

食 品 安 全 委 員 会

栄養成分関連添加物ワーキンググループ

第 14 回 会 合 議 事 録

1. 日時及び場所

令和3年4月26日（月） 10:00～12:07

食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

2. 出席者

【専門委員】

頭金座長、石見専門委員、上西専門委員、宇佐見専門委員、梅村専門委員、
合田専門委員、柴田専門委員、祖父江専門委員、高須専門委員、松井専門委員、
横田専門委員、吉田専門委員

【専門参考人】

北條専門参考人、脇専門参考人

【食品安全委員会委員】

佐藤委員長、吉田緑委員

【事務局】

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

3. 議事

- (1) 令和3年度食品安全委員会運営計画
- (2) 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」に係る食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 配布資料

資料1 令和3年度食品安全委員会運営計画

資料2 添加物「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」評価書（案）

参考資料1 25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料
（令和3年3月31日付け提出）

参考資料2 「25-ヒドロキシコレカルシフェロール」の使用基準（案）の修正について

5. 議事内容

○頭金座長 皆様、おはようございます。

それでは、定刻となりましたので、第14回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を開催いたします。

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

先生方には、御多忙のところ、御出席いただきまして誠にありがとうございます。

本日は12名の専門委員に御出席いただいております。伊吹専門委員、滝本専門委員は、御都合により御欠席との連絡をいただいております。なお、上西専門委員からは、御都合により、本日は11時前に御退席と伺っております。

また、専門参考人として北條先生、脇先生に御出席いただいております。林先生は、御都合により本日は御出席いただいておりますが、今回の評価書案を御確認いただいておりますので、議事次第には欠席専門参考人としてお名前を記載させていただきました。

また、食品安全委員会からも委員の先生方が御出席です。

それでは、お手元に第14回栄養成分関連添加物ワーキンググループ議事次第を配布しておりますので、御覧いただきたいと思っております。

まず、事務局から配布資料の確認と、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

それでは、資料の御確認をお願いいたします。

議事次第、座席表、専門委員名簿に続きまして、資料1「令和3年度食品安全委員会運営計画」、資料2「添加物『25-ヒドロキシコレカルシフェロール』評価書（案）」、参考資料1「25-ヒドロキシコレカルシフェロールの食品健康影響評価に係る補足資料（令和3年3月31日付け提出）」、参考資料2「『25-ヒドロキシコレカルシフェロール』の使用基準（案）の修正について」でございます。

また、机上配付資料は9点ございます。

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

不足の資料等はございませんでしょうか。

続きまして、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、議事（2）25-ヒドロキシコレカルシフェロールに関する審議につきまして、本品目の特定企業はDSM株式会社でございます。議事（2）に関する審議の文献

のうち、専門委員が、厚生労働省が実施した調査等の資料作成に係る検討会等の構成員であった者、食品一般の摂取量推定値報告の研究者であった者が含まれていますが、これらの文献は本日の議事の品目に限らず食品等一般の内容であることから、関与した専門委員が調査審議等に参加されたとしても中立公正を害するものにはならないと考えております。

その他、本日の議事につきまして、平成15年10月2日委員会決定2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、提出いただきました確認書につきまして相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。議事「(1) 令和3年度食品安全委員会運営計画について」です。

事務局から説明をしてください。

○蛭田評価情報分析官 それでは、事務局でございます。

本日は令和3年度最初のワーキングでございますので、資料1に基づきまして、令和3年度食品安全委員会運営計画について御説明をいたします。

本日、時間が限られておりますので、食品健康影響評価に関する部分につきまして、要点のみ簡潔に御説明したいと思います。

資料1を1枚おめくりください。

目次でございます。全体の構成を御説明いたしますと、第1といたしまして委員会の運営の重点事項、第2といたしまして委員会の運営全般につきまして記載をしております。第3以降に個別の内容を記載しているという構成でございます。

次のページ、1ページでございます。

一番上でございますが、審議の経緯を示しているところでございます。

2ページでございます。

「第1 令和3年度における委員会の運営の重点事項」の「(2) 重点事項」を御覧ください。①～④の4点を掲げております。①といたしまして食品健康影響評価の着実な実施、次のページにわたりますが、②といたしましてリスクコミュニケーションの戦略的な実施、③研究・調査事業の活用、④海外への情報発信、国際会議等への参画及び関係機関との連携強化でございます。

①の部分につきましては、特に重点的に取り組む事項ということでa～cの3点を挙げているところでございます。

引き続きまして、3ページの中段あたりでございますが、「第2 委員会の運営全般」というところを御覧ください。「(3) 食品健康影響評価に関する専門調査会の開催」というところでございます。①に記載されておりますとおり、ワーキンググループは専門調査会と同等の位置づけとされておまして、食品健康影響評価を的確に実施するため、これを開催

することとなっております。先生方には、お忙しいこととは思いますが、引き続きよろしくお願いいたします。

4ページを御覧ください。

これも中段あたりになりますが、「第3 食品健康影響評価の実施」でございまして、「1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施」の(1)でございまして、リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件につきましては、早期に評価を終了するよう計画的・効率的な調査審議を行うとされております。

また、その次の(2)でございまして、企業からの申請に基づきリスク管理機関から要請を受けて行う食品健康影響評価につきましては、標準処理期間内に評価結果を通知できるよう、計画的な調査審議を行うと記載されております。

その下、「2 評価ガイドライン等の策定」でございまして、今後改訂に向けた検討を予定している評価指針等を記載しているところでございます。

次の5ページ以降でございまして、最初の重点事項で取り上げた事項など、より詳細に記載をしているところでございます。後ほど御覧いただければと思います。

簡単ではございますが、説明は以上でございます。

○頭金座長 どうもありがとうございました。

それでは、ただいまの説明につきまして、コメント、質問などがございましたらよろしくお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、この計画に基づきまして、今年度も審議を進めていくこととしてまいります。

では、議事(2)に進みたいと思います。議事「(2) 25-ヒドロキシコレカルシフェロールに係る食品健康影響評価について」です。

資料について、事務局から説明をしてください。

○川嶋課長補佐 事務局です。

まず、資料の取扱いについて御説明いたします。

机上配付資料8「概要書・引用文献の『マスキング』について」に記載のとおり、指定等要請者等の知的財産等に係る情報があり、一般には非公表となっております。具体的には概要書の一部、一部の参考資料及び資料、補足資料の一部が非公表でございます。

なお、指定等要請者より、非公表部分に関しましては、食品安全委員会の委員・専門委員が当該品目の安全性を審議する際に必要不可欠とみなした箇所については、言及または資料中に記載することを妨げるものではない旨の申出をいただいております。

本日の予定でございまして、本日は今般提出されました補足資料について御確認いただき、また、補足資料の提出の依頼について御意見をいただいておりますので、その可否を御議論いただき、次に、評価書案のうち、毒性及び一日摂取量の推計等について御議論いただきたいと思いますと考えております。

では、初めに机上配付資料6を御覧ください。

前回の参考資料を一部改変したものでございますが、改めて御確認いただきたいと思えます。机上配布資料6の3ページ目を御覧ください。

25(OH)D₃及びビタミンD₃関連物質でございますが、本品は中央の黄色くハイライトされている部分でございます。少し左上のところに食品からの摂取とございまして、左下に向かってビタミンD₃、それから、25(OH)D₃に向かって破線の矢印が向いておりますが、本品につきましても食品から一部摂取されております。ビタミンD₃につきましても、肝臓で代謝され25(OH)D₃になり、さらには腎臓等で代謝されまして、1α, 25(OH)₂D₃になってまいります。25(OH)D₃でありますとか1α, 25(OH)D₃からは下向きの矢印が出てございまして、24, 25(OH)₂D₃等の異化代謝産物になってまいります。

続きまして、4ページ目を御覧いただきたいと思えます。

国内外での使用状況でございますが、25(OH)D₃は日本では食品添加物、医薬品としては使用されておらず、飼料添加物としては使用されております。欧米では、食品添加物としては使用されておませんが、医薬品や飼料添加物として使用されております。中央の青色の文字のところでございますが、オーストラリアではComplementary Medicines用の新規成分として収載されたところでございます。

続きまして、7ページまで進んでいただきたいと思えます。

使用基準案でございますが、表の上段、穀類から始まります通常の食品形態のものにつきましても、添加濃度の上限は1kgにつき10μgでございます。そのすぐ下の行のカプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品であるサプリメントにつきましても、1kgにつき50mgの添加濃度の上限でございます。右下にカプセル・錠剤等のポンチ絵がございまして、1粒200mgの錠剤の場合ですと25(OH)D₃は最大で10μg含まれるということになります。

机上配付資料6につきましても以上にはさせていただきます、続きまして、参考資料1を御覧いただきたいと思えます。

参考資料1は今般提出されました補足資料でございますが、この補足資料につきましても事前に柴田専門委員、松井専門委員から御意見をいただいておりますので、これを机上配付資料2にまとめております。

それでは、参考資料1の3ページを御覧いただきたいと思えます。

1つずつ簡潔に御説明をさせていただきます。

1. は、オーストラリアにおきましてComplementary Medicines用新規成分として収載された25(OH)D₃につきましても、(1) 安全性に係る情報（承認申請書等）を整理し、提出すること。また、最大推奨用量が10μg/日以下とされたこと、9歳未満の子供での使用は推奨されないとされた根拠を説明してくださいというものであり、(2) は定義等について説明してください、(3) は添加物としての使用基準案の妥当性に関する見解を提出してくださいという求めをしたものでございます。

指定等要請者の回答ですが、(1) 承認申請書等の提出は控えさせていただきますとされておりますとされておりますが、次の段落で日本、豪州及び欧州の規制当局に提出した毒

性試験や介入試験につきましては、3ページの一番下の行でございますが、基本的には共通の資料を提出したという回答でございました。

4ページに移っていただきまして、真ん中ぐらいの「豪州申請者は」から始まる段落でございますが、血中25(OH)D₃濃度の上昇の相対効力は、ビタミンD₃に比べ約3倍高いと提言し、EFSA等におけるビタミンD₃のULが100µg/日であることから、25(OH)D₃のADIを33µg/日と提案し、さらに3倍以上のセーフティマージンを確保し、9歳以上の妊娠中及び授乳中の女性を含む成人に対し、最大推奨用量10µg/日として申請したという説明をしてきております。

6ページの一番下から3行目ぐらいでございますが、豪州申請者はComplementary Medicines用の原料登録申請を行ったのみで、最終販売業者ではないので添付文書の提出はできない。現時点で最終製品は開発されていないので、副作用情報等の提出もできないという説明でございました。

7ページにお進みいただきまして、(2)につきましては、定義等について薬品・医薬品規制等により説明されているという旨の回答でございました。

7ページの真ん中あたり、(3)でございますけれども、ここは使用基準案の妥当性についての回答でございますが、3行目に「国内申請者は」とございます。1行飛ばしてその下の行、1日のサプリメントの摂取量を200mgとした場合、25(OH)D₃を10µg含有することになり、1日当たりの摂取量はTGAでの承認と同量となると説明しております。そして、サプリメント以外のもの、ベースラインとしての摂取も含め、7ページの一番下の行でございますけれども、1日最大推定摂取量は17.7µgになるという説明をしております。

8ページにお移りいただきまして、文章の下から4行目でございますが、20µg/日の用量で52週、15µg/日の用量で4年投与された試験においても悪影響は認められなかったことから、使用基準案においては安全性の懸念は生じないものとするとの回答でございました。

9ページに進んでいただきまして、2. はさきに提出されました補足資料において、(1)経口摂取した25(OH)D₃の吸収過程（「吸収や全身循環へ入る過程で特別に必要な過程はない。」と説明している点）について、その趣旨を補充すること。それから、(3)でございますが、GomezらはビタミンD栄養状態の背景がビタミンD₃と25(OH)D₃の増加量比に影響を及ぼすことを指摘していることを踏まえて、ヒトにおけるビタミンD₃と25(OH)D₃の活性の関係について見解を改めて提出すること等の求めをしたものでございます。

回答でございますが、10ページの真ん中あたりでございます。「特別に必要な過程がない」とは、吸収や全身循環に入る過程で胆汁酸による影響を受けず、カイロミクロン、リンパ管を経る必要がないという趣旨であるという回答でございました。

(2)に表4がございますが、これはこの表の中に血清25(OH)Dベースライン値を追加してくださいというもので、これについては追加がされております。

11ページにお進みいただきまして、(3)は血清25(OH)Dのベースライン値と血清25(OH)D増加量比について、相関係数は0.0309と低いと説明しており、健常者が20µg/日以下の用量で摂取する限りにおいては相対効力はおおむね3倍強に集約すると申請者は考えるという

回答でございました。

これにつきましては松井専門委員から御意見をいただいておりますので、後ほど確認いたしたいと思えます。

12ページにお進みいただきまして、3. はヒトにおけるビタミンDと25(OH)D₃の活性の関係について、幼若動物の体重増加量を指標とした資料を収集、整理し、毒性発現の観点から見解を提出することというものでございますが、回答といたしましては、2行目、活性比較を幼若動物の体重で行った資料は確認できなかったというものでございました。

15ページまでお進みいただきたいと思えます。

4. は、異化代謝産物につきましては、毒性発現の観点から見解を提出することというものでございました。

15ページの下の方に表5とございまして、例えばVaesらの場合ですと25(OH)D₃の投与量を5、10、15 μg/日と増やしてまいりますと、一番右の列でございまして、投与後の血清24, 25(OH)₂D₃の濃度は上昇してまいります。これにつきましては、16ページの一番上の行でございまして、血中カルシウム濃度に変動がなかったことから、24, 25(OH)₂D₃増加は、抑制機能により25(OH)D₃濃度に比例しコントロールされた結果であり、毒性発現を示す変動ではないと考えるという回答でございました。

1段落飛ばして、次の「Jonesら」から始まる段落でございまして、文献を引用いたしまして、下から4行目、本品投与により血清25(OH)D₃濃度は増加し、それに比例して異化代謝産物量が増えるが、少なくとも血清25(OH)D濃度が500nmol/Lに達するまで毒性発現リスクが想定されるものではないと考察するという回答でございました。

17ページにお進みいただきまして、5. はビタミンDまたは25(OH)Dの代謝に関係する酵素の発現の誘導または抑制に関する医薬品を使用している患者のうち、医師らの指導・管理によりビタミンDの適正な給与が行われていない場合の当該医薬品との相互作用のリスクについて見解を提出することというものでございまして、表6のa、bはカルシウムの吸収、低下等が想定されるリスクでございまして、cは血清25(OH)D₃濃度の変動の可能性が想定されるリスクでございまして、このcの薬剤につきましては、18ページの真ん中ぐらいの「また」から始まる段落ですが、アタザナビル、クラリスロマイシン、イトラコナゾールの添付文書においてビタミンDとの相互作用に関する記述はなかった。下から3行目でございまして、インタビューフォームにおいても相互作用について注意喚起されていないことから、低・高カルシウム血症の発症のリスクの程度は低いと考えるとの回答でございました。

19ページにお進みいただきまして、6. と7. は、社内資料について提出されていないデータがあれば提出してくださいとリクエストしたものでございまして、6. と7. につきましては提出していないデータはないということが確認されたという回答でございました。

8. は、EFSAに対してNovel Foodとして申請された25(OH)D₃について、安全性に係る情報を整理し、提出することという求めをしたものでございまして、これについては提出は控えさせていただきたいという回答でございました。

20ページの9ポツでございますが、その他といたしまして、海外で承認されている25(OH)D₃を有効成分とする医薬品の安全性に係る情報が提出されております。

説明は以上でございます。

○頭金座長 どうもありがとうございました。

前回のワーキンググループで幾つかの項目につきまして質問をいたしました。それに対する回答書が提出されたということでもあります。

それでは、参考資料1につきましてコメントをいただきたいと思えます。

事前に柴田先生、松井先生からコメントをいただいているようですけれども、机上配付資料2ですね。これにつきまして、まず柴田先生から簡単に御説明いただけますでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。こんにちは。

まず全体的な感想としては、回答はきちんとされているなというのが私の印象です。

何を書いたのか忘れてしまって、今、机上配付資料2を見ているのですけれども、まず1番のところなのですが、ビタミンD₃と25(OH)D₃のいわゆる生理的な相対活性なのですけれども、これを3倍とされているのは、私は妥当ではないかなと思いましたが、松井先生のコメントはちょっと待てよというような御意見ですよ。松井先生。

○松井専門委員 はい。そのとおりです。

○柴田専門委員 では、その件、これで松井先生に振っていいですか。古典的な栄養学で考えると、生理活性を比べるときには、やはり幼若動物の成長のデータがあればいいと思います。事務局、これは一番最後の回答で、データはないと書いてあるのですよね。

○川嶋課長補佐 事務局です。

今、柴田先生がおっしゃっていただいているのは、参考資料1の12ページの3. のことではないかと思えます。

○柴田専門委員 そうですね。ないと書いてありますよね。ところが、どこかで送っていただいた資料の中にちらっとあったような気がしたのですけれども、それは証拠にしないのでしょうか。また後で出てくるかも。気がついたら。

事務局に一旦マイクを返します。

○川嶋課長補佐 事務局です。

ありがとうございました。またこれだというのがございましたら、後ほど御連絡をいただければと思います。

頭金先生、進めていただければと思います。お願いします。

○頭金座長 柴田先生の机上配付資料2によると、参考資料の6ページ、中段のb. 物質が使用される目的と物質の使用範囲というところで、「ビタミンDの補給は、ビタミンDの欠乏が確認された場合」の「欠乏」が言葉として不適切ではないか、これを「不足」としたらいいのではないかという御意見かと思ったのですが、それでよろしいですか。

○柴田専門委員 はい。そのとおりです。

○頭金座長 該当するような表現が評価書にあれば、今後はビタミンDの欠乏ではなくて

「不足」にするというようなことでよろしいでしょうか。

○柴田専門委員 はい。ビタミンDの栄養状態は不足、欠乏という用語が厳格に区別されているので、論文を書いている人もたまにふらっと間違えてしまうことがあるのではないかな。確かに論文は「deficiency」となっているのですが、やはりあれば「insufficiency」ではないかなと思ったので、言いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、松井先生からもコメントをいただいておりますけれども、松井先生から御説明いただけますでしょうか。

○松井専門委員 2点ございます。

片方は大したことないことなのですけれども、机上配付資料2の1ページ目のコメントです。ここで、申請者は25(OH)D₃の吸収は胆汁酸による影響を受けないと言っているのです。この元になるのがJulietとMichael、これは実はどちらも名前で姓ではないので、引用としては間違っているのですが、申請者の書類に従ってJulietとMichaelを使わせていただきます。

繰り返しますが、JulietとMichaelはビタミンD₃の腸管吸収は胆汁酸塩によるミセル化に依存しているが、25(OH)D₃は直接吸収されると考察しているという表現があります。

そこで、まずこのいわゆるMichael、実はSitrinの論文なのですが、机上配付資料3を御覧ください。これがまず、彼らが引用しています論文です。お手元にありますでしょうか。Michael D Sitrin and Jose M Bengoaです。よろしいですか。

では、まず1,013ページのFig 1を御覧ください。これは胆汁うっ滞患者にビタミンD₃を投与した試験です。確かにシビアな胆汁うっ滞患者の場合はD₃はほとんど吸収されない。健常者または軽度の胆汁うっ滞患者は、このように良好に吸収しているということが分かります。

問題はFig 2です。こちらは同様の試験を25(OH)D₃でやった試験です。この試験を見ますと、コントロールに比してどうもマイルド、軽度な胆汁うっ滞患者でも若干抑制があるのではないかと見えますし、シビアな胆汁うっ滞患者でも、ビタミンD₃とは違いましてある程度は吸収されているということは分かります。ここから胆汁酸が25(OH)D₃の吸収に関わっていないというようなことは言えないと思います。

彼らの考察なのですけれども、1,014ページの右側のカラムの中ほどの部分の「Further studies of the role of bile salts in the solubilization of 25(OH)cholecalciferol, a somewhat more polar lipid, are required」、25(OH)D₃の可溶化における胆汁酸の役割は研究をしなければいけない。つまり、彼らは明瞭に胆汁酸の関与がないとは示していません。

もう一つ、Julietのほうです。これは机上配付資料4です。ここでも吸収を見ているのですけれども、242ページのDiscussionの一番下の行から「the absorption of 25-OHD in man may be similar to that in rats, being largely non-bile acid-dependent」。まず、mayはかもしれないですね。さらに、その後のbeing largely、主に胆汁酸に依存しない形で

吸収されているかもしれないというのが正確な訳だと思っております。

ですから、胆汁酸の貢献がないのだということは必ずしも言えないと思います。申請者の書きぶりですと25(OH)D₃の吸収には胆汁酸は関係ないよねと書いているわけですから、この書きぶりは問題だと思います。というのが第1点です。

頭金先生、続けてよろしいですか。

○頭金座長 では、この点についてまず御議論させていただいてよろしいですか。

○松井専門委員 結構です。

○頭金座長 参考資料1の10ページの第2パラグラフの下に、「特別に必要な過程はない」とあります。経口投与による25(OH)D₃の吸収は全身循環に入る過程で胆汁酸による影響を受けずという表現があるのですが、松井先生が先ほど御説明いただきました机上配付資料3と4の論文のデータに基づくと、胆汁酸の影響を受けないと言い切るだけの根拠がないという松井先生の御意見であったかと思っております。この点につきまして委員の先生方から何か御意見がありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。松井先生の御意見に従いますと、25(OH)D₃の吸収過程において胆汁酸が関与しないという表現が評価書に出てくる場合は、そのようには断言はできない、そのような表現は評価書の中では取らないとしたいと思っておりますけれども、それでよろしいでしょうか。

(首肯する委員あり)

○頭金座長 ありがとうございます。

では、松井先生、次の点につきまして御説明をお願いいたします。

○松井専門委員 分かりました。

では、次は机上配付資料2の裏側をまず御覧ください。

それと並行して、参考資料1の10ページです。これは申請者が論文のレビューをしまして解釈をしたのです。簡単に言いますと、先ほどから25(OH)DとビタミンDの効力の比は3であるというようなお話が出ていましたけれども、それはちょっと待ってよという話になります。

まず、彼らの計算によりますと、10ページの表4のデータを基に、次のページで図1 血清25(OH)Dベースライン値と増加比の関係という解析を行っております。これを見ますと、確かにベースライン値、つまり、これはビタミンDの栄養状態を示していると考えますが、それに伴って効率、Dと25(OH)Dの増加差の程度というものは変わらないというようなデータになっております。

ここで1つ問題がございます。これはまず、食品添加物です。医薬品ではございません。ということは、利用者が自己判断で摂取する。大概サプリメントというのは健康な人ほど摂りやすいという傾向がどうもあるのですが、そういうような状況でのリスクというものを考える必要がある。

ところで、表4の25(OH)Dのベースライン値を御覧ください。これにつきまして、日本内

分泌学会や骨代謝学会は、20～30ng/mLはビタミンD不足であると示しています。つまり、第一にこの試験は全部少なくともビタミンD不足の被験者に対する補給試験である。もっと言いますと、20ng/mLを下回る場合は欠乏であるので、欠乏でないのは4つ目の伊藤らの論文。伊藤らは不足ですけれども、欠乏でない。そのほかは欠乏時にD及び25(OH)D₃を投与した試験であるというのがちょっと気になるところです。

そして、もう一点ですけれども、前にQuesada-Gomezらの論文について考察するようというようなコメントをいたしました。それがこの机上配付資料5です。Fig. 1、図1を御覧ください。1,705ページです。これは先ほどのデータと違いましてmol表示になっていますので、一番右側の数字、50nmol/Lは20ng/mLに相当しますので、この試験も取りあえずはビタミンDが不足している被験者のデータであることは間違いなのですが、ここでベースラインと補給後の濃度のデータを示した図なのですが、AのほうはビタミンD₃を補給した試験です。ビタミンD₃の場合はベースラインが高いほど25(OH)Dの上昇が悪いというような結果です。一方、下のBのほうは25(OH)D₃自体を補給した試験です。これはベースラインに応じた変化が見られない、つまり、常にある一定の上昇を示しているのだということが示唆されています。

これは結局、ビタミンDの栄養状態によってビタミンDを補給した場合の25(OH)D濃度上昇というのは影響を受ける。もっと言うと、先ほどから変換効率という言葉、または効率という言葉が出てきますけれども、これはビタミンDの栄養状態によって25(OH)DとビタミンDの効率の比が変わってくる。もう一度繰り返しますと、25(OH)D投与時にはベースラインの値に関係なくある程度血中25(OH)D濃度は上昇しますが、ビタミンDを投与すると、栄養状態がいい場合、25(OH)Dになりにくいという結果なのです。さらに、先ほど申しましたように、一番右側の横軸の数字が実は50nmol/L不足気味である。これは、健常人でかつDが充足している人がこの食品添加物を摂取する可能性もあるということで、何らかの考慮をしておかなければいけない。簡単に25(OH)D₃の効率の差は3であるとは言い切れないということを示唆していると思います。ですから、これは有害影響を検討する上で非常に重要になりますのでコメントさせていただいております。

以上です。

○頭金座長 どうもありがとうございました。

回答書の事項2の(2)と(3)についてなのですが、ページ数でいいますと9ページからのところになります。松井先生が御指摘になったのは、11ページの図1に上に書いてある文章だと思います。健常者が20μg/日以下の用量で摂取する限りにおいては、相対効力はおおむね3倍強に集約すると申請者は考えると書かれている点だと思います。これにつきまして、松井先生は、その根拠になっている表4の引用している文献の血清25(OH)D₃のベースライン値を見ると、これは欠乏症の方のデータになっているということが一つと、机上配付資料の幾つかのデータを見ても、充足している場合では申請者が言っているように相対効力がおおむね3倍強に集約できる、一定だというような結論は取れないのではないかと

いう御意見かと思えますけれども、松井先生、そういうことでよろしいですか。

○松井専門委員 おまとめいただきまして、ありがとうございます。そのとおりです。

○頭金座長 私の解釈が不足していたらもう少し言っていただいで結構なのですけれども、よろしいですか。

○松井専門委員 はい。構いません。

○頭金座長 柴田先生、先ほどおっしゃいかけたのはこの点についての御意見だったのでしょうか。

○柴田専門委員 柴田です。

そうです。松井先生のきちんとした解説を読ませていただきました。机上配付資料5の1,705ページ、Fig.1を見ると確かにそのとおりだなと思いましたし、慎重に検討すべきだろうと思いました。こういう活性効率のことは、議論し出すと、とにかくたくさんの方でできます。松井先生、1.5~5倍と書いてある中のどれだと言われた場合に松井先生だとどこが妥当かなと思われますか。

○松井専門委員 分かりません。今までのここで提出された資料からは、ビタミンD栄養が充足している人への補給試験というのがないです。ですから、これは分かりませんということです。

ただ、Dが不足している人のときの効率の差と充足している人の効率の差というのは違うと考えるのがGomezらの報告からするとリーズナブルで、申請者は変わらないと言っている、自分たちの解析が正しいと考える根拠を出してくださいというコメントをしたらいいのかなと思います。

○頭金座長 柴田先生、どうぞ。

○柴田専門委員 柴田です。

今、松井先生、非常にクリアな回答をしていただいたと思います。松井先生は充足というかビタミンDの栄養状態のよい方は確かにDから25(OH)Dの転換率は低くなる。ということは、栄養学上考えれば一般的に起こることかなと思うのです。でも、栄養学上の栄養指導ということを見ると、やはり欠乏、不足している方が25(OH)Dを摂取したときにビタミンDそのものを摂取したときよりも何倍の効率があるでしょうねということが重要だと思うので、松井先生の言われたようにきちんと充足されていれば、数字は分からないにしても1.5倍かそんなようなものをこのワーキンググループで出せるかどうかということだと思いますけれども、松井先生のおっしゃるとおりだと思いました。でも、出された根拠は、言葉を選ばなければいけないかもしれませんが、勝手過ぎませんかと思いました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 先ほど申しましたように、もしこのような剤が市販された場合、本当に不足した人だけが摂取するのかということをおは非常に危惧しているのです。たしか栄養

状態がいい人ほどサプリメントを摂りやすいというような論文があるはずなのです。ですから、そういうところは必ず検討していかなければいけないと思います。

本来でしたら、先ほど申しましたようにDの栄養状態がいい人に対する補給試験の結果を見て、相対効率を出すというのが理想的ですが、まずそのような論文を探してもらうのが申請者に対する要求なのですけれども、それができない場合は、この申請者が出席しております参考資料1の10ページの表4の中で伊藤の論文だけが欠乏していません。不足はしているけれども欠乏はしていないという境界領域なのですが、もし情報がない場合は、この増加比の4くらいを取るか、4.16を4.5くらいにするかというようなところを最終的な落としどころにしていくしかないのかなと。ですから、実際の欠乏者の場合は大体3だよと。だけれども、欠乏していない人の場合は4ないしは4.5くらいに上がるんじゃないのというようなところでばっさりするしかないと思うのです。

これは最終的にはばく露評価にも影響してきますので、当然ばく露評価はDと25(OH)Dを合わせたもののばく露評価をする必要がありますので、その場合の変換効率というところに影響してきますから、重要な数字であるということです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

この点に関しまして、その他の先生方から御意見がありましたらお願いいたします。

上西先生、どうぞ。

○上西専門委員 上西です。

私、この後授業で抜けてしまうのですけれども、今議論されている部分で、相対効力をおおむね3倍強に集約するということはやはり乱暴かなと思います。ただし、松井先生もおっしゃっていたように、今、ビタミンDが充足されている人での実験はなかなかできなくて、もともとそういう人たちが非常に少ないので、今提出されている論文をもう一度しっかり見直していただいて、これは平均値しか載っていませんので、標準偏差を見れば高い人が入っているのかどうかというようなことも分かると思いますので、もう少し精査していただくといいのかなと思います。

いずれにしろ、今の段階で3倍と決めてしまうのは少し危険で、できるだけ安全な方向で数字を決める必要があるかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から御意見がありましたらお願いいたします。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 今の松井先生の御意見に同意します。私も以前から申し上げていますように、これらのヒト試験は欠乏状態の人たちに25(OH)Dを摂取していただいたということで、極めて医薬品的な使い方をされているということが非常に気になりました。ただ、伊藤らの論文は22ng/mLぐらゐの25(OH)Dの血中濃度がありますので、これは参考になると思

ました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほか、いかがでしょうか。

事務局、どうぞ。お願いします。

○川嶋課長補佐 御議論ありがとうございました。

そういったしましたらば、実際にビタミンDが充足している方に投与した試験を行うことは難しいという御意見もございましたけれども、そのようなものがあるかどうかを確認して、もしあれば提出するように求めたいと思いますけれども、いかがでございますでしょうか。

○頭金座長 松井先生、それでよろしいですか。

(松井専門委員より同意の意思表示あり)

○頭金座長 では、ほかの先生方もよろしいでしょうか。事務局からベースライン値が充足しているといえますか、健常な方でのデータをまず探してくださいという資料の要請をしたいということですが、これでよろしいでしょうか。

では、事務局、そのようにお願いいたします。

○川嶋課長補佐 承知いたしました。

○頭金座長 それでは、その点については改めて資料を提出いただくようお願いいたします。

では、次に進みたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○川嶋課長補佐 それでは、机上配付資料1、宇佐見専門委員の御意見を御覧いただければと思います。

以下の補足資料の提出を依頼することについて御検討をお願いしますという御意見でございますが、枠組みでございますが、25(OH)D₃を継続的に血中25(OH)D₃が有意に増加する程度の量で摂取した後、その摂取を中止した場合、上昇していた血中25(OH)D₃濃度が摂取中止時のレベルから変化することが考えられる。この血中25(OH)D₃濃度の増減について、1 摂取中止時のレベルからの増減の程度（急激に増減することはないか、摂取以前のレベル未満まで低下することはないか等）、2 摂取以前のレベルに復するまでの期間について見解を提出すること、とございます。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、御意見いただきました宇佐見先生から補足の説明がありましたらお願いいたします。

○宇佐見専門委員 宇佐見です。

結局、医薬品としての使用とは異なり、摂取している人が自由にやめられるということなので、やめたときにどういう変化が起きるかということ調べておいたほうが良いので

はないかということです。

今日の参考資料1の19ページの6. の回答で、摂取開始前と16週間後以外のデータはないという返答をされているので、回答がないという気もしますが、北條先生が動物実験のデータを見つけてくださった資料62を見てください。社内資料の90日の毒性試験です。

その中に7-4のExposure control evaluationというものがあります。黄色のマーカーの最後のほうにUpon cessation of treatment, 250HD3 plasma levels fall considerably even below the pre-dose values or the concurrent control levels. と書いてありますように、250HD3の血中濃度が摂取以前のレベルまで下がってしまう可能性があるということで、やはりヒトのデータはあったほうがよいだろうということです。詳しく見るには7-5のpathologyの上を書いてありますように、710ページ中の404ページになるのですが、そのTable 49にコントロールの値が。

○頭金座長 資料62のどこでしょうか。

○宇佐見専門委員 405ページでTable 49でcontrolの値を見ますと、predoseとend of recoveryであまり差がないのですけれども、さらに下へ行っていただいて。

○川嶋課長補佐 宇佐見先生、ページは405/707でよろしいですか。

○宇佐見専門委員 710ページ中の405ページが今言ったところで、Table 53、54は中間群でrecoveryがありませんが、Table 55の高用量群でpredoseとend of recoveryを見ていただくと、雄雌ともにend of recoveryのほうが下がっています。Table 60にD3の血中濃度があるのですが、高用量群でも上がっているように、25(OH)Dだけがやめたときに下がるという結果があるので、ヒトではどうなのかを調べたほうがいいという気がしているところです。

○頭金座長 ありがとうございます。

いわゆるリバウンドについてラットのデータだとそれを示唆するようなデータが示されているということですね。宇佐見先生としてはヒトでの摂取を中止した場合のデータが必要ではないかという御意見かと思いますが、ほかの先生方から今の宇佐見先生の御意見についてコメントがありましたらお願いいたします。

特にございませんでしょうか。

そうしたら、25(OH)D₃の摂取を中止した場合の血中の25(OH)D₃の濃度の増減に関して、特にヒトでの増減に関しての資料の提出を要請者に求めるということでもよろしいですか。

ありがとうございます。

事務局、これは要請可能ですか。

○川嶋課長補佐 ありがとうございます。

今の御趣旨を踏まえまして、指定等要請者に資料の求めはしたいと思います。

あと、先ほどのところに戻って恐縮でございますけれども、ベースラインが充足している方に投与した試験の成績についての資料を求める際には、もしこれがない場合には今回頂いている補足資料の要請者の説明について補足をしてもらうように併せて求めたいと思

っております。

以上でございます。

○頭金座長 上西先生から、表4については変動幅のデータも含めて考察してほしいということだったので、それもお伝えいただければと思います。

そのほか、この回答書につきまして要請者に追加で確認を求める事項はございませんでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 この申請は9歳以上となっているのですが、先ほどの表4のデータは成人のデータが多いと思うのですが、日本の場合は食事摂取基準の耐容上限量も成人と小児では2倍以上違いますので、そのことについてどう考えているのか、後でも摂取量のところから出てくると思うのですが、そういうところも聞いていただければと思います。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

今の石見先生の御意見でございますけれども、乳児、小児、妊婦等に対しまして、ヒトが25(OH)D₃を摂取した場合の資料については既に提出を求めています。その回答は令和元年5月に提出されておりますけれども、その中で乳児、小児、妊婦について25(OH)D₃を投与した資料の入手はできませんでしたという回答でございました。

以上です。

○石見専門委員 ありがとうございます。時間がたっていますのでちょっと気にはなりますけれども、承知しました。

○頭金座長 松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 確認したいのですが、今回の25-ヒドロキシコレカルシフェロールの対象ですが、9歳以上という制限はないですよね。

○川嶋課長補佐 今般評価の依頼を受けております本品につきましては、年齢の制限はございません。

○松井専門委員 だから、先ほどのオーストラリアの話とはちょっと違っているというところに注目しておく必要があると思います。

○川嶋課長補佐 そのとおりでございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、この回答書につきまして御意見がありましたらお願いいたします。

松井先生、どうぞ。

○松井専門委員 先ほどの続きですけれども、たしかオーストラリアのComplementary Medicinesの場合は9歳以上になっていますよね。今回そういう制限がないのはどうしてなのかという聞き方もあると思います。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

使用基準というものがございます。この後摂取量推計のところでも御覧いただきますし、先ほど御確認いただいたとおりでございますけれども、使用基準は食品に対する使用基準

でございますので、摂取する対象者を規定するものではございませんので、今回は添加物としての指定の要請でございまして、そういう意味で年齢の制限はないということになるということでございます。

○松井専門委員 了解しました。

○頭金座長 リスク評価ですので、今はこの剤自体のリスク評価になるということだと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、今申し上げた2点につきまして、申請者に資料の提出をお願いしたいと思います。

それでは、次に進みたいと思います。

事務局から資料2について説明をしてください。

○川嶋課長補佐 それでは、資料2、評価書案の59ページ、「3. 毒性」のところを御覧いただきたいと思います。

59ページの2行目、(1) 遺伝毒性につきましては、6行目、表10の試験成績のとおりでございまして、試験結果はいずれも陰性でございました。

10行目、本日御欠席の伊吹専門委員から、25(OH)D₃の遺伝毒性に関する社内資料【67】～【70】の確認、並びにPubMedでの検索では該当論文は見つからなかったことより、評価書案記載の遺伝毒性について特段問題となる遺伝毒性はないという記載案で問題ないかと考えますとの御意見をいただいております。

60ページにお進みいただきまして、1行目、(2) 急性毒性につきましては、5行目の表11の試験成績のとおりでございまして、LD₅₀はいずれも最大用量より大でございました。

7行目、(3) 反復投与毒性でございしますが、亜急性毒性試験の結果が提出されております。9行目、①ラット90日間反復経口投与及び28日間回復性試験につきましては、61ページの15行目、病理組織学的検査の結果、腎臓において、20µg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で石灰沈着及び腎盂腎炎、20µg/kg 体重/日以上投与群の雌で尿路上皮の過形成、そのほか、卵巣の間質細胞の肥大（軽度）が20µg/kg 体重/日以上投与群に認められております。

62ページの7行目の「事務局より」でございまして、腎臓の石灰沈着について毒性所見と考えるか。また、腎盂腎炎、尿路上皮の過形成につきましては、適応性変化または石灰沈着の二次的作用であり、毒性学的意義はないとすべきか御確認をお願いいたしまして、高須専門委員と梅村専門委員から御意見をいただいておりますので確認いただきたいと思っております。

さらにその下の「事務局より」でございしますが、いただいた御意見を踏まえまして、本ワーキンググループとしては、認められた所見は毒性所見ではないと判断し、最高用量をNOAELとした旨を記載しており、判断の理由の補充をいたしましたのでその確認をお願いし、63ページのとおり、高須専門委員から事前の御意見をいただいております。

ワーキンググループの判断の結論の部分でございしますが、62ページの4行目、「いずれも

25(OH)D₃の毒性所見ではないと判断し、本試験における25(OH)D₃のNOAELを本試験の最高用量である180µg/kg 体重/日と判断した」とさせていただきます。

63ページの2行目、②ラット6か月間反復経口投与試験につきましては、64ページの3行目、表14のとおり病理組織所見が認められております。

22行目の「事務局より」でございますが、雄で認められた尿結石及び雌で認められた腎臓石灰沈着について、毒性学的意義のある有害影響として取るか否か御確認をお願いしており、高須専門委員から事前の御意見をいただいております。

結論の部分でございますが、20行目、「毒性所見ではないと判断し、本試験におけるNOAELは、最高用量である120µg/kg 体重/日と判断した」とさせていただきます。

65ページにお進みいただきまして、2行目、(4)発がん性につきましては、遺伝子改変動物を用いまして皮下投与した試験でございます。25行目の枠囲み内、「事務局より」でございますが、提出されましたこの発がん性試験は参考資料とすべきか御確認をお願いしております。66ページの枠囲み内でございますが、高須専門委員から事前に御意見をいただいております。

66ページ2行目、(5)生殖発生毒性試験でございます。①ラット生殖毒性試験につきましては、67ページの1行目、「親動物に対する一般毒性及び生殖毒性に係るNOAELを本試験の最高用量である40µg/kg 体重/日と判断した」とさせていただきます。

4行目、②ラット発生毒性試験につきましては、25行目、「母動物に対する一般状態並びに生殖及び胎児の発生に係るNOAELは本試験の最高用量の40µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した」とさせていただきます。

29行目、③ラット発生毒性試験につきましては、68ページの9行目、「本試験における胎児の発生に係るNOAELは60µg/kg 体重/日であり、催奇形性は認められないと判断した」とさせていただきます。

12行目、④ラット周産期及び授乳期投与試験につきましては、25行目、「雌親動物に対する一般状態並びに生殖及び児動物の発生並びに発育に係るNOAELを本試験の最高用量である60µg/kg 体重/日と判断した」としております。

29行目、⑤ウサギ発生毒性試験につきましては、69ページの1行目、25µg/kg 体重/日以上の投与群で、胎児の骨格異常の発生率が有意に増加しております。10行目、25µg/kg 体重/日以上の投与用量でウサギの胎児に誘発された骨格奇形については、ウサギがビタミンD₃に対する感受性が高く、要求量以上のカルシウムを吸収して高カルシウム血症となる特性を有する動物種であるためと考えるが、留意する必要があると考えたとしております。

発生毒性につきましては、宇佐見専門委員から事前に評価書本文の修正の御意見をいただき、それを反映させていただいております。資料に反映できておりませんが、ウサギ発生毒性試験のNOAELについて宇佐見専門委員から事前の御意見をいただいております。後ほど確認いただきたいと思います。

15行目、(6)アレルギー性については試験成績は提出されてございません。

説明は以上でございます。

○頭金座長 どうもありがとうございます。

それでは、毒性試験につきまして順に御議論いただきたいと思います。

59ページから3. 毒性試験になります。まず遺伝毒性ですが、本日御欠席の伊吹専門委員からは、遺伝毒性については特段問題となるものはないという記載案で問題ないと考えますとコメントをいただいておりますけれども、遺伝毒性に関しまして何か御意見がありましたらお願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、次に急性毒性が60ページにありますけれども、これは特に問題ないでしょうか。高須先生、梅村先生、よろしいですか。

○梅村専門委員 特に問題ないと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

では、次に60ページの(3) 反復投与毒性なのですけれども、これにつきましては、ラットの90日間反復投与試験で見られた腎臓の石灰沈着とか腎盂腎炎、尿路上皮の過形成及び卵巣の間質細胞の肥大が60ページに書かれております。また、ラットの6か月間反復投与試験で腎臓の石灰沈着及び尿結石が観察されているのですけれども、これにつきまして、高須先生、梅村先生から62ページの四角囲みの中で御意見をいただいています。基本的には有害影響としないと考えるという御意見かと思っておりますけれども、まず高須先生、補足の説明等ありましたらお願いいたします。

○高須専門委員 高須です。

それでは、少し御説明させていただきたいと思います。

この反復投与試験なのですが、①の90日の試験のほうで少し説明させていただくと、ラットに25(OH)D₃を混餌投与した。そのときに、程度、頻度と併せて、メインの変化としては病理組織で見たときに腎臓の腎盂のところに石灰が沈着するというものが投与群で見られてきています。それに加えますと、尿中のカルシウムの排泄量の増加と、血清中のカルシウム値も投与群全てで有意に高値を示すということでもあります。それ以外の腎臓の障害を示唆するような変化ですとか、病理組織学的に腎臓の細胞の壊死とか変性とかというのは結果としては認められていないということでもあります。

メインは腎臓の石灰の沈着になるかと思うのですが、これを毒性所見として取るかどうかということ少し考察しまして、自然発生的なことと言いますと、ラットの腎臓ですと基本的に石灰というのは髄質の境界部位に自然発生的につくことがあります。ただ、今回の試験ですと、そういった場所ではなくてもう少し下のほうの腎盂に石灰がついてくるということなので、この変化は自然発生的な、腎臓に石灰がついてしまう、ラットのそういう変化とは違う変化であろうということがあります。

その一方で、ビタミンD過剰ですとか高カルシウム血症みたいな病態でも腎臓に石灰はついてくるのですが、そういったものですと近位の尿細管とかについてきて、今回の腎盂と

また違う場所についたり、高度になるとびまん性についたりというような腎臓全体についたりというようなことがあるので、そういったものとも違うということが考えられるかなと思います。

ということで、この腎臓の石灰の沈着というのは投与に起因したと考えますが、いわゆる高カルシウム血症とかそういったものに続発した変化ではなくて、尿中の排泄に伴うものではないかなと私としては考えました。

こういった変化が腎臓の障害を伴っていないということと、尿路上皮の過形成とか腎盂腎炎といったものが石灰と関連して少し出ているのですけれども、頻度も程度もとても低いので、こういったものも石灰沈着の二次的な変化です。あと、卵巣の変化はすごく軽度だということなので、こういった出てきた所見というのは、投与に関係しているかもしれませんが、いずれも毒性所見ではないと判断したというのがコメントでありまして、そういったふうに考えたことがコメントのほうに書かれているということになります。

まずは以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、コメントはありますでしょうか。

○梅村専門委員 今、高須先生が丁寧に説明してくれたので、私はそれでよいかと思っています。事前に高須先生とも連絡を取って、この結果の解釈については少し議論を進めたところだったので、高須先生が今説明されたとおりで私は結構かなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

○事務局 座長、失礼します。事務局ですが、吉田委員から挙手がございました。

○頭金座長 吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 吉田でございます。

ありがとうございました。今の高須先生の御説明だと、総論的に石灰沈着には異栄養性と高カルシウムによる2タイプがある。今回の高須先生のお話だと、ほかの臓器には沈着が特にないので、おそらく高カルシウム血症によるものではなくて、何らかの異栄養性の何か障害による石灰沈着が腎盂に出ているという御説明という理解でよろしいでしょうか。まず1つ目です。

○高須専門委員 高カルシウム血症に続発したのではないなどは考えております。腎盂についた原因が、腎盂では細胞障害などは起きていないようで、細胞障害があったところにカルシウムがついたのかというところまでは言えないのですが、尿中のカルシウム値が投与によってどんどん上がっていくので、そういったものに関連したかなとは考えているのですが、高カルシウム血症に続発する変化ではないとは考えております。

○吉田緑委員 続けます。ありがとうございます。上皮正体には異常もございませんし、高カルシウム血症による石灰沈着ではないとは私も思うのですが、そこで、今回10%程度ですが、繰り返し尿中の4週目と8週目と12週目に血液生化学検査、尿検査をされています。尿検査はどうだったかな。血液生化学検査はされていますけれども、8週目程度から雄も雌

も有意に最高用量群では、雌はサブドーズから有意に血中のカルシウムが上がっている。尿中については10倍程度上がっている。これを思いますと、カルシウムの尿中への排泄が促進されている状態があるとなりますと、それは生理的な反応の中であって、アドバースとされないのはなぜかということが1点。

あと、卵巣ですね。これは私も高カルシウム血症は何例か今まで見てきたのですが、卵巣の変化が高カルシウム血症で出るというのは存じ上げないのですが、どうもレポートの中の数字を見ても、対照群が10分の2で最高用量群が10分の9で、確かに程度はマイルドあるいはモデレートというようなものですが、バイラテラルと書いてありますので、両側性に起きています。両側性に起きているということは、投与による影響について、セカンダリーかもしれないけれども、何らかの説明がされていない。

実を申しますと、卵巣の間質腺が増生するものというのは化学物質で結構あるのです。なので、これもアドバースとされなかったのは、されないのであればもう少し丁寧な説明をされないかと、やはり普通に考えますとアドバースだろうというようなことが私からのコメントでございます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

高須先生、梅村先生、いかがでしょうか。

どうぞ。

○高須専門委員 高須です。

尿中のカルシウムに関しては、いわゆる続発するような障害性の変化が血清、尿といったもので出てきていないのでということで、一応アドバースではないという変化と私としては考えました。

卵巣のほうに関しては、程度からそういうふう考えたので、もう少し説明なり考えなりしなければいけないのかなと思います。梅村先生、もし御意見があればお伺いしたいのですが。

○梅村専門委員 卵巣の大家の吉田先生がこれもアドバースではないかとお判断されるのであれば、この変化について毒性影響として判断してきたことが今までなかったのですが、その辺りは高須先生と少し相談しながら、もう一回この解釈は考えてみたいと思っております。吉田先生の御助言もいただければと思っております。

○頭金座長 ありがとうございます。

では、①の試験に関しましてはもう少し記載を詳しくするという方針で、毒性の担当の高須先生、梅村先生にもう一度案を考えていただきたいと思っておりますけれども、それによろしいでしょうか。

吉田先生もそれによろしいですか。ありがとうございます。

同じように、63ページの②のラット6か月間の反復投与毒性試験ですけれども、これにつきましても腎臓の石灰沈着について書かれているのですけれども、これにつきまして高須

先生からも64ページのほうでコメントをいただいていますけれども、追加で何かございますでしょうか。

○高須専門委員 こちらの試験に関しましては、コメントさせていただいたとおりです。これのほうは投与期間が少し長くて、試験自体がちょっと古いのですけれども、一般的な検査と病理の検査をやっていて、起きている変化はさっきの試験と同様に腎臓の腎盂の石灰とか結石が見られたというようなことであります。

全身諸臓器の病理の検査もして、腎臓以外の石灰の沈着とかはないようなので、起きている変化としては基本的には同様だろうと考えておりますが、こちらのほうは血清のカルシウム値とか尿中のカルシウム値までは測っていないというところが実際は気になっているのですが、それは前の試験と少し考慮しながらということで、取りあえずはこういった腎臓の変化は毒性変化ではないと考えましたということです。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

脇先生、どうぞ。

○脇専門参考人 脇でございます。

私は毒性の詳しいことについては承知しないのですが、一般的な臨床医から見ますと、このように特定の所見が常に出ているということは、やはり何らかの投与物質の影響があって、それが機序として細胞毒性なのか、いろいろ尿中、血中のカルシウム濃度を上げて、それへの適応反応であるのか、いろいろあるかもしれないけれども、結果としてはやはり悪い副作用と考えて慎重に対応すべきではないかなと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

梅村先生、コメントはございますでしょうか。

○梅村専門委員 投与に起因する変化であることは確かなのです。ただ、ラットに表れる石灰沈着の毒性学的な判断というのは、今、高須先生が御説明されたとおりかと思います。

○頭金座長 梅村先生も、これは適応反応であって毒性反応と取らなくていいという御判断でしょうか。

○梅村専門委員 そうです。

○頭金座長 ほかの先生方からコメントがありましたらお願いします。

吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 ありがとうございます。

ラットとヒトの腎機能はかなり違うというところも多々ありますし、もう一つは、吸収のところもラットとヒトの違いというのも大分あるというように、たしか松井先生から伺ったことがあるような気がしたと思うのですが、松井先生、吸収あるいは腎機能の種差ということについてももし何か御知見がありましたら、教えていただければありがたいです。総論的なことで結構でございます。

○松井専門委員 具体的に腎機能がどのくらいヒトとラットで違うのかということは存じません。ただ、少なくともカルシウムの要求量はかなり違いますね。それと、先ほどから高須先生からお話が出ていましたように、ラットの場合、コントロールでも腎臓で石灰化が起こるということがよく見られています。実はこれ、ラットの餌というのはリンが過剰気味で、それによって、結石が起こるのですけれども、もともとそういうような素質を持っていますので、これがそのまま人間には当てはまらないだろうなという気はします。

ただ、逆にもう一点だけちょっと気になるのは、脇先生などは臨床医だからお考えかもしれないけれども、腎臓結石というと恐らく痛いのですよね。それ自体は特に何も問題ないかもしれないけれども、そういうような痛みが感じられるということがあるのだったら、やはり有害影響とみなさなければいけないと思いますが、ネズミの場合はそういう評価というのは恐らくできませんので、基本的には高須先生のお考えでよろしいかと思いません。具体的な例を挙げられなくてすみません。

○頭金座長 ありがとうございます。

脇先生、いかがでしょうか。

○脇専門参考人 ありがとうございます。

ヒトでも無症候の腎臓の石灰化というのはエコーでもかなり見られていて、それは腎機能低下には影響しないということで、何らかの原因で石灰化があることはよく遭遇するのですけれども、このラットの場合もそうなのかもしれませんが、ただ、結石はかなりいろいろなパターンがあって、痛みがある場合もあるし、ずっと動かなくてそこで大きくなってしまって水腎症を起こす、腎機能低下を起こすような場合もありますし、様々ですので、やはりできればないほうが望ましいと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

この点に関しまして、毒性の先生方からはこれは毒性所見ではないと判断したということなのですが、これにつきまして何かコメントがございましたらお願いしたいと思います。

横田先生、どうぞ。

○横田専門委員 横田でございます。

今、脇先生のお話を伺っていて、私もちょっとひっかかりました。先ほど、卵巣のほうは投与をやめた後は回復期間終了後回復していたということなので、一過性のことなのかもしれないのですけれども、今、高須先生とかがおっしゃっていらっしゃるように、確かにビタミンD過剰による毒性とは認められないのかもしれないのですが、このもの自体の持つ何かしらの副作用みたいな捉え方もできるのかなという気がちょっとしまして、スルーしてしまうのはちょっとひっかかっておりました。

以上です。

○頭金座長 横田先生もこれは毒性反応と取ったほうが良いというお考えでしょうか。

○横田専門委員 毒性をどういうふうに捉えるのかというところを私自身がよく分かっていないところがあるので、毒性と薬理はちょっと違うのですけれども、薬理の観点から見たらこれは副作用として認めるものかなという気がします。なので、毒性としていいのかどうかは私は判断できません。ごめんなさい。

○頭金座長 何らかのレスポンスが生理反応として出るということはあると思うのですけれども、それを適応反応と解釈する場合もあるわけですよね。これは適応反応を超えて、有害性があると判断するのかどうかという点が毒性反応として取るかどうかの分かれになるのかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○横田専門委員 これは投与期間が90日とかで、6か月間の反復もありますけれども、先ほどの90日間でしたが、ラットの一生に対してどのぐらいの期間なのか。それで、これはサプリメントではなくて食品添加物ですから、ずっと摂り続ける可能性もあるので、それを考えたときに、何らかの作用が出るのは当然なのでしょうけれども、それをもうちょっと気にしたほうがいいのかという気がしているのですが、全然サイエンティフィックな言い方でなくて申し訳ございません。

○頭金座長 ありがとうございます。

ほかの先生方から何か御意見がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○池田評価専門職 事務局、池田でございます。

今、①、②の毒性について御議論いただいているかと思えます。先ほど①につきまして、卵巣の記載に関する指摘がありまして、先ほどご担当の高須先生、梅村先生に文案等を考えていただくという話があったかと思えます。

②につきましては、投与期間等は違いますが、①の記載について毒性影響と取るのかですとか、そういったところを改めて細かく書いていただく予定と御発言があったかと思えますので、少し変わるようでしたら、②につきましてもそこを改めていただいて、その上で、この試験はどう考えるのかというのはいかがでしょうか。また、添加物としてどうリスク評価をしていくのかという点については、食品健康影響評価は今後の議論になりますけれども、そこでどのように毒性の試験結果を、栄養成分関連添加物ですとヒトの知見を基本とするというのが指針にありますけれども、その試験結果も踏まえてどのようにこの添加物を評価していくかというところは、最終的に総合的に検討いただくところがありますので、そこできちんと今御指摘いただいたところは書けるようにしていただければと考えているところでございます。

①、②につきましては以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

①も毒性の先生方に文案を再検討していただくということになりましたので、②につきましても①と関連しているかと思えますので、これにつきましてももう一度毒性の先生方で文案を御検討いただけますでしょうか。

○梅村専門委員 承知しました。

○頭金座長 ありがとうございます。

吉田先生、どうぞ。

○吉田緑委員 よろしく願いいたします。

横田先生の御質問に関しまして、ラットは大体発がん性試験の場合は2年飼育いたしますので、それに比べたら90日というのは結構いいアダルトになるぐらいまでなのです。ただ、この13週というのは非常に必要な期間でございまして、体重も餌も非常に目覚ましく伸びますので、ラットの毒性試験におきまして、私は90日の毒性試験というのは非常に重要な試験であると思います。90日で丁寧に見ることによって、ある意味ではその後のクロニックな6か月、あるいは1年投与してもどういう変化が出るかというのは大体見えてくるというのが多分毒性をやっている方の基本的な共通点だと思えます。今回はGLPあるいはガイドラインにほぼ即したような試験で行われておりますので、全て個別別データも出ておりますし、高須先生に丁寧に御覧になっていただきましたけれども、このように御覧になっていただければ大体のところは見えてくるのかなと思っております。

また、実を申しますと、ラットはヒトとは名前は一緒なのですが、メカニズムが全く違うchronic progressive nephropathyというものが特に雄でかなり高頻度に出てまいりますので、これによって腎毒性が非常に見えにくくなるということもありますので、むしろ90日でしっかり腎毒性の芽を見つけていただくというのが一番いいのかなと私は思っております。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、どうぞ。

○宇佐見専門委員 書き方についてです。表14がありますが、今まではNOAELの根拠にするようなものを表にして、根拠にならないようなものは他の所見というように文章で書いていたと思うのですが、栄養関連だからこういう書き方になっているのですかと言うことです。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

その点を含めまして、今後また評価書を仕上げていく段階で検討させていただきます。ありがとうございました。

○頭金座長 それでは、吉田緑先生からのコメントもございましたので、②も毒性の先生方にもう一度御検討いただければと思います。

では、次に進みたいと思います。65ページ、発がん性の試験になりますが、これは遺伝子改変動物を利用した試験ですので、参考資料としてはいかがかというようなことなのですけれども、これにつきましてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

どうぞ。

○梅村専門委員 これは高須先生のおっしゃるとおりで、もちろんこれはトランスジェニックですし、投与も皮下投与なので評価には適していないかと思いますが、ほかに発がん性試験は行われていませんし、このrasH2マウスを使った発がん性試験というのは医薬品等では評価に使われているというような背景もありますし、参考資料でちょうどいいのではないかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

発がん性試験はこの試験しかございませんけれども、参考資料として必要に応じて参照するという扱いにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

では、次に66ページの(5)生殖発生毒性試験ですけれども、これにつきましては68ページの29行目の⑤ウサギ発生毒性試験で見られております25 μ g/kg 体重/日で見られた骨格異常につきまして、69ページの13行目に「留意する必要があると考えた」と記載しております。まずこれにつきまして、宇佐見先生から御意見をいただいているのでしょうか。

○宇佐見専門委員 この書き方だと、留意する必要というのはどうとでも取れるような書き方になっているのですけれども、ウサギはD₃に対する感受性が高すぎるので注意しなければいけないという話になってくると、ウサギを選んだこと自体が正しいのかという話になってしまって、さっきのトランスジェニックではないですけれども、動物種の選択が正しくないため参考資料になってしまうのではないかと思います。そうではなくて、ウサギは短期間でも高カルシウム血症になってしまうような動物だから、動物での短い妊娠期間の間に高カルシウム血症になったとき出る影響を示す結果としても見る事が出来ると思います。そこで、ここでは取りあえず留意する必要があると考えておいて、ヒトでの実験などを参考にしながらこれをどう解釈するかということで、取りあえずこんな書き方でよいと思います。

それから、今日気がついたのですけれども、肥料・飼料でこの剤をもう評価しているのですけれども、資料26で、対象外物評価としてカルシフェロールをやっていて、その中の発生毒性試験に参考データとしてウサギとブタのD₃を投与したものが載っています。今回の評価では食品添加物として直接ヒトが摂取するものなので、より注意した評価が必要ではないかということで、この資料もカバーしていますという意味で、この資料26に入っているもので適当なものは参考資料として入れておいたほうがよいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

北條先生、いかがでしょうか。

○北條専門参考人 北條です。

私としては、ウサギのデータとしては、仮に高カルシウム血症になりやすいような妊婦さんがこの化合物を摂取した場合に、骨格に異常を起こしやすいということを一応要注意事項として把握しておく必要があるのではないかということで、こういった書き方が適切ではないかと思っておりました。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

先ほど宇佐見先生から動物用医薬品の飼料添加物の評価書で引用しているデータをこちらにも参考資料として載せてはいかがかという御意見があったのですが、北條先生、これについていかがでしょうか。

○北條専門参考人 ウサギ特有の高カルシウム血症というのを強調する意味ではよろしいかと思うのですけれども、今回は食品添加物としてヒトが直接摂取するという事なので、ブタとの比較を載せたところでそれほど説得力はないかなと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、どうですか。

○宇佐見専門委員 ブタとの比較ではなくて、資料26の対象外物質というのもヒトの健康影響を考えた上で評価しているわけで、それと同等以上のことをしているという意味で、その資料をカバーしておいたほうがいいのかという話です。その資料を使おうというのではなくて、単に参考資料として見ましたという意味です。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

今の宇佐見先生の御意見につきましては、また後ほど宇佐見先生、北條先生とも相談させていただきます。盛り込むかどうかまた次回御確認をいただきたいと思います。

以上です。

○頭金座長 分かりました。では、参考資料を入れるかどうかは、もう一度事務局と相談してください。

それから、この試験から発生毒性、催奇形性に係るNOELは取れるかということなのですが、宇佐見先生、北條先生、これについて何か御意見がありましたらお願いいたします。

○宇佐見専門委員 宇佐見です。

25 μ gがNOELでいいと思います。

○頭金座長 北條先生、いかがですか。

○北條専門参考人 宇佐見先生、今のは25 μ g以上でウサギの胎児に奇形が出ておりますので、胎児に対しては5 μ gがNOELかと思います。あとは、母動物についてはこの試験の最高用量である50 μ gがNOELという結論になるかと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

宇佐見先生、それでよろしいですか。

○宇佐見専門委員 すみません。間違えました。数字を見るとついその数字を言ってしまう癖があって、いつも間違えてしまうのです。

他に気になっているのは、先程の参考資料とかという話の考えの基にもなっているのですけれども、ここでウサギは高カルシウム血症となる特性を有すると言いながら、この試

験では、ウサギの血中のカルシウム濃度とかは測っていないのです。だから、このデータに関して、親動物に対するNOAELが最高用量でいいのかなという懸念はあるのです。その辺が外挿するときも本当は重要なところだと思います。NOAELとしては、北條先生もおっしゃっていたように5でいいと思います。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、これにつきましては、胎児に対して5 μ gというNOAELが取れるということにしたいと思います。

そのほか、毒性について評価書案を修正すべき点がありましたら、御指摘をお願いいたします。

よろしいでしょうか。

では、反復投与毒性試験と生殖発生毒性試験について追加で検討いただく事項はありましたけれども、これにつきましては、関係する先生方、よろしくをお願いいたします。

事務局、時間が大分過ぎてしまったのですけれども、次の一日摂取量のほうに行きますか。

○川嶋課長補佐 それでは、70ページを御覧いただきたいと思います。

「Ⅲ. 一日摂取量の推計等」でございまして、70ページの3行目の「事務局より」でございまして。一日摂取量の推計につきましては、栄養指針に沿いまして、1. 使用対象食品の喫食量に添加物の使用量を乗じて求める摂取量、2. といたしましてバックグラウンドとして食品等から摂取する量を記載し、さらに3. 日光ばく露による体内での合成量の順に記載しております。

(2) といたしまして、なお、乳児・小児等の特定の集団に関する摂取量推計は、ヒト知見で提出された資料の範囲等も踏まえ、乳児・小児等に対しても食品健康影響評価が可能か否かの検討も含め、必要に応じて検討したいと考えております。

この点につきまして、石見専門委員から、3～17歳の未成年者の中には、ビタミンDを含む食品やサプリメントを摂取しているケースがあります。主として親が子供にビタミンDを含む食品を摂取させています。小児のビタミンD過剰摂取について検討する必要があると考えますという御意見をいただいております。

御欠席の瀧本専門委員から、小児については石見先生のコメントに同意です。また、授乳婦が摂取した場合に母乳に分泌されるとの報告もあるので、母乳栄養児についても検討してはいかがでしょうかとの御意見をいただきました。

石見専門委員から、乳児は母乳からの摂取が問題となりますが、小児は親がサプリメントとして与える実態が明らかになっており、両者は別途評価する必要があると考えますとの御意見をいただいております。

それでは、71ページの2行目、「1. 使用基準策定後の添加物由来の25(OH)D₃の摂取量」、(1)は通常の食品形態の食品からの摂取量でございまして。14行目にございまして、表21のとおり、国民健康・栄養調査における当該食品類の食品群別摂取量に使用基準案の上限値を乗

じまして、添加物由来の25(OH)D₃の一日摂取量を国民全体（1歳以上）について、6.50μg/人/日と推計いたしました。

72ページの3行目の「事務局より」でございますが、柴田専門委員から妥当である、石見専門委員から特段の問題はないと考えますとの御意見をいただいております。

5行目、(2) カプセル・錠剤等通常の食品形態でない食品からの摂取量につきまして、指定等要請者は、73ページの2行目でございます。現在一日に摂取する重量が約100～300mg程度であるビタミンDを配合したサプリメントが流通している。指定後はビタミンDから25(OH)D₃への代替が想定されるため、使用基準案の上限値まで25(OH)D₃を使用したサプリメントを一日200mg摂取した場合を想定し、一日摂取量は10μg/人/日と推計したとされております。

7行目の「事務局より」でございますが、指定等要請者の推計は妥当でございましょうか。あるいは、現在、ビタミンDのサプリメントとして流通しているものの重量を参考に、300mgの重量のサプリメントを摂取すると想定した推計が妥当でしょうかとの論点を挙げさせていただいております。柴田専門委員、石見専門委員、瀧本専門委員から御意見をいただいております。御欠席の瀧本専門委員は、石見先生のコメントに同意ですという御意見でございます。

「2. バックグラウンドとして食品等から摂取する量」でございまして、74ページの3行目、(1) 25(OH)D₃でございますが、本ワーキンググループといたしましては、1.25μg/人/日と推計しております。

76ページの「事務局より」でございますが、柴田専門委員から妥当である、石見先生から特に問題と考えます、本日の御欠席の瀧本専門委員は問題ございませんとの御意見をいただいております。

2行目、ビタミンDにつきましては、3行目から国民健康・栄養調査に記載されている結果、6行目からは全国4地域において4季節4日間にわたって半秤量式食事記録が取られた調査の結果、16行目から栗原らによる簡易型自記式食事歴法質問表を用いた結果、21行目から西脇らによる自記式食事歴法質問票を用いた結果とございます。

77ページの5行目でございますが、本ワーキンググループとしては、報告された摂取量のうち、中央値としては栗原らの12.2μg/日が最大ではあるものの、ビタミンDの摂取量は、調査期間等により誤差が生じやすいと考えられることから、1年にわたり各季節4日間ずつの食事を半秤量式食事記録の法の結果に基づき、その結果の中央値のうち最大である11.2μg/日をビタミンDの摂取量と推定しております。

柴田専門委員から妥当である、石見専門委員からは妥当であると考えます、本日御欠席の瀧本専門委員から問題ございませんとの御意見をいただいております。

13行目、「3. 日光ばく露による体内での合成量」につきましては、指定等要請者は、皮膚で生合成される量が測定されております神戸市の報告に、那覇市の紫外線量の比を用いまして、約21.5μg/日と推計しております。

本ワーキンググループといたしましても、最大21.5 μ g/人/日と推計したとしております。

78ページの1行目の枠囲みでございまして、石見専門委員から日光ばく露も考慮する必要があるとの御意見をいただき、瀧本専門委員からも石見専門委員のコメントに同意ですとの御意見をいただいております。

3行目、「4. 一日摂取量の推計等のまとめ」でございまして、「事務局より」とございまして、(1)は25(OH)D₃の摂取量へのビタミンD₃の変換について、変換した上で25(OH)D₃摂取量と合計して考えることは可能でしょうか。その場合にはどのような変換係数を用いることが適切でしょうかという論点を挙げさせていただいております。

(2)といたしましては、仮に変換係数を3分の1とした場合に、79ページになりますけれども、下表のとおり計算しており、計算式及び変換係数について御確認をお願いしたいと思います。

なお、この点、御確認いただけましたら、別途項を設けて当該相当量について記載してはどうかと考えております。

柴田専門委員、松井

専門委員、瀧本専門委員、石見専門委員から御意見をいただいております。欠席の瀧本専門委員から、松井先生のコメントにありますとおり、25(OH)D₃相当量の一日推計だけではなく、ビタミンDとしての推計もあったほうが食事摂取基準との比較もできてよいのではないかと思われました。25(OH)D₃相当量の推計方法は本内容で結構ですという御意見をいただいております。

以上でございまして、時間がございませんので、もし差し支えなければ、4.のところだけでも時間のあります限り御意見をいただければなと思っております。

以上でございまして。

○頭金座長 ありがとうございます。

事務局がおっしゃったのは、78ページの4.の一日摂取量推計等のまとめのところですね。

○川嶋課長補佐 そのとおりでございまして。

○頭金座長 ここにつきまして御意見をいただければと思います。ビタミンD₃の摂取量を25(OH)D₃の摂取量に変換することができるかどうか。変換する場合、変換係数として3分の1という値を使うのが妥当かどうかにつきまして御意見をお願いしたいと思うのですけれども、まず柴田先生から御意見がありましたらお願いいたします。

○柴田専門委員 柴田です。

3分の1というのは、先ほど松井先生からも御指摘があったとおりなのですが、食事摂取基準でビタミンA活性効率のときに β カロテンとかほかのカロテン関係もかなり大胆な数字を出しているわけですよ。とにかく数字を出さないと議論してもらえないので、数字を出してみたということだと思います。ただ、取りあえず3分の1として計算するところなる。これを1.5~5とか出してしまったら計算できなくなってしまうので、食事摂取基準のビタミンA活性効率の計算みたいにするという考え方はよろしいと思います。取りあえず

3倍、だから3分の1として計算してもいいのではないかなと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

松井先生、いかがでしょうか。

○松井専門委員 これは先ほど議論していただきましたが、Gomezらの論文がありますので、本当に3でいいのかと。とにかくビタミンDの栄養状態がいい場合は、その係数はもっと増える。D₃に対する25(OH)Dの濃度上昇はもうちょっと増えるのではないかと思います。ですから、それについては先ほどの議論どおり、もうちょっと慎重に検討していただければありがたいと思います。

それと、有害影響の知見の解釈でばく露量をDから25(OH)Dに変換するのか、25(OH)DからビタミンDに変換するかなのですけれども、これは有害影響試験によるとと思います。例えば25(OH)Dの有害影響試験が多かったら、Dを25(OH)Dに変換するということも考えられますし、逆に25(OH)Dの有害影響の試験結果が少ないのであれば、Dの有害影響の試験結果を使わざるを得ない。これはかなりたくさんあると思います。そうなりますと、逆の変換をする。25(OH)DからDの変換をする。どちらにしろ、総量でばく露評価を行うことが重要だと思います。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

石見先生からも御意見をいただいておりますけれども、御説明いただけますでしょうか。

○石見専門委員 今の松井先生の御意見に賛同いたします。先ほど回答書のところで本当に変換係数が3でいいのかというところで議論して、結果としては欠乏の方たちのデータを基にしているので、もう少し正常の方では値が違わないかという議論がありましたので、そこでもう一回データを細かく見てから対応したほうがよろしいかと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

先生方のお話をお聞きすると、ビタミンDと25(OH)D₃の摂取量を合算して摂取量を推定するのはいいけれども、変換係数に関しましては、先ほどの相対効力の回答を待ってからもう一度検討したほうがいいのではないかという御意見かと思えます。そのほか、先生方から御意見がありましたらお願いいたします。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

御意見ありがとうございます。いただいた御意見を踏まえまして、またこのまとめの部分については次回以降案を作出していきたいと思っております。

以上でございます。

○頭金座長 それでは、摂取量については、時間が十分取れずに4.のところしか議論しませんでしたけれども、事務局、これについては次回以降またもう一度議論することでもよろしいですか。

○川嶋課長補佐 事務局でございます。

今のまとめのところもそうですが、次回以降改めて御確認をいただきたいと思っております。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

それでは、次の机上配付資料9についての説明を事務局からしていただくところに進んでよろしいですか。

○川嶋課長補佐 机上配付資料9は本日御欠席の林専門参考人からいただいた御意見でございますので、事務局のほうから御紹介をさせていただきます。

臨床医としての立場から以下に幾つか意見を述べます。

ビタミンDと呼ばれていますが、内分泌学の分野では「ビタミン」ではなく「ホルモン」として扱われています。明らかな生理活性物質であるということです。

日本人は世界的に見ても体内のビタミンD量が少ない（乏しい）ということは事実です。ビタミンDが足りているかどうかは25(OH)Dを測定することで評価され、これが20ng/mL未満であればビタミンD不足と判断するというのが大まかなコンセンサスです。高齢者や骨代謝異常がありそうな患者さんの採血をすると、25(OH)Dはほとんどの方で20ng/mL未満です。

ビタミンD不足の人に対しては、現状では「ビタミンDのサプリメントを飲んでください。1日1,000単位です。どのメーカーでも構いません」とお話ししています。これで大体20ng/mL以上になります。天然型ビタミンDは医師の処方薬としては存在せず、処方薬として存在する1,25(OH)₂D（活性型ビタミンD）を飲んでも血中カルシウムが上がって腎障害が起きるばかりでビタミンDが足りているかどうかの指標である血中25(OH)Dの濃度は増えません。

「日本人はビタミンD不足だ、もっとビタミンDを摂るべきだ、それには天然型ビタミンDよりも25(OH)Dのほうが効率がよい」という主張は間違いではないと思います。ここで微妙だと思うのが、天然型ビタミンDは文字どおり「ビタミン」なのでしょうが、1,25(OH)₂D（活性型ビタミンD）は明らかな生理活性物質なので「ホルモン」とみなすべきで、25(OH)Dは（多分）両者の中間ということです。ホルモンとみなすこともできなくはない25(OH)Dをサプリメントではなくて食品添加物として多くの人に無自覚的に摂取させることは、果たして妥当なのかどうか。

あくまでも個人的な意見ですが、同じ「ビタミン」の名がついているからということで、ビタミンAやCと同じような感じで毒性や上限量や許容量を論じることは、ビタミンDにはそぐわないと思います。以前に頂いた各種文献を読んだときにも述べましたが、25(OH)Dを意図的に長期にわたり服用したときの人体に対する安全性や許容量や上限については、ほとんど分かっていないのではないのでしょうか。

以上でございます。

○頭金座長 ありがとうございます。食品健康影響評価の議論において留意すべき御意見だったと思います。

同様の御意見はこれまでのワーキンググループでも先生方から出ていると思いますけれども、何かコメントはございますでしょうか。

石見先生、どうぞ。

○石見専門委員 林先生の御意見に賛同いたします。血中の25(OH)Dが低い方、いわゆる不足している方、欠乏している方は、25(OH)Dを直接摂取すると腎臓で1,25(OH)₂Dになってホルモンの作用を示しますので、食品というよりは極めて医薬品に近い物質なのかなと考えます。

以上です。

○頭金座長 ありがとうございます。

そのほか、御意見がありましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、そのほか、評価書案につきましてコメント等ございましたらお願いいたします。

ありがとうございます。

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

ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をしてください。

○川嶋課長補佐 事務局です。

必要な資料の整理ができ次第、改めて御審議をお願いしたいと考えております。

以上です。

○頭金座長 それでは、議事「(3) その他」に移りたいと思います。全般を通じてでも結構ですけれども、何かございましたらお願いいたします。よろしいでしょうか。

特になければ、座長の不手際でちょっと時間をオーバーしてしまいましたけれども、本日の栄養成分関連添加物ワーキンググループを終了したいと思います。

事務局から次回の予定等について何かありますか。

○川嶋課長補佐 事務局です。

次回については、日程等が決まり次第御連絡させていただきます。

以上です。

○頭金座長 それでは、以上をもちまして、第14回「栄養成分関連添加物ワーキンググループ」を閉会といたします。どうもありがとうございました。