JECFA における評価、それから 2 番目ビタミンとミネラルの JECFA の延長線上ですか、その会議における評価、そこの辺りでのいかがですか。特に JECFA では、16 ページ～18 ページに書いてありますように、このものが葉酸の代替品として、乾燥結晶、またはマイクロカプセル型で、ダイエタリーサプリメント、特殊栄養用途食品及び他の食品に意図的に使用することは安全上問題ないと結論したということになっております。これは 2005 年の話です。近々の話であります。よろしいですね。

それから、FDA における評価でございます。FDA は GRAS としておりますということが（１）です。

（２）の方では、このものがダイエタリーサプリメントとして使用されています。

16 ページ、（３）で、今度は UL の根拠、FDA における UL の根拠というものが、そこに書いてございます。

FDA におきましては、14 行目、LOAEL を 5 mg と設定して、NOAEL の算出が不可能ということから LOAEL を算出しております。不確実係数を 5 を取っております。

あとは表の 2 に示すように、年齢別に分けて UL を決めているということでもあります。この辺りについて瀧本先生、何か御意見はございますか。

○瀧本専門参考人　非常に難しいところだとは思いますが、アメリカで LOAEL を 5 に設定した根拠というのか。ビタミン B₁₂ 欠乏下での悪性貧血、神経症状の増悪という

ことにしているのですけれども、本当に、例えば 1 mg から 4 mg の範囲で全くそういうことが起こらないという保証もないので、それはやはりそういった報告がないので、はっきりしない。考えれば、考えるほど本当にこれでよいのかというような。

○福島座長　そういうことから、結局 LOAEL という形を取ったという解釈。

○瀧本専門参考人　そうです。それで、日本では、むしろ LOAEL ではなくて、NOAEL の方にしてはいるのですけれども、それもまだ今後、検討会で議論する余地があると思います。

○福島座長　アメリカでは、もう少し深いところの意味はありますか。あえて LOAEL にしたということですが、ここに書いてある記載以上のことで、そこに加えていくことがあるかどうかということなのですけれども、ここでもさらっと書いてあるのですけれども、文献そのものも、前の行でしたか、12 ページの 26、27、恐らくこの文献を取っているのだと思います。これは、こういうことでよろしいですね。

次に、4、EU における評価についてはいかがでしょうか。ここもやはり 16～17 ページを見ていただきますと、大体内容的には一緒で、EU も UL を年齢別に分けて記載しております。UL は 1 mg/日として設定して、更に年齢別に分けているという意味であります。

先ほど瀧本先生から少しありましたけれども、5 番の我が国における評価を見てみますと、我が国としては、UL の設定根拠としては、海外と違って NOAEL を設定しているということであります。

これは、18 ページの 1 行目から 3 行目のところに、NOAEL の根拠となるものを書いてありますけれども、内容的に、瀧本先生にお聞きしますが、この内容は、先ほどの JECFA などが採用したのと一緒にの内容ですか。文献 38、一緒ということでしょうか。

○吉池専門委員　38 そのものは、IOM の総括的なレポートです。

○福島座長　77 は、この記載は要するに前の方に全然出てこないのです。この NOAEL を取った記載については、全く出てこないのです。どこかにそれを入れていくべきところがないかということです。

○瀧本専門参考人　0.36～5 mg/kg 体重/日の根拠となった文献が、リストとなっていないという御指摘でよろしいですか。

○福島座長　前の方に記載がないということです。

○瀧本専門参考人　私は、前は検討会のメンバーではなかったのですけれども、2000 年の厚生省が出した神経管閉鎖障害の予防のための通知の中で参照された文献がほぼこれに該当しているのではないかと思います。

○福島座長　文献が該当しているということになると、この記載そのものを前の方に。

○瀧本専門参考人 個別の文献リストに変えることは可能だと思います。

○福島座長 追加としてですか。参照 38 と別に。

○瀧本専門参考人 38 と併記という形でもよろしいと思います。

○福島座長 そういう形でよろしいですか。吉池先生、森田先生。

○吉池専門委員 そういう形で表現できればより丁寧になると思います。

○福島座長 それを教えてくださいませんか。お願いします。

アメリカ、ヨーロッパなどは LOAEL という形で、それから日本は NOAEL ということで、我々、調査会として、今度はどうするのか、そのこのところの詳しい資料を少し見ないといけないですね。

○吉池専門委員 いずれにしても新しい知見も含めて、ヒトのデータについて、どこまで細かく見るかということについて、こちらでの仕事なのか、厚労省での仕事なのか、一度整理していただいた方が良いでしょうと思います。

○福島座長 吉池先生が言われる新しい云々というのはどうなのですか。

○蛭田課長補佐 基本的に安全性の評価はこちらでございますので、最新のデータがもしほかにあるのであれば、それも踏まえて評価をすべきだと思います。

○吉池専門委員 葉酸としての安全性評価ですね。

○蛭田課長補佐 本剤については、食事性の葉酸と同じ代謝経路に入って、同じように挙動することから、葉酸と同じ UL が適用できる、同じように評価できるということでございますから、その基本となっている葉酸で問題が指摘されている、先ほどのような発がん性のお話であるとか、そういうものが言われているのであれば、当然確認すべきだと思います。

○福島座長 いずれにしても、事務局でもう少し新しい文献、それから、済みません、瀧本先生、新しい文献があれば事務局の方に教えていただけますか。お願いいたします。それで、もう一度このところを我々としてきちんと整理、ディスカッションしたいと思います。

どうぞ。

○吉池専門委員 18 ページの表 4 で、UF で mg/日が付いていますが、これは削除願います。表 4 の UF のところにも単位が付いています。

もう一つ確認ですが、13 ページの脚注 9 で、日本人の食事摂取基準で 17 歳以下のことについて言及されているのですか。カルシウムの上限摂取量のところ、脚注 9 なのですが、葉酸の話としての説明ではなくカルシウムですか。

日本では、葉酸の UL は小児では設定されていないのですが、17 ページの表 3、EU においては、17 歳以下の小児でも UL が設定されているということは事実ですが、14 行目のところに別途 UL が設定されているという表現なのですが、これは、体重を基に小児の UL を定めているということで、小児について個別的な観察データがあるわけではなくて、あくまでも体重で外挿しているという状況だと思います。”On the basis of body weight”ということがわかるように表現をしていただいた方がよいと思います。

○福島座長 わかりました。その辺りを検討いたします。

そうすると、いろいろコメントが付いておりますが、ここまでのところで、更に追加はございますか。

中江先生、どうぞ。

○中江専門委員 2 つあります。1 つは 16 ページの 30 行目～32 行目に書いてあるラットのこの剤の試験というのは、先ほどの毒性のところでは言及されていないです。これはなぜでしょうか。

○蛭田課長補佐 これは、本日、御評価いただいた動物試験のことを記載しております。

○中江専門委員 用量が違うのですけれども。

○蛭田課長補佐 1,000 μg については、生殖発生毒性。

○中江専門委員 発生毒性は 400 がない、用量が違う。

○蛭田課長補佐 400 については、90 日反復投与毒性試験。

○中江専門委員 そういことですか。

○福島座長 400 または 1,000 で、あと亜慢性及び胚毒性、催奇形性試験、これは江馬先生、発生毒性でよかったですかね。生殖発生毒性ですか。

○江馬専門委員 胚／胎児／催奇形性試験を発生毒性にした方がよいと思います。前のページもそうです。胚毒性及び催奇形性を発生毒性にした方がよいと思います。

○福島座長 前のページというと。

○江馬専門委員 15 ページです。

○福島座長 15 行目ですね。わかりました。発生毒性にします。

○中江専門委員 もう一つは、ヒトのものについて、新たな情報を集めるとおっしゃっていたので、それからのことになると思うのですけれども、今、FDA なり JECFA なり EU などが UL を設定しているのは、葉酸についてですね。

○蛭田課長補佐 JECFA と、ヨーロッパ、EU については、本剤についても。

○中江専門委員 それは、なぜですか。

○蛭田課長補佐 いわゆる同様の葉酸の代替品として評価できる。先ほどの代謝の議論になるのだと思います。

○中江専門委員 そこで私がよくわからないのが、葉酸に近いというか、それは今までの議論のとおりなのですけれども、結局このものは普通の天然葉酸と違って、先ほどの話のように、少なくとも悪性貧血の人たちに関する問題は、大幅に改善されるという前提ですね。

○蛭田課長補佐 事業者はそういうメリットがあるということで出してきております。

○中江専門委員 だとすれば、結局ここで、NOAEL か LOAEL かはともかく、言っているのは葉酸で、悪性貧血の人たちのマスキングあるいは神経症状が悪化するというデータですね。16 ページの UL の設定根拠、少なくとも FDA ではそういう書き方なのだけれども、だとすればこの剤がそういう作用がないとすれば、ほかの発がん、何だというこれから新たに集められる資料で、別途情報が出てくる話は別ですけれども、葉酸に関するこういう根拠は、この剤には適応できないのではないですか。どうやって EU なりはしているのですか。

○蛭田課長補佐 ここに記載した理由そのものなのですが、そういうこともあるので、先ほどお話ししましたように本剤のメリットのもう一つのビタミン B₁₂ 欠乏症云々のものについて、必ずしも特定されていないという話をいたしました。そこについて、今回、なぜビタミン B₁₂ に欠乏症云々の話で、同じような UL が設定できるのかということについては、必ずしもヨーロッパの評価書の中では記載をしておりません。

○中江専門委員 それは、瀧本先生の先ほど来のお仕事では、例えばこの剤が云々という話は出てこないですね。葉酸としてしか出てこないですね。そうしたら、私が聞きたいのは、例えば UL をもっと上げてても良いのでないか、あるいは極端な話 UL を設定しなくてもいいんじゃないかと、そういう議論をここでするのですか。

○蛭田課長補佐 根拠があれば、そういう評価も可能だと思います。

○中江専門委員 だけれども、UL について、今のお話だと、EU なりが葉酸と同じにしているということですが、それは特段の根拠がないということでしょう。

○蛭田課長補佐 ですから、葉酸と同じように挙動するということで評価をしていると。

○中江専門委員 だけれども、それはそもそも悪性貧血に対するものをメルクマールにしているわけだから、要請者がこのものはそれがないと言っている以上はそれを根拠にできないにもかかわらず、EU がどうしてそうしたかはわからないということだったと理解したのですが、そうではないのですか。

○蛭田課長補佐 そのとおりです。それはそういう評価をしている事実だけがございます。

○中江専門委員 ですから、私の質問は、そうであるならば、日本でこの剤の UL を変えるべきなのかどうかという議論をここでするのですか、もしそうなのであれば、そういうものに関する情報を集めないと議論できないのではないですかということです。

○福島座長 UL を幾つにするかという議論は、また、当然我々はします。それは我々がすることですね。それは、一般的な常識で、こういうケースの場合には UL を幾つにしましょうということになるわけです。

先生が言うように、その場合にもう少し特殊な例としてこういういろいろな情報があればそれを参考にして決める。ですから、そういう情報がもう少しあったら出してください。探してくださいというのはそういうことなのです。先生が言うのは、それに値するような情報をもう少し出してもらいませんかということで良いわけですね。

○中江専門委員 はい。

○蛭田課長補佐 それは、追加試験を行う必要があるということでしょうか。

○福島座長 いや、まずは文献上ということでしょう。我々として少なくとも動物の方については NOAEL は幾つだというディスカッションをして、そしてヒトへの影響については、こういうデータが今あるということで、発がん性のところはもう少し調べましようとなっていましたね。

だから、問題は発がん性のみならず、恐らくこれは考え方として、ヒトの方のデータでもって UL を決めていくことになるのだらうと思います。ですから、発がん性以外にもそれに値するような文献があったら、これは疫学ですから、これからやるとなるととんでもない話ですからね、そういうものを出してもらいたいということです。

どうぞ。

○山添専門委員 中江先生がおっしゃることももっともなところで、16 ページの UL の設定根拠のところ、5 行目～8 行目のところに書いてあるように、高い用量を入れたときに未代謝の葉酸が血中に現れるということを根拠に書いていますね。ですから、今回の 5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムに関して言えば、リザーバーのサイズを超えないで、正常の葉酸の通常の血中濃度の範囲が維持できる濃度の範囲に収めるというその濃度が基本的には UL だと思います。必要だということです。

それから、過剰に上がれば、いわゆる葉酸としての使い方の範囲を超えるのだと思います。ですから、その濃度はどのようになるかということが、このものの UL に該当すると思います。

○福島座長 わかりました。ほかにございますか。

それではないようでしたら、いろいろ宿題が出ました。それを事務局の方で検討してもらいます。

それでは、5-メチルテトラヒドロ葉酸カルシウムに係る食品健康影響評価については、再度審議することといたします。よろしいですね。

（「はい」と声あり）

○福島座長 それでは、今後の進め方について説明してください。

○蛭田課長補佐 本日、御議論いただきました内容を踏まえまして、資料の整理ができ次第、審議をお願いしたいと考えております。

○福島座長 ありがとうございます。そうしますと、議題2として、その他ですけれども、何かございますか。

○蛭田課長補佐 1点報告事項がございます。62回の本調査会において御審議いただきました。2-エチルピラジン、2-メチルピラジンにつきましては、現在、国民への御意見募集等を行っているところでございます。

以上でございます。

○福島座長 よろしいですね。ほかにございますか。

特にないようでしたら、本日の添加物専門調査会の議事を終了いたします。

次回の予定をお願いいたします。

○蛭田課長補佐 次回は11月11日火曜日の午後2時からを予定しております。よろしくをお願いいたします。

○福島座長 11月11日火曜日の午後2時ということです。よろしくをお願いいたします。

それでは、本日の調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。