

# 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会 第42回議事録

1. 日時 平成22年10月27日(水) 9:58~12:06

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 対象外物質(コリン、ナイアシン、ピリドキシン、葉酸、リボフラビン)  
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)

唐木座長、秋葉専門委員、今井専門委員、江馬専門委員、桑形専門委員、  
酒井専門委員、下位専門委員、高橋専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、  
宮島専門委員、吉田専門委員

(説明者)

東レリサーチセンター 中山陽一氏、山岡近子氏、鳥田恵子氏

(食品安全委員会委員)

長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、見上委員

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、坂本評価課長、関谷課長補佐、安河内評価専門官、  
島田係長、津田技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(平成22年10月26日現在)

資料2 (案)対象外物質評価書 コリン

資料3 (案)対象外物質評価書 ナイアシン

資料4 (案)対象外物質評価書 ピリドキシン

資料5 (案)対象外物質評価書 葉酸

資料 6 (案) 対象外物質評価書 リボフラビン

資料 7 ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について

参考資料

## 6. 議事内容

○唐木座長 それでは、時間になりましたので、第 42 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催させていただきます。

本日は、青木先生、池先生、高木先生、舘田先生、細川先生、元井先生の 6 人がご欠席ということで、12 人の委員の先生方に出席していただいております。

それでは、本日の会議全体のスケジュールにつきましてはお手元の議事次第のとおりでございますので、ご覧いただきたいと思っております。

議事に入る前に事務局から、議事、資料等の確認をお願いします。

○関谷課長補佐 本日の議事は「(1) 対象外物質(コリン、ナイアシン、ピリドキシリン、葉酸、リボフラビン)の食品健康影響評価について」と「(2) その他」になります。

資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、委員名簿、座席表。資料は 1～7 までございます。

資料 1 「意見聴取要請(平成 22 年 10 月 26 日現在)」。

資料 2 「(案) 対象外物質評価書 コリン」。

資料 3 「(案) 対象外物質評価書 ナイアシン」。

資料 4 「(案) 対象外物質評価書 ピリドキシリン」。

資料 5 「(案) 対象外物質評価書 葉酸」。

資料 6 「(案) 対象外物質評価書 リボフラビン」。

資料 7 「ポジティブリスト制度における対象外物質の評価について」。

スライドが 1 ページに 2 枚ずつ印刷してあります別添資料と書いてある資料が付いております。

参考資料の束を 1～4 まで配付させていただいております。

また、机上配付資料として 1 枚紙を更に配付させていただいております。

資料の確認については以上ですが、不足の資料等はございますか。

○唐木座長 よろしいですか。それでは、議事「(1) 対象外物質(コリン、ナイアシン、ピリドキシリン、葉酸、リボフラビン)に係る食品健康影響評価について」に入らせていただきたいと思います。

本日は最初に平成 21 年度に食品安全委員会の食品安全確保総合調査事業として、東レリサーチセンターが実施しました農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査が行われましたが、その結果について報告をしていただきたいと思います。

専門調査会の運営規程により、座長は専門調査会に必要に応じて外部の専門家に出席を求めることができるということになっておりますので、今回の報告のために調査を受託した株式会社東レリサーチセンターの中山陽一さん、山岡近子さん、鳥田恵子さんのお三方に来ていただいております。

それでは、最初に対象外物質の概要について、事務局から説明をお願いします。

○関谷課長補佐 お手元の資料 7 をご覧いただければと思います。この資料につきましては、昨年 10 月あるいは今年 3 月に対象外物質のアミノ酸の評価をいただいたときにもご紹介している内容ですが、対象外物質の考え方、評価の基本的な考え方に関しては変わってございません。

1 枚めくっていただきますと別表 1 がございまして、これが全体の対象外物質ということになります。この別表 1 で見ていただきますと下に脚注がございまして、既に評価の終了したもの、答申を厚生労働省に返したものですが、これが No.3 のアスコルビン酸と No.66 タウリン。これに関しては既に評価が終了して、答申を返しております。

評価要請済みの物質は、今年の 2 月に厚生労働省から諮問があったものでございますが、灰色で網かけをしてあるものがそれに当たります。これが 33 物質ございます。そのうちの四角で囲んでいるものが評価要請済みの物質のうち、この専門調査会でご審議をいただいたものです。本日もご審議いただく予定の物質も四角で囲んでおりますので脚注の表現を修正したいと思います。本専門調査会です承済みあるいは本日もご審議いただくものに関して、四角の枠を付けているということになります。これがアミノ酸 11 物質と水溶性ビタミン 10 物質ありまして、そのうち水溶性ビタミンの 5 つを今日ご審議いただくことになっております。

その他の物質に関しては、まだ厚生労働省から評価要請が来ていないという物質でございますが、先ほど座長からご紹介がありましたように、調査事業で情報収集をいたしましたもののうち、動物用医薬品あるいは飼料添加物の用途があるものに関しましては、黒の白抜きで書いてある No.1 亜鉛、No.8 アリシン、No.10 アンモニウム等の 11 製剤。これらについて本日、東レリサーチセンターからご報告をいただくということになっております。

以上でございます。

○唐木座長 それでは、農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査の報告について、鳥田さんをお願いしたいと思います。よろしくをお願いします。

○東レリサーチセンター（鳥田） 東レリサーチセンターの鳥田でございます。本日はありがとうございます。

ただいまより、先ほどご紹介いただきました、平成 21 年度の農薬等のポジティブリスト制度における対象外物質の食品健康影響評価に関する情報収集調査の報告をいたします。

報告の内容につきましては「1. 調査目的」「2. 作業内容」「3. 報告書の作成」「4. 作業方針」「5. 結果」「6. 調査結果」のまとめでございます。

「1. 調査目的」に関しましては、先ほどご説明いただきましたポジティブリスト制度対象外物質に関しまして、食品健康影響評価に関する資料とするため、国内外の文献の収集・整理・分析を行うというものでございます。今回は 31 の物質について調査いたしました。

「2. 作業内容」についてお話しいたします。今回取り扱いました調査対象の文献につきましては、国際機関、米国、EU、日本、食品安全委員会などの評価書、カナダ、オーストラリアなどを中心にしたリスク評価を中心に当たりました。

そして、飼料添加物及び動物用医薬品に関しましての国内の認可情報については、農林水産消費安全技術センター、農林水産省が管轄されます動物用医薬品データベースから情報を収集いたしました。また、各物質名の情報データベースにつきましては STN が提供いたします REGISTRY FILE を使いました。REGISTRY FILE につきましては、注釈に小さく書いてあるのですが、Chemical Abstract Service に収録された物質情報、科学構造のデータベースでございます。

毒性データベースに関しましては、米国の国立研究機関が管轄いたします TOXNET、RTECS を中心にいたしまして、関連文献に関しましては補足的に MEDLINE や JDream II というデータベースを使っております。

以上の調査の対象の文献に基づきまして、次の事項につきまして、まとめさせていただきました。一つの事項に関しましては、性状に関する事項。各物質の残留性に関する事項。安全性に関する事項でございます。

今回は事務局の担当官とご協議の下、各専門分野の専門家からヒアリング等を行いまし、報告書の対象物質のとらえ方や報告書に関する作成方針について意見を聴取し、作成

してまいりました。なお、今回の調査期間としましては、平成 21 年 5 月 18 日～平成 22 年 3 月 1 日の報告といたしております。

3 月 1 日に提出させていただきました報告書の構成について、触れさせていただきます。報告書の構成は大きく 3 つに分かれておりまして、各対象物質の概要、2 番目に海外の評価の状況や毒性情報に関しまして安全性に係る知見の概要を示しまして、最後にまとめをしております。このような構成で提出させていただいております。

今回、報告書を作業するに当たりまして、事務局の担当官とご協議、専門家の先生方と話し合いをして決めた対象外物質の取扱いについて、方針を述べさせていただきます。

作業方針については主に 3 つございます。まず対象外物質の取扱いについては、厚生労働省発食安第 1128001 号にございます別表の定める用途に限定いたしております。また、対象外物質の考え方につきましては、別表の選定根拠や備考の判断に従っております。

更に、選定根拠の中で農薬等が化学的に変化して生成した物質はポジティブリスト対象外物質の審議過程で挙げられました、化学的に変化する前の動物用医薬品や飼料添加物の情報も収集し、参考にしました。

例えばマグネシウムを成分とする製剤の場合、動物用医薬品や飼料添加物が審議過程において、塩化マグネシウムや酸化マグネシウムなどが挙げられております。本調査ではこのような製剤に関しても情報を収集しております。

先ほどご説明させていただきましたように、今回は 31 物質のうち、動物ないし飼料添加物である 11 物質を報告いたします。具体的に 11 物質は、亜鉛、アリシン、アンモニウム、カリウム、カルシウム、セレン、鉄、銅、バリウム、マグネシウム、ヨウ素でございます。

結果につきましては、まず(1)にありますように、各物質の評価状況の一覧をとりまとめております。一覧に関しましては、まず体内動態、毒性情報、各国の国際機関の評価、ADI などの情報をまとめております。また、これらの 11 物質について、1 つの表にとりまとめて 5.結果(2)にお示ししております。

それでは、まず亜鉛に関する評価状況についてお話しします。亜鉛はヒト・動物の微量必須栄養素でございます、用途は動物用医薬品や飼料添加物でございます。

体内動態に関しましては、主な排泄経路は糞便でございます、経口投与の場合は 70 % 糞便から出ると言われております。また、過剰投与しても体内でホメオスタシスの制御が働くため、家畜の可食組織中に蓄積することはありません。

毒性情報に関しては、有害な所見は見つかりませんでした。

各国・国際機関の評価状況に関しましては、EMEAは動物医薬品として亜鉛塩類は比較的毒性が低く、過剰摂取しても体内に蓄積しないということから、ヒトへのリスクはないと結論づけておりまして、動薬のMRLは設定不要と結論づけております。

ADIに関しましては、JECFAでPMTDIを0.3~1.0 mg/kg体重と評価しております。

続きまして、アリシンの説明をいたします。アリシンはニンニク、ネギ、ニラなどの食用の天然成分でございます。アリシンを成分といたします用途といたしまして、飼料添加物とされています。ところが国内では飼料添加物として指定はございません。

体内動態に関しましては、情報はございませんで、関連文献といたしまして、アリシンの働きとしてヒト腸内病原菌に対して抗菌作用が働くとされております。

毒性作用に関しましては、有害な所見は見つかりませんでした。

各国・国際機関のリスク評価及びADIに関しましては、情報がございませんでした。

続きまして、アンモニウムでございます。アンモニウムは牛の利尿剤として塩化アンモニウムが国内承認されております。用途は動物用医薬品でございます。

体内動態に関しましては、アンモニウムは主に結腸から吸収され、肝臓経由で尿素に変換された後、腎臓経由で尿中に排泄されます。体内に入ったアンモニウムイオンは速やかに代謝され尿中に排泄されるため、生体蓄積性はないとされております。

毒性情報に関してはこのようになっているのですが、反復投与毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖発生毒性のデータはございませんでした。

各国・国際機関の評価状況といたしまして、EMEAは塩化アンモニウムの動物用医薬品としての評価をしておりまして、ヒトの安全性を懸念しない。MRL設定不要と評価しております。JECFAに関しましては、食品添加物として評価しておりまして、ヒトの健康影響に関して危険性はないと評価しております。FDAは食品添加物としてGRAS物質、一般的に安全である物質として承認しております。

ADIに関しまして JECFA は、ADIは塩化アンモニウムに対して制限しないとしております。

続きまして、カリウムでございます。カリウムは動植物の必須栄養素でございます。用途は、農薬と飼料添加物がございます。

体内動態に関しましては、カリウムは小腸より吸収されまして、組織移行した後にカリウムイオンとして存在いたします。排泄に関しましては腎機能で速やかに排泄されまして、一部は唾液等に移行いたします。大量摂取いたしましても排泄を介して調整するため、血中の濃度は安定しているということでございます。

毒性情報に関しましては、有害な所見は見当たりませんでした。

各国・国際機関の評価に関しましては、食物からのカリウム摂取により、健康な子どもや成人の有害作用を及ぼすことはないとし、上限許容量は設定しないとしております。

EMEAは動薬としてMRLは設定不要。食品安全委員会でも評価しておりまして、動薬として、ヒトへの健康影響を与えないと評価しております。

ADIに関しましては、JECFAは重炭酸カリウムを評価しており、制限なしと評価しております。

続きまして、カルシウムでございます。カルシウムは生体内で最も多い必須栄養素でございます。用途は飼料添加物でございます。

体内動態に関しましては、主に回腸から吸収されまして、代謝後は糞便中に排泄されると言われております。カルシウムを過剰摂取しても体内で強く恒常性が働きまして、血中の濃度は一定に保たれております。よって家畜の可食組織における残留性はございません。

毒性情報に関しましては情報が少なく、有害な所見は見当たりませんでした。

各国・国際機関に関しましては、EFSAは飼料添加物として、ヒトや家畜の安全性の懸念はないと評価しております。食品安全委員会ではグルコン酸カルシウムを飼料添加物として評価しておりまして、ヒトの健康影響を与える可能性は無視できるとしております。

ADIに関しましては、JECFAは炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウムについて評価し、制限しないと評価しております。

続きまして、セレンでございます。セレンは動物の微量必須栄養素でございます。用途は、動物用医薬品でございます。

体内動物に関しましては、2番目になりますが、主に吸収は十二指腸からされると言われております。大量摂取した場合、健常な状態では体内では肝臓、腎臓、筋などの組織中の濃度は上昇しますが、吸収に応じた排泄が始まることによって、連続的な蓄積性はないとされております。

毒性情報でございますが、有害な所見が見当たりましたので細かくご説明いたします。水溶性セレンの毒性は高いとされ、例えばセレン酸ナトリウムを経口投与したところ、LD<sub>50</sub>はウサギは1 mg/kg、マウスは3 mg/kg、ラットは4.8~7 mg/kgでございました。

それに関して、セレン自体の元素に関しましては、低溶解性のため毒性は低いとされ、例えば0.5%メチルセルロースに懸濁したセレン粒、パーティクルサイズ1~30μmに関しましてのマウスに対するラットの経口LD<sub>50</sub>は6,700 mg/kgでございました。

慢性毒性に関しましては有害な所見がございました。例えば亜セレン酸ナトリウムをラ

ットに 5 mg/kg を長期投与したところ、発達の遅延が見られました。更にドーズを上げますと、肝臓変化や貧血、脾腫大、膵腫大が見られておりまして、死亡率の上昇が見られたという報告がございます。

生殖発生毒性に関しましては、陽性と陰性の結果がございます。例えば亜セレン酸ナトリウムを含有した飲料水を 2 年間ラットに投与したところ、第三世代で繁殖が不振という結果が得られました。また、別の研究では、亜セレン酸ナトリウムを含有しました飲料水に関しましては、13 日間ラットに投与しても生体影響はなかったという報告が出ております。

発がん性に関しましては、陽性又は陰性と相反する結果がありまして、例えばセレンを含有したトウモロコシを 2 年間ラットに与えたところ、81 % が肝硬変、21 % が肝細胞腺腫が発症したという報告がございます。ところが別の研究では、発がん性を抑制する作用があるという情報もがございます。遺伝毒性に関しまして、Ames 試験は一部陽性がありました。

各国・国際機関の評価状況に関しまして、EMEA はセレン酸バリウムに関して動薬の評価をしておりまして、結論ですが、規定内に使用する限り、家畜の可食組織に残留してもヒトへの影響はないとしております。

ADI に関しては、情報はございません。日本人の食事摂取基準に関しましては、上限許容量が男性は 280～300 µg/日、女性に関しては 220～230 µg/日ということで、許容の範囲は狭くなっております。

鉄でございます。鉄はヒト・動植物の微量必須栄養素でございまして、用途は農薬、動物用医薬品、飼料添加物となっております。

体内動態に関しましては、鉄欠乏時以外は吸収されないで、そのまま糞便に排泄されます。体内の形態といたしましては、脾臓、肝臓、腎、骨髄に関してはフェリチンとして存在し、赤血球はヘモグロビンとして存在しております。鉄に関しては体内で再利用の法則が働いておりまして、鉄が足りない場合には老廃した赤血球から鉄が放出され、そのまま再吸収されることによってヘモグロビンに再合成され、恒常性の維持が図られております。

毒性情報についてはこのような結果になっておりまして、有害な所見はありません。

各国・国際機関の評価状況に関しまして、EMEA については安全性を評価しておりまして、MRL は設定不要としております。

ADI に関しましては、0.8 mg/kg 体重/日と JECFA は評価しております。

次に、銅についてご説明いたします。銅はヒト・動植物の必須栄養素でございまして、

用途は、農薬や動薬や飼料添加物となっております。

体内動態に関しては、腸内から容易に吸収されまして、糞便あるいは尿中に排泄されます。高濃度を長期摂取したところ、肝に蓄積されると言われております。

毒性情報につきましてはこのようになっておりまして、発がん性に関しましては、銅は腫瘍抑制の作用の報告がございます。遺伝毒性は生殖発生毒性については、特に有害な所見はないとされております。

各国の国際機関の評価状況につきまして、EMEA は塩化銅等の動物用医薬品について評価しておりまして、結果として安全性を評価し、MRL は設定不要と結論づけております。それに対しまして、オーストラリアの APVMA に関しては、動薬 MRL を設定しております。例えばヒツジの肝臓を除いた食用臓器あるいは肝臓に関しまして、それぞれ 50 mg/kg、150 mg/kg、肉に関しましては書いてございませんが、2 mg/kg でございます。

ADI に関しましては、JECFA は PMTDI が、0.05～0.5 mg/kg 体重/日となっております。

バリウムです。バリウムは土壌や動植物に広く存在しておりまして、用途は動物用医薬品となっております。ところが動物用医薬品としては、現在のところ国内承認がございません。

動態に関しましては、吸収はわずかでございまして、吸収は摂取した化合物の溶解性やバリウムイオンを生物学的利用率によって影響すると言われております。排泄経路は糞便で、組織中の残留は極めて低いとされております。しかしながら、注射により投与するところによると、注射の部位の残留性は高いとしております。

毒性情報については有害な所見はございません。

各国に関しましては、先ほど挙げられたセレン酸バリウムが動薬の評価をしておりまして、懸念するものはないと評価し、MRL は設定不要としております。

マグネシウムでございます。マグネシウムはヒト・動物の必須栄養素でございまして、用途としまして、動物用医薬品、飼料添加物でございます。

体内動態に関しまして、マグネシウムは腸管からの吸収は低いとされてございまして、吸収されても骨組織に蓄積され、余剰分は尿中に排泄されると言われております。体内の恒常性が厳密に働くため、体内の変動は低いとされております。

毒性に関しましては、有害な所見は見当たりませんでした。

各国に関する評価状況につきましては、EMEA は動薬を評価しておりまして、マグネシウムをヒトが摂取しても、その残留量はヒトのマグネシウムの一日摂取量の範囲に入ることから、ヒトへの健康影響の懸念はないということで、MRL 設定は不要としております。

ADIに関しましては、JECFAは制限なしと結論づけております。

最後にヨウ素となります。ヨウ素はヒト・動物の必須栄養素でございます。用途は飼料添加物となっております。

動態に関しては、ヨウ素イオンとして胃腸から吸収され、甲状腺に取り込まれます。取り込まれた形態としましては、甲状腺ホルモンの構成成分となっております。代謝された後、9割が尿中排泄され、要求を超えた過剰分に関しては尿中へ排泄されると言われております。

毒性情報に関しては、急性毒性に関しては極度に低く、その他、有害な所見は見られませんでした。

EFSAに関しては、飼料添加物を評価しておりまして、現時点では飼料添加物のヨウ素の現行量とヒトの過剰摂取による健康リスクの関連性は支持できないとし、今後、動物の許容量のデータやヒトに関する影響について、更にデータを収集する必要があると定めております。

ADIに関しましては、JECFAはPMTDIを1 mg iodone/kg 体重/日と定めております。

以上の11物質につきまして、まとめた形でお示しいたします。まず海外で評価実施されている物質について、ADI、ここではPMTDIになりますが、4物質ございまして、亜鉛、鉄、銅、ヨウ素でございました。

設定の必要がないとされている物質に関しましては、アンモニウム、カリウム、カルシウム、バリウム、マグネシウムの5物質。

ADIの情報がないものは、セレン1物質。

評価以外の文献情報のみ収集された物質は、アリシンでございます。

まとめでございます。動物用医薬品及び飼料添加物である11物質について報告いたしました。その中でセレンでは次の情報が得られております。一つは、慢性毒性については毒性影響がございました。生殖発生毒性、発がん性、遺伝毒性に関しては一部陽性がございました。それ以外につきましては、ヒトの安全性に懸念する情報は見当たりませんでした。

以上でございます。ありがとうございました。

○唐木座長 ただいまのご発表に質問、ご意見はございますか。対象外物質になった理由が何なのかということが説明の主なところだったと思いますが、よろしいでしょうか。どうぞ。

○津田専門委員 我々がこれを評価するときに、まず摂取しても動物体内で恒常性があっ

て増加しないか、するかということが一つ重要で、あともう一つは毒性ですね。そうしたときに例えばセレンですが、連続的な蓄積性はないというが、非常に範囲が狭くて、セレンは毒性が結構高くて、人間で脱毛など、様々ありますね。そういうことを見ると、連続的な蓄積性はどのくらいなのか。可食部では蓄積性がないのか、どのくらいなのか。少し教えてほしい。

それから、銅の場合もある程度あると思うのですが、これは肝に蓄積とありますが、ほかの可食部にどのくらい蓄積するか。つまり蓄積性があるかないか、毒性があるかないかは少し分けて書いていただければ、その後のこの資料の使い方がすごく楽になるかなと思います。

○東レリサーチセンター（鳥田） セレンにつきましての連続的な蓄積性はないということに関してですが、評価書の中では原著に連続的な蓄積性という形で書いておりましたので、具体的な情報については原著からでは得ることはできませんでした。

銅についても、報告書を一回見てみないとわからないのですが、もしよろしければ事務局様経由でお伝えできればと思っております。申し訳ございません。

○津田専門委員 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかにございますか。どうぞ。

○戸塚専門委員 鉄ですが、欠乏時以外は未吸収のまま糞便に排泄と書いてありますが、一般的に我々は鉄分を投与する場合は、鉄過剰症があると認識していて、必ずしも十分あったら吸収しないということではないと考えておりますが、その辺りはいかがですか。

○東レリサーチセンター（鳥田） この辺りに関しましても、私どもがメインとしまして、各国の評価書の各国の機関の判断をまず主軸に置いておまして、評価書の結論に基づきまして、過剰症についてコメントはございませんでしたので、ここでは有害な所見はないという形でご説明をさせていただきました。

○津田専門委員 その鉄剤ですと、私が教科書レベルで知っていることは、鉄剤は消化管障害が強くて、特に小児とかそういうものに気を付ける必要があるということが教科書レベルの話で書いてあります。それがここに全くないのがいかがかと。

○東レリサーチセンター（鳥田） 済みません。こちらも調べさせていただきます。

○唐木座長 ほかにございますか。どうぞ。

○今井専門委員 毒性で多少問題がありそうなセレンですが、そのセレンの資料に目を通しますと、いただいている冊子の119ページに、子牛に1あるいは2 mL/頭/日の用量でと書いてありまして、投与用量の単位としてのmLは実際にどれだけ投与されたかわからな

いのですが、記載に間違いはないですか。

○関谷課長補佐 先日、送付させていただいた冊子の中にも、確かに2 mL/頭/日とありますが、当然その製剤の濃度によってセレンとしての量は変わってしまいますので、セレンとしてどのぐらいかということがここからはわからないと思いますので、そこはきちんと調べた上で評価書（案）にしなければいけないと思います。

○唐木座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、鳥田さん、どうもありがとうございました。

○東レリサーチセンター（鳥田） どうもありがとうございました。よろしくお願ひします。

○唐木座長 それでは、引き続き、議事（1）の各物質の審議に入りたいと思います。事務局から説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、ご説明いたします。本日ご審議をお願いいたします対象外物質の案件は、水溶性ビタミン5物質でございます。7月には5物質をご審議いただきましたので、本日は残りの5物質ということになります。

評価書（案）の説明及び審議の進め方でございますが、前回ご審議いただいたときと同様に、水溶性ビタミンにつきましてはその性状が類似しておりますので、食品健康影響評価の結論の内容につきましては、一部を除きまして、基本的には同じ文章にしております。したがいまして、5物質につきまして、食品健康影響評価の前まで説明させていただきまして、食品健康影響評価につきましては5物質まとめてご審議をいただければと思っておりますが、いかがでございますか。

○唐木座長 ということで、これまでと同じように食品健康影響評価の前までについて、それぞれご説明をして、評価についてはまとめて行うというふうにして進めさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○唐木座長 それでは、そのように進めたいと思います。説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、資料2をご覧ください。コリンについてでございます。

2ページに審議の経過を書いてございます。先ほど冒頭に説明したとおり、本年2月15日に33物質について、厚生労働大臣から評価の依頼がありまして、これまで3回のご審議をいただいております。本日はまたご審議いただくということでございます。

4ページに評価対象物質についての概要を記載しております。

用途としましては、農薬、動物用医薬品、飼料添加物でございます。

一般名、化学名、構造式等は、そこに記載のとおりでございます。

5 ページに使用目的等について書いております。コリンはビタミン B 群に属するビタミン様作用物質でございます、広く動植物に分布しております。

ビタミンは、生物が正常な生理機能を維持するために、必要量は微量であるが体内で整合性できないが、できても十分ではなく、食物から栄養素として取り入れなければならない一群の有機化合物である。前回からの引用でございます。

また、同様の作用を持ちながら、一般にヒト及び哺乳類において、必ずしも栄養素として外部から摂取する必要がないものはビタミン様作用物質でございます、かつては水溶性ビタミンと分類されていましたが、現在は水溶性ビタミンを作用物質として分類されているということでございます。

コリンはリン脂質の構成成分でございます、生体膜機能に必須な物質で、神経伝達物質のアセチルコリンの前駆体となり、刺激伝達維持に関与しております。日本では農薬として塩化コリンが植物成長調整剤として登録されております。また、動物用医薬品としては栄養補給、ビタミン欠乏等の治療、予防を目的とした塩化コリンを有効成分とする製剤が承認されております。

飼料添加物につきましても、塩化コリンが飼料の栄養成分その他の有効成分の補給を目的に指定されており、添加量等の規定はございません。

食品添加物としては、外国では食塩代替品及び乳化剤として使用されておりますが、日本では指定されておられません。

ヒト用医薬品としても、ドリンク剤などに使用されております。

今回、ポジティブリスト制度の導入に基づきまして、厚生労働大臣から食品安全委員会に評価の要請があったものでございます。

6 ページから「Ⅱ．安全性に係る知見の概要」を記載しております。本評価書は OECD 等の評価書の塩化コリン等の主な科学的知見を整理したものでございます。

「1．吸収・分布・代謝・排泄」でございます。コリンは、生体内でセリンから合成され、脳や卵黄などレシチンの構成成分として多量に含まれております。

食品中のコリンは小腸から吸収され、膵酵素により遊離型コリンとなり、小腸から吸収されます。また、特にコリンはコリン性神経終末に取り込まれて、コリンアセチル転移酵素によりアセチルコリンとなり、シナプス小胞に貯蔵されます。放出されたアセチルコリンは、アセチルコリンエステラーゼによって加水分解されてコリンとなり、再び終末から取り込まれて、この一連の反応を繰り返しているということでございます。

ヒトの空腹時の血漿中コリン濃度は、9~20  $\mu\text{mol/L}$  で、ほとんどが 10  $\mu\text{mol/L}$  程度であったということでございます。

長期間非経口的に栄養摂取している患者に対しまして、4日間連続静脈内漸増投与、これは点滴によって行っておりますが、今井先生から修正をいただいております。被験者4名全員において、血漿中コリン濃度の増加が4日間の間歇的投与期間中に見られたということでございます。

水溶性ビタミンの欠乏は特異な欠乏症を惹起しますが、過剰の場合は尿中に排泄されるため、過剰症は見られないとされております。

「2. 毒性に関する知見」でございます。

まずその前に、昨日メールにてお知らせしましたが、一部不適切な資料がございまして、直前になりまして、その部分を削除させていただいております。その点、評価自体には関わらないと事務局では考えておりますが、またご意見をいただければと思います。

「(1) 急性毒性試験」でございます。塩化コリンの  $\text{LD}_{50}$  は 3,150~5,000mg/kg 体重以上と非常に高いということでございます。

7ページ。症状としましては、自発運動の抑制、痙攣、立毛、失調性歩行、呼吸困難等が見られております。

「(2) 慢性毒性試験」。これは参考になりますが、ジエチルニトロソアミンでイニシエートされたラットを用いて72週間混餌投与をしまして、肝臓の発がん性に対するプロモーション作用を調べております。生存率、体重、肝比重量には対照群との間に有意な差が見られなかった。腫瘍についても増加は見られなかったということでございます。この部分につきましては、吉田先生と今井先生から修正をいただいております。

「(3) 生殖発生毒性試験」でございますが、ラットの12日間又は24日間腹腔内投与試験を行いまして、ラットの雄を用いた試験でございまして、経時的に無作為に抽出した10例の stageXII の精細管の病理組織学的検査を実施しまして、精粗細胞、サイゴデン期及びパキテン期の精母細胞の定量化を行っております。用語の修正は、江馬先生と桑形先生からいただいております。

その結果につきまして、病理組織学的検査でございますが、事務局の翻訳が日本語としてよくなかったということもありまして、ご意見を8ページにいただいております。「専門委員のコメント1」で吉田先生から、「専門委員のコメント2」で江馬先生と桑形先生から修正をいただいております。それぞれ重なる部分等もございまして、申し訳ありませんが、ここに並記させていただきましたので、後ほどご意見をお聞かせください。

続きましてマウスの発生毒性ですが、妊娠 1～18 日の混餌投与試験を行いまして、母動物では 1,250 mg/kg 体重/日を除く全投与群で体重の増加抑制が見られております。体重につきましては 4,160 mg/kg 体重/日投与群では大部分が胚・胎児の吸収が見られるために、実重量としては増加はありません。20,000 mg/kg 体重群では減少をしています。

児動物では、20,000 mg/kg 体重群で全胎児が吸収されております。10,800 及び 4,160 mg/kg 体重/日群の吸収胚の頻度はそれぞれ 69 及び 35 % であり、1,250 mg/kg 体重/日群では、吸収胚は見られなかった。母体毒性も明瞭であったということですが、結論的には本試験において母体毒性及び発生毒性に対する NOAEL は 1,250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性に対する NOAEL は評価例数が不十分であるため、設定できなかったということでございます。

「(4) 遺伝毒性試験」でございます。各種 *in vitro* の試験結果を表 2 に示しております。染色体異常試験と姉妹染色分体交換試験は、5,000 µg を事務局が間違って記載してありましたのを下位先生から修正いただいております。擬陽性が一部ありますが、対象細胞数が不十分であったため不明確となっております。

以上のことより、塩化コリンは *in vitro* 試験で遺伝子突然変異、染色体異常、DNA 損傷を誘発せず、遺伝毒性に対する structural alert も有していないことから、生体にとって特段問題になる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。

「(5) ヒトにおける知見」でございます。トリサリチル酸コリンマグネシウムの 3g の経口投与で急性毒性が観察されなかったということでございます。

遅発性のジスキネジー及び小脳性運動失調症の患者に 2～6 週間経口投与、10 及び 16 g/ヒト/日をした結果、魚体臭、嘔吐等の影響が観察されたということです。アルツハイマー病の患者に 7.5g/ヒト/日をした結果、血圧低下作用が見られ、この用量がヒトにおける LOAEL と考えられたということです。この部分の修正は、吉田先生から修正していただいております。

非常にまれなケースですが、20 g の大量投与で鬱病が発現した。遅発性ジスキネジー患者への高用量を投与した場合、中等度で一過性のパーキンソン病様徴候が見られたという報告もございます。

11 ページに「3. 国際機関における評価の概要」を記載しております。OECD では種々の動物実験及びヒトの知見から、遺伝毒性や発生毒性を認められず、毒性は非常に低いとされております。塩化コリンについては、家畜の飼料添加物として広く使用されており、明らかな繁殖毒性も認められないという評価をしております。

JECFA では、体内に重要な物質であり、経口投与の場合、有害影響は見られない。コリン、コリン塩とも長い使用歴がある上に、多くの植物の構成成分となっており、GMP に基づいて使用される場合、ADI を設定する制限をしない物質と評価されております。

以上でございます。

○唐木座長 コリンにつきましては、先ほど説明がありましたように、参考文献の一つが十分な科学的根拠がないものを引用してあったので、これを削除したということで、これはぎりぎりになって委員の先生方にはメールでお知らせをしたとおりでございます。本日の案はそれを削除した形になっているということでございますので、一つはそれをご確認いただきたいということでございます。

もう一点は、7 ページの 28 行目から下の文章につきまして、8 ページの専門委員コメント 1、2 とありますように、吉田先生、江馬先生、桑形先生から 2 種類の訂正案をいただきました。これをどう扱うかですが、これは大変申し訳ありませんが、吉田先生、江馬先生、桑形先生にお願いをしまして、この 2 つの案を統一していただいて、事務局に指示をしていただくということで処理をさせていただいてよろしいでしょうか。

それでは、吉田先生、江馬先生、桑形先生、よろしく申し上げます。

そのほかの点につきまして、ただいまの説明にご質問、ご意見はございますか。よろしいでしょうか。

○江馬専門委員 細かいことで申し訳ありませんが、最後の参照の 8 番が間違っています。IPCS は WHO のプログラムだと思います。文書は OECD の SIDS なので、SIDS の前に OECD を入れて IPCS までを削除するのがよろしいかと思えます。

○唐木座長 ありがとうございます。事務局、よろしいでしょうか。

○安河内評価専門官 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○吉田専門委員 7 ページの 14 行目に肝腫瘍性結節という用語がありまして、これは病理の分野では今では使わない用語になっているのですが、例えばこの後に括弧書きで変異細胞巣とか肝細胞腺腫どが含まれると思いますが、そのような説明書きは必要ないかどうか、ご意見を伺いたいと思えます。

○唐木座長 これは原文の OECD の翻訳になっていると思えますので、今の書き方で書き替えた方がよろしいということで、吉田先生、少しその辺を事務局にご指示いただけますでしょうか。

○吉田専門委員 わかりました。

○唐木座長 よろしく申し上げます。ほかに何かございますか。

それでは、いくつか宿題がありましたので、吉田先生を始め、何人かの先生方には修正につきまして、事務局からご相談をさせていただきます。よろしく申し上げます。

それでは、引き続き、次のナイアシンについて、説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、資料 3 をご覧ください。ナイアシンについてです。

5 ページにナイアシンの概要について記載しております。動物用医薬品、飼料添加物の用途がございます。

ナイアシンは、ニコチン酸及びニコチン酸アミドの総称でございます。B 複合体に属する水溶性ビタミンで、動植物に広く分布しております。ナイアシンを構成するニコチン酸及びニコチン酸アミドは、生体内ではいずれも NAD (ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチド) 及び NADP に生合成され、種々の脱水素酵素の補酵素として酸化還元反応に関与しております。今井先生から追加をいただいております。NAD や NADP は生体内で腸内細菌により合成あるいはトリプトファンからも一部生合成されるので欠乏症は起こりにくいですが、ニコチン酸及びニコチン酸アミドはいずれも抗ペラグラ因子であるということがあります。

日本では、動物用医薬品として、栄養補給等、欠乏症等の治療に用いられ、飼料添加物としても用いられ、特に対象飼料等の規定はございません。

食品添加物としては、指定添加物として使用されておりますが、着色しますので食肉及び魚介類については使用してはならないとされております。ヒト用医薬品としても神経痛などの諸症状の緩和、ビタミン補給などの内服薬として使用されております。

7 ページ「II. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。自然界では動物の肝臓等に多く含まれておりまして、生体内でトリプトファンからも一部生合成される。

細胞の中では主に補酵素型 NAD(P) として存在しておりまして、胃及び小腸から速やかに吸収され、脱水素酵素の補酵素として働くということがございます。主な代謝経路は肝臓で、そこでメチル化されまして、N<sup>1</sup>メチルニコチン酸アミドになりまして、更に酸化されまして、N<sup>1</sup>-メチル-6-ピリドン-3-カルボキサミドになりまして、排泄されるということがございます。

ヒトにニコチン酸アミドを投与したときの薬物動態パラメータを表 1 に示しております。ここで宮島先生からコメントをいただきまして、各投与群について、その母数を調べた方がよいのではないかとのご指摘を受けまして、原文献に返って整理をしようとしたのですが、かなり複雑な試験体系でございまして、本日は修正が間に合っておりません。後日、

先生と相談させていただいて、事務局でわかりやすい表に変えさせていただきたいと考えておりますので、よろしく申し上げます。文献は本日お付けしております、資料の 15～17 に付けております。

○関谷課長補佐 参考資料 2 の 145 ページからです。宮島先生に例数を追記していただいているのですが、これがボランティアの人の参加した数で、同じ人が例えば錠剤を投与した試験と液剤を投与した試験の両方に入っていたりということで複雑なので、そこについて、また宮島先生ともご相談をさせていただければと思います。

○安河内評価専門官 「(1) 急性毒性試験」でございますが、表 2 に示しておりますとおり、LD<sub>50</sub> はニコチン酸及びニコチン酸アミドとも非常に高い数字でございます。大量投与したときには呼吸中枢を麻痺させたり、腎臓に出血が認められたという報告がございます。

9 ページから「(2) 亜急性毒性試験」です。ラットを用いた 4 週間強制経口投与試験で、いくつかの影響が見られておりました、これを基に OECD では NOAEL を 215 mg/kg 体重/日と設定しております。

ラットを用いた 40 日間、鶏の 21 日間、幼若イヌの 63 日間、成熟イヌの 35 日間、いずれも中毒症状は見られなかったということでございます。

「(3) 発がん性試験」ですが、マウスのニコチン酸アミドの生涯混餌投与 1% で腫瘍の発生増加は見られなかったということでございます。

「(4) 生殖発生毒性試験」ですが、江馬先生と桑形先生に修文をいただいております。母動物ではわずかな体重増加抑制が見られ、胎児で体重の低値が見られた以外は有害影響は観察されなかったということで、本試験の NOAEL は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日と OECD はしております。

「(5) 遺伝毒性試験」についてですが、各種 *in vitro*、*in vivo* の試験を実施されておりました、これにつきましても下位先生のご指摘を受けまして、事務局の訳が一部間違えていたところもありまして、原文に戻って修文をしております。特に遺伝毒性はないという結論でございますので、先生のご指摘のとおり、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられるという結論にしております。

「(6) ヒトにおける知見」でございます。国民健康栄養調査で 17.0 mgNE 程度を平均で取っております、推奨量については 1,000 kcal 当たり 5.8 mgNE ということでございます。大量投与による影響は、特にコレステロール血症、脂質異常症の治療に用いられておりました、それらの症例が数多く報告されておりました、血管拡張作用であるとか消

化管への影響、肝臓毒性、耐糖能異常といった過剰症が報告されております。

肝臓の毒性については、特に重篤になる場合もあるということでございまして、特に何も処理をしない標準型より徐放性のニコチン酸についてはより重篤な肝臓毒性を発現させると示唆する複数の試験があるということでございます。一方、ニコチン酸アミドについては、特に影響は見られなかったということでございます。

耐糖能異常につきましても、ニコチン酸については血糖値を上げたりというような症状が報告されておりますが、ニコチン酸アミドについては、そういった報告はないということでございます。

13 ページに「3. 国際機関等における評価等の概要」を記載しております。OECD におきましては、ニコチン酸アミドについて急性毒性は非常に低いとされておりますが、先ほどの試験で説明しましたとおり、NOAEL を 215 及び 200 mg/kg 体重/日と設定しております。

急性暴露の主要な影響としては、吐き気が見られます。これらの症状は通常 1 日 5g を超える投与量で見られるが、持続性の影響は報告されていないということでございます。

SCF では、高コレステロール症などの治療のために大量投与する場合に過剰症があるということで、ニコチン酸とニコチン酸アミドそれぞれ有害影響が異なることから、異なる UL を設定してございまして、ニコチン酸では 10 mg/kg 体重/日、ニコチン酸アミドでは 12.5 mg/kg 体重/日となっております。

FDA におきましては、GMP に基づいて食品に使用する場合は、GRAS 物質とされております。

その他ですが、CRN では、肝臓、消化管への影響に対して NOAEL を 500 mg/ヒト/日としております。

14 ページに ULS として即効性ということで、原文では直訳すると未処理となっておりますが、津田先生から即効性ということで修正をいただいております。即効性のニコチン酸としては 500 mg/ヒト/日、徐放性ニコチン酸としては 250 mg/ヒト/日という設定をされております。

以上でございます。

○唐木座長 まず 7~8 ページの表で、宮島先生から例数を提示ということでございましたが、これは先ほど説明があったように、ボランティアと患者さんが参加しているのですが、それぞれの試験に参加している数を単純に書けばよいのか、あるいは重複したり複雑な試験方法で実施しているのか、その辺をどう処理するのかは事務局で整理をして、宮島

先生とご相談させていただくということで処理をさせていただきたいと思います。

9～10 ページの遺伝毒性は、下位先生にご意見をいただきまして、ありがとうございます。ご意見のように修正したということでございます。

もう一つは、13 ページに津田先生から、未処理のニコチン酸は訳が悪かったのですが、これを即効性と直していただいたのですが、実はこれは通常のもので徐放性のものを比べたもので、12 ページの 6 行目を見ていただきますと、ここでは標準型と徐放性という記載になっているのです。したがって、どの表現がよいのか、津田先生、その辺をお願いします。

○津田専門委員 私も悩んだのですが、3 つの言葉を同じ中に使っていて、普通の conventional と、私がここで即効型に変えたのは unmodified という表現。その次が immediate-release という 3 つが書いてあって、同じことだったので、徐放と即効だとむしろ動態がわかりやすいのかなと思って、そのようにしました。

○唐木座長 徐放と即効でもよいと思いますが、必ずしも即効ではない、標準と徐放なのでですね。

○津田専門委員 immediate-release。

○唐木座長 そうすると 12 ページの 6 行目の標準型はどうしたらよいのか。これも多分同じことを言っているのですね。

○津田専門委員 全く同じです。

○唐木座長 だから、即効性については標準と書いて、括弧して非徐放性と書くのが一番わかりやすいのかなと。徐放性とそうでないものということですね。これだけのことなのですが、これをどう記載してよいのか。

○津田専門委員 どれでもよいですが、未処理という言葉はよくないです。

○唐木座長 では、12 ページの 6 行目に合わせて、標準型と徐放性ということでよろしいですか。それでよろしければ、事務局はそれで統一をしてください。

○関谷課長補佐 はい。

○唐木座長 ここでは、その 3 点が宿題ということになっておりましたが、そのほかに何かご意見はございますか。

○関谷課長補佐 遺伝毒性については、事務局で再度原文を見させていただいて、かなり修正をさせていただいておりますので、ここに関して、下位先生、高橋先生からご意見があれば、お願いしたいと思います。

○唐木座長 もし今すぐになければ、後ほど事務局に何かあったらご指示をいただくといい

うことでよろしいでしょうか。よろしく申し上げます。

○関谷課長補佐 よろしくお願いたします。

○唐木座長 それでは、よろしければ、引き続き、事務局から説明をお願いします。次はピリドキシンです。

○安河内評価専門官 それでは、資料 4 をご覧ください。ピリドキシンについてです。

4 ページにピリドキシンの概要について記載しております。動物用医薬品、飼料添加物としての用途がございます。ビタミン B6 複合体に属する水溶性ビタミンでございますが、ビタミン B6 としてはピリドキシンのほかに、ピリドキサル、ピリドキサミン並びにこれらのリン酸エステル型であるピリドキシン 5-リン酸 (PNP)、ピリドキサル 5-リン酸 (PLP) 及びピリドキサミン 5-リン酸 (PMP) の総称でございます。以下、略語で記載させていただいております。

このピリドキシンはアミノ酸の代謝に酵素として働くものでございまして、タンパク質摂取量が増加するとビタミン B6 の必要量は増加するというところで、吉田先生から修文をいただいております。

動物用医薬品としては、皮膚炎等の治療等の目的で承認されておまして、飼料添加物としては塩酸ピリドキシンが指定されており、添加量等の規定はございません。また、食品添加物としてもピリドキシン塩酸塩が指定添加物として使用されております。

ヒト用の医薬品としても、滋養強壮等を目的としたドリンク剤等に使用されております。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。ここでは塩酸ピリドキシン等の主な科学的知見を整理しております。

動物性食品中には広く PLP、PMP として存在しております。それらが加水分解されて、この一部がピリドキシングルコースに加水分解されるということでございます。

このような各種遊離型のビタミン B6 は、小腸から速やかにほぼ完全に吸収されまして、一部は腸粘膜上皮細胞にリン酸化されるが、その大部分は単純輸送により膜透過が行われます。その後、門脈を経由して肝臓に送られ、またそこで酸化されて PNP、PLP と変化して活性を持つということでございます。

代謝ですが、肝臓でまたもとの PL に加水分解された後、血漿中に出まして、更に酸化されて 4-ピリドキシン酸 (PiA) となって血漿中に出て、尿中に排泄されるということでございます。

「2. 毒性に関する知見」でございます。

「(1) 急性毒性試験」として、ラット LD<sub>50</sub>、6~4 g/kg 体重ということで、症状とし

ては硬直性痙攣が見られる。

高用量の単回投与でニューロノパチー（神経細胞体に対する損傷）が観察された。吉田先生から修文をいただいております。

「（２）亜急性毒性試験」でございます。マウスの２週間静脈内投与では、毒性は見られなかった。

ラットの１２週間投与では、知覚神経末梢部に及ぶ軸索変性症が観察されたということでございます。

イヌに対して、６ページの下から７ページに記載がございますが、４～９日以内に動揺歩行を呈しまして、重篤な運動失調が発現したということで、病理組織学的検査では、背根神経節及びガッセル神経節における広範にわたる神経細胞変性並びに末梢神経、脊髄背索及び三叉神経の下行脊髄における知覚神経線維の変性が見られたということで、２人の先生からご意見をいただいております。ガッセル神経節が三叉神経節でよいのではという吉田先生からのご意見と、原文がガッセルになっておりますので、そのままでもよいのではないという今井先生のご意見がございますので、ここに併記させていただいております。後ほどご議論をお願いします。

同じくイヌに対して神経症状が報告されておまして、ここも同じく吉田先生から修正をいただいております。

「（３）生殖発生毒性試験」です。ラットの妊娠６～１５日の経口投与で催奇形性は見られておりませんが、着床数及び生存胎児数に影響が見られております。江馬先生と桑形先生から修正をいただいております。

８ページ「（４）ヒトにおける知見」でございます。通常の商品から１.２６ mg～１.０８ mg程度を摂取しておるということでございます。大量のビタミン B<sub>6</sub>を治療等で投与した場合は、神経障害等が見られるという報告がございます。

「①ヒトにおける神経毒性に対する知見」ということで、大量投与による重度の症状（運動失調）と記載しておりましたが、津田先生から出典がよくわからないということで修正をいただいております。実は元の文献が非常に長い数ページにわたる文献で、それを圧縮した結果、症状の列記をしているということでございます。後ほどご意見をいただければと思います。

ここで重要なことは、進行するまでの摂取期間であるということで、臨床的なニューロパチーは２,０００ mg以下の摂取量でも１２ヶ月以上の摂取期間で発現することもあるが、２,０００ mg以上の場合では１２ヶ月未満でも発生するという記載がございます。

そのほかに副作用として、光線過敏症やダウン症の患者に末梢神経障害が起こったりというような報告がございます。

9 ページに記載がございますが、医学生 58 名に 10 日間経口投与したときに、記憶力の低下が見られた。しかし、別の試験では言語及び視覚的な記憶に影響はなかったというような報告もございます。

「3. 国際機関等における評価等の概要」でございます。

「(1) EU における評価」。SCF では UL を成人で 25 mg/ヒト/日、子どもの場合は体重によって 5~20 mg/ヒト/日と設定しております。

食品からのみの摂取量とは、この UL は大きな差があるため、食品からビタミン B<sub>6</sub> を摂取する場合には安全性に問題はない。ただし、近年はサプリメントで UL を超える量の摂取がある場合がある。医師の監視下における場合は、UL は適用しないということでございます。

また、EFSA では、PLP について評価しておりまして、安全性等については、ほかのビタミン B<sub>6</sub> リン酸塩と同様であり、ビタミン B<sub>6</sub> に設定している UL の範囲であれば安全性に問題はないと結論をしております。

FDA においては、GMP に基づいて食品に使用する場合は、GRAS 物質とされております。

CRN におきましては、サプリメントとして摂取した場合の NOAEL を 100 mg/ヒト/日としておりまして、200 mg/ヒト/日の場合はほとんど有害影響は見られませんが、皆無ではなくて、100 ないし 150 では、その危険性はかなり減少すると、津田先生から修文をいただいております。

以上でございます。

○唐木座長 まず 7 ページの 2 行目にガッセル神経節とありますが、吉田先生からは三叉神経節でよいだろうと。今井先生も原文はガッセルだが、三叉神経節の方が読み手にはわかりやすいということですので、このガッセルは三叉神経節に変更するということでしょうか。では、事務局はそのように変更してください。

もう一つは、8 ページの 19 行目からの「①ヒトにおける神経毒性に関する知見」です。この部分については津田先生から出典ということがございますが、この出典は参照 7 ということですね。

○関谷課長補佐 お手元の参考資料 3 の 47 ページです。そこに SCF の評価書が載っておりまして、その「3.1.2 Studies in humans」という項が 49 ページまで書いてありまし

て、いくつかケースレポートについて述べられている中で、拾えるものを拾って、この括弧の中に事務局の方で記載したつもりでした。

○津田専門委員 原文と対照をしながら見ていって、どこに書いてあるかがわからなかったもので、それだけです。

○唐木座長 では、これはこのままにさせていただきたいと思います。

もう一つは、5 ページの 14 行目で気になったところがあるのですが、「ヒト用の医薬品としては、滋養強壯等を目的としたドリンク剤」とありますが、これは薬効表示で滋養強壯等を目的としたのはあるのですか。

○関谷課長補佐 承認された効能・効果の中に滋養強壯という言葉がございます。

○唐木座長 わかりました。それだったら結構です。

ピリドキシンにつきまして、何かご質問、ご意見はございますか。よろしければ、引き続き、次は葉酸についてご説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、資料 5 をご覧ください。5 ページに葉酸の概要について記載しております。用途は動物用医薬品と飼料添加物でございます。ここでは葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）について評価をしております。

「7. 使用目的及び使用状況等」です。葉酸は、ビタミン B 複合体の水溶性ビタミンの一つでありまして、体内においてはプリン及びピリミジンの生合成、すなわち核酸の合成に必須の成分であるということで、今井先生から追加をさせていただいております。

6 ページの 5 行目に葉酸の定義を書いております。葉酸は狭義にはプテロイルモノグルタミン酸、英語では folic acid ですが、狭義には補酵素型、還元型、1 炭素単位置換型及びこれらのポリグルタミン酸型も含む総称ということで、英語では folate と folic acid と分けておりますが、日本語では同じ葉酸という言葉を使って非常にあいまいですが、この評価書においては、評価の対象としてはプテロイルモノグルタミン酸を指しております。それ以外の広義のものにつきましては、葉酸の肩に脚注を入れております。

日本では動物用医薬品として、飼料添加物及び食品添加物、ヒト用医薬品としても使われております。

「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」でございます。

「1. 吸収・分布・代謝・排泄」につきまして、多くの食品に葉酸は含まれておりまして、吸収は小腸の粘膜上皮細胞が行われるということでございます。

7 ページ。小腸の粘膜上皮細胞に取り込まれたモノグルタミン酸型は、細胞内で速やかに還元、メチル化されて 5-メチルテトラヒドロ葉酸となり、再びタンパク質と結合して

門脈経由で肝臓に運ばれるということで、肝臓からは胆汁中に分泌されて、小腸から再吸収され、末梢に分配されるというような腸肝循環系によって体内恒常性が維持されているということでございます。

24行目に記載しておりますが、大量投与の場合は腎の尿細管における再吸収の最高値を超えるため、過剰な葉酸は代謝されずにそのまま尿中に排泄されるという記載がございます。

「2. 毒性に関する知見」でございます。

「(1) 急性毒性試験」を表1に示しております。8ページでございます。葉酸に関しましては、非常に動物実験のデータが少なく参考にしております海外の公的な評価機関につきましては、動物実験の具体的な結果について、ほとんど記載がございまして、ヒトにおける知見がほとんどでございます。したがって、ここでもわずかでございますが、動物実験のLD<sub>50</sub>を記載しております。マウスの経口投与で10,000 mgということでございます。

ラットの過剰摂取による影響で腎臓肥大を生じるという報告がございますが、これは尿細管が閉塞して物理的損傷を起こした結果、腎臓の代償性の増殖刺激に基づくということで、吉田先生から修文をいただいております。

「(3) ヒトにおける知見」ですが、通常の商品からおよそ308~329 µg/ヒト/日摂取しております。

食品由来の葉酸摂取による有害影響は見られていなく、有害影響は合成葉酸を治療目的で使用される場合に限られるということで、過剰症については1~6までが懸念されるということで、まずビタミンB<sub>12</sub>欠乏症による悪性貧血のマスクングについてですが、悪性貧血の患者に、治療目的に葉酸を投与すると、貧血の血液学的徴候がマスクングされて、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症の診断が結果的に遅れる。その間に神経疾患が進行する可能性があるということが言われております。

9ページ「②神経毒性作用」。種々の動物実験の結果から、痙攣を起こす可能性があるとして示されておりますが、ヒトに対しては明らかな証拠はなく、高用量の葉酸摂取で、てんかんあるいは抗痙攣薬阻害の危険性は増加しないと考えられたということでございます。

「②亜鉛吸収への影響」についても多く報告がございますが、最近の報告では、葉酸は亜鉛の摂取あるいは機能に悪影響は及ぼさないとされているということでございます。

「④発がん性」についてもSCFの前段については2000年のレポートですが、がんの発生率が増加するという報告もあれば、直接はないという報告もあるということでございます。

して、その後、EFSAで2009年にレポートが出ておりまして、葉酸と発がん性の関連性について検討され、動物実験の結果から、葉酸とがん発現のプロモーションの関係性が示唆されておりますが、アメリカ及びカナダの時系列データから、葉酸の強制的な添加を導入した時期と直腸結腸がんの発生が増加した時期が一致するという報告については、この結果の解釈は、多くの理由から限定的であるというようにしておりまして、現在のデータから葉酸と直腸結腸がんのリスクの間には用量反応関係及び閾値があるかどうかについてという結論は出すことはできないという結論になっております。

「⑤薬物相互作用」ですが、てんかんをコントロールする抗痙攣薬の効果を妨げるという報告がございますが、より低用量の葉酸ではそのような結果は得られていないということでございます。

限定的であります。過敏症についての報告もあるということでございます。

「3. 国際評価機関等における評価等の概要」です。WHO/FAO 合同会議の評価は、自然由来の葉酸を大量摂取した場合における毒性リスクの可能性を示す証拠はないということで、ULとしては米国科学アカデミーの提案したULを支持して、400～1,000 µgであれば大きなリスクは生じないであろうと結論をしております。

SCFにおける評価でも同様で、食品由来の葉酸の過剰摂取による有害影響の報告はない。ただし、大量に摂った場合は影響があるので、一日当たりのULとして1 mgを設定しているということでございます。

EMAでは、動物用医薬品として鶏に使用しており、自然下の食品にも多く含まれ、ヒトの通常の食事、動物の餌にも含まれておるので、MRLを設定する必要はないという結論をしております。

FDAにおきましては、女性の神経管閉鎖障害の可能性等、葉酸不足のリスクを低減させるために、葉酸の添加を推奨しておりますが、すべての食品の摂取量の総量を1 mg/ヒト/日以下と設定しております。

CRNにおきましても、葉酸のULSとして1,000 µgを設定しております。

「(6) 日本における取り組み」として記載させていただいておりましたが、この部分につきましては、直接安全性とは関連しないということで、事務局の方で削除させていただいております。

以上でございます。

○唐木座長 この部分につきましては、最後に説明がありましたように、11ページの「(6) 日本における取り組み」を削除したというところが大きく変わったところですが、

それ以外にはご意見をいただいた小さな部分について訂正をしたということでございます。何かご質問、ご意見はございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 発がん性の最後の文章ですが、現在のデータから用量反応関係及び閾値があるかどうかについて結論を出すことはできない。これは否定的な意味で書いているはずですね。結論は安全だと言っているわけですので。この文章はどうも閾値があるかどうかについて調べる必要があるというようにも読めるので、この部分は必要ないと思います。発がん性の評価はその前の文章の多くの理由から限定的であるということだと思のですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 ご意見は 27 行目の「現在のデータから」というところから 29 行目の「としている」までを削除するということですね。これは確かに多くの理由から限定的なものとなっているというところで結論が出ているということですので、削除しても構わないと思いますが、いかがでしょうか。よろしければ、ご提案のようにこの部分は削除することにさせていただきます。

同じ部分の 25 行目ですが「葉酸の強制的な添加を導入した」という文章で意味はわかりますか。事務局、強制的な添加を導入したのはどういう意味ですか。

○関谷課長補佐 今、原著を当たってみます。済みません。

○唐木座長 食品か何かに入れたということだと思いますが、説明不足なので。

○関谷課長補佐 そうですね。一部の食品に関して葉酸の添加を義務付けたということなことです。

○唐木座長 そうということがわかるように、この部分は修文をさせていただきたいと思えます。

ほかに何かご意見、ご質問はございますか。どうぞ。

○今井専門委員 11 ページの 4 行目で「葉酸摂取の総量は 1 mg/ヒト以下としている」という記載が、今少し原著が確認できないのですが、ほかの単位としては/ヒト/日という記載が多いのですが、/ヒトだけは理解しづらいので、/ヒト/日にするか、/日にするかご確認いただければと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。確かにそうですね。事務局、確認をして修正をしてください。

○関谷課長補佐 ありがとうございます。

○唐木座長 ほかに何かございますか。よろしければ、最後のリボフラビンの説明をお願いします。

○安河内評価専門官 資料 6 をご覧ください。5 ページにリボフラビンの概要について記載しております。動物用医薬品、飼料添加物、食品添加物として使用されております。水溶性ビタミンで、乳汁や皮膚、尿中には遊離の形で含まれ、フラビン酵素の補酵素であるフラビンモノヌクレオチド (FMN) またはフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) の成分として、生細胞中に広く見出され、生体反応を触媒しております。

6 ページの下から「Ⅱ. 安全性に係る知見の概要」を記載しております。リボフラビンは、食品中では FAD または FMN として存在しておりまして、小腸粘膜の上皮から酵素によって脱リンされて、速やかに吸収された後、FMN、FAD となって活性を発揮するというところでございます。

また、ヒトに経口投与すると、40 mg までは投与量に比例して吸収量は増加しますが、それ以上は吸収率は低下して、飽和現象が見られるということでございます。

投与された過剰のリボフラビンは生体内の動的な代謝を受けて入れ替わりまして、余分なものは尿中に排泄され、数時間以内に正常値に戻るというところでございます。

「2. 毒性に関する知見」でございます。

「(1) 急性毒性試験」。最初の1段目は事務局の削除ミスでございまして、これは遺伝子組換えによって生成されたリボフラビンの知見でございますので、削除させていただきます。

リボフラビンは経口または非経口の投与により明らかな薬力学的作用を示さないということで、ラットを用いた経口投与 10 g、イヌを用いた経口投与 2g では毒性影響は見られないということでございます。

ラットの腹腔内投与の LD<sub>50</sub> は、340 及び 560mg/kg 体重であったのですが、死亡は腎臓におけるリボフラビンの結晶によるもので、ラットでは腎臓における結晶化はリボフラビンの血中濃度が 20 µg/mL を超えるときに生じ、尿中濃度は 150 µg/mL になると毒性徴候と考えられたという一文に対しまして、専門委員から 2 つコメントをいただいております。

コメント 1 は今井先生から、コメント 2 は津田先生からいただいております。修正部分が重なる部分がありまして、併記させていただいております。

13 週間のラットを用いた亜急性毒性試験ですが、摂餌量、飼料効率、飲水量等には変化が見られなかったということですが、6%の発育遅延が 200 mg/kg 体重/日で、雄で見られたということでございます。

29 週間のラットの試験でございますが、50 mg/kg 体重/日投与群で軽度のヘモグロビンの減少が見られておりますが、200 mg/kg 体重/日投与群では 2 例が死亡して、残り 8 例に

軽度の貧血と体重増加抑制が見られたという記載がございます。

ウサギの3週間、イヌの5ヶ月混餌投与試験等が行われておりますが、いずれも影響はないということがございます。

生殖発生毒性試験ですが、多世代生殖毒性試験で3週間のラットに混餌投与しておりますが、対照群と投与群の変化はなかったということです。

一世代生殖毒性試験で、出生児及び離乳時の平均体重は、両群とも同様であったということで、別の試験でも特に差異は認められなかったということがございます。

遺伝毒性試験ですが、サルモネラを用いた Ames 試験で、この部分につきましては、高橋先生から原文を見て修正するようというご意見をいただきまして、修正を加えております。一部弱陽性が出ております。これは TA102 (+S9) で有意な増加は見られておりますが、変異原性としては非常に弱いものだったという結論になっております。

机上配付で1枚配付をさせていただいておりますが、その下の部分の修正を下位先生からいただいております。机上配付で読み上げさせていただきます。「光とともに総合ビタミン剤で処理をしたヒト培養細胞において DNA 損傷が見られたことから、リボフラビンは、光力学的損傷に関与していると考えられた。しかし、リボフラビン単独では、30倍の高濃度においても、DNA 損傷が見られなかったことから、総合ビタミン剤中の他の成分との相乗作用による影響の可能性が示唆された」という修文をいただいております。

「(5) ヒトにおける知見」でございますが、一日当たりの摂取量はここに書いてあるとおりでございます。偏頭痛患者 49 人には有害影響は見られなかった。55 人に3ヶ月間投与した試験では軽度の有害影響が見られた。いくつかの事例が記載されておりますが、特に有害影響は報告はされておられません。

「3. 国際機関等における評価等の概要」です。JECFA におきましては、リボフラビン及び FMN の Group ADI を設定していただきまして、0.5 mg/kg 体重/日ということにしております。

しかしながら、リボフラビンはヒトによって必須の栄養素で、自然界に広く存在するので、ヒトにおいて食品を通じて大量摂取をすることにより、毒性影響は報告されていないという報告がされております。

SCF における評価につきましては、高用量のリボフラビンを投与しても有害影響が見られない理由は、溶解度が低い、ヒトの消化管からの吸収能には限界があるということによって考えられています。

すべての摂取源からのリボフラビンは現在の摂取レベルであれば、ヒトの健康に危険を

及ぼさないと考えられ、食品着色剤としての使用を認めているということでございます。

FDAにおきましては、GMPに基づいて使用される場合はGRAS物質とされておりまして、飼料中にも同様にGMP及びGFPに基づいて使用される場合はGRAS物質とされております。

また、CRNではULSを200 mg/日と設定をしているところでございます。

最後に14ページの別紙1の検査値等の略称で、下から3行目Htはヘモグロビンで、事務局の間違いで削除させていただきます。申し訳ありません。

以上でございます。

○唐木座長 リボフラビンにつきましては、まず7ページの26～29行目につきましては、適切な引用ではないので削除させていただくということにさせていただきたいと思っております。

8ページの5～7行目につきましては、今井先生と津田先生から修文をいただきまして、ありがとうございます。お二人でご相談になって、統一して事務局に指示をして出させていただきたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

○津田専門委員 その前の文章ですが、私が出したコメントはリボフラビンの経口投与における毒性の低さは、多分消化管の吸収能に「限界」があることにより説明ということですので。「限定」ではありません。

○唐木座長 「限定」ではなくて、「限界」ですね。では、そのように修正をさせていただきます。

次は10ページの上の表につきましては、高橋先生からご意見をいただきました。修正した部分をご確認いただきたいと思います。

10ページの8～11行目については、下位先生から別紙のようなご意見をいただきましたので、こちらに差し替えさせていただくということにさせていただきたいと思っております。下位先生ありがとうございます。

ということが修正でございますが、そのほかに何かご意見、ご質問はございますか。よろしいでしょうか。

それでは、最後の食品健康影響評価についての説明をお願いします。

○安河内評価専門官 それでは、コリン以下、5物質の食品健康影響評価につきまして、説明をいたします。

評価の内容につきましては、一部を除きまして、ほぼ同じ内容でございますので、コリンを代表させて説明を申し上げます。

資料2の11ページをお開きください。コリンは水溶性ビタミン様作用物質であり、ヒ

ト体内でも生合成される。広く動植物中に存在しており、食品としても摂取されている。

水溶性ビタミンは、過剰の場合は尿中に排泄されるため、一般に過剰症は見られないことから、水溶性ビタミン用作用物質であるコリンについても同様と考えられる。したがって、動物に投与されたコリンは動物体内で蓄積しないと考えられることから、食品を介して動物用医薬品及び飼料添加物由来のコリンとをヒトが過剰に摂取することはないものと考えられる。

国際機関における評価において、安全性に懸念を生じさせる知見は得られていない。また、動物用医薬品、飼料添加物、食品添加物及びヒト用医薬品等さまざまな分野での使用実績においても、これまでに安全性に関する問題は認められていないとともに、コリンを含む食品の長年の食習慣における弊害も認められていない。

以上のことから、コリンは動物用医薬品及び飼料添加物として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられるとしております。

ほかの4物質についても、コリンの名称をそれぞれの物質名に変えたものでございまして、一部、過剰症があるものにつきましては、資料3の14ページをお開きください。ナイアシンです。

14ページの22行目でございます。こういった大量の投与によって過剰症が生じる可能性がある物質につきましては「大量投与によるもの以外に安全性に懸念を生じさせる知見は得られていない」という一文を加えさせていただいております。それ以外については、コリンと同様の評価でございます。

以上でございます。

○唐木座長 本日の5つの物質につきましては、食品健康影響評価として「通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものであると考えられる」という結論でございますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 よろしければ、そのようにさせていただきたいと思っております。

それでは、本日の5つの物質、コリン、ナイアシン、ピリドキシン、葉酸、リボフラビンの評価をまとめたいと思っております。評価書(案)の文言にいくつかの修正はございますが、対象外物質コリン、ナイアシン、ピリドキシン、葉酸、リボフラビンの食品健康影響評価については、肥料・飼料等専門調査会において審議を行った結果、通常使用される限りにおいて食品に残留することにより、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるも

のであると考えられるということで、資料 2～6 を基にして、それぞれの評価書（案）をとりまとめたいと思います。各専門委員の先生方には、必要に応じてご意見をお伺いしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。事務局は作業を行っていただきたいと思いません。

○安河内評価専門官 わかりました。本日ご意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で内容を修正しまして、各先生方に相談をしていきたいと思しますので、よろしくお願いいたします。

コリンにつきましては、農薬の用途もありますので、農薬専門調査会でご審議いただいた上で、これらの評価案については委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容をとりまとめさせていただきます。場合によっては調査会でお諮りしたいと思しますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 そのほかに事務局で何かございますか。

○関谷課長補佐 特にございませんが、次回の調査会は 11 月 18 日木曜日の午前中ということで予定をしております。また改めてご連絡を差し上げたいと思しますので、よろしくお願いいたします。

○唐木座長 委員の先生方から何かございますか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の議事はこれですべて終了いたしました。以上で閉会をいたします。ご協力をありがとうございました。