

食品安全委員会新開発食品専門調査会

第112回会合議事録

1. 日時 平成28年10月17日（月） 14:00～17:12

2. 場所 食品安全委員会大会議室（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、佐藤専門委員、酒々井専門委員、
林専門委員、山本専門委員、脇専門委員

（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）

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 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）

6. 議事内容

○清水座長 それでは、時間となりましたので、ただいまから第112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、平井専門委員、本間専門委員は御欠席です。林先生は少しおくれて来られるということです。

また、専門参考人として、前回に引き続き4名の先生に出席をいただいております。各先生、またいろいろな情報や忌憚のない御意見をよろしくお願いいたします。

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「食品健康影響評価に関する資料」。

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きましてはファイルにとじまして、皆様の席の後ろに置かせていただいております。

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

以上です。

○清水座長 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日付委員会決定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。

○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、相違等はありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

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、本年8月に審議を行っておりまして、申請者からの回答内容の審議は終了しております。本日は、評価書について審議をお願いいたします。まず、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸に関する安全性評価の基本的考え方の内容変更

がありますので、それを議論し、その後、個別製品の評価書の審議に入る、こういう順番で行くことになると思います。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○後藤評価専門官 評価書案の説明をする前に、前回の審議において評価書に反映すべきとされました点等について、簡単に御説明させていただきます。

お配りしております机上配布資料、束になっている資料の最初に挟んでおります、右上に「第111回調査会における議論内容メモ」というものをお手元に御用意ください。あわせまして、資料1の評価書案もお手元に御用意ください。

まず、議論内容メモですけれども、初めから見ていきますと、「基本的考え方（案）」の1つ目【摂取時期・摂取期間の記載について】ということで、漫然とした摂取は意味がないので、受胎前後に限って摂取するようなコメントを書いてはどうかという御意見がございましたので、基本的考え方の8ページを御覧ください。黄色くしているところになります。24行目に「摂取時期」としまして、欄外に説明を記載しています。こちらの記載は、「先天異常の多くは妊娠直後から妊娠10週以前に発生しており、特に中枢神経系は妊娠7週未満に発生することが知られている。このため、多くの妊婦が妊娠して又は妊娠を確認するため産婦人科の外来に訪れてからの対応では遅いと考えられることから、多くの研究報告と諸外国の対応では、葉酸の摂取時期を少なくとも妊娠の1か月以上前から妊娠3か月までとしている。一方、妊娠が判明してからの摂取でも効果がみられたとする報告もある」と、こちらの参照に挙げております文献を引用してはどうかと考えております。

議論内容メモに戻っていただきまして、次の【食事からの葉酸について】ということで、食事から摂取する葉酸は問題ないという記載をしたほうがよいという御意見がありましたので、こちら基本的考え方の9ページになります。15行目に黄色くしているところですが、「そのため、食事性葉酸はプテロイルモノグルタミン酸とは異なり過剰摂取になり難いと考えられる」という記載を追記しております。

議論内容メモに戻っていただきまして、【評価書のニュアンスについて】ということで、葉酸を一時的に過剰に摂取していた人が、過度に心配しないように、記載に工夫が必要という御意見がございまして、こちらについては、評価書を確認しまして、ちょっと言い過ぎかなという部分を変更しました。それが基本的考え方の11ページ、26、27行になるのですが、もともとの記載は、葉酸をラットに高用量投与した試験により、葉酸に神経毒性があり、けいれんを引き起こすことがあるとする報告があるという記載でしたが、修正を行いまして、「葉酸をラットに高用量投与することにより、けいれんを引き起こすことがあるとする報告がある」という記載に変更しております。

議論内容メモに戻っていただきまして、重要なのは使い方であり、「継続して過剰摂取することが問題」ということを示しておけば、消費者も安心するというコメントがございましたが、なかなかこの問題ということまでは記載できなかったのですが、先ほどの8ページに摂取時期を記載することで対応できないかと考えております。

続きまして、議論内容メモの1ページの最後ですが、【評価書への事務局からの記載案について】。前回事務局から提案させていただきました「葉酸の血中濃度と未変化体の出現」、「妊婦の葉酸摂取と子の喘息」、「耐容上限量」については、評価書に反映することで了承が得られました。ページ番号で言いますと、基本的考え方の13ページを御覧ください。黄色くしている34行目からの記載になりますが、34～40行目については、文献に記載されている内容をそのまま記載することとしまして、調査会としてどう考えたのだという記載は、17ページの「VI. まとめ」の部分です。11～12行目に、「葉酸摂取による血中葉酸濃度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、その記載にとどめるということで前回は了承を得ております。

基本的考え方の14ページの1行目「(7) 妊婦の葉酸摂取と子供への影響」につきましても、この部分については文献に記載されている内容だけを記載することとしまして、調査会でどう考えたのかということは、17ページの「VI. まとめ」の部分に記載することにされておりました。記載した内容は、7～10行目のところです。「その他のヒトにおける知見としては、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、無作為化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、前回、磯先生からいただいたコメントをもとに、このようなまとめとなっております。

続きまして、基本的考え方の17ページを御覧ください。19～23行目も黄色くしております。この部分、耐容上限量の考え方についても、前回御議論いただいた内容を記載しております。「疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸の1日摂取目安量の上限值については、最新の日本人の食事摂取基準(2015年版)における耐容上限量算定の参照値が18 µg/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。』とされていることに留意が必要」という内容で記載しております。

議論内容メモの2ページ目を御覧ください。【胎児への安全性の記載について】ということで、こちらについては基本的考え方に胎児への安全性について記載すべきであり、瀧本先生から提供いただいた2本の文献、UNICEFの文献とCochraneの文献を引用した方がよいという御意見がございましたので、これへの対応としましては、基本的考え方の14ページの21行目に追記案を作成しました。ですが、瀧本先生から提供いただいた文献のうち、UNICEFの文献は胎児の安全性を示す資料ではないと考えられたため、Cochraneのレビューのみを引用させていただいています。

議論内容メモに戻っていただいて、最後に、サプリメントだけでなく強化食品からの併用摂取のケースが多いと考えられるという御意見がございましたので、基本的考え方、17ページの24行目に「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や強化食品等からの摂取量も考慮する必要がある」という

記載をしております。

続きまして、議論内容メモの3ページ目になります。ここからは、個別製品の評価書と一緒に御覧いただきながら御確認ください。

1つ目ですが、【血中葉酸基準値の記載について】ということで、こちらは前回、脇先生からコメントをいただいたものになります。前回、脇先生からいただいたコメントにつきましては、机上配布資料にも添付しております。この記載ですけれども、個別製品の評価書の6ページを御覧ください。23行目から「2. ヒト試験」が始まっておりまして、その結果の27行目の「血中葉酸濃度」というところに注釈をつけております。この部分について、脇先生から、血中葉酸値の正常値は3.6～12.9 ng/mLとされていると追記をしてはどうかというコメントをいただいております。

前回の審議のときに、瀧本先生から、この基準値は検査機関の測定方法等により異なっている場合があります、また、申請者提出資料中には、血清葉酸値の分布にばらつきがあることや、サプリメント非服用者でも高値を示すデータがあることが示されているとのコメントがありまして、事務局におきまして、他の検査機関における基準値を確認しました。その資料が机上配布資料の3番目にあります。横にしてある1枚紙の表になります。一番上に黄色くしてあるところが、今回申請者が提出した資料になっております。基準値としましては3.6～12.9 ng/mL、試験方法については記載がありませんでした。

そこから下に見ていきますと、総合検査案内、株式会社LSIメディエンス、BML、これらについては試験法がCLIA法で、基準値は3.6～12.9 ng/mLとなっております。下から2つ目のファルコバイオシステムズですと、上の3つと同じようにCLIA法なのですが、基準値は2.4～9.8 ng/mL、一番下のエスアールエルですと、検査方法が他と違うのですが、基準値は4.0以上となっているということもありまして、正常域という言葉で脇先生からはコメントいただいているのですが、こちらの記載についてどうするかということの後ほど御議論いただければと思います。

議論内容メモに戻っていただきまして、3ページの上から2つ目の項目です。【事務局からの記載案について】というところです。今回申請された製品は、ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MVとありまして、1つは葉酸単剤なのですが、もう1つのMVの方はマルチビタミンも含まれているものです。マルチビタミンの方のビタミンの配合について、前回、事務局から提案させていただいた内容を記載した方がよいという御議論でしたので、個別製品の評価書案の8ページ、13行目「4. その他」というところで、「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年版）」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。という記載を追記しております。

また、2つの製品について一つの評価書でまとめた形で作成するというお話もございましたので、今回、一つの評価書として製品はつくっております。

そのまま評価書を見ていただきますと、こちらも脇先生からコメントをいただいた部分で、評価書案の9ページ、最後のまとめのところの3行目です。上記試験結果等を評価した結果、「ピュアカム葉酸」及び「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、妊娠可能年齢の健常女性が、一日摂取目安量を守り、連続摂取を12週間までに限るのであれば、・・・と判断した。としています。この「連続摂取を12週間までに限るのであれば」と記載してはという御意見だったのですが、なかなか妊娠に至らない女性のケースも考えられるなど、期間を限定することは難しいのではないかと。それから、12週間に限るのであれば、現在の製品設計ですと、内容量が約17週間分あるので、包装単位を申請者に検討してもらう必要があるのではないかと。このような内容については次回の調査会でまた検討しましょうという話になっておりました。

それで、現在御覧いただいているように、記載としましては、案1として、脇先生の提案を記載した部分、案2として、事務局案という形で記載させていただいております。こちらについては、後ほど御検討いただくことになります。

議論内容メモの最後の4ページ目を御覧ください。「消費者庁への伝達事項」です。

1つ目、現在の製品パッケージ案だと、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なかを引っ込めて、妊娠可能な女性という絵にする等、対象者が明らかになるような表示にしてほしい。2つ目、対象者と目的を限ること、長期摂取を避けること、子供に与えないこと等の明記が必要であるというような御意見。3つ目、食品安全委員会で議論した評価書の真意を、正確に消費者庁、消費者委員会に伝えて、適切な表示にしてもらう必要があるというコメントがございました。

こちらの内容につきましては、特に安全性に関するという部分ではございませんので、評価書に記載するというのではなく、評価書とは別に消費者庁へ申し送るということで現在検討しているところでございます。

続いて、「申請者への伝達事項」としまして、申請者の回答書には、「●●●」、「産科合併症のリスクを減少させる可能性がある」と書いてあるが、これはかなりサプリメントを拡大解釈している。葉酸はビタミンなので妊娠期間中を通して必要というのは当然だが、「神経管閉鎖障害のリスク低減」という表示をするわけなので、明確に区別しないといけないことを、申請者に伝えたほうがよいと。こちらについても、評価書とは別に消費者庁へ申し送り事項として伝えることを現在考えております。

ここまでが前回のおさらいです。

では、評価書案の説明をさせていただきます。

初めに、基本的考え方について2ページぐらいつつ区切って御説明させていただきます。まずは、6ページの「はじめに」から8ページまでの説明をさせていただきます。

今回、前回お送りしたもののから事務局で内容を確認しまして、修正した部分を見え消しで記載している評価書案になっております。

6ページ「はじめに」です。

消費者庁は、葉酸を関与成分とし、二分脊椎等の神経管閉鎖障害を持つ子供が生まれるリスクを低減するかもしれない旨を特定の保健の目的とする特定保健用食品（疾病リスク低減表示）について、食品安全委員会へ食品健康影響評価依頼を行った。

このため、食品安全委員会は、個別食品の評価に伴い、葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）の安全性について、消費者庁から提出のあった資料及び学術論文等を用いて、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）に係る安全性評価の基本的考え方をとりまとめた。

本評価に用いた資料は、毒性に関する資料並びにヒトにおける知見として、ビタミンB₁₂欠乏症への影響、発がんとの関連性、亜鉛との相互作用、神経障害との関連性、葉酸過敏症、血中葉酸濃度、妊婦の葉酸摂取と子供への影響及び胎児への影響に関する資料である。また、御覧の国際機関等における評価も用いたとしております。

続いて、22行目から「Ⅰ．葉酸の疾病リスク低減表示に係る経緯」。

厚生労働省が平成15年4月に設置した「健康食品」に係る制度のあり方に関する検討会」において、「健康食品」に係る制度全般の見直しが検討され、平成16年6月にその提言がとりまとめられた。この提言を踏まえ、国民に対する正確な情報提供をさらに推進する観点から、保健機能食品における表示内容の充実及び適正化等のため保健機能食品制度に関連する見直しが行われ、平成17年2月1日より施行された。このうち、特定保健用食品制度の見直しのひとつとして、疾病リスク低減表示について、その科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものに限り、認められることになった。

その具体的内容については、平成16年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業である新特定保健用食品制度に関する基準等策定のための行政的研究班において検討され、中間とりまとめにとりまとめられている。

葉酸に係る疾病リスク低減表示については、二分脊椎等の神経管閉鎖障害を持つ子供が生まれるリスク低減効果を担保するために必要な葉酸の一日当たり摂取目安量について、通常の食品からの摂取量を踏まえ、特定保健用食品からの一日当たり摂取目安量として設定することとされ、一日摂取目安量の下限値を400 µg、上限値を1,000 µgとし、特定の保健の用途に係る表示等については表1のとおりである。と表示内容は次のページの表1に記載しております。

続いて、7ページの6行目「Ⅱ．評価対象成分の概要等」、1．葉酸について。こちらにつきましては、実際、葉酸といってもいろいろあるので、この評価書では何を評価したのかや、この評価書の中で出てくる葉酸はどのような葉酸を指しているのだという定義を事務局で考えて記載しておりますので、こちらも後ほど御確認をお願いします。

8行目です。葉酸は水溶性ビタミンのビタミンB群のひとつである。

広義には、補酵素型である還元型及び一炭素単位置換型並びにこれらのポリグルタミン酸型等の葉酸化合物群の総称である。通常の食品中に存在する葉酸（以下、「食事性葉酸」という。）は、補酵素型の一炭素単位置換型に3～7個のグルタミン酸残基を側鎖として有

するポリグルタミン酸型として存在する。

狭義にはプテロイルモノグルタミン酸を指す。

葉酸について、疾病リスク低減表示として現時点で科学的根拠が医学的・栄養学的に広く認められ確立されているものは、プテロイルモノグルタミン酸のみであるため、本評価においてはプテロイルモノグルタミン酸について評価を行った。

なお、本書において、特に記載のない限り葉酸はプテロイルモノグルタミン酸を示すとしております。

基本的考え方の1ページ目を御覧ください。表紙の部分ですが、この評価書が一体どの葉酸について評価を行ったのかということを確認するために、「葉酸」の後ろに（プテロイルモノグルタミン酸）という言葉を追記しております。

お戻りいただきまして、7ページを御覧ください。こちらはざっと流しますが、「2. 一般名」「3. 化学名」「4. 分子式」、次のページの「5. 分子量」「6. 構造式」については、御覧のとおりです。

続いて、12行目の「7. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための葉酸摂取の取組みについて」です。厚生省（当時）は、「先天異常の発生リスクの低減に関する検討会」を設置し、平成12年12月に報告書を取りまとめた。厚生省（当時）は、本報告書をもとに検討した結果、神経管閉鎖障害の発症が葉酸の摂取不足のみから生じるものではなく、葉酸摂取は神経管閉鎖障害の発症に関する一因子であるという観点から、我が国において葉酸の摂取により神経管閉鎖障害の発症リスクが低減する確実な証拠があるとは言いがたいものの、葉酸の摂取により一定の発症リスクの低減がなされるものと考えられることから、現時点で得られている妊娠可能な年齢の女性等の葉酸摂取による神経管閉鎖障害のリスク低減に関する科学的な知見について正確に情報提供を行うことが必要と判断した。

そこで厚生省（当時）は、食品からの葉酸摂取に加え、いわゆる栄養補助食品から1日0.4 mgの葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨、摂取時期（注釈は先ほど御説明した部分です）及びその他の留意事項を、保健医療関係者等を通じて広く一般に周知している。

また、「日本人の食事摂取基準（2015年版）」では、妊娠を計画している女性、または、妊娠の可能性がある女性は、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されている。

なお、欧米諸国においては神経管閉鎖障害の発症リスクを低減させるため、米国では妊娠可能年齢の全ての女性に対し、また英国では妊娠可能年齢及び妊娠を計画している全ての女性に対し、栄養補助食品として400 µg/日の葉酸摂取が勧告されていると記載しております。

まずはここまでで、お願いいたします。

○清水座長 ありがとうございました。

基本的考え方の文言の議論に入ったわけですが、最初の部分の修正等がこれでよろしい

かどうかということ、これから議論していきたいと思います。

まず、6ページの「はじめに」というところ、若干の修正が入っております。

それから、その下の「Ⅰ．葉酸の疾病リスク低減表示に係る経緯」というところ。このあたりで特にお気づきの点はございますでしょうか。

特にここは単なる文言の変更のようなところが多いので、それでは、次の7ページです。6行目の「Ⅱ．評価対象成分の概要等」の「1. 葉酸について」というところで、プテロイルモノグルタミン酸ということを書くとのことですけれども、この修正に関しては、特に問題はございませんでしょうか。

○柴田専門参考人 ビタミンB群という言葉なのですが、正式にはB群ビタミンと呼ぶことになっているのです。俗称としてビタミンB群ということになっていますので、どちらをとるか。ビタミンB群が俗称で、B群ビタミンが正式な名前に一応なっているのです。

○清水座長 今までいろいろなところでこういう表現が登場しているかもしれないですね。

○柴田専門参考人 ですので、それだけのことです。判断は、この会で決めればよいと思います。

○清水座長 では、事務局、そうするかどうかを考えていただければと思います。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 ほかはよろしいでしょうか。

○山添委員 IUPACの化学名の英文のところ、最後の「pentanedioicacid」のところの「acid」はスペースをあけないといけない。

○清水座長 28行目ですね。

ほかにお気づきの点はございますか。

○佐藤専門委員 IUPAC名ですと、括弧が3つの括弧、丸カッコ ()、角カッコ []、ブレース { }、を順番に繰り返し使うことになっており、CASでは丸カッコの外側は角カッコを繰り返し使うようです。これは角カッコの繰り返しなので、ちょっと違うのかなと思うのです。

○清水座長 どうぞ。

○柴田専門参考人 ついでに、今、気がついたのですけれども、このIUPAC名だと「oxo」になっているので、そうすると、8ページに行っているのか。一番上の構造式の「OH」を「O」にしておかないと合わなくなってしまう。

構造式はどちらでもいいのですが、食事摂取基準のほうはこのとおりの構造式で、ただ、そうすると、IUPACの名前が「2-amino-4-oxo-」ではなくて「2-amino-4-hydroxy」になる。

○井上課長補佐 もし、この構造式を用いる場合であれば、先ほど御指摘のあった「oxo」のところを「hydroxy」に修正する必要があるということでしょうか。

○柴田専門参考人 それだけです。

○清水座長 基本的には、そのように修正するのがよいということよろしいですか。

○柴田専門参考人 どちらでもいいのです。

○井上課長補佐 では、化学式名と構造式が一致する表記にします。

○柴田専門参考人 それは一致しておかないといけないだろうなというだけです。

○井上課長補佐 わかりました。そのように修正させていただきます。

○清水座長 先ほどの括弧の問題はどうしたらいいですか。IUPACの書き方。

○佐藤専門委員 1993年版では順番に交互に出してくるとなっているのを、ネットで調べたら書いてあったので、そのほうがいいのかと。

○山添委員 「ゴールド・ブック」というのがあって、IUPACのバージョンによるのだと思いますけれども、新しいものが変わっているとなつていと思うので、後で事務局に調べてもらったら。

○清水座長 では、よろしくお願いいたします。

○井上課長補佐 では、事務局で調べさせていただきます。

○清水座長 ほかに気づきの点はございますでしょうか。この部分はよろしいでしょうか。

それでは、8ページの「7. 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための葉酸摂取の取組みについて」の部分ですけれども、脇先生、ここの部分。

○脇専門委員 14行目からハイフンがあつての文章なのですけれども、このハイフンの意味がどういうことかということと、20行目のハイフンとの間には何か特別な意味があるのか、ちょっとわからないこと。

もう一つ、この文章が、最初は報告書をもとに検討した結果、神経管閉鎖障害が葉酸の不足から生じるものではなく否定の言葉で、次に肯定的で、次に、我が国においては言いがたいもののと、また否定で、最後は肯定的に戻っているので、提案として、16行目の「我が国において」から18行目の「いいがたいものの」という、そこのフレーズを15行目の「生じるものではなく」の次に移していただくと、否定、否定、肯定、肯定ということで文章が終わるかなと思いますので、わかりやすいと思います。

○清水座長 事務局、よろしいですか。

○後藤評価専門官 ハイフンのところですが、もともと「、」だったところを横棒で消した、その削除の見え消しです。

また、現在の記載の内容なのですけれども、下にあります参照5をそのまま引用して持ってきている記載になっていまして、もともとの厚生省の通知をそのまま引用しているので、直していいかどうかというのが。

○脇専門委員 揺らいだ心境が出ているということですね。それは判断をお任せします。

○清水座長 では、厚生省の報告書がもとにあつて書いてあるので仕方がないところもありますけれども、もし修正した方がよさそうだったら、事務局の方でもう一回検討いただければと思います。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

お願いします。

○青山専門参考人 このページの最後、30～32行目の記載ですが、我々の理解では、米国以下40数カ国が、リスク低減のために摂取を勧告しているだけではなくて、穀類への強制添加を実施していると思います。国の数とか、いつからとか、細かいことは調べればわかるのですが、ちょっとこの記載は事実と異なるかなという気がいたします。もちろん勧告もしているのしょうけれども、同時に、既に強制的に添加するという施策をとっている、そこは事実を客観的に述べるような形に修正いただいてはいかがでしょうか。

○清水座長 よろしいでしょうか。

ここでは、米国では、英国ではという2つの例示という形で書いていますけれども、もうちょっと広く、こういうことが対策としてとられているということを書いた方がよろしいのではという御発言かと思います。

○井上課長補佐 今の原文では少し情報が足りないという理解でよろしいでしょうか。

○青山専門参考人 このまま読むと、単なる科学的な勧告があるだけと読めますが、実際にはもう少し進んだ施策をとっていますので、我が国がそれをとれというような意味は全くございませんが、客観的事実はきちんと書いた方がいいのではないかと思うのですが、いかがでしょう。

○池田評価情報分析官 事実を書いたほうがいいというのはおっしゃるとおりで、今ここに書いてあるのは、事務局の手持ちの文献等で確認できた範囲のことのみに書いてあるという状況なのです。もう少し根拠文献か何かがあれば書くことはできるかと思うのですが、今、多分、手持ちのものから書けるのがこの範囲だったということだと思うのです。

○青山専門参考人 ちょうど●●●で議論しておりますので、そのときに調べた文献等々を、私、ちょっと調べて、後ほど事務局にお送りさせていただきます。

○池田評価情報分析官 ありがとうございます。

○清水座長 それでは、そのようにお願いいたします。

8ページまでで、他に何かお気づきの点はございますか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 ささいなところなのですが、23行目に0.4 mgと書いてありますが、ほかは400 µgとなっています。この0.4というのは、厚生省が出したから変えられないのだったらいのですが、もし変えられるのだったら、400 µgにしておいた方が読みやすいと思います。他は全部400 µgとなっています。

○井上課長補佐 原著を調べまして、もし修正ができるようであれば、そのようにいたします。

○清水座長 他はよろしいでしょうか。

それでは、ここまでは、今御指摘があったようなことに関して修正をするということで、次に移らせていただきます。

9ページ、事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 では、9ページの初めから11ページの10行目の「排泄」の終わりまで説明させていただきます。

9ページの1行目「Ⅲ．安全性に係る知見の概要」「1．体内動態」「(1) 吸収」。

経口摂取された葉酸は、小腸近位部の粘膜細胞刷子縁より腸粘膜細胞内に取り込まれ、還元されてジヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸となり、更にメチル化を経て5-メチルテトラヒドロ葉酸となって、門脈循環に入る。腸粘膜細胞での葉酸の還元作用が飽和すると、還元されない葉酸の未変化体が循環血液中出现すると考えられている。

食事性葉酸の大半は補酵素型の一炭素単位置換のポリグルタミン酸型として存在し、小腸粘膜組織で加水分解され、一個のグルタミン酸残基を有するプテロイルモノグルタミン酸となり、取り込まれる。食事性葉酸は、加熱調理等によって活性が失われやすく、また、小腸での分解効率や吸収効率が低いため、その相対生物学的利用率は、プテロイルモノグルタミン酸に比べ25～81%とばらつきが大きい。そのため、食事性葉酸はプテロイルモノグルタミン酸とは異なり過剰摂取になり難いと考えられる。

「(2) 分布」。

小腸で吸収された葉酸化合物群の大部分は肝臓に取り込まれ、ポリグルタミン酸化反応を受けて肝臓に保持されるか、再びモノグルタミン酸型へ転換された後に血液中又は胆汁中に放出される。ヒトにおける血漿中葉酸濃度は一般的に10～30 nMであり、循環血液中では主にモノグルタミン酸型の5-メチルTHFとして存在するが、アルブミン等のタンパク質と結合した状態でも存在する。循環血液中のモノグルタミン酸型5-メチルTHFが各組織の細胞内に取り込まれると、再びポリグルタミン酸化反応を受けて安定化し、細胞内に保持される。赤血球中葉酸濃度は50～100 nMであり、赤血球形成過程で蓄積される。葉酸化合物群は母乳でも確認され、日本人の母乳中の葉酸濃度は約50 µg/Lであることが報告されている。

「(3) 代謝」。

葉酸は、細胞内で還元されることにより活性化され、一炭素単位転位反応の担体となる。すなわち、葉酸の還元体であるTHFはギ酸またはセリンより各々ホルミル基あるいはメチレン基を受け取り、これらの一炭素単位はさらに酸化還元を受けて、ホルミル基、メテニル基、メチレン基、メチル基等の種々の一炭素単位となり、さまざまな生合成反応に関与する。

次のページの図1に葉酸の代謝の図を示しております。

4行目です。10-ホルミルテトラヒドロ葉酸のホルミル基は、核酸のプリン塩基生合成に利用される。5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸は、DNAの合成に必須であるチミジル酸の生合成に利用される。

5,10-メチレンTHFは、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素により還元され5-メチルTHFとなる。5-メチルTHFは、ビタミンB₁₂依存性のメチオニンシンターゼによりメチ

ル基をホモシステインに転移させるとともに、THFに転換される。メチル基を受け取ったホモシステインは、タンパク質合成に必要なメチオニンとなる。メチオニンはアデノシル基が転移されるとS-アデノシルメチオニンとなり、メチル基供与体としてDNAメチル化反応等の様々な酵素反応に関与する。S-アデノシルメチオニンからメチル基が転移された結果、S-アデノシルメチオニンはS-アデノシルホモシステインに転換され、その後ホモシステインに加水分解される。S-アデノシルメチオニンはMTHFRに対するフィードバック作用により5-メチルTHFの生成を制御し、逆に5-メチルTHFはS-アデノシルメチオニンがS-アデノシルホモシステインに転換される反応経路の一つを阻害する。

葉酸欠乏状態ではDNA合成が低下し、赤血球の前駆細胞である赤芽球の成熟を阻害する。その結果、異常な核と大きな細胞質を持つ巨赤芽球が骨髓中に出現し、巨赤芽球性貧血（悪性貧血）となる。

葉酸又はビタミンB₁₂の欠乏は、細胞中及び血中ホモシステイン濃度の上昇と相関する。同様に5,10-メチレンTHFの還元酵素であるMTHFR遺伝子の遺伝子多型677番目の塩基のCからTへの変異は、MTHFRの作用低下を招き、5-メチルTHFの産生を低下させ、ホモシステイン血症に関与することが報告されている。

また、ホモシステイン血症は、高血圧、血管疾患、心血管疾患のリスクとの関連を示唆する報告もある。

次のページです。「(4) 排泄」。

葉酸化合物群は腎糸球体で濾過され、大半が近位尿細管で再吸収される。また、一部の還元型葉酸は、化学構造上のC9-N10結合が開裂し、アセチル化を受けて*p*-アセトアミノ安息香酸に異化され、尿や便から排泄される。非妊娠女性においては1日の葉酸摂取量が200～400 μgの場合、1日の異化率は体内貯蔵量の0.5～1%であると推定され、尿中に排泄される*p*-アセトアミノ安息香酸の量は、体内に蓄積されている葉酸化合物群の量と相関するとされている。

胆汁中に分泌される葉酸化合物群の分泌量は100 μg/日と推定されているが、その多くは小腸で再吸収される。としております。

お願いします。

○清水座長 ありがとうございます。

これは葉酸を食べてから排泄されるまでの動きについて記載したところでありますが、お気づきの点はございますでしょうか。

○柴田専門参考人 1点だけなのですが、9ページの「(2) 分布」の24行目のところです。これは食事性の葉酸で、ほとんど5-メチルTHFのモノグルタミン酸で細胞の中に入ってきて、この文章を見ると、5-メチルTHFが各組織の細胞の中に取り込まれると、再びポリグルタミン酸化反応を受けてというところで、ここはきっちりと、5-メチルTHFがTHFとなった後、再びポリグルタミン酸化反応。これを入れておかないと、10ページの図1の真ん中のところにメチオニンシンターゼと書いてあって、これはB₁₂酵素。この反応が

B₁₂欠乏になると、どうして葉酸がたっぷりあっても葉酸欠乏になってしまうかということが説明できなくなってしまうので、THFにならないとポリグルタミン酸化は受けないというところが一番ネックなのですね。

プテロイルモノグルタミン酸のいいところも、悪いところも、メチオニンシンターゼ、B₁₂酵素を介さずに葉酸補酵素型に入っていってしまうので、B₁₂欠乏がマスクされてしまうということなので、重要なことかと思うのです。

ですので、9ページの24行目に、「血液中のモノグルタミン酸型と5-メチルTHFが各組織の細胞内に取り込まれると、5-メチルTHFがTHFとなった後、再び」というような書き方にしてあげればいいのではないかと思うのです。

以上です。ちょっとややこしいですけども、重要なところかと思います。

○井上課長補佐 では、そのように修正したいと思います。

○清水座長 では、そのようにお願いいたします。

他のところは。

○梅垣専門委員 10ページの21行目に「巨赤芽球性貧血（悪性貧血）」と書いてありますが、悪性貧血はB₁₂だけだと思います。巨赤芽球性貧血はいいのですけれども、悪性貧血とは言わないです。

○柴田専門参考人 内因子欠乏で、貧血の中で死に至るのを悪性と呼んでいると本には書いてある。だから、削除でいいですね。

○石見専門委員 一般概念と別にある。

○清水座長 括弧の部分削除するのがよろしいということですか。それでは、「(悪性貧血)」を削除ということで、お願いいたします。

○山添委員 11ページの9行目、言葉の問題だけなのですが、腸管循環と書いてある、ここは「管」と書いてあるのですが、ここは「肝」なのです。

○脇専門委員 10ページの24行目のホモシステイン血症及び26行目のホモシステイン血症ですけれども、これはホモシステイン値が高くなるという意味だと思いますので、高ホモシステイン血症という言葉に直した方がよろしいかと思います。

○清水座長 この2カ所ですか。

○脇専門委員 24行目の最後と26行目の2カ所です。

○清水座長 10ページ、24行目の最後と26行目の「ホモシステイン血症」の最初に「高」というのを入れる。

○井上課長補佐 では、そのように修正させていただきます。

○清水座長 他に。

○漆谷専門委員 これはどうでもいいのですけれども、9ページ「(2) 分布」のところで濃度が3カ所に出てくるのですが、3番目だけがμg/Lで、他がモル濃度なのですね。読みやすさとしては、オリジナルがこの単位を使っているのかもしれないですが、分布だけを全部見るときにモル濃度でそろえてもらわないと比較がしづらいのかなと。分子量440だか

ら、大体100 nMを超えるのですけれども、そうすると母乳中濃度は血中濃度より高いのですか。

○清水座長 いかがでしょう。そういう理解でよろしいですか。

○漆谷専門委員 母乳は弱酸性なので、酸性のものは移行しにくいのではないかと考えていたのですけれども、そうはいかないのか。

○清水座長 その辺は何か御存じの方、いらっしゃいますでしょうか。

○柴田専門参考人 母乳中の形は、プテロイルモノグルタミン酸ではないと思うのです。酸性は酸性でしょうけれども、ポリグルタミン酸型ではないかと思うのです。

○漆谷専門委員 では、モル濃度で出すのはなじまないということですか。

○柴田専門参考人 440で割ってはまずいなと思うのです。

梅垣先生、御存じですか。同定までしたことはないのですけれども。

○梅垣専門委員 はかるのはモノグルタミン酸をスタンダードとしてはかっているから、算出しているのはモノグルタミン酸です。そこを調整すれば多分モルで出せるのではないかと思います。

○柴田専門参考人 そうですね。全部、プテロイルモノグルタミン酸として出しているのです、440で割ってもいいのですね。

○梅垣専門委員 大丈夫だと思います。

○柴田専門参考人 ただ、量はプテロイルモノグルタミン酸としてこの量だという意味ですね。5-メチルにしたらもっと多いですね。

○梅垣専門委員 全然違います。

○清水座長 そうすると、結局これはモル濃度で書くということですか。

○柴田専門参考人 そうしてもいいですよ。

○清水座長 そうしてもいいということですか。

○石見専門委員 これは食事摂取基準を参考にして書いているので、もし書くとしたら、併記しないとわかりづらいかと思います。食事摂取基準ではリットル当たりという表示が常になっていますので。

○柴田専門参考人 そうですね。現実的にはこのほうが頭に入ってきてやすいです。

○清水座長 では、括弧でモル濃度を併記するという形にいたしましょうか。

○柴田専門参考人 そうですね。それが一番いいのかなと思います。

○清水座長 では、そのようにいたしましょう。

○井上課長補佐 はい。

○清水座長 ほかにはお気づきの点はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、次に参りましょう。次は、11ページの「2. 毒性」からですね。事務局、お願いします。

○後藤評価専門官 11ページの11行目から12ページの最後まで、御説明させていただきます。

11ページの11行目「2. 毒性」「(1) 急性毒性試験」。

葉酸のLD₅₀を表2に示した。と、表のとおりとなっております。

17行目「(2) 動物試験」「①発がん性」。

EFSAによる葉酸と発がんリスクについての報告では、動物モデル（げっ歯類）における所見が示されている。動物モデル（げっ歯類）では葉酸は投与時期と投与量に応じ、がんに対する防護作用とがん促進作用の2つの作用があると示唆されており、高用量の葉酸は正常組織の初期病変の発達を抑制する一方、形成された腫瘍の進行を促進させる可能性があるとして示されている。

「②神経毒性」。

葉酸、こちらは文献にはこの葉酸がNa-folateとなっていまして、フォレートのナトリウムがついたものかどうかというところが詳しくはわからなかったのですが、文献に記載されているとおり、この文献にはNa-folateとある。と記載を注釈につけることで、現在の案とさせていただきます。

葉酸をラットに高用量投与（静脈投与60～90 mg/匹）することにより、けいれんを引き起こすことがあるとする報告がある。

「3. ヒトにおける知見」「(1) ビタミンB₁₂欠乏症への影響」。

葉酸又はビタミンB₁₂が欠乏すると巨赤芽球性貧血を生じ、葉酸の投与により症状の改善がみられる。しかし、ビタミンB₁₂欠乏が原因の巨赤芽球性貧血においては、葉酸の高用量投与（5 mg/日以上）により貧血症状は改善するが、ビタミンB₁₂欠乏を原因とする神経学的疾患を進行させることが報告されている。

次のページです。「(2) 発がんとの関連性」。

米国及びカナダにおける小麦粉への葉酸添加の義務化後に、大腸がんの罹患率が増加しているとの報告があるが、葉酸添加との因果関係を明確にするためにはさらなる研究が必要とされている。

結腸がんの発症について88,756名の女性を対象としたコホート調査において、葉酸を含むマルチビタミン剤を15年以上摂取していた女性の結腸がんの発症率が低下したとする報告がある。また、大腸腺腫の既往歴のある137名を対象とした二重盲検試験の報告では、5 mg/日の葉酸の摂取により大腸腺腫の再発が低減したとの報告がある。一方、大腸腺腫の既往歴があり、侵襲性大腸がんの経験のない男女1,021名を対象とした別の二重盲検プラセボ対照の2因子第3相無作為化臨床試験の結果では、1 mg/日の葉酸の摂取は大腸腺腫の再発リスクを減少させなかったと報告されている。6つの無作為化試験を対象としたメタアナリシスにおいて、葉酸摂取による大腸腺腫の既往歴がある集団の大腸腺腫の再発リスク、大腸腺腫及び大腸がんの既往歴のない集団の大腸がん発症リスクへの影響が調べられている。その結果、いずれの集団にも有意な影響は認められなかったため、葉酸が大腸腺腫や大腸がんの化学予防に有効であるという根拠はないとされている。MTHFR遺伝子多型677番目の塩基のCからTへの変異と大腸がん発症リスクとの関連を調べた症例対照

研究において、MTHFR遺伝子多型を有する群では、大腸がん発症リスクが減少することが示されている。しかし、血漿葉酸濃度が<3 ng/mLの葉酸欠乏群においては、MTHFR変異があってもリスクが減少しないことが報告されている。

2,928名の女性を対象とした36年間にわたる追跡調査では、栄養補助食品としての5 mg/日の葉酸摂取が、乳がんによる死亡例の増加と関連する結果が報告されている。また、複数の疫学研究において、アルコール摂取量が中～高用量の閉経後女性では、高用量の葉酸摂取が乳がんリスク減少と関連することが示唆されている。しかし、25,400名の閉経後女性を対象としたコホート研究においては、高用量の葉酸摂取が、乳がんリスクを上昇させることが示唆されている。一方、米国における心臓血管疾病の可能性が高い女性5,442名を対象とした二重盲検無作為化試験では、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂及び葉酸（それぞれ50 mg、1 mg、2.5 mg/日）の併用摂取が、浸潤がん及び乳がんの発症率並びにがん死亡率には影響しなかった結果が報告されている。

429,004例の女性を対象としたコホート研究では、妊娠前及び妊娠中、又はそのいずれかの時期の葉酸摂取は、母体の13種類のがん発症リスクとは関連がないと報告されている。

ここまでで、お願いします。

○清水座長 それでは、今読んでいただいたところですが、御意見をいただきたいと思います。お気づきの点はございますでしょうか。

○脇専門委員 12ページの発がんの関連のところですが、17行目からMTHFR遺伝子多型について書いてありますけれども、これは19行目に「MTHFR遺伝子多型を有する群では」と、要するにTT型になっているとか、D型を持っているという意味ですか。CからTへ変異している、Tを持っているという群ですか。有するというのは、そういう意味ですね。

○柴田専門参考人 そうだと思います。

○脇専門委員 そう書いた方がわかりやすいかなと。

○清水座長 そのとおりだと思います。

○脇専門委員 そのほうがホモシステインも上がっている可能性があって、代謝が滞っているという群だと思うのですが、T多型を持っているとか、ちょっと書いた方がいいかと思いました。これでわかりますか。

○柴田専門参考人 これでいいのではないかと思うのですが、これで今言った意味だと思うのです。

○山添委員 ただ、ヘテロとホモがわからない。

○柴田専門参考人 それはわかりません。これは多分、ヘテロという意味だと思うのです。

○青山専門参考人 文献を見れば書いてあるのではないですか。

○柴田専門参考人 ホモはほとんどいないと思うのです。

○青山専門参考人 遺伝子頻度が30%ぐらいあったのではなかったですか。

○柴田専門参考人 いろいろな方によって、すごいパーセントを言う方もおられるけれども。

違うことでいいですか。12ページの20行ですけれども、ここの血漿葉酸濃度、これはブテロイルモノグルタミン酸ではないですね。この区別をどうするか。次の葉酸欠乏群で、これもブテロイルモノグルタミン酸だけではないですね。だから、この言葉をどううまくするか。とにかく一緒では困りますね。

○梅垣専門委員　そうですね。葉酸というと、一般の人は一つのものだと思うけれども、いろいろなものがあるし、添加物等に利用するモノグルタミン酸があります。この評価書ではモノグルタミン酸と最初に書いてあったので、先生がおっしゃるように、そのように読むとちょっと違いますね。

○柴田専門参考人　ホラシンとするのか、ビタミンB₉とするのか、葉酸類とか総葉酸にするとか、どんな名前が一番いいですか。ただ、一緒ではまずいだろうなと思ったのです。

○清水座長　どういう表現がいいかを決めていただければ。

池田さん、お願いします。

○池田評価情報分析官　今の点、先生がおっしゃるとおり、葉酸化合物群の濃度を指しているのですが、例えば、今、脚注がついているところにそれがわかるようなことをつけ加えるということでもよろしければ、そのようにさせていただきます。

○清水座長　それでは、脚注のところでしかるべき説明をつけるということで、その内容については後で見ていただくということで、そのようにしたいと思います。

その他、何かございますでしょうか。

酒々井先生。

○酒々井専門委員　11ページの22行目です。「高用量の葉酸は正常組織での初期病変の発達を抑制する一方」の「発達」は、発育としてください。

○井上課長補佐　では、そのように修正いたします。

○清水座長　ほかには御意見ございますか。

特にそれ以外になければ、次に参ります。次は13ページでしょうか、お願いします。

○後藤評価専門官　13ページの「(3) 亜鉛との相互作用」から、14ページの「(8) 胎児への影響」まで説明させていただきます。

13ページの1行目「(3) 亜鉛との相互作用」。

食事性葉酸は、腸管でγ-グルタミルヒドロラーゼによりモノグルタミン酸型に変換され吸収されるが、亜鉛欠乏状態ではγ-グルタミルヒドロラーゼの活性は減少することが知られている。

葉酸0.4 mgを6か月間隔日摂取した健常男性4名において、亜鉛の糞便中への排泄量の増加が報告されている。また、健常女性15名に葉酸と亜鉛を添加したパンを摂取させ、出納試験により亜鉛の吸収を調べた結果、血漿中及び赤血球中の葉酸値と亜鉛の吸収率とは関連しなかった。

これまでの複数の報告では、葉酸摂取による亜鉛の栄養状態への影響について一貫した結果は得られておらず、妊婦の葉酸摂取が、亜鉛の栄養状態に悪影響を及ぼすという確か

なエビデンスは得られていないとしている。

「(4) 神経障害との関連性」。

葉酸錠剤 (3 mg) 又は葉酸を含む総合ビタミン剤の摂取による神経障害の報告があるが、ビタミンB₁₂欠乏が原因である可能性も示唆されている。また、抗てんかん薬を服用している8名のてんかん患者に葉酸を点滴静脈投与した試験において、1例で葉酸投与量が7.2 mgの時点で脳波の異常、14.4、19.2 mgの時点で発作が認められた。また別の1例では葉酸投与により基本脳波と異なる形状を示したが、150 mgの投与の間に発作や臨床的な変化は認められず、他の6例では75 mgを静脈投与されても臨床的影響や脳波の変化は認められなかったと報告されている。パーキンソン病患者18名への葉酸経口投与を15 mg/日、平均投与日数45日間で実施した試験では、11例でわずかに神経学的症状の改善が認められたが、歩行障害の悪化が1例認められた。しかしながら、ヒトでは葉酸による神経毒性についての明確な報告はないとされている。

「(5) 葉酸過敏症」。

葉酸を経口又は非経口投与した際の葉酸過敏症例についての報告があり、1 mg/日の投与量でも確認されているが、このような葉酸過敏症の発症はまれであるとされている。

「(6) 血中葉酸濃度について」。

米国において、食品への葉酸強化の義務化後、ほとんどの人の体内において葉酸の未変化体の確認が報告されている。また、血清中の葉酸濃度は45 nmol/Lを超えると超生理学的とみなされることがあるとする報告があり、米国における葉酸強化の義務化後、人口の23%がこの濃度を超過していることが確認されている。しかし、高濃度の血清葉酸による有害事象について調べられた研究はほとんどないとされている。

次のページです。「(7) 妊婦の葉酸摂取と子供への影響」。

妊婦の葉酸摂取と子供の喘息様症状との関係について、複数のコホート研究が報告されている。

32,077名の出生児を対象とした研究では、母親が妊娠初期に葉酸サプリメントを摂取していると、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がわずかに上昇すると報告されている。一方、557名の妊婦を対象とした研究では、妊娠後期の葉酸サプリメント摂取は3.5歳時点の子供の喘息の発症リスク上昇に関連するが、妊娠初期の摂取では相関が認められなかったとされている。また、1,499名の妊婦を対象とした研究では、妊娠中の葉酸摂取は、6歳までの子供の喘息発症リスクと関連がないことが示唆されている。

1,962名の妊婦の血漿葉酸濃度と子供の喘息リスクとの関連を調べた研究においては、第2三半期の血漿葉酸濃度が高い群、17.84 nmol/Lより大きい群は、低い群、5.54 nmol/Lより小さい群と比較して、出生児の3歳時における喘息リスクが上昇することが示されている。

葉酸の摂取、血中葉酸濃度等と喘息及びアトピー性皮膚炎の関連性についてのコホート

研究を基にしたシステマティックレビューでは、ヒト試験のエビデンスは、葉酸の摂取や血中葉酸濃度等と喘息との中程度又は強い関連を支持するものではないと結論されている。

「(8) 胎児への影響」。

受胎前後の葉酸摂取による神経管閉鎖障害や他の先天異常のリスクへの影響について、5つの研究を基にメタアナリシスが実施されている。神経管閉鎖障害についてはリスクが減少することが示されており、エビデンスの質も高いと評価されている。口唇裂、口蓋裂等の先天異常については、葉酸摂取による影響は認められていないが、エビデンスの質が低く、評価できないと結論されている。また、新生児死への影響については、評価した研究報告がなかったことが示されている。

ここまでで、お願いします。

○清水座長 13ページ、14ページのヒトに関する知見でございます。この部分、何かお気づきの点はございますか。

柴田先生。

○柴田専門参考人 また葉酸の名前だけなのですけれども、13ページの34行目の「血中葉酸」のこの葉酸も、多分、プテロイルモノグルタミン酸だけではないと思います。

それから、36行目の「血清中の葉酸濃度」の葉酸、39行目の「血清葉酸」、14ページの16行目の「血中葉酸」、18行目の「血中葉酸」も、先ほどと同じような脚注になるかと思うのです。プテロイルモノグルタミン酸だけをはかつてはいないと思います。

○清水座長 先ほどのところと同じで、これもどこか脚注あたりに示すという形になりますでしょうか。

池田さん。

○池田評価情報分析官 先ほどの関連で御質問なのですけれども、恐らく先生がおっしゃっているのは、葉酸化合物群の内訳を見たものではほとんどないと思うのです。そのときに、一応最初に葉酸の定義をできてしまっているものですから、葉酸化合物群濃度みたいな言い方をすることになりますでしょうか。

○柴田専門参考人 総葉酸濃度ぐらいでいいのではないかと思います。

○池田評価情報分析官 わかりました。では、そのようにさせていただきます。

○清水座長 どうぞ。

○瀧本専門参考人 14ページの26行目「また、新生児死」と書いてあるのですが、新生児死亡のほうが医学的にわかりやすいかと思いますので、いかがでしょうか。

○清水座長 青山先生。

○青山専門参考人 そこについて、25～28行の記載なのですけれども、先天異常というのは別に口唇口蓋裂だけではなくて、心血管系の異常から、骨格系の異常から、その他それこそあまたあるのですが、これだけ取り上げて、ちょっと不自然な気がするのです。もしかすると、新生児死亡や胎児奇形の発生率に関して悪影響が及ぼされたとの報告がないというような、そういうことをおっしゃりたいのか。これらの奇形にだけこだわった理由が

わかりにくいので、今みたいに、胎児に対する悪影響は特に報告されていないというような書きの方がよろしいのではないかと思います。ここはどうして口蓋口唇裂だけを取り上げていらっしゃるのか。

○清水座長 事務局、何かございますか。

○瀧本専門参考人 私から提供させていただいたCochraneのレビューで4ページに「SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON」という表がありまして、その中で主な結果についての検討がなされている中に口唇裂とか口蓋裂、先天性心疾患、その他の先天異常、それから新生児死亡と並んでいたのも、そこをまとめたらこのような表現になったのではないかと思います。

○後藤評価専門官 机上配布資料の最後につけております。

○山添委員 可能性として、わからないから私は勝手なことを言いますが、妊娠初期の段階の作用と後での作用で、前の方はきれいに出るのだけれども、後ろにずっと続けていても余り有意な効果は出ていないよということを言いたいのではないかと思います。

○青山専門参考人 生殖発生毒性の文献を当たっていくと、こういう奇形について発症率の上昇はないというのは随分たくさん出てきてしまうと思うのです。たまたまCochraneはこれだけ取り上げたかもしれないけれども、我々の理解は、いずれの奇形についても葉酸の曝露によって発生率が上がるという事実は今のところないということなので、これだけに余りこだわらない方がいいのではないかと思います。

○清水座長 先生は、何かそういうことを記載した論文のようなものをご存知でしょうか。

○青山専門参考人 探すと物すごい数が出てしまうと思います。

○清水座長 ここはCochraneを引用しているのでこういう表現になっているのかと思うので、もうちょっと広げた表現をするなら、またそれに沿った論文情報のようなものが必要になる気もするのです。

○青山専門参考人 承知いたしました。もし、いい文献があればお示しするし、特になければ、このような表現でいっていただくということでもよろしいでしょうか、座長。

○清水座長 はい。

○井上課長補佐 では、よろしくお願いします。

○清水座長 梅垣先生。

○梅垣専門委員 確認ですけれども、この口蓋裂とか、影響というのはどういう影響かというリスク低減の話ですね。影響と書いてあると、何かわからないと思うので、神経管閉鎖障害に対してはリスク低減効果があるけれども、他に対してはリスク低減効果がなないという意味がわかるように書かないといけないと思います。

○清水座長 その辺は誤解のないように書き直すということで、よろしいでしょうか。

吉田先生。

○吉田専門参考人 物すごく細かいことなのですが、13ページの37行目の「超生理的」という言葉、これは何かを翻訳されたのですか。

○清水座長 これは前回も出てきた表現なのですからけれども、そうですね。

○池田評価情報分析官 たしかsupraphysiologicか何かそんな言葉だったかと思います。それを訳してこうなっているという御説明になっていたと思います。もし、あまり一般的でなければ、括弧書きか何かでつけておいた方がよろしいですか。

○吉田専門参考人 その方がいいのではないですか。

○池田評価情報分析官 では、そのようにさせていただきます。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

山本先生。

○山本専門委員 ちょっと戻ってもいいですか。12ページの18行目の訂正があった「症例対照研究」というところなのですからけれども、これは症例対照研究ではなくて、**nested case-control study**というもののなので、むしろコホート研究と書いた方がいいのですけれども、日本語がないので、大体コホート内症例対照研究ということになっているので、そう書かないと誤解が生じると思います。

○清水座長 済みません、どこですか。

○山本専門委員 18行目の青い字になっている、症例対照研究のところ。ちなみに、アブストラクトを見たら、ホモがリスク減少ということになっている。

○井上課長補佐 では、そのように訂正させていただきます。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

尾崎先生。

○尾崎専門委員 細かいことなのですからけれども、13ページの36行目のnmol/Lのところですが、前のページではmは大文字になっていたと思います。ナノモル、統一したほうがいいと思います。

○井上課長補佐 単位の統一をします。

○尾崎専門委員 あともう一カ所、14ページの13行目もnmol/Lになっています。

○井上課長補佐 わかりました。その点も修正させていただきます。

○清水座長 詳細に見るといろいろ出てきて大変ですけれども、他はよろしいでしょうか。どうぞ。

○脇専門委員 14ページでよろしいですか。6行目の「一方、557名の妊婦を対象とした研究では、妊娠後期」では云々、8行目の「妊娠初期の摂取では」ということで、これはトータルが557名なのか、それぞれ多分グループ分けしてある。元文献を見ていないのですけれども、確認して人数をきっちり書いた方がいいかもしれません。

○山本専門委員 これはトータルで557名です。

○脇専門委員 トータルで分けてあるのですか。初期と後期はどう分けているのか。

○山本専門委員 両方聞いているのだと思います。

○脇専門委員 557人にアンケートして、初期から飲んでいたか、後期も。

○山本専門委員 そうだと思います。

○清水座長 では、これはそのままでもよろしいですか。そこをきちんと書いた方がよろしいですか。

○脇専門委員 この書き方だと、557人を初期から飲む人と後期から飲む人に分けて、それでリスクを調査したみたいに読み取れるので、もとの文献をきっちり読んで、わかりやすく書いていただいた方がいいかと思いました。

○井上課長補佐 わかりました。では、原著論文を確認した上で修正いたします。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

それでは、次に移らせていただきます。次は、14ページの下の方、国際機関等におけるというところです。事務局、お願いいたします。

○後藤評価専門官 14ページの31行目から16ページの最後まで、御説明させていただきます。

14ページの31行目「IV. 国際機関等における耐容上限摂取量（UL）の設定」です。

「1. 米国医学研究所/食品・栄養評議会」。

IOMは、高用量の葉酸摂取により起こり得る有害事象として、神経学的影響、一般毒性、生殖発生影響、発がん性、過敏症及び亜鉛吸収への影響を示した上で、ビタミンB₁₂欠乏症のマスキングによる神経性疾患への影響を評価項目としてULを設定した。

用量反応関係を明らかにするためにビタミンB₁₂欠乏症で神経性疾患の発症又は進行が認められる患者と葉酸摂取の関係を分析したところ、無毒性量は知見がないため設定できず、神経性疾患の進行が認められた5 mg/日を最小毒性量とした。障害が神経系に現れることの重要性及び根拠がNOAELではなくLOAELであることより、不確実係数は5とし、19歳以上の成人のULは1 mg/日とした。なお、多くの人がLOAELの1/10量に当たる0.4 mg/日の葉酸を含有するマルチビタミン剤等を摂取しているが、これまでに有害事象は報告されていないことから、不確実係数は5より大きくする必要はないとしている。

妊婦、授乳婦及び1～18歳までの子供については、高用量の葉酸摂取による有害影響への感受性が増加するといった知見は確認されていないことから、妊婦や授乳婦のULも1 mg/日としており、1～18歳までの子供については、成人のULをもとに体重で調整した値を設定している。1歳未満の乳児については、有害事象についての十分なデータがないこと、過度な葉酸摂取への適応能力に懸念があることより、食事からの摂取に限ることとしている。

「2. 欧州食品化学委員会」。

葉酸のビタミンB₁₂欠乏症、神経毒性、亜鉛吸収に及ぼす影響、発がん性、葉酸代謝拮抗剤との作用、葉酸過敏症への影響について検討した。その結果、食事性葉酸には有害事象についての報告はなく、葉酸については5 mg/日以上を摂取した場合に、ビタミンB₁₂欠乏症による神経性疾患の進行を見逃してしまう可能性を最も重大な有害事象としている。1 mg/日以下の摂取では、このマスキング作用が見られないことより、ULは1 mg/日とし、この値は妊婦及び授乳婦にも適応可能としている。1～17歳までの子供については、成人

のULをもとに体重で調整した値を設定している。

「3. 欧州食品安全機関」。

発がん性等に関する試験結果の解釈とULについて、専門家の間で意見の相違があり、結論は出されていない。

現在の知見では葉酸の高用量摂取とがんのリスクの関連性は示されていないが、がんのリスクは確実に排除されてはいないとしている。

SCFが2000年に設定したUL（1 mg/日）を超えるべきではないとし、このSCFのULは限られた知見に基づいているので、新たな知見が利用可能になれば改訂される必要があるかもしれないとしている。

「4. 英国ビタミン・ミネラル専門委員会」。

葉酸の過剰摂取による主な問題はビタミンB₁₂欠乏のマスキングであるとしている。マスキング作用は葉酸5 mg/日以上での摂取で認められるが、1 mg/日以下の摂取では認められず、1～5 mg/日の摂取については不明としている。動物及びヒトにおける知見が不十分であるため、安全な上限値を明確にすることはできず、ガイダンスレベルとして上限値を1 mg/日と設定している。

「5. 米国栄養評議会」。

葉酸摂取による神経学的影響をUL設定の根拠としている。米国食品医薬品局に葉酸と神経管閉鎖障害の関連について勧告する委員会において、1 mg以下の葉酸を摂取しても副作用を生じる可能性はないと結論されている。また、葉酸を1.25 mg/日摂取した場合、ビタミンB₁₂欠乏症のマスキングによる神経学的影響のリスクに有意な上昇がないという報告があり、そのリスクは葉酸1.5 mg及び2.55 mgを摂取した際に問題であるとしている。これらのことから、1 mgの投与では副作用がなく、1.25 mgまでの摂取では有意な影響がないとし、サプリメントとして使用される葉酸に対して、ULを1 mgと設定している。

「6. ビタミンとミネラルの必要量に関するFAO/WHO合同専門家会議」。

食事性葉酸に関しては、有害事象及び毒性の知見はないが、栄養補助食品として摂取される葉酸については、高用量摂取により巨赤芽球性貧血患者の神経性疾患が進行し、ビタミンB₁₂投与によっても改善されないことを最も重大な有害事象としている。FAO/WHOは米国医学研究所の推奨するUL 1 mg/日を支持し、1日に0.4～1 mgの葉酸を摂取することによる有害事象及び毒性はほとんどないとしている。

「7. 日本人の食事摂取基準（2015年版）」。

米国及びカナダの食事摂取基準の葉酸の項のデータ（妊娠可能な女性において、神経管閉鎖障害の発症及び再発を予防するために、受胎前後の3か月以上の間、0.36～5 mg/日の葉酸が投与されているが、神経障害の報告はない）を根拠に、健康障害非発現量を最大値の5 mg/日とし、日本人女性（19～30歳）の参照体重（57 kg）の値から、88 µg/kg 体重/日とし、不確実性因子を5として、UL算定の参照値を18 µg/kg 体重/日としている。ただし、葉酸のULに関する情報は、多くが女性に限られていることから、男性においても、女

性と同じ値を採用している。

「V. 我が国における葉酸の摂取量」。

平成26年国民健康・栄養調査結果の概要によると、女性の葉酸摂取量は20歳代で242 µg/日、30歳代で232 µg/日、40歳代で243 µg/日とされている。また、詳細なデータが公表されている平成24年国民健康・栄養調査報告によると、妊婦での葉酸摂取量は229 µg/日とされている。

個別の報告では、平成14年度に21～22歳の女性150名の3日間の調査から平均葉酸摂取量は 341 ± 155 µg/日との報告がある。

ここまでで、お願いします。

○清水座長 ありがとうございました。

それでは、今、御説明いただいた部分、御意見をいただきたいと思います。国際機関等の状況がまとめてあるということでございますけれども、修正するところはございますでしょうか。

脇先生。

○脇専門委員 マスキングという言葉についてなのですが、14ページの35行目に最初に「ビタミンB₁₂欠乏症のマスキングによる神経性疾患への影響」という言葉が出ていまして、次に、15ページの16行目「ビタミンB₁₂欠乏症による神経性疾患の進行を見逃してしまう可能性を最も重大な有害事象としている。1 mg/日以下の摂取では、このマスキング作用がみられないことより」と、この上のB₁₂欠乏による神経障害の進行を見逃すことがマスキング作用なのかなと、やっとここでわかる書き方になっていますので、これは順番を先にこういう定義的な文章が出てくるようにしていただいた方がいいのではないかと思います。

○清水座長 事務局、よろしいでしょうか。

○井上課長補佐 では、説明を少し追記させていただきます。

○脇専門委員 マスキングという言葉は、どういうことに対して使っているかということを書き添えておくべきかと思いました。

11ページにちらっと書いてあるんですね。だから、ここでもこのようなことをマスキングと。32行目から「しかし、ビタミンB₁₂欠乏が原因の巨赤芽球性貧血においては、葉酸の高用量投与（5 mg/日以上）により貧血症状は改善するが、ビタミンB₁₂欠乏を原因とする神経学的疾患を進行させることが報告されている」と、その症状を見逃すようなことがあるとか、それで括弧してマスキング効果とか、何らかの言葉を入れておいが方がいいかと思います。

○清水座長 マスキングという言葉の意味がよくわかるような書き方をすることですね。

青山先生。

○青山専門参考人 今の脇先生の御指摘をうまくまとめるには、11ページの34行目で「神

経学的疾患を進行させること」の次に、「(ビタミンB₁₂欠乏症のマスキング効果)」とでも入れておけば一番わかりやすいのではないかと思いますのですが、いかがでしょうか。

○清水座長 脇先生、いかがですか。

○脇専門委員 結構です。

○井上課長補佐 わかりました。では、そのように修正いたします。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

どうぞ。

○脇専門委員 たびたび済みません。同様にちょっとわかりづらいなと思いましたが、15ページの35行目の「ガイダンスレベル」という言葉です。

それから、全体を通してアップパーリミットはmgで書くのか、mg/日で書くのか、共通した書き方にしていくべきかと思います。

○清水座長 よろしいですか。

○井上課長補佐 では、アップパーリミットについては、単位の統一を修正いたします。

○清水座長 ガイダンスレベルは何か説明を。

○脇専門委員 これはどういう意味ですかと聞きたい。

○井上課長補佐 これは原著をそのまま直訳した形になっているところが今の評価書案になっております。

○脇専門委員 有識者会議での常識レベルという意味なのでしょうか。

○清水座長 どうぞ。

○青山専門参考人 例えば、いろいろな毒性試験のガイドラインをOECDで作るとき●●●、ガイドラインに明記するほど確実に言えないようなレベルであるとか、あるいはガイドライン化に先立って少し解説が必要だとかいうようなときにガイダンスドキュメントというものを作成しますので、恐らく、はっきり基準値に明言はしないのだけれども、いわゆるガイダンスとしてこれぐらいがよろしいのではないかというふうに書いたというようなニュアンスかなと思って読んでおりましたが、確かにそういう経験がないと、ガイダンスとは何だという御質問が出て当然かと思います。

○清水座長 ガイドラインよりもちょっと緩いというか、曖昧な印象を持てばいいですか。

○青山専門参考人 はい。解説のようなイメージです。

○井上課長補佐 では、事務局でそういった内容を踏まえて修正案文をつくります。その後、御確認をお願いしたいと思います。

○清水座長 石見先生。

○石見専門委員 WHOやCodexで、十分な科学的レベル、エビデンスがあるときは基準のようなことにするのですけれども、先ほどおっしゃったように、エビデンスレベルが十分でないときはガイダンスレベルというような言葉を使っていると思います。

○清水座長 ありがとうございます。

他にお気づきの点はございますか。

どうぞ。

○尾崎専門委員 16ページの32行目で「21～22歳の女性150名の3日間の調査から」という、この3日間というのは何を意味しているのでしょうか。

○清水座長 食事調査と書けばいいのですか。

○尾崎専門委員 調査を3日間やったという意味なのか、食べた3日間の平均をとったのか、どのような意味でしょうか。

○後藤評価専門官 引用の文献を見ますと、21～22歳の健康な女子大学生150名について、平日連続3日間の秤量記録法による食事調査を行い、という記載がされております。

○清水座長 せめて食事調査としますか。

他はよろしいでしょうか。

○脇専門委員 文言のことでよろしいでしょうか。16ページ、20行目から、日本人女性について検討して18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている。ただし、これは女性の調査であることから、男性においても女性と同じ値を採用しているとあるのですけれども、先の文章が日本人についてこうしているではなくて、日本人女性についてこうしているなので、「ただし」ではなくて「また」の方がいいかと思いました。

もう一つは、28行目からの国民健康・栄養調査の結果によると、29行目「されている」ではなくて「であった」のほうがわかりやすいのではないかと思います。

31行目も、「されている」ではなくて「であった」。調査の概要上、そうであったという表現の方がよろしいかと思いました。

○清水座長 日本語の問題ですね。

○井上課長補佐 では、そのように修正いたします。

○清水座長 他にお気づきの点はあるでしょうか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 先ほどから柴田先生がおっしゃっていることに関連するのですけれども、16ページの27行目は「葉酸」と書いてある。これは食事葉酸も含めていますので、何と書けばいいのか私もわからないのですけれども、総葉酸と書くか。このままの葉酸だと、評価書の最初にプテロイルモノグルタミン酸を意味すると書いてあるので、ここは表現が悩ましいところだと思うのです。

○柴田専門参考人 31行目ですか。

○梅垣専門委員 31行目と「我が国における葉酸の摂取量」という、その「葉酸」というところが。

○石見専門委員 食事性葉酸。

○瀧本専門参考人 平成26年と24年の国民健康・栄養調査はサプリメントを含んでいないので、食事からの葉酸摂取量になるかと思います。

○清水座長 最初に葉酸を定義したので、それによる、なかなか難しい点が全体を通じて出てきます。

○柴田専門参考人 たしかIUPACではホラシンと呼ぼうと書いているのですけれども、誰も従っていないですね。ナイアシンは従っているのですね。

○清水座長 全般にわたってもう一度チェックをする必要がありますね。事務局、ちょっと大変でしょうけれども、葉酸と出てきたときには、プテロイルでいいのか、食事なのか、総葉酸なのかという、その辺をもう一度確認していただいた方がよろしいかと思います。

○井上課長補佐 わかりました。精査いたします。

○青山専門参考人 その点に関して1点だけ。この文書のタイトルは「葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）」となっていますので、基本的には黙って葉酸と言ったらプテロイルモノグルタミン酸のことを指して、それ以外に、食事性であれ、何であれ、必要に応じてそちらを補うというような原則でいっていただけるとわかりやすいかと思います。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 他はよろしいでしょうか。

それでは、大分時間がたちましたが、あと「VI. まとめ」のところがございます。

○後藤評価専門官 では、最後に17ページ「VI. まとめ」のところですよ。

神経管閉鎖障害は葉酸の摂取不足のみから生じるものではなく、葉酸摂取は神経管閉鎖障害の発症に関する一因子であると考えられている。また、葉酸の不足は、悪性貧血やホモシス테인血症を引き起こす可能性も指摘されている。

他方、高用量（5 mg/日以上）の葉酸の摂取は、ビタミンB₁₂の欠乏による悪性貧血の発見を遅せ、神経学的疾患を悪化させるとの報告がある。

その他のヒトにおける知見としては、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、無作為化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。また、葉酸摂取による血中葉酸濃度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。さらに、ヒトにおける発がんや胎児への影響等の他の有害影響についても、葉酸摂取との関連を示す明確な知見や統一した見解は得られていない。

国際機関等のULの設定はビタミンB₁₂の欠乏症における神経学的症状の進行を主な根拠としている。日本人の食事摂取基準（2015年版）においても、受胎前後の3か月以上の間、0.36～5 mg/日の葉酸が投与されているが、神経障害の報告はない、という根拠からULが設定されている。

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1日摂取目安量の上限值については、最新の日本人の食事摂取基準（2015年版）における耐容上限量算定の参照値が18 µg/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』とされていることに留意が必要である。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や強化食品等からの摂取量

も考慮する必要がある。としております。

前回の調査会ではこのようなまとめだったのですけれども、その後、20～21行目の最新の日本人の食事摂取基準（2015年版）における耐容上限量算定の参照値が18 µg/kg 体重/日とされていることについて、本調査会がどのように判断したのかということを、今の記載ですと是認したとのニュアンスはあるのですが、もう少しはっきり記載した方がよいのではないかと事務局で考えまして、このページの29行目から事務局案を記載しております。

記載としましては、「以上を踏まえて、食品安全委員会新開発食品専門調査会は、最新の日本人の食事摂取基準（2015年版）における葉酸の耐容上限量算定の参照値が18 µg/kg 体重/日と設定されていることは妥当と判断した。したがって、疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸の1日摂取目安量の上限值については、日本人の食事摂取基準（2015年版）における」以下、一緒のものとなっております。この点についても御議論をいただければと思っております。よろしくお願いします。

○清水座長 全体のまとめのところでありまして、上の方の黄色くなっている2カ所は、前回の議論の中で記載をした方がいいという御意見をもとに書かれたものです。

最後が、今、御説明があったように、食品安全委員会の調査会としてのスタンス、考え方を明確にするために、こういう文言をつけてはどうかという事務局の案でございます。

これに関して先生方の御意見をいただきたいと思いますと思いますが、いかがでしょうか。

青山先生。

○青山専門参考人 漠然とした総論的コメントで恐縮ですが、まとめの冒頭が「神経管閉鎖障害は葉酸の摂取不足のみから生じるものではなく」というので、ちょっと唐突な感じがいたします。例えばそもそもの議論の発端として、葉酸が神経管閉鎖障害の抑止なり低減なりに効果があるというので議論したのだけれども、また、葉酸の不足は他にも例えば悪性貧血やホモシステイン血症を引き起こす可能性もあるので、結局特定保健用食品なり何なりとして議論する経緯になったのだけれども、必ずしもこれだけで決まるわけではないというような入り方だと自然な感じがするのですが、いかがでしょうか。

○清水座長 私もそういう印象を得ますけれども、他の方はいかがでしょうか。

瀧本先生。

○瀧本専門参考人 17ページの3行目に「悪性貧血」と書いてあるのですけれども、前のところで巨赤芽球性貧血だったと思うので、もしこの文言を直すのであれば、そちらに直すようお願いいたします。

○清水座長 どうぞ。

○梅垣専門委員 その箇所は、私もおかしいと思っていました。悪性貧血ではなくて、ビタミンB₁₂の欠乏は神経学的疾患の発見をおくらせ、悪化させるという意味で、この部分は貧血とは関係ないと思うのです。だから、巨赤芽球性貧血は多分改善するけれども、神経の方は影響しないという意味だと思います。ここは私は間違いではないかと思うのです。

○清水座長 どうしましょうか。とにかく最初のところは、いろいろな意味で必ずしも妥

当な文章になっていないということなので、事務局でもう一度検討されますか。

○井上課長補佐 御指摘いただきました1パラグラフ目については、事務局で修正案文を作成いたします。

○清水座長 他にはいかがでしょうか。

○山添委員 先ほどからずっと議論されている葉酸なので、葉酸の未変化体というのは表現がまずいので。

○柴田専門参考人 これは逆の方がいいです。未変化体の葉酸。

○山添委員 葉酸未変化体と書けばいいかなと。どちらかでいいと思います。

ついでに、ちょっと前のところに戻っていいですか。9ページの13行目、意味を聞くのを忘れたのですが、「その相対生物学的利用率は、プテロイルモノグルタミン酸に比べ25～81%」と、この文章で読むと、この意味でいいのですか。そうではなくて、相対生物学的利用率は25～81%と、プテロイルモノグルタミン酸に比べばらつきが大きいのか、どちらなのか。

○柴田専門参考人 これはプテロイルモノグルタミン酸、ここで言う葉酸ですね。実験方法としても、普通の人に葉酸を例えば400 µgを付加する。そうすると尿中に200 µg出てきた、それを100%としましょう。そして、食事性葉酸をプテロイルモノグルタミン酸と同じ量を付加するのです。それで尿中にどれだけ出てきたかを比較する。プテロイルモノグルタミン酸を400 µg経口摂取すると、尿中に200 µg出た、それを100%とします。次に、食事性葉酸を400 µg経口摂取すると、尿中に100 µgしか出てこなかった。だから、比較の上で50%であると、そのような実験をしているのです。そうすると、食事性葉酸はプテロイルモノグルタミン酸に対して、その食事により25～81%とばらつきが大きい。だから、食事性葉酸の方が生体への利用度が低いわけですね。

○清水座長 これは吸収というか、利用率が低く、かつ、ばらつきが大きいということですね。

○柴田専門参考人 そうですね。低いですね。

○吉田専門参考人 ばらつきが大きくて、低い。

○柴田専門参考人 えいやで50%にしてしまったということです。

○山添委員 そこははっきり区別がつくように書いていただいた方がいいと思います。

○清水座長 よろしいですか。

○井上課長補佐 わかりました。そのように修正いたします。

○清水座長 それでは、また17ページの「まとめ」に戻りますが、こちらの方はいかがでしょうか。事務局案の最後の1パラグラフをつけることに関しては、問題はないでしょうね。内容的にはいかがですか。内容もこれでよろしいでしょうか。

特に御異論がないようですので、「まとめ」は最初の部分を少し修正するというので、他はこういう形でいきたいと思います。

それでは、これで一旦、基本的考え方は議論を終了してよろしいですか。

大分修正がありましたので、これは事務局でもう一度まとめ直していただくことにしたいと思いますが、大分いろいろとありますね。だから、これは修正案をもう一度作成していただいて、メールで回すのでよろしいでしょうか。メールで委員の先生方に回しますので、確認をしていただくという形で進めたいと思います。

事務局から何かございますか。

○井上課長補佐 特にございません。

○清水座長 それでは、この後、何かまたお気づきの点があれば、メール等で事務局へお伝えいただきたいと思います。

次に、今度は製品の審議に入りますが、2時間強会議をいたしましたので、ここで10分ほど休憩ということによろしいですか。

○井上課長補佐 今、16時5分ですので、16時15分から開始させていただければと思います。

○清水座長 では、そのようにお願いいたします。

(休 憩)

○清水座長 続きまして、個別製品の評価書案の審議に入りたいと思います。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 それでは、ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MVの評価書案について御説明させていただきます。

評価書案の6ページ「Ⅰ. 評価対象品目の概要」についてです。

まず「1. 製品」「(1) 商品名」、ピュアカム葉酸、ピュアカム葉酸MV。

「(2) 食品の種類」、錠菓となっております。

「(3) 関与成分」、葉酸（プテロイルモノグルタミン酸として）400 μg。

「(4) 一日摂取目安量」、ピュアカム葉酸については1粒、ピュアカム葉酸MVについては2粒となっております。

「(5) 特定の保健の用途」、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ない（疾病リスク低減表示）。

「(6) その他」、ピュアカム葉酸は、葉酸を麦芽糖、コンスターチ等と混合し打錠したものであり、ピュアカム葉酸MVは、さらにビタミンB群、C、D、E及びKが混合されているとなっております。

続きまして、「Ⅱ. 安全性に係る試験等の概要」「1. 食経験」。

申請者は、ピュアカム葉酸と同様の製品及びピュアカム葉酸MVと含有葉酸量は同じだが、その他のビタミン成分が異なる類似の製品を2001年より販売しており、2015年12月までに●●●製造しているが、この間に重篤な有害事象は確認できていないとしている。

一旦ここで区切らせていただきます。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、この製品の内容と食経験、食経験はまたいつも問題が出てくるのですけれども、御意見をいただきたいと思います。

まず、製品の内容はいかがでしょうか。これは修正すべきところはございますか。

○梅垣専門委員 特保の場合、いろいろなものがあって、同定できないものがいっぱいある場合は、標準物質を使って「…として」と表現するのですけれども、この場合は「(3) 関与成分」のところで、プテロイルモノグルタミン酸「として」は要らないと思います。そのものですから、「として」というと何か別のものが入っているような意味になると思いますので、削除した方がいいと思います。

○清水座長 指標物質というわけではなくて、そのものずばりだから「として」を除くということですね。

○梅垣専門委員 除いたほうがいい。

○清水座長 葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）400 μg。

○梅垣専門委員 事業者が書いているのですか。

○後藤評価専門官 申請資料には、プテロイルモノグルタミン酸として400と入っているのですけれども、今回、評価書の上では「として」は消すということで。

○梅垣専門委員 「として」というのを評価書からも直して、製品にも多分書いてあったと思うので、製品見本のところも変えないと余計に混乱すると思います。それは明確にしておいた方がいいと思います。

○井上課長補佐 はい。

○清水座長 これは消費者庁へ申し送る内容ですか。

○山添委員 ただし、これはアッセイの方法によるから「…として」と入っているのでもないのですか。つまり、●●●「…として」と書いてあるということでもないのですか。

○梅垣専門委員 いえ、これはFolic acidといって、添加物で認められているものをそのまま入れていると思います。測定するときには●●●で測定できます。●●●で測定していると思います。

○山添委員 ●●●として測定していれば、それでいいのですけれども。

○梅垣専門委員 そうです。食事の中の葉酸で多い、ポリグルタミン酸の形態は入っていないはずです。食品添加物としてFolic acidというのが認められていて、それを恐らく使っているのです。だから、「…として」というのではないと私は思います。

○吉田専門参考人 そこは業者に確認をとった方が、まさかとは思いますが。

○梅垣専門委員 書類を見たら、どうも添加物のものを使っています。他のビタミンも全部そういうものを使っています。確認をされた方がいいと思いますけれども、ポリグルタミン酸型だったら生体利用率等も変わってきますね。最近、天然酵母からとった葉酸で、天然、自然だからいいと言っていますけれども、それはほとんどポリグルタミン酸型です。生体利用率の低い葉酸をいいと言って売っているから、学問的にはおかしいことを言って

いるなと思います。この場合は多分、添加物のFolic acidというものを使っているはずです。
○池田評価情報分析官 確認までですが、そうすると、一般的に世間で葉酸と言われるとき、いろいろなものがまじっていて、まざって書かれているとすると、かえってプテロイルモノグルタミン酸だということを明確化しておいた方がいいという考えもあるような気もするのですが、そこはそうでもないですか。

○梅垣専門委員 ここは「…として」という表現はやめた方がいい。プテロイルモノグルタミン酸というものがFolic acidという意味です。そもそも天然物から抽出してきて使うというのは非常にコストがかかります。Folic acidは化学的にも安定です。酸化体ですから、普通は食品にはそれを使いますし、海外で穀類に添加しているのも全部これです。調理しても安定だという話です、この場合も多分、酸化体のFolic acidだと思いますけれども、一応確認していただいた方がいいと思います。

○池田評価情報分析官 今ちょっと誤解してしまして、「…として」を除いた方がいいとおっしゃったのですね。

○梅垣専門委員 そういうことです。

○池田評価情報分析官 済みません。ありがとうございます。

○清水座長 他のところはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○青山専門参考人 20行目の表現ですけれども、「それぞれ累計約25万個及び約24万個を製造しているが」というところについて、25万個ではなくて、何錠入りをどれぐらいかということがわからないと、実際にどれぐらいの人が摂取したかはわからないというのが1点。

それから、製造はしたけれども売れていないのであれば意味がないので、こういう論法はびっくりしているのですが、製造販売しているがとか、それで摂取者に事故が起きていないというような、もう少し正しい表現にさせていただいた方がいいのではないかと思います。

○後藤評価専門官 この記載のもとになったものは、回答書というものを書いてあるのですけれども、それを読み上げますと、本食品の同処方及び類似処方の商品である商品名がありまして、これらは2001年に販売され、2015年12月までに累計として製品で、とあります。25万幾つ、23万9,000幾つ製造しており、その間、重篤な有害事象は確認できていないとありまして、製品としての数であるとは思いますが、実際それが売れたのかどうかということまでは聞けないかもしれません。

○清水座長 これが食経験になるかどうかというのはいつも議論になるところで、あまり参考にはならないかなと、この調査会ではいつも議論しているところです。

○井上課長補佐 では、ここの部分については、製品としてという文言を追記することよろしいでしょうか。

○清水座長 はい。

○梅垣専門委員 いつも同じことを言って申しわけないのですが、食品安全委員会でこれを食経験として認めているのかとなってしまうので、私は、これは食経験ではないとした方がよいと思います。今、機能性表示でも全て製品を数年使っていることを食経験として出しているのです。それは食経験とは言わないと明確にしておいた方がいい。食品安全委員会でこれを食経験と評価書に書くと、皆さん、これが食経験だと思ってあちこち書くと思います。何か手だてをしておいた方がいいと思います。

食経験として企業はこう言っているけれども、実際はこれは食経験ではないとか、そういうのを書くかということです。

○石見専門委員 そこまで書くのか。

○梅垣専門委員 難しいですけれども。

○石見専門委員 そこまで書けないのではないかな。

○井上課長補佐 1つの案としては、先ほど梅垣先生がおっしゃった、申請者がそのように解釈しているという文言があるとよいという理解でよろしいでしょうか。では、そのように修正案文を作成いたしますので、また御確認をよろしくお願いします。

○清水座長 こういうとき、いつもどうしていましたか。

○石見専門委員 でも、「申請者は」と書いてあります。

○梅垣専門委員 「申請者は」と書いてあるけれども、ここに書いて評価書として出けると、これを食経験として認めたと思われるのではないですか。

○石見専門委員 「(参考)」としておいたら。

○清水座長 どうぞ。

○東條事務局次長 従来から特保の評価書は大体このような書き方になっていたと思うのですが、先生、これは15年ぐらいにわたって食というか、利用はされてきていたとしても、いわゆる食経験という言葉を使うのはちょっと抵抗があるということでしょうか。

○梅垣専門委員 もともと食経験というのは、実際に何かを食べていて、試験ができないけれども、長いこと食べていたから、これは安全なのですよというのが多分、食経験の本来の意味だと思うのです。でも、これは、何人 took ののですかと、誰が took ののですかという記述がほとんどないですね。だから、先ほど先生がおっしゃったように、製造しているというのと消費しているでは全然違いますから、消費しているのだったらまだましですけれども、製造しているというのはつくっているだけですから、これこそ全く的外れな食経験の解釈だと思います。

○吉田専門参考人 食経験というのは、例えばコンブの中のヨウ素は非常に多いけれども、日本人は恐らく2,000~3,000年にわたってコンブを食べ続けているが、大きな問題は生じていないというのが食経験であろうと思いますけれども、これはたかだか10年そこそこで、しかも、実際にどれぐらいの人が利用したかもはっきりしない。だから、これを食経験という言葉にするのは抵抗がある。例えば標題のところを何か別の表現にされとか。

○山添委員 販売実績だったらいい。

○吉田専門参考人 販売実績とか、事実はそういうことだと。あるいは製造実績とか。

○池田評価情報分析官 今までこういった類いのことを書いて、食経験とは言えないがとまでは書いてきていないのですが、例えば、参考情報ではあるがとかを最初にくっつけるとか、そのような形でいかがでしょうか。

○清水座長 ですから、今までもこういうものがあるけれども、これは食経験とは言えない。だから、これによって何か我々の判断が左右されることはない、あくまでも参考であるという取り扱いをしてきたと思うので、言われたように、参考情報にすぎないがという感じのことを最初につけ加えていただくのが一つの手かなと思います。

○協専門委員 だから、最初に、食経験はないがとかいうことをつけて書いていただくと、もっとはつきりわかるかなと。

○山添委員 食経験はあるのだと思うのですけれども、食経験に関する資料はない。

○協専門委員 そうですね。評価に値する十分な食経験はないがとか、そういうことです。

○柴田専門参考人 食経験の定義というのをどこかで読んだことがあるのですけれども、勝手に書いた方かもしれませんが、具体的に言うと、平安時代から食べているもので何と書いているのを読んだことはあります。

○協専門委員 そうですね。何百年。

○梅垣専門委員 機能性表示の検討会のところで、食経験とはというのを多分ガイドラインに書いてあったような気がします。同じような議論がありました。何万個製品を売ったからということですが、それはたかだか5年以内に何万個売ったということです。それは食経験とは言えないでしょうと。だから、ある地域でどれぐらい摂取しているというのを食経験というとか、何かそんな記述がありましたね。ちょっと参考にされたらいいと思います。

○池田評価情報分析官 今のことにに関して申し上げますと、一応参考にはなると思うのですけれども、独自に食安委が食経験を判断していますので、そこは食安委の判断ということだと思います。

○梅垣専門委員 わかりました。

○清水座長 それでは、ここはよろしいでしょうか。

では、次の「2. ヒト試験」をお願いいたします。

○井上課長補佐 では、6ページの23行目「2. ヒト試験」「(1) 12週間連続摂取試験（対象者：健常女性）：ピュアカム葉酸」です。

健常女性21名、平均年齢31.0歳を対象に、ピュアカム葉酸1粒/日（葉酸400 μg/日）を毎夕食後に12週間摂取させる連続摂取試験が実施された。

その結果、血中葉酸濃度、ここは後ほど説明させていただきます。摂取4週間後 15.9 ± 6.25 ng/mL及び8週間後 21.2 ± 6.98 ng/mL、12週間後 26.2 ± 15.80 ng/mLであり、摂取期前（試験開始1週間前）の 7.1 ± 2.49 ng/mLと比較して有意な高値を示した。摂取終了2週間後には 12.6 ± 2.88 ng/mLとなり、摂取8及び12週間後の値と比較して有意な低値を示し

た。その他の血液生化学検査、血液学検査、尿検査、生理学的検査においては、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して有意な変動及び異常は認められなかった。

摂取期間中の有害事象として、胃腸炎による数日間の通院例が1例認められたが、医師による問診・診断の結果、感冒症状の随伴症状であり試験食品摂取との因果関係はないと判断された。

続きまして、7ページ「(2) 12週間連続摂取試験（対象者：健常女性）：ピュアカム葉酸MV」です。

健常女性21名、平均年齢30.2歳を対象に、ピュアカム葉酸MV2粒/日（葉酸400 µg/日）を毎夕食後に12週間摂取させる連続摂取試験が実施された。

その結果、血中葉酸濃度は、摂取4週間後 15.7 ± 4.82 ng/mL、8週間後 24.5 ± 7.90 ng/mL及び12週間後 25.2 ± 8.85 ng/mLであり、摂取期前（試験開始1週間前）の 8.7 ± 4.16 ng/mLと比較して有意な高値を示した。摂取終了2週間後には 14.0 ± 3.56 ng/mLとなり、摂取8及び12週間後の値と比較して有意な低値を示した。その他の血液生化学検査、血液学検査、尿検査、生理学的検査においては、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して有意な変動及び異常は認められなかった。

なお、摂取期間中に有害事象は認められなかった。

「(3) 4週間連続5倍過剰摂取試験（対象者：健常女性）ピュアカム葉酸」です。

健常女性22名、平均年齢30.5歳を対象に、一日摂取目安量の5倍量にあたるピュアカム葉酸5粒/日（葉酸2,000 µg/日）を毎夕食後に4週間摂取させる連続過剰摂取試験が実施された。

その結果、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は摂取2週間後に有意な低値を、Cl値は摂取終了2週間後に有意な高値を示したが、いずれも基準値内の変動であった。血中葉酸濃度は摂取2週間後 47.7 ± 44.15 ng/mL及び摂取4週間後 44.6 ± 22.83 ng/mLであり、摂取期前（試験開始1週間前）の 7.0 ± 2.08 ng/mLと比較して有意な高値を示した。また、摂取終了2週間後には 15.2 ± 4.32 ng/mLとなり、摂取2及び4週間後と比較して有意な低値を示した。その他の血液生化学検査、血液学検査、尿検査、生理学的検査においては、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して有意な変動及び異常は認められなかった。

なお、摂取期間中に有害事象は認められなかった。

「(4) 4週間連続5倍過剰摂取試験（対象者：健常女性）：ピュアカム葉酸MV」です。

健常女性22名、平均年齢29.6歳を対象に、一日摂取目安量の5倍量に当たるピュアカム葉酸MV10粒/日（葉酸2,000 µg/日）を、毎夕食後に4週間摂取させる連続過剰摂取試験が実施された。

その結果、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して尿のpHは摂取2週間後に有意な低値を示したが、基準値内での変動であった。血中葉酸濃度は、摂取2週間後 49.0 ± 27.85 ng/mL及び4週間後 50.0 ± 27.94 ng/mLであり、摂取期前（試験開始1週間前）の 6.8 ± 2.17 ng/mL

と比較して有意な高値を示した。また、摂取終了後2週間後には 18.2 ± 5.22 ng/mLとなり、摂取2及び4週間後と比較して有意な低値を示した。その他の血液生化学検査、血液学検査、尿検査、生理学的検査においては、摂取期前（試験開始1週間前）と比較して有意な変動及び異常は認められなかった

なお、摂取期間中に有害事象は認められなかった。

説明は一旦こちらで区切らせていただきまして、先ほど説明を飛ばしました評価書案の6ページにお戻りください。27行目の「血中葉酸濃度」で右肩に1という脚注をつけております。こちらに関しましては、机上配布資料を御用意ください。表紙をめくっていただきまして、3枚目になります。右上に四角で囲ってあります「第111回調査会時の脇専門委員からのコメント」、これは前回の調査会で脇先生から書面でコメントをいただきまして、整理したものでございます。こちらのコメントの下半分のちょっと下の「2）ヒト試験に関して」ですが、簡単に申しますと、血中葉酸値の正常域を評価書案に記載すべきではないかというコメントとともに、青線で囲ってあります修正案文もいただきました。

青線で囲ってあります「2. ヒト試験」「(1) 12週間連続摂取試験」の部分ですが、具体的に変わっているところといいますと、青文字で表記されていますところ。「なお、血中葉酸値の正常域は $3.6 \sim 12.9$ ng/mLとされている」という修正案文を脇先生からいただきまして、それを前回の調査会で説明したところ、次に、瀧本先生から、この脇先生のコメントに対してのコメントをいただいております。それが、評価書案にもう一度戻っていただきまして、6ページの右の「コメントの追加」というところに記載しております。瀧本先生からは、基準値は検査機関の測定方法等によって異なっている場合があり、また、申請者提出資料には、血清葉酸値の分布にばらつきがあることやサプリメントの非服用者でも高値を示すデータがあるというコメントをいただきました。

そこで、もう一度机上配布資料の脇先生のコメントの次のページをめくっていただきまして、事務局で、検査機関ごとの血清葉酸基準値を調べまして、整理したものでございます。こちらの黄色く塗ってあるところが、今回の申請者が提出してきました資料に基づく内容でございます。基準値というものは、申請書では $3.6 \sim 12.9$ ng/mLで、「基準値は総合検査案内2007年度版と照合した」という記載がございました。

他に検査会社を調べましたところ、幾つか出ていまして、5つほど調べました。そこに関しても基準値というものが同じものであったり、異なっているものもありましたし、先ほど説明がありましたように、検査方法も1社、株式会社エスアールエルというところは検査方法が違っていたという、こちらを踏まえまして、事務局案を作成しました。

それが、もう一度評価書案に戻っていただきまして、6ページの脚注の一番下になります。事務局案としましては「本試験を実施した試験機関における基準値は $3.6 \sim 12.9$ ng/mLとされている。」という文言で作成いたしました。この点につきまして、御検討をお願いしたいと思います。

事務局からは以上です。

○清水座長　ありがとうございます。

正常域ということで脇先生から最初にコメントをいただきまして、事務局案が、今御説明があったような形になっておりますけれども、脇先生、まずこれはいかがでしょうか。

○脇専門委員　前回欠席で、書面で意見を言わせていただきました。その後、御検討いただいております。

血中濃度が結構しっかりいろいろ表記されるので、標準的な値がわかった方がいいかなということで提案をいたしました。御検討いただいたように、正常域とは言えないというのは私もそのように考えますので、基準域ということばで書くなら、この事務局案で結構かと思います。表記するかしないかについては、ここで御議論いただいて結構だと思います。私としては、あった方がわかりやす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す。

基準値があった方がいいかなと思いますので、特に御異議はないと思います。

それでは、ここは事務局案を採用して、こういう表現にしていきたいと思います。

他の部分、過剰試験のこと等もございますけれども、何かお気づきの点はございますでしょうか。

お願いします。

○青山専門参考人　ちょっと妙なことを伺ってしまって恐縮ですが、先ほどの議論で、仮にこの製品を十数年間販売して、摂取された方がいらっしゃっても、それは食経験とは言えないということになると、いきなりそういうものを過剰量摂取させるという試験をした場合に、倫理的な問題が生ずるようなおそれはありませんか。それを結局、食品安全委員会がこのデータを認めるということなので、そこだけはそういう心配はないということを確認いただいた方がいいかもしれないなというような気がしてしまうのですが、大丈夫でしょうか。

○清水座長　いかがでしょうか。

○青山専門参考人　補足しますと、通常の食品で、食経験があるものであれば、比較的多くに食べる人、少な目の人というので群を分けることについて何ら倫理的な問題はないと思うのですが、食経験を認めないとなると、毒性のわからないものをいきなり食べさせてしまっはまずくないかという議論が出やしないかという心配であります。

○清水座長　どうぞ。

○柴田専門参考人　必ずヒトを用いた倫理審査委員会、どこかの施設を通っているはずですから、その責任にしまえばいいのではないですか。

○池田評価情報分析官　今のことに関連して、倫理審査委員会をやっているかというのを今、確認したところ、藤田保健衛生大学七栗サナトリウム倫理委員会の承認及び藤田保健衛生大学疫学・臨床研究等倫理審査委員会の承認を経て行ったということになっております。

○青山専門参考人　ありがとうございました。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 今の話ですけれども、これは多分、フォリアミンという薬があって、5 mg を含むものがずっと出ているのですね。だから、多分、ヒト試験をするときには、その安全性はほとんど問題ないというのでヒト試験をしていると思います。別に試験しても私は問題ないと思います。

○青山専門参考人 ありがとうございます。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

よろしければ、次の部分です。8ページの3からお願いいたします。

○井上課長補佐 では、評価書の8ページの5行目を御覧ください。「3. 疾病リスク低減表示特定保健用食品の葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）に係る安全性評価の基本的考え方」。

二分脊椎等の神経管閉鎖障害を持つ子供が生まれるリスクを低減するかもしれない旨（疾病リスク低減表示）を特定の保健の目的とする特定保健用食品の関与成分である葉酸（プテロイルモノグルタミン酸）について、消費者庁から提出のあった資料及び学術論文等を用いて安全性評価の基本的考え方をとりまとめた。

この基本的考え方では、この後に続きますのは、先ほど審議をお願いいたしました基本的考え方の「VI. まとめ」の部分をもう少しコンパクトにまとめたものをここに入れる予定としております。

続きまして、「4. その他」。

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年版）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、安全性に懸念もたらしものではないと考えられた。これは前回の調査会で検討していただきました内容を今回初めて文字に起こしたものです。

説明は一旦こちらで区切ります。

○清水座長 ありがとうございます。

それでは、今の3と4のところですが、御意見をいただければと思います。特にございませんか。

基本的考え方の「まとめ」の要約というのは、これから書くわけですね。

○井上課長補佐 多数の御指摘いただきましたので、後ほど作成いたします。

○清水座長 では、それを待つということになると思いますが、他のところはよろしいでしょうか。

それでは、次の健康影響評価になりますか。そちらの方へ。

○井上課長補佐 では、20行目をお願いします。「Ⅲ. 食品健康影響評価（案）」。

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（プテロイル

モノグルタミン酸)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（健常女性を対象とした12週間連続摂取試験及び4週間連続5倍過剰量摂取試験）において、問題となる結果は認められなかった。

また、本食品の一日摂取目安量に含まれる葉酸は、特定保健用食品のうち葉酸の疾病リスク低減表示において定められた一日摂取目安量の下限值（400 µg）と同じである。

上記試験結果等を評価した結果、「ピュアカム葉酸」及び「ピュアカム葉酸MV」については、提出された資料に基づく限りにおいては、安全性に問題はないと判断した。という文言が入る予定です。

こちらに関しましては、脇先生から前回、書面で修正文案をいただいていますので、脇先生の文案についても御説明いたします。

33行目から始めます。「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（ピテロイルモノグルタミン酸）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（健常女性を対象とした12週間連続摂取試験及び4週間連続5倍過剰摂取試験）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。また、本食品の一日摂取目安量に含まれる葉酸は、特定保健用食品のうち葉酸の疾病リスク低減表示において定められた一日摂取目安量の下限值（400 µg）と同じである。上記試験結果等を評価した結果、「ピュアカム葉酸」及び「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、妊娠可能年齢の健常女性が、一日摂取目安量を守り、連続摂取を12週間まで限るのであれば、・・・と判断した」という、こちらが脇先生からの修正案文です。

申請者から提出されていますヒト試験の結果をもとにしますと、このように脇先生からの御提案のあった文章になると思うのですが、神経管閉鎖障害リスク低減のためには、まずは少なくとも妊娠の1か月以上前から妊娠3か月までの間に葉酸摂取が必要とされているところであります。

また、葉酸を摂取することによる有害事象は明確ではないということもありますし、疾病リスク低減というベネフィットと、起こるかどうかわからない、まだ明確でないリスクとのバランスを勘案しまして、事務局で次のような文案を作成しました。それが評価書案の9ページの8行目「(事務局案)」になります。こちらは「上記試験結果等を評価した結果、「ピュアカム葉酸」及び「ピュアカム葉酸MV」については、妊婦又は妊娠を考えている女性が一日摂取目安量を守り、摂取が想定される妊娠3か月までの間に限るのであれば、安全性には問題ないと判断した」ということになります。

現在提出されています申請書には、12週間以上、本食品を摂取した場合の安全性に関するデータは提出されておられません。しかし、このピュアカム葉酸の評価書案の6ページに戻っていただけますでしょうか。製品の評価書案の6ページの18行目、食経験についての

記載内容ですけれども、ピュアカム葉酸と同様の製品及びピュアカム葉酸MVの類似製品を2001年より販売していますが、2015年12月までに重篤な有害事象は確認できていない、とされています。

また、先ほど審議いただきました基本的考え方の15ページ2行目、IOMの記載内容ですけれども、こちらは、多くの人がLOAELの1/10量に当たる0.4 mg/日の葉酸を含有するマルチビタミン剤等を摂取しているが、これまで有害事象は報告されていない、とされています。

次に、同じ基本的考え方の16ページを御覧ください。17行目にあります「7. 日本人の食事摂取基準（2015年版）」の健康障害非発現量の最大値の設定根拠として、妊娠可能な女性において神経管閉鎖障害の発症及び再発を予防するために、受胎前後の3か月以上の間、0.36～5 mg/日の葉酸が投与されているが、神経障害の報告はないことを挙げています。

これらのことを踏まえまして、この部分の記載について御検討をお願いいたします。

事務局からは以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

最後のところはちょっと難しい部分を含んでいるような気もいたしますけれども、今の事務局からの案に関して、まず脇先生から御意見があれば伺いたいと思います。

○脇専門委員 前回この意見を出したときは、まだこの基本的考え方についての文案もできていない時で、私自身も血中濃度について知識が十分ではない中で意見を申し上げた点があります。かなり血中濃度が高いということで、その辺については懸念がある可能性もあるのではないかとということで、こういう意見を一応出させていただいたのですが、この基本的考え方の今の事務局からの御説明に則って、特段高い血中濃度が一時的にあることを問題としなくてもいいかといふふうに考えを修正させていただきます。そういうことで、この赤字で書かれています8ページの37行目の部分に関しましては、省いていただいてもよろしいかと思います。

それから、いつまでとるのかということで、妊娠期間の2/3以降だと喘息リスクということになるようですので、妊娠判明後、速やかに妥当な摂取期間を限ってもらった方がいいと思いますので、その点に関しての文言が、何らかのものをに入れていただければ、このように12週に限るとか限定的に書いていただかなくてもよろしいかと思います。

以上です。

○清水座長 ありがとうございます。

今の12週のところに関しては、そういうわけで、事務局からは、9ページの最後にあるように「摂取が想定される妊娠3か月までの間に限るのであれば」という書き方になっておりますけれども、これはいかがでしょうか。

○脇専門委員 妊娠がわかって、そういう判断ができれば、それでよろしいかと思います。

○清水座長 他に、この部分に関して御意見ございますか。

青山先生。

○青山専門参考人 ちょっと確認ですけれども、そうすると、妊娠4か月目以降についてはリスクがある、もしくはこの上限値は認めないことになるということですか。

○脇専門委員 わかったら食べないでいいのではないかとということで、危ないとか危なくないは言わなくていいのではないかと思うのです。

○池田評価情報分析官 事務局の案としては、制限するというよりは、食品安全委員会としてとっても大丈夫ですよという範囲はここまでと言っているの、あとはわからないということなのですが。

○清水座長 ということで、食品安全委員会の評価書としては、こういう書き方になるかなということでございます。

どうぞ。

○青山専門参考人 しつこいようで申しわけございません。そうすると、今の文言が8ページの30行目の「提出された資料に基づく限りにおいては・・・」の「・・・」のところに入るという理解でよろしいですか。それとも、これはまた違う言葉が入るのでしょうか。

○井上課長補佐 8ページの29～30行目につきましては、事務局案としては、9ページの9～12行目を提案させていただいているところです。

あと、黄色く囲ってあるところに関しましては、安全性には問題はないという文言が入る予定です。

○清水座長 よろしいでしょうか。

○青山専門参考人 全体像がうまくイメージできないので、誤解があるかもしれません。男性のリスクは全然述べないというふうに読めるおそれはありませんか。妊娠を前提とした女性もしくは妊婦についていろいろ書くということ自体に反対ではありませんが、そこについては問題は生じないというと、では男はどうなのという疑問はありませんでしょうか。

○清水座長 これはどうなのでしょう。データがないし。

梅垣先生。

○梅垣専門委員 これはもともと特定保健用食品の疾病リスク低減というのがあって、表示をするかしないかというところが問題です。先生がおっしゃっているのは科学的な話なのですけれども、これは表示をするときのエビデンスがあるかどうかを問題にしているということで、ちょっと意味合いが違うと思います。

○青山専門参考人 大変ありがとうございました。誤解が解けてすっきりいたしました。失礼いたしました。

○吉田専門参考人 この事務局案の書き方になると、実際にこれを利用されるのは妊娠を考慮おられる女性が飲み始められますね。妊娠3か月までの間に限るのであればということは、妊娠が判明した時点でもうやめなさいということになるのですか。つまり、3か月ぐらいいないと妊娠がわからないから、わかった時点では妊娠3か月ですね。とすると、この書きぶりだったら、妊娠がわかった時点でやめましょうと。

○清水座長 そこまでは飲み続けても問題はないということを言っている。

○吉田専門参考人 そこまでは問題がないので、そのあたりがちょっと、利用される方には物すごく、多分、多くの人は、妊娠がわかってからこれを飲んだらいいというイメージを持たれると思うのだけれども、その辺の売り方は業者にどこまできちんと伝えられるのでしょうか。

○清水座長 これは多分、消費者委員会の話になるので、我々は、この3か月まで飲む限りにおいては問題がないという結論をお伝えするというので、その後どうするかというのは、今度はまたそちらの表示の問題かなと思います。

○柴田専門参考人 先ほど山本先生がしゃべったことで気がついたのですけれども、戻って済みませんが、この数字がちょっと気になり始めたのです。7ページの(2)の場合、葉酸は400 μg /日ですね。そうすると、まだピークに達していなくて、8週で大体ピークに達していますね。

○山添委員 まだ直線的に上がっていますね。

○柴田専門参考人 だから、何でこんなに時間がかかるのだろうというのが不思議なのです。

○山添委員 私も全部の詳しいデータを見ていないのでわかりませんが、恐らく吸収律速だと思います。実際には吸収が非常に遅い。というのは、薬物の投与をやめた後の下がり方について、5倍量であっても、1倍量であっても、それほど変わらないということは、代謝、排泄の部分についてはそれほどキャパシティーが変化していないのだろうとみます。そうすると、可能性としては組織分布が変わるかということになるのですが、組織分布が変わって、いろいろなところにたまれば、5倍量の時はもっと半減期が遅くなくてはいけないのです。ところが、なっていないということは、基本的には吸収が遅い。非常にゆっくりと飽和する。ということは、吸収律速なので、5倍量の時にはプラトーに達しているということは、その時点でそれ以上のものを投与しても吸収される量には限度がある。だから、ロスが出ているのだろうと考えた方がいいような気がします。

○柴田専門参考人 それから、やめた後も結構ゆっくりと下がるんだなという気がしました。水溶性ビタミンでなぜこんなに動態がゆっくりなのかなあ、と思いました。

○山添委員 水溶性というより、恐らくこれは血中だけに、もちろんアルブミンとかいろいろなタンパクにも結合すると思いますが、組織内のバインダーがあるのだと思うのです。そこから血中に出てきて、それから排泄系に出ていくまでに時間があるので、恐らく内因性の物質に相当するものとして、同じようなバインダーがあると考えないと、先生がおっしゃるように説明がつかない。

○柴田専門参考人 ちょっと関係ないけれども、しゃべっていいですか。私たちは●●●●プテロイルモノグルタミン酸を飲ませたときにはさっと尿中にふえて、やめればさっと下がります。だから、尿中の動態と血中の動態がすごく違うなということを、今ちょっと小耳に挟んで思いました。だけれども、安全性がどうなるかまではわかりません。

○山添委員 恐らくこれは胆汁排泄の部分が本当はかなりの部分を寄与していて、実際にはそれが腸肝循環をしていて、実は尿中に出ていく部分はメジャーではなくて、胆汁との間の、つまりそこがいわゆるプールサイズになっていて、プールサイズの変化があるのではないかと思います。

○清水座長 よろしいでしょうか。

○脇専門委員 もう一ついいですか。別件ですけれども、最近、妊娠は何か月というより何週という数え方で意識される方のほうが多いと思うので、例えば12週とかに書き直してもいいかなと思いました。

それから、神経管が完成するのが、梅垣先生の手かれたものによると、42日目ごろなので、12週というのはそれをとくに過ぎているのですね。ですから、そこまででもう十分ということなので、しっかり3か月あるいは12週と書いておいていいと思います。

○清水座長 他はいかがでしょうか。

漆谷先生。

○漆谷専門委員 基本的考え方の16ページの6、10～11行目で、神経性疾患がビタミンB₁₂投与によっても改善されないという記述があるのですが、これは神経障害が起こってしまってから見つけてビタミンB₁₂を補給しても手遅れだという意味なのか、それとも何か翻訳の間違いなのか。資料6-1を見ればいいのですけれども、確認していただければと思います。

○井上課長補佐 そちらは原著を確認しましたところ、手遅れという意味です。

○漆谷専門委員 わかりました。前回、マスクされるのは毒性と見ていいかみたいな話をしたのですが、もしこういうことがあるのだったら、結構重大な有害作用かなと思ったわけです。

○清水座長 ありがとうございます。

よろしいでしょうか。予定の時間を過ぎましたが、もうちょっとだけ議論することもございますので。今回の評価書に関しては、今いただいたような御意見を参考に修正いたしまして、それをまたメールで先生方にお送りして、確認をしていただくということにしたいと思います。

もう一件ございますのは、前回の調査会で、今日もですけれども、有効性に関する表示について御意見がございました。それについては評価書に記載するのではなくて、別途消費者庁に申し送ることとされておりますが、少し議論をしたいと思いますので、事務局から御説明をお願いいたします。

○井上課長補佐 そちらにつきましては、通知案を現在事務局で作成中です。後日、通知案ができ次第、先生方にメールにて送信し、御確認いただきたいと思いますと考えております。

○清水座長 ありがとうございます。

今日もそういう関係の話が少し出ておりますので、その辺も含めて通知案の作成をお願いします。

○井上課長補佐 わかりました。

○清水座長 それでは、これで議題（１）については終わりとなります。

議題（２）その他ですけれども、何かございますでしょうか。

○井上課長補佐 事務局からはございません。

○清水座長 それでは、長時間にわたりましたけれども、以上をもちまして、第112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。