

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第111回会合議事録

1. 日時 平成28年8月8日（月） 14:00～16:50

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

（1）特定保健用食品の食品健康影響評価について

・ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MV

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

清水座長、石見専門委員、梅垣専門委員、漆谷専門委員、

奥田専門委員、尾崎専門委員、小堀専門委員、酒々井専門委員、

林専門委員、平井専門委員、山本専門委員

（専門参考人）

青山専門参考人、柴田専門参考人、瀧本専門参考人、吉田専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員

（事務局）

東條事務局次長、鋤柄評価第二課長、池田評価情報分析官、

井上課長補佐、後藤評価専門官、佐伯技術参与

5. 配布資料

資料1 指摘事項発出に係る経緯について

資料2 安全性評価に係る指摘事項

資料3 子供の喘息様症状に関する文献

資料4 食品健康影響評価に関する資料

（疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方）

（ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MV）

資料5 専門委員等からのコメント

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間になりましたので、ただいまから第111回「新開発食品専門調査会」を開催いたします。

本調査会は、議事次第にありますように、「食品安全委員会の公開について」に基づいて非公開で行います。

本日は所用により、磯専門委員、佐藤専門委員、本間専門委員、脇専門委員の4人の方が御欠席でございます。

また、専門参考人として、4名の先生に御出席をいただいております。

一般財団法人 残留農薬研究所業務執行理事・毒性部長の青山博昭先生。

滋賀県立大学 人間文化学部 生活栄養学教授の柴田克己先生。

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 栄養疫学研究部部長の瀧本秀美先生。

関西大学 化学生命工学部 生命・生物工学科教授の吉田宗弘先生。

先生方、どうぞよろしくお願い申し上げます。

本日の議題ですが、消費者庁から特定保健用食品としての安全性に関する評価の依頼があった継続審議品目の「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」についてです。

それでは、事務局から配布資料の確認をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、議事次第に基づきまして、配布資料について確認させていただきます。

本日は、議事次第、座席表、専門委員名簿。

資料1として「指摘事項発出に係る経緯について」。

資料2として「食品健康影響評価に係る指摘事項について」。

資料3として「子供の喘息様症状に関する文献」。

資料4として「食品健康影響評価に関する資料（疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方）（ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MV）」

資料5として「専門委員等からのコメント」。

また、机上配布資料がございます。

なお、これら以外の参考資料についてはファイルにとじまして、専門委員の皆様の机の上に置かせていただいております。

資料の不足等はありませんでしょうか。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

○清水座長 それでは、続きまして、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お願いいたします。

○井上課長補佐 本日の議事に関す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、御報告いたします。

本日の議事に関しましては、専門委員の先生方からいただいた確認書を確認したところ、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でした。

以上です。

○清水座長 既に御提出いただいている確認書について、その後、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、審議に入りたいと思います。「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」についてであります。本食品については平成23年1月に審議を行い、先生方から出された指摘事項について消費者庁を通じて申請者に回答を求めていたところではありますが、今般、申請者から回答書の提出がございました。

それでは、事務局から御説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 では、回答書の説明をする前ですが、前回の審議から大分時間が経過しておりますので、こちらの指摘事項が発出された経緯について簡単に御説明させていただきます。資料1を御覧ください。

資料1-1の横長のA3の紙ですが、こちらの表から、まず説明させていただきます。「葉酸に関する経緯概要」という表です。一番左側に1～12まで番号を振っているのですが、その8のところを御覧ください。2010年2月15日消費者庁より評価依頼。

続いて、9で第66回新開発食品専門調査会。このときは平原専門参考人より、神経管閉鎖障害の最近の発生状況に関する説明をいただいております。また、今日御出席いただいている瀧本専門参考人より、葉酸の食事摂取基準についての説明もいただいております。

次のところですが、第68回新開発食品専門調査会。ここで主に議論になったのがポツの2つ目です。高用量の葉酸を一度に摂取すると、血漿中に還元されない葉酸が検出される。過剰に摂取したときに、還元されないものが血液中に出てくるのが問題になっていると思う、という議論がございました。これに関する文献としましては、上に戻っていただいて、青い5のところですが、2008年に血中葉酸濃度が高い場合に葉酸の未変化体（未代謝物）が検出されるという報告が出ております。こちらは指摘事項に関する文献となっております。

下に戻っていただきまして、11のところですが、第72回新開発食品専門調査会。こちらで主に議論になったのが1つ目のポツで、生まれた子供に喘息様の症状が出てくるという報告が2報出ている。こちらの報告については番号で言いますと7番のところ、2009年ですが、妊婦が葉酸をサプリメントとして摂取すると子供に喘息様の症状が発症する可能性が示唆されている。こちらについても指摘事項に関する文献になります。

11のところですが、また議論になったのは2つ目のポツのところ、食事摂取基準にかなりとらわれているような気がする。上限1,000 µgとなっているが、それが本当に問題ないのか考えないといけない。新しい情報を入れながら本当にこれが妥当か考える必要がある。生理的な濃度を超えた濃度になることがわかってきたならば、考えてみる必要がある、という議論がされております。

続いて、資料1-2を御覧ください。先ほど出てきた文献について概要をまとめたものとなっております。1つ目、資料1-2-1の概要ですが、血中葉酸濃度が高い場合に葉酸の未変化体（未

代謝物)が検出されるという報告がある。葉酸化合物の血清中濃度が45 nmol/Lを超えると超生理学的であるとみなされる場合が多い。過去の申請者からの回答書を見ますと45 nmol/Lというのは大体19.3 ng/mLという値になるということでございます。

続いて、資料1-2-2ですが、妊娠初期の葉酸サプリメント摂取は18か月齢までの出生児における喘鳴及び下気道感染症のリスク上昇とわずかながら関連していた、というものです。

資料1-2-3、こちらは妊娠後期(30~34週)の葉酸サプリメント摂取は、生後3.5年の出生児の喘息のリスク上昇と関連していた。妊娠前及び妊娠初期(0~16週)の葉酸サプリメント摂取は、出生児の喘息のリスクと関連していなかった、という文献になっております。

続いて、今回の申請品を摂取した場合、どのようなデータになるのかというものが、次の資料1-3になります。1枚めくっていただきますと、こちらは「ピュアカム葉酸」の葉酸単剤のものの12週間の長期摂取試験の結果になっております。こちらの基準値とされているのが3.6~12.9 ng/mLとされておりますが、先ほどの生理学的上限濃度と言われているのは19.3 ng/mLと。そういったところに注意しながら見ていきますと、摂取8週間後、摂取12週間後、こちらで19.3 ng/mLを超えているという状況になっております。

めくっていただいた裏ですが、葉酸単剤のものの4週間5倍過剰摂取試験の結果になっております。こちらでも摂取2週間後、4週間後で高い値となっており、右側を御覧いただきますと、「ピュアカム葉酸MV」マルチビタミンの入ったものになります。こちらは12週間の長期摂取試験ですが、摂取8週間後、摂取12週間後で高い値となっており、めくっていただいて裏ですが、「ピュアカム葉酸MV」の4週間5倍過剰摂取試験です。こちらでも摂取2週間後、摂取4週間後で高い値となっており、

次の紙の裏ですが、グラフが出ておりまして、点線が4週間5倍過剰摂取試験、実線が12週間長期摂取試験のデータとなっております。先ほどの19.3は見づらいので20のラインを見ていただきますと、摂取期間中は生理学的上限濃度と言われることが多い19.3 ng/mLをオーバーしている状況がわかりまして、摂取をやめると、そのラインは下がってくると見られます。このデータ等をもとにしまして、平成23年2月17日に指摘事項が発出されております。その内容が、資料2です。こちらは平成23年に出された指摘事項ということで、めくっていただきますと、指摘事項を3つ出しております。

1つ目が、葉酸による有害事象の発生について。ヒト試験において、本食品の継続摂取により、血清中葉酸濃度が生理学的上限とされている濃度を超過して検出されており、個人差も非常に大きい。また、血中葉酸濃度が高い場合に葉酸の未変化体(未代謝物)が検出されるという報告がある。こちらは先ほどの資料1-2-1になります。

ついては、血清中葉酸濃度が継続的に高い状態となること及び葉酸の未変化体が血液中に検出されることによる有害事象の発生について、文献等を調査の上、考察すること。考察に当たっては、葉酸(未変化体を含む)の血清中濃度と有害事象の発生との関係及び葉酸の未変化体の体内動態について考慮すること、という指摘事項です。

2つ目の指摘事項です。妊婦の摂取について。妊婦は、造血機能、血液循環量等が変化し、栄養成分等の吸収率が高くなる。本食品の対象者には妊婦も含まれていることから、妊婦が

本食品を摂取した際の安全性について考察すること。※で、2009年の論文で、妊婦が葉酸をサプリメントとして摂取すると子供に喘息様の症状が発症する可能性が示唆されている。こちらは先ほどの資料1-2-2、1-2-3になります。

最後に3番目ですが、過剰摂取試験について。本食品は錠剤形態の食品であり、過剰摂取される可能性がある。また、ヒト試験の5倍過剰試験において、血清中に高濃度の葉酸が検出されている。ついては、1の回答も踏まえ、過剰摂取時の安全性について考察するとともに過剰摂取を防止するための対策について回答すること、という指摘事項を出しております。

それでは、指摘事項1から順番に回答書を御覧いただきたいと思います。緑色のプラスチックの資料を御覧ください。こちらの回答書の2ページ目を開いていただけますでしょうか。

【回答1】ですが、文献調査の結果、未変化体に関する記述のあったのは以下の2報であった、とされております。

1つ目の要約ですが、未変化体の葉酸は1日葉酸800 µg以上を与えられた被験者で確認できた、というものです。

2つ目の文献の要約は、妊娠時に1日400 µgの葉酸サプリメントを摂取しても未変化体葉酸濃度は母体血清と臍帯血血清で差は認められず、未変化体を含む各種葉酸の総量に対する未変化体葉酸の比率は母体血清に比べ臍帯血血清で有意に低かった。よって胎児には未変化体が蓄積するとは考えられない。

そのまま下に移ります。「文献調査結果より」というところです。1) 血清中葉酸濃度が継続的に高い状態になることと有害事象の発生の関係、2) 葉酸未変化体が血液中に検出されることと有害事象の発生の関係、3) 葉酸の未変化体の体内動態に関して、詳細な文献は確認できなかった、とされております。そこから幾つか文献があって申請者は考察しておりますが、それらをまとめたものが次の3ページ目を御覧ください。

3ページの真ん中より下の「以上、まとめまして」というところからになります。以上、まとめまして、●●●と考えられた。また、●●●判断できないが、●●●と考えている。よって●●●と考える。

「以下の条件下を注意喚起するために」とあるのですが、以下の条件下というのは、このページの下にあります2つのポツになっております。抗てんかん薬と葉酸の相互作用。ビタミンB12欠乏症のマスキングによる神経学的影響。これらの条件を注意喚起するために摂取上の注意として、以下を追加表記する、とされております。内容が、「医療機関を受診されている方や薬を服用している方は、医師または薬剤師に御相談ください」、という回答になっております。

まずは指摘事項1で、これでお願いいたします。

○清水座長 ありがとうございます。

3つの指摘事項がございしますが、まず指摘事項1、血清中の濃度が高い状態になるということと未変化体の問題です。これについて議論をしてみたいと思います。今の御説明について、まず何か御質問とか御意見はございますでしょうか。

それでは、今日は参考人の先生方にも来ていただいておりますので、この問題について幾

つか御意見をいただければと思います。葉酸の過剰摂取に関して理論的にデメリットが本当に考えられるのかどうかということ柴田先生、御意見いただければと思います。

○柴田専門参考人 私は、基礎栄養学の立場からの意見を少し述べさせていただいてよろしいでしょうか。やはり完全に酸化された未変化体のプテロイルモノグルタミン酸が血清中に存在するということは代謝的に飽和を超えているという意味ですので、基礎栄養学的な立場から言えば、未変化体が明確に検出できるほど摂っても意味がないのではないかという基本的な哲学があります。

では、それが長い間続くと、どのような悪いことがありますかというのと、やはり1か月、2か月、数か月というような短期の生化学的な実験では白黒はつけられないので、そういうのはもっと疫学的な前向きのコホート研究みたいなものですしかないのではないかと。どうしてもラボでやるような実験では白黒はつけられないので、未変化体が検出されれば、そこまで摂る必要はないのではないかという基本的な考えです。

先ほど説明していただきました、やめてから戻るということですが、これは戻っていないと読むのではないのでしょうか。結構長い間、高濃度に維持されているなという感覚です。2週間というのも気にはなります。投与をやめました、過剰終了2週間後というデータですけれども、もう少し丁寧なデータが見たいなという気がします。上がり下がりのところは欲しいなという気もしました。ないものはないのでしょうけれども、それを専門委員の先生方がどう判断されるのかということだと思います。要は代謝上限量を超えているというのは間違いなのではないかと思います。わずかな実験ですけれども、我々もヒトで400 µgというプテロイルモノグルタミン酸を投与したことがありますけれども、尿中に明らかに未変化体が出てきます。尿中に余剰量が出てくるから短期の数か月の実験では害作用はないと思います。これも基礎的な情報、考え方だと思っています。以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

そもそも未変化体が出てくるということは過剰量を既に摂取しているということであって、栄養学的にはもはや意味のない摂取であるということで、それが有害かどうかになると、まだわからない。疫学的な情報等を集めないことには、今は結論は出せないという御意見でございました。今の御説明に関して何か委員の方々から御意見等はございますでしょうか。

それから、この濃度が高いと、例えば45 nmol/Lを超えると超生理学的であるという表現が出てきています。この辺についてもう少し理解をしておきたいのですが、事務局、このあたりは何か根拠等があって、こういう表現になっているのかどうか御説明はございますでしょうか。

○井上課長補佐 資料1-2-1を御覧ください。資料1-2-1の論文の519ページにあります四角で囲っているところですが、ここに45 nmol/Lを超えると超生理学的であるとみなされる場合が多いという記載はあるのですが、この根拠になるデータとか引用文献というのは示されてはいません。

○清水座長 ありがとうございます。

私もsupraphysiologicという表現から、どういうことをくみ取ればいいのかがよくわから

ないのですけれども、血中葉酸濃度が45 nmol/Lを超えることによる有害事象というものに関しては、具体的に何か明らかになっているような部分があるのかどうか、これについては梅垣先生あたりから、まず何か御意見があれば、いかがでしょうか。

○梅垣専門委員 はっきりはわかりませんが、多分普通の状態で上限ですよ。何もサプリメントを摂らないときの上限ではないかと思うのです。普通の食事をして、かなり多く摂っていても、これくらいのレベルで収まるという意味かなと私は思いますけれども、そのデータがあるのかどうか確認はしていません。

○清水座長 柴田先生、何か情報をお持ちでしょうか。

○柴田専門参考人 どの程度の摂取量から、超生理的と言うのかはよくわからないのですけれども、普通というのは生物系食品を食べているという意味ですけれども、生物系食品を食べている段階で血液中の葉酸濃度の変動から参照値を決定し、その参照値の大体3倍も超えたら超生理と言ってしまってもいいのではないかと考えています。提出された資料によると最高値が平均値で12.9 ng/mLですので、3倍まではいかないですね。でも、●●●と思います。

○清水座長 ただ、それによる具体的な有害事象というものはないですね。

○柴田専門参考人 そうですね。そういうのは私たちの一番苦手なところです。健常者を対象とした実験ですので、一過性にぼんと上がっても、1ヶ月から数ヶ月という短期ではやはり有害事象は出てこないと思います。それを2年、3年とか、そういう単位でないと出てこないと思います。

○清水座長 こういう問題をどういうふうに我々は判断していくのかというのが難しい問題かと思いますが、ほかの先生方、この高濃度というものに関する安全性の考え方で何かコメント等はございますでしょうか。もし何か情報をお持ちでしたら御意見をいただければ、ありがたいと思います。よろしくお願いします。

○瀧本専門参考人 本当に超生理的という値かどうかは非常に議論があると思うのですけれども、大分前になるのですが、私が東京都内の産科医療機関と協力して、妊娠初期のサプリメントを摂っていない妊婦さんで血清葉酸濃度を測ったときは、たしか最高値の方がこの45 nmol/Lに近かったです。20 ng/mLくらいあった方もいました。ただ、そのとき1回切りの検査ですので、その方が常に高い値かどうかはわからないということだけ報告させていただきます。

米国では穀類製品に添加をしているので、人口の一定割合の方でサプリメントも併用していると非常に血中濃度が高い方がおられるというのは、たしかこちらの文献でも引用文献で上がっていたかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

そういう高いケースはまま報告されているけれども、安全性に関する何か危惧を示しているようなデータはまだないということでよろしいのでしょうか。

○瀧本専門参考人 もう少しちゃんと調べる必要があると思うのですけれども、南米でも

穀類への添加をやっているのですが、そのことで若干、大腸がんのリスクがふえているのではないかという論文は報告されています。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

何かこの点に関して御意見はございませんでしょうか。どうぞお願いいたします。

○青山専門参考人 専門参考人の青山です。

私はどちらかと言うと生殖毒性が専門ではあるのですが、今回お呼びいただきまして最新の文献調査をかけましたところ、2016年、今年になってBiochimieというジャーナルにレビューが出ておりました。一部、葉酸を強制的に添加し続けていると、US等のデータですが、比較的年を召された方でコグニティブファンクションに若干の低下があるかもしれないというようなレビューが出ておりますが、このあたりも恐らくこれから疫学調査がもう少し交絡因子も含めてしっかり出てくるところであろうと思いますので、断定的なことは言えませんが、今まで余り推定していなかった部分に何らかの影響が出る可能性は否定できないというような状況であろうかと思います。

以上です。

○清水座長 貴重な情報をありがとうございました。

ほかに何か情報をお持ちの先生方、あるいは御意見はございますでしょうか。石見先生。

○石見専門委員 食事摂取基準の中で、妊娠可能な女性は食事摂取基準プラス400 µgの葉酸を摂取するようにという記述があるのですけれども、そのときの安全性の評価の考え方というのはどのような議論があったのでしょうか。

○柴田専門参考人 2015年版の食事摂取基準というのは、推奨はしていません。単に当時の厚生省からこういうふうな通達が出ていますよというのを記載しただけです。

○石見専門委員 2010年版では。

○柴田専門参考人 2010年版では、もう少し強い表現になっていると思いますけれども、5年たって少し考え方が動いてきて、そのときに毒性に関しては0.36～5 mg/日のプテロイルモノグルタミン酸を摂取していても悪い影響は認められないというところで終わってしまいました。深い議論はしませんでした。

○石見専門委員 そうすると、UFを3から5にしたという経緯はそういう安全性の面も考慮してと考えてよろしいですか。

○柴田専門参考人 そもそもUFが2005年版のときは5だったのです。2010年版で3になって、量が1,300 µg/日くらいになって、やはり思い出してみると国際的な協調、ハーモニゼーションで1,000 µg/日という感じになっているという気持ちもありました。それで恐らく3から5にしても特段の御意見もなく、5で通過したのではないかと考えています。そのときに米国人の参照体重で割って、それを日本人の妊娠可能な女性の参照体重にして、最終的に出てきた数字が1,000ということになったので、計算のプロセスは正確になったと言うか、より納得しやすいようになったのではないかと思います。

○石見専門委員 そうすると、食事摂取基準では、特に400 µgの追加は、2015年版では推奨

しないということ。

○柴田専門参考人 2015年版では一切せずに、それは通達をここに記しておくという、ことでした。

○石見専門委員 ありがとうございます。

○清水座長 ほかには何かございますでしょうか。どうぞお願いします。

○青山専門参考人 これも単なる情報提供にすぎませんが、私が活動しております学会の中に日本先天異常学会がございます。こちらは臨床の産婦人科の先生方が会員の中に多数おられまして、私ですとか、あるいはあちらにいらっしゃる奥田先生等が生殖発生毒性の立場として一緒に活動しておるのですが、今こちらの学会で、学会としての声明文を出そうとしておりまして、むしろ厚生労働省の今回の2015年版の記載ぶり等々が少し後退しているとお考えの臨床の先生が多くて、もう少し積極的にこれから妊娠の可能性のある女性には葉酸1日当たり400 µgを摂取していただくというような運動が始まっております。恐らくこのような動きは産婦人科学会あるいは周産期学会等々の先生方とも連動すると思いますので、私自身はここでのリスク評価に期待しているところでございます。

以上、情報提供までです。

○清水座長 ありがとうございます。

葉酸の重要性に関しては、依然としてこれは重要なものであるということはある一方で、非常に高濃度になった場合に何かリスクがあるかもしれないというのが一方であるわけで、そこをどのようにこの調査会として結論を出していくかということだと思いますが、ほかに何か御意見はございますでしょうか。吉田先生、お願いします。

○吉田専門参考人 私はビタミンは専門ではないので、なかなか御意見を申し上げにくいのですが、supraという用語、栄養のほうではsupranutritionalという言葉はしばしば英語の専門書等を翻訳させられるときには時々出てまいりまして、私自身は過栄養量という翻訳の言葉を大体利用しているのですけれども、大体それはいわゆるこの摂取基準のUL付近の量を投与しているぐらいのニュアンスでやられている。それは何のためにそんなものを与えるかという、ビタミンなりミネラルを過剰に与えた場合には、いわゆる三次機能的なものが出てくるのではないかとということで、そういう研究がしばしばされておりまして、そのときにsupranutritionalという言葉をよく使っているかと思います。

ですので、栄養的にはもう十分過ぎるぐらいの量ということですから、上限量付近の値だろうと思いますが、もちろん具体的に未変化体が出てきたときに何かが起こるというはっきりとしたデータはないにしても、私の気分としては、もうここまで与えたら、やはり与え過ぎではないかという気はしております。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。今もお話がいったように、非常に高い濃度になったときには、ほかにどういう影響が出るかはわからないというのが実態としてあって、その影響というのは今お話がいったような新たな三次機能的なものが出てくるかもしれないし、あるいはネガティブな影響が出ることもあるかもしれないわけですが、現時点では、そういう

データが具体的には、どうもないということかなと思います。そういう場合、これをもって高い濃度になる場合があるということをもって、安全性判断の根拠とするのはなかなか難しいかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

漆谷先生あたりは何か御意見はございますか。

○漆谷専門委員 毒性学的に言うと、ホルミシスかどうかということ、すなわち、U字型のドーズレスポンスを示すかどうかということで、ビタミンA等とは違って、高濃度域の毒性はあまり問題にならないのではないかという印象はあります。薬理屋の立場としては、例えば、ホリナートがあって、フォリアミンがあって、OTCの葉酸のビタミン剤があって、それから特保があるという、ほぼ生理的に同じものがこういう階層構造を持っていること自体が何か妙だという感じです。それぞれ違ったレベルで安全性の評価をしているのですけれども、結局同じものです。

何を言いたいかというと、産婦人科関係のホームページで色々な人の話を読んだら、妊婦さんの相談があって（というか、妊娠前から飲んでいないといけないので、妊婦さんでは遅いですね）、本当にちゃんと栄養のことを考えている人は何を飲んでいいかわからない。医薬品であれば、処方箋が出るので、ちゃんと用法・用量が指定されているわけですが、サプリメントとかいろいろ出ているのだけれども、お墨つきのあるきちんとしたものを服用したいのだけれども、どうしていいかわからないというのが妊娠を考えている女性の意見なのです。産婦人科医がきちんと栄養状況を見ながら勧めてくれればいいのですけれども、そういった要請に特保というのはシステム上応えているのかというのが私にはわからなくて、そこが一番危惧するところです。

ただ、ちょっとしゃべり過ぎていますかね。例えば、妊婦さんが大赤血球性貧血になる確率が高いということは、通常の食生活では明らかに妊娠中では葉酸不足になるわけだから、葉酸というのは特保に最も適した領域であると思っただけです。病気ではないのだけれども、病気になる確率が明らかであって、それを自己責任で食品として摂るのが正しいやり方だろうからと思うと、さっき私が言ったことと矛盾してしまいます。ここで安全性だけを議論する問題かなというのは、常に思っているところです。済みません、何も結論めいたことは言えません。

○清水座長 本質的な問題だと思います。それをここで何か決定するということはもちろんないわけですが。今までの御議論を聞いていると、全体的にわからない部分と何か言える部分というのがそれなりに明確になってきているかなという気がします。これをその評価書に、結局ここでやることは評価書を書くということしかないわけですが、評価書に書く場合に、今のような議論をどのように反映するのが妥当かなということになると思います。事務局としては、これを何かうまくまとめていけるようなアイデアというのはおありでしょうか。

○井上課長補佐 これまでの議論を踏まえすと、資料4を御準備ください。「疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方（案）」の13ページの26行目に「（7）血中葉酸濃度について」という項目があります。こちらの方に先ほどの文献内容だけをまずは記載することとしまして、16ページを御覧ください。16ページにまとめとい

う項目があります。こちらの12行目ですけれども、例えばですが、「葉酸摂取による血中葉酸濃度の上昇及び葉酸の未変化体が血中に出現することによる有害事象は明らかになっていない。」という文章ではいかがでしょうか。

○清水座長 要するに事実を淡々と書くくらいしかできないということですね。今の事務局の案に関してはいかがでしょうか。

○柴田専門参考人 葉酸を摂るというところで、受胎前後と妊娠の後期で貧血になるというメカニズムは違います。摂取するという点では基本的には一緒かもしれませんが、目的はちょっと違いますよね。神経管閉鎖障害、貧血防止で量も違うわけですし、頻度も神経管閉鎖障害は1万人に対して4～5人、貧血はどれくらいですか。

○瀧本専門参考人 大球性貧血かどうかまで調べた調査はほとんどなくて、妊婦の貧血の頻度だと多いです。

○柴田専門参考人 多いですね。半分くらいとか30%とか。

○瀧本専門参考人 妊娠後期になってくると半分くらいの方はなってしまう。

○柴田専門参考人 でも、そのときにほとんど鉄ですよ。

○瀧本専門参考人 鉄かどうかはちょっと。

○吉田専門参考人 妊娠時の貧血は、栄養学の領域ではほとんど鉄であろうと勝手に思い込んで、鉄の摂取基準もそこからつくってしまっています。ただ、一部は単なる生理的な変化にすぎないので、余り気にする必要もないという御意見もありますし、鉄等ですと妊娠の貧血を防ごうと思うと、あり得ない量を付加量にしないといけないという悩みが常にあります。ですので、そのあたりも葉酸が原因の貧血というのがどれくらいあるかもわからないし、それに対して本当に積極的に対応しないといけないのかというような、そういった議論も実は食事摂取基準の中では少し話はしております。

○柴田専門参考人 混乱させてしまいまして、済みません。

○清水座長 ありがとうございます。栄養学などところでもよくわかっていないことが多いということがよくわかりました。

奥田先生、どうぞ。

○奥田専門委員 ヒトの試験と動物の試験の大きな違いが恐らくここに出てきていまして、ヒトの安全性試験12週間あるいは今回5倍量の4週間で有害事象が見られないということで安全であるという言い回しをしていますけれども、これが例えば、動物実験であれば、生理学的な数値はバックグラウンドより相当高い数値が出たとなった場合には、安全であるという言い方はなかなか難しく、生理学的な事象がどうしてもできたかはわからないのですが、基本的に安全であるとは言い切れないけれども、次の試験、例えばもう少し長く試験をやるとか、先ほど柴田先生のほうの数か月でわからない場合でも2年とか数年たったときにどういった有害影響が出るかというところでいけば、ヒトでの安全性が完全に担保できているとは、私はなかなか思いづらい。ただ、ベネフィットとしての葉酸の必要性は当然ある。ということは、その摂取の仕方を相当厳密にというか、広く伝えて、どういう人がどういう状態でどれくらいというところが厳密になればいいのかなとは思っています。

○清水座長　ありがとうございました。

今の御意見に何かつけ加えて御発言はございますでしょうか。梅垣先生。

○梅垣専門委員　同じような意見です。この場合、要は使い方です。これが例えばシリアルとか、そういう食品の形態だったら、多分もっと前に許可されているはずです。けれども、錠剤の形態をしていたので、そこで止まってしまったという問題があると私は思います。

神経管閉鎖障害だと妊娠の前から摂らないと意味がないということで、それがわかって正しく使えるのであれば、認めないわけにはいかない。今この葉酸を400 μgで、食品安全委員会は葉酸という成分として評価するのであれば、これは難しいところがあると思います。例えば、葉酸が入っているいろいろな食品をつくることはできるからです。最近出ている製品では天然の原材料を葉酸と一緒に入れいる。そのような製品で申請してくるものもあるかもしれない。そうすると、葉酸については恐らく問題はないと思いますけれども、製品としては問題が出てきます。

今、この製品に関しては、ビタミンしか入っていないから、今の時点では、恐らく適切にきっちりと使う状況であれば問題がないだろうと言えらると思います。けれども、成分として許可をしてしまった後、似たような天然物も入れたような製品が出てきたら、これは多分特保としては許可ができないと思うのです。その辺を注意しておかないと、評価書で葉酸として評価してしまって、それでいろいろな製品が後から出てくると困る。その点だけきっちりとしておかなければいけない。何回も皆さんがお話になっていますけれども、使い方の問題で恐らく短期間だったら、やめたら、未変化体の血液中濃度はもとに戻りますから、そんなに問題はないと思います。どう使うかというところがきっちりとされていれば、恐らく問題はない。現時点での調べた範囲のデータからすると問題はないし、海外でも結構使っていますから、それで有害事象が起こっているというのも余り見ないです。そういう考え方にするしかないのではないかと思います。

○清水座長　ありがとうございました。

この製品を適正な量で使っている限りにおいては問題はないというのは多分あると思うのですが、今、先生が言われたように、これを過剰摂取したときには何か起こるかもしれない。あるいは葉酸というものはいろいろな形のものがあって、それが先ほど言われたように別の製品では別の形の葉酸が入ってくるということを考えると、その点についてはどこかで注意を喚起するような形にしておかないといけないということだと思います。

今の過剰とか葉酸の形態の問題については多分、過剰な問題は特に指摘事項の3番目のところでもう一度議論をすることになると思いますので、現時点では先ほど事務局が案を出されましたけれども、過剰になったり、未変化体が血中に出現することによる有害事象は明らかになっていないという事実を書いて、ここの部分はそこで収めるということしかないかなという気もいたします。安全であるというような書き方はもちろんしていないわけで、事実を評価書のところに記載をするということになるかなと思いますが、その点はそういうことでよろしいでしょうか。

それでは、この指摘事項1の過剰の問題、未変化体の問題に関しては、先ほど事務局が提

案されたような内容で評価書案をまとめていきたいと思います。評価書案の決定は次回の調査会になると思いますので、そのときにまた何か問題があれば、御指摘いただくということにしたいと思います。

それでは、指摘事項2のほうへ移りたいと思います。妊婦の摂取についての問題でございます。では、こちらは事務局から御説明をいただけますでしょうか。

○井上課長補佐 済みません、脇先生からのコメントがございます。

○清水座長 事務局、説明をお願いします。

○井上課長補佐 資料5の最後のページです。資料5（追加）で脇専門委員からコメントをいただいておりますので、御説明させていただきます。

「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」の評価書案について。

まず、「1）審査申請書②から表示に関して」からです。

本品の許可表示が「この食品は葉酸を豊富に含みます。適切な量の葉酸を含む健康的な食事は、女性にとって、二分脊椎などの神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクを低減するかもしれません」となっていますが、対象者が曖昧で、多くの人が続いて使用する可能性があります。

摂取上の注意が「一般に疾病は様々な要因に起因するものであり、葉酸を過剰に摂取しても神経管閉鎖障害を持つ子どもが生まれるリスクがなくなるわけではありません」としており、過剰摂取のリスクに関して記載されていません。

また、ラベルでは「赤ちゃんのささやき」シリーズとあり、「赤ちゃんの健康や成長をしっかりサポートします」とあります。

○後藤評価専門官 お手元にこういった紙を1枚お配りしていますが、これがその表示になっています。赤線を引いたところが赤ちゃんについての記載の部分となっています。御参考になしてください。

○井上課長補佐 本品は、400 µg/1粒と多量の葉酸含有食品で、摂取後の血中葉酸値は安全域とされる範囲を超えて高値となり、その健康障害については不明であるため、対象者と目的を限ること、長期摂取を避けること、過剰摂取を避けること、子どもには与えないこと、等を明記する必要があると考えます。

「2）ヒト試験に関して」。

12週間連続摂取試験も、4週間連続3倍、これは3倍になっていますが5倍です。5倍摂取試験も血中葉酸値は安全域とされる45 nmol/Lを、また論文中の正常域3.6～12.9 ng/mLの上限値を超えるため、評価書内にそのことを記載しておいた方がよいと考えました。その下の四角に囲っている部分ですが、これは脇先生からの評価書の修文案をいただいております。

次にページをめくっていただきまして、3つ目です。これは「ピュアカム葉酸」、製品の評価書案の最後の食品健康影響評価について。ここでも脇先生から修文案をいただいております。簡単に説明します。

参照に挙げた資料及び別添の「疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方」を用いて「ピュアカム葉酸」及び「ピュアカム葉酸MV」の食品健康影

響評価を実施した。ヒト試験の結果、血中葉酸値は正常域を超え、特に後者では上限値の4倍以上となったが、この摂取期間内には理学所見や臨床検査値に問題となる結果は認められなかった。

最後に、上記試験結果等を評価した結果、「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」については、提出された資料の範囲において、上記の対象者が一日一粒の摂取量を守り、連続摂取を12週間までに限るのであれば、安全上の問題は見られない、という修文をいただいています。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

今、御説明があったように、この最終段の結論が、この調査会が出す結論になることはなるのだと思います。摂取量を守り、連続摂取の期間も限るのであれば、安全上の問題は見られないというのが結論になると思いますが、脇先生はその前に、実際に摂取をすると濃度が正常域を超えていくようなケースがあるということをきちんと評価書の中に記載をしてはどうだろうかという御提案だと考えております。この脇先生の修文案に関しては、特にこれに対して御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。漆谷先生。

○漆谷専門委員 多分適切な指摘だと思うのですが、このままだと赤ちゃんにぼりぼり食べさせる可能性があります。杏林の「赤ちゃんのささやき」シリーズでは、このような書き方で一般的に全部載せているとすると、ここの部分の修文は要求できないのではないかと思います。この記述は恐らく子供に与えたいくなるような記述ですが、これは杏林のいわゆるキャッチコピーみたいなものですかね。これを外せというような意見はつけられるのでしょうか。

○清水座長 これは杏林のほうの表示に関する問題ですね。私の理解では、消費者委員会のほうのmatterになるような気がします。

○池田評価情報分析官 安全性上の問題に関係することであれば、意見は言えるかと思います。

○清水座長 それをこの評価書の中に何らかの形で書き込むということもありということですか。

○池田評価情報分析官 内容によっては指摘として出すということは可能であると思います。

○清水座長 そういうことはやったほうがいいかなと思っております。時間的なこともございますので、指摘事項1に関しては、今いただいたいろいろな御意見をもう一度整理して、最終的な評価書を作成するときになるべく反映させていきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、2番目の指摘事項へ行ってもよろしいでしょうか。先ほど申し上げましたが、妊婦の摂取の問題です。事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 では、回答書の5ページを御覧ください。

【回答2】文献調査の結果から「妊婦」を対象とした文献は以下の28報が確認できた。上記報告の中で「血清葉酸濃度」に関して検討している報告は以下の12報であった。この中で

「児」に関連している報告は4報ありまして、本邦における前向きコホート研究であり関連研究報告であるため、その代表としてNo.4を採用し、及びNo.23を採用文献とした、とされております。

そのNo.4の要約が、下に記載されています。本邦における前向きコホート研究報告であり、血清葉酸値が低い群において出生体重の低下と有意な関連が認められた。よって葉酸サプリメントを摂取することは血清葉酸濃度を有意に上昇させ、児の出生体重に影響を及ぼすことが示唆された。

次のNo.23の要約ですが、要約の上から2行目です。母親がサプリメントで妊娠期間中に1日500 µg以上の葉酸に暴露された児において、湿疹を発症する可能性が高かった。臍帯血の葉酸濃度が50～75 nmol/Lのときに感作リスクが低く、妊娠第三三半期における高用量の葉酸摂取は湿疹と関連づけられたが、その他のアレルギー疾患には関連はなかった、とされております。

そこから下はいろいろと文献をもとに申請者は考察をしているのですが、まとめますと、次の6ページを御覧ください。6ページの上から3つ目のパラグラフです。妊婦の葉酸摂取による児のアレルギー関連疾患の発症リスクは、メカニズムが明確ではないが、臍帯血中葉酸濃度にアレルギー感作のリスクにおける最小化の至適範囲が存在する可能性や妊娠初期の葉酸摂取は発症リスクの上昇とは相関がなく、妊娠第一三半期以降における神経保護作用の可能性が示されており、妊娠中の血清葉酸濃度が低いと児の出生体重の低下と関連していることを鑑みた場合、●●●と考える、としています。

そこから下に6行目下がっていただいた「現時点においては」というところです。現時点においては、●●●、通常の食事以外に1日葉酸400 µgを摂取することは、ほとんど活性葉酸代謝物になることが示唆されたとの報告もあり、●●●と考える、とされております。

続いて、このページの下から8行目の「また本食品の同処方」というところです。また本食品の同処方及び類似処方の商品である「赤ちゃんのささやき 葉酸」、「赤ちゃんのささやき 葉酸+マルチビタミン」、次のページに成分比較表を示すものは、2001年に発売され、2015年12月までに累計として、●●●しており、その間、重篤な有害事象は確認できていない。

以上より、●●●を考慮しつつ、●●●と判断し、●●●、産科合併症のリスクを減少させる可能性があること●●●と考えられるため、●●●と考える、という回答になっております。

○清水座長 ありがとうございます。

この指摘事項の後に梅垣先生、山添先生から御提出いただいた論文の内容を整理していただきましたが、本日御欠席の磯先生からコメントをいただいておりますので、まず事務局からその御説明をお願いしたいと思います。

○後藤評価専門官 磯先生に対しまして、事前に先ほど御覧いただきました資料1-2-2、1-2-3、資料3の子供の喘息様症状に関する文献。こちらの資料3につきましては、平成23年に指摘事項を出した後に子供の喘息様症状に関する文献ということで、梅垣先生、山添先生から提出

された資料になっております。こちらの資料3-1～3-3まで含めて、磯先生に御意見を伺っております。まずは資料3についての概要を説明させていただきます。

資料3-1ですが、こちらは2011年に出ている文献でして、第2三半期の高濃度の血漿葉酸濃度は、3歳児の喘息リスクと関連があった、というものです。

続いて、資料3-2ですが、第1三半期の葉酸摂取は、生後6歳までの喘息発症リスクとの関連は認められなかった、というものです。

最後の3-3ですが、こちらは葉酸と喘息等についての総論となっております、内容は横断的もしくは出生集団コホート研究、Table1、Table2とあるのですが、このTable1とTable2には先ほど申し上げました資料1-2-2、1-2-3、3-1、3-2を含んでおります。これらは葉酸と喘息との中程度もしくは強い関連性があることについて支持していない、という文献になっております。

これらの文献を事前に磯先生に御覧いただいて、その後いただいたコメントが資料5になります。資料5の1ページ目を御覧ください。「妊婦の葉酸サプリメント摂取と子供の喘息様症状について」です。

最終的に喘息かどうか、判定がこれらの文献では確実ではない。交絡因子は一応調整しているが、無作為化比較試験による介入研究ではないため、交絡の影響は十分に除かれているとは言えない。その上、統計学的に有意差は認められるものの（サンプル数が多いため）、相対危険度は、1.07や1.10であり、弱い関連である。サプリメントの量によって、量－反応性をもって危険度が上がっていくという結果があれば、より確かなエビデンスと言えるが、そのような検討は行われていない。したがって、それほど強い観察疫学研究からのエビデンスではないと考えられる、というコメントをいただいております。

○清水座長 ありがとうございます。

今、御説明をいただいたような情報が集まっております。それでは、この問題に関して何か御意見がございましたら、お願いいたします。

○山添委員 私が前に質問したところの意図は、要はボランティアの方々は結局妊娠をしていない女性についての試験の結果で血中濃度がどれくらいだというデータがあるわけです。それで実際に服用される方は、妊娠前ないし初期の方で血中動態が同じなのかどうかという情報がもしあれば、それを見ながら判断することができるかなと思って質問をしたということです。

結果としてはデータが出ていないので、妊娠の女性の血中濃度から判断せざるを得ないわけですがけれども、可能性としては妊娠している女性は特にDNA合成にどんどん葉酸を使っていけば、血中濃度がそれほど上がらないで、同じ量を飲んだ場合の比較として、そういうこともあれば、安全域は高いのかなとも思ったのですがけれども、実際はデータがないので、余り使えなかったということだと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに何か御意見はございますでしょうか。梅垣先生、何かこの件に関して御意見はございますか。

○梅垣専門委員 当初、私も論文を見ていて喘息様の症状が出てくるというので結構調べて、ひょっとしたらとも思ったのです。けれども、その後に余りそういうデータはなくて、関係ないという論文も多い。喘息というのは、私の印象としては、今のところの情報を見ると関連はない気がします。

妊娠の初期は関係なくて、妊娠の後期に多く摂取すると問題だという論文もありました。この葉酸の神経管閉鎖障害の予防というのは妊娠の極めて初期に効果があるのであって、その後のことは関係ないというか、余り対象とはしない。リスクリダクションという考え方では関係ないと言え、妊娠の初期に適切に摂取されるのであれば、恐らく問題はないと今の状況では言えるのではないかと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

柴田先生、何か御意見はございますか。

○柴田専門参考人 まさに梅垣先生が言われたように、だらだらと摂取する意味がないので、受胎前後に限って摂取するようなコメントを書いていたいただければ、このことは回避できるのかなと思いました。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますでしょうか。いかがでしょうか。磯先生のコメントでも、これはそもそもデータとして余り確実なエビデンスと言えない論文でもあるということが述べられておりますし、適正に使用する限りは喘息の問題はそれほど危惧する問題ではないかと思いますが、一応そういう前提のもとで評価書をつくっていくということによろしいでしょうか。

それでは、事務局から評価書案の記述の仕方について何か御意見があれば、御提案をお願いいたします。

○井上課長補佐 これまでのいただきました御議論、意見を踏まえ、資料4「疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に係る安全性評価の基本的考え方（案）」を御覧ください。こちらの12ページの19行目にあります「(3) 妊婦の葉酸摂取と子供への影響」、この項目に先ほどの論文の内容だけを記載することとしまして、基本的考え方の16ページを御覧ください。

16ページのまとめの9行目、こちらから、先ほどの磯先生のコメントをもとに評価書を作成したいと考えています。文章としましては、「妊婦の葉酸サプリメント摂取と子供の喘息様症状の関係を指摘する報告があるが、最終的に喘息か否かの判定が確実ではなく、無作為比較試験による介入研究ではなく、交絡の影響は十分に除かれていないこと等から、それほど強い観察疫学研究からのエビデンスではないと考えられる」、という文章ではいかがでしょうか。

○清水座長 磯先生のコメント等の文章を参考にして、今、御説明のあったような文章にしてはどうかということですが、いかがでしょうか。幾つかの報告はあるけれども、判定が確実ではなく、実験のデザインとしても不十分なものである、それほど強いエビデンスではないと考えていることを書くということでございます。この部分はよろしいでしょうか。

それでは、指摘事項2に関しては、そういった形で評価書を書くということにさせていた
だきたいと思います。

梅垣先生、お願いします。

○梅垣専門委員 指摘事項とは関係ないかもしれませんが、回答書のところで先ほど
紹介してもらった6ページの真ん中の「●●●」というのと、最後のところで「妊娠合併症
のリスクを減少させる可能性があること」と書いてあるのですけれども、これはかなりサブ
リメントを拡大解釈していると思います。●●●というのは、葉酸はビタミンですから当然
ですけれども、トクホでは神経管閉鎖障害のリスク低減というのを表示するわけですから、
そこはやはりきっちり区別してもらわないと、この回答書はそれを理解していないで書かれ
ているような印象を私は持ちます。その点は回答者に伝えたほうがいいと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

では、事務局はその辺をよろしく願いいたします。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 ほかには何か御意見はございますでしょうか。

それでは、指摘事項2はこれで終わりにしたいと思います。この後、指摘事項3がありまし
て、その他に少し議論することがまだございますので、この辺で休憩をとってもよろしいで
すか。

○井上課長補佐 それでは、10分ほど休憩をとりたいと思います。今ちょうど3時20分です
ので、3時半から開始したいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○清水座長 それでは、皆さんがお集まりいただいているようなので、再開してよろしいで
しょうか。

それでは、次の指摘事項3に行きたいと思います。池田さん、どうぞ。

○池田評価情報分析官 済みません。3に行く前に、先ほど専門委員の脇先生からいただい
たコメントの関係で、よろしいでしょうか。資料5（追加）です。脇先生からは、ヒト試験
のところの評価書に正常域を入れたほうがいいのではないかということで御意見をいただい
ているのですけれども、この正常域という言い方や正常域の範囲が適切なのかということで、
先ほど瀧本先生に御意見をお伺いしましたら、恐らくこれを測った検査機関の測定方法等によ
って基準値が異なっていたりするということがあったり、今日回答書の中にある16番の文
献を御覧いただきたいのですが、107ページあたりに葉酸の血清葉酸値の分布というのがあ
って、かなりばらけているのが御覧いただけるかと思うのですが、その次のページの108ペ
ージを御覧いただきますと、表1のところサブリメント非服用者の方の血清葉酸値を測定
した値の最大値が55となっています。通常の食事性のものでも一時的に上がったたりするこ
とはあるというお話ですので、少し正常域として具体的な数値を書くのが難しいのではない
かというお話がございましたので、その旨を脇先生には申し上げて、御相談をさせていただ
くということで、よろしければ、そのようにさせていただきます。

○清水座長 今の問題ですけれども、そういうことでよろしいでしょうか。正常域という言

葉の問題ですが、何か先生方から、この点について御意見があれば伺っておいたほうがいいのかもかもしれません。

では、特にないようですので、事務局のほうからよろしく願いいたします。

○後藤評価専門官 では、指摘事項3についての回答です。回答書の8ページを御覧ください。

【回答3】 から下に6行下がっていただいた後ろの「よって現段階においては」からです。現段階においては●●●と判断している。

しかしながら、●●●ことがわかり、●●●ことが示唆された。したがって、申請者としては、次の①、②の防止策を施すことで適正な摂取を促すこととした、とされております。①●●●等への注意喚起表示、●●●というのが1つです。もう一つが②●●●ことで、過剰に出ることを防ぐ、という回答になっております。

○清水座長 ありがとうございます。

この過剰摂取の指摘事項ですが、石見先生から指摘として出てきたものなので、まず先生から何か御意見があったら、お願いいたします。

○石見専門委員 以前の申請の際に形状としてサプリメントの錠剤型の食品で出てきていて、それについての説明では錠菓と書かれていたもので、錠菓というのであれば、もう少し粒を大きくして過剰摂取にならないような形にしてくださいというようなコメントを出しました。今回その錠菓らしい形ではないのですけれども、少し工夫をして、●●●と書くということや、●●●ということなのですが、先ほどから議論になっていますように400 μgを妊娠可能な女性がプラスして摂取することが必要なことは科学的にも言われておりますし、食事摂取基準2015の表を見ますと、表の下の方に「妊娠を計画している女性、または、妊娠の可能性のある女性は、神経管閉鎖障害のリスクの低減のために、付加的に400 μg/日のプテロイルモノグルタミン酸の摂取が望まれる。」と書かれていますので、厚労省も400 μgの追加は必要であると言っています。

ですので、あとはやはり過剰摂取にならないことというのがすごく重要なことと、さっきの脇先生のコメントのように適切な対象者を明確にするということ。そこが非常に重要だと考えています。この出てきた案ですが、なかなか悩ましいなところなのですが、仕方がないかなという感じではあるのですけれども、本当でしたら、もう少し過剰摂取が避けられるような大きさにしていただきたいというのが本音のところではあります。

このラベルですけれども、前にも申し上げたのですが、絵が妊娠して出産間近の女性のような絵になっているので、特保の場合はもうちょっとお腹を引っ込めて、妊娠可能な女性という絵にしていきたい。既に売られているということですが、特定保健用食品については対象者を明らかにするということですので、なるべく紛らわしい絵ですとか表示は控えたほうが良いと考えております。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかの先生方、何か御意見はございますか。申請者としては過剰摂取を避けるような試みを●●●等に行っていると。一応そういう意識を持っているということのようですが、この回

答に関しては一応これでよろしいということにいたしますか。どうぞ。

○青山専門参考人 先ほどの脇先生からのコメントですが、連続して摂取する期間を4週間あるいは12週間でしたか。ちょっと記載があったのですが、それくらいに収めたらよろしかろうということを評価書にも記載してはという御意見だったのですが、たまたまこの容器を見ますと、ここに出ているのですが、120粒も入ってしまっています。1日1粒ずつ飲むと7で割ると17週間分くらいになってしまっていて、もしこの専門調査会で一定の期間を超えての摂取は避けたほうがいいですよというようなメッセージをお出しになれるのであれば、もう少し小さい包装単位にさせていただくと整合性がとれると思うのですが、そんなことに口を出すべきかどうかはわかりませんが、御議論をいただいてもいいかもしれません。

○清水座長 ありがとうございます。

期間に制限を加えるかどうかという問題になってくるわけですね。漆谷先生。

○漆谷専門委員 妊娠中期以降はやめろと言うことは可能かもしれないですけども、妊活の場合、私もよく知らないのですが、●●●、その期間中はずっとこれは飲むということになりますか。そうしますと12週というのは無理なのではないかと。

○青山専門参考人 実は先生の御指摘どおりでして、先天異常学会でも妊娠したいと思って活動していらっしゃる方で、妊娠になかなか至らないからといって中断されることは余りお勧めしたくないので、先ほどの脇先生のコメントはそうなると恐らくどうしていいか困ってしまうという現場の医師なり、あるいはそういう治療を受けていらっしゃる患者様の質問が出るかなというところがございますので、脇先生の意見に沿ってお書きになれるかどうか。そうであれば、こんなにたくさん梱包してはちょっとまずいですよとなりますし、一方で、途中で中断しては意味がないことになってしまいますので、認めていただければ、これはこれでということになろうかと思います。

○清水座長 ほかに御意見はございますか。期間に関してはなかなか難しいところがあるようです。前の期間の問題もあり、3か月たってもまだ必要はあるという葉酸の貧血とか、そういったかわりもあるので、3か月たったら、ぱたっとやめるというものでもないとなれば、この辺はいろいろ難しいところです。

○青山専門参考人 参考に一言よろしいでしょうか。

○清水座長 お願いします。

○青山専門参考人 臨床の先生方で、今、対策をとっておられる先生方の中には、**methylenetetrahydrofolate reductase**の遺伝的多型が日本人はかなりありまして、677番目のCがTに変異するというタイプの方は、遺伝子頻度でいくと40%くらいいらっしゃいます。それでホモ型になってしまわれる方が大体15%くらいいらっしゃって、ジェノタイピングをした上で、そういう方には継続して葉酸摂取をお勧めしていらっしゃるというような先生方もいらっしゃいます。ですから、恐らくそういう方々が、言わばちょっとリスクの高いグループになって、そういう方には継続して葉酸摂取を勧めていらっしゃるというのが医療現場での状況かと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに何かございますでしょうか。その辺の議論は次回も少しやることになるかなと思いますが、今日のところは、この指摘事項3の回答に関してはおおむねこれで認めるということにいたしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、その他でございますけれども、尾崎先生のコメントに行ってしまうてよろしいですか。尾崎先生からコメントを事前にいただいておりますので、それについて議論をさせていただきたいと思います。事務局、進めていただけますか。

○後藤評価専門官 では、資料5の2枚目に尾崎先生からのコメントをつけております。尾崎先生、お願いしてもよろしいでしょうか。

○尾崎専門委員 この製品というのは、これまでとは全く異なるカテゴリーの特保だと思っていまして、様々な可能性を考えておいたほうがいいということでコメントを書きました。私も、適正に使用されていれば、目の前に重篤な副作用があるとは思ってはいないのですけれども、何か国民から問われたときにきちんと説明ができるように、ステップを踏んでおいたほうが良いだろうということです。

この製品に関しては、胎児に対する安全性ということをきちんと明らかにしておいたほうが良いと考えました。これまでのこの調査会の議論の主なものは健常人あるいは妊婦に対してどうかということであって、あるいは生まれてきた子供の疫学調査であって、胎児そのものに対する安全性を考えているとは思えません。ほとんどそういったことについての議論が行われていないのではないかと感じています。

このコメントを読み上げてみます。

(1)ですが、このピュアカム葉酸は、神経管閉鎖障害の子供が生まれるリスクを低減するという特定機能を表示しようとしている。とすれば、この製品が作用の対象とするのは妊婦よりもむしろ胎児ではないだろうか。

(2)ですが、厚生労働省が示す栄養機能食品の耐容上限量は、胎児へも適用できると理解しているのか。ちなみにフォリアミンという医薬品の効能・効果は妊婦の栄養補給であって、胎児への作用、神経管閉鎖障害を防止するということは触れていない。したがって、胎児への安全性というものについては言及していない。厚労省は、葉酸の胎児への安全性をどこかで評価をしているのかについて、答えられるようにしておいたほうが良いだろう、ということです。

(3)ですが、私は食品安全委員会として胎児への安全性を評価しなければならないと思うのですが、現時点で業者から提出されている資料に、その根拠が示されているのかどうかをきちんと確認しておくことが必要だと思います。

(4)ですが、仮に食品安全委員会が、一定の評価を受けた栄養素だからということを理由に、きちんと過剰摂取しないという対策を講じた上で、妊婦だけではなく胎児に対しても安全性については問題ないという結論を下すとするのであれば、その根拠をページを割いて評価書あるいは基本的な考え方の部分に記載しておく必要があるのではないかと思った次第です。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

いろいろと違う要素の議論になりますけれども、まず、この葉酸の胎児に対する安全性について、瀧本先生から何か御意見をいただければと思います。

○瀧本専門参考人 ありがとうございます。専門委員等からの資料ということで、私のほうから追加で出させていただいた資料の説明も一緒にしてしまって構わないですか。

○井上課長補佐 よろしく申し上げます。

○瀧本専門参考人 2点出させていただいて、1つが「Cochrane Library」という表紙がついているのですが、系統的レビューを行っているコクランのデータベースから受胎前後の経口葉酸摂取の安全性と効果についてということで既存の今までの論文を網羅的に検討したものです。

もう一つは、UNICEFが出しているワークショップの報告書でして、これは発展途上国の妊婦に対するマルチ微量栄養素のサプリメントの構成はどうあるべきかということを検討したものです。私は尾崎先生からの御指摘で、葉酸の影響は胎児に対して、どう評価すべきかというのは非常に重要な視点だと思います。胎児に対する一番強い健康障害としましては、流産とか死産とかが一番極端なものであって、そのほかに早産であったり、低出生体重とか、あるいは他の先天異常のリスクの増大、新生児死亡というようなものが考えられると思うのですが、コクランのレビューのほうでは、そういった流産、死産も含めた胎児へのアウトカムについても検討をしております。

表が実はちょっと見づらかったりするのですが、このコクランのレビューの下に4ページと書いてあるところですが、前からはもうちょっとページ数がありまして、目次を通り過ぎて、「SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON」を開いていただきたいです。

一番上のOutcomesとして、神経管閉鎖障害については非常にエビデンスの質が高く、投与しなかった場合に比べて相対危険度が0.31ということで、7割近くリスクを低減できるということがまとめられております。

Cleft lipは口唇裂で、その次が口蓋裂、次のページに行きますと、先天性心疾患、その他の先天性の異常、新生児死亡、こちらのリスクについて検討がされていますが、神経管閉鎖障害以外は余り質の高い研究がないということと、相対危険度、Relative effectのところを見てくださいと有意ではないということで、こちらのレビューのまとめとしましては、神経管閉鎖障害に関しては非常に有用であるが、他のリスクに関しては結論が得られないということでした。詳しくは本文の2ページのMain resultsのところにとまとっておりますので、ぜひ先生方に御覧になっていただきたいと思います。ここで投与されている葉酸の量としては400 µgから4 mgまで幅がございました。

発展途上国の妊婦さんは非常に低栄養のリスクが高いということで、どんなサプリメントが適正かということが、もう一方のUNICEFの報告書のほうでは議論をされております。こちらで後ろのほうにAnnex 1がございまして、下のページ番号で言うと15ページになるのですが、この検討を行うに当たって、いろいろな食事摂取基準を検討しております。Folateのところを事務局で囲っていただいていると思うのですが、WHOの妊婦向けのRDAが420 µg

ということで、日本とほとんど変わらない値かと思います。

Annex 2のほうが途上国で利用可能な微量栄養素のサプリメントに何がどれくらい含まれているかというので、Folic acidのところを見ていただきたいのですが、キューバは270 µgですがメキシコだと800とか、ただ多数は400 µgということで、最終的にUNICEFで推奨している値が12ページにCompositionということで挙がっておりますが、ここではFolic acidは400 µgとなっております。これは毎日というふうに推奨がされているということで、私のほうで少し関連資料の御提供をさせていただいた内容は以上になります。ありがとうございます。

○清水座長 ありがとうございます。

コクランレビュー等で、そういう調査もあるということでございます。

○柴田専門参考人 今、言われた400 µgというのは食事性なのか、プテロイルモノグルタミン酸の量なのか、どちらになるのでしょうか。

○瀧本専門参考人 Folic acidなので、プテロイルモノグルタミン酸です。

○柴田専門参考人 Folic acidそのもの、狭い意味のFolic acidですね。

○瀧本専門参考人 はい。

○清水座長 青山先生からも何か情報をいただければと思います。

○青山専門参考人 私は先ほどから臨床の先生の意見の代弁者のような態度ではおりますが、実は生殖毒性の専門でして、尾崎先生の御指摘は全くもって賛成しているところでございます。正直に申し上げて、実は動物実験のデータは極めて少ないので、現段階では信頼度の高いデータは非常に少ない。特徴として多くが先ほど申し上げましたMTHFRですね、酵素の多型に注目したような仕事が多いものですから、どうしてもジェネティクスの専門もしくはそれらの方に栄養学の先生と一緒に入って実験をされているデータが多くて、毒性学的な視点が欠けております。このため、大量に基準量の10倍、20倍をどかんと放り込んで、そのときに何が起こったというデータがあるだけで、用量反応関係が見られていません。

したがって、ちょっとバイアスがかかるかもしれませんが、影響があったというもののしか論文になりませんので、少なくとも10倍量程度で催奇形性があったというデータは出ておりますが、では、NOAELはどこにあるかというような論文が1つもございませんので、いわゆるリスク評価の際のポイント・オブ・デパーチャーになり得るような論文がなかなか見つからないというのが正直なところであります。

正直に申し上げて、10倍量もしくは20倍量を投与すると、VSD、Ventricular septal defectと言いまして、心室中隔欠損の頻度が若干ふえる。あるいはgrowth retardationが妊娠の中期から後期にかけて少し頻度が上がるというような論文が幾つか見当たります。いずれもがBirth Defect Research等々で、いわゆる実験奇形学の専門誌でありますので、それなりの信頼度はあるのですが、1群当たりの動物数がガイドライン試験と比較したら少ないので、信頼度はやや低いと考えられます。

というような状況ですので、少なくとも/kgベースで換算して、マウスの実験であることから、おおむね1日当たり3.2～6.4 mg/kgくらいの葉酸を連続して妊娠期間中に投与されている

と一部胎児の奇形が出る可能性があるというのは正直なところですが、それ以下のデータは私が調べた限りは見当たりません。ただし、ヒトとげっ歯類では葉酸のbioavailabilityが大分違うと思いますので、NOAELがないところでUFをいっぱいかけてしまうと、ちょっとヒトの議論にはならなくなってしまうようなデータだというのが正直な感想であります。

せっくなので尾崎先生のコメントの1つ目で、これはむしろ対象とするのは妊婦よりも胎児ではないかという御意見ですが、私もその点についてはそのとおりだと思います。一方で臨床の先生方に伺うと、もちろん胎児にとってneural tube defectの発症リスクの低減を目的とするのですが、一方で母親にとっても、例えば、そのような胎児を得てしまうリスクがありますとか、今は出生前診断ができますので、そういうお子さんを身ごもったということがわかると妊娠中絶をされる場合が残念ながら極めて多いです。したがって、そういう妊娠中絶に伴うもろもろの身体的リスクというのも間接的かもしれませんが、低減されるということで、お母さんと胎児の両者のリスクが低減されるというような拡大的解釈が成り立つのかなと考えております。

以上です。

○清水座長 どうもありがとうございました。

動物実験で非常に高濃度で投与したときは、やはり奇形、催奇性が見られるということもあるけれども、実験の質としては高いものは余りないということですね。また、ヒトにそれをそのまま外挿して物を言えるかどうかはわからないということもあるということで、ただ、そういう事実があるということはあるというお話でした。

○柴田専門参考人 先ほど青山先生のmethylenetetrahydrofolate reductaseのSNPは悪いことばかり言われましたけれども、いいこともあるのですよね。基質が5-10-methylenetetrahydrofolateですけれども、それはdUMPをdTMPにする補酵素ですので、むしろそちらのほうがと有利ですので、結局、うまいこと5-methyltetrahydrofolateにしてホモシステインをメチオニンにするほうに行くのか、dUMPをdTMPにする。そこら辺のこともあるので、一概に悪いということばかりでもないよということは見てほしいなと思いました。

○青山専門参考人 ありがとうございます。少しつけ加えますと、マウスでもBALB/cを背景にしてこの酵素をノックアウトした実験モデルがございまして、それを使ってヘテロのお母さんとワイルドタイプホモのお母さんと両方に葉酸を過剰投与したという実験がございします。そうしますと、お母さんがヘテロで胎児の中に、父親もヘテロにしていますので、ミュータントホモあるいはヘテロが混じってくると、むしろ高用量群の胎児で奇形の出現率が低下する。ところが、ワイルドタイプのお母さんの場合は同じ用量でも逆に奇形の出現率が少し上がるというような、当たり前と言えば当たり前なのですが、葉酸の過剰症が出やすいところでは催奇形性があるような用量で、逆に血中の葉酸濃度が低く保たれるとむしろ改善効果があるというようなデータもございします。

○清水座長 ありがとうございます。

何か御意見はございますでしょうか。この胎児に対するリスクというか、安全性に関して

は、やはり評価書の中で触れたほうがよろしいということになりますか。

○尾崎専門委員 私はそう思ったのです。

○清水座長 ほかの先生方、何か御意見はございますか。これも要するに葉酸を過剰に摂取するとか、そういうことに対する警鐘の一つのデータということにもなるのかなと思います。いずれにせよ、この製品に関しては過剰摂取とか適正な人が摂取するかとか、そういったところをいかに制御するかというところへ持っていくのが重要であって、ほかのことはしようがないかなという気がします。ただ、そういうところへ持っていくための基礎的なデータとして、過剰摂取すると、こういうことが起こる。その直接的な問題点はわからない部分もあるけれども、やはり何らかのリスクが考えられる、リスクを示唆するようなデータもあるので、過剰摂取はしないように厳格に考えていきたいと思いますということになるかなと思います。石見先生。

○石見専門委員 やはり胎児のことについて触れておくのも重要だと思います。瀧本先生がお示しになったこの2つの文献をつけておくというのも重要かだと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、胎児に関しても、今日提供していただいたいろいろな情報をもとに、評価書の中に何らかの記述をしていただくということでもよろしいでしょうか。

○井上課長補佐 では、次回以降、評価書を作成しまして、また先生方をお願いしたいと思います。

○清水座長 ほかに何かございますでしょうか。

では、事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 お配りしております机上配布資料という束をお手元に御用意ください。机上配布資料とありまして、表紙がついていて、その次の次の右上に「疾病リスク低減表示に関する通知」とある資料を御覧いただきたいのですが、こちらの通知の最後のページを見ていただきますと、別表となっています。下に葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）とありまして、その一番右側ですが、一日摂取目安量の上限値が1,000 µgとされております。

今回、本申請品「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」は、葉酸を関与成分とする初めての疾病リスク低減特定保健用食品の申請品目になりますので、この一日摂取目安量の上限値も御検討いただきたい部分となっております。

続いて、次の机上配布資料を御覧ください。右上に「評価依頼文書」とあるものですが、こちらは1枚めくっていただいた裏のところで「2 研究班における検討結果等」の「(3) 科学的根拠」の③。こちらに一日摂取目安量の上限量の設定根拠が記載されておまして、「③安全性：日本人の食事摂取基準（2005年）における上限量（通常の商品以外からの摂取量）を一日摂取目安量の上限量とした」とされております。

机上配布資料の次の資料を御覧いただきたいのですが、右上に「日本人の食事摂取基準2015葉酸抜粋」とあるものです。こちらの資料の218ページを御覧ください。218ページの真ん中あたりに3-3とありますが、そこから上に4行上がっていただいたところです。「耐容上限量算定の参照値を18 µg/kg 体重/日とした」とされております。こちらは2015年のもの

になります。

続いて、その次の机上配布資料を御覧いただきたいのですが、右上に「日本人の食事摂取基準2015（総論）」とあるものです。こちらの総論のページ番号で言いますと29ページを御覧ください。29ページの真ん中に「4-3 指標別に見た活用上の留意点」が記載されておりまして、次の30ページを見ますと上から3つ目のポツのところで「●耐容上限量」という項目がございます。

この耐容上限量の項目の上から5行目ですが、「耐容上限量は『これを超えて摂取してはならない量』というよりもむしろ、『できるだけ接近することを回避する量』と理解できる」とされておりまして。

これらのことを踏まえまして、葉酸の疾病リスク低減表示の通知におけます一日摂取目安量の上限值1,000 μg について御議論をくださいますようお願いいたします。

○清水座長 ありがとうございます。

今の事務局からの御説明ですが、葉酸の疾病リスク低減表示の通知における上限値1,000 μg というのが2005年版の食事摂取基準に基づいているということ。現在は2015年の食事摂取基準を使っておりますけれども、こちらの耐容上限量算定の参照値は18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とされているということです。こういう現状を見て、どのように上限値を決めたらよろしいかということですが、御意見はございますか。いかがでしょうか。柴田先生。

○柴田専門参考人 先ほど示していただいた別表で一日摂取目安量の上限值1,000 μg というのは、やはりここは数字が大きいと思います。そういうところで最初は議論をしていただければと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。1,000が高ければどうするか。

○吉田専門参考人 この別表の数字というのは、特保としての数値という理解をすればよろしいですか。要は、普段の食事から摂っている分が当然あると思うのですが、これはこの製品としての上限量という考え方ですか。

○清水座長 そういうことになると思います。

○吉田専門参考人 ということになりますと、当然これよりは少なくしないと、摂取基準の上限を超えてしまうことになると思いますので、私もこれよりは当然、低い数字になるものと思います。

○清水座長 お願いします。

○青山専門参考人 あくまで御参考までにですが、仮に今の1,000についてマウスのデータをお示ししますと、1日当たり1,000 $\mu\text{g}/\text{head}$ であれば、この机上配布資料に書いてあります1日当たり体重1 kg当たりにしますと18 μg の摂取量ということになります。先ほどのマウスのデータで催奇形性が見られているという用量は体重1 kg当たり1日3200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でありますので、18であれば、おおむねその量の180分の1くらいに当たります。これがもう少し下げるといふことであれば、マウスのデータの200分の1程度くらいにはなるという計算になるかと思いますが、そのあたりも御参考になればと思います。

○清水座長 ありがとうございます。

○池田評価情報分析官 今の点を少し確認させていただきたいのですが、耐容上限量は18 µg/kgという数字ですけれども、これは食事以外からの摂取量ということでよろしいですね。

○柴田専門参考人 食事以外ということもあるのですけれども、プテロイルモノグルタミン酸として、一応これも食品ですので、幾らそういう食事摂取基準の表示があっても、それに引っ張られる必要はなく、先ほど事務局からの御指摘のように耐容上限量はそこまで行かないでもいいよという、これを尊重して、やはり1,000 µgは多いだろうとして議論をしたらどうでしょうか。

○清水座長 ありがとうございます。

石見先生、この点に関して御意見がありますか。

○石見専門委員 机上配布資料の「日本人の食事摂取基準2015葉酸抜粋」を見ていただきますと、下のページで行きますと243ページです。葉酸の表がありまして、先ほどのプロキロ当たりの用量を性年齢別に計算しますと、この表になっています。妊娠可能な女性ということで18歳から、もう少し下がってもいいのかもしれないですけれども、900 µg/kg 体重/日になっていますので、1,000よりは下げる必要があると思いますし、900でもここに近づきたくない量というふうに食事摂取基準に書いてありますので、もう少し900以下にしてもよろしいかなと思います。

○清水座長 900以下にする場合には、どういう根拠でそれを決めたらよろしいですか。

○石見専門委員 それは難しいです。前回は食事摂取基準の耐容上限量ということで2005年版が1,000だったので、それに倣えば900になりますけれども、さらにそれをどうするかというのは議論の余地があるかと思います。

○清水座長 お願いします。

○柴田専門参考人 これは梅垣先生がよくおっしゃっていたと思うのですけれども、ある量以上は意味がないよというのがあるので、疾病リスク低減でも、これ以上は摂っても疾病リスク低減はないということも栄養素では安全性を評価する基準のひとつにしてもいいのではと思います。400 µgで未変化体のごくわずかに出てくると読みとっていいのですか。5倍量だったら明らかに出来ますよね。

○梅垣専門委員 済みません、そこはわからないのです。血中のホモシステインを十分に下げるとするのは400か500 µgだったと思います。それ以上は恐らく摂っても意味がないということは言えるかもしれませんが。MTHFR、ホモの人はもう少し要るのだったら、例えば800とかになるかもしれませんが。どう考えていいかはわかりませんが、私の考えでは食事から摂っている量を1,000から差し引けば、説明はしやすいのではないかと思います。食事から葉酸をどれくらい摂っているかをプテロイルモノグルタミン酸換算して1,000から引き、その値を使えば説明はしやすいのではないかと思います。

○清水座長 何らかの根拠がないと後で困りますので、今の考え方はそれなりにわかりやすいかなと思います。どうぞ。

○東條事務局次長 先ほど石見先生が言われたように、現在の消費者庁の通知の1,000とい

うのは2005年の食事摂取基準の1,000からとってきているという事実があつて、それを踏まえると今回もう既に食事摂取基準が変わっているにもかかわらず、そのままでいいかどうかという議論が一つあると思います。

もう一つ、さっきも確認したのですけれども、別表の900とか1,000とか換算してある耐容上限量は注2にありますように、「サプリメントや強化食品に含まれるグルタミン酸の量である」ということなので、これプラス通常の食事から200とか何とかを摂っているということまではいいということをこの表は言っているのかなと思います。いわゆるサプリメントからのULを書いているのかなと思うので、そこら辺を踏まえて、どのような考え方で消費者庁が今の通知を見直すなら、どういうふうにしたらいいか、その辺の示唆をこの委員会からしたらいいのではないかと思います。

逆に言うと、確固たる数字で食品安全委員会として、この量以下でなければいけないという科学的根拠がはっきりあれば、そういうふう言うこともできるのですが、片や厚生労働省で18 µgで計算した耐容上限量が一応900とか1,000とか出ているという現状からすると、それとまた違う値を食品安全委員会ですと、混乱を生じかねないかなという観点はあるのですけれども、その辺をどう考えるか御議論をいただきたいと思います。

○清水座長 これはサイエンスと違うところの話なので、我々もどうしたらいいかはよくわからないですけれども、その辺にちょっと近いところで働いておられる先生方、何かどういうところに落とし所を見つけたらいいかということですね。先ほどの梅垣先生がおっしゃったようなやり方が理屈として妥当であるとすれば、食品安全委員会としてはこういうことを考えるのだけれども、どうかということを厚労とか、そういうところとすり合わせをしていくということになるのかなとも思います。

○池田評価情報分析官 恐らく、こちらでは科学的に食事摂取基準の上限値に留意すべきこととこの上限値は近づかないほうがいい値なのだということ等の考え方をはっきりさせていけば、あとは消費者庁で特保として、どこに上限を決めるかというのは科学プラスアルファで、ほかの点も考えながら決めることができるのかなという気がしますので、考え方をしっかり示しておけばいいのかなという気がいたします。

○清水座長 いずれにせよ、今は2015年になって1,000が900くらいになっているということはあるわけで、それはそれでもう認めて、そちらのほうで考えましょうということでもよろしいかなと思うのですけれども、それはよろしいですか。その後、900くらいにするのかどうするのかはよくわかりません。

○柴田専門参考人 今、清水座長が言われたように、サイエンティフィックに近いもので言えば、食事摂取基準の計算方法が一番サイエンティフィックに近いものだろうなと思います。ただ、気持ちとして、そこまでとらなくてもという気持ちがいつも出るところで迷うのですけれども、ぱちっといけば、900、1,000 µgでいいではないかという気持ちはあります。

○清水座長 どうぞ。

○青山専門参考人 私は別の専門調査会で座長をしております、そのときの議論のやり方ですと、これはあくまで毒性の出ない用量を基準に考えるべきであつて、栄養学的にそれ以

上を摂ってもしょうもないというのはよくわかりますが、しょうもない量で悪影響が出るのであれば、それは摂らせてはいけない上限であると考えるべきだと思うのですが、しょうもなくとも毒性が出ないのであれば、そこを超えてはいけないとまで言うのは言い過ぎではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○柴田専門参考人　そう思います。

○清水座長　どうぞ。

○梅垣専門委員　科学的に評価するというのは必要なのですけれども、この値を決めるのは、リスク管理機関ですよ。リスク評価ではなくてリスク管理のほうですから、それはこういう意見があつて値を決めてほしいと投げられたほうがいいし、ここで値を決めるというのは難しいと思います。

○清水座長　どうぞ。

○吉田専門参考人　余り摂取基準に引きずられるのはどうかというのもそうなのですが、摂取基準の上限値の考え方はさっき書いてあったように、近づいてはいけない値であるというのは、要はその量をずっと摂り続けていてもいいという意味で設定しているわけではないので、摂取基準の上限値というのは科学的なことプラス現実になんという状態になっているかということも勘案して数値、上限値というのは決めていることも多いので、とりあえずはこのあたりを決めているけれども、ここまでとってよろしいよという意味では決してないということは常々申し上げていることなので、ぴったり900とされてしまうと、どうしてもここまですぐいいという、そういう意味合いでとられてしまうので、それは摂取基準を策定している立場としては少し違うなど。

だから、せめて900よりは、それに近づいてはいけないというのを一体何がけすればいいのか、例えば、8がけをしたらいいのかとか、その値の根拠は全くないので、気持ちとしては0.8がけくらいにしておいてほしいというのが本音です。だから、これは政策的なものかなという気はいたします。例えば、この上のカルシウムを見たら、何で700かなというの、私は理解ができなかったわけですが。

○清水座長　どうぞ。

○鋤柄評価第二課長　今、吉田先生からお話ございましたように、最終的に900とか1,000とか決めるのは、恐らく行政的に実際にどうレギュレーションをするかという中で決めていく話だと思っています。そういった意味では、こちらのほうの会議では例えば、この2015年のものを見ると18 µg/kg 体重というようなところが一つあるのと、もう一つは、その科学的な考え方として、それに近づくことがだめなのだよというようなこと。

そういうようなところをリスク管理機関にお伝えして、あとはリスク管理機関が18という数字でレギュレーションをするのか、それとも900というような数字でレギュレーションをいのか。それとも、それにさらに9がけ、8がけをするというようにするのか。そういったところが判断できるような情報をうちのほうからお伝えする。そういうようなことが一つ大事なのではないかというような感じもいたしております。

○清水座長　この部分は評価書の中にどの程度、書き込むことになるのですか。

○井上課長補佐 その部分ですが、資料4を御覧ください。資料4の基本的考え方の16ページの最後のまとめのところですけれども、そちらに今いただきましたコメントを反映したものとしましては、14行目からになります。「これらのことから」という、ここからです。

「これらのことから、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸の一日摂取目安量の上限値については、最新の、日本人の食事摂取基準（2015）における耐容上限量算定の参照値が18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と設定されていること、この耐容上限量は『これを超えて摂取してはいけない量』というより、むしろ『できるだけ接近することを回避する量』と理解できるとされていることに留意が必要である」、という文章ではいかがでしょうか。

○清水座長 要するに今、議論していたような、具体的に書けないから、我々としての考えをここに書くということですね。

○井上課長補佐 はい。

○清水座長 どうぞ。

○柴田専門参考人 今、読まれたところで、18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日というのは耐容上限量ではなくて、あくまでも参照値で、耐容上限量算定の参照値という言葉で正確に使いたいです。

○井上課長補佐 そのように記載します。

○梅垣専門委員 普通の食事から摂る葉酸は気にしなくていいですよというのを書いた方がいいと思います。シリアル等にFolic acidは入っているのが結構あります。スナック菓子とか。サプリメントは使いにくいので、そういう普通の食材を摂ってくださいと私は言っています。今の場合は普通の食品から摂る範囲では過剰摂取にはなり得ないとか、そういうことを書いたほうが安全性の評価にはいいと思います。

○清水座長 あとはサプリメントの摂取について気をつけなくてはいけないということをむしろ書いた方がいいということになりますね。

○東條事務局次長 今のに関連してよろしいですか。消費者庁から出されている通知の表の400とか1,000とか書いている数字の意味というのは、個々の特保の成人の摂取目安量の下限値なり上限値という理解でよろしいですね。ということになると、今回は特保で「ピュアカム葉酸」あるいは「ピュアカム葉酸MV」がありますけれども、それ以外にもいわゆる健康食品のサプリのようなものが販売されているということを考えると、そういうことの注意喚起というか、要するにダブルで摂ってしまっ、たくさん摂取しないように、そういうことが必要なかなと思います。その辺は先生方はいかがですか。

○清水座長 過剰の問題がとにかく非常に大きな問題としてあるわけで、今、御指摘をいただいたような、ほかのサプリメントの摂取等にも気を使わなくてはいけないということをきちんと中に書き込むということで、これはそういうふうにしたほうがよろしいですね。どのように書くか私はまだよくわかりませんが、それは案がございますか。

○井上課長補佐 先ほどの文章の後に、「また、葉酸は疾病リスク低減表示特定保健用食品にのみ含まれるものではないため、その他のサプリメント等からの摂取量も考慮する必要がある。」という、このような文章でどうでしょうか。

○清水座長 いかがでしょうか。

○梅垣専門委員 サプリメントというか、恐らく強化食品ですね。葉酸のサプリメントを2つ摂る人は多分いませんから、シリアルとかスナックバーとか、そういうのから一緒に摂るケースは多いと思います。

○井上課長補佐 では、先ほどのサプリメントという文言を強化食品等という表現で準備したいと思います。

○清水座長 サプリメントは強化食品には含まれないですか。どちらがどちらに含まれるのかわかりませんが、定義的にはどういうことになりますか。

○梅垣専門委員 サプリメントという言葉の定義がないので、なかなか難しいのですが、一般的には錠剤とかカプセルですね。それ以外の食品の形態をしているのは強化食品と言っていますけれども、そこも結構曖昧なところはあります。

○池田評価情報分析官 今の関係ですけれども、普通、葉酸のサプリを2つ摂るのは少ないだろうというのは、おっしゃられたとおりかと思います。例えば、マルチビタミンみたいなものを何となくずっと摂っていて、その中に葉酸が入っているというパターンはないですか。

○梅垣専門委員 あると思います。あとは保健薬もありますね。保健薬の中にも結構入っています。総合ビタミン剤等を見ると葉酸が入っているものもあります。そういうのも、もし入れるのであれば、いろいろな食品に入っているのも、特に強化食品とか、そういうのは表示を見てほしいとかにすることはどうでしょうか。製品表示を確認すれば必ず書いてありますから、そういう点を書き込んだらいいのではないかと思います。

○池田評価情報分析官 今のお話からすると、例えば、ほかのサプリメント、強化食品からのという感じにすればよろしいでしょうか。

○梅垣専門委員 はい。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

○清水座長 どうぞ。

○山添委員 みんな言っていると心配になってきてしまう雰囲気なのですけれども、実際問題として、この葉酸そのものが一時的に過剰になったからといって、何らかの有害事象が出るとも考えにくいところもあります。そうすると過剰摂取、ほかのものを摂るのは気をつけてくださいと言ったときに摂ってしまった一般の人が大変心配をされるのも問題だなというので、そのトーンというのはどういうふうにするのか、ちょうどうまく書いていかないと、そんなに一時的に過剰になったからと言って問題が起きるものではないので、そこら辺は文章をひねっていただくことが必要かなと思います。

○清水座長 いかがでしょうか。それでよろしいですね。では、少しマイルドに書いていただいて、評価書を次回に読んで、これではちょっと不十分であるということがあったら、そこで修正をするということにしたいと思います。

どうぞ。

○梅垣専門委員 今の山添先生がおっしゃったコメントはまさにそうで、私のところによくそういう相談があります。レバーを1回大量に摂って上限量を超えたから心配だというようなことです。一番問題なのはどう使うかであって、継続して過剰に摂取すると問題なのです。

よということを言っておけば、多分安心されると思います。非常に重要なところだと思います。

○清水座長 ほかに御意見はございますでしょうか。どうぞ。

○奥田専門委員 評価書の表現をどういうふうにするかは問題ですけれども、基本的にここに書かれる文言をどういう形でいかに知らしめるか。どういう書き方があるか。それがなされないことには、我々が出した評価書がそのまま全部これに添付されるわけではないですよ。そこを消費者庁がどういうふうに我々の評価したものが受け入れられて、それをどういう表現にするかというほうが問題です。

○清水座長 おっしゃるとおりだと思います。ここで議論したことの評価書の真意というのは、きちんと消費者庁、消費者委員会にも伝えて、適切な表示にさせていただくということになると思います。

今の問題は、事務局としてはどういうふうにお考えになりますか。今の奥田先生のご発言、この調査会としてはそれに対してどういうことを。

○池田評価情報分析官 いろいろ御議論の中で過剰摂取にならないようにとか、対象をちゃんと明確にするというところが大事だという話がありましたので、そこを考える必要があるということを経済書の中に書き込ませていただくのかなと思います。

○清水座長 表示をもっと気をつけて作成するようにという企業への指導というか、提起というのはこちらからもやるのですか。

○池田評価情報分析官 食品安全委員会としては、例えば評価書の中に、それが大事だということで書き込んで通知することによって、消費者庁から指導されることだと思っております。

○清水座長 ほかに何か御意見はございますか。

○東條事務局次長 今こちらでお話をしたのは、先ほど評価書の中に、表示についてはこうすべきと書くやり方を一つ御提案したのですけれども、それ以外のやり方として、うちから消費者庁に送り状というか、最初に表紙を1枚つけますので、そこに例えば、今回はこういう評価をしました。なお、ということで、なお書きで表示の指導に当たってはこうしてくださいと書く手があるかと。評価書はサイエンスに基づいてつくるということからすると、今お話をしていただいたようなことは、むしろ留意事項のような話なので、評価書よりはそちらのほうがスマートかなということもあるので、事務局の中でも少し調整をさせていただきたいと思います。

○清水座長 お願いします。では、そういうことにさせていただきます。

他に何かございますか。事務局。

○後藤評価専門官 机上配布資料の最後に1枚紙で右上に「成分比較表」と書いた紙をつけております。それを御覧ください。

今回、申請されているものは2品ありまして、「ピュアカム葉酸」、「ピュアカム葉酸MV」ですが、それらの成分比較表になります。事務局で確認をしまして、食事摂取基準2015の推奨量や目安量も右側に記載をしております。MVのほうですけれども、どのビタミンについて

ても推奨量または目安量以下の配合となっています。これまでの過去の審議を振り返ってみますと、評価書は、葉酸についての基本的な考え方についてまとめまして、それとは別に基本的な考え方を踏まえた上で個別の製品についての評価書をまとめるということになっておりました。

今回の申請品は「ピュアカム葉酸」葉酸単剤のものと、「ピュアカム葉酸MV」葉酸とマルチビタミンが混ざったものがございまして、個別の製品の評価書についてですけれども、2製品をまとめて1つの評価書とするか、もしくは製品ごとに評価書を別々に分けて評価すべきか。単剤のものとマルチビタミンを含んでいるものを同じ方向で取り扱ってもいいかどうかということについて御検討をいただければと思います。お願いします。

○清水座長 いかがでしょうか。どちらの製品も摂取量を守って使用する限りは特に安全性に関して違いがあるというものではないかと思っておりますので、この2つの製品の評価書は1つの評価書にまとめてしまうのでよろしいかなと思っておりますけれども、それでよろしいでしょうか。

では、特に御異議はないようですので、この2つの製品は1つの評価書にまとめるということをお願いをしたいと思います。今、言ったようなことも評価書の中には若干触れるということになりますか。

○井上課長補佐 資料4を御覧ください。製品の評価書、「ピュアカム葉酸」と「ピュアカム葉酸MV」、この評価書案の8ページの11行目あたりに、今は3まで項目がありますので、4のその他という項目を新たに設けまして、先ほど説明があったように、「『ピュアカム葉酸MV』に含まれる葉酸以外のビタミン成分については、配合量がいずれも日本人の食事摂取基準2015における推奨量又は目安量以下であり、本食品の一日摂取目安量を守って摂取する限りにおいては、安全性に懸念をもたらすものではないと考えられた。」という、このような文章ではいかがでしょうか。

○清水座長 そういう形にしてはどうかということですが、特に御意見はございますか。今のでよろしいでしょうか。

特にこれも御異議はないようなので、そのような形でまとめていただければと思います。

それでは、今日の議論の中では、評価書を作成するに当たって再度申請者に何か指摘をするということは、特にありませんでしたね。

それでは、今日の議論を踏まえまして、幾つか新しい事案も出てきましたけれども、評価書案を作成いたします。事務局と相談をしながら作成をいたしまして、メールで各専門委員、専門参考人の先生方にもお送りいたしまして、確認をしていただこうと思います。そして、次回の調査会でこれを検討するということにしたいと思います。何かそれに対して修正意見がございましたら、いつものように具体的な修正案を事務局のほうに送っていただくという、こういう形で進めたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、随分長時間になりましたけれども、議題（1）については、これで終わりにしたいと思います。

議題（2）の「その他」ですけれども、何かございますか。

○井上課長補佐 事務局からは特にございません。

1点だけ事務局からお願いがあります。先生方にお配りしている資料類につきましては、事務局にも若干の予備がございますが、不足する可能性があります。そのため、次回の専門調査会の開催に合わせまして事前に事務局へ着払いにて送付くださいますようお願いいたします。着払いの伝票がない先生がいらっしゃいましたら、後ほどお渡ししますので、よろしくお願いいたします。

以上です。

○清水座長 それでは、以上をもちまして、第111回「新開発食品専門調査会」を閉会いたします。どうもありがとうございました。